



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YAŞLI SIÇANLARDA İLİMLİ YÜZME EGZERSİZİNİN  
ÖĞRENME-BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ VE SİRTUİN-1'İN  
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**Ülker TUNCA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Mustafa SAYGIN**

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2018-6710 proje numarası ile  
desteklenmiştir.**

**Tez. No: 162**

**ISPARTA-2019**

## KABUL ve ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/01/2019

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa SAYGIN  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp  
Bilimleri Bölümü Fizyoloji ABD

Üye : Doç. Dr. Nurhan GÜMRAL  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp  
Bilimleri Bölümü Fizyoloji ABD

Üye : Doç. Dr. Gökhan CESUR  
Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp  
Bilimleri Bölümü Fizyoloji ABD

ONAY: Bu yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

**“Yaşlı sıçanlarda ılımlı yüzme egzersizinin öğrenme-bellek üzerine etkisi ve Sirtuin-1’in rolünün araştırılması”** adlı Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Ülker TUNCA

Danışman

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

## ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda 2015-2018 yılları arasında yüksek lisans eğitimim süresince bana her konuda desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa SAYGIN'a, araştırma laboratuvarlarında uzun uğraşlarda destek olan Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini hissettiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli vakitlerini ayırıp yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarım Anabilim Dalı Öğretim Üyelerimiz Doç. Dr. Nurhan GÜMRAL'a, Öğr. Gör. Dr. Rahime ASLANKOÇ'a,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, dostluklarından onur duyduğum, uyum içinde çalıştığım, bilgi ve becerileriyle eğitimimiz süresince katkıları olan Arş. Gör. Oğuzhan KAVRIK, Doktora Öğrencisi Arzu YALÇIN'a,

Eğitim sürecinde her türlü desteği sağlayan SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü çalışanları'na, çalışmama verdikleri destekleri için SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Ayrıca bu zor süreçte her zaman en büyük destek ve moral kaynağım, büyük fedakârlıklarla beni yetiştirip bu günlere getiren, maddi, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

Saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum...

**Ülker TUNCA**

**Isparta, 2019.**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. DEMANS .....	4
2.2. ÖĞRENME – BELLEK.....	6
2.2.1. TANIM.....	6
2.2.2. Kısa Süreli Bellek .....	7
2.2.3. Uzun Süreli Bellek.....	7
2.2.3.1. Deklaratif (Eksplisit) Bellek .....	7
2.2.3.2. Non-Deklaratif (İmplicit) Bellek.....	8
2.2.4. Öğrenme-Bellek ve Sinaptik Plastisite .....	9
2.2.5. Sirtuin-1 Proteini ve Öğrenme-Bellek Üzerine Etkinliği .....	15
2.2.5.1. Sirtuin-1 Proteini .....	15
2.2.5.2. Sirtuinlerin Yapısı .....	16
2.2.5.3. Sirtuin-1 ve Fonksiyonu .....	17
2.2.5. Hipokampus .....	19
2.3. YAŞLANMA .....	20
2.3.1. Tanımı.....	20
2.3.2. Yaşlanma Teorileri .....	21
2.3.3. Yaşlanma - Bellek.....	23
2.4. EGZERSİZ .....	24
2.4.1. Egzersizde Enerji Metabolizması .....	27
2.4.1.1. ATP-Kreatin Fosfat (CP) / Fosfojen Enerji Sistemi .....	28
2.4.1.2. Anaerobik Glikoliz / Glikojen-Laktik Asit Sistemi .....	28
2.4.1.3. Aerobik Sistem.....	29
2.4.2. Egzersiz ve ROT (Reaktif Oksijen Türleri).....	29
2.4.2.1. Serbest Radikaller .....	29

2.4.2.2. Antioksidan Savunma Sistemi .....	30
2.4.2.3. Oksidatif Stres .....	31
2.4.3. Yüzme Egzersizi .....	34
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>38</b>
3.1. GEREÇ.....	38
3.1.1. Deney Hayvanların Gruplandırılması.....	38
3.1.2. Egzersiz Çalışma Planı .....	38
3.1.3. Sıçanların Çalışma Süresince Bakımı ve Laboratuvar Şartları.....	39
3.1.4. Doku Örneğinin Hazırlanması .....	39
3.1.5. Kullanılan Malzemeler ve Aletler .....	39
3.1.6. Kullanılan kimyasal maddeler .....	40
3.2. YÖNTEM .....	40
3.2.1. Ağırlık Takibi .....	40
3.2.2. Morris Su Labirenti ve Uygulaması .....	40
3.2.3. Histopatolojik İnceleme.....	42
3.2.4. İmmunohistokimyasal İnceleme .....	42
3.2.5. İstatistiksel Analiz .....	43
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Morris Su Labirenti Verileri.....</b>	<b>45</b>
4.1.1. Öğrenme .....	45
4.1.1.1. Platformu Bulma Süresi .....	45
4.1.1.2. Kadrandaki Geçirilen Süre .....	47
4.1.1.3. Toplamda Ortalama Hız .....	48
4.1.1.4. Platform Zonuna Giriş Sayısı.....	49
4.1.1.5. Hedefe Olan Mesafe.....	51
4.1.1.6. Hedefe Olan Ortalama Uzaklık .....	52
4.1.1.7. Toplamda En Yüksek Hız .....	53
4.1.1.8. Hedefle Karşılaşma Sayısı .....	54
4.1.1.9. Toplam Alınan Yol .....	56
4.1.1.10. Zon Değiştirme Sayısı.....	57
4.1.1.11. Hedefe Ortalama Yönelme.....	58
4.1.1.12. Platform Bulma Yolunun Yüzdesi .....	60
4.1.2. Bellek .....	61
4.1.3. Görünür Platform Testi (visible platform test) .....	62

4.2.1. İmmunohistokimyasal İncelemeler; SIRT1 İmmunohistokimyasal Bulguları .....	65
4.2.2. BDNF İmmunohistokimyasal Bulguları .....	66
4.2.3. CREB İmmunohistokimyasal Bulguları .....	67
4.3. Sıçanların Ağırlıkları .....	68
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>70</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>77</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>78</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>79</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>80</b>
<b>BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....</b>	<b>98</b>
<b>BEYAN.....</b>	<b>98</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>99</b>
ÖZGEÇMİŞ.....	99
FORMLAR.....	100
ETİK KURUL İZİNİ .....	100

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AD</b>	: Alzheimer hastalığı
<b>Akt</b>	: Protein kinaz B
<b>AMPA</b>	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat
<b>AMPAR</b>	: $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil izoksozol propionat reseptör
<b>APP</b>	: Amiloid prekürsör protein
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>A<math>\beta</math></b>	: Amiloid $\beta$ protein
<b>BDNF</b>	: Beyin kökenli nevrotrifik faktör
<b>CaMK II</b>	: Kalsiyum / kalmodulin kinaz II
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin 3',5'-monofosfat
<b>CP</b>	: Kreatin fosfat
<b>CR</b>	: Kalori kısıtlaması (calorie restriction)
<b>CREB</b>	: cAMP'ye cevap elemanı bağlayıcı protein
<b>CUMS</b>	: Kronik öngörülemeyen hafif stres
<b>EPSP</b>	: Uyarıcı post-sinaptik potansiyel
<b>FNDC5</b>	: Fibronektin tip III etkili protein içeriği 5
<b>FOXO</b>	: Çatal-başlık transkripsiyon faktör
<b>GABA</b>	: Gama amino bütirik asit
<b>GDNF</b>	: Glial hücreden elde edilen nörotrofik faktör
<b>GPx</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>HDAC</b>	: Histon deasetilaz enzimleri
<b>HPA</b>	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksı
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>iGluRs</b>	: İyonotropik glutamat reseptörleri



<b>KAR</b>	: Kainat tercih eden reseptörler
<b>LTD</b>	: Uzun süreli zayıflama
<b>LTM</b>	: Uzun süreli bellek
<b>LTP</b>	: Uzun süreli güçlenme
<b>MAPK</b>	: Mitojen ile aktive edilen protein (MAP) kinaz
<b>MCT2</b>	: Monokarboksilik asit taşıyıcı 2
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MF</b>	: Mossy lif yolu
<b>mGluRs</b>	: Metabotropik glutamat reseptörleri
<b>MnSOD</b>	: Manganez süperoksit dismutaz
<b>mTOR</b>	: Rapamisin'in memeli hedefi
<b>MWM</b>	: Morris su labirenti (Morris water maze)
<b>NAD</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>NADH</b>	: NAD <sup>+</sup> 'nin indirgenmiş hali
<b>NF-κβ</b>	: Nükleer faktör kappa beta
<b>NGF</b>	: Sinir büyüme faktörü
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NSC</b>	: Nöral kök ve progenitor hücreler
<b>p53</b>	: Tümör protein 53
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyal oksijen parsiyel basıncı
<b>PBS</b>	: Fosfat buffer solüsyonu
<b>PGC-1α</b>	: Proliferatör reseptör γ koaktivatör 1-alfa
<b>PI3K</b>	: Fosfatidilinositol 3-kinaz
<b>PKA</b>	: Proteinkinaz A
<b>PKC</b>	: Proteinkinaz C

<b>PP</b>	: Perforant yolu
<b>RNA</b>	: Ribo nükleik asit
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SC</b>	: Schaffer kollateral yol
<b>Sch /com</b>	: Schaffer kollateral / komissural fiberler
<b>SIRT1</b>	: Sirtuin-1
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör- $\alpha$
<b>tPA</b>	: Plazminojen aktivatörü
<b>TrkB</b>	: Tropomiyozine bağlı kinaz B
<b>TRPC</b>	: Geçici reseptör potansiyeli C
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotel büyüme faktörü

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Platformu bulma süresinin aritmetik ortalama ve standart hata değerleri... 46
<b>Tablo 2.</b> Kadrandaki geçirilen süre, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri..... 47
<b>Tablo 3.</b> Toplamda ortalama hız, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. .... 49
<b>Tablo 4.</b> Platform zonuna giriş, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. .... 50
<b>Tablo 5.</b> Hedefe olan mesafe, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. .... 51
<b>Tablo 6.</b> Hedefe ortalama uzaklık, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. .... 52
<b>Tablo 7.</b> Toplamda en yüksek hız, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. .... 54
<b>Tablo 8.</b> Hedefle karşılaşma, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. .... 55
<b>Tablo 9.</b> Toplam alınan yol, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri..... 56
<b>Tablo 10.</b> Zon değiştirme sayısı, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri..... 58
<b>Tablo 11.</b> Hedefe ortalama yönelme, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. 59
<b>Tablo 12.</b> Platform yolunun yüzdesi, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. 60
<b>Tablo 13.</b> Probe testi verilerinin ortalama ve standart hata değerleri..... 62
<b>Tablo 14.</b> Görünür Platform Testi, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri. ... 62
<b>Tablo 15:</b> İmmünpozitif hücre yüzdelerinin istatistik analiz sonuçları..... 68
<b>Tablo 16.</b> Sıçanların ağırlıklarının ortalama ve standart hata değerleri. .... 68

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Uzun dönem bellek sınıflandırılması .....	8
Şekil 2. Hipokampusda bulunan yolaklar ve birbiri ile ilişkileri .....	10
Şekil 3. BDNF sentezi, işlenmesi ve sinyalizasyonu .....	13
Şekil 4. BDNF'nin enerji değişim sürecindeki etkinliği .....	14
Şekil 5. Egzersizin vücut sistemleri üzerine etkisi.....	26
Şekil 6. Reaktif Oksijen Türlerinin Elektron Yapıları .....	30
Şekil 7. Malondialdehit oluşum çizelgesi .....	33
Şekil 8. Hormesis ve egzersiz .....	34
Şekil 9. Sıçanların öğrenme günleri içerisinde grup içi platform bulma süreleri. ...	46
Şekil 10. Sıçanların gruplar arasında platform bulma süreleri. ....	46
Şekil 11. Sıçanların gruplar arasında kadranda geçirilen süreleri.....	48
Şekil 12. Sıçanların gruplar arasındaki toplamda ortalama hızları. ....	49
Şekil 13. Sıçanların gruplar arası platform zonuna giriş sayıları. ....	50
Şekil 14. Sıçanların gruplar arasındaki hedefe olan mesafeleri. ....	52
Şekil 15. Sıçanların gruplar arasındaki hedefe olan ortalama uzaklıkları. ....	53
Şekil 16. Sıçanların gruplar arasındaki toplamda en yüksek hızları. ....	54
Şekil 17. Sıçanların gruplar arasındaki hedefle karşılaşmaları. ....	55
Şekil 18. Sıçanların gruplar arasındaki toplam alınan yol. ....	57
Şekil 19. Sıçanların gruplar arasındaki zon değiştirme sayısı. ....	58
Şekil 20. Sıçanların gruplar arasındaki hedefe ortalama yönelme mesafeleri. ....	60
Şekil 21. Sıçanların gruplar arasındaki platform yolunun yüzdeleri. ....	61
Şekil 22. Probe testinde hedef kadranda yüzülen süreler. ....	62
Şekil 23. Probe testi sonunda görünür platform bulma süreleri.....	63

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Morris water maze’de platformda bulunan sıçan .....	42
<b>Resim 2.</b> Grupların hipokampuslarının histopatolojik görünümü. ....	64
<b>Resim 3.</b> Gruplar arasında SIRT1 immunoreaksiyonu. ....	65
<b>Resim 4.</b> Gruplar arasında BDNF immunoreaksiyonu.....	66
<b>Resim 5.</b> Gruplar arasında CREB immunoreaksiyonu. ....	67



## 1. GİRİŞ

Bilişsel yetenekteki düşüş, 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Günümüz dünyasında yedi saniyede bir yeni demans vakası görülmektedir. Demans, yaşlanma ile ilişkili en yaygın progresif nörodejeneratif bozukluktur (1, 2). Demans, bellek bozukluğu başta olmak üzere çeşitli bilişsel bozukluklarla birlikte kişilik yapılarının değişkenlik gösterdiği psikiyatrik ve davranışsal semptomların bir arada görüldüğü nöropsikiyatrik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (3).

Bu zamana kadar elde edilen patofizyolojik bilgiler ışığında; demansın kaynağını oluşturan serebral amiloidin parankimal lezyonlarda bulunmasının yanı sıra, anjiyopati hastalık patolojisinde de etken olduğu görülmektedir. Nöron ve sinaps kaybının olması da demansta diğer önemli patolojik bulgulardandır. Moleküler çalışmalar, amiloid plakların ana komponentinin amiloid beta proteini (A $\beta$ ), nörofibriller yumakların ise tau proteini olduğunu göstermiştir (4). Tau proteinindeki mutasyonlar mikrotübüllerin yapısını değiştirerek nöronal transportu etkilemekte, hatta nöronal ölüme yol açabilmektedir. Özellikle davranışsal çeşitlilikte serotonerjik, kolinerjik, dopaminerjik, glutaminerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki değişimlerin bulunması hastalığın nöropatolojisinde birçok etkenin rolü olabileceğini düşündürmektedir (5).

Bilişsel kapasitedeki gelişmelerde dirençli aerobik eğitimlerin etkinliği, sıçanlarda nöronal sağkalım, sinaptik gelişim ve plastisiteyi arttıran bazı nörotrofik faktörlerin seviyesinin artması ile gerçekleşmektedir. Bu bilgiler kortikal aktivasyondaki artışların izlenmesinde kullanılan nörogörüntüleme sonuçları ile doğrulanmıştır (6-11).

Farklı egzersiz programlarının nörojenezi arttırmada, beyin kökenli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) - Tropomiyozine bağlı kinaz B (TrkB) sinyali sonrası öğrenme-bellek performansında nöroplastisite etkinliği ile gerçekleştirdiği iyi bilinmektedir. Bu sinyal artışının hafızayı nasıl geliştirdiği konusu belirsizliğini hâlen korumaktadır. BDNF, yeni nöron oluşumu, dendritik büyüme ve nöronlarda uzun süreli güçlenme (long-term potentiation, LTP) gibi sinirsel gelişim ve işleyişle ilişkilidir. Egzersiz ile BDNF arasında doz-yanıt

ilişkisi konusunda en iyi sonuç, düzenli ılımlı egzersizden alındığı bildirilmiştir (12-15).

Egzersiz; yeni sinaptik yapı oluşturma, beyin plastisite mekanizmalarını aktive etme, nörogenez ve vaskülarizasyonu artırma gibi beyin fonksiyonları üzerinde çok boyutlu etkilere sahiptir. Egzersiz beyin metabolizma kapasitesinde artış ve antioksidan savunma sisteminde de bazı olumlu etkileri sağlamaktadır (16, 17).

Egzersiz, nöronlarda mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yollarını aktive edebilir. Bu yollar LTP'yi ve diğer büyüme faktörlerinin üretimini arttırabilir. Buna ek olarak; egzersiz, öğrenme-bellek için çok önemli olan cAMP'ye cevap elemanı bağlayıcı protein (cyclic AMP response element binding protein, CREB) gibi transkripsiyonel düzenleyici faktörlerin aktivitesini düzenler. Egzersizin net etkilerinden biri, kodlamadan sorumlu moleküler mekanizmaları harekete geçirmektir. Buna göre, hücre içi kinaz sinyal sistemleri olan kalsiyum / kalmodulin kinaz II (CaMK II), MAPKI ve MAPKII'ler egzersiz yanıtında hipokampusta bir dizi plastisite ile ilgili molekülleri indükler. Egzersiz, transkripsiyon faktörlerini (CREB gibi), sinaptik eksitabiliteye aracılık eden sinir ileti sistemlerini (glutamaterjik ve GABAerjik sinyalleşme), plastisiteye bağlı büyüme faktörlerini (BDNF gibi) ve sinaptik vezikül taşıyıcı moleküllerini (syntaxin, synaptotagmin, synapsin I gibi) indükleyebilmektedir. Ayrıca hipokampal hafızadaki sinaptik plastisitenin uyarılmasında sirtuin-1(SIRT1)/mircoRNA sinyallenmesinin belirgin artışı egzersizle korelasyonlu olduğu rapor edilmiştir (1, 18).

Sirtuin ailesi, kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) zorunlu bir bağımlılığa sahip olan sınıf III histon deasetilazları (HDAC) grubunda bulunmaktadır. Sirtuinler, çeşitli histon ve histon olmayan hedefleri deasetilleştirerek; hücrel ve organizmal yönden fizyoloji ve patolojiyi etkiler. Özellikle, sirtuinler yaşam süresine olan etkisine ek olarak son yıllarda birden fazla organı etkileyen sistematik çalışması üzerinde durulmaktadır. Beyindeki nöronlarda SIRT1 seviyeleri, yaşlanma ile azalır ve yüksek yağlı diyetten veya çeşitli nöropatolojik koşullardan etkilenmektedir. SIRT1'in azalmasının beyindeki öğrenilmiş hafıza ve sinaptik fonksiyonu düzenleyen önemli bir nörotrofik faktör

olan BDNF seviyelerinde de azalma yapabileceği ortaya konulmuştur. Yaşlanmış hipokampusdaki SIRT1 düzeylerinin azalmasının kısa süreli hafıza defisitleri ve bilişsel bozukluklara neden olabileceği rapor edilmiş. Yaşa bağlı fonksiyonel gerileme için telafi edici bir mekanizma olarak kalori kısıtlaması (calorie restriction, CR) ve fiziksel egzersiz önerilmiştir (16, 19-21).

Yaşlı popülasyonunda seyreden yüksek oranda kolesterol sentezi, düşük davranışsal bellek performansı ile ilişkili bulunmuştur. NAD<sup>+</sup> - bağımlı deasetilaz olan SIRT1, hücrel metabolik yollarda yaşlanma için bir "besin sensörü" olarak işlev görür. Kolesterol, yağ asidi ve glukoz homeostazı için bu işlev gereklidir. Artmış SIRT1 seviyelerinin, yaşlanma ile ilişkili birkaç hastalığa karşı önemli bir koruyucu faktör olabileceği düşünülmektedir. Alzheimer hastalığının erken evresinde nörotoksik hareketlere karşı koruyucu mekanizma olarak artmış SIRT1'in Alzheimer modelli farelerde oluşturduğu gerilemeyi tersine çevirmede olumlu yönde etki yapabileceği öngörülmüştür (22).

Hafıza ile egzersiz arasındaki ilişkide etkinlik olduğu kanıtlanırsa da beyinin gelişim sürecinde hangi yolların kullanıldığı veya hangi stratejinin nasıl yolları aktivite ettiği halen keşfedilmesi beklenen konulardandır. Öte yandan, SIRT1'i öğrenme-bellek ile ilişkilendiren moleküller henüz tam olarak araştırılmamıştır. Biz çalışmamızda; yüzme egzersizi uyguladığımız sıçanlarda öğrenme-bellek etkinliğini Morris su labirent testi ile değerlendirerek, egzersizin SIRT1'i aktiveleme sonrası CREB ve BDNF proteinlerin sinyal etkileşimi ile bağlantılı alternatif bir yolak olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DEMANS

Demans, yaşlanma ile ilişkili en yaygın progresif nörodejeneratif bozukluktur. Demans, bellek bozukluğu başta olmak üzere çeşitli bilişsel bozukluklar ile kişilikte değişkenlik gösteren psikiyatrik ve davranışsal semptomların bir arada görüldüğü nöropsikiyatrik bir bozukluktur (3).

Demansın klinik özelliklerini tanımlamak için birçok sınıflama yapılmıştır. Altta yatan temel özellikler, kazanılmış olan ve çoklu bilişsel bozukluklarla karakterize edilen, önceki işlevlerdeki azalmayı ifade eden bir durumu vurgulamaktadır. Yaşlılarda demansın temel nedenleri arasında Alzheimer hastalığı (Alzheimer disorder, AD), vasküler kognitif bozukluk/vasküler demans ve Lewy cisimcikli demans bulunur. Yaşlılıkta demansın birden fazla faktörden etkilenmesi nöropatolojik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Demansın kanıtlanmış risk faktörleri, yaş ve ApoE4 dâhil genetik yatkınlıkla ilişkilidir. Ayrıca, hipertansiyon, diabetes mellitus, atriyal fibrilasyon, karotis arter hastalığı, obezite, hiperlipidemi ve hiperhomosisteinemi ile de ilişkisi vardır. Bilinç depresyonu, travma sonrası stres bozukluğu, sigara ve antikolinerjik ilaç kullanımları da demans için diğer risk faktörleri olarak çalışmalarda rapor edilmiştir (23, 24).

Demans mekanizmasının merkezinde, serebrovasküler hücrelerin, nöron ve gliaların trofik sinyallenmesi yer almaktadır. Serebral kan damarları, kognitif bozukluğun altında yatan nöronal disfonksiyonuna katkıda bulunabilir. Beynin yüksek enerji ihtiyacı, sürekli ve iyi düzenlenmiş bir kan akışı ile karşılanmaktadır. En çok enerji, nöronlar tarafından, sinaptik aktivite ile yayılan iyonik gradyanları muhafaza etmek ve geri yüklemek için iyonik pompalarca kullanılır. Beyindeki enerji ihtiyacını destekleyen kandaki vazoregülatör mekanizmalar şunlardır; iyonlarca aktive sonrası indüklenen kan akışındaki artış, araşidonik asit metabolitleri, nitrik oksit (NO), adenosin, nörotransmitterler ve nöropeptitler dâhil olmak üzere çok çeşitli moleküllerin sinyaller aracılığıyla nöron-astrozit-vasküler hücreler arasındaki uyumlu eylemine bağlıdır. Nörovasküler kontrol mekanizmaları ile kan akışının sağlandığından emin olunmaya çalışılır. Ayrıca endotelial hücrelerce üretilen beyin kökenli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

nöroblastların proliferasyon uyarımını ve farklılaşma potansiyellerini etkilemektedir. Demanstaki kognitif bozuklukların nedeni olarak ise, kümülatif doku hasarı sonrası beyin fonksiyonlarındaki gerilemeden kaynaklanan bir durum olduğu konusunda genel bir fikir birliği bulunmaktadır. Vasküler risk faktörlerinin neden olduğu kan damarı hasarının potansiyel mekanizmaları; hipoperfüzyon ve doku hipoksisine neden olan endotel disfonksiyonu, kısmi otoregülasyon bozukluğu, nörovasküler bağlantılardaki fonksiyon bozukluğu, kısmen oksidatif stres ve NO açığa çıkması olarak sayılabilir. Hipoperfüzyona ek olarak, endotelial disfonksiyon kan-beyin bariyerindeki permeabiliteyi artırır. Plazma proteinlerinin sızması sonucu, fibrinojen aktivasyonu ile reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi ve proinflamatuvar sitokinlerin ve aktive olmuş mikrogliaların beyin bölgesinde birikmeye neden olur. Aktifleşmiş astrosit ve oligodendrosit progenitör hücreler kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve endotel hücrede adezyon kuvvet moleküllerinin ekspresyonunun artmasına yardım eder. Lökosit ve trombosit çökmesinin de bu duruma eklenmesi sonucu tıkanıklıkların oluşması kaçınılmaz hal alır. Yaşlanma ile birlikte hipertansiyon, insülin direnci ve diyabet gibi vasküler risk faktörlerinin vasküler oksidatif strese ve inflamasyona yol açtığı vurgulanmaktadır. Damarların kan basıncındaki (otoregülasyon) değişikliklere karşı serebral perfüzyonu ayarlama kabiliyeti, diyabetli veya hipertansiyonlu hastalarda zayıftır. Bu nörovasküler disfonksiyon, perfüze edilen derin beyaz cevher bölgelerindeki kritik önem arz eden serebral kan akımının azalmasına ve beyaz madde hasarına neden olmaktadır. ROT ve inflamasyon, BDNF seviyelerini azaltmakla beraber nöronlar üzerindeki endotel hücrelerinin koruyucu etkisini baskılar. Hipoperfüzyon ve kan-beyin bariyerin bozulması ile indüklenen oksidatif ve proinflamatuvar maddeler ortama yayılır. Bunun sonucunda miyelin tabakaya zarar verir ve demiyelinizasyona sebep olur. Oligodendrositler, aksonların hayatta kalmasını destekleyen insülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor 1, IGF-1) ve glia kökenli nörotrofik faktör (glial-derived neurotrophic factor, GDNF) gibi büyüme faktörlerini serbest bırakır. Hipoksik koşullar sonucu aksonlar, sitokin ve serbest radikallerin zararlı etkilerine maruz kalırlar. Böylece  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz pompasının aksonal enerji üretimi bozulabilir (25).

Birçok demans olgusunun karışık patolojik özelliklere sahip olduğunun fark edilmesi sonrası AD ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda görülen demansda vasküler faktörlerin etkin rol oynadığı görüşünü arttırmıştır. İnme hastalarında artmış amiloid birikimini bildiren raporlar, iskemi sonrası gelişen AD patolojisinin vasküler kaynaklı olabileceğini göstermektedir. Vasküler yetmezliğin sonucunda olan hipoperfüzyon ve hipoksi, amiloid prekürsör protein (APP) bölünme enzimi olan  $\beta$ -sekretazı aktive ederek amiloid beta proteinin (A $\beta$ ) üretimini de kolaylaştırabilir. Deneysel çalışmalar, vasküler disfonksiyon ve hasar varlığında, parankimal ve vasküler A $\beta$  birikiminin bu bölünme sonucu olabileceğini göstermektedir (25).

Hayvan ve insan çalışmaları önleyici stratejilerden biri olan fiziksel aktivitenin demansı azaltabileceği ile ilgili kanıtlar ortaya sunmuştur. Fiziksel aktivitenin bilişsel fonksiyonlarda fayda sağladığı ortaya konulmuştur ancak, henüz işlevselleştirilememiştir. Buna ek olarak okuma, oyun oynama, çapraz bulmacalar ve diğer etkinlikler gibi bilişsel uyarıcı aktivitelerin yapılmasının bilişsel fonksiyonu iyileştirmede rolünün olduğu sınırlı verilerle de olsa desteklenmektedir (23, 24).

Demansın öğrenme-bellek sistemini nasıl etkilediği ve bunun egzersiz ile olan bağlantısı merak konusudur. Yaşlanmanın getirisi olan demans mekanizmasındaki en son bulgulardaki gelişimler patofizyolojik olaylar dizisinde değinilmiştir. Hipotezimizle ilgili diğer değinilecek konu yaşlanma sürecinde öğrenme-bellek gelişiminin egzersizle nasıl bir değişime uğrayacağıdır.

## **2.2. ÖĞRENME – BELLEK**

### **2.2.1. TANIM**

Öğrenme, yeni bilgilerin edinildiği ve davranış değişiklikleri yoluyla gözlemlenebilen sürece verilen isimdir. Bellek ise öğrenilen bilginin kodlanması, depolanması ve geri çağrılmasını ifade eder (26). Öğrenme ve bellek iki ayrı kavram olmasına rağmen bu iki süreç sürekli birbiri içinde değerlendirilir. Bellek işlevlerinin beyinde birçok farklı yolak ve anatomik bölge ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Hem öğrenme sürecinde hem de farklı biçimlerde tanımlanan bellek alt tiplerinde birçok farklı beyin bölgesi görev yapar. Frontal, parietal, oksipital ve temporal lobun, korteksin, limbik sistemin, locus coeruleusun ve hipokampusun hem kendi

içlerindeki hem de farklı yapılar ile olan nöral ağlarının öğrenme-bellek sürecindeki rolleri önemlidir (27).

Bellek sınıflandırmasını, depolanan bilginin türü ve depolama süresi olarak iki başlıkta inceleyebiliriz. Bilginin saklanma süresine göre bellek; kısa süreli ve uzun süreli bellek olmak üzere iki ana başlık altında ele alınabilir (28).

### **2.2.2. Kısa Süreli Bellek**

Duyusal bilgiler saniyeler ya da birkaç dakika içinde kısa dönem belleğe dönüştürülür. Kısa dönem belleğin; duyuşsal bellek (sensory memory), kısa dönem depolama (short-term storage) ve işler bellek (working memory) olmak üzere üç temel bileşeni vardır. Kısa süreli bellek, yeni duyuşsal veri giriş alanı olmakla beraber uzun dönem bellekten çağrılan bilgilerin de depolandığı yer olarak işlev görmektedir. Bu nedenle kısa süreli bellek hem bir giriş merkezi hem de çıkış merkezi görevini üstlenmiştir. Parietal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks kısa süreli bellek ile ilişkili beyin alanlarıdır (26, 28, 29).

### **2.2.3. Uzun Süreli Bellek**

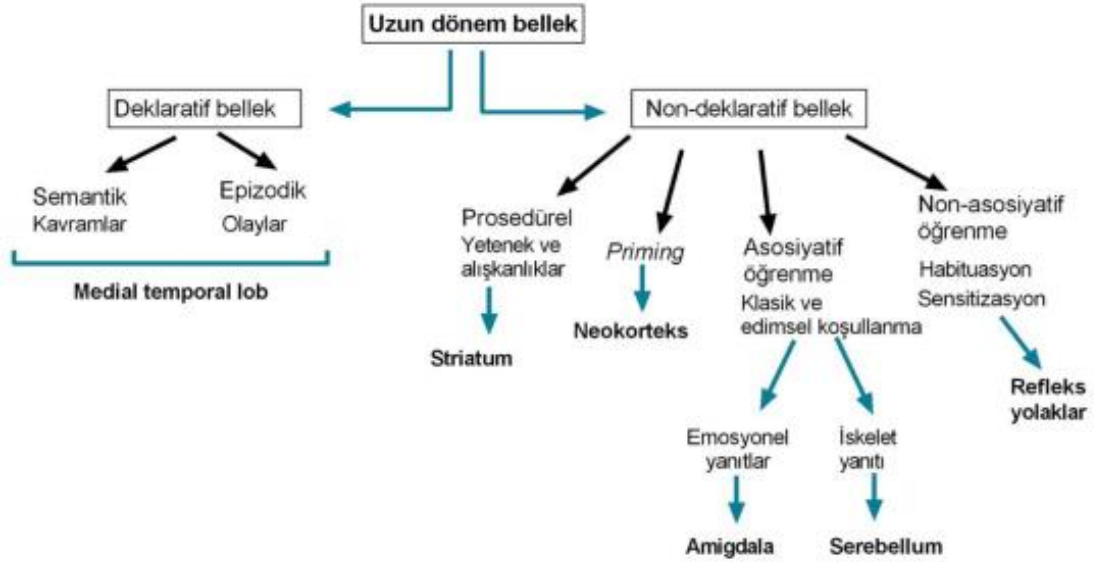
Bilgilerin yıllarca saklanabilmesi uzun süreli bellek (long term memory; LTM) altında yatan moleküler mekanizmalara bağlıdır. LTM'nin oluşabilmesi için sinaptik gücün artması, yeni sinapsların oluşması, nörotransmitter salıverilmesi ve protein sentezi gereklidir (26, 28).

Uzun süreli bellek saklanan bilginin tipine göre deklaratif (eksplisit) bellek ve non-deklaratif (implisit) bellek olarak sınıflandırılabilir.

#### **2.2.3.1. Deklaratif (Eksplisit) Bellek**

İnsanda bellek çalışma sistemi, yerleri, meydana gelen olayları ve gerçeklerle ilgili bilgileri bilinçli olarak hatırlanması üzerine kuruludur. Medial temporal lob ya da diensefalonda hasar olduğunda deklaratif belleğin kaybına bağlı nörolojik amnezi görülür. Deklaratif bellek kendi içinde epizodik ve semantik bellek olarak ikiye ayrılır. Epizodik bellek kişisel deneyimler ve otobiyografik bellekten oluşurken, semantik bellek gerçekler ile ilişkili belleği oluşturur.

İkinci önemli nokta deklaratif belleğin kodlama, depolama, pekiştirme ve geri çağırma işlemlerinde etkin olmasıdır. Kodlama, edinilen yeni bilginin belleğe kaydedilmesi ve bellekteki bilgilerle bağlantısının kurulmasıdır. Depolama, bilgilerin bellekte depolanma şeklidir. Uzun dönem belleğin kapasitesi tam olarak bilinmemekte hatta sınırsız olduğu düşünülmektedir. Pekiştirme (konsolidasyon), kararsız olan bilginin gen ekspresyonu ile protein sentezi sonucu sinapsların güçlenmesiyle kalıcı hale gelme sürecidir. Geri çağırma, depolanan bilginin hatırlanmasıdır. Kişi saklanan bilgiyi kişisel bir deneyimiyle kodlamış ise geri çağırması daha etkin olur (26, 28, 30, 31).



**Şekil 1.** Uzun dönem bellek sınıflandırılması (28).

### 2.2.3.2. Non-Deklaratif (İmplicit) Bellek

Non-deklaratif bellek, klasik koşullanma, alışkanlık, beceri gibi bilinç dışı öğrenilen bilgilerden oluşur.

Non-deklaratif bellek dört ana başlık altında incelenir:

1) Asosiyatif öğrenme: Asosiyatif öğrenme iki uyarı arasındaki ilişkinin ya da bir uyarıyla bir davranış arasındaki ilişkinin öğrenildiği öğrenme biçimidir.

2) Non-asosiyatif öğrenme: En basit öğrenme şeklidir. İki farklı kavramda incelenir. Habitüasyon, tekrarlanan uygulamalar sonunda canlı uyarıya alışır, verdiği

yanıt azalır ve kaybolur. Sensitizasyon ise uyarıya karşı beklenen bazal yanıtta daha güçlü bir yanıt verilmesi durumunda ortaya çıkar (31).

3) Prosedural öğrenme (motor öğrenme, yetenek): Motor öğrenme, beceri ve alışkanlıklar bilinç dışı öğrenme ve bilinçsiz geri çağırmanın önemli örneklerindedir.

4) Priming öğrenme: Daha önceki deneyimlerin sonucunda bir ipucuyla, kelime ya da herhangi bir durumu tanımlamayı sağlayan gelişmiş bir yetenektir (28).

#### **2.2.4. Öğrenme-Bellek ve Sinaptik Plastisite**

Beynin nöronal değişim kabiliyeti, iç bileşenlerinin sürekli yeniden şekillenmesi üzerine kuruludur. Nöronların birbirleriyle iletişim kurma yeteneklerinin nasıl değiştiği ise hassas ayar gerektiren bir durumdur (32).

Öğrenme-bellek oluşumun süreci membran uyarılabilirliği, kimyasal etkileşimler (nörotransmitter salınımı), gen ekspresyonu, yeni proteinlerin sentezi ve sinaptik değişiklikler (güçlendirme veya zayıflatma) gibi çeşitli aşamalar içermektedir. Ancak belleğin altında yatan moleküler mekanizmayı anlamak nöronal ağın karmaşık anatomisi ve fizyolojisi nedeniyle oldukça zordur (31).

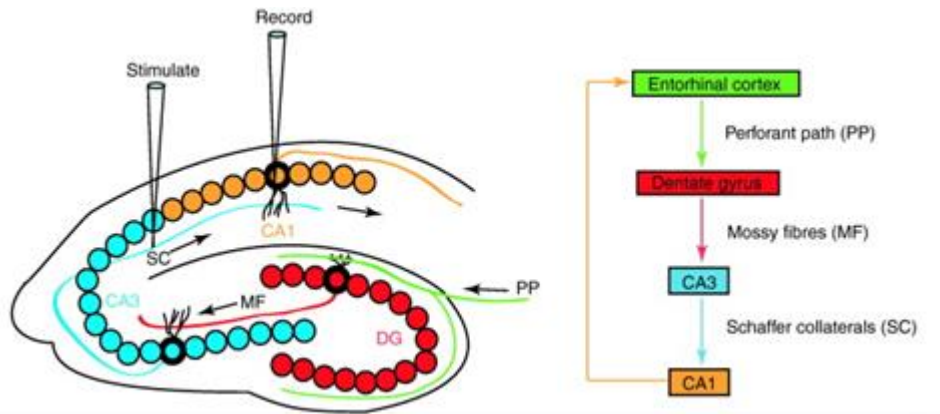
Bellek oluşumundaki hücrel mekanizmayı Kanadalı bilim adamı Donald Hebb'in hipotezi göstermektedir. Bellek, nöronlar arasında sinaptik bağlantıların gücündeki değişimlerin depolanması hipotezi ile açıklamaktadır (26, 31).

Nöronlar arasındaki sinaptik bağlantının değişme kapasitesine sinaptik plastisite denilmektedir. Sinaptik plastisite, davranışın ve belleğin altında yatan temel mekanizmadır. Bu aktiviteye bağlı değişiklikler, uzun süreli güçlenme (LTP) ve uzun süreli zayıflama (LTD) gibi, öğrenmenin ve hafızanın hücrel temelini oluşturmaktadır (32-35). LTP, sinaptik gücün uzun zamanlı, aktiviteye bağımlı olarak artmasıdır. LTD ise tam tersi işlevde bulunmasıdır. İlk kez 1973 yılında Timothy ve Terje'nin hipokampus üzerinde yaptığı çalışmalarda tespit edilmiştir. LTP, glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü ile ilişkilidir (36) ve başlıca hipokampus (37), amigdala ve serebral kortekste asosiyatif öğrenme, uzaysal öğrenme ve adaptif değişikliklerin altında yatan hücrel mekanizmadır.

2000 yılında Fizyoloji ve Tıp dalındaki Nobel Ödülü'nü alan Eric Kandel'in öncül keşifleri, deniz salyangazu (*Aplysia*) üzerindeki nöronal plastisite çalışmaları,

öğrenme-belleğin altında yatan moleküler, hücresel, morfolojik ve ağ mekanizmalarının incelenmesi sonucunda öğrenme mekanizmalarının temellerini oluşturmuştur. LTP fenomeni böylece presinaptik afferentlerde kısa süreli bir sıçrama aktivitesi ile hızlı bir şekilde indüklenebilen sinaptik güçlenmenin (bir takip edilen nörondaki uyarıcı post-sinaptik potansiyel (EPSP)'nin genliği ile ölçüldüğünde) kalıcı bir artışı olarak tanımlanmıştır (31).

Uzun süreli güçlendirme için hipokampusdaki en iyi çalışılan sinaps, CA3 piramidal hücrelerinin schaffer kollateral / komissural (Sch/com) liflerinden CA1 piramidal hücrelerine ulaşan ağdır. Basit devresi ve laminar organizasyona sahip olması sebebiyle memeli beyindeki en yaygın olarak incelenen sinapstır. Nöral ağda üç nöron grubu bulunmaktadır. Bilgi, entorhinal korteksten perforant yolakla dentat girusa ulaşan ilk nöron grubuyla taşınmış olur. Bu nöronlar dentat granül hücreleri ile sinaps yapar. Dentat girusdaki sinapstan sonra bilgi, dentat granül hücrelerinin aksonlarından oluşan mossy lifleri ile hipokampus CA3 bölgesine taşınır ve CA3'deki piramidal hücreler ile sinaps yapar. CA3 bölgesindeki sinapstan sonra Schaffer kollateralleri olarak bilinen piramidal hücre aksonları ile ipsilateral CA1 bölgesine taşınır. CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerle yapılan sinapstan sonra bilgi, piramidal hücrelerin aksonları ile hipokampusdan çıkar kortikal ve subkortikal yapılara taşınır. CA3-CA1 sinapsları, “kooperatiflik”, “birliktelik” ve “girdi özgülüğü” olarak adlandırılan “klasik” özellikler ile karakterize edilen bir LTP biçimi sergiler (28, 31).



**Şekil 2.** Hipokampusda bulunan yolaklar ve birbiri ile ilişkileri ( SC: Schaffer kollateral yol, MF: Mossy lif yolu, PP: Perforant yolu) (38).

Uzun süreli güçlendirmenin altta yatan mekanizmasının, eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat (AMPA) ve NMDA reseptör alt tipleriyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu iki reseptör iyonotropik reseptörler olup kanal proteini ile kenetlenmişlerdir. Üçüncü ve dördüncü tip glutamat reseptörler, Kâinat (39) ve metabotropik (mGluR) olarak adlandırılır. Her birinin ortak noktası glutamata verilen tepki olsa da bellekte çok farklı fonksiyonları vardır. İyonotropik glutamat reseptörler, iyon kanallarını EPSP oluşturmak için kullanır. Metabotropik glutamat reseptörler ise nöromodulator eylemler gibi cevabın boyutunu ve doğasını ayarlamaktadır. Tüm tipler sinaptik plastisite için önemlidir. Ancak sıklıkla bellek molekülleri olarak bildiğimiz AMPA ve NMDA reseptörleridir (32).

NMDA reseptörünün ortasında  $Mg^{+2}$  bulunur. Magnezyumun bağlanması voltaj bağımlı bir özellik gösterir. İstirahat membran potansiyelinde  $Mg^{+2}$  kendi bağlanma yerine bağlı kalır ve reseptöre glutamat bağlansa da kanal açılmaz (32,34-36,40). Membran potansiyeli artacak olursa  $Mg^{+2}$  bağlanma yerinden ayrılır ve ortamda glutamat varsa kanal açılabilir. AMPA reseptörü  $Na^{+}$  kanalı ile kenetlidir ve AMPA reseptörünün uyarılması hücre içine fazla  $Na^{+}$  girişine ve EPSP oluşumuna sebep olur. Oluşan aksiyon potansiyeli sinirsel iletinin devamına neden olur. AMPA reseptörlerinin uyarılmasıyla oluşan EPSP sonucunda hücre yeterince depolarize olur ve NMDA reseptöründen  $Mg^{+2}$  ayrılır.  $Mg^{+2}$ 'un reseptörü terk etmesi ile postsinaptik sinir ucuna  $Ca^{+2}$  girişi artar. LTP'nin indüksiyonunun, pre ve/veya postsinaptik hücrelerin bazı önemli bölümlerinde hücre içi  $Ca^{2+}$  iyon konsantrasyonunun artmasına bağlı olduğu genellikle kabul edilir. CA1 hipokampus bölgesi, Sch/com sinapsındaki LTP indüksiyonu, postsinaptik  $Ca^{2+}$ 'deki değişikliklere bağlıdır. Ayrıca LTP'de anahtar rol oynayan kalsiyum/kalmodulin kinaz II (CaMK II) gibi  $Ca^{2+}$ 'a bağlı enzimleri aktive ettiği düşünülmektedir (26, 28, 31, 32, 34, 35, 40).

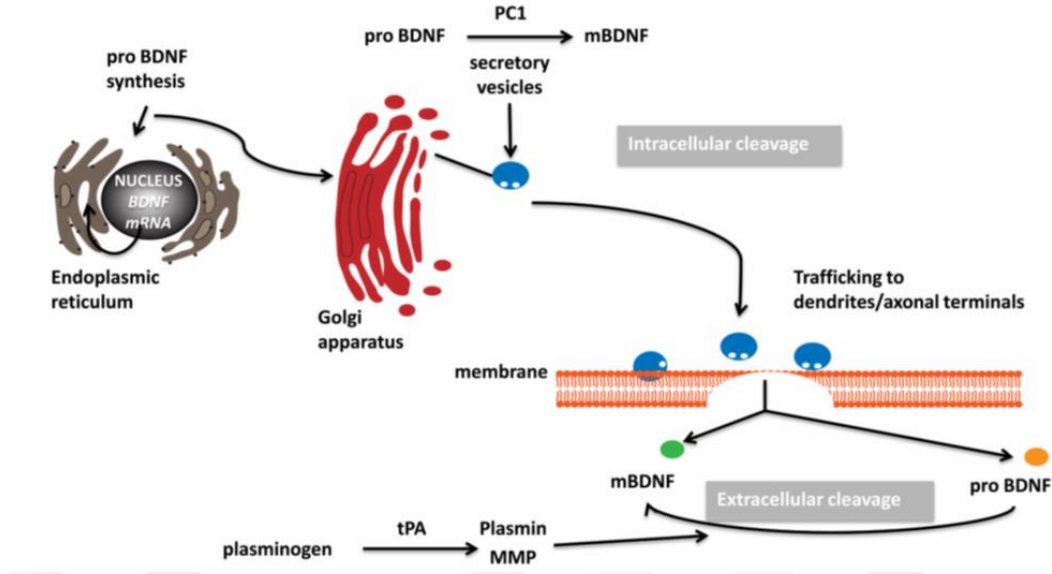
Erken LTP ve geç LTP'nin indüksiyonu için ortak bir alan CA3-CA1 sinapsıdır. Postsinaptik CA1 nöronundaki hücre içi kalsiyum seviyelerinin yükselmesidir. Siklik adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP) ve protein kinaz A (PKA)'nın aktivasyonu ve mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK)'ın CA1 nöronlarındaki aktivasyon mekanizmaları ayrıntılı olarak açıklanmamıştır. Ancak PKA ve protein kinaz C (PKC) veya her ikisinin birlikte etkilenmesi sonucu



olabileceği düşünülmektedir. Geç-LTP'nin indüksiyonunda, cAMP'ye cevap elemanı bağlayıcı protein (cyclic AMP response element binding protein, CREB)'nin PKA ve MAPK'ya bağlı fosforilasyonunu ve indüksiyonunu içerir. Bu genler sinaptaki değişimleri etkileyen proteinleri kodlayacaktır. CREB fonksiyonunda herhangi bir engelin olması uzun süreli hatıraları engelleyebilirken, CREB'nin aşırı ekspresyonu hatırlama işlevini kolaylaştırabilir (26, 28, 31).

Nörotrofik faktör ailesinin bir üyesi olan BDNF, merkezi ve periferik sinir sistemlerinin gelişimi, bakımı ve plastisitesinde önemli rol oynar. BDNF, nöronların kök hücrelerden farklılaşmasını uyarır, nöron gelişimini ve sinaptogenezi artırır ve programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) engelleyebilir. BDNF, düşük miktarlarda üretilmesine rağmen son derece kuvvetli biyolojik tepkimeler ortaya koyar. BDNF ve yüksek afiniteli reseptör olan tropomiyozine bağlı kinaz B (TrkB)'nin ekspresyonunun, iskelet kası, kalp, karaciğer ve adipoz hücrelerinin yanı sıra santral ve periferik sinir sistemindeki nöronlarda daha geniş mevcut olduğu bilinmektedir. BDNF, glukoz taşınmasını ve mitokondriyal biyogenezi uyararak nöronların yaralanma ve hastalıkların oluşmasına karşı korur (41).

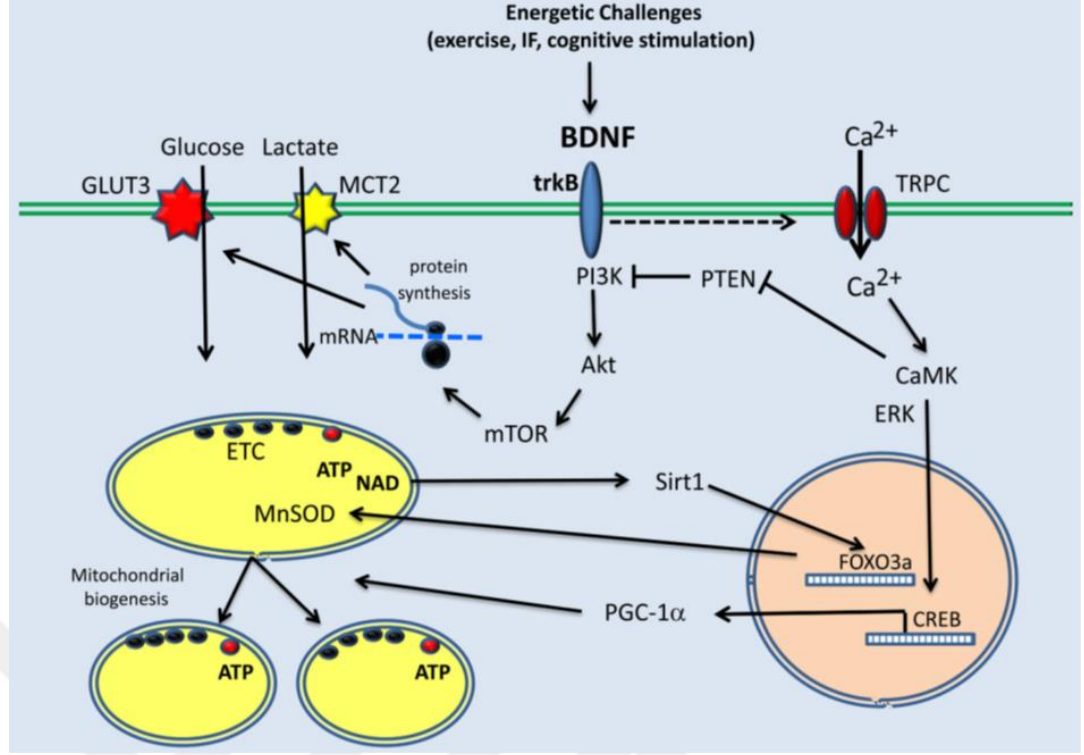
Beyin kökenli nörotrofik faktörün ekspresyonu ve salınması, eksitator sinaptik aktivite, bazı nöropeptidler ve hormonlar tarafından uyarılmaktadır. Uyarıcı sinapslardan salınan glutamat, postsinaptik membran üzerindeki AMPA ve NDMA reseptörlerine bağlanır. AMPA, NMDA ve voltaj bağımlı  $Ca^{2+}$  kanalları yolu ile  $Na^{+}$  ve  $Ca^{2+}$ 'un hücre içine girişi ile sonuçlanır.  $Ca^{2+}$ , CaMK'yı aktive eder. PKC ve MAPK sırayla aktiflenerek  $Ca^{2+}$ , CREB ve nükleer faktör kappa-beta (NF- $\kappa\beta$ )'yı aktive eden CaMK'leri çalıştırır ve bunun sonucunda BDNF geninin transkripsiyonu indüklenir. BDNF mRNA, endoplazmik retikulumda proBDNF proteinine çevrilir. ProBDNF golgi cisimciği içine taşınır ve kesecikler içinde hücre dışı protein dönüştürücü-1 tarafından olgun formdaki BDNF'ye (mBDNF) dönüşür. Salgı granülleri, aksonal veya dendritik terminallerin serbest bırakma bölgelerine yerleştirilir. Doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA), öncü molekülü bölen bir plazminojeni aktive ederek veya hücre dışı metalloproteinazlarca proBDNF'den mBDNF'yi oluşturur. Böylece mBDNF, sinapslardan serbest bırakılır (41).



**Şekil 3.** BDNF sentezi, işlenmesi ve sinyalizasyonu (41).

Nöronal sağkalım, plastisite, hücrel enerji dengesi ve mitokondriyal biyogenez için kritik olan proteinlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerin akış sinyal dizilerinin aktivasyonu için BDNF, sinaptik nöronlar veya yakın çevredeki diğer hücreler üzerindeki yüksek afiniteli TrkB reseptörüne ve düşük afiniteli p75 nörotrofin reseptörüne bağlanarak aktive eder. BDNF sinyallenmesi, NMDA reseptörlerinin aktivasyon kinetiğini değiştirir ve presinaptik terminaldeki kenetlenmiş sinaptik vezikül sayısını artırarak membran uyarılabilirliğini ve sinaptik iletim hızını arttırabilir (41).

Egzersiz,  $Ca^{2+}$  akışını ve CaMK aracılı mekanizma yoluyla CREB'i uyararak nöronlarda BDNF ekspresyonunu indükler. Ek olarak, fibronektin tip III etkili protein içeriği 5 (FNDC5) olarak adlandırılan egzersize bağlı kas proteini, BDNF'nin artışına aracılık ettiği ortaya konulmuştur. Kas ve karaciğer hücrelerindeki FNDC5 uyarılır ve irisin adı verilen bir protein parçası kanın içine salınır. İrisin beyin içine kan bariyerinden geçip nöronlarda BDNF ekspresyonunu indükleyebilir. Bu nedenle, egzersizin nöroplastisite üzerindeki etkileri, beyindeki lokal sinyal değişikliklerine ek olarak kas ve karaciğer de dâhil olmak üzere periferel dokulardan gelen sinyaller aracılığıyla da gerçekleştirilir (42, 43).



Şekil 4. BDNF'nin enerji değişim sürecindeki etkinliği (41).

Beyin kökenli nörotrofik faktörün TrkB'ye bağlanması, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve protein kinaz B (Akt)'in aktivasyonu ile sonuçlanır. Akt, glukoz ve laktat yakıtlarının hüresel alımını arttırmak için nöronal glukoz taşıyıcı3 (GLUT3) ve monokarboksilik asit taşıyıcı 2'yi (MCT2) kodlayan mRNA'ların translasyonunu uyarmak için rapamisinin memeli hedefini (mTOR) aktive eder. BDNF ayrıca geçici reseptör potansiyeli C (TRPC) kanalları yoluyla  $Ca^{2+}$  akışını da indükleyebilir.  $Ca^{2+}$  daha sonra CaMK'yı aktive eder. CREB transkripsiyon faktörün aktivasyonu ile sonuçlanır. Bunun sonucunda CREB, peroksizom proliferatör reseptör  $\gamma$  koaktivatör 1-alfa (PGC-1 $\alpha$ ) ekspresyonunu indükler. PGC-1 $\alpha$ , nöronların fonksiyon ve adaptif plastisitesini desteklemek için daha fazla enerji substratı olan adenozin trifosfat (ATP) ve nikotinamid adenin dinükleotid ( $NAD^+$ ) sağlamak için nöronlardaki mitokondri sayısını artıran mitokondriyal biyogenezin ana düzenleyicisidir. Sirtuin-1 (SIRT1),  $NAD^+$  tarafından desteklenen bir enerji substratlarına duyarlı, mitokondriyal antioksidan enzim olan manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) üretimiyle sonuçlanacak çatal-başlık transkripsiyon faktörünü (FOXO3a) aktive edebilen bir deasetilazdır. BDNF üretimi, egzersiz, aralıklı açlık ve bilişsel

stimülasyon gibi biyoenerjetik zorluklara yanıt olarak artmaktadır. Enerji substratlarının, mitokondriyal biyogenezin ve nöronların protein sentez kabiliyetlerinin artırılması ile BDNF sinyallenmesi, sinaps oluşumu/ modifikasyonu ve nörogenез dâhil olmak üzere nöronal devrelerde uyarlamalı değişikliklerde önemli rol oynar. PGC-1 $\alpha$ 'nın seçici olarak demonte edilmesi (knockdown), BDNF'nin kültürlenmiş hipokampal nöronlarda sinaptogenezi güçlendirebilme yeteneğini ortadan kaldırır. Yetişkin farelerde dentat granül nöronlarındaki sinaps sayılarını azaltır. Bunun sonucunda mitokondriyal biyogenezi düşürür. Mitokondriyal biyogenez, BDNF aracılı yeni sinapsların oluşumunu teşvik etmek ve mevcut sinapsları korumak için gereklidir (41).

## **2.2.5. Sirtuin-1 Proteini ve Öğrenme-Bellek Üzerine Etkinliği**

### **2.2.5.1. Sirtuin-1 Proteini**

Başlangıç noktası maya olan sirtuinler, protein deasetilaz ve adenosin difosfat (ADP)-ribozil transferaz faaliyeti içerisindeki protein ailelerinden olduğu anlaşılmıştır. Sirtuin ailesinde yedi farklı alt grupları bulunmaktadır (SIRT 1-7) (44). Sirtuinler, NAD<sup>+</sup> bağımlı deasetilaz (DAC) olarak (45) ve/veya mono-ADP-ribosil transferaz (ART) şeklinde hareket edebilmektedirler. SIRT1, SIRT6 ve SIRT7 ağırlıklı olarak çekirdeksel, SIRT2 sitoplazmik, SIRT3, SIRT4 ve SIRT5 ise çoğunlukla mitokondriyal olmaktadır. Sirtuinler arasında SIRT1 en dayanıklı deasetilaz faaliyetini göstermektedir. SIRT5'in zayıf bir deasetilaz faaliyeti bulunmakta, SIRT2 ve SIRT3 ART faaliyeti ile birlikte deasetilaz aktivitesine sahiptir. SIRT4 ve 6; ART'dir. SIRT7'nin moleküler işlevi hakkında ise literatürde çok az bilgi mevcuttur. Memeli sirtuinleri; insan metabolizması, yaşlanma, kanser ve hücre yaşamı da dâhil olmak üzere birçok hücresel fonksiyonu etkilemektedir (46).

İnsanlardaki SIRT1'in, hücre sağkalımında, apoptozda, yağ depolanmasında, insülin üretiminde, glukoz homeostazisinde ve doğrudan deasetilasyon yoluyla birçok lipid homeostazisi ile enerji metabolizmasında, stres direncinin önemli modülatörlerinde, yaşa bağlı oluşabilecek hastalıklarının biyolojik işlevlerinde rol oynadığı bilinmektedir (44,47,48). Sirtuinlerin sadece önemli enerji durum sensörleri değil aynı zamanda hücreleri metabolik streslere karşı koruduğu da bildirilmiştir (49). SIRT1'in, oksidatif strese bağlı apoptozu inhibe etmek için

önemli bir rolde çalıştığı ortaya konulmuştur (50). Sirtuinler diyet ve çevresel stres ile yaşlanma sürecini düzenlerler (49). Hayvan çalışmalarında kalori kısıtlama (calorie restriction, CR) ve resveratrol uygulamalarının SIRT1 serum konsantrasyonlarında yüksek bulunmuştur. SIRT1'in artan konsantrasyonlarının daha iyi vasküler homeostaz, metabolik iyileşme ve endotelial yaşlanmaya karşı koruma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (51).

#### **2.2.5.2. Sirtuinlerin Yapısı**

Sirtuinler, her bir deasetilasyon döngüsü sırasında kofaktör olarak  $NAD^+$  molekülü tüketen HDAC Sınıf III ailesini oluştururlar (49).

4 farklı bölgeden oluşan sirtuinlerin, N-terminal bölgesi, allosterik bölge, katalitik çekirdek ve C-terminal bölgesi bulunmaktadır. Kompleks biyolojik sistemlerde protein-gen etkileşimleri, spesifik fonksiyonel rolleri olan protein-protein veya gen-gen etkileşim haritaları altında çalışırlar (52).

Katalitik bölgeleri 275 aminoasitten oluşur ve tüm aile üyeleri için ortaktır. Yedi sirtuin arasından SIRT1, on yıldan fazla bir süredir yoğun bir araştırma konusu olmuştur. Bu Sirtuin'in hücrel metabolik durumu ( $NAD^+$  yoluyla) doğrudan etkileyen, kromatin yapısının ve gen ifadesinin düzenlenmesinde (histonların deasetilasyonu, transkripsiyon faktörleri ve transkripsiyon kofaktörleri yoluyla) nükleer metabolik sensör olduğu gösterilmiştir. Metabolizma, gelişme, üreme için hayati bir rol oynadığından, SIRT1'in yaşlanma ve hastalık gibi daha karmaşık biyolojik olayları etkilemesi şaşırtıcı değildir.  $NAD^+$  ve Nikotinamid adenin dinükleotitin indirgenmiş hali (NADH) kapsamlı metabolik reaksiyonlarda kullanılan maddelerdir.  $NAD^+$  hücre bazında hücrel enerji durumunda önemli bir göstergedir. Sonuç olarak, SIRT1 hücrel enerji durumu ile uyarlmalı transkripsiyonel cevaplar arasında moleküler bir bağlantı sağlar. Sistemik metabolik homeostazda yer alan çok sayıda transkripsiyon faktörü ve yardımcı faktörü değiştirme ve kontrol etme kabiliyetinden dolayı, SIRT1 ana metabolik düzenleyici olarak adlandırılmaktadır (53, 54).

### 2.2.5.3. Sirtuin-1 ve Fonksiyonu

Sirtuin-1'in gen susturulması çalışmalarında, hücre döngüsü, DNA hasar onarımı ve yaşam süresi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. SIRT1; p53'ü lizin amino asid kalıntılarından deasetilize ederek transkripsiyonel sinyal etkinliğini azaltır. Oksidatif strese ve DNA hasarlanmalarına karşı programlı hücre ölümünü baskılar (46). SIRT1'in inflamatuvar süreçlerde, anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar mediatörleri modüle ederek inflamasyonun düzenlenmesinde (55), hücre büyümesi ve metabolizmasının modülasyonu gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde rolü olduğu gösterilmiştir. Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda da (56) rol oynadığı bilinmektedir. SIRT1'in birçok hastalık ve kanserle bağlantılı olduğu (22, 51), metabolik aktivasyon sonucu sistemik etkilerinin olduğu deneysel çalışmalar ile rapor edilmiştir (57, 58). SIRT1 aktivasyonu için doğal aktivatörlerin kullanılmasının, kardiyovasküler (59), metabolik (60), iskemi ve kafa travması gibi hipoksiye maruziyet durumları (61) ve nörodejeneratif hastalık durumları gibi geniş bir yelpazede faydalı etkiler sergileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, yaşlanma ile ilişkili hastalıkların tedavisi için daha güçlü SIRT1 aktivatörlerinin araştırılmasına ilgi giderek artmaktadır (52).

SIRT1, anjiyogenezin negatif düzenleyici olan FOXO3'ün deasetillenmesiyle endotel hücrelerin anjiyogenetik potansiyelini artırır. SIRT1, hücre sağkalımı, metabolizmanın etkin çalışması, uzun ömürlülük, inflamasyon gibi süreçlerde etkin olarak çalışır (46, 62-64).

SIRT1'in yağ asidi sentezi, oksidasyonu ve adiposit üretimine dâhil olduğu bilinmektedir. SIRT1, yaşam süresini uzatan adipoz düzenlenmesini gerçekleştirmektedir. Enerji stresi sürecince, NAD<sup>+</sup> seviyesinin artmasıyla birlikte, SIRT1, enerji metabolizmasının ve stres direncinin önemli modülatörleri olarak bilinmektedir (46, 58). Sirtuinlerin aktivitesi, nikotinamid adenin dinükleotidine bağımlıdır. SIRT1 kalori kısıtlaması durumlarında kilo kaybı, NO üretiminin iyileştirilmesi ve ROT'da azalma ile endotel fonksiyonunu iyileştirir. SIRT1'in inhibisyonu aterogeneze sebep olur. SIRT1'in ekspresyonundaki artışı, kemirgen modellerinde NO'yu artırır (60).

Yaşlanmayla beraber vücut fonksiyonlarında bozulmalar, hücrel disfonksiyon gibi kümülatif hasarla ilişkili dejeneratif süreçler meydana gelmektedir.

SIRT1 geninin hücre yaşlanması, inflamasyon, mitokondriyal biyogenez gibi birçok önemli biyolojik sürecin düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. SIRT1 seviyesinin yaşlanmayla azalması sonucu mitokondriyal biyogenezi ve hem transkripsiyonel hem de posttranskripsiyonel üretim koşullarını azalttığı rapor edilmiştir (65).

Erişkin nörogenezin, hipokampusun dentat girus dâhil olmak üzere beynin özel alanlarındaki nöral kök hücrelerin (neural stem cell, NSC) öğrenme-bellek ve hasar onarımı dâhil beyin fonksiyonlarına katıldığı ortaya konulmuştur. NSC kendini yenileme ve çoklu (nöronal, astrositik ve oligodendrositik) soylar boyunca farklılaşmaya giderek beyinde hassas bir dengeyi sağlamış olur. Nörogenezde bir azalma beyin yaşlanmasına neden olur. Bunun sonucunda nörodejeneratif bozukluklar artar. Yapılan bir çalışmada, CREB transkripsiyon faktörünün, yetişkin nöronlarda besin yoksunluğu ile aktive olduğu ve düşük kalori alımının gelişmiş kognitif fonksiyona ve sağkalım etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu etkinin, nöroprotektif özelliklere sahip olduğu için uzun ömürlülükle ilgili protein olan SIRT1 ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. SIRT1 ve CREB her ikisi de yetişkin nörogenezine katılmaktadır (66). Düşünülen bu yolak arasında etkin olan cAMP/PKA proteinleri ile SIRT1'in enzimatik kontrol mekanizmasının arasında bağlantı olabileceği düşünülmüştür. SIRT1'in stres yanıtlarına ve enerji homeostazının sürdürülmesine karşı önemli etkiler gösterebileceğini destekleyen kanıtlar mevcuttur (67).

Yaşlanma ile ortaya çıkan düşük SIRT1 ekspresyonu, oksidatif stres yollarında antioksidanların azalması ve proapoptotik moleküllerin artması ile ilişkili bulunmuştur (68).

Beyin kökenli nörotrofik faktör sinyalizasyonunun egzersiz ve aralıklı gıda yoksunluğunda bilişsel iyileşmede rolü bulunmaktadır. Egzersiz,  $Ca^{2+}$  akışını ve CaMK aracılı mekanizma ile CREB'i uyararak nöronlarda BDNF ekspresyonunu indükler. Uzamsal öğrenmeyi ve hafızayı artıran egzersiz, hipokampal Akt ve CREB aktivitelerini de artırır.

Beyin kökenli nörotrofik faktör tarafından düzenlenen sinaptik plastisite, hücre sağkalımı, hücresel enerji metabolizması ve mitokondriyal biyogenezde önemli yollar devreye girer. Bunlar arasında SIRT1'in önemli bir yeri vardır. Sinapsların

aktivasyonu ve aksonlar boyunca sinyalleri yaymak için aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesi nöronların işlevlerini yerine getirdikleri temel mekanizmalardır. Bu devam eden nöron aktivitesini desteklemek için gerekli olan enerji miktarı, diğer hücre tiplerinden önemli ölçüde daha büyüktür. Farklı biyokimyasal süreçleri desteklemek için gerekli olan ATP ve NAD<sup>+</sup>'yi üretmek için nöronlar tarafından kullanılan ana enerji substratlar, glukoz ve ketonlardır. BDNF, nöronal ATP üretimini çeşitli şekillerde gerçekleştirebilir (41).

Hücrel ve moleküler bellek mekanizmalarında membran uyarılabilirliği ve sinaptik güçlenmedeki karmaşık sistemler yer alır. Bu nöronal yapı plastisitenin temel dayanağıdır. Çok sayıda birbirine bağlı karmaşık nöron devreleri davranışın çıkmasında da önemlidir. Öğrenme-bellek devreleri geniş alanlarla ilişkilidir. Plastisite gerçekleşse bile deneyimin hatırlanma safhasında hipokampusun pek çok bölümle etkileşim içinde olması gereklidir. Bilhassa hipokampus korteks çoklu bellek sisteminin bir parçası olarak yer alacaktır (31).

### **2.2.5. Hipokampus**

Hipokampus, temporal korteksin lateral ventrikülünün alt boynuzunun tabanı boyunca uzanan, kıvrılmış bir gri cevher parçasıdır. Hipokampus, hem birçok bölgeden veri alması hem de veri çıkışı olması nedeniyle merkezi bir rol oynamaktadır. Aslında öğrenme-bellek çalışmalarında hipokampusdan tek bir anatomik yapıymış gibi bahsetmek çok da doğru değildir.

Hipokampal sistem, hipokampal ve parahipokampal yapılar olarak gruplandırılabilir. Hipokampus (CA1, CA2, CA3), dentat girus ve subikulum hipokampal yapıları oluştururken; perirhinal, postrhinal, entorhinal korteksler parahipokampal yapıları oluşturur. Hipokampus ve özellikle bir alt alanı olan CA1 tabakası (çıkış tabakası) beyinde en yüksek NMDA reseptör konsantrasyonuna sahip olan yerdir. Vücudun stresle baş edebilmesini sağlamak için kan içindeki hormonlar beyin tarafından izlenir. Strese verilen sempatik sistemin cevabından sonra ikinci büyük nöroendokrin yanıt, vücudu ve beyni bağlayan hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) aksı olarak adlandırılan bir devrenin aktivasyonudur. Hipokampus ayrıca beyindeki en yüksek glukokortikoid (stres hormonu) reseptör konsantrasyonunu da içerir. Bu pek çok etken, LTP oluşumunda rol almaktadır (32, 69). Hipokampal



sistemdeki nöral ağ çok farklı nöromodülatörler içerir. Modülatörler, nöronlar üzerinde birçok aktiviteye sahiptir. Bunların birçoğu NMDA reseptörlerinin işleyişindeki değişikliklerle meydana gelir (32). Hipokampal nöral ağ kolinerjik, serotonerjik, dopaminerjik, noradrenerjik projeksiyon liflerini içerir. Hipokampusdaki piramidal nöronlar glutamaterjik, hipokampal internöronlar arasındaki sinapslar ise çoğunlukla GABA'erdiktir. Reelin, BDNF, sinir büyüme faktörü (nerve growth factor, NGF) gibi birçok nöromodülatör peptidi de içerirler (28).

Birçok fonksiyonundan bahsedilmesine rağmen özellikle uzaysal bellek gelişiminde ve deklaratif belleğin yapılanmasında hipokampal yapılar önemlidir. Hipokampusun ana fonksiyonları, çevresel uyarıları algılama, zamanlama, ilişkilendirme ve bellek yapılanması olarak sınıflandırılabilir. Hipokampusun uzaysal öğrenmedeki rolünü tam olarak açıklamak için yapılan çalışmalarda hipokampusun fonksiyonları üç ana başlık altında toplanmıştır. Bunlardan ilki mekânsal verilerin yorumlanmasıdır. Hayvan mekânsal verileri, pozisyonları, konumları öğrenirken hipokampus aktif durumdadır. Ancak mekânsal görevleri yerine getirme yeteneğinden tek bir alan sorumlu değildir. Parietal lob, mekânsal olarak odaklanılmış, dikkat de dâhil olmak üzere, mekânsal farkındalığın birçok yönüyle ilişkilidir. Buna örnek olarak, saklı bir platformun öğrenildiği Morris su labirent testi gösterilebilir. Hipokampus ve yakın yapılara yönelik lezyonları olan sıçanlar platformu bulmayı öğrenemez, bu da platformun yerini, görsel yer işaretlerinin yapılandırılmasına göre hatırlamanın, insanlarda deklaratif hafıza oluşumu için kritik nöral yapılara bağlı olduğunu gösterir (26). İkinci fonksiyon ise zamanlamadır. Epizodik belleğin kodlanmasında hipokampus görev yapar. Üçüncü fonksiyon ise çoklu bağlantıları kurmaktır. Hipokampus farklı duysal girdileri düzenler, birbiriyle ilişkilendirir ve kodlar (28, 31, 70).

## **2.3. YAŞLANMA**

### **2.3.1. Tanımı**

Her canlıda görülen son derece kompleks, çok faktörlü ve evrensel bir süreç olan yaşlanma, organizmanın molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde,

zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüne verilen sürecin adıdır (71).

Yaşlanma, insanoğlunda birikerek devam eden, evrensel olup sağlığın zıddına zararlı olma şeklinde ilerleyen bir süreçtir. Yaşlanmayla beraber metabolizma yavaşlar, vücut detoksifikasyonu eskisi gibi yapamaz, vücutta zararlı etkilere neden olan serbest radikallerde artış görülür, hücre yenilenmesi yavaşlar, hücre ölümlerinde artış olur ve sonuç olarak vücudun homeostazisi sağlama kapasitesinde düşüşler görülür (72). Strese uyum cevabında azalma ile beraber yaşlanma süreci ilerler (73).

### 2.3.2. Yaşlanma Teorileri

Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeler olmasına rağmen, insan ömrü ile ilgili tatmin edici bir teori ortaya konulamamıştır. Yaşlanma sürecini açıklamak için programlanmış ve hata teorileri olmak üzere iki ana kategoriye ayırma önerilmiştir, ancak bunların hiçbiri tam olarak tatmin edici görülmemektedir. Bu teorilerin birbirleriyle karmaşık bir şekilde etkileşime girdiği görülmüştür (74).

Programlanmış teoriler, yaşlanmanın doğum ile başlayıp, büyüme ve gelişimin devam ettiği bir biyolojik zaman çizelgesini izlediğini ima eder. Bunun için düzenleme, bakım, onarım ve savunmadan sorumlu sistemleri etkileyen gen ekspresyonlarındaki değişikliklere bağlı olabileceğini söyler. Hasar veya hata teorileri, yaşlanma nedeni olarak çeşitli kümülatif hasarlara neden olan çevresel saldırıları vurgular (72, 74).

Programlanmış teori üç alt kategoride incelenir: 1) Programlanmış Uzun Ömür: Yaşlanma, belirli genlerin ardışık olarak açılıp kapanmasının bir sonucudur. Genetik kontrol mekanizmaları ile kontrol sağlanmaktadır (75). Telomerler, kromozomal replikasyonda, kromozom stabilitesinde, gen ekspresyonunda, hücre bölünmesinde, tümör oluşumunda ve yaşlanmada rol oynarlar. Telomeraz enzimi ise kendisine ait ribo nükleik asit (RNA) ve proteinlerden oluşan bir ters transkriptaz enzimidir. Bu enzim, kromozomal stabilite ve hücrenin mortalitesi arasındaki ilişkiyi oluşturur (72, 73). Telomer fonksiyonu aksarsa hücre mikro düzeyde bir kaosa sürüklenir. Bu aşamada hücrede meydana gelecek ikinci bir genetik değişiklik, hücreyi ya ölüme götürür ya da hücrel değişime yol açar (75). 2) Endokrin Teorisi: Biyolojik saatler, yaşlanmanın hızını kontrol etmek için hormonlarla harekete geçer.

Hipotalamo-hipofizer aksın büyümenin düzenlenmesinde ve yaşlanmanın temel mekanizmalarında yer alıyor olması, yaşlanmada nöronal ve nöronla ilgili hormonal mekanizmaların devrede olduğunu gösterir (72, 75). Ayrıca başka bir çalışmada insülin /IGF-1 sinyalizasyon yolunun, yaşlanmanın hormonal regülasyonunda önemli bir rol oynayabileceği ile ilgili kanıtlar sunulmuştur (73). 3) İmmünolojik Teori: Bağışıklık sistemi zamanla azalmaya programlanmıştır, bu da bulaşıcı hastalığa ve dolayısıyla yaşlanmaya ve ölüme karşı artan bir kırılabilirliğe yol açar (72, 74, 75). Nöroendokrin ve immün teorilerinde, iki sistem arasındaki uyum ve etkileşimin önemli bir rolü vardır. İki sistem arasındaki etkileşim nöropeptitler, hormonlar ve sitokinler aracılığıyla sağlanır. Her iki sistemde yüksek derecede plastisite yeteneğine sahiptir (72).

Hasar veya hata teorisi ise şunları içerir: 1) Aşınma ve Yıpranma Teorisi: Hücreler ve dokular, bozulmaya neden olan yıpranan önemli parçalara sahiptir. 2) Canlı Teorisi Oranı: Bir organizmanın oksijen bazal metabolizma hızı ne kadar büyükse, yaşam süresi o kadar kısa olur. 3) Çapraz Bağlanma Teorisi: Yaşlanma, çapraz bağlanmış proteinlerin birikimi sonucu proteinlerde meydana gelen fonksiyonel değişiklikler ile enzimlerin bozulması demektir (75). Hücre ve dokulara zarar verip, yaşlanma ile sonuçlanan süreçleri meydana getirir. 4) Serbest Radikal Teorisi: Süperoksit ve diğer serbest radikallerin, hücrenin makromoleküler bileşenlerine zarar vermesini ve hücre içinde birikmesi sonucunda organların işleyişini durdurmasına neden olduğunu ileri sürmektedir. Nükleik asitler, lipitler, şekerler ve proteinlerde serbest radikal saldırısına karşı hassastır. ROT, bütün hücrel makromoleküllerle reaksiyona girebilirler. Hücrel hasar oluşumunda özellikle üç tip reaksiyon önemlidir; 1. Lipid peroksidasyonu, 2. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu, 3. DNA hasarı (75). Kümülatif ve potansiyel artan oksidatif hasar, Alzheimer ve ateroskleroz gibi yaşlılıkla ilgili dejeneratif hastalıkların gelişiminde doku küçülmesi gibi yaşlanma sürecinde fonksiyonel ve patolojik bozukluklara yol açmaktadır (72, 73, 75). Vücudun bazı doğal antioksidanları, bu serbest radikallerin tehlikeli birikimini engellemeye yardımcı olmaktadır. 5) Somatik DNA Hasar Teorisi: Yaşlanmada DNA hasarının hücrel cevap kapasitesinin önemli bir belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (73). Bu hasarların çoğu tamir edilirken, diğer tamir mekanizmalarınca hataların görünüşte

üretildiği kadar hızlı bir şekilde düzeltilemediğinden, bir kısmı birikmektedir. Bu birikim sonrası genetik mutasyonlar ortaya çıkar. Yaşla birlikte hücrelerin bozulmasına neden olur. DNA'nın özel bölgelerinin tamir yeteneğinde oluşan azalma ise daha önemlidir (75). Özellikle mitokondriyal DNA'da hasar, mitokondriyal disfonksiyona yol açabilir. Bu nedenle, yaşlanma, vücut hücrelerinin genetik bütünlüğüne zarar verir. Son zamanlarda bilim adamları mitokondri içindeki artmış antioksidan savunma kapasitesinin sekonder indüksiyonuna neden olan serbest radikallerin oluşumundan kaynaklandığına dair kanıtlar sağlamıştır. 1930 yılından beri CR ve egzersiz üzerindeki çalışmalar ile de kalorilerle ilgili genler ve moleküllerin özellikle de FOXO transkripsiyon faktörleri, AMPK ile aktive olmuş protein kinazlar ve sirtuinler (özellikle SIRT1'in rolleri) tartışılmaktadır (73, 74).

Farelerle yapılan çalışmada, sirtuinler stres ortamlarında organizmayı korumak amacıyla devreye giren proteinlerdir. Yiyeceğin az olduğu zamanlarda, bu proteinler devreye girer ve organizmayı yavaşlatır, ayrıca sirtuini, gen ifadelerindeki DNA hasarlarını tamir etmeye yöneltir ve üremesini durdurur (73).

Genel olarak, birçok yaşlanma teorisi öne sürülmekle birlikte, şu anda bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yaşlılık süreci de, biyolojik, kronolojik ve sosyal yönleri olan karmaşık ve ölü alınamayan bir süreçtir (76).

### **2.3.3. Yaşlanma - Bellek**

Beynin zaman içindeki yıkımlarına karşı çok daha dirençli olduğunu düşünülse bile ne yazık ki, kanıtlar bu iyimser görüşün haklı olmadığını göstermektedir. Erken yetişkinlik döneminden itibaren, otopside belirlenen normal insan beyninin ortalama ağırlığı, giderek azalır. Serebral kortekste sinaps sayımı genellikle yaşlılıkla azalır. Bu durum insanlarda yaşlandıkça kaybolan nöronlar arasındaki bağlantı olduğunu gösterir (anılamayı temsil eden bağlantı ağları, yani engramlar ile tutarlı olarak yavaş yavaş bozulması). Beynin yaşlanmasındaki başka bir anlayış, kortizol düzeylerinin yüksekliği ile ilgili olmasıdır. Strese karşı üretilen hormonlar daha fazla hafıza kaybı ve ilerleyen yıllar ile birlikte diğer bilişsel bozukluklara yakalanmayı arttırmaktadır (32). Düzenli egzersiz, nöromusküler sistemin yaşla birlikte bozulmasını yavaşlatabilir, yaşla ilişkili nörodejenerasyon ve ilişkili bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir.

Egzersiz ile yaşlanma sürecinde oluşan bozuklukların ve kısıtlılıkların tersine çevrilmesi konusunda hangi sinyal yolağını devreye soktuğu merak edilen bir sorudur. Bundan sonraki bölümde egzersiz ve oksidatif stres mekanizmalarına değineceğiz.

## 2.4. EGZERSİZ

Düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite, yaşlı yetişkinler de dâhil olmak üzere neredeyse herkesin fiziksel ve zihinsel sağlığı için önemlidir. Düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite, insanların yaşlanma sürecinde bazı hastalık ve sakatlıkların oluşma riskini azaltabileceği, hatta ilaç olarak ta kabul edilebileceği fikri benimsenmektedir. Bu nedenle sağlık uzmanları yaşlı yetişkinlerin sağlığını korumak için her gün aktif olmaları gerektiğini söylemektedirler. Düzenli egzersiz kas gelişimi ve dayanıklılık artışı ile vücut yağ oranının düşürülmesi sonrasında gelişecek bazal metabolizmadaki etkin artışın görüleceği bilinmektedir (77, 78).

Egzersiz, sağlıkta da hastalıkta da en sık reçete edilen terapilerden biridir. Örneğin; çalışmalar artrit, kalp hastalığı veya diyabetli kişilerin düzenli egzersizden yararlandıklarını göstermektedir. Egzersiz ayrıca yüksek tansiyon, denge sorunları veya yürümede zorluk çeken insanlara yardımcı olur. Uzmanların raporlarına göre yapılan araştırmalarda artan fiziksel egzersize cevap olarak her iki cinsiyette de % 20-35 ölüm riskinin azalabileceğini ortaya koymuşlardır (77-81).

Egzersiz ile fiziksel aktive arasındaki tanım farkına bakılırsa; fiziksel aktivite, bahçe işlerinde çalışmak, yaprakları tırmık ile toplamak, köpeği gezdirmek ve asansör yerine merdiven kullanmak gibi herhangi bir bedensel harekettir. Egzersiz, ağırlık eğitimi, tai chi veya aerobik sınıfına giren, özel olarak planlanmış, yapılandırılmış ve tekrarlama amaçlı bir eğitim ile karakterize edilen fiziksel aktivitenin bir alt kümesi biçiminde tanımlanmaktadır. İkisinin ortak noktası kalori harcanımıdır (77, 82).

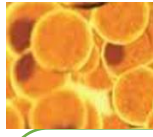
Egzersize bağlı adaptasyonlar özellikle kardiyorespiratuar, kas iskelet sistemi, vücut kompozisyonu ve metabolizmasında açıkça görülmektedir. Egzersiz depresyon ve anksiyete durumlarının azaltılmasında, vücut kas geriminin azaltılmasında ve endojen opioidlerin etkileri ile depresyondan uykuya kadar merkezi sinir sisteminde birçok alanda orta dereceli ve düzenli yapılmak şartı ile pozitif yönde yardımcı

olduğu söylenilmektedir (83). Ruh halini ve genel refahı iyileştirdiği, ayrıca ruh durum değişikliği ve egzersize bağlı öfori dâhil olmak üzere çeşitli ağrı ve psikolojik değişimlerle ilişkili olabileceği değinilmiştir (84). Görevler arasında hızlı geçiş yapma, bir aktiviteyi planlama ve alakasız bilgileri görmezden gelme gibi bilişsel işlev yeteneklerin bazı yönlerini de geliştirebileceği veya koruyabileceği ön görülmektedir (77, 81, 85).

İskelet kası, egzersiz eğitiminin temel organıdır. İskelet kasındaki değişiklikler, dayanıklılık ve metabolik etkinliği arttırmak için çok önemlidir. Dayanıklılık egzersiz uygulaması, mitokondriyogenezde artışa, glikolitik ve oksidatif lif dağılımında değişime neden olarak aerobik kapasitede bir artışa yol açar. Egzersiz, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkları yavaşlatan yağlı asit oksidasyonunda bir artışa neden olur. Egzersiz, glukoz homeostazisini etkileyerek artmış glukojen sentaz ve heksokinaz aktivitelerine, artmış glukoz taşıyıcısı GLUT-4'ün ekspresyonuna ve kas kılcal damar yoğunluğunun artırılmasına etki eder. Egzersiz kasdaki iyileştirilmiş glukoz taşınması ile insülin duyarlılığını artırır, kan basıncını azaltır, otonomik tonusu geliştirir, sistemik inflamasyonu azaltır, kan pıhtılaşmasını azaltır, koroner kan akışını artırıcı etki ile kardiyak fonksiyonu geliştirir ve endotel fonksiyonunu iyileştirir (78).

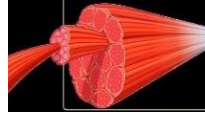
Egzersiz, kanser oranlarında da (özellikle kolon ve meme kanseri) önemli bir azalmaya neden olabilir. Olası açıklamalar arasında yağ depolarında azalma, artan seks hormon seviyelerindeki değişiklikler, bağışıklık fonksiyonu, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri ve serbest radikal oluşumu tümör hücresi biyolojisi üzerinde doğrudan etkiler oluşturmaktadır (78, 86).

Egzersiz, enfeksiyona olan yatkınlığı azaltmasında rol alan mekanizmaları şunlardır; organizmanın immün sistem aracılı stres cevabında ve nöroendokrin hormonların salınmasında (78) bir denge oluşturulması, vücut yağında egzersizle indüklenen azalma ve immün sistemin kendi içindeki olumlu yönde değişiklikleri beraberinde getirmesidir. Egzersiz, HHA aks yolağını aktive eder ve böylece glukokortikoid salınımını artırarak makrofaj fonksiyonlarını etkiler. Tüm bunlar immün sistem, sinir sistemi ve endokrin sistem arasındaki iletişimi sağlayan yolların varlığını göstermektedir (83).



### YAĞ DOKUSU

Abdominal adiposit ↓  
Kilo kontrolün iyileşmesi



### KAS DOKUSU

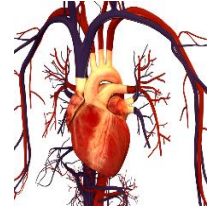
Oksidatif kas lif tipleri ↑  
Mitokondriogenesis ↑  
Aerobik kapasite ↑  
Yağ asit oksidasyonu ↑  
Oksidatif fosforilasyon ↑

### KALP –ENDOTEL

Koroner kan akımı ↑  
Kardio-respiratuar fonksiyon ↑  
Kan basıncı ↓  
Endoteliyal fonksiyon ↑  
Kardiak output ↑



### EGZERSİZİN YARARLI ETKİLERİ



### BEYİN DOKUSU

Anksiyete-depresyon ↓  
Nörotrofik faktör ekspresyonu ↑  
Kortikal plastisite  
Hafıza ve kognitif fonksiyon ↑  
Nörogenesis ↑  
Uyku kalite ↑  
Nöroprotektif etkiler  
Nöral kök hücre çoğalma ve farklılaşması  
Nöral rejenerasyon için potansiyel etki

### SİSTEMİK ETKİLER

Glukoz homeostazının iyileşmesi  
İnsülin duyarlılığı ↑  
ROS ↓  
İnflamatuvar sitokinler ↓  
Trigliserid ↓  
HDL ↑ LDL ↓  
Koagülasyon ↓  
NOS aktivasyonu ↑

Şekil 5. Egzersizin vücut sistemleri üzerine etkisi (78, 87, 88).

### 2.4.1. Egzersizde Enerji Metabolizması

İnsandaki mekanik enerjinin kaynağı, alınan besinlerin kimyasal enerjiye dönüşmeleri ile gerçekleşir. Aktivite şiddeti ise ihtiyaç duyulan enerjinin miktarına karar vermede önemli bir etkidir (89).

Her bir hücrenin birincil enerji kaynağı ATP adı verilen moleküldür. Egzersiz esnasında iskelet kasının gereksinimi olan ana maddedir. ATP, temel olarak (1) kas hücrelerinde depolanmış trigliserid ve glukojen molekülleri (2) glukoz (karaciğer glukojeninden) (3) serbest yağ asitleri (karaciğer ve adipoz doku trigliseridlerinden) (4) kas içi ve karaciğer aminoasitleri ve sitozoldeki glukojen ve glukozdan anaerobik reaksiyonlar sonucu küçük bir miktar olarak üretilir. Adenilat siklaz ve kreatin kinazın enzimatik kontrolü ile kreatin fosfat tarafından ADP fosforilasyonu gibi çeşitli intra ve ekstramusküler maddelerden de sağlanır (90).

Depolanmış glukoz (glukojen olarak da bilinir) ve yağ, ATP üretimi için iki şekilde parçalanabilir: aerobik (oksijen gerektiren) ve anaerobik (oksijen gerektirmeyen). Yapılan egzersiz şiddetinin artması kasa gelen O<sub>2</sub> miktarının azalmasına neden olarak enerji metabolizmasının anerobik yola kaymasına neden olur. Bu kayma noktasının başladığı ilk yere anerobik eşik adı verilir. Anaerobik egzersizin altında yapılan egzersizlere aerobik egzersiz, bu eşğin üstünde yapılan egzersizlere ise anaerobik egzersiz adı verilir. Aerobik egzersiz, kasda bulunan enerji kaynaklarını kullanarak daha az kuvvet ile daha uzun süre yapılan egzersizdir. Anaerobik egzersiz ise hücre için gerekli olan enerji ihtiyacını oksijenden bağımsız olarak laktik asit birikimi ile sonuçlandıran kısa süreli ve yüksek yoğunlukta gerçekleşen bir olaydır. Egzersizin yoğunluğu, akciğerlerin ve kalbin enerji üretimi için oksijen sağlayabilecek şekildeyse, aktivite neredeyse sadece aerobiktir. Ama eğer yoğunluk yükselirse oksijen borçları artar, daha sonra aktivite anaerobiğe kayar (90, 91).

Adenozin trifosfatdan elde edilen bu enerji, metabolik faaliyetlerde ya da kas kasılmasında kullanılabilir. ATP'nin yapısında, bir adenozin bazı ve bu baza bağlı üç fosfat grubu bulunur. ATP'nin son iki fosfat grubu arasındaki bağ enerjisi yüksek olan bağlardır. Bu fosfat bağları yıkıldığında 7 ile 12 kcal arasında enerji açığa çıkar (89, 90, 92).



Kas liflerinde devamlı olarak ATP sentezi sağlayan üç metabolik sistem vardır;

- 1) ATP-Kreatin Fosfat (CP) / Fosfojen Enerji Sistemi
- 2) Anaerobik Glikoliz ya da Glikojen-Laktik Asit Sistemi
- 3) Aerobik Sistem

#### **2.4.1.1. ATP-Kreatin Fosfat (CP) / Fosfojen Enerji Sistemi**

ATP'den farklı olarak, CP'nin yıkılması ile salınan enerji doğrudan hücresel faaliyetler için kullanılmaz. Onun yerine ATP'nin yenilenmesi için sürekli destek verir. CP'den enerji salınımı kreatin kinaz enzim aracılığı ile gerçekleşir. Tepkime iki yönlü ilerler. Fosfat ve kreatin yeniden eski formuna dönüşebilir. Kas faaliyeti sırasında artan ADP, CP'yi hidrolize doğru kaydırarak ATP üretir. Bu reaksiyon oksijen ihtiyacı olmayan 7-8 sn içerisinde maximum enerji üretimini sağlar. Patlayıcı güç çıktısında önemi yüksektir. Ayrıca tekrarlanan maximum kas kasılmaları esnasında, yorgunluk CP tükenmesi ile uyumludur. Vücudun harcanan ATP'yi yenileme yeteneği gerçekleşmezse tüketici, yorgunluğu artmış bir egzersiz yapmış olur (90, 92).

#### **2.4.1.2. Anaerobik Glikoliz / Glikojen-Laktik Asit Sistemi**

Kas glikojeni glukozaya yıkılır ve glukoz enerji için kullanılır. Bu süreçte ilk basamağa glukolizis denir. Glukoliziste O<sub>2</sub> kullanılmaz bu nedenle anaerobik metabolizma adını alır. Glukoliziste her glukoz molekülü, 2 pirüvik asite parçalanır ve açığa çıkan enerjiden her glukoz molekülü için 4 ATP (net 2 ATP) molekül sentezlenir. Glukoliz sırasında ATP oluşumundaki verim sadece % 43'dür. Enerjinin geri kalan % 57'si ısı şeklinde kaydedilir. Pirüvik asit kas mitokondrisine taşınır ve oksijen reaksiyonuna girer. Ancak O<sub>2</sub> yetersiz ise laktik asite çevrilir. Bu asidik ortam, glikolitik enzim fonksiyonlarını engelleyerek glikojen parçalanmasını baskılar. Kas lifi içinde kalsiyum bağlanma kapasitesini de azaltır. Bu sistemin oksidatif metabolizmaya göre en önemli özelliği 2,5 kat fazla hızda ATP sentezini sağlamasıdır (90, 92).

### **2.4.1.3. Aerobik Sistem**

Üç enerji sistemi içerisinde en karmaşık yapıya sahip olan sistemdir. Hücre solunumu olarak ta tanımlanmaktadır. ATP üretimi mitokondri içerisinde gerçekleşir. Anaerobik enerji üretiminden farklı olarak enerji üretim kapasitesi oldukça fazladır. ATP'nin oksidatif olarak üretimi üç süreçte gerçekleşir. (1) aerobik glikoliz, (2) krebs döngüsü, (3) elektron taşıma zinciridir. Bu üç sürecin sonucunda net 38 ATP üretilir.

Bu üç enerji sistemi birbirinden bağımsız olarak çalışmaz. Bununla birlikte, genel olarak bir enerji sisteminden diğerine geçiş durumu hariç, sadece bir enerji sistemi baskın rol oynar (90, 92).

Aerobik sistemin enerjisi, oksijen aracılığıyla karbonhidrat ve yağların parçalanmasından elde edilen enerjiden sağlanır. Anaerobik sistemin enerjisi ise anaerobik glikoliz ya da laktik asit sisteminden sağlanır (89, 90).

### **2.4.2. Egzersiz ve ROT (Reaktif Oksijen Türleri)**

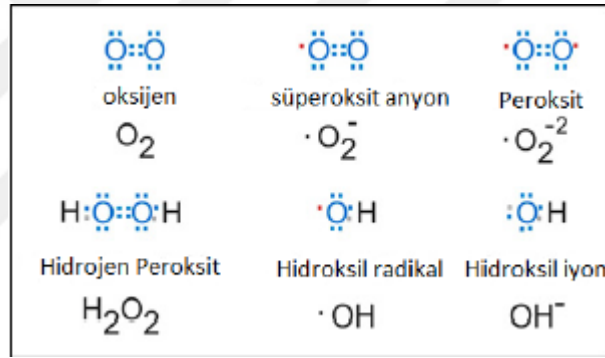
Homeostatik denge, organizmanın yaşamı ve bütünlüğünün sürdürülmesi için gereklidir. Homeostatik denge sürekli olarak iç ve dış etkenler tarafından tehdit altındadır. Organizma, serbest radikaller ve antioksidan sistemlere sahiptir. Bu iki sistemin sürekli organizmada üretimi ve tüketimi söz konusudur. Antioksidan savunma sistemi serbest radikalleri ortadan kaldırır veya oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırarak etkisini gösterir (93, 94).

#### **2.4.2.1. Serbest Radikaller**

Serbest radikaller, besinlerin enerjiye dönüşümü sırasında oluşan reaktif moleküllerdir. Bu enerji dönüşümü sırasında kullanılan ana madde ise oksijendir. Serbest radikaller,  $O_2$  ile minor metabolik ürünleri olan süperoksit ( $\bullet O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $OH^-$ ) ve single oksijen ( $1O_2$ ) denilen toksit olan reaktif oksidatif türleridir. Bu moleküller DNA, protein ve lipid bileşenlerine zarar verir (94).

En önemli ROT kaynakları mitokondriyal elektron transportu, peroksimal yağ asit metabolizması, sitokrom p450 reaksiyonu ve fagositik hücrelerdir. ROT, DNA, protein ya da lipid gibi temel kimyasal yapıların hedef moleküllerinden bir ya da

daha çok elektron transferi yaparak okside eder. ROT organizmada genellikle normal fizyolojik olaylar esnasında oluşur ve birçok önemli fonksiyona aracılık eder. Mitokondrial solunum sırasında kullanılan oksijenin % 2 ila % 5'i serbest radikal oluşturmak için (95) sitokrom oksidaz enzimi ile doğrudan suya indirgenir. Bu sırada oksijenin çok az bir kısmı elektron transport zincirindeki elektron kaçakları nedeniyle süperoksit anyonunu oluşturur. Ayrıca hücrelerde çeşitli enzimler (NADPH Oksidaz, Ksantin Oksidaz, Sitokrom p450 vb) aracılığıyla, katekolaminler, flavinler vb. otooksidasyonu ile veya parakuat, nitrofurantoin, adriamisin gibi ksenobiyotiklerin redoks döngüsü ile değişik mekanizmalar  $\cdot\text{O}_2^-$  ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  meydana getirir.  $\text{OH}^-$  ise  $\text{H}_2\text{O}_2$  ile  $\cdot\text{O}_2^-$  arasındaki reaksiyon (Haber-Weiss reaksiyonu) sonucunda oluşur. Bu reaksiyon geçiş metalleri (başlıca demir) tarafından katalizlenir ve Fenton reaksiyonu olarak adlandırılır (94).



**Şekil 6.** Reaktif Oksijen Türlerinin Elektron Yapıları (94).

#### 2.4.2.2. Antioksidan Savunma Sistemi

Antioksidanların fonksiyonları koruma, durdurma ve tamir olmak üzere üç başlıkta toplanabilir. Koruma fonksiyonuna sahip olan antioksidanlar, glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve metallerle (kompleks yapıcı proteinler) radikallerin oluşumunu engeller. Durdurma rolü olan antioksidanlar, radikal yakalayıcılar olarak bilinen antioksidanlar tarafından (albümin, urat ve vitamin C zincir başlamasını önleyerek; ubikinon, vitamin E, flavonoidler ve karotenoidler zincir ilerlemesini durdurarak) tutularak radikal etkinliği durdurulur. Metabolizma sırasında oluşan radikallerin hücreye vermiş oldukları zarar, onarıcı

fonksiyona sahip olan antioksidanların (proteaz, lipaz, transferazlar, DNA onarıcı enzimler) devreye girmesi ile onarılır veya yeniler (93).

Egzersiz sırasında oksijen tüketimi artmakta ve oksijen tüketimindeki bu artış serbest radikal üretiminde de artmaya neden olmaktadır. Egzersiz sırasında oluşan serbest radikaller enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmalarınca nötralize edilir. Düzenli yapılan egzersizin SOD, GPx gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde artmaya neden olması ile oksidatif stresin oluşturmuş olduğu zararlı etkileri ortadan kaldırılır. Egzersize cevaben oluşan faydalı etkilerin oksidatif stres ve artan antioksidan kapasite arasında bir ilişki olduğu anlamına gelir.

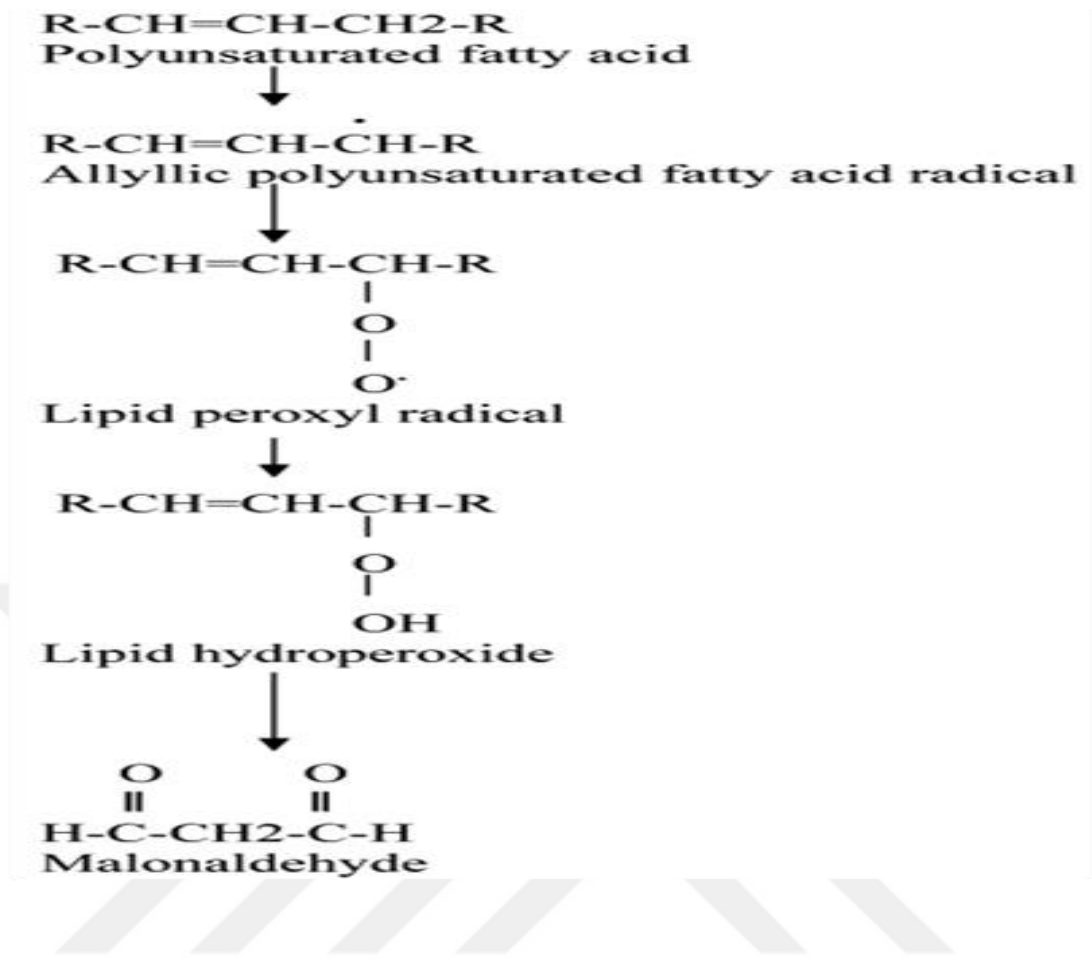
### **2.4.2.3. Oksidatif Stres**

“Oksidatif stres” terimi ilk olarak “oksidan-antioksidan dengesindeki bozulmanın oksidan lehine bir bozukluğu” olarak tanımlanmıştır (96). Oksijen kullanımı yaygın olan organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve zararlı maddelerin etkilerini engellemek için antioksidan savunma sistemi yetersiz kaldığı durumda oksidatif stres olarak bilinen durum ortaya çıkar (97). Oksidatif stresin anlamını düzeltmek için, bu terimin “redoks sinyalizasyonunun ve kontrolünün bozulması” olarak yeniden tanımlanması önerilmiştir. Bu yeni oksidatif stresin özelliğini tam yansıtacak “oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki oksidanlar lehine bir dengesizlik” olarak tanımlamak uygun görülmüştür (98). Egzersiz de, oksidatif stres olarak adlandırılan ROT ve antioksidanlar arasında bir dengesizlik oluşturabilir (99).

Oksidatif stres sonucu oluşan ve ROT olarak bilinen moleküller özellikle lipid, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerini hasarlandırır. Yağ asitlerinin oksidasyonu reaktif bir radikal tarafından yağ asitlerinin metilen gruplarından bir hidrojen atomunun koparılması ile başlar. Karbon merkezli radikal oluşması ve daha sonra moleküler oksijenin bağlanması ile lipid hidroperoksitler oluşur. Oksidatif stresin proteinlerde oluşturduğu oksidasyon sonrası peroksitler ve protein karbonilleri meydana gelir. Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme dereceleri aminoasit içerikleri ile bağlantılıdır. Doymamış bağlar ve –SH içeren moleküller ile triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenir.

İmmünoglobulinler gibi fazla disülfit bağı bulunduran proteinlerden, oksidasyon sonucu kükürt merkezli radikaller oluşur ve proteinin üç boyutlu yapısı bozularak normal fonksiyonunu yerine getiremez. Polipeptit yapısında yer alan bazı aminoasitlerin karbon atomlarından, reaktif oksijen molekülleri, özellikle de hidroksil radikalının etkisiyle hidrojen atomunun koparılması sonucu karbon merkezli radikaller oluşur. Oksidatif stresin, farklı mekanizmalarla DNA'da baz ve şeker modifikasyonlarına, tek ve çift zincir kırıklarına, bazik bölgelerinde DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonların ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir (93, 100).

Lipid hidroperoksitlerinin yıkımı ile aldehitler oluşur. Başlıcaları malondialdehit (MDA) ve hidroksialkenaller (örn. 4-OH-nonenal)'dir. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilir, ya da diffüze olarak diğer hücreleri de hasarlandırırlar. Lipid hidroperoksitleri ile nihai yıkım ürünü olan düşük molekül ağırlıklı MDA lipid peroksidasyonunun indeksi olarak kabul edilir. Egzersiz süresince oluşan serbest oksijen radikallerinin seviyesindeki artma, antioksidan kapasitesini aşarsa hücrelerde lipid peroksidasyonu meydana getirir. Organizmadaki lipid peroksidasyonunu en iyi gösteren belirteç, MDA'dır (95, 101).



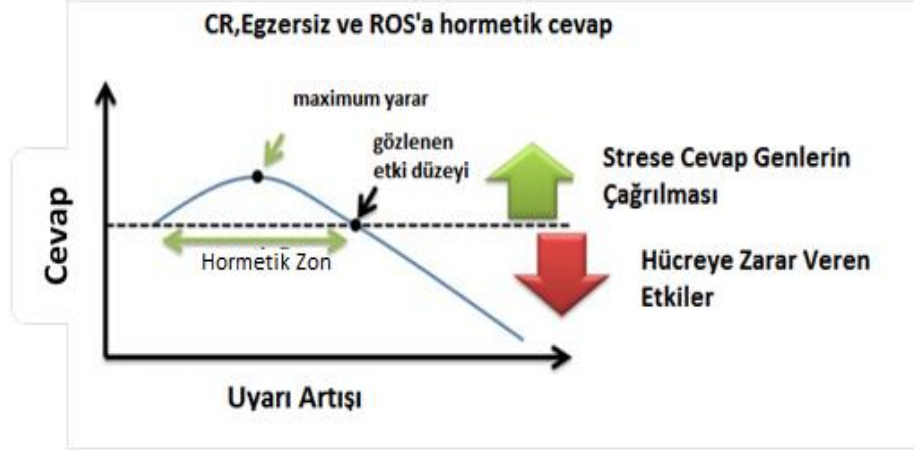
Şekil 7. Malondialdehit oluşum çizelgesi (95).

Sağlık açısından düzenli antrenmanların birçok faydası bulunurken, şiddetli fiziksel egzersizler ROT üretimindeki artıştan dolayı oksidatif hasarı artırabilir. Kronik egzersizin ise oksidatif stresle ilişkili hastalıklara karşı organizmayı koruduğu ve lipid peroksidasyon aktivitesini, oksidatif protein ve DNA hasarını azalttığı tespit edilmiştir (93).

Egzersiz ve oksidatif stres arasındaki ilişki egzersizin moduna, yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak son derece karmaşıktır (99).

Bununla birlikte, egzersiz artan oksidatif strese yol açsa da, hormesis teorisine göre endojen antioksidan savunmalardaki artışa izin vermek için aynı egzersiz uyarımı gerekli görülmektedir. Spesifik olarak, adaptif mekanizmalar kapsamında egzersiz sürelerine bağlı olarak tekrarlı egzersize verilen tepkiye karşı ROT üretimi artışı bu hipotez ile açıklanmaya çalışılmıştır. Özellikle, hormesis

antioksidandaki artışa, daha zararsız çevreye doğru bir kayma, artan stres direncinin indüklenmesi ve sonuçta daha iyi bir yaşam sürecine yol açmaktadır (99).



Şekil 8. Hormesis ve egzersiz (99).

Reaktif oksidatif türlerinin vücudu zararlı yönde etkilediği görüşü, son 30 yılda bilim adamlarının zihninde sağlam bir şekilde yerleşmiştir. Bununla birlikte, düşük serbest radikal konsantrasyonlarının devam etmesinin aslında, antioksidan enzimlerin ve diğer savunma mekanizmalarının ekspresyonunu indükleyebildiğine dair kanıtlar artmaktadır. Radikallere, hücrede yüksek seviyelerde maruz kalındığında, zararlı etkileri değil de yararlı sinyalleri artırma olarak hareket ettikleri için faydalı olarak görülebilir. Sıklıkla kronik egzersize maruz kalan hayvanlar, egzersiz yaptıktan sonra egzersiz yapılmayanlara göre daha az oksidatif hasar göstermiştir. Bu büyük ölçüde GPx, MnSOD ve  $\gamma$ -glutamilsistein sintetaz gibi endojen antioksidan enzimlerin artışından kaynaklanır. Bu sonuçlardan elde edilebilecek önemli bir nokta, antioksidan enzimlerin ekspresyonunu arttırdığı için egzersizin kendisinin antioksidan görev yapmasıdır (78).

### 2.4.3. Yüzme Egzersizi

Yüzme, uygulamada vücut ağırlığının kaldırıldığı, çok özel bir egzersiz temsil eder. Yüzme yalnız spor olarak değil, boş zamanları değerlendirme, güç kazanma, rehabilitasyon ve bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (83,89,102). Suyun kaldırma kuvveti yer çekimi kuvvetini karşılar. Su içinde yapılan hareketler ile hava içerisinde yapılanlara oranla daha fazla dirençle karşı karşıya kalınır.

Bu durum yüzmede aynı sürattteki bir koşu veya yürüyüşten çok daha fazla enerji harcanmasını açıklar (90). Su, solunum üzerinde bir baskı oluşturur. Su içerisinde inspirasyon ve ekspirasyonun kulaçlara uydurulması gereksinimi koordinasyonlu motor etkinliği birlikte yaptırır (89).

Yüzme, su derinliğine bağlı olarak kuvvetli hidrostatik basınç uygulamaktadır. Bu durum solunum hareketlerinin sağlanabilmesi için solunum kaslarına düşen yükü arttırır. Ekspirasyon yüksek bir basınca karşı yapılırken, inspirasyon kısa süreli kalır. Böylece solunum yolları direncinin arttığı söylenebilir. Tüm bu koşullarda yüzmenin hipoventilasyona neden olacağı beklenirken submax-yüzmede değerler normal izlenmiş olup maximum yüzmede solunum dakika volümü (VE), ventilasyon ekivanının (VE/VO<sub>2</sub>) düştüğü, ancak arteriyel oksijen parsiyel basıncı (PaO<sub>2</sub>) ve arteriyel kan oksijen saturasyonunda değişme olmadığı ortaya konulmuştur. Bir başka deyişle; ne kadar hipoventilasyon belirtileri olsa da arteriyel kanın dokulara oksijen taşımada düşüklük olmadığı saptanmıştır (89).

Yüzme, diğer dayanıklılık egzersizleri gibi aerobik enerji mekanizmalarında önemli rol oynar. Kaslardaki süksinik dehidrogenaz gibi oksidatif enzimlerin aktivitesini ve kapiller sayısını arttırdığı ortaya konulmuştur. Yüzme sırt kaslarında ve omuz kaslarındaki mitokondri ve kapiller sayısında artışa yol açar. Bu gözlemler aerobik kapasitenin arttığının kanıtıdır. Kas biyopsi sonuçlarında hem glikolitik hem krebs siklus enzimlerinin artmış olması her iki enerji kaynağının da kullanıldığını gösterir (89).

Oksidatif stresi azaltmada her ne kadar egzersizin kanıtları ortaya konulsa da zorlu egzersiz uygulamalarının oksidatif stresi arttırıcı yönde çalıştığı, yararı zarar yönüne çektiği biliniyor. Çalışmalar takviye diyetlerin (balık yağı, selenyum gibi) (103-105) veya vitaminlerin (B1 gibi) (106, 107) yüzme egzersizinin zorlu sürecinde organizmayı koruyucu olabileceğini vurgulamaktadır (108, 109). Ancak bazı takviyelerin öğrenme-bellekte aksine egzersizle güçlendirilen hipokampal CREB sinyallesinde azaltmaya yönelik etkiler yapabileceği de rapor edilmiştir (110). Zorlu egzersiz ve diyet kısıtlaması üzerine yapılan çalışmada BDNF artışları karşılaştırıldığında diyet kısıtlamasında anlamlı bir değişim çıkmazken, zorlu egzersizde hipokampusda öğrenme-bellek gelişimi kayıt edilmiştir (111).



Depresyon, limbik beyin bölgelerinde stres kaynaklı nöral atrofi ile ilişkilidir. Egzersiz ise antidepresan etkilerin yanı sıra nörojenezi, metabolizmayı ve vasküler fonksiyonu güçlendirerek hipokampal sinaptik plastisitesini artırır. Beyinde egzersizin bu geniş yararlarına aracılık eden bir anahtar mekanizma, azaltıcı yönde yapısal ve fonksiyonel değişimlere yol açan nörotrofik faktörlerin uyarılmasıdır. Egzersizin antidepresif etkilerine katılan potansiyel nörotrofik faktörleri sistematik olarak değerlendirmek için, yüzme egzersizin etkileri değerlendirilmiştir. Kronik öngörülemez hafif strese (CUMS) maruz kalan sıçanlarda büyüme faktörlerinin ve peptitlerin birkaç sınıfının hipokampal mRNA ekspresyonlarına bakılmıştır. Çalışmada yüzme eğitimi sonrasında BDNF ve BDNF ile düzenlenmiş peptitlerin ekspresyonunu önemli ölçüde arttığı ve stres kaynaklı azalan moleküler yapıların restore edildiği gösterilmiştir (112).

Kronik stres, depresyon gelişiminde immün değişimleri üzerinden rol oynar. Fiziksel egzersizin stres bozukluğunu azalttığı ve depresif belirtileri iyileştirdiği ortaya konulmuştur. Prefrontal kortekste IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde artış, serotonin seviyesindeki azalmanın neden olduğu strese karşı yüzme egzersizi inflamasyon yollarının aktivasyonunu inhibe ederek depresyonu iyileştirebileceği söylenilmiştir (113-115).

Yüzme egzersizin beyinde birçok farklı bölgede etkinliği ispatlanmıştır. Egzersiz tatbiki sonrası subventriküler bölgede hücre proliferasyonu, hücre göçü, hücre farklılaşması ve hücre sağkalımı olan dört işlemler nörojenezi gerçekleştirdiği (116), nöronal sağkalımı ve bakımını sinapsin I ve NGF seviyelerindeki artışlar ile yaptığı ispatlanmıştır (117).

Yüzme egzersiz sonrası gelişen fiziksel yorgunluğun Morris su labirentindeki öğrenmeye olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, fiziksel yorgunluğun öğrenme performansını bozduğu saptanmıştır. Egzersizin doz ve şiddeti yorgunluğa karşı önlemin alındığı bir düzeye çıkarıldığı sürece yüzmenin öğrenme-bellek ilişkisinde pozitif kanıtlar sağlayacağı rapor edilmiştir (118).

Aerobik egzersizin içinde bulunduğu bir yaşam tarzı, farmakolojik olmayan tedavi stratejileri olarak kabul edilir. Bununla birlikte, yaşlanma ile gelişen bilişsel düşüş karşısında etkin tedavi uygulaması olabilir. Bu çalışmadaki amacımız, kronik yüzme egzersizinin, yaşlanma sürecinde hipokampusta BDNF aracılı sinaptik

güçlenmeyi artırarak geç-LTP gelişimdeki CREB yolağını aktive olmasında SIRT1 proteinin etkinliğini ortaya koymaktır. Yaşlanmaya bağlı öğrenme-bellek bozulmalarına karşı SIRT1'in iyileştirebilme düzeyine yönelik araştırmalarda bulunmaktır. Sedanter yaşam alışkanlığında yaşlanma devrini geçiren insan toplumu, yaşlanma süreci içerisinde gerçekleştireceği ılımlı düzenli egzersiz aktivitesinde bulunması kognitif yeteneklerine ne yönde etki edeceği merak ettiğimiz diğer bir sorudur. Bu değişimin protein topluluklarından SIRT1 ile ilişkisi olabileceği düşüncesi hipotezimizin asıl odak noktasıdır.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 19.07.2018 tarih ve 377 sayılı kararı ile etik kurul izni alındı.

#### 3.1. GEREÇ

##### 3.1.1. Deney Hayvanların Gruplandırılması

Çalışmada 32 adet erkek Sprague-Dawley (350-500 gr) 11-12 aylık ve 15-16 aylık yaşlı sıçanlar kullanıldı. Çalışma 8'er adet sıçan randomize şekilde dağıtılarak 4 gruptan oluşturuldu. Gruplar;

Kontrol-K1= 11-12 aylık sıçan

Egzersiz-E1= 11-12 aylık sıçan

Kontrol-K2= 15-16 aylık sıçan

Egzersiz-E2=15-16 aylık sıçan olmak üzere ayrıldı.

##### 3.1.2. Egzersiz Çalışma Planı

Günlük yüzme egzersizi, büyük bir su tankında [100 cm ( L ) × 60 cm ( G ) × 80 cm ( H )] su sıcaklığı  $32 \pm 2^{\circ} C$ 'de olacak tarzda kullanılan termostat ile su sıcaklığını sabit tutularak gerçekleştirildi. Su derinliği 40 santimetreye (119) ayarlandı. Sıçanlar ayaklarıyla zemine dokunma suretiyle kendilerine destek olmamasına dikkat edildi. Hayvanlar, altı ila sekiz adet gruplar halinde yüzdürüldü.

Yüzme programı uyum ve eğitim olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Adaptasyon için son günde 30 dakika olacak şekilde kademeli çıkılarak adaptasyon eğitimine ilk hafta 10 dakika ile başlatıldı (120). Adaptasyon, suya bağlı stresin aşırı fizyolojik değişimlere neden olmaması için kullanıldı. İlk uygulama sonrası adaptasyon süresi ile orantılı olarak bir hafta sonrası asıl egzersiz eğitimine başlandı. Eğitim süresi 30 dakika sabit tutularak sıçanlar yüzdürüldü (121, 122). 30 dk/gün, 5 gün/hafta yoğunluğunda eğitim periyodu 8 hafta sürecek tarzda ılımlı orta dereceli

egzersiz şiddeti uygulandı (123, 124). Egzersiz her gün aynı saatte (09:00 ile 11:00 arasında) gerçekleştirildi. Yüzdükten sonra sıçanlar kuru havlu ile kurutuldu ve elektrikli ısıtıcı ile sıcak tutuldu.

### **3.1.3. Sıçanların Çalışma Süresince Bakımı ve Laboratuvar Şartları**

Sıçanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde, % 55-60 nem sağlanan, 24-26°C sabit ısıli ortamda takip edildi. Yem (Standart Sıçan Yemi, Korkutelim Yem, Türkiye) ve sıvılar *ad libitum* olarak verildi.

Altlıkları haftalık, aldıkları sıvılar ise gün aşırı değiştirildi. Sıçanlar Euro type-4 kafesler içerisinde barındırıldı. Morris su labirent testi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Ana Bilim Dalı Öğrenme Laboratuvarı'nda yapıldı.

### **3.1.4. Doku Örneğinin Hazırlanması**

Dokuz hafta sonunda bellek ve visible testi uygulamasının ardından hayvanlar işlem sonunda periton içine uygulanan % 10'luk ketamin (Alfamin, Alfasan IBV) - % 2'lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV) anestezisi altında dekapite edildi. Soğuk fosfat tamponuyla ıslatılmış filtre kâğıtları, buz paketleri üzerine konularak hipokampus çıkartma düzeneği oluşturuldu. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra beyin dokuları alındı. Dekapitasyondan hemen sonra bu düzenek üzerinde hipokampuslar çıkarılarak immünohistokimyasal analiz için % 5'lik formaldehid içeren kaplara alınarak çalışılmak için ayrıldı.

### **3.1.5. Kullanılan Malzemeler ve Aletler**

- 1- Soğutmalı santrifüj: Eppendorf MR5415 (Almanya)
- 2- Hassas terazi: Scaltec SPB 33 (İsviçre)
- 3- Vorteks: Nüve NM 100 (Türkiye)
- 4- Otomatik pipetler: Brand (Almanya), Isolab (Almanya)
- 5- pH metre: Isolab (Almanya)
- 6- Manyetik karıştırıcı: Nüve (Türkiye)

### **3.1.6. Kullanılan kimyasal maddeler**

- 1- Primer antikor: Anti-CREB-1 Polyclonal (BİOSS; bs-0035R)
- 2- Primer antikor: Anti- BDNF Polyclonal (BİOSS; bs-4989R)
- 3- Primer antikor: Anti-SIRT1 Polyclonal ( BİOSS; bs-0921R)

## **3.2. YÖNTEM**

### **3.2.1. Ağırlık Takibi**

Sıçanların ağırlık değerlerine deney başından sonuna kadar haftada bir gün düzenli olarak bakıldı. Ağırlık ölçümü yapılırken hassas terazi kullanıldı.

### **3.2.2. Morris Su Labirenti ve Uygulaması**

8 Haftalık egzersiz programından sonra sıçanların öğrenme-bellek testleri Morris su labirent testi ile yapıldı. MWM sisteminde, su labirenti 150 cm çaplı, içi beyaz boyalı, galvanik metalden yapılmış dairesel bir havuzdur. Lambalar labirentin dört yanına yerleştirildi ve ışığı tavana yansıtılarak aydınlatıldı. Su labirentinin çevresine sabit olarak tutulan görsel ipuçlar (tablo, sandalye, masa) konuldu. Deney öncesi su labirenti su ile doldurularak içerisine toksik olmayan boya eklendi ve 23°C'ye ısıtıldı. Deney düzeneğinin bulunduğu oda dışarıdan ışık almayacak şekilde düzenlendi ve deney süresince içerisi sabit bir ışık kaynağıyla aynı şiddette aydınlatıldı. Öğrenme denemeleri esnasında boya sayesinde hayvanlar suyun altındaki gizli platformu görememişlerdir. Labirent "1. kadrant", "2. kadrant", "3. kadrant" ve "4. kadrant" olmak üzere dört kadrana ayrıldı. Labirentin 2. Kadrantı, hedef kadrant olarak belirlenmiş ve su seviyesinin 2 cm altında kalacak şekilde gizli bir platform konuldu. Her bir sıçanın yüzü tankın duvarına dönmüş şekilde ve her defasında rastgele, farklı bir kadrandan havuza bırakılarak gerçekleştirildi. Her sıçana 1 dk süre tanınarak, platformu bulması beklendi. Bulamadığı takdirde elle platform üzerine konarak 30 sn mekânı algılaması için beklenildi. Platformu bulan sıçanlar için platformun yerini bulmayı öğrenmiş olduklarından emin olabilmek amacıyla platform üzerine çıktıktan sonra 30 sn dinlenme süresi verildi. 8 hafta sonra günde 5 kez, 4 gün boyunca her bir hayvan için en az 20 deneme (trial) olmak üzere öğrenme deneyleri yapıldı (125). Öğrenme testleri günlük olarak bütün gruplardaki hayvanlara yapıldı. En sonunda hayvanlardaki lokomotor aktivite ve görme

bozukluklarını elimine etmek ve deneye uyumlarını değerlendirmek için görünür platform testi (visible test) yapıldı. Bunun için hedef kadranda su seviyesinin üstünden 10 cm yüksekte renkli boyanmış bir platform kullanıldı ve hayvanların bu platformu bulma süreleri karşılaştırıldı. Bu testten sonra deneyin 9. haftasındaki 5. gün tüm gruplara bellek testi yapıldı. Bunun için; platform bulunduğu kadrandan kaldırılarak, her bir sıçanın hedef kadranda geçirdiği süre kaydedilmek suretiyle bellek testi her bir gruptaki hayvanlar için tekrarlandı. Bütün gruptaki hayvanlar için günlük veriler ayrı ayrı grup içi ve gruplar arası değerlendirildi (28, 126, 127).

Tüm yüzme eğitimleri havuzun merkezi hizasında tavana yerleştirilen bir Sony SSC-G118 (Sony, Tokyo, Japon) video kamera ile bilgisayara aktarıldı. Smart v3.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Eğitim yüzmelerinden öğrenme belirteci olarak; platformu bulma zamanı, kadranda geçirilen süre, toplamda ortalama hız, platform zonuna giriş, hedefe olan mesafe, hedefe ortalama uzaklık, toplamda en yüksek hız, hedefle karşılaşma, toplam yol, zon değiştirme sayısı, hedefe ortalama yönelme, platform yolunun yüzdesi değerlendirildi. Bellek testindeki yüzmelerde ise hedef kadrana (güneybatı) ulaşınca kadar geçen süre, hedef kadranda (güneybatı) geçirilen süre, toplamda ortalama hız, platform zonuna giriş, hedefe olan mesafe, hedefe ortalama hız, toplamda en yüksek hız, hedefle karşılaşma, toplam yol, zon değiştirme sayısı, hedefe ortalama yönelme, platform yolunun yüzdesi değerlendirildi. En sonunda yapılan görünür platform testi (visible testi) ile platform bulma süreleri değerlendirildi.

Deney hayvanlarına bellek ve visible testi uygulamasının ardından hayvanlara işlem sonunda anestezi altında dekapitasyon yoluyla ötenazi uygulandı ve hipokampus dokusu alındı.



**Resim 1.** Morris water maze’de platformda bulunan sıçan

### **3.2.3. Histopatolojik İnceleme**

Sıçanlardan alınan hipokampus örnekleri %10’luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Trimlenen doku parçaları takip kasetlerine alındı, ardından doku takip cihazına (Leica ASP300S) yerleştirildi ve rutin doku takibinden geçirilerek parafine bloklandı. Bloklardan 4-5 saat soğutulmanın ardından Leica 2155 rotary mikrotom ile 5 mikron kalınlığında seri kesitler alınarak normal ve polilizinli lamlara çekildi. Normal lamlara alınan doku kesitleri 30’ar dakika süreyle 3 ayrı ksilol serisinden geçirilerek parafin tabakası uzaklaştırıldı. Daha sonra sırasıyla %100, 96, 90, 80 ve 70’lik alkol serilerinden geçirilerek dokulara su verildi. Ardından dokular hematoksilin ve eozinle (HE) boyandı. Boyama işleminin ardından sırasıyla %70, 80, 90, 96 ve 100’lük alkollerden geçirilerek dokuların suyu alındı. Parlatmak için ksilolden geçirilen dokuların üzerine entellan damlatılarak lamel yapıştırıldı ve ışık mikroskobunda incelendi.

### **3.2.4. İmmunohistokimyasal İnceleme**

İmmunperoksidaz yöntem için polilizinli lamlara çekilerek hazırlan 3 ayri seri kesitte streptoavidin-biotin kompleks peroksidaz yöntemi uygulandı. Kesitler Sirtuin-1 [Anti-SIRT1 antibody [E104] (ab32441), Abcam, 1/100 dilüsyon], BDNF [Anti-BDNF Picoband antibody (PB9075), Boster, 1/100 dilüsyon] ve CREB [Anti-

CREB/CREB1 Picoband antibody (PB9100), Boster, 1/100 dilüsyon] reaksiyonunun saptanması için immunohistokimyasal prosedüre göre boyandı. Ksilol serilerinden geçirilerek deparafinize edilen kesitler, alkol serisinden geçirilerek rehidre edildikten sonra 10 dakika süre ile suda yıkandı. Testin tüm aşamaları nemli kamarada gerçekleştirildi. Bu aşamadan sonra lamlar, dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini gidermek amacıyla metanolde hazırlanmış %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile 20 dakika inkübe edildi. 10'ar dakika süreyle iki defa fosfat tamponlu solüsyonu (PBS, pH 7,2) ile yıkanan dokular, nonspesifik antijenik boyamaları önlemek için 45 dakika boyunca ticari normal keçi serumunda tutuldu. Daha sonra dokular yıkama yapılmaksızın primer antikoları ile kaplandı ve bir gece +4°C'de inkübasyona bırakıldı. Ertesi gün dokular aynı şekilde PBS ile yıkandı akabinde 30 dakika süreyle streptavidin ile muamele edildi. Bu aşamadan sonra iki defa 10'ar dakika olmak üzere PBS ile yıkandı. Dokular 30 dakika boyunca biotinli serum ile inkübe edilip aynı şekil ve süreyle yıkandı. Yıkama işlemini takiben hazırlanmış olan DAB (3,3 diaminobenzidine tetrahydrochloride) substratı 15 dk süreyle uygulandıktan sonra harris hematoksilen ile karşıt boyama yapılarak işlem sonlandırıldı. Alkol serilerinden geçirilen dokular dehidre edildikten sonra ksilolde şeffaflaştırılıp entellan ile lamel kapatıldı. Aynı şartlarda aynı prosedüre uyularak boyanan dokular ışık mikroskopunda (Olympus CX41) değerlendirildi. Negatif kontroller için primer antikor damlatılmadan aynı işlem tekrarlandı. Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak mikrofotografi ve morfometrik inceleme yapıldı. Pozitif hücre yüzdesinin belirlenmesinde 40X objektif altında 5 ayrı bölgede 20'şer hücreden oluşmak üzere 100 hücre sayıldı.

İstatistik analizi, gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde SPSS 15.00 paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farkta Bonferroni testi kullanıldı.

### **3.2.5. İstatistiksel Analiz**

Morris su labirent teztinin verilerin sunulmasında tanımlayıcı istatistiksel analiz kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart hata (SEM) şeklinde verilmiştir.



Değerlendirme öncesinde, verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile bakıldı. İncelenen özelliklerin normal dağılım gösterdiği, Levene homojenite testi ile varyansların homojen olduğu ve parametrik testlerin güvenilirlikle kullanılabilceği görüldü. Sonrasında gruplar arası karşılaştırmalar parametrik testlerle yapıldı. Her bir zaman içinde incelenen özelliklerin gruplara göre karşılaştırılmasında tek faktörlü varyans analizi (One Way Anova), her parametre için grup içi günler arasında karşılaştırılmada tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (Repeated Measures) kullanıldı.

Farklı olan ortalamaları belirlemek için; LSD ve Bonferroni testi uygulandı. Varyansları homojen olmayan, örnek sayısı az olan ölçümlerde nonparametrik testlerden, Kruskal Wallis, Mann Whitney U testi kullanıldı. İkili grup karşılaştırmaları bağımlı ve bağımsız t testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri % 95 güven aralığında  $p < 0.05$  anlamlı olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Morris Su Labirenti Verileri

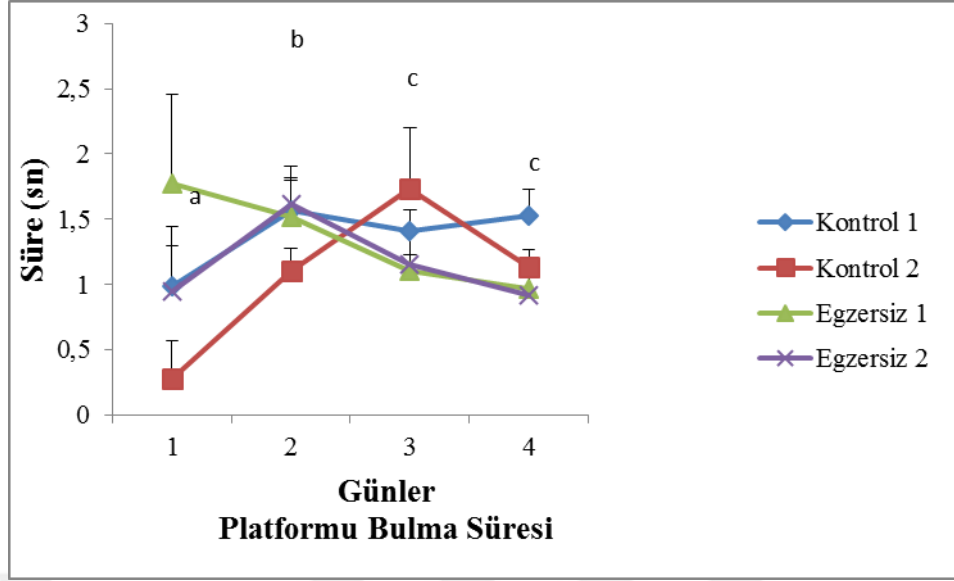
Sıçanlar, havuzdaki saklı platformun yerini öğrenmeleri için 4 gün süreyle her gün günde 5 kez olmak üzere toplamda 20 yüzme yapıldı. Bir gün içinde uygulanan 5 deneme ile elde edilen verilerin ortalamaları ve standart hataları hesaplandı. Veriler günlük bloklar haline çevrildi. Dört gün süreyle yapılan bu eğitim amaçlı yüzdürme bölümlerinden elde edilen veriler ise grafikler haline getirilerek öğrenme eğrileri elde edildi. Dört günlük eğitim döneminden sonra, beşinci günde platform havuzdan çıkartıldı. Sıçanlar bir kez 60 saniye süreyle yüzdürüldüler (probe testi). Bu testte elde edilen parametreler ise sıçanların uzun süreli uzaysal bellek performanslarını göstermektedir. Morris su labirent testine ait veriler 2 aşamada bakıldı. Önce ilk 4 günlük dönem öğrenmeye ait veriler değerlendirildi. 5. gün yapılan bellek testi ve görünür platform testlerinin verileri ayrıca incelendi.

#### 4.1.1. Öğrenme

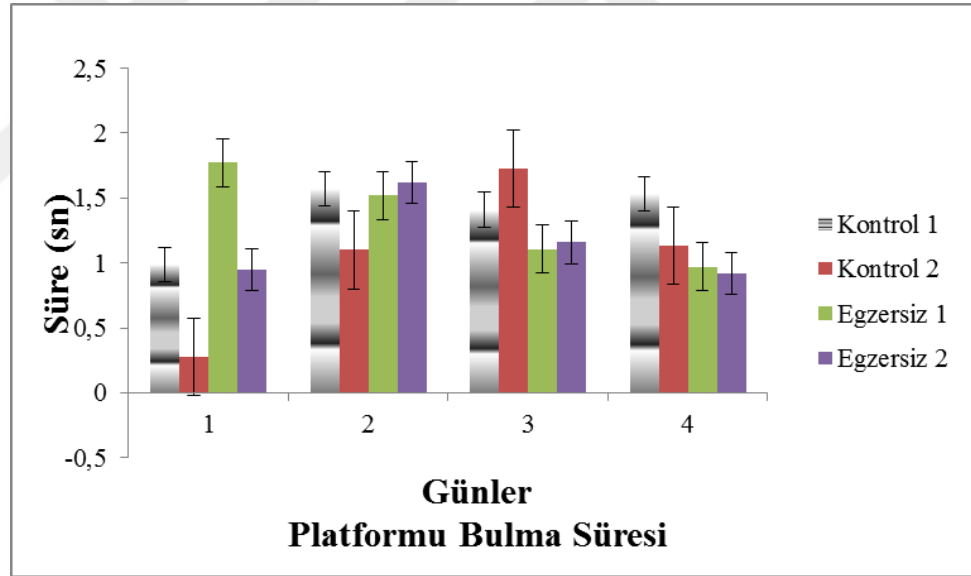
Eğitim yüzdürmeleri sırasında (trials) ölçülen parametreler: platformu bulma süresi, kadranda geçirilen süre, toplamda ortalama hız, platform zonuna giriş, hedefe olan mesafe, hedefe ortalama uzaklık, toplamda en yüksek hız, hedefle karşılaşma, toplam yol, zon değiştirme sayısı, hedefe ortalama yönelme, platform yolunun yüzdesi morris testinde değerlendirildi.

##### 4.1.1.1. Platformu Bulma Süresi

Sıçanların öğrenme günleri içerisinde grup içi platforma ulaşma süreleri Şekil 9'da gösterildi. Tablo 1'de günler ve gruplar arası ortalama ve standart hataları verildi. Şekil 10'daki grupların kendi aralarındaki veriler karşılaştırıldığında, egzersiz 1 grubunda platformu bulma zamanı günler arasında azalma görüldü, ancak günler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Gruplar arasında karşılaştırmaya bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).



Şekil 9. Sıçanların öğrenme günleri içerisinde grup içi platformu bulma süreleri.



Şekil 10. Sıçanların gruplar arasında platformu bulma süreleri.

Tablo 1. Platformu bulma süresinin aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün platformu bulma zamanı	Kontrol 1	0,99±0,45
	Kontrol 2	0,28±0,28
	Egzersiz 1	1,77±0,68
	Egzersiz 2	0,94±0,34

İkinci gün platformu bulma zamanı	Kontrol 1	1,57±0,25
	Kontrol 2	1,10±0,17
	Egzersiz 1	1,51±0,28
	Egzersiz 2	1,61±0,29
Üçüncü gün platformu bulma zamanı	Kontrol 1	1,41±0,16
	Kontrol 2	1,73±0,47
	Egzersiz 1	1,10±0,12
	Egzersiz 2	1,15±0,24
Dördüncü gün platform bulma zamanı	Kontrol 1	1,53±0,20
	Kontrol 2	1,13±0,13
	Egzersiz 1	0,97±0,08
	Egzersiz 2	0,92±0,17

#### 4.1.1.2. Kadrandaki Geçirilen Süre

Sıçanların öğrenme günleri içerisinde grup içi kadrandaki geçirilen süreleri Şekil 11’de gösterildi. Tablo 2’de günler ve gruplar arası ortalama ve standart hataları verildi. Tüm grupların günler arası verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,002$ ). Grupları birbirleri ile karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Günler arasında bakıldığında,

1.günden 4.güne kadar tüm gruplar için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ve kadrandaki geçirilen süre azaldı ( $p=0,002$ ).

2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 3. günde kadrandaki geçirilen süre azaldı ( $p=0,001$ ).

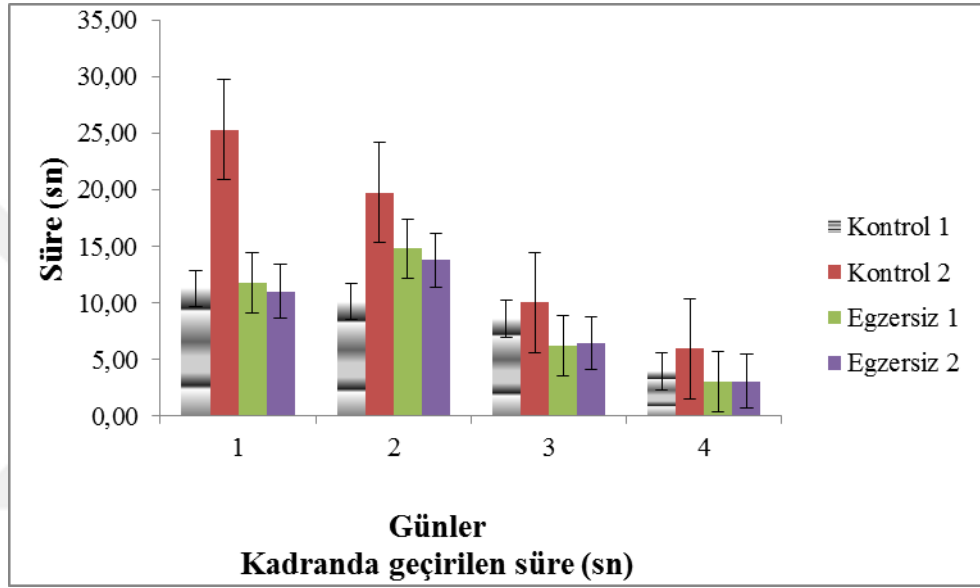
2. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. günde kadrandaki geçirilen süre azaldı ( $p=0,001$ ).

3. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. günde kadrandaki geçirilen süre azaldı ( $p=0,003$ ).

**Tablo 2.** Kadrandaki geçirilen süre, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün kadrandaki geçirilen süre	Kontrol 1	11,27±4,55
	Kontrol 2	25,31±8,67
	Egzersiz 1	11,78±7,45
	Egzersiz 2	10,99±5,51
İkinci gün kadrandaki geçirilen süre	Kontrol 1	10,11±3,09
	Kontrol 2	19,77±3,57

	Egzersiz 1	14,79±3,60
	Egzersiz 2	13,78±3,20
Üçüncü gün kadranda geçirilen süre	Kontrol 1	8,58±4,25
	Kontrol 2	10,02±4,38
	Egzersiz 1	6,20±1,08
	Egzersiz 2	6,43±3,35
Dördüncü gün kadranda geçirilen süre	Kontrol 1	3,94±1,30
	Kontrol 2	5,94±2,19
	Egzersiz 1	3,05±0,66
	Egzersiz 2	3,06±1,42



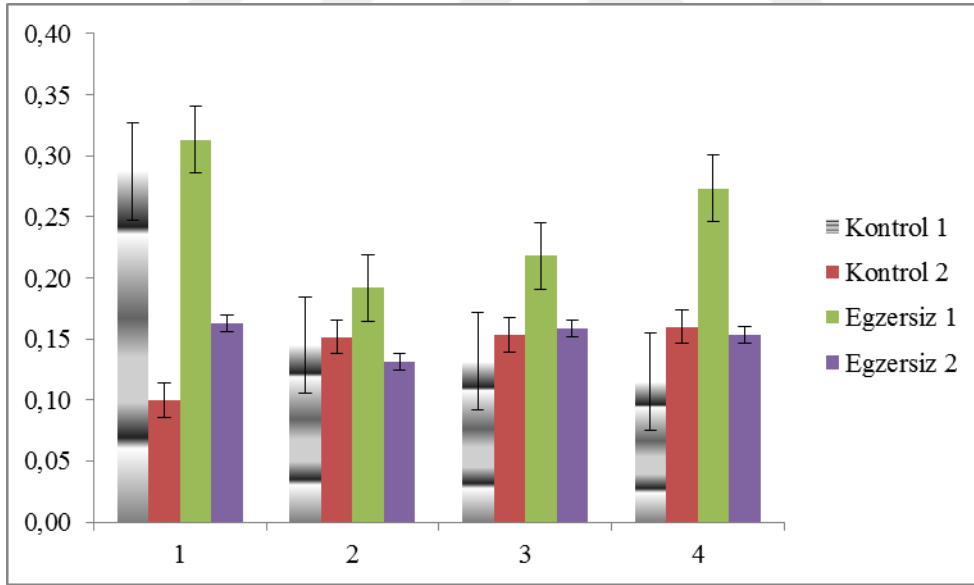
Şekil 11. Sıçanların gruplar arasında kadranda geçirilen süreleri.

#### 4.1.1.3. Toplamda Ortalama Hız

Öğrenme günleri içerisinde gruplar arası toplamda ortalama hızlar Şekil 12’de gösterildi. Tablo 3’de günler ve gruplar arası ortalama ve standart hata değerleri verildi. Günler bazında karşılaştırıldığında 1. ve 2. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve toplamda hız arttı ( $p=0,034$ ). Zamana göre istatistiksel olarak gruplar birbiri arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ( $p=0,005$ ).

**Tablo 3.** Toplamda ortalama hız, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün toplamda ortalama hız	Kontrol 1	0,28±0,12
	Kontrol 2	0,1000±
	Egzersiz 1	0,31±0,11
	Egzersiz 2	0,16±0,03
İkinci gün toplamda ortalama hız	Kontrol 1	0,14±0,02
	Kontrol 2	0,15±0,02
	Egzersiz 1	0,19±0,02
	Egzersiz 2	0,13±0,02
Üçüncü gün toplamda ortalama hız	Kontrol 1	0,13±0,01
	Kontrol 2	0,15±0,02
	Egzersiz 1	0,21±0,02
	Egzersiz 2	0,15±0,03
Dördüncü gün toplamda ortalama hız	Kontrol 1	0,11±0,02
	Kontrol 2	0,16±0,01
	Egzersiz 1	0,27±0,05
	Egzersiz 2	0,15±0,02



**Şekil 12.** Sıçanların gruplar arasındaki toplamda ortalama hızları.

#### 4.1.1.4. Platform Zonuna Giriş Sayısı

Öğrenme günleri içerisinde gruplar arası platform zonuna giriş sayısı Şekil 13'de gösterildi. Tablo 4'te günler ve gruplar arası ortalama ve standart hataları verildi. Gruplar için günler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

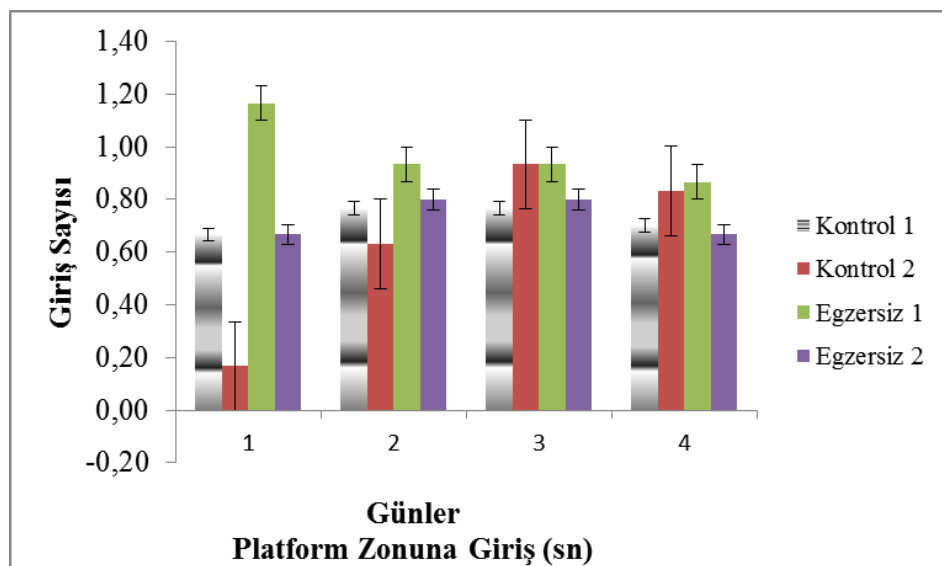
Platforma giriş sayılarını gruplar içerisinde birbiri arasında karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p<0,05$ ).

Kontrol 1 ile Egzersiz 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve egzersiz grubunda kontrole göre platforma giriş sayısı arttı ( $p=0,022$ ).

Egzersiz 1 ile Egzersiz 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve egzersiz 2’de platforma giriş sayısı azaldı ( $p=0,026$ ).

**Tablo 4.** Platform zonuna giriş, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün platform zonuna giriş	Kontrol 1	0,66±0,21
	Kontrol 2	0,16±0,16
	Egzersiz 1	1,16±0,16
	Egzersiz 2	0,66±0,21
İkinci gün platform zonuna giriş	Kontrol 1	0,76±0,18
	Kontrol 2	0,63±0,09
	Egzersiz 1	0,93±0,09
	Egzersiz 2	0,80±0,18
Üçüncü gün platform zonuna giriş	Kontrol 1	0,76±0,09
	Kontrol 2	0,93±0,16
	Egzersiz 1	0,93±0,04
	Egzersiz 2	0,80±0,16
Dördüncü gün platform zonuna giriş	Kontrol 1	0,70±0,12
	Kontrol 2	0,83±0,09
	Egzersiz 1	0,86±0,06
	Egzersiz 2	0,66±0,15



**Şekil 13.** Sıçanların gruplar arası platform zonuna giriş sayıları.

#### 4.1.1.5. Hedefe Olan Mesafe

Sıçanların günler bazında gruplar arasındaki hedefe olan mesafe uzaklıklarının grafiksel gösterimi Şekil 14’te verildi. Aritmetik ortalama ve standart hata değerleri Tablo 5’de gösterildi. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında hedefe olan mesafe parametresinde anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

Öğrenme denemeleri yapılan günler bazında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,001$ ).

Günlere göre;

1. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve hedefe olan mesafe gün geçtikçe azaldı ( $p=0,011$ ).

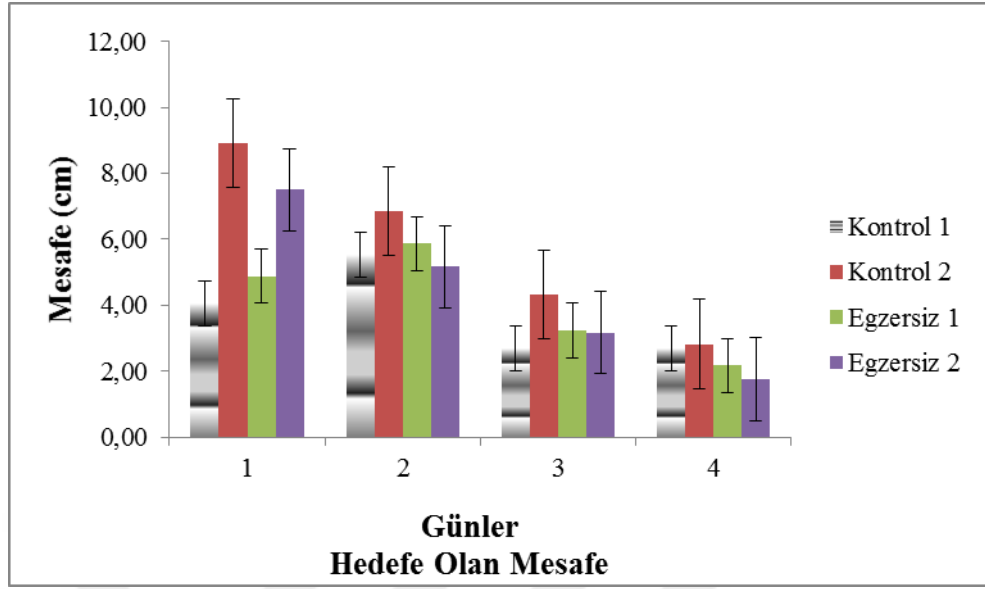
2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 3. günde hedefe olan mesafe azaldı ( $p=0,001$ ).

3. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. günde hedefe olan mesafe azaldı ( $p= 0,001$ ).

**Tablo 5.** Hedefe olan mesafe, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün hedefe olan mesafe	Kontrol 1	4,04±1,19
	Kontrol 2	8,92±3,74
	Egzersiz 1	4,88±2,25
	Egzersiz 2	7,50±3,11
İkinci gün hedefe olan mesafe	Kontrol 1	5,53±0,87
	Kontrol 2	6,85±1,00
	Egzersiz 1	5,86±0,83
	Egzersiz 2	5,16±1,10
Üçüncü gün hedefe olan mesafe	Kontrol 1	2,69±0,74
	Kontrol 2	4,33±0,88
	Egzersiz 1	3,22±0,74
	Egzersiz 2	3,16±0,76
Dördüncü gün hedefe olan mesafe	Kontrol 1	2,68±0,44
	Kontrol 2	2,82±0,67
	Egzersiz 1	2,16±0,24
	Egzersiz 2	1,75±0,39





Şekil 14. Sıçanların gruplar arasındaki hedefe olan mesafeleri.

#### 4.1.1.6. Hedefe Olan Ortalama Uzaklık

Sıçanların günler bazında gruplar arasındaki hedefe olan ortalama uzaklıkların grafiksel gösterimi Şekil 15’de verildi. Aritmetik ortalama ve standart hata değerleri Tablo 6’da gösterildi. Günler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,015$ ). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Günlere göre;

2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 3. günde hedefe olan ortalama uzaklık azaldı ( $p=0,003$ ).

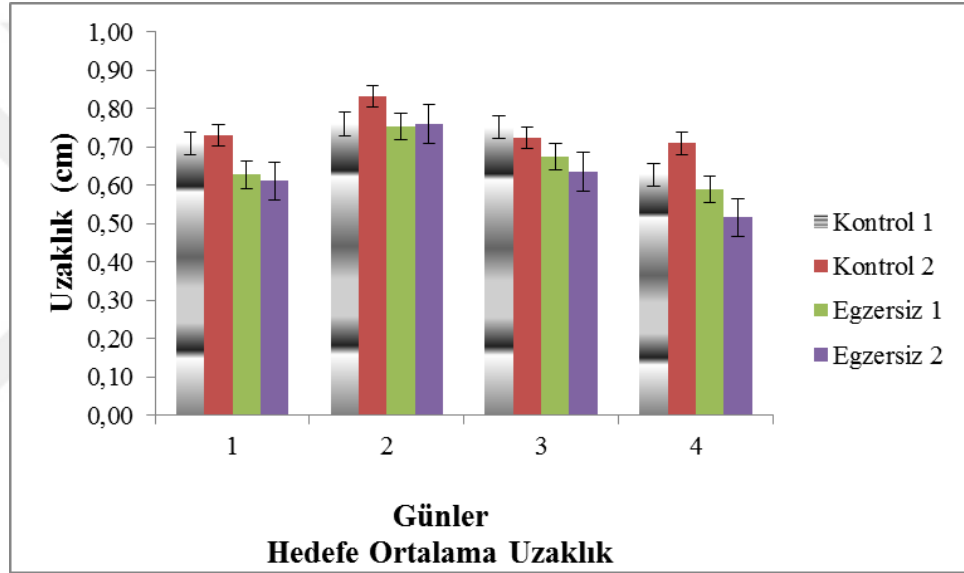
2. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. günde hedefe olan ortalama uzaklık azaldı ( $p=0,001$ ).

3. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. günde hedefe olan ortalama uzaklık azaldı ( $p= 0,004$ ).

**Tablo 6.** Hedefe ortalama uzaklık, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün hedefe ortalama uzaklık	Kontrol 1	0,71±0,11
	Kontrol 2	0,73±0,17
	Egzersiz 1	0,62±0,10

	Egzersiz 2	0,61±0,14
İkinci gün hedefe ortalama uzaklık	Kontrol 1	0,76±0,06
	Kontrol 2	0,83±0,06
	Egzersiz 1	0,75±0,03
	Egzersiz 2	0,76±0,06
Üçüncü gün hedefe ortalama uzaklık	Kontrol 1	0,75±0,07
	Kontrol 2	0,72±0,09
	Egzersiz 1	0,67±0,02
	Egzersiz 2	0,63±0,03
Dördüncü gün hedefe ortalama uzaklık	Kontrol 1	0,62±0,06
	Kontrol 2	0,71±0,05
	Egzersiz 1	0,59±0,02
	Egzersiz 2	0,51±0,03



Şekil 15. Sıçanların gruplar arasındaki hedefe olan ortalama uzaklıkları.

#### 4.1.1.7. Toplamda En Yüksek Hız

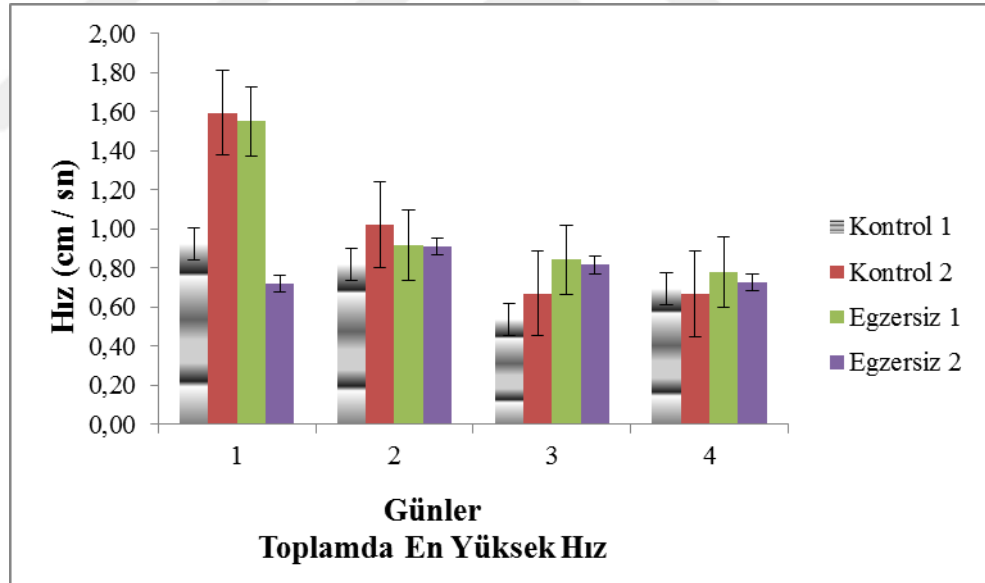
Sıçanların günler bazında gruplar arasındaki toplamda en yüksek hızlarının grafiksel gösterimi Şekil 16'da verildi. Tablo 7'de Aritmetik ortalama ve standart hata değerleri gösterildi.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Günlere göre;

2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve toplamda en yüksek hızları azaldı ( $p=0,017$ ).

**Tablo 7.** Toplamda en yüksek hız, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün toplamda en yüksek hız	Kontrol 1	0,92±0,13
	Kontrol 2	1,59±0,86
	Egzersiz 1	1,55±0,74
	Egzersiz 2	0,72±0,09
İkinci gün toplamda en yüksek hız	Kontrol 1	0,81±0,05
	Kontrol 2	1,02±0,18
	Egzersiz 1	0,91±0,11
	Egzersiz 2	0,91±0,22
Üçüncü gün toplamda en yüksek hız	Kontrol 1	0,53±0,07
	Kontrol 2	0,67±0,06
	Egzersiz 1	0,84±0,04
	Egzersiz 2	0,81±0,14
Dördüncü gün toplamda en yüksek hız	Kontrol 1	0,69±0,13
	Kontrol 2	0,66±0,05
	Egzersiz 1	0,78±0,05
	Egzersiz 2	0,72±0,11



**Şekil 16.** Sıçanların gruplar arasındaki toplamda en yüksek hızları.

#### 4.1.1.8. Hedefle Karşılaşma Sayısı

Sıçanların günler bazında gruplar arasındaki hedefle karşılaşma sayıları Şekil 17'de verildi. Tablo 8'de hedefle karşılaşma sayısının ortalama ve standart hata değerleri gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). Günler arası bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,015$ ).

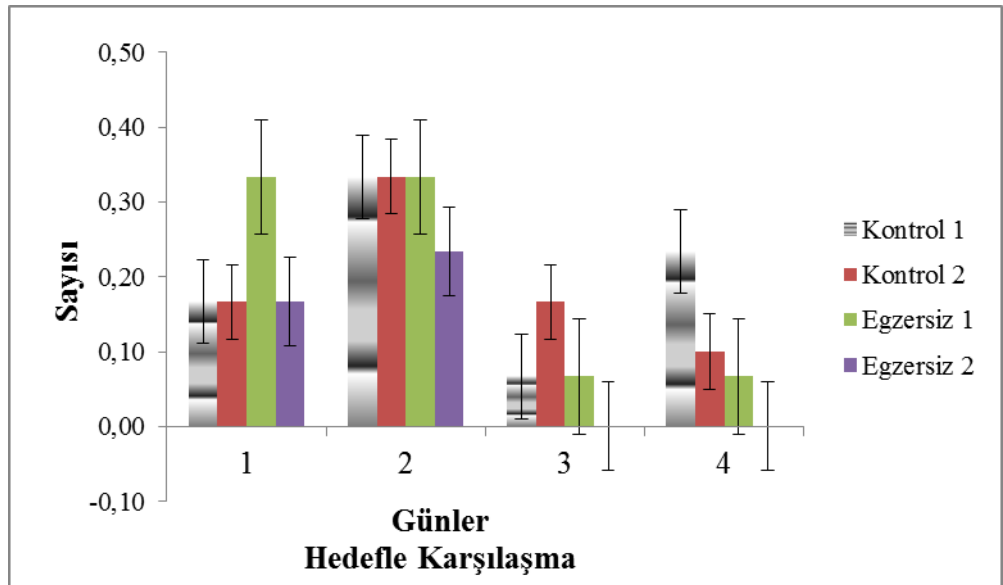
Öğrenme günlerine göre;

2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve hedefle karşılaşma sayısı azaldı ( $p=0,002$ ).

2. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve hedefle karşılaşma sayısı azaldı ( $p=0,002$ ).

**Tablo 8.** Hedefle karşılaşma, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün hedefle karşılaşma	Kontrol 1	0,16±0,16
	Kontrol 2	0,16±0,16
	Egzersiz 1	0,33±0,33
	Egzersiz 2	0,16±0,16
İkinci gün hedefle karşılaşma	Kontrol 1	0,33±0,09
	Kontrol 2	0,33±0,11
	Egzersiz 1	0,33±0,12
	Egzersiz 2	0,23±0,12
Üçüncü gün hedefle karşılaşma	Kontrol 1	0,06±0,04
	Kontrol 2	0,16±0,13
	Egzersiz 1	0,06±0,04
	Egzersiz 2	0,00±0,00
Dördüncü gün hedefle karşılaşma	Kontrol 1	0,23±0,09
	Kontrol 2	0,10±0,04
	Egzersiz 1	0,06±0,06
	Egzersiz 2	0,00±0,00



**Şekil 17.** Sıçanların gruplar arasındaki hedefle karşılaşmaları.

#### 4.1.1.9. Toplam Alınan Yol

Sıçanların günler bazında gruplar arasındaki toplam aldıkları yol mesafeleri Şekil 18’de verildi. Tablo 9’da toplam alınan yolun ortalama ve standart hata değerleri gösterildi. Günler bazında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,004$ ). Gruplar arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ).

1. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve toplamda alınan yol mesafesi azaldı ( $p=0,001$ ).

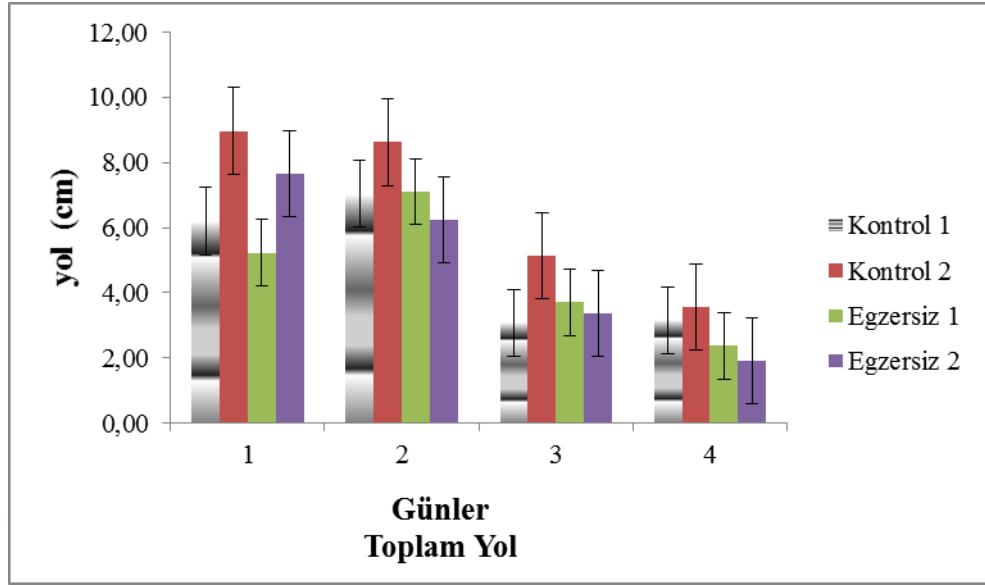
2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve toplamda alınan yol mesafesi azaldı ( $p=0,001$ ).

2. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve toplamda alınan yol mesafesi azaldı ( $p=0,001$ ).

3. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve toplamda alınan yol mesafesi azaldı ( $p=0,016$ ).

**Tablo 9.** Toplam alınan yol, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün toplam yol	Kontrol 1	6,20±2,53
	Kontrol 2	8,97±3,71
	Egzersiz 1	5,22±2,24
	Egzersiz 2	7,67±3,10
İkinci gün toplam yol	Kontrol 1	7,03±0,90
	Kontrol 2	8,62±1,01
	Egzersiz 1	7,10±1,12
	Egzersiz 2	6,23±1,45
Üçüncü gün toplam yol	Kontrol 1	3,07±0,74
	Kontrol 2	5,14±1,26
	Egzersiz 1	3,71±0,70
	Egzersiz 2	3,35±0,73
Dördüncü gün toplam yol	Kontrol 1	3,15±0,62
	Kontrol 2	3,55±0,70
	Egzersiz 1	2,36±0,21
	Egzersiz 2	1,90±0,35



Şekil 18. Sıçanların gruplar arasındaki toplam alınan yol.

#### 4.1.1.10. Zon Değişirme Sayısı

Öğrenme günleri içerisinde gruplar arasındaki zon değişirme sayısı Şekil 19'da verildi. Tablo 10'da verilen ortalama ve standart hata değerlerini değerlendirdiğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Günler bazında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,001$ ).

1. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. günde zon değişirme sayısı azaldı ( $p=0,011$ ).

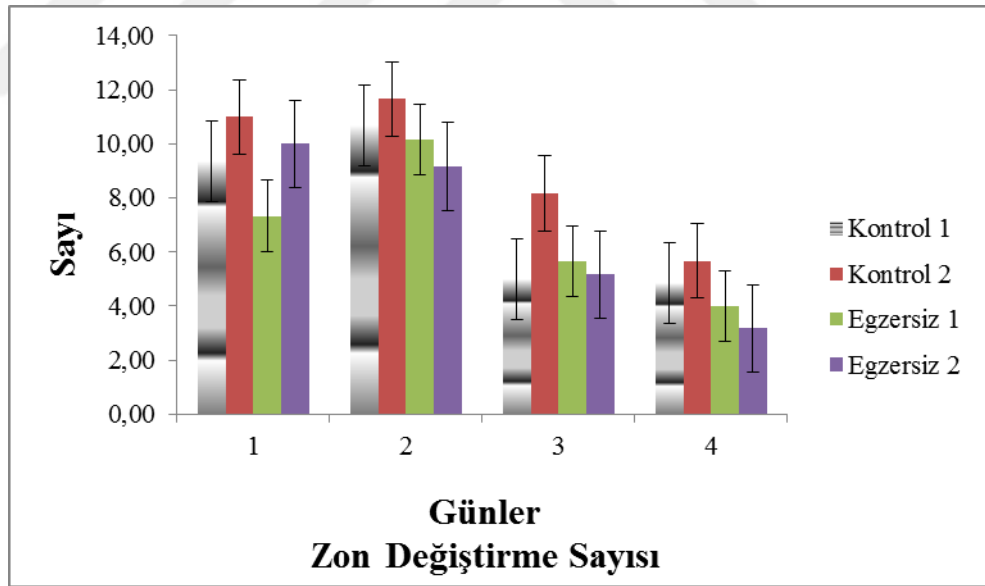
2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 3. günde zon değişirme sayısı azaldı ( $p=0,001$ ).

2. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. günde zon değişirme sayısı azaldı ( $p= 0,001$ ).

3. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. günde zon değişirme sayısı azaldı ( $p=0,007$ ).

**Tablo 10.** Zon değiştirme sayısı, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün zon değiştirme sayısı	Kontrol 1	9,33±3,55
	Kontrol 2	11,00±3,89
	Egzersiz 1	7,33±2,62
	Egzersiz 2	10,00±3,30
İkinci gün zon değiştirme sayısı	Kontrol 1	10,66±1,17
	Kontrol 2	11,66±1,22
	Egzersiz 1	10,16±1,57
	Egzersiz 2	9,16±1,92
çnc gün zon değiştirme sayısı	Kontrol 1	5,00±0,93
	Kontrol 2	8,16±1,77
	Egzersiz 1	5,66±0,95
	Egzersiz 2	5,16±0,90
Dördüncü gün zon değiştirme sayısı	Kontrol 1	4,83±0,70
	Kontrol 2	5,66±0,91
	Egzersiz 1	4,00±0,25
	Egzersiz 2	3,16±0,65



**şekil 19.** Sıçanların gruplar arasındaki zon değiştirme sayısı.

#### 4.1.1.11. Hedefe Ortalama Yönelme

Sıçanların günler bazında gruplar arasındaki hedefe ortalama yönelme mesafesi şekil 20’de gösterildi. Tablo 11’de ortalama ve standart hata değerleri

verildi. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Öğrenme deneme günlerine göre karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,001$ ).

1. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 3. gün hedefe ortalama yönelme mesafesi arttı ( $p=0,001$ ).

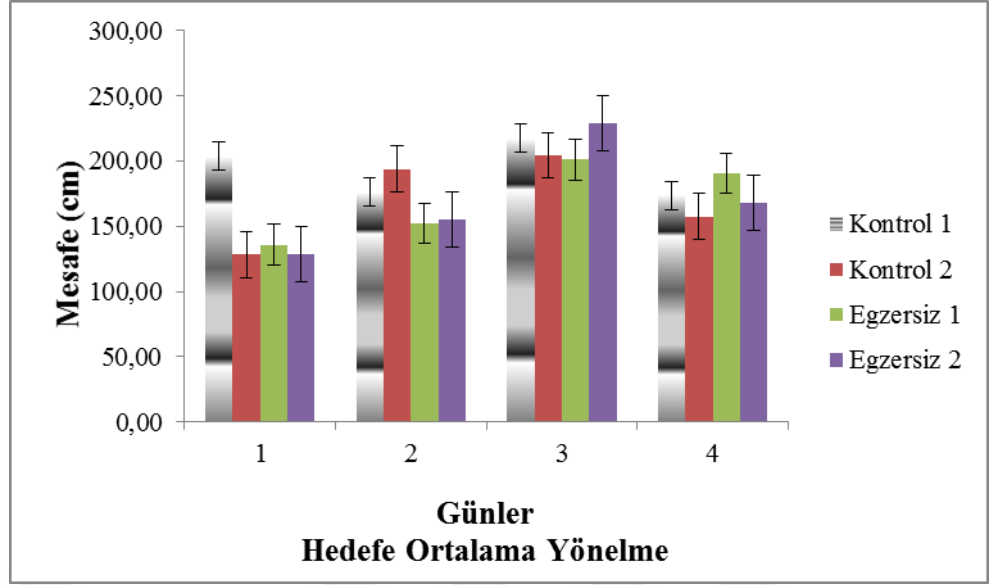
2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 3. gün hedefe ortalama yönelme mesafesi arttı ( $p=0,007$ ).

3. ve 4. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 4. gün hedefe ortalama yönelme mesafesi arttı ( $p= 0,003$ ).

**Tablo 11.** Hedefe ortalama yönelme, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün hedefe ortalama yönelme	Kontrol 1	203,83±23,36
	Kontrol 2	128,25±15,29
	Egzersiz 1	135,97±17,32
	Egzersiz 2	128,84±11,00
İkinci gün hedefe ortalama yönelme	Kontrol 1	175,99±15,80
	Kontrol 2	193,93±25,15
	Egzersiz 1	152,33±22,01
	Egzersiz 2	155,07±7,58
Üçüncü gün hedefe ortalama yönelme	Kontrol 1	217,38±36,16
	Kontrol 2	204,54±10,29
	Egzersiz 1	201,04±18,88
	Egzersiz 2	228,81±13,63
Dördüncü gün hedefe ortalama yönelme	Kontrol 1	173,43±32,84
	Kontrol 2	157,47±32,15
	Egzersiz 1	190,49±34,88
	Egzersiz 2	168,28±31,63





Şekil 20. Sıçanların gruplar arasındaki hedefe ortalama yönelme mesafeleri.

#### 4.1.1.12. Platform Bulma Yolunun Yüzdesi

Sıçanların günler bazında gruplar arasındaki platform bulma yolunun yüzdeleri şekil 21’de verildi. Tablo 12’de ortalama ve standart hata değerleri verildi. Günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,019$ ). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

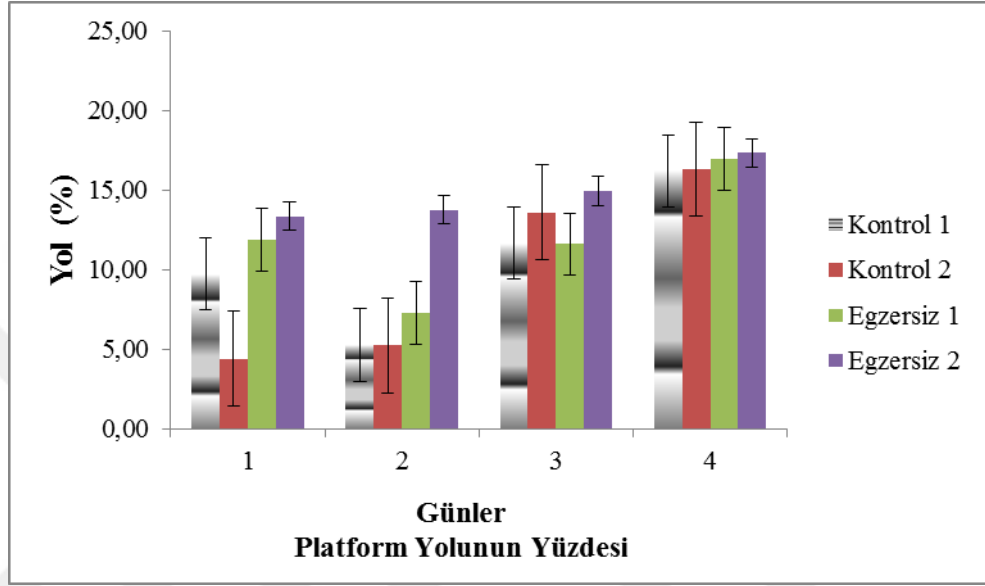
1. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 3. gün platform bulma yolunun yüzdesi arttı ( $p=0,003$ ).

2. ve 3. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ve 3. gün platform bulma yolunun yüzdesi arttı ( $p=0,029$ ).

Tablo 12. Platform yolunun yüzdesi, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

	Grup	Ortalama±Std hata
Birinci gün platform yolunun yüzdesi	Kontrol 1	9,74±6,38
	Kontrol 2	4,39±4,39
	Egzersiz 1	11,89±3,32
	Egzersiz 2	13,36±8,04
İkinci gün platform yolunun yüzdesi	Kontrol 1	5,25±1,48
	Kontrol 2	5,25±1,59
	Egzersiz 1	7,30±0,91
	Egzersiz 2	13,76±3,92
Üçüncü gün platform yolunun yüzdesi	Kontrol 1	11,66±3,96

	Kontrol 2	13,59±4,74
	Egzersiz 1	11,60±1,31
	Egzersiz 2	14,95±4,48
Dördüncü gün platform yolunun yüzdesi	Kontrol 1	16,20±5,16
	Kontrol 2	16,32±5,24
	Egzersiz 1	16,94±3,16
	Egzersiz 2	17,34±5,06



Şekil 21. Sıçanların gruplar arasındaki platform yolunun yüzdeleri.

#### 4.1.2. Bellek

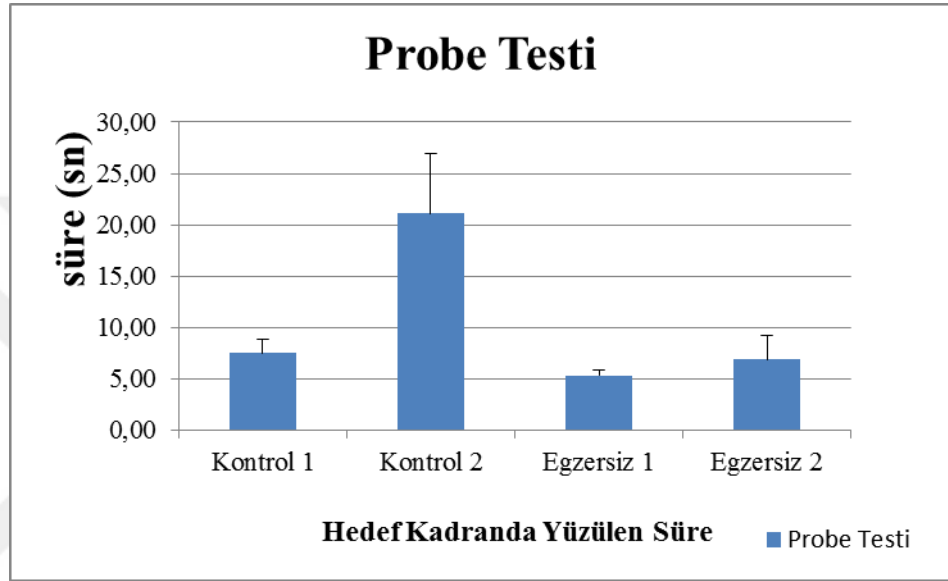
Öğrenme denemeleri sonrasında probe testi adı verilen bellek testi yapıldı. Bu değerlendirme için; test (probe) yüzdürmeleri sırasında ölçülen parametre;

Platformun bulunduğu kadranda (2. Kadran, hedef kadranda) yüzülen süre (sn), 8 haftalık egzersiz eğitimi sonrasında yapılan probe testi sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı.

5. Gün yapılan probe testi ile hayvanların hedef kadranda yüzülen süre anlamında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 13, şekil 22). Ancak, kontrol 2 ile egzersiz 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p = 0,048$ ). Egzersiz 2'nin kontrol 2'ye göre kadranda geçirilen süresi azaldı.

**Tablo 13.** Probe testi verilerinin ortalama ve standart hata değerleri.

Gruplar	Hedef kadranda yüzülen süre (sn)
Kontrol 1 (n=6)	7,50±1,38
Kontrol 2 (n=6)	21,08±5,85
Egzersiz 1 (n=6)	5,33±0,54
Egzersiz 2 (n=6)	6,91±2,28



**Şekil 22.** Probe testinde hedef kadranda yüzülen süreler.

Diğer tüm parametreler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

#### 4.1.3. Görünür Platform Testi (visible platform test)

Bu testte sıçanların; Platformu bulma süreleri (sn), değerlendirildi. Görünür platform testi; öğrenme deneylerinin sonunda 5. günde yapıldı.

**Tablo 14.** Görünür Platform Testi, aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

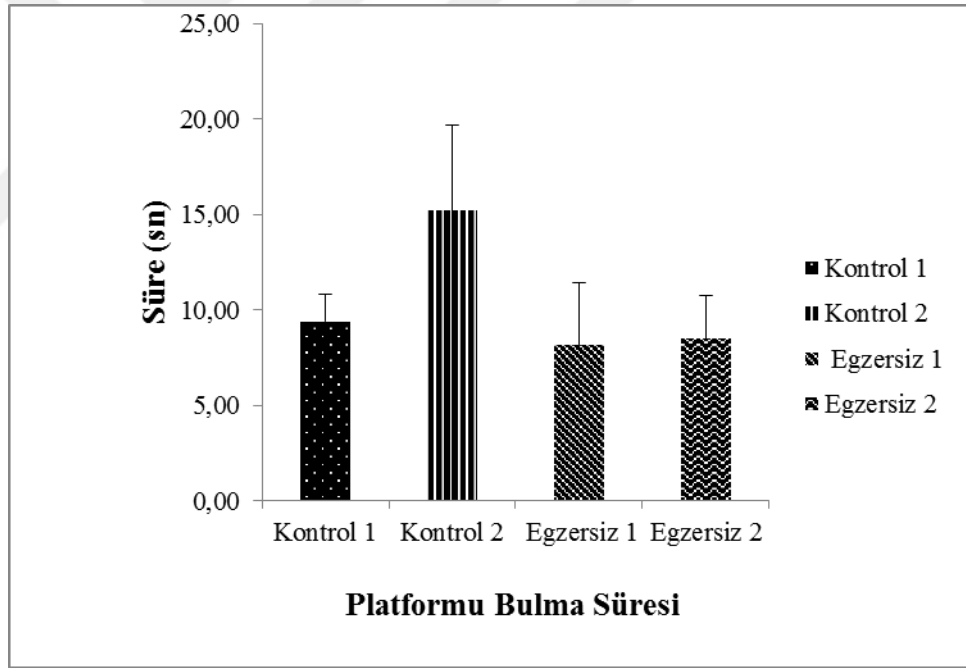
Grup	Görünür Platformu Bulma süresi (sn) 5. Gün
Kontrol 1 (n = 6)	9,40±1,427
Kontrol 2 (n = 6)	15,21±4,506

Egzersiz 1 (n = 6)	8,14±3,290
Egzersiz 2 (n = 6)	8,49±2,269

5. Gün bellek prop testi sonrası görünür platform testi sonucunda; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 23).

Bu test sonucunda; sıçanların lokomotor aktiviteleri, deney sırasındaki görme kusurları ve deneye uyum ve motivasyon gibi parametrelerde egzersiz eğitiminden sonra değişiklik olup olmadığı değerlendirildi.

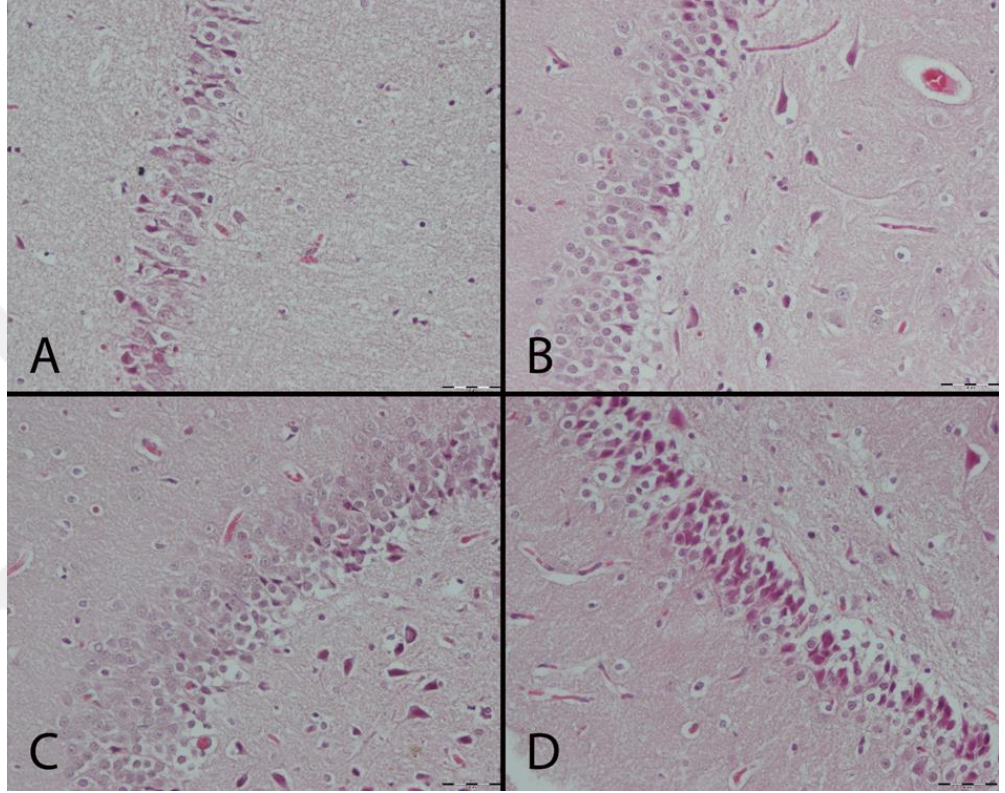
Bu bulgular öğrenme süreci sonunda tüm grupların sergilediği görünür platformu bulma sürelerinin deney sonunda azalmakta, fakat gruplar arasında farkın olmaması uygulanan egzersiz eğitiminin lokomotor aktivite ya da motivasyon üzerine olumsuz bir etkisi bulunmadığını göstermektedir.



Şekil 23. Probe testi sonunda görünür platform bulma süreleri.

#### 4.2. Histopatolojik Bulgular

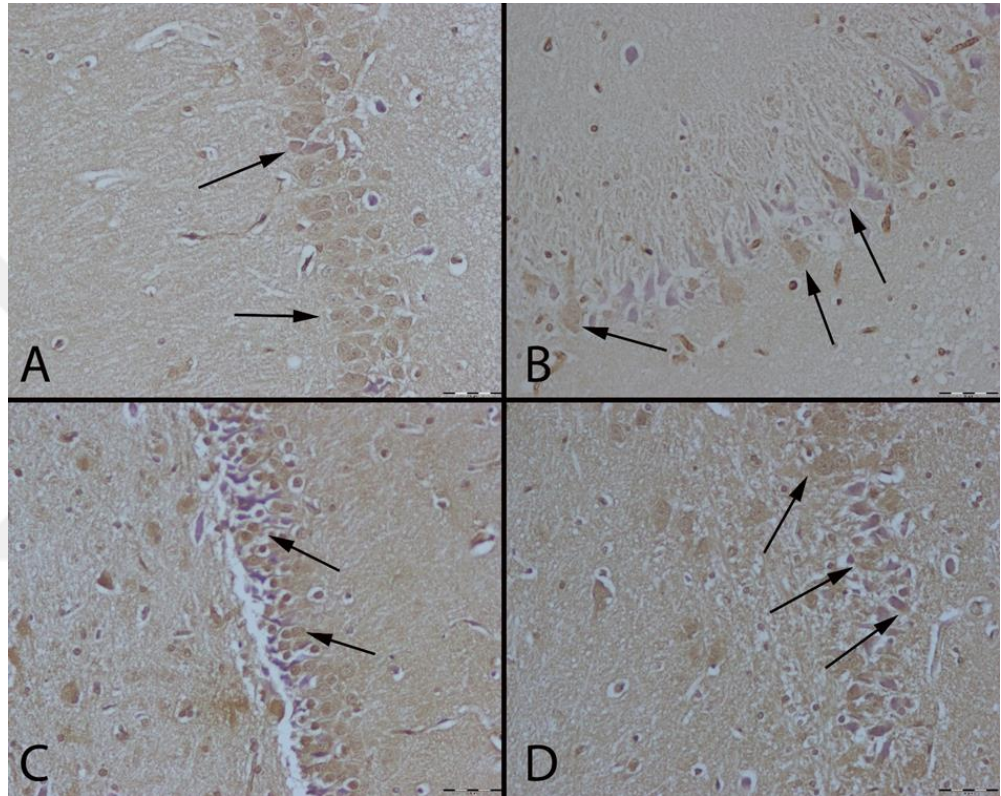
Beyin dokularının takibinde dokuya zarar vermeden işlemlerin tamamlanması için azami dikkat gösterildi. Hipokampuslerin histopatolojik incelemesinde hiçbir grupta önemli bir bulgu saptanmadı. Sadece tüm gruplarda benzer şekilde hiperemi gözlemlendi (Resim 2).



**Resim 2.** Grupların hipokampuslarının histopatolojik görünümü. (A) K-1 (B) E-1 (C) K-2 ve (D) E-2 grubu. HE, Bar=50µm.

#### 4.2.1. İmmunohistokimyasal İncelemeler; SIRT1 İmmunohistokimyasal Bulguları

Hipokampusların immunohistokimyasal bulguları Kontrol gruplarında benzer şekilde SIRT1 aktivitesi bulunduğu gözlemlendi. Egzersiz gruplarında ise artmış immunoreaksiyon gözlemlendi (Resim 3).

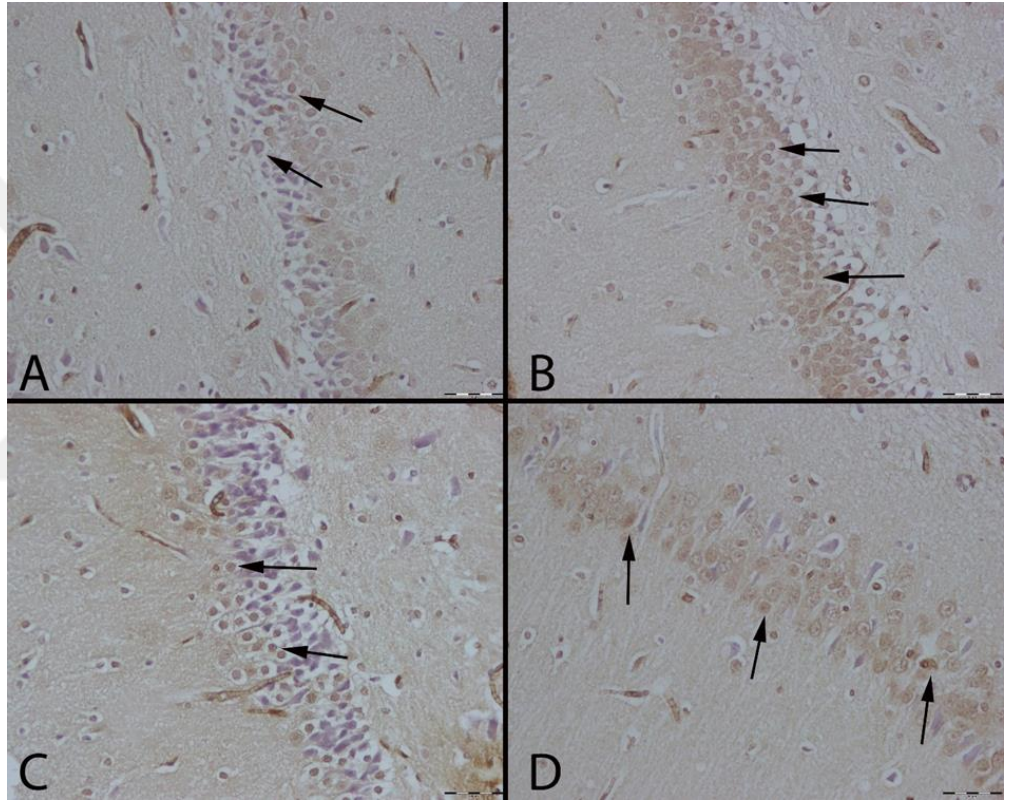


**Resim 3.** Gruplar arasında SIRT1 immunoreaksiyonu. (A) K-1 grubunda bazı nöronlarda hafif immunoreaksiyon (B) E-1 grubunda belirgin şekilde artmış immunoreaksiyon. (C) K-2 grubunda bazı nöronlarda hafif immunopozitif reaksiyon (D) E-2 grubunda birçok nöronda belirgin şekilde artmış immunoreaksiyon. Streptavidin biotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



#### 4.2.2. BDNF İmmunohistokimyasal Bulguları

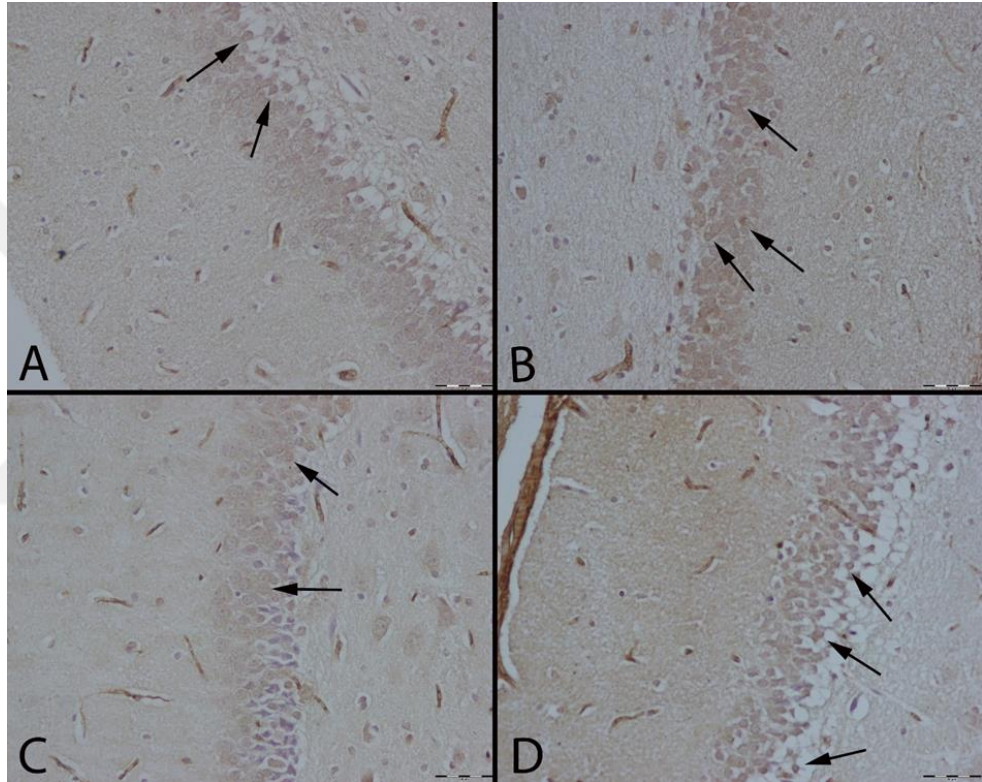
Gruplar arasında BDNF immunoreaksiyonu incelendiğinde kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında egzersiz gruplarında belirgin bir artış olduğu saptandı. Pozitif reaksiyon homojen şekilde ve sitoplazmada yerleşmişti (Resim 4).



**Resim 4.** Gruplar arasında BDNF immunoreaksiyonu. (A) K-1 grubunda bazı nöronlarda hafif immuno reaksiyon (B) E-1 grubunda belirgin şekilde artmış immunoreaksiyon. (C) K-2 grubunda bazı nöronlarda hafif immunopozitif reaksiyon (D) E-2 grubunda birçok nöronda belirgin şekilde artmış immunoreaksiyon. Streptavidin biotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

### 4.2.3. CREB İmmunohistokimyasal Bulguları

Hipokampusların CREB immunohistokimyasal incelemesinde nöronlarda immunopozitif reaksiyon dikkati çekti. Özellikle egzersiz gruplarında ekspresyonun daha yoğun olduğu ve çok daha fazla sayıdaki nöronda pozitif reaksiyon bulunduğu gözlemlendi (Resim 5). Gruplara arasında incelenen markırlar açısından pozitif hücre sayısının istatistik analizi tablo 15’de verilmiştir.



**Resim 5.** Gruplar arasında CREB immüno reaksiyonu. (A) K-1 grubunda daha hafif immüno reaksiyon (B) E-1 grubunda artmış immüno reaksiyon. (C) K-2 grubunda bazı nöronlarda immüno pozitif reaksiyon (D) E-2 grubunda artmış immüno reaksiyon. Streptavidin biotin perosidaz metodu, Barlar=50µm.



**Tablo 15:** İmmünopozitif hücre yüzdelерinin istatistik analiz sonuçları

Pozitif hücre yüzdesi	SIRT1	BDNF	CREB
Kontrol-1 (K-1)	10.50±1.04	7.16±1.47	12.00±2.28
Egzersiz-1 (E-1)	17.66±0.81	16.00±1.26	21.33±2.16
Kontrol-2 (K-2)	14.33±1.21	7.00±1.54	9.50±1.04
Egzersiz-2 (E-2)	16.50±1.64	11.33±1.21	17.16±1.94
P değeri	K-1 ve E-1 <0.001 K-1 ve K-2 <0.001 K-1 ve E-2 <0.001 E-1 ve K-2 >0.05 E-1 ve E-2 <0.01 K-2 ve E-2 >0.05	K-1 ve E-1 <0.001 K-1 ve K-2 >0.05 K-1 ve E-2 <0.001 E-1 ve K-2 <0.001 E-1 ve E-2 <0.001 K-2 ve E-2 <0.001	K-1 ve E-1 <0.001 K-1 ve K-2 >0.05 K-1 ve E-2 <0.001 E-1 ve K-2 <0.001 E-1 ve E-2 <0.01 K-2 ve E-2 <0.001

İstatistiksel analiz; One way ANOVA, Post Hoc Bonferroni test.

Gruplar arasındaki pozitif hücre sayısı arasındaki farklar incelendiğinde egzersizin pozitif hücre sayısını arttırdığını gösterdi. Ancak artışın yaş ile birlikte hafif azalma gösterdiği dikkati çekti.

### 4.3. Sıçanların Ağırlıkları

Öğrenme deneyleri öncesinde, deney başlangıcında ve toplam 8 hafta boyunca egzersize tabi tutulan sıçanların ağırlıklarına etkisi değerlendirildi. Ağırlıklar (gr) hassas terazi ile deney uygulamalarından önce haftalık olarak tartılarak kaydedildi.

**Tablo 16.** Sıçanların ağırlıklarının ortalama ve stardart hata değeri.

	Grup	Ortalama± Std. Hata
Birinci hafta	Kontrol 1	359,16±26,05
	Kontrol 2	419,16±22,89
	Egzersiz 1	436,66±17,06
	Egzersiz 2	418,33±11,45
İkinci hafta	Kontrol 1	397,50±14,47

	Kontrol 2	410,00±21,48
	Egzersiz 1	449,16±16,80
	Egzersiz 2	410,83±17,53
Üçüncü hafta	Kontrol 1	398,33±14,86
	Kontrol 2	400,00±20,69
	Egzersiz 1	440,00±15,49
	Egzersiz 2	407,50±17,30
Dördüncü hafta	Kontrol 1	397,50±10,14
	Kontrol 2	404,16±21,57
	Egzersiz 1	444,16±13,86
	Egzersiz 2	390,83±15,56
Beşinci hafta	Kontrol 1	384,16±12,47
	Kontrol 2	400,00±19,95
	Egzersiz 1	446,66±15,47
	Egzersiz 2	400,00±11,40
Altıncı hafta	Kontrol 1	384,16±14,62
	Kontrol 2	410,83±22,81
	Egzersiz 1	439,16±18,81
	Egzersiz 2	425,83±8,79
Yedinci hafta	Kontrol 1	381,66±14,06
	Kontrol 2	412,50±31,00
	Egzersiz 1	426,66±24,00
	Egzersiz 2	421,66±9,09
Sekizinci hafta	Kontrol 1	374,16±15,62
	Kontrol 2	404,83±34,95
	Egzersiz 1	462,50±14,41
	Egzersiz 2	412,50±9,81
Dokuzuncu hafta (Morris su labirent test haftası)	Kontrol 1	391,66±7,92
	Kontrol 2	412,50±27,74
	Egzersiz 1	452,50±13,88
	Egzersiz 2	410,00±18,66

Sıçanların ağırlıkları karşılaştırıldığında; zamana göre (Başlangıç gününden, deney gününe kadar) haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0.046$ ). Egzersiz 1 ile Kontrol 1 arasında karşılaştırıldığında ağırlık azalımı gözlemlendi ( $p=0,026$ ) (Tablo 26). Egzersizin etkisiyle kontrole göre egzersiz grubunda ağırlık azalması görüldü.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; yaşlanma dönemine yeni girmiş (11-12 aylık) ve yaşlanma döneminde (15-16 aylık) olan iki farklı gruptaki erkek sıçanlarda sinaptik plastisite üzerindeki alternatif yollardan biri olabilecek SIRT1-BDNF-CREB yolağının yüzme egzersizi uygulaması sonrasında bellek performansını arttığı bulundu.

Diegues ve ark., 8 haftalık orta ılımlı egzersizin öğrenme-bellek ve nörodejenerasyona karşı korunmada etkili olabileceği ve sinaptik yapıyı doğrudan etkileyerek plastisiteyi geliştirebileceğini düşünmüşlerdir. Morris su labirent testinde 4 gün yapılan öğrenme denemeleri sonrası gruplar arası platform bulma zamanı parametresi karşılaştırılarak egzersizin öğrenme-bellek üzerine etkin olabileceğine dair kanıtlar bildirmişlerdir (125). Van Praag ve ark.'nın yaptıkları çalışmada yüzme egzersizinin nöronal hücre proliferasyonu ile morris su labirent testi karşılaştırmalarında anlamlı herhangi bir sonuca ulaşamadıklarını rapor etmişlerdir (128). Van Praag ve ark., yaptıkları diğer bir çalışmada aerobik egzersizin hipokampusun dentat girusundaki nörojenezi kolaylaştıracağı görüşünü destekleyen morris verilerinden; yüzme yolu uzunluğu ve platform bulma zamanının gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı fark bulmuşlardır. Yüzme hızının gruplar arası karşılaştırılmasında egzersiz grubunun daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Bu veriler ışığında bilişsel gelişmeyi olumlu yönde etkileyebileceğini düşünmüşlerdir (129). Bizim çalışmamızda benzer şekilde egzersiz gruplarında yüzme hızının arttığı bulundu.

Yaşlanma döneminde, fiziksel aktivite nörobilişsel bozulmayı ve demans riskini azaltır (130). Yaşlılıkla gelen demans ve egzersiz ilişkisi uzun zamandır üzerinde durulan bir konudur. Vanzella ve ark., yaptıkları çalışmada, 20 hafta boyunca haftada 3 kez tatbik edilen koşu bandı uygulamasının genç ve yaşlı sıçanlar üzerinde bilişsel işleve etkilerini araştırmak amaçlı morris su labirentinde uzamsal referans hafızasını değerlendirmişler. Sonuçlar hem oksidatif stresin azaltılmasında hem hipokampusdaki nörotrofik faktörlerin ekspresyonunun artmasında, yaşlı sıçanlarda bellek performansı üzerine olumlu etkilerin olabileceğini göstermişlerdir (131). Klein ve ark., nörodejeneratif hasar sonrası yaptıkları çalışmalarda 10 ve 28

günlük gönüllü tekerlekli koşu egzersizine tabi tuttıkları sıçalarda hafıza ve mekânsal öğrenme etkinliğindeki düşüşü tersine çevirdiğini rapor etmişlerdir (132). Fiziksel egzersiz sadece zindeliği arttırmakla kalmaz, aynı zamanda hipokampusu bağlı öğrenme-belleği arttırdığı insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (133, 134). Song ve ark., enfarktüs sonrası yüzme egzersizi uygulaması yaptırdıkları deneysel çalışmada 10 haftalık 20 dk haftada 5 gün orta şiddetteki egzersiz sonrası kognitif fonksiyonlardaki gelişmeyi morris testi ile değerlendirmişlerdir. Egzersiz grubunda belirgin derecede hedef kadrandan kaçış süresini kısaltması, hasarlanmış beyin dokusunun düzenli egzersizle geri kazanılabileceğini düşündürmüştür (135). Hansalick ve ark., çalışmalarında egzersizin yaşlanma sürecindeki değişimini fark edebilmek adına 5, 10, 18 aylık sıçanlar üzerinde koşu bandı egzersizi uygulaması sonrası öğrenme-bellek yetenekleri morris su labirenti testi ile karşılaştırmışlardır. Yaşlanma ilerledikçe bilişsel fonksiyondaki gerilemeyi tersine çevirmede egzersizin önemini ortaya koymuşlardır (136). Tsai ve ark., egzersiz uygulanmasının yaşlanma sırasında hipokampal nöroplastisite ve hafıza fonksiyonları üzerindeki etkilerine yönelik yaptıkları çalışmada genç (3 ay), orta yaşlı (9-12 ay) ve yaşlı (18 ay) farelere, 6 hafta boyunca orta şiddette koşu bandı egzersizi uygulamışlardır. Hipokampusdaki öğrenme-bellek ile ilgili CA1 nöronlarının plastisitesi değerlendirmişlerdir. Uzun süreli, orta şiddette egzersiz eğitimi yaşlanma ile ilgili hafıza kaybını geciktirmede ve tedavi etmede bir stratejik yöntem olarak kullanılabileceği önermişlerdir (137).

Egzersiz dozuna yönelik yapılan literatür taramalarında orta dereceli egzersizin öğrenme-belleği teşvik etmesi nedeniyle çalışmaların çoğu, yaşlanma ile ilişkili hastalıklara bağlı sekonder gelişen hafıza bozukluklarında egzersizin etkilerine odaklanmıştır. Wang ve ark., koşu bandı ile yaptıkları çalışmada farklı yoğunlukta egzersiz eğitimi uygulamışlardır. Egzersiz yoğunluğu ile bellek performansı arasında ters doz ilişkisi bulunduğunu söylemişlerdir. Egzersizin kronik ve düzenli olarak yapılması şartı ile bellek performansını daha etkin kılacağını kanıtlamışlardır (138). Her ne kadar egzersiz eğitimi hipokampusla ilişkili bilişsel performansı iyileştirse de, optimum egzersiz yoğunluğu hala tartışmalıdır. İnoue ve ark., uzun süreli koşu bandı üzerinde haftalık periyotlarda farklılıklar yapılan bir araştırmada uzun süreli düzenli egzersizin etkinliğine bakmışlardır. Morris su

labirenti ile bakılan öğrenme-bellek fonksiyonundaki gelişimi kronik düzenli orta şiddetli egzersizin daha etkin kıldığını rapor etmişlerdir (139).

Çalışmamızdaki yaşlı erkek sıçanlar, insanlardaki yaş değerleri ile simüle olmak üzere 11-12 aylık ve 15-16 aylık (orta yaş ve yaşlılık dönemi) iki farklı dönemde alındı. Sıçanlara egzersizin hipokampal nörogenez gelişimine etkisini değerlendirmek için 8 hafta (123) uzun süreli düzenli aerobik egzersiz protokolü uygulandı. Platform zonuna giriş parametresi değerlendirildiğinde her iki egzersiz grubu arasındaki anlamlı farkın olması yaşla gelişen hipokampal defektin egzersiz ile düzeltilmesinin mümkün olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bu veriler yukarıdaki araştırmalara benzer şekilde düzenli egzersizin öğrenme-bellek fonksiyonlarını desteklediği görülmektedir. Düzenli orta şiddette yüzme egzersiz uygulamasının yaşlılık döneminde yararlı olabileceğini söyleyebiliriz.

Morris verilerinden kadranda geçirilen süre parametresinin zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunması hafıza gelişiminde egzersizin etkinliğini kanıtladı. Bellek bazında zon değiştirme sayısı parametresinde ise kontrol-1 ile egzersiz-1 arasında anlamlı fark bulundu. Egzersiz 1 grubundaki artış kontrole göre baktığımızda egzersizin etkinliğini ortaya koysa da egzersiz 2 için bakıldığında diğer parametrelerde anlamlı bir fark olmaması yaşın getirdiği nörodejeneratif süreci azaltıcı yönde egzersiz şiddetinin uyumlu olmadığını gösterdi. Öğrenme verileri doğrultusunda maze parametrelerinin anlamlı değişimleri egzersizle indüklenen plastisiteyi ortaya koydu.

Visible testi hayvanların deney sırasındaki görme kusurları, deneye uyum ve motivasyon gibi parametrelili ölçmek için yapıldı. Gruplar arası anlamlı bir farkın olmaması deneyin standart koşullarda gerçekleştiğini ortaya koydu.

Alzheimer kaynaklı gelişen demansta öğrenme-bellek fonksiyonunda bozulmalar olmaktadır. Baek ve ark.'ın koşu bandı egzersizinin mikrogial aktivitesiye neden olup apoptozise karşı koruyucu olabileceğini vurgulamışlardır. Demansla beraber yaşlanma sürecinde beyinde gelişen defektlere karşı egzersiz eğitiminin Bax ekspresyonunda azalma ile Bcl-2 ekspresyonunda artışı gösterdiğini rapor etmişlerdir (140). Çalışmamızdaki histopatolojik bulgularda hiperemik odaklar bulundu. Literatürdeki taramalarımızda bu konuda uyumlu veriler bulamadık. Hiperemi kaynağının yaşlanma ile oluşabilecek fizyopatolojik bir süreç olabileceğini

öngörmekteyiz. Ayrıca egzersizinin bir stres faktörü olduğu düşünülürse çalışma gruplarımızdaki sıçanların yaşlı olması dolayısıyla bu bulgulara ulaştığımız söylenebilir.

Metabolik regülatör olarak işlev gören SIRT1 birçok dokuda etkindir. Egzersiz bazında yapılan çalışmalarda SIRT1'in iskelet kası (141, 142) ve yoğunluklu olarak kalp kası üzerinde (143-145) araştırılmış olduğu görülmektedir.

Yüzme egzersiz uygulaması, kronik öngörülemez hafif stresin sebep olduğu depresyon benzeri davranışları tersine çevirebilmektedir. Egzersiz ile indüklenen davranış değişikliklerine ek olarak hipokampal plastisite ile ilgili proteinlerin ekspresyonu ile de ilişkisi bulunmuştur. Weina ve ark., hipokampal plastisiteyi düzenleyen moleküler mekanizmaları, SIRT1 / miRNA, CREB / BDNF ve AKT / GSK-3 $\beta$  sinyal yolları olabileceğini öngörmüşlerdir. 7 hafta boyunca kronik öngörülemez hafif strese maruz bırakılan hayvanlar dördüncü haftadan itibaren, ılımlı yüzme egzersiz programı olan toplam 4 haftalık eğitime alınmıştır. SIRT1, özellikle hipokampus, prefrontal korteks ve bazal ganglionlarda, beyin tüm alanlarında bulunur. Bu sonuçlar, SIRT1'in farelerin hipokampusünde sinaptik plastisite ve hafıza oluşumunu modüle ettiğini göstermektedir. SIRT1, hipokampusda CREB/BDNF yolu ile hafızayı ve plastisiteyi düzenleyici olduğunu söylemişlerdir (115). Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde egzersiz gruplarında kontrol gruplarına göre SIRT1 ekspresyonunun arttığı bulundu. Bu veriler literatürle uyumlu bir şekilde düzenli egzersiz uygulamasının yaşlanma süreci içinde SIRT1 ekspresyonunun artışına etki gösterebileceğini ortaya koydu.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; dendritik dallanmaları güçlendiren, hafıza fonksiyonunu geliştiren ve çok çeşitli nöronal hücre tipleri için proliferasyonu tetikleyen, hayatta kalmayı arttıran ve farklılaşmayı desteklemede önemli bir role sahip olan büyüme faktörüdür (146). Nöroplastisitenin mekanizmaları arasında nörogenez, anjiyogenez ve sinaptogenez bulunur. Bu mekanizmalar, beyinde nöronların büyümesini, farklılaşmasını, onarılmasını ve hayatta kalmasını aktive eden birkaç nörokimyasal ve nörotrofin içerir. Bu nörokimyasallar arasında BDNF, merkezi ve periferik sinir sistemindeki nöronlara etki eder (147-150). Egzersizin BDNF aracılı öğrenme üzerinde etkinliğine yönelik yapılan çalışmalarda; Adlard ve ark.'nın çalıştıkları yetişkin farelerde gönüllü fiziksel aktivitenin (silindir tekerlek

çevirme) hücre çoğalmasını ve nöronal farklılaşmanın yanı sıra hücre sağkalımını artırdığını ve hipokampal erişkin nörojenezi geliştirdiğini ortaya koymuşlardır. Gönüllü fiziksel aktivitenin ve zenginleştirilmiş ortamın, vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) ve BDNF'yi arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur (151). Cheng ve ark., BDNF'nin ekspresyonunun artışının sinaptik iletim ve hipokampal LTP etkinliğini artırabileceğini bildirmişlerdir (152). Acheson ve ark.'ın çalışmalarında BDNF'nin öğrenme-bellek ile ilişkili olduğu, özellikle de uzun vadeli güçlendirme konusunda deneme sıklığına bağlı etkinliğinin artabileceğine yönelik bilgiler sunmuşlardır (153). Egzersiz dozu ile BDNF ekspresyonu arasındaki ilişkiyi merak eden Ghodrati-Jaldbakhan ve ark., düşük yoğunluklu egzersizin sıçanların hipokampus dokusundaki BDNF ekspresyonunu arttırmadığını bildirmişlerdir (154). Cheng ve ark., hipertansif model üzerinde yaptıkları çalışmalarında diyet kaynaklı oluşabilecek öğrenme-bellek bozukluklarında egzersizin BDNF aracılı sinaptik güçlendirmeyi tetikleyebileceğini söylemişlerdir. Morris su labirent testindeki ortalama yüzme mesafesi, platformu bulma için kaçış gecikme süresi ve her bir grubun yüzme hızı karşılaştırılarak değerlendirilmişler. Egzersizin bilişsel bozulma insidansını azaltmaya yardımcı olabileceği rapor edilmiştir (152). Song ve ark.'ın çalışmalarında yukarıdaki bilgilerle uyumlu veriler sunmaktadır. İnme sonrası bellek kaybını azaltmak için yüzme egzersizi uygulamasına ek takviyelerle (BDNF takviyesi) kombine tedavi seçeneği oluşturmak gerektiği savunulmaktadır. Bu kombine tedavinin hipokampal nörojeneze yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Morris verilerinde gruplar platformdan kaçış gecikme süresi parametresi ile karşılaştırılmıştır. Egzersiz ve ek takviye uygulanan grupta öğrenme-bellek bozulmalarını tersine çevirmede sadece yüzme grubuna göre anlamlı bir fark görülmüştür (155). Himi ve ark., inme sonrasındaki nörodejenerasyona bağlı oluşan hafıza defektlerinin azaltılmasına yönelik egzersiz uygulamasının morris testi ile karşılaştırıldığında, hafif dozdaki erken dönem egzersiz uygulamasının hipokampus dokusundaki BDNF seviyelerini yükseltmede etkili olabileceğini vurgulamışlardır (156). Lapmanee ve ark., stres maruziyetine bağlı anksiyetenin oluşturduğu hafıza defektlerinin tedavisine yönelik çalışmalarda koşu egzersizinin hipokampusta, BDNF ekspresyonunu arttırdığını rapor etmişlerdir (157). Çalışmamızdaki immunohistolojik bulgular BDNF'nin egzersiz ile hipokampal dokuda artmış

olduğunu göstermektedir. Yaşları farklı egzersiz 1 ile egzersiz 2 grupları arasında da yaşlanmanın getirdiği düşüşü azaltmada egzersizin etkin olabileceği ortaya konuldu. Bulduğumuz sonuçlar, yukarıdaki verilere göre BDNF aracılı öğrenme-bellek fonksiyonunun geliştiğini gösteren önceki çalışmalarla uyumluydu (154, 158-160).

Cechellave ark.'ın yaşlı farelerin kullanıldığı çalışmalarında, hipokampustaki Akt ve CREB sinyal yollarını aktive eden yüzme egzersizinin kısa süreli belleği arttırabileceğini rapor etmişlerdir (161). Aguiar ve ark., yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz uygulamasının, beyin yapısının nöroplastisitesinde yer alan CREB ve ERK1/2 yollarını olumsuz etkileyerek farelerde hafıza fonksiyonunu geriletebileceğini vurgulamışlardır (162). Vaynman ve ark., yaptıkları çalışmada egzersizden hemen sonra CREB ifadesinin önemli ölçüde arttığını ortaya koymuşlardır (163). Çalışmamızdaki immunohistolojik bulgular ılımlı düzenli yüzme egzersiz uygulamasının hipokampal dokuda CREB artışının kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde ekspresyonunun arttığı görüldü. Yaşları farklı iki egzersiz grubu (E1-E2) arasındaki ilişkide de anlamlı bir fark bulundu. Yaşın etkisine baktığımızda egzersiz 2 grubunda ekspresyonun daha az olması yaş ile ilerleyen nörodejeneratif süreçlere bağlı olarak CREB ekspresyonunun daha az olmasıyla açıklandı.

Egzersizin hipokampüsteki sinaptik plastisite markırlarını BDNF aracılı bir mekanizma yoluyla uyardığını ve kalsiyum, CREB proteinin ile sinapsin I düzeylerini arttırdığı bulunmuştur. Egzersize bağlı bilişsel düzelme ile BDNF arasındaki bağlantı bilinmektedir. Vaynman ve ark. çalışmalarında, BDNF'nin etkisini bloke etmek için BDNF moleküllerini seçici bir şekilde bağlamayan BDNF reseptörü olan TrkB'yi taklit eden spesifik bir immünoadezin reseptörü (TrkB - IgG) kullanmışlardır. Silindir tekerlekte gönüllü egzersize başlamadan önce hipokampusa TrkB - IgG'leri enjekte edilmiştir. Morris su labirenti performansını ve BDNF, TrkB, Synapsin I ve CREB mRNA seviyeleri ölçülerek değerlendirilmiştir. BDNF ekspresyonundaki engellenme, egzersizin indüklediği BDNF'nin kontrolü altındaki aşağı sinyal yolaklarından olan CREB ve Synapsin I'i arttırma kabiliyetini engellediğini ortaya koymuşlardır. Özellikle BDNF ile CREB-mRNA ekspresyonunun öğrenme-bellek ile ilişkisi bulunmuştur. Egzersiz ile BDNF ve CREB-mRNA seviyelerinin birbirleriyle ve probe deneyindeki performansları ile



anlamli ve pozitif olarak iliskili bulundu. En yuiksek BDNF ekspresyonuna sahip hayvanlarn aynı zamanda en yuiksek CREB ifadesine ve platformun en iyi hatirlama suresine sahip oldugunu bulmuslardir (164). Bir diiger calismada Chen ve ark., aerobik egzersizin ardından sicanlarn hipokampusundaki CREB ve Akt aktivasyonunun BDNF aracili ogrenme-bellek gelisminde nöroplastisite uzerinde dogrudan etkilerinin olabilecegini rapor etmislerdir (165). Sun ve ark., Arsenik maruziyeti ile olusturulan mekansal bellek bozulmasini onleyebilir tedavi olarak yuzme egzersiz egitimini 12 hafta boyunca gunde 60 dakika haftada 5 gun olacak sekilde uygulamislardir. Morris su labirent testinde gruplar arasi ve gunler bazinda toplam keşif suresi karšilastirilmis. Maruziyet ile azalmis BDNF ve fosforile olmus CREB miktarini egzersiz grubunda tersine cevirmistir. Ogrenme-bellek iliskisine dahil olan cok onemli bir faktör olan BDNF, LTP olusumunda gen transkripsiyonunu ve protein sentezini duzenlemek icin bu molekullerle etkileşime girmektedir (102).

Elde ettiğimiz sonuclara göre egzersiz, yashlanma surecindeki sicanlarda SIRT1, BDNF ve CREB ekspresyonlarni arttirdi. Özellikle yashlılarda SIRT1 artışı sinaptik plastisite artışında alteratif bir yol oldugu ortaya konuldu. SIRT1 aktive olan yolak yashlı sicanlarda her iki egzersiz grubunda (11-12 aylık E1 ve 15-16 aylık E2) BDNF ve CREB artışı, morris su labirent testinin sundugu anlamlı parametrelerle iliskili olarak uzamsal bellegi arttirdi. Egzersiz egitiminin hipokampal hucrelerde hucre olumunu azaltarak bilişsel başarısızliga sebep olan risk faktörlerini etkileyebilecegi gösterildi. Ayrıca, bu arastırma verileri, SIRT1'nin artışına paralel olarak BDNF ve CREB ekspresyonunu aktive ettiği düşüncemizi destekleyen sonuclar gösterdi. SIRT1-BDNF-CREB için yashlı sicanlarda sinaptik plastisite için egzersizin indüklediği alternatif bir yolak olabilecegini öngörmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sedanter yaşam alışkanlığı içinde yaşlanma devrini geçiren insan toplumu, yaşlanma sürecinde gerçekleştireceği ılımlı düzenli egzersiz aktivitesi kognitif yeteneklerine ne yönde etki edeceği cevabı merak edilen bir sorudur. Bu sürecin protein topluluklarından SIRT1 ile ilişkili olabileceği heyecan vericidir.

Yaşlanma sürecinde meydana gelen beyin fonksiyonlarındaki gerilemelere karşı önerilen egzersiz yaklaşımlarında araştırmacıların en çok dikkatlerini çeken nokta egzersizin bilişsel gerilemeyi tersine çevirmede hangi moleküler yolları kullandığı ve bu yolları nasıl aktive ettiği olmuştur. Morris su labirent testi ile egzersizin öğrenme-bellek etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda hipokampal dokudaki SIRT1, BDNF, CREB proteinlerinin yaşlı ratlarda 11-12 aylık ve 15-16 aylık iki ayrı dönemsel farklılıklar içerisinde karşılaştırmak suretiyle nasıl değişim gösterdiğine bakıldı. SIRT1'in BDNF-CREB proteinlerini etkinleştirip nörogenezde söz sahibi olabileceği ortaya koyuldu.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar olmuştur. Literatürde hayvanların her ne kadar yüzme kabiliyetleri doğal yetenek olarak geçse de hayvanların boğulma olasılığı göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda bu sıkıntılar yaşandığı için hayvan sayısının yüksek tutulması gerektiği sonucu çıkmıştır. Ayrıca yüzme egzersizin yoğunluğu hakkında çok fazla çalışma vardır. Moderate olarak tanımlanana ılımlı aerobik yüzme egzersizi denilebilmesi için haftada 5 kez 60 dakika uygulamasından bahseden kaynaklar vardır (102,105,107,115). Çalışmamızda haftada 5 kez 30 dk yoğunluğunu kullandık (106,121,122,166). Bunun sebebi ise ne kadar literatür 60 dk üzerinde dursa da hayvanların yaşa bağlı sıkıntılarını da eklersek yüzme performansını etkilemesi sonucu boğulma olayları ile karşılaşabileceğimizden dolayı bu şekilde bir uygulama tercih edildi. Yüzme kaynaklı stresin öğrenme-bellek üzerindeki olası etkilerini önlemek için, bütün sıçan gruplarının MWM'den önce suya maruz kalması için kontrol grupları ve yüzme grupları, bir hafta boyunca günde 5 dakika yüzdürülmesini söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (152). Bizim çalışmamızda kontrol grubuna herhangi bir yüzme eğitimi yaptırılmadı ama egzersiz gruplarına uygulandı. Çalışmamızdaki kısıtlılıklara rağmen literatürdeki bu verileri güçlendirmek için daha farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### **Yaşlı sıçanlarda ılımlı yüzme egzersizinin öğrenme-bellek üzerine etkisi ve Sirtuin-1'in rolünün araştırılması**

İnsanın yaşlanma sonrası kognitif fonksiyonlarını en üst düzeyde etkin yapmak için etkili, ucuz ve düşük riskli bir strateji olarak fiziksel egzersiz önerilmektedir. Direnç eğitimi veya aerobik eğitime tabi tutulan deneklerde bilişsel kapasite ve plastisite gelişiminin olduğu gösterilmiştir. Çalışmadaki amacımız, orta ılımlı yüzme egzersiz uygulamasının sıçanlarda öğrenme-bellek etkinliğini Morris su labirent testi ile değerlendirildi. Egzersizin SIRT1'i aktiflediği alternatif yolağın CREB ve BDNF proteinlerinin ekspresyonundaki rolü araştırıldı.

Çalışmada 32 adet erkek Sprague-Dawley (350-500 gr) 11-12 aylık ve 15-16 aylık yaşlı sıçanlar kullanılmıştır. Çalışma dört gruptan ve her grupta 8'er adet sıçan olacak şekilde randomize olarak oluşturulmuştur. Gruplar; kontrol (K1) (11-12 aylık), Egzersiz (E1; 11-12 aylık), Kontrol (K2; 15-16 aylık), Egzersiz (E2; 15-16 aylık) olmak üzere ayrılmıştır. 30 dk/gün, 5 gün/hafta yoğunluğunda eğitim periyodu 8 hafta sürecek tarzda ılımlı orta dereceli egzersiz şiddeti uygulandı. Morris verilerinden, platform bulma parametresinde zamana göre istatistiksel olarak gruplar arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). Platform zonuna giriş parametresinde Egzersiz 1 ile Egzersiz 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve giriş sayısı arttı ( $p=0,026$ ). Hipokampus dokusunda egzersiz gruplarında kontrol gruplarına göre SIRT1, BDNF, CREB immunoreaksiyonlarının arttığı ortaya konuldu.

SIRT1'in BDNF'yi onunda CREB'i etkinleştirip nöroplastisiteyi aktive eden bir sinyal yolağı olduğunu öngörmekteyiz. İlimli egzersizin yaşlı sıçanlardaki plastisiteye olan bu geliştirici etkisi için alternatif bir yolak olarak SIRT1 ile aktive edilen bu yolağın yaşlılıkta meydana gelen demans için yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** SIRT1, Öğrenme-Bellek, CREB, BDNF, LTP

## 8. ABSTRACT

### **The effect of moderate swimming exercise on learning-memory and the role of Sirtuin-1 in elderly rats**

Physical exercise is recommended as effective, inexpensive and low-risk strategy to make human cognitive functions effective after aging. Cognitive capacity and plasticity development have been shown in subjects subjected to aerobic training. The aim of the study was to evaluate the learning-memory efficiency of moderate swimming exercise by Morris water maze test. The role of exercise on the expression of CREB and BDNF proteins in the alternative pathway in which SIRT1 was activated was investigated.

The study included 32 male Sprague-Dawley rats (350-500 g) aged between 11-12 months and 15-16 months old. The study was randomized into four groups and 8 rats in each group. Groups; Control (11-12 months), Exercise (11-12 months), Control (15-16 months), Exercise (15-16 months). 30 minutes / day, 5 days / week training period 8 weeks, moderate exercise was applied. There was no statistical difference between the groups according to time in the platform finding parameter from Morris data ( $p > 0.05$ ). There was a statistically significant difference between Exercise 1 and Exercise 2 in the platform zone input parameter and the number of entries increased ( $p = 0.026$ ). In the hippocampus tissue, it was revealed that SIRT1, BDNF and CREB immunoreactivity increased exercise groups according to the control groups.

We foresee SIRT1 is a signaling pathway activates BDNF and activates CREB and activates neuroplasticity. We think that this pathway activated by SIRT1 as an alternative route for enhancing effect of mild exercise on the plasticity in elderly rats may be a new therapeutic target for dementia.

**Key Words:** SIRT1, Learning-Memory, CREB, BDNF, LTP

## 9. KAYNAKLAR

1. Siette J, Westbrook RF, Cotman C, Sidhu K, Zhu W, Sachdev P, Valenzuela MJ. Age-specific effects of voluntary exercise on memory and the older brain. *Biological Psychiatry* 2013; 73(5): 435-442.
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)* 2005; 366(9503): 2112-2117.
3. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 273-281.
4. Saka E. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi: Deneysel ve Genetik Bulgular. *Turkish Journal Of Geriatrics* 2010; 13(3): 21-26.
5. Onur E, Yalınay PD. Frontotemporal Demans ve Psikiyatrik Belirtiler. *Düşünen Adam: Journal of Psychiatry & Neurological Sciences* 2011; 24(3): 228-238.
6. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy TC. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Archives of internal medicine* 2010; 170(2): 170-178.
7. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Voss MW, Khan KM, Handy TC. Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. *Neurobiology of aging* 2012; 33(8): 1690-1698.
8. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004; 101(9): 3316-3321.
9. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exercise and sport sciences reviews* 2002; 30(2): 75-79.
10. Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, Voss M, Liu-Ambrose T. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with

- probable mild cognitive impairment. *Archives of internal medicine* 2012; 172(8): 666-668.
11. Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, Seidenberg M, Verber MD, Durgerian S, Antuono P, Butts AM, Hantke NC, Lancaster MA. Does physical activity influence semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment? *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2011; 193(1): 60-62.
  12. Bechara RG, Lyne R, Kelly ÁM. BDNF-stimulated intracellular signalling mechanisms underlie exercise-induced improvement in spatial memory in the male Wistar rat. *Behavioural Brain Research* 2014; 275: 297-306.
  13. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research* 2015; 60: 56-64.
  14. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6(8): 603.
  15. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences* 2007; 30(9): 464-472.
  16. Ng F, Wijaya L, Tang BL. SIRT1 in the brain-connections with aging-associated disorders and lifespan. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2015; 9: 64.
  17. Zhang L, Hu X, Luo J, Li L, Chen X, Huang R, Pei Z. Physical exercise improves functional recovery through mitigation of autophagy, attenuation of apoptosis and enhancement of neurogenesis after MCAO in rats. *BMC Neuroscience* 2013; 14(1): 46.
  18. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience* 2010; 167(3): 588-597.
  19. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2014; 25(2): 89-98.
  20. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *Journal of Experimental Biology* 2011; 214(2): 337-346.

21. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108(7): 3017-3022.
22. Shuang R, Rui X, Wenfang L. Phytosterols and Dementia. *Plant Foods Hum Nutr* 2016; 71(4): 347-354.
23. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics : the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society* 2015; 15(1): 65-74.
24. LoGiudice D, Watson R. Dementia in older people: an update. *Internal Medicine Journal* 2014; 44(11): 1066-1073.
25. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013; 80(4): 844-866.
26. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A-S, Mcnamara JO, Williams SM. *Neuroscience*. 3rd ed. Ed., Sunderland, Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates, Inc., 2004.
27. Uematsu A, Tan BZ, Johansen JP. Projection specificity in heterogeneous locus coeruleus cell populations: implications for learning and memory. *Learning & Memory* 2015; 22(9): 444-451.
28. Topuz RD. Morris Su Labirenti Uzaysal Öğrenme ve Bellek Modelinde Sıçan Hipokampüsünde Histon Asetilasyonu Ve Histon Deasetilaz İnhibitörünün Etkisi. *Trakya Üniversitesi, Edirne (Karadağ PDÇH)*, 2015.
29. Keleş E, Çepni S. Beyin ve öğrenme. *Türk Fen Eğitimi Dergisi* 2006; 3(2): 66-82.
30. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory* 2004; 82(3): 171-177.
31. Squire L, Berg D, Bloom F, Lac Sd, Ghosh A, Spitzer N. *Fundamental Neuroscience* In: Squire L, editor. *Learning and Memory: Brain Systems*. 3rd ed. London, UK Elsevier 2008.
32. *Neuroscience* In: Association TBN, British Neuroscience, *Science Of The Brain An Introduction For Young Students*. Liverpool, UK: British Neuroscience Association European Dana Alliance for the Brain, 2003.

33. Mahgoub M, Monteggia LM. A role for histone deacetylases in the cellular and behavioral mechanisms underlying learning and memory. *Learning & Memory* 2014; 21(10): 564-568.
34. Selig DK, Hjelmstad GO, Herron C, Nicoll RA, Malenka RC. Independent mechanisms for long-term depression of AMPA and NMDA responses. *Neuron* 1995; 15(2): 417-426.
35. Dan Y, Poo MM. Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiological Reviews* 2006; 86(3): 1033-1048.
36. Morris RG, Frey U. Hippocampal synaptic plasticity: role in spatial learning or the automatic recording of attended experience? *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences* 1997; 352(1360): 1489-1503.
37. Duvernoy HM. The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI: Springer Science & Business Media, 2005.
38. Ho A, Shen J. Presenilins in synaptic function and disease. *Trends in Molecular Medicine* 2011; 17(11): 617-624.
39. Negrete-Díaz JV, Sihra TS, Flores G, Rodríguez-Moreno A. Non-canonical Mechanisms of Presynaptic Kainate Receptors Controlling Glutamate Release. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2018; 11(128).
40. Byrne JH, Dafny N. *Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences* In: Byrne JH, editor, *Synaptic Plasticity*. Houston, USA: The University of Texas Medical School at Houston, 1997.
41. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 2014; 25(2): 89-98.
42. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism* 2013; 18(5): 649-659.
43. Belviranlı M, Okudan N. Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-



- 1alpha/FNDC5/BDNF Pathway. *Neuromolecular Medicine* 2018; 20(3): 386-400.
44. Sanders BD, Jackson B, Marmorstein R. Structural basis for sirtuin function: what we know and what we don't. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804(8): 1604-1616.
  45. Papadimitriou A, Silva KC, Peixoto EB, Borges CM, Lopes de Faria JM, Lopes de Faria JB. Theobromine increases NAD(+)/Sirt-1 activity and protects the kidney under diabetic conditions. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308(3): F209-225.
  46. Bayram A, İğci M. Sirtuin Genleri ve İşlevleri. *Fırat Medical Journal* 2013; 18(3): 136-140.
  47. Ghosh HS. The anti-aging, metabolism potential of SIRT1. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)* 2008; 9(10): 1095-1102.
  48. Liu D, Su J, Lin J, Qian G, Chen X, Song S, Huang K. Activation of AMPK-dependent SIRT-1 by astragalus polysaccharide protects against ochratoxin A-induced immune stress in vitro and in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018; 120: 683-692.
  49. Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in Metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2014; 25(3): 138-145.
  50. He N, Zhu X, He W, Zhao S, Zhao W, Zhu C. Resveratrol inhibits the hydrogen dioxide-induced apoptosis via Sirt 1 activation in osteoblast cells. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 2015; 79(11): 1779-1786.
  51. Roggerio A, Strunz CMC, Pacanaro AP, Leal DP, Takada JY, Avakian SD, Mansur AP. Gene Expression of Sirtuin-1 and Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products in Healthy and Slightly Overweight Subjects after Caloric Restriction and Resveratrol Administration. *Nutrients* 2018; 10(7).
  52. Sharma A, Gautam V, Costantini S, Paladino A, Colonna G. Interatomic and pharmacological insights on human sirt-1. *Front Pharmacol* 2012; 3(40).
  53. Li X. SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2013; 45(1): 51-60.

54. Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology* 2017; 18(4): 447-476.
55. Sharma M, Mohapatra J, Wagh A, Patel HM, Pandey D, Kadam S, Argade A, Deshpande SS, Shah GB, Chatterjee A, Jain MR. Involvement of TACE in colon inflammation: a novel mechanism of regulation via SIRT-1 activation. *Cytokine* 2014; 66(1): 30-39.
56. Bastianetto S, Menard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(6): 1195-1201.
57. Facchini A, Cetrullo S, D'Adamo S, Guidotti S, Minguzzi M, Facchini A, Borzi RM, Flamigni F. Hydroxytyrosol Prevents Increase of Osteoarthritis Markers in Human Chondrocytes Treated with Hydrogen Peroxide or Growth-Related Oncogene  $\alpha$ . *PloS One* 2014; 9(10): e109724.
58. Li J, Liu M, Yu H, Wang W, Han L, Chen Q, Ruan J, Wen S, Zhang Y, Wang T. Mangiferin Improves Hepatic Lipid Metabolism Mainly Through Its Metabolite-Norathyriol by Modulating SIRT-1/AMPK/SREBP-1c Signaling. *Front Pharmacol* 2018; 9: 201.
59. Gong K, Qu B, Wang C, Zhou J, Liao D, Zheng W, Pan X. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha Facilitates Osteogenic Differentiation in MC3T3-E1 Cells via the Sirtuin 1-Dependent Signaling Pathway. *Molecules and Cells* 2017; 40(6): 393-400.
60. Noh RM, Venkatasubramanian S, Daga S, Langrish J, Mills NL, Lang NN, Hoffmann E, Waterhouse B, Newby DE, Frier BM. Cardiometabolic effects of a novel SIRT1 activator, SRT2104, in people with type 2 diabetes mellitus. *Open Heart* 2017; 4(2).
61. Shetty PK, Galeffi F, Turner DA. Nicotinamide pre-treatment ameliorates NAD(H) hyperoxidation and improves neuronal function after severe hypoxia. *Neurobiol Dis* 2014; 62: 469-478.
62. Potente M, Ghaeni L, Baldessari D, Mostoslavsky R, Rossig L, Dequiedt F, Haendeler J, Mione M, Dejana E, Alt FW, Zeiher AM, Dimmeler S. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes & Development* 2007; 21(20): 2644-2658.

63. Roy A, Zhang M, Saad Y, Kolattukudy PE. Antidicer RNase activity of monocyte chemotactic protein-induced protein-1 is critical for inducing angiogenesis. *American Journal of Physiology Cell Physiology* 2013; 305(10): C1021-1032.
64. Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuin functions in health and disease. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md)* 2007; 21(8): 1745-1755.
65. Devrim A, Bilgiç P. Egzersiz, İnsülin Duyarlılığı ve Mitokondriyal Fonksiyonu Etkiler Mi? *HÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2017; 4(3).
66. Fusco S, Leone L, Barbati SA, Samengo D, Piacentini R, Maulucci G, Toietta G, Spinelli M, McBurney M, Pani G, Grassi C. A CREB-Sirt1-Hes1 Circuitry Mediates Neural Stem Cell Response to Glucose Availability. *Cell Rep* 2016; 14(5): 1195-1205.
67. Gerhart-Hines Z, Dominy JE, Jr., Blattler SM, Jedrychowski MP, Banks AS, Lim JH, Chim H, Gygi SP, Puigserver P. The cAMP/PKA pathway rapidly activates SIRT1 to promote fatty acid oxidation independently of changes in NAD(+). *Molecular Cell* 2011; 44(6): 851-863.
68. Ting WJ, Yang JJ, Kuo CH, Xiao ZJ, Lu XZ, Yeh YL, Day CH, Wen SY, Viswanadha VP, Jiang CH, Kuo WW, Huang CY. Environmental tobacco smoke increases autophagic effects but decreases longevity associated with Sirt-1 protein expression in young C57BL mice hearts. *Oncotarget* 2016; 7(26): 39017-39025.
69. Wible CG. Hippocampal physiology, structure and function and the neuroscience of schizophrenia: a unified account of declarative memory deficits, working memory deficits and schizophrenic symptoms. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)* 2013; 3(2): 298-315.
70. Squire L, Berg D, Bloom F, Lac Sd, Ghosh A, Spitzer N. *Fundamental Neuroscience* In: Squire L, editor. 3rd ed. London, UK Elsevier 2008.
71. Karasu Ç. Biyolojik Yaşlanma Teorileri: Oksidatif Stresin Rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2008; 28(6): 1-11.
72. Mutlu ÇY. Yaşlanma Sürecinde Beyinde Sirtuin Aktivasyonu. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Akbulut PDKG), 2012.*

73. Can Mİ, Aslan A. Yaşlanmanın moleküler temelleri. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi; 30(2): 107-112.
74. Jin K. Modern Biological Theories of Aging. Aging and disease 2010; 1(2): 72-74.
75. Okudur SK. Ratlarda Hipokampus Ve Subventriküler Zonda Hücresel Senesens Üzerie Kurkuminin Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir (Mas PDMR), 2013.
76. Aydın A, Sayılan AA. Aktif yaşlanma ile yaşam boyu öğrenme arasındaki ilişkiye teorik bir bakış. Uluslararası Sosyal ve Ekonomik Bilimler Dergisi 2014; 2: 76-81.
77. Exercise & Physical Activity editor: National Institute on Aging, 2009.
78. Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. British Journal of Pharmacology 2012; 167(1): 1-12.
79. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. Jama 1989; 262(17): 2395-2401.
80. Macera CA, Hootman JM, Sniezek JE. Major public health benefits of physical activity. Arthritis and rheumatism 2003; 49(1): 122-128.
81. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. Current opinion in cardiology 2017; 32(5): 541-556.
82. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Reports (Washington, DC : 1974) 1985; 100(2): 126-131.
83. Çakır B. Sıçanlarda orta dereceli yüzme egzersizin akut ve kronik stres yanıtına etkisi Marmara Üniversitesi, İstanbul (Yeğen PDBÇ), 2005.
84. Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, Arnold MA, Rosenblatt M, Beitins IZ, Martin JB, McArthur JW. Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotropin in women. The New England Journal of Medicine 1981; 305(10): 560-563.

85. Kujala UM. Born to be rich, physically active, fit and healthy? *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2010; 20(3): 367.
86. Westerlind KC. Physical activity and cancer prevention—mechanisms. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2003; 35(11): 1834-1840.
87. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2015; 57(5): 443-453.
88. Gallanagh S, Quinn TJ, Alexander J, Walters MR. Physical activity in the prevention and treatment of stroke. *ISRN Neurology* 2011; 2011: 953818.
89. Akgün N. *Egzersiz ve Spor Fizyolojisi İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1994.*
90. Karatosun H. *Egzersiz ve Spor Fizyolojisi, Isparta: Altuntuğ Matbaası, 2008.*
91. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet (London, England)* 1994; 344(8924): 721-724.
92. Pınar L. *Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgileri, Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2016.*
93. Emekçi S. Akut yüzme egzersizi yaptırılan ratlarda timokinon uygulamasının apoptozis ve DNA hasarı üzerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, (Yur PDF), 2016.*
94. Mutlu ÇY. Yaşlanma sürecinde beyinde sirtüin aktivasyonu *Gazi Üniversitesi, Ankara, (Akbulut) PDKG, 2012.*
95. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189(1-2): 41-54.
96. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences* 1985; 311(1152): 617-631.
97. Shino K, Inoue M, Horibe S, Nakata K, Maeda A, Ono K. Surface blood flow and histology of human anterior cruciate ligament allografts. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 1991; 7(2): 171-176.

98. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radical Biology & Medicine* 2011; 51(5): 942-950.
99. Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2015; 31(7-8): 916-922.
100. Institute of Medicine Panel on Dietary A, Related C. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved., 2000.
101. Schroder H, Navarro E, Tramullas A, Mora J, Galiano D. Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of a three compound antioxidative supplement. *International Journal of Sports Medicine* 2000; 21(2): 146-150.
102. Sun BF, Wang QQ, Yu ZJ, Yu Y, Xiao CL, Kang CS, Ge G, Linghu Y, Zhu JD, Li YM, Li QM, Luo SP, Yang D, Li L, Zhang WY, Tian G. Exercise Prevents Memory Impairment Induced by Arsenic Exposure in Mice: Implication of Hippocampal BDNF and CREB. *PloS One* 2015; 10(9): e0137810.
103. Cechella JL, Leite MR, Pinton S, Zeni G, Nogueira CW. Neuroprotective Benefits of Aerobic Exercise and Organoselenium Dietary Supplementation in Hippocampus of Old Rats. *Molecular Neurobiology* 2018; 55(5): 3832-3840.
104. Dos Santos FV, Targa ADS, Hammerschmidt I, Zanata SM, Maia FG, Visentainer JV, Santos Junior OO, da Costa BA, Lagranha CJ, Ferraz AC. Fish oil supplementation reverses behavioral and neurochemical alterations induced by swimming exercise in rats. *Physiology & Behavior* 2018; 194(95-102).
105. Toldy A, Atalay M, Stadler K, Sasvari M, Jakus J, Jung KJ, Chung HY, Nyakas C, Radak Z. The beneficial effects of nettle supplementation and

- exercise on brain lesion and memory in rat. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2009; 20(12): 974-981.
106. A ED, D MS, F ID. Impact of exercise and vitamin B1 intake on hippocampal brain-derived neurotrophic factor and spatial memory performance in a rat model of stress. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2015; 61(1): 1-7.
  107. Abhijit S, Subramanyam MVV, Devi SA. Grape Seed Proanthocyanidin and Swimming Exercise Protects Against Cognitive Decline: A Study on M1 Acetylcholine Receptors in Aging Male Rat Brain. *Neurochemical Research* 2017; 42(12): 3573-3586.
  108. Akil M, Bicer M, Menevse E, Baltaci AK, Mogulkoc R. Selenium supplementation prevents lipid peroxidation caused by arduous exercise in rat brain tissue. *Bratislavske Lekarske Listy* 2011; 112(6): 314-317.
  109. Cechella JL, Leite MR, da Rocha JT, Dobrachinski F, Gai BM, Soares FA, Bresciani G, Royes LF, Zeni G. Caffeine suppresses exercise-enhanced long-term and location memory in middle-aged rats: Involvement of hippocampal Akt and CREB signaling. *Chemico-Biological Interactions* 2014; 223: 95-101.
  110. Cechella JL, Leite MR, Gai RM, Zeni G. The impact of a diphenyl diselenide-supplemented diet and aerobic exercise on memory of middle-aged rats. *Physiology & Behavior* 2014; 135: 125-129.
  111. Khabour OF, Alzoubi KH, Alomari MA, Alzubi MA. Changes in spatial memory and BDNF expression to simultaneous dietary restriction and forced exercise. *Brain research bulletin* 2013; 90: 19-24.
  112. Jiang P, Dang RL, Li HD, Zhang LH, Zhu WY, Xue Y, Tang MM. The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2014; 2014: 729827.
  113. Kiuchi T, Lee H, Mikami T. Regular exercise cures depression-like behavior via VEGF-Flk-1 signaling in chronically stressed mice. *Neuroscience* 2012; 207: 208-217.

114. Liu W, Sheng H, Xu Y, Liu Y, Lu J, Ni X. Swimming exercise ameliorates depression-like behavior in chronically stressed rats: relevant to proinflammatory cytokines and IDO activation. *Behavioural Brain Research* 2013; 242: 110-116.
115. Liu W, Xue X, Xia J, Liu J, Qi Z. Swimming exercise reverses CUMS-induced changes in depression-like behaviors and hippocampal plasticity-related proteins. *Journal of Affective Disorders* 2018; 227: 126-135.
116. Duarte-Guterman P, Yagi S, Chow C, Galea LA. Hippocampal learning, memory, and neurogenesis: Effects of sex and estrogens across the lifespan in adults. *Hormones and Behavior* 2015; 74: 37-52.
117. Chae CH, Jung SL, An SH, Park BY, Kim TW, Wang SW, Kim JH, Lee HC, Kim HT. Swimming exercise stimulates neuro-genesis in the subventricular zone via increase in synapsin I and nerve growth factor levels. *Biology of Sport* 2014; 31(4): 309-314.
118. Mizunoya W, Oyaizu S, Hirayama A, Fushiki T. Effects of physical fatigue in mice on learning performance in a water maze. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 2004; 68(4): 827-834.
119. Kim K, Chung E, Kim CJ, Lee S. Swimming exercise during pregnancy alleviates pregnancy-associated long-term memory impairment. *Physiology & Behavior* 2012; 107(1): 82-86.
120. Minaii B, Moayeri A, Shokri S, Habibi Roudkenar M, Golmohammadi T, Malek F, Barbarestani M. Melatonin improve the sperm quality in forced swimming test induced oxidative stress in nandrolone treated Wistar rats. *Acta Medica Iranica* 2014; 52(7): 496-504.
121. Stone V, Kudo KY, Marcelino TB, August PM, Matte C. Swimming exercise enhances the hippocampal antioxidant status of female Wistar rats. *Redox Report: Communications in Free Radical Research* 2015; 20(3): 133-138.
122. Marcelino TB, Longoni A, Kudo KY, Stone V, Rech A, de Assis AM, Scherer EB, da Cunha MJ, Wyse AT, Pettenuzzo LF, Leipnitz G, Matte C. Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats. *Neuroscience* 2013; 246: 28-39.



123. Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J. Humanized animal exercise model for clinical implication. *Pflugers Archiv : European Journal of Physiology* 2014; 466(9): 1673-1687.
124. Ogonovszky H, Sasvari M, Dosek A, Berkes I, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Goto S, Radak Z. The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee* 2005; 30(2): 186-195.
125. Diegues JC, Pauli JR, Luciano E, de Almeida Leme JA, de Moura LP, Dalia RA, de Araujo MB, Sibuya CY, de Mello MA, Gomes RJ. Spatial memory in sedentary and trained diabetic rats: molecular mechanisms. *Hippocampus* 2014; 24(6): 703-711.
126. Morris RG. Morris water maze. *Scholarpedia* 2008; 3(8): 6315.
127. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols* 2006; 1: 848.
128. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neuroscience* 1999; 2(3): 266-270.
129. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *The Journal of neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience* 2005; 25(38): 8680-8685.
130. Hashemi Nosrat Abadi T, Vaghef L, Babri S, Mahmood-Alilo M, Beirami M. Effects of different exercise protocols on ethanol-induced spatial memory impairment in adult male rats. *Alcohol (Fayetteville, NY)* 2013; 47(4): 309-316.
131. Vanzella C, Neves JD, Vizuete AF, Aristimunha D, Kolling J, Longoni A, Goncalves CAS, Wyse ATS, Netto CA. Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factors and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats. *Behavioural Brain Research* 2017; 334: 78-85.

132. Klein C, Rasinska J, Empl L, Sparenberg M, Poshtiban A, Hain EG, Iggena D, Rivalan M, Winter Y, Steiner B. Physical exercise counteracts MPTP-induced changes in neural precursor cell proliferation in the hippocampus and restores spatial learning but not memory performance in the water maze. *Behavioural Brain Research* 2016; 307: 227-238.
133. Klein C, Jonas W, Iggena D, Empl L, Rivalan M, Wiedmer P, Spranger J, Hellweg R, Winter Y, Steiner B. Exercise prevents high-fat diet-induced impairment of flexible memory expression in the water maze and modulates adult hippocampal neurogenesis in mice. *Neurobiology of Learning and Memory* 2016; 131: 26-35.
134. Gharebaghi A, Amiri I, Salehi I, Shahidi S, Komaki A, Mehdizadeh M, Moravej FG, Asl SS. Treadmill exercise attenuates 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced memory impairment through a decrease apoptosis in male rat hippocampus. *Journal of Neuroscience Research* 2017; 95(12): 2448-2455.
135. Song MK, Kim EJ, Kim JK, Park HK, Lee SG. Effect of regular swimming exercise to duration-intensity on neurocognitive function in cerebral infarction rat model. *Neurological Research* 2018: 1-8.
136. Hansalik M, Skalicky M, Viidik A. Impairment of water maze behaviour with ageing is counteracted by maze learning earlier in life but not by physical exercise, food restriction or housing conditions. *Exp Gerontol* 2006; 41(2): 169-174.
137. Tsai SF, Ku NW, Wang TF, Yang YH, Shih YH, Wu SY, Lee CW, Yu M, Yang TT, Kuo YM. Long-Term Moderate Exercise Rescues Age-Related Decline in Hippocampal Neuronal Complexity and Memory. *Gerontology* 2018; 64(6): 551-561.
138. Wang XQ, Wang GW. Effects of treadmill exercise intensity on spatial working memory and long-term memory in rats. *Life Sciences* 2016; 149(96-103).
139. Inoue K, Hanaoka Y, Nishijima T, Okamoto M, Chang H, Saito T, Soya H. Long-term mild exercise training enhances hippocampus-dependent memory in rats. *International Journal of Sports Medicine* 2015; 36(4): 280-285.

140. Baek SS, Kim SH. Treadmill exercise ameliorates symptoms of Alzheimer disease through suppressing microglial activation-induced apoptosis in rats. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2016; 12(6): 526-534.
141. Huang CC, Wang T, Tung YT, Lin WT. Effect of Exercise Training on Skeletal Muscle SIRT1 and PGC-1 $\alpha$  Expression Levels in Rats of Different Age. *International Journal of Medical Sciences* 2016; 13(4): 260-270.
142. Thirupathi A, de Souza CT. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1  $\alpha$ , and AMPK-SIRT1 during exercise. *Journal of Physiology and Biochemistry* 2017; 73(4): 487-494.
143. Chen WK, Tsai YL, Shibu MA, Shen CY, Chang-Lee SN, Chen RJ, Yao CH, Ban B, Kuo WW, Huang CY. Exercise training augments Sirt1-signaling and attenuates cardiac inflammation in D-galactose induced-aging rats. *Aging* 2018; 10(12): 4166-4174.
144. Li XY, Han X, Zhang HM, Tan H, Han SF. [SIRT1 signaling pathway mediated the protective effects on myocardium of rats after endurance training and acute exhaustive exercise]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* 2017; 45(6): 501-506.
145. Lin CH, Lin CC, Ting WJ, Pai PY, Kuo CH, Ho TJ, Kuo WW, Chang CH, Huang CY, Lin WT. Resveratrol enhanced FOXO3 phosphorylation via synergetic activation of SIRT1 and PI3K/Akt signaling to improve the effects of exercise in elderly rat hearts. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2014; 36(5): 9705.
146. Murray PS, Holmes PV. An overview of brain-derived neurotrophic factor and implications for excitotoxic vulnerability in the hippocampus. *International Journal of Peptides* 2011; 2011: 654085.
147. Voss MW, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T, Kramer AF. Exercise, brain, and cognition across the life span. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2011; 111(5): 1505-1513.
148. Bimonte HA, Nelson ME, Granholm AC. Age-related deficits as working memory load increases: relationships with growth factors. *Neurobiol Aging* 2003; 24(1): 37-48.

149. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2005; 133(3): 853-861.
150. Sheikhzadeh F, Etemad A, Khoshghadam S, Asl NA, Zare P. Hippocampal BDNF content in response to short- and long-term exercise. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2015; 36(7): 1163-1166.
151. Adlard PA, Perreau VM, Engesser-Cesar C, Cotman CW. The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. *Neuroscience Letters* 2004; 363(1): 43-48.
152. Cheng M, Cong J, Wu Y, Xie J, Wang S, Zhao Y, Zang X. Chronic Swimming Exercise Ameliorates Low-Soybean-Oil Diet-Induced Spatial Memory Impairment by Enhancing BDNF-Mediated Synaptic Potentiation in Developing Spontaneously Hypertensive Rats. *Neurochemical Research* 2018; 43(5): 1047-1057.
153. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, Squinto SP, Yancopoulos GD, Lindsay RM. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature* 1995; 374(6521): 450-453.
154. Ghodrati-Jaldbakhan S, Ahmadalipour A, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Alizadeh M. Low- and high-intensity treadmill exercise attenuates chronic morphine-induced angiogenesis and memory impairment but not reductions in hippocampal BDNF in female rats. *Brain Research* 2017; 1663: 20-28.
155. Song MK, Seon HJ, Kim IG, Han JY, Choi IS, Lee SG. The effect of combined therapy of exercise and nootropic agent on cognitive function in focal cerebral infarction rat model. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2012; 36(3): 303-310.
156. Himi N, Takahashi H, Okabe N, Nakamura E, Shiromoto T, Narita K, Koga T, Miyamoto O. Exercise in the Early Stage after Stroke Enhances Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression and Memory

- Function Recovery. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases* : the official journal of National Stroke Association 2016; 25(12): 2987-2994.
157. Lapmanee S, Charoenphandhu J, Teerapornpuntakit J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Agomelatine, venlafaxine, and running exercise effectively prevent anxiety- and depression-like behaviors and memory impairment in restraint stressed rats. *PloS one* 2017; 12(11): e0187671.
  158. Aarse J, Herlitz S, Manahan-Vaughan D. The requirement of BDNF for hippocampal synaptic plasticity is experience-dependent. *Hippocampus* 2016; 26(6): 739-751.
  159. Griesbach GS, Hovda DA, Gomez-Pinilla F, Sutton RL. Voluntary exercise or amphetamine treatment, but not the combination, increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor and synapsin I following cortical contusion injury in rats. *Neuroscience* 2008; 154(2): 530-540.
  160. Fahimi A, Baktir MA, Moghadam S, Mojabi FS, Sumanth K, McNerney MW, Ponnusamy R, Salehi A. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF-TrkB signaling. *Brain structure & function* 2017; 222(4): 1797-1808.
  161. Cechella JL, Leite MR, Rosario AR, Sampaio TB, Zeni G. Diphenyl diselenide-supplemented diet and swimming exercise enhance novel object recognition memory in old rats. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2014; 36(4): 9666.
  162. Aguiar AS, Jr., Boemer G, Rial D, Cordova FM, Mancini G, Walz R, de Bem AF, Latini A, Leal RB, Pinho RA, Prediger RD. High-intensity physical exercise disrupts implicit memory in mice: involvement of the striatal glutathione antioxidant system and intracellular signaling. *Neuroscience* 2010; 171(4): 1216-1227.
  163. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience* 2003; 122(3): 647-657.

164. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *The European journal of neuroscience* 2004; 20(10): 2580-2590.
165. Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Running exercise-induced up-regulation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor is CREB-dependent. *Hippocampus* 2009; 19(10): 962-972.
166. Drumond LE, Mourao FA, Leite HR, Abreu RV, Reis HJ, Moraes MF, Pereira GS, Massensini AR. Differential effects of swimming training on neuronal calcium sensor-1 expression in rat hippocampus/cortex and in object recognition memory tasks. *Brain research bulletin* 2012; 88(4): 385-391.



## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

### BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Ülker TUNCA

Danışman

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

## EKLER

### ÖZGEÇMİŞ

#### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Ülker	<b>Soyadı:</b> TUNCA
<b>Doğ. Yeri</b>	ISPARTA	<b>Doğ. Tar.</b> 27.06.1992
<b>Uyruğu</b> <b>Email :</b>	TC yagciiiiulker@gmail.com	<b>Tel:</b> 05076878641

#### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Old. Kurum</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora</b>	-	-
<b>Yük. Lis.</b>	-	-
<b>Lisans</b>	SDÜ Sağlık Bilimler Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü	2015
<b>Lise</b>	Milli Piyango Anadolu Lisesi	2010

#### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl- Yıl)</b>
	YOK	-
		-
		-

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>KPDS/ÜDS Puanı</b>	<b>(Diğer) Puanı</b>
<b>İngilizce</b>		65 (İyi)

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf, - olarak değerlendirin



**FORMLAR**  
**ETİK KURUL İZİNİ**



**BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı**

SAYI : 93773921-  
KONU: Etik Kurul Kararı

19/07/2018

**Doç. Dr. Mustafa SAYGIN**  
(SDÜ Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D.)

“Yaşlı Sıçanlarda İhlmlı Yüzme Egzersizinin Öğrenme-Bellek Üzerine Etkisi ve Sirtülin-1'in Rolünün Araştırılması” konulu projeniz Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 19.07.2018 tarih ve 377 sayılı karar ile uygun bulunmuştur. Kararın bir örneği ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

  
Prof. Dr. Özlem ÖZMEN  
MAKÜ-HADYEK Başkanı

BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
19.07.2018	53	377

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 19 TEMMUZ 2018 tarihinde Saat 14.00'de toplanarak aşağıdaki kararları almıştır:

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mustafa SAYGIN'ın yürütücü ve Prof. Dr. Özlem ÖZMEN, Öğr. Gör. Dr. Rahime ASLANKOÇ, Ülker YAĞCI ve Arzu YALÇIN'ın yardımcı araştırmacı olarak görev aldığı "Yaşlı Sıçanlarda İlimb Yüzme Egzersizinin Öğrenme-Bellek Üzerine Etkisi ve Sirtlin-1'in Rolünün Araştırılması" başlıklı çalışma,

Deneysel Hayvanın	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Rat (Sprague Dawley)	E	32	12-18 Aylık 250-300gr

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından oy birliği ile UYGUN görülmüştür.

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN BAŞKAN	Prof. Dr. Tülay BÜYÜKOĞLU BAŞKAN VEKİLİ	Prof. Dr. Asım KART ÜYE
KATILMADI		İZİNLI
Doç. Dr. Dilek ÖZTÜRK ÜYE	Doç. Dr. Deniz İNNAL ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Sinan ŞİRİN ÜYE
		
Dr. Öğr. Üyesi Savaş Volkan GENÇ ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Mümin POLAT ÜYE	Dr. Süleyman FAKİ ÜYE
		
Ömer ONGUN ÜYE	Vet. Hek. Önder AKKAŞ ÜYE	
		