

**T.C  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YAVRU ERKEK SIÇANLARDA VİTAMİN E  
UYGULAMASININ ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ**

**Tezi Hazırlayan  
Özgül KOÇYİĞİT**

**Tezi Yöneten  
Prof.Dr.Meral AŞÇIOĞLU**

**Fizyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Ocak 2008  
KAYSERİ**

**T.C  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YAVRU ERKEK SIÇANLARDA VİTAMİN E  
UYGULAMASININ ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ**

**Tezi Hazırlayan  
Özgül KOÇYİĞİT**

**Tezi Yöneten  
Prof.Dr.Meral AŞÇIOĞLU**

**Fizyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından SBT-06-21  
no'lu proje ile desteklenmiştir.**

**Ocak 2008  
KAYSERİ**

**Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU** Danışmanlığında **Özgül KOÇYİĞİT** tarafından hazırlanan: **“Yavru Erkek Sıçanlarda Vitamin E Uygulamasının Öğrenmeye Etkisi “** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

.... / .... / 2008

**JÜRİ**

**İmza**

Başkan :

Üye :

Üye :

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun .....tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

**Enstitü Müdürü**  
**Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU**

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi ve eleştirileriyle katkıda bulunan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez yöneticim Prof. Dr. Meral Aşçıoğlu'na,

Her konuda yardım ederek bilgilerini benimle paylaşan Fizyoloji Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma,

Bulguların istatistiksel değerlendirmesinde yardım ve desteğinden dolayı Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Sağlık Teknisyeni Ruşen Erez'e,

Deneyler süresince tüm olanaklarıyla bana yardımcı olan, tezimin yapım ve yazım aşaması boyunca, bana her türlü desteği vererek yanımda olan değerli arkadaşım Gülhan Güçlü'ye, aileme ve eşim Mustafa Koçyiğit'e teşekkürlerimi sunarım.

## YAVRU ERKEK SIÇANLARDA VİTAMİN E UYGULAMASININ ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ

### ÖZET

Sinir sisteminin yüksek fonksiyonlarından biri olan öğrenme; sosyal ve fiziksel çevre koşullarındaki ve fizyolojik koşullardaki değişikliklerden etkilenir. Antioksidan etkili vitaminlerin düzenli tüketilmesinin beyin işlevlerini desteklerken öğrenmede meydana gelen bozuklukları da önlediği düşünülür.

Bu çalışmada süttten kesme dönemindeki 28 günlük yavru erkek sıçanlarda 30 gün süreyle uygulanan vitamin E'nin yer bulma öğrenmesine olan etkisi araştırıldı.

Çalışma 5'i ön deneme, 10'u vitamin E grubu, 10'u çözücü kontrol grubu ve 10'u kontrol grubu olmak üzere 35 adet 28 günlük Wistar albino erkek yavru sıçan ile gerçekleştirildi. Vitamin E grubundaki sıçanlara 30 gün süreyle her gün 40mg/kg dozda vitamin E enjeksiyonu, çözücü kontrol grubundaki sıçanlara 30 gün boyunca 0.34 ml/kg zeytinyağı enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon süresi sonrasında sıçanlarda Morris Su Tankı deneyleri ile yer bulma öğrenmesi test edildi. Üç ardışık gün öğrenme, 4. gün öğrenmenin test edilmesi ve 5. gün reversal öğrenme deneyleri yapıldı.

Öğrenmenin değerlendirilmesinde sıçanların Morris su tankı içerisine yerleştirilen kaçış platformunu bulma süreleri ve platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerleri istatistiksel olarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde grup içi günler arası farklılıklar tekrarlı ölçümlerde ANOVA; günler arası ikili karşılaştırmalar ise Benferroni testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA ve Benferroni testi uygulandı. Beşinci gün gruplar arasındaki farklılıklar da ANOVA ile değerlendirildi. Anlamlılık seviyesi için  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

Bulguların grup içi karşılaştırmalarında grup içi farklılık anlamlı bulunmuş ( $p<0.05$ ), bu bulguyla uygulanan 3 günlük öğrenme periyodunun yeterli olduğu düşünülmüştür. Gruplar arası fark ise anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak; süttten kesme dönemindeki yavru erkek sıçanlarda 30 gün süreyle her gün 40 mg/kg dozda vitamin E uygulamasının Morris su tankında yer bulma öğrenmesi ile ilgili bilişsel fonksiyonların gelişimi üzerinde bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Vitamin E, Morris Su Tankı, Sıçan, Öğrenme, Bellek

## THE EFFECT OF VITAMIN E ON LEARNING IN MALE JUVENILE RATS

### ABSTRACT

Learning that a high function of neural system influenced variation of physiological conditions, social and physical environmental conditions. So, it is thought that the vitamins which in order to effective antioxidant prevented deficits of learning when it support functions of brain.

In this study, it was investigated the effect of vitamin E which was applied during the 30 days on learning in male juvenile rats.

The study was done with 35 Wistar albino male juvenile rats which were 28 days old. Five of them were at preexperiment group, 10 of them were at control group, 10 of them were at vitamin E group and 10 of them were at solvent control group. Rats of vitamin E group were to make injection vitamin E (40mg/kg/day) and rats of solvent control group were to make injection olive oil (0.34ml/kg/day) during 30 days. At the end of this period learning was tested at Morris Water Maze if they learn to find the place. After a three day learning period, learning test was done at fourth day and reversal learning was tested at fifth day.

The total duration of time spent to find the platform and the duration of time spent in half area of the tank including the platform in a value representing the percentage in the total time were compared statistically within and between the rats included in the vitamin E, solvent control and control experiment groups so as to assess the affect of vitamin E on the ability of learning position in rats. The comparison on the learning phase for learning performances displayed on each day within groups was statistically analysed by means of repeated measurement with the ANOVA test and Benferroni test whereas the test phase was compared between groups with the ANOVA and Benferroni. The test phase was compared between group for fifth days with the ANOVA.  $p < 0,05$  was accepted for significant level. There was meaningful difference compared of training within groups ( $p < 0,05$ ) and all groups increased learning performance. There was significant difference inter groups. ( $p > 0,05$ ).

As a result, it was concluded that injection vitamin E, at applied for 30 days, is not improve of cognitive function is related to learning.

**Key words:** Vitamin E, Morris Water Maze, Rats, Learning, Memory

**İÇİNDEKİLER**

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK .....	I
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	II
TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	VII
RESİM LİSTESİ .....	VIII
KISALTMALAR .....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. ÖĞRENME .....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Öğrenmenin Aşamaları.....	4
2.1.3. Öğrenmenin Çeşitleri.....	4
2.1.3.1. Nonasosiyatif Öğrenme .....	4
2.1.3.2. Asosiyatif Öğrenme .....	5
2.1.3.3. Refleksif Öğrenme .....	6
2.2. BELLEK.....	6
2.2.1. Belleğin Sınıflandırılması.....	7
2.2.1.1. Kısa Süreli Bellek .....	7
2.2.1.2. Orta Uzun Süreli Bellek .....	8
2.2.1.3. Uzun Süreli Bellek.....	8
2.2.2. Belleğin Pekiştirilmesi.....	10
2.3. HİPOKAMPUSUN ÖĞRENMEDEKİ ROLÜ .....	10
2.4. ÖĞRENMEDE ROL ALAN NÖROTRANSMİTTERLER.....	11
2.5. ÖĞRENİMİNİN TEST EDİLMESİ İÇİN KULLANILAN METODLAR.....	13

	<u>Sayfa No</u>
2.5.1.T-Maze Testi.....	13
2.5.1.1. Yükseltilmiş T-Maze Testi .....	13
2.5.1.2. Kapalı T-Maze Testi.....	14
2.5.1.3. Koruyucu T-Maze Testi .....	14
2.5.2. Yükseltilmiş Plus Maze Testi .....	14
2.5.3. Pasif Kaçınma Testi.....	14
2.5.4. Kompleks Maze Testi.....	15
2.5.5. Merdiven Testi .....	15
2.5.6. Sekiz kollu Radial Maze Testi .....	15
2.5.7. Dört, Altı kollu Maze Testi .....	15
2.5.8. Vogel' in çekişme Testi.....	15
2.5.9. Ayak şoku duyusal Testi .....	16
2.5.10. Dört levha testi.....	16
2.5.11. Morris Su Tankı.....	16
2.6. ÖĞRENME YETİSİNİ DEĞİŞTİREN ETKENLER .....	18
2.6.1. Öğrenmeyi kolaylaştıran ilaçlar.....	18
2.6.2. Öğrenmenin baskılanmasına neden olan faktörler .....	19
2.7. E VİTAMİNİ.....	20
2.7.1. Özellikleri.....	20
2.7.2. Etkileri .....	20
2.7.3. Kullanılışı.....	22
2.8. ZEYTİNYAĞI .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	36
6. KAYNAKLAR .....	41
ÖZGEÇMİŞ	



## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Tablo 4.1.</b> Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların öğrenme fazı olan 1. ,2. ,3. günlerde ve test fazı olan 4. günde platformu bulmaları için geçen toplam sürelerin (PBS) grup içi karşılaştırması .....	30
<b>Tablo 4.2.</b> Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların 1. ,2. ,3. ve 4. günlerde platformlu yarı alanda geçirdikleri sürelerin platformu bulmak için geçirdikleri toplam sürenin yüzdesi olarak hesaplanan değerlerinin (YASY) grup içi karşılaştırması.....	31
<b>Tablo 4.3.</b> Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların 1. ,2. ,3. ve 4. günlerde platformu bulmaları için geçen toplam sürelerin (PBS) gruplar arası karşılaştırması.....	32
<b>Tablo 4.4.</b> Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların 1., 2. ,3.ve 4.günlerde kaçma platformu bulunan yarı alanda geçirdikleri sürelerin platformu bulmaları için geçen toplam sürenin yüzdesi olarak hesaplanan değerleri (YASY)' nin gruplar arası karşılaştırması.....	33
<b>Tablo 4.5.</b> Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların 5.günün 5. denemesinde platformsuz yarı alanda geçen sürelerin toplam sürenin (1 dak) yüzdesi olarak hesaplanan değerleri (PYASY)' nin gruplar arası karşılaştırması.....	33
<b>Şekil 2.1.</b> E vitamininin kimyasal yapısı .....	20
<b>Şekil 3.1.</b> Kuyruğu işaretlenmiş bir sıçanın enjeksiyon sırasındaki görünümü .....	26
<b>Şekil 3.2.</b> İntraperitoneal enjeksiyon uygulamasının yakından görünümü .....	26
<b>Şekil 3.3.</b> Çalışılan laboratuvarın ve Morris Su Tankının genel bir görünümü .....	27

- Şekil 3.4.** Deney sırasında kaçma platformu üzerinde etrafı tanımaya çalışan sıçanın arka ayakları üzerinde duruşundan bir görünüm..... 28
- Şekil 4.1.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların 1., 2., 3. ve 4. günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performanslarının karşılaştırılması ..... 34
- Şekil 4.2.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların 1., 2., 3. ve 4. günlerde platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerleri (YASY)'nin karşılaştırması ..... 34
- Şekil 4.3.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların 5.günün 5. denemesinde kaçma platformu kaldırıldığında önceden platformun bulunduğu yarı alanda geçirdikleri sürelerin toplam sürenin (1 dak) yüzdesi olarak hesaplanan değerleri (PYASY)'nin gruplar arası karşılaştırması..... 35

**KISALTMALAR**

ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
cAMP	:Siklik Adenozin Mono Fosfat
CCl4	:Karbon tetra klorür
CRF	:Stres hormonu
CS	:Conditional stimulus
GABA	:Gama aminobütirik asit
GSH	:Glutasyon
MDA	:Malondialdehit
MSH	:Melanosit stimulan hormon
NA	:Noradrenalin
NO	:Nitrik oksit
PBS	:Platformu bulma süresi
PYASY	:Platformsuz Yarı Alanda Geçirilen Sürenin Toplam Süreye Yüzdesi
YASY	:Platformlu Yarı Alanda Geçirilen Sürenin Toplam Süreye Yüzdesi
US	:Unconditional stimulus

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Öğrenme, deneyimlere dayalı olarak davranışın değiştirilmesi ve yeni bir bilgi kazanma veya bir yaşantı sonucunda davranış ve tepkilerin, gereksinimleri daha iyi karşılayacak şekilde değiştirilmesi ve yeni bir düzen içinde oluşumu şeklinde tanımlanabilmektedir. Kompleks bir fonksiyon olan öğrenme sosyal ve fiziksel çevre koşullarındaki ve fizyolojik koşullardaki değişikliklerden etkilenir. Öğrenmenin biyolojik temelleri tam olarak açıklanamamıştır ve bu konuda hala bilinmeyen çok şey vardır. Öğrenme ve hafızanın altında yatan hücresel süreçlerin anlaşılması, öğrenme bozukluklarının giderilmesi için uygulanan tedavi yollarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Yapılan araştırmalarda tüketilen gıdaların da öğrenme üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Özellikle A, B, C, E, vitaminlerinin düzenli tüketilmesinin beyin hücreleri için önemli olduğu bildirilmektedir. Bu vitaminler beyinin öğrenme ile birlikte birçok işlevini desteklerken, nöronları hücre içinde oluşan zehirli atıklardan korumaktadır.

Uyku yoksunluğu, stres, çeşitli ilaçlar ve çeşitli vitaminlerin öğrenme üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle antioksidan etkili vitaminlerin değişik nedenlerle öğrenmede meydana gelen bozuklukları düzelttiği bildirilmekte ise de bu konuda çelişkili bazı bilgiler bulunmaktadır. Bu nedenle sunulan bu çalışmada sünnen kesme dönemindeki 28 günlük yavru erkek sıçanlarda 30 gün süreyle her gün uygulanacak olan vitamin E'nin öğrenmeye etkisi çalışılarak literatürdeki bilgilere katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÖĞRENME

#### 2.1.1. Tanım

Öğrenme deneyime dayalı olarak davranışı değiştirme yeteneği, canlının çevreyle etkileşerek deneyim kazanması, en geniş anlamıyla da yaşantılar ve yineleme sonucunda davranışta oluşan oldukça kalıcı değişiklikler olarak farklı şekillerde tanımlanabilir. Öğrenme yalnızca bilgi edinme değildir; dil öğrenme, matematik ya da tarih öğrenme gibi bilgilenmeler; yüzmeyi, gitar çalmayı, otomobil kullanmayı öğrenme gibi bedensel beceriler kazanma; bazı şeylerden hoşlanma bazı şeylerden hoşlanmama; toplumsal tutum ve değerleri kazanma gibi çeşitli bedensel, duygusal, düşünsel ve sosyal davranışlarda oluşan kazanılmış değişiklikler de öğrenme olarak değerlendirilmektedir (1). Dolayısıyla öğrenme hayvanların ve özellikle insanların davranışlarını deneyimlere göre değiştirebilme sürecidir (2). Davranışsal öğrenme, organizmanın çevresinde meydana gelen olaylar ve bu olaylara verdiği tepki ile açıklanabilmektedir (3).

Nörofizyolojik açıdan öğrenme, bir yaşantı nedeniyle sinir sisteminde gelişen kimyasal, elektriksel ve yapısal bazı değişiklikler sonucunda yeni sinaptik bağların kurulması olarak açıklanmaktadır. Yaşanan yeni bir olayın, sinir sisteminin en küçük parçaları olan nöronlar arasında yeni birtakım bağların kurulmasını sağladığı, tekrarlar ve alıştırmaların da bellek izleri oluşturarak bu bağları kuvvetlendirdiği bildirilmektedir (4)

### 2.1.2. Öğrenmenin Aşamaları

Öğrenmenin gerçekleşmesi için çeşitli aşamalar vardır. Üç temel aşamada tamamlanan ve alt kademeleri bulunan bir bütünleşme süreci olan öğrenmenin aşamalarını ve bu aşamaların alt kademelerini aşağıdaki şekilde açıklayabiliriz (5).

1. Öğrenmenin kazanılması (Belleğe alma)
  - a) Kodlama
  - b) İlişkilendirme
2. Öğrenilen bilginin saklanması (Depolama)
  - a) Kalıcı hale getirme
  - b) Yeniden yapılandırma
3. Öğrenilen bilginin geri çağırışı (Hatırlama)
  - a) Tarama
  - b) Geri çağırma

### 2.1.3. Öğrenmenin Çeşitleri

Öğrenme değişik şekillerde sınıflandırılır, en sık kullanılan sınıflandırma aşağıdaki gibidir (6).

1. Nonasosiyatif Öğrenme
  - a) Habitüasyon (Alışma)
  - b) Sensitizasyon (Hassaslaştırma)
2. Asosiyatif Öğrenme
  - a) Şartlı refleks
  - b) Operan koşullanma
3. Refleksif Öğrenme

#### 2.1.3.1. Nonasosiyatif Öğrenme

Organizmanın tek bir uyarana hakkında bilgi edindiği öğrenme çeşidi olan nonasosiyatif öğrenmenin, habitüasyon ve sensitizasyon olmak üzere iki tipi bulunmaktadır.

**a) Habitüasyon:** Habitüasyon; ilk defa uygulanan, canlı için alışılmadık dışında olan ve reaksiyona neden olan nötral bir uyarının, defalarca tekrarlanarak uygulandığında, giderek daha az elektriksel cevap oluşturması ve organizmanın uyarana alışmasıdır. Habitüasyon'un moleküler düzeyde mekanizması; presinaptik uç zarında giderek artan sayıda kalsiyum kanalının kapanması ile açıklanır. Aksiyon potansiyeli uca vardığında

presinaptik zardan içeriye normalden daha az miktarda kalsiyum iyonu girer ve bu nedenle de çok daha az miktarda transmitter salgılanır; çünkü transmitter salgılanması kalsiyum girişiyle tetiklenir (4).

**b) Sensitizasyon:** Sensitizasyon, tekrarlanan uyarının hoş veya nahoş başka bir uyararla bir veya daha fazla defa bir arada verilmesiyle daha büyük bir cevap meydana getirmesidir. Sensitizasyonun mekanizması duysal uçlardaki aksiyon potansiyelinin uzaması ve buna bağlı olan ekzositozla nörotransmitter salınımını kolaylaştıran hücre içi kalsiyum artışıdır (6).

### 2.1.3.2. Asosiyatif Öğrenme

Organizmanın bir uyararla başka bir uyararı ilişkilendirdiği bir öğrenme çeşidi olan asosiyatif öğrenmenin şartlı refleks ve operan koşullanma olmak üzere iki tipi bulunmaktadır (6).

**a) Şartlı refleks:** Şartlı refleks; tek başına verildiğinde cevap oluşturmayan veya çok hafif cevap oluşturan bir uyarının, cevap oluşturan başka bir uyararla tekrar tekrar verilmesi ve ilk uyarının tek başına verildiğinde de cevap oluşturması şeklinde meydana gelen refleks bir cevaptır. Şartlı refleks Ivan Pavlov tarafından yapılan çalışmalarla açıklanmıştır. Bir Rus fizyologu olan Ivan Pavlov, köpeklerde sindirim sistemi ile ilgili yaptığı çalışmalarda, köpekte hangi koşullar altında salya salgısının oluştuğunu araştırırken, köpeğin sadece ağzına yiyecek aldığı değil yiyeceği gördüğünde ve hatta sahibinin ayak seslerini işittiğinde bile salya salgısının oluştuğunu gözlemlemiştir. Pavlov doğal tepkinin şartlanabileceğini, zamanla başka uyarılar ile meydana gelebileceğini gözlemiştir. Pavlov'un klasik deneylerinde ağzına et koyarak normal olarak tükürük salgısına neden olunan köpeklerde, ağzına et koymadan hemen önce zil çalınması ve bu işlemin defalarca tekrarlanması ile zil çalındığı zaman köpeğin ağzına et konulmasa da tükürük salgılanmasının olduğu gözlenir. Bu deneyde ağza konulan et normal olarak özel bir yanıt oluşturan koşulsuz uyarandır (unconditional stimulus=US ). Koşullu uyarın ( conditional stimulus=CS) ise zilin çalmasıdır. US ve CS yeterli sayıda eşleştikten sonra; CS başlangıçta sadece US tarafından ortaya çıkarılan yanıtı oluşturur. CS'nin US'den önce gelmesi zorunludur (2).



**b) Operan koşullanma:** Operan koşullanma; organizmaya bir ödül elde etmek veya cezadan sakınmak için bazı görevleri yapmanın öğretildiği bir koşullanma şeklidir. US hoş olan veya olmayan bir olay; CS hayvanın görevini yapması için verilen bir uyarın; ışık veya başka bir işarettir. Operan koşullanmaya bir örnek yiyecekten iğrenme koşullanmasıdır. Yiyecek iğrenme koşullanmasında eğer tad alma; bulantı veya rahatsızlık meydana getiren bir ilacın zerki ile birlikte olursa, yiyeceğin tadını alan hayvanda yiyeceğe karşı kuvvetli bir iğrenme gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır (6).

### **2.1.3.3. Refleksif Öğrenme**

Bazı kişiler sözel ve sembolik zekâ gerektirmeyen fiziksel becerileri öğrenmede zorluk çekmezler. Örneğin bu kişiler, sadece el ve fiziksel beceri gerektiren birçok spor dalını kolaylıkla öğrenebilirler. Refleksif öğrenme olarak bilinen bu tip öğrenme gerekli görevlerin bellekte sembolik olarak incelenmesi yerine fiziksel olarak defalarca tekrarlanmasına bağlıdır (4).

## **2.2. BELLEK**

Bellek; öğrenilen bilginin depolanması ve depolanan bilgilerin bilinçli ya da bilinçsiz düzeyde tekrar hatırlanmasıdır (2).

Fizyolojik olarak anılar sinirsel bir aktivitenin sonucunda nöronlar arası sinaptik ileti kapasitesinde meydana gelen değişiklikler sonunda oluşur. Bu değişiklikler, beynin sinirsel devreleri içinde yeni veya kolaylaştırılmış ileti sağlayan yolların gelişmesi şeklinde olur. Bu yeni veya kolaylaştırılmış yollara bellek izleri denir. Bellek izleri bir kez açıldıktan sonra bunlar aktive edilerek anı yeniden canlandırılabilir (4). Kısacası; öğrenme bilgi kazanabilme, bellek bu bilgiyi koruma ve depolamadır. Açıkça görülebileceği gibi bu iki olay birbiri ile yakından ilişkilidir (3).

Aşağı türden hayvanlarla yapılan çalışmalar bellek izlerinin sinir sisteminin her düzeyinde oluşabileceğini göstermiştir. Omurilik refleksleri bile, omuriliğin tekrarlanan aktivasyonuna yanıt olarak çok azda olsa değiştirilebilmektedir ve bu refleks değişiklikleri belleğin bir parçasını oluşturmaktadır (4).

### 2.2.1. Belleğin Sınıflandırılması

Fizyolojik açıdan bellek eksplisit (net) ve implisit (gizli) olarak iki tipe ayrılır. Dekleratif bellek veya tanıma belleği olarak ta adlandırılan eksplisit bellek bilince eşleniktir ve öğrenilen bilginin hipokampus ile beynin medial temporal loblarının diğer bazı bölümlerinde depolanmasına bağlıdır. Epizodik bellek ve semantik bellek olarak iki alt gruba ayrılır. İmplicit bellek bir kez kazanıldıktan sonra bilinçsiz ve kendiliğinden gerçekleşir hale gelen beceri ve hareketleri kapsar. İmplicit bellek asosiyatif ve asosiyatif olmayan olarak ikiye ayrılır (4).

Bellek genel bir sınıflandırılmada öğrenilen bilgilerin pozitif geri çağrılışlarının gerçekleştirilebildiği süreye göre üç tiptir (4).

#### 2.2.1.1. Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek bir bilginin birkaç saniye veya birkaç dakika süre boyunca hatırlanabilmesidir (3). Çoğu araştırmacılar henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen kısa süreli belleğin aynı sinir sinyallerinin geçici bir devre içinde sürekli dolaşmasından kaynaklandığını ileri sürmektedir (4). Kısa süreli bellek fasilasyon (kolaylaştırma) veya inhibisyon ile açıklanabilir. Bu olaylar sinapslarda bir sonraki nöron üzerinde değil presinaptik uçlar üzerinde gerçekleşir. Bu uçlardan salgılanan nörotransmitterler saniyeler ya da dakikalarca süren fasilasyona veya inhibisyona neden olarak kısa süreli belleği gerçekleştirirler. Fasilasyonun moleküler mekanizmasının basamakları aşağıdaki gibi açıklanabilir (4).

1. Duysal uçla birlikte fasilatör ucun da uyarılması fasilatör sinapsta serotonin salgılanmasına neden olur.
2. Serotonin presinaptik uçtaki serotonin reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörler de zarın iç yüzeyindeki adenilat siklaz enzimini aktive ederler. Bu da presinaptik uç içinde siklik adenzin mono fosfat (cAMP) oluşmasını sağlar.
3. Siklik AMP, presinaptik uç içinde yer alan bir protein kinazı aktive eder. Bu protein kinaz da duysal uç zarı içindeki potasyum kanallarının bir parçası olan bir proteini fosforile eder. Bu protein söz konusu kanalları potasyum geçişine kapatır. Kanalların kapanması birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar sürebilir.
4. Aksiyon potansiyelinden sonra dinlenme haline dönüş için presinaptik uçtan dışarıya potasyum akışı gerekli olduğundan, zarın potasyum iletkenliğinin durdurulmuş olması presinaptik uçtaki aksiyon potansiyelinin süresini uzatır.

5. Uzun süreli aksiyon potansiyeli, kalsiyum kanallarının uzun sürelerle aktive edilmesine, bu da duysal uca aşırı miktarda kalsiyum iyonu girmesine yol açar. Kalsiyum iyonları da transmitter salgılanmasında büyük bir artışa neden olur. Böylece sinaptik ileti kolaylaştırılmış olur (4).

Kısa süreli belleğin olası diğer bir açıklaması sinaptik iletide artış meydana getiren sinaptik potansiyasyondur. Sinaptik potansiyasyon presinaptik uçlarda kalsiyum iyonu birikmesinden kaynaklanabilir. Yani bir presinaptik uçtan bir impuls dizisi geçerken, presinaptik uç içine alınan kalsiyum miktarı ardı sıra gelen her impulsla biraz daha artar. İçeri giren kalsiyum miktarı mitokondrilerin veya endoplazmik retikulumun alabileceği miktarı aştığında, bu aşırı miktardaki kalsiyum sinapsta nörotransmitter salgılanmasına neden olabilir. Bu da kısa süreli bellek için olası bir mekanizmadır (4).

#### **2.2.1.2. Orta Uzun Süreli Bellek**

Orta uzun süreli bellek anılar ve bilgilerin dakikalarca veya haftalarca saklanabildiği bir bellektir. İlkel hayvanlar üzerine yapılan çalışmalar bu tür belleğin ya presinaptik uçlarda ya da postsinaptik zarda yer alan ve birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar sürebilen geçici kimyasal ve ya fiziksel değişikliklerden ve ya her ikisinden bir kaynaklanabileceğini göstermiştir.

Orta uzun süreli bellekte saklanan bilgiler sürekli hale getirilmezse zamanla kaybolur; sürekli hale getirilirse uzun süreli bellekte depolanır (4).

#### **2.2.1.3. Uzun Süreli Bellek**

Uzun süreli bellek, bilgilerin yıllarca ve bazen yaşam boyu depolanmasıdır. Uzun süreli bellekteki anı ve bilgiler travmalar ve çeşitli ilaçlarla bozulmaya belirgin şekilde dirençlidir (2).

Uzun süreli bellek, sinyal iletiminde artma veya baskılanmaya yol açan sinapslardaki kimyasal değişiklikler yerine yapısal değişikliklerin sonucunda oluşur (4).

Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalar; uzun süreli belleğin gelişmesi sırasında sinaps yapısında pek çok fiziksel değişikliğin oluştuğunu göstermiştir. Uzun süreli belleğin gelişmesi doğrudan doğruya sinapsların sinyal iletimindeki duyarlılıklarını artıran fiziksel yeniden yapılanmaya bağlıdır. Uzun süreli belleğin oluşması esnasında sinapsların iletim yetenekleri çeşitli yollardan artırılmış olur. Bu fiziksel değişiklikler 4 tiptir (4).

1. Nörotransmitter salgılanmasında vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artış: Presinaptik uç uyarıldığında, buradaki membrandan sinaptik aralığa transmitter salıveren özel boşaltma bölgeleri vardır. Bellek oluşturucu bir eğitim sürecinin ilk dakikalarından itibaren elektron mikrograflarda, uçtaki bu boşaltma bölgelerinin sayısında bir artış görülür. Bu yeni boşaltma bölgeleri, presinaptik zarın iç yüzeyinde beliren yeni vezikül boşaltma yapılarından oluşurlar. Presinaptik zara bir aksiyon potansiyeli ulaştığında boşaltma bölgelerindeki veziküllerden ekzositoz ile sinaptik aralığa salınan transmitter miktarı artar.
2. Nörotransmitter salgılayan veziküllerin sayısında artış: Her presinaptik uçta vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artışın yanı sıra nörotransmitter taşıyan veziküllerin sayısı da artar.
3. Presinaptik uç sayısında artış: Yoğun eğitim sonucunda presinaptik uçların sayısı bazen normalin iki katından fazla artar. Uç sayısındaki artışla birlikte sinaps sayısındaki artışı karşılamak üzere, bir sonraki nöronun dendritleri çoğalır.
4. Dendritlerde yapısal değişiklikler: Dendritlerin uyarılması spesifik proteinleri aktive eder. Bu da nörona giren iyonların iletimini değiştirir. Bazı durumlarda dendritlerin uçları genişler ve daha güçlü sinyallerin iletilmesini sağlar (4).

Geçmişe ait ve uzun süreli bellekte depolanmış anıların geri çağrılması olan hatırlama yeteneğinin kaybı retrograd amnezi olarak adlandırılır. Retrograd amnezi oluştuğunda yakın geçmişteki olaylar, uzak geçmişteki olaylara göre daha fazla unutulur. Bunun olası nedeni eski anıların çok kereler tekrarlanması sonucu beyindeki yaygın alanlarda depo edilmeleri ve daha derin izler bırakmalarıdır (4).

Kısa süreli belleğin kodlanmasında hipokampus görev alırken bilgilerin uzun süreli bellekte depolanması neokorteksin farklı kısımlarında gerçekleşir. Anıların görsel, kokusal, işitsel gibi çeşitli bölümlerinin bu işlevlerle ilgili korteks bölgelerinde yer aldığı bildirilmektedir ve bu parçalar ilgili kavşak bağlantılarında iletimin gücünde uzun süreli değişiklikler yapılarak birbirine bağlandığı için, bellek devreye sokulduğunda bütün bu yapıtaşları bilincin oluşmasında birlikte katkıda bulunur (2).

### **2.2.2. Belleğin Pekiştirilmesi (Konsolidasyon)**

Belleğin pekiştirilebilmesi, kısa süreli belleğin haftalar veya yıllar sonra hatırlanabilecek uzun süreli belleğe dönüştürülmesidir. Sinapslarda uzun süreli tipte bir bellek için gerekli fiziksel, kimyasal ve anatomik değişikliklerin gerçekleşmesi sağlanmalıdır. Minimal bir pekiştirme 5–10 dakikalık bir süreyi, güçlü bir pekiştirme ise 1 saat veya daha fazla bir süreyi gerektirir. Beyinde derin bir iz bırakan duysal bir deneyimden bir dakika kadar sonra, beyin elektriksel yolla oluşturulan bir konvülsiyon geçirirse duysal deneyim hatırlanmayacaktır. Bir beyin sarsıntısı, aniden uygulanan derin genel anestezi veya beynin dinamik işlevlerini geçici olarak bloke eden herhangi bir etki pekiştirmeyi engeller. Eğer güçlü elektrik şoku 10 dakikayı aşan bir süre geciktirilirse, belleğin en az bir kısmı kalıcı hale gelir. Eğer şok 1 saati aşan bir süreden sonra uygulanırsa belleğin daha büyük bir bölümü pekiştirilir (4).

### **2.3. HIPOKAMPUS’UN ÖĞRENMEDEKİ ROLÜ**

Öğrenmede önemli rolü olan hipokampusun büyük bir kısmı her iki temporal lobun arasındaki boşlukta bulunur. Hipokampus olfaktör korteksin bir bölümü olarak gelişmiştir. Beynin en erken evrimsel gelişmesinde hipokampus muhtemelen gelen duysal sinyallerin önem derecesini belirleyen ve kritik kararlar alan bir nöronal mekanizma oluşturmuştur. Bu kritik karar alma yeteneği bir kez oluştuktan sonra, beynin geri kalan kısmı aynı karar için yine ona başvurur. Hipokampus bir nöronal sinyalin önemli olduğunu bildirdiğinde, bu belleğe alınır (4). Temporal lob ile birlikte limbik sistemin parçası olan hipokampus gri cevherin yapılarından biridir. Hipokampus algı ve bellek sistemleri arasındaki bağlantı bölgesi olarak tanımlanmaktadır.

Epilepsi tedavisi için yapılan çalışmalarda hipokampusu cerrahi olarak iki taraflı çıkarılan kişilerin önceden öğrenilmiş anıları tatminkâr bir şekilde hatırlayabildiği; ancak sözel sembolizme dayanan yeni bir bilgi edinemediği bildirilmektedir (4).

Bilgilerin depolanmasının, belirli bir beyin yapısı veya kortikal alanla sınırlı olmadığı gösterilmiştir. Bilgilerin birincil duyu korteksine komşu olan assosiasyon korteksinde de depolandığı bilinmektedir.

Hipokampus ve ona bağı temporal lop yapıları; serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum, mamiler cisimler gibi temel limbik sistem bölgeleri ile sayısız indirekt bağlantılar gösterir. Hemen her türlü duysal deneyim hipokampusun bir bölümünü aktive eder. Buna karşı hipokampus forniks yoluyla ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Hipokampus'un diğer bir özelliği hipereksitabilitesidir. Örneğin hafif elektriksel uyaranlar hipokampus bölgesinde uyaran kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik deşarjlara sebep olur. Bu da hipokampus'un normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığına işarettir. İnsanda hipokampal deşarjlar sırasında kişi görme, koku alma, iştme, dokunma ve benzeri duysal halüsinasyonlar içeren çeşitli psikomotor etkiler yaşar (4).

Hipokampus'un gerek insanlarda gerekse sıçanlarda glikokortikoidlerin kendine özgü reseptörlerine bağlanma bakımından en duyarlı beyin bölgesi olduğunun ileri sürülmesi stres ve psikiyatrik hastalıkların bellek ile ilişkilerinin araştırılmasının temelini oluşturmuştur. Glukokortikoidlerin strese yanıt olarak salındığı bilinmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar özellikle hipokampal fonksiyonların glukokortikoidler gibi hormonlar ve glutamat gibi nörotransmitterler tarafından modüle edildiğini ortaya koymuştur. Glukokortikoidlerin hipokampal atrofiye neden oldukları bilinmesine rağmen bu etkinin hücre içinde glukoz taşınmasının baskılanması ya da glukomaterjik iletimin artırılması şeklinde olabileceği düşünülmektedir. Stresli olaylardan sonra ve travma sonrasında görülen hipokampal hacim kaybı ve bununla ilişkili bilişsel işlev bozukluğuna aşırı glutamaterjik iletimin neden olduğu ileri sürülmektedir (7). Akut stres sıçanlarda hipokampal hafızayı baskılar. Hayvanlarda bazı stresörlerin hipokampal CA3 piramidal nöronlarında dendritik atrofi ve ölüme yol açtığı gösterilmiştir (8).

#### **2.4. ÖĞRENMEDE ROL ALAN NÖROTRANSMİTTERLER**

Öğrenme ve hafıza işlevlerindeki nöronal yollar üzerinde bulunan bağlardaki iletişimde çok sayıda nörotransmitterin rol aldığı bilinmektedir (3).

Yer bulma öğrenmesinde etkili olduğu düşünülen nörotransmitterler serotonin, noradrenalin (NA), epinefrin, asetilkolin, dopamin, glutamat, kolesistokinin, gama aminobütirik asit (GABA), olarak bildirilmiştir (9, 10). Enkefalinler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), vazopressin, adrenalin, endorfin, angiotensin II, nörotensin, stres hormonu (CRF),  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$  melanosit stimulan hormon (MSH) ise öğrenmede etkili olan nörohormonal maddeler olarak bildirilmektedir (4).

Glutamat memeli merkezi sinir sistemindeki öğrenme ve hafızanın oluşumunda yer alan ana nörotransmitterdir ve nöronal iletişimde önemlidir (11, 12). Dopaminin öğrenmeyle ilgili rolü dikkat eksikliği ve hiperaktivite olan çocuk ve erişkinlerde dikkat çeker. Dopaminin öğrenmedeki rolü ve kısa süreli bellek için önemi araştırmalara kaynak olmuştur. Nitekim beyinde dopamin miktarını artıran ilaçların dopaminin öğrenme süreciyle ilgili etkilerini artırmıştır. Beyinde öğrenme mekanizmasını olağan üstü etkileyen CRF öğrenme ile ilgili beyin bölgelerine, amigdale, hipokampus ve lokusserules'da uyarılma yapar. Az miktarda stres hormonu öğrenmeyi artırır. Beyinde noradrenalin; ruhsal durum, öğrenme reaksiyonları ve ödül sinyal sistemlerinin temelindeki mekanizmalardan sorumludur. GABA'nın öğrenme ve hafıza ile ilgili rolü klinik ve deneysel çalışmalarda merkezi dopaminerjik sistemde korku içerikli anksiyete ve hafızanın düzenlenmesinde rol oynar (10).

Hafıza ile ilgili diğer bir beyin kimyasalı da asetil kolindir. Alzheimer hastalığının tedavisinde özellikle başlangıç Alzheimer de çok yararlı olan bazı ilaçlar beyinde asetil kolin miktarını arttıran ilaçlardır. Bellek bozukluğu ile karakterize olan Alzheimer tipi demanslı ve presenil demanslı hastalarda yapılan incelemelerde bazı beyin bölgelerinde asetilkolin ve kolin asetiltransferaz düzeyi azalmış bulunmuştur, bu olay kolinerjik nöronların ve kortekste piramidal hücrelerle sinaps yapan kolinerjik uçların tahribine bağlıdır. Bazal ön beyindeki kolinerjik nöronlara amigdaladan gelen ana eksitatör yolların etkinliğinde azalma vardır, bu durum amigdala lezyonuna bağlıdır. Lesitin ve kolinle yapılan kronik tedavinin söz konusu demanslı hastalarda belleği düzelttiği bildirilmiştir (13).

Bazı çalışmalarda nitrik oksit (NO)'in merkezi sinir sisteminde bazal ve uyarılmış dopamin miktarını artırdığı, serotonin ve glutamat gibi nörotransmitterleri module ettiği ileri sürülmektedir. Eksitatör aminoasitlerin beyin gelişimi, öğrenme ve hafıza üzerine olan etkisine NO'nun aracılık ettiği gösterilmiştir; ancak glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucunda fazla miktarda oluşturulan NO'nun nörodejeneratif hasarlanmalara neden olduğu ileri sürülmektedir (14).

Merkezi sinir sisteminde postsinaptik reseptörlerin serotonin, bradikinin, endotelin, asetilkolin ve noradrenalin gibi nörotransmitter ve nöromodülatörlerle uyarılması kalsiyum'un hücre içine akımına neden olur (14).

Poliklorlu bifenillerin farklı beyin bölgelerinde noradrenerjik ve dopaminerjik nörotransmitter düzeylerini etkilediklerinin yanı sıra sentral katekolaminerjik sistemi de etkiledikleri öne sürülmektedir.

Serotonin ve NA hipokampus fonksiyonlarında önemli rol oynamakta, bu bölgede artan serotonin aktivitesi deklaratif formdaki şartlı reaksiyonda uzama ve artışa, beceri tipi reflekste ise inhibisyona yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipokampus serotonin içeriği azalmış sıçanlarda Morris su tankında öğrenme yeteneğinin zayıfladığı eksitabilitenin arttığı bulunmuştur. Öğrenmeden önce serotonin öncü maddesi uygulanan yaşlı sıçanlarda yer bulma öğrenmesinin güçlendiği görülmüştür (15). Ağır bellek bozukluklarına yol açan Alzheimer tipi demansta beyinde serotonin reseptörlerinin azaldığı bulunmuştur (13).

## **2.5. ÖĞRENMENİN TEST EDİLMESİ İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER**

Yapılan literatür taramalarında sıçan yada fare ile gerçekleştirilen araştırmalarda farklı öğrenme çeşitlerinin test edilmesinde birbirine göre farklı açıdan üstünlükleri olan birçok sistem ve test kullanılmaktadır. Bunlar; ayak şoku duyusal testi, Vagelin çekişme testi, dört levha testi, merdiven testi ve Skinner'in kutusu, T-maze, yükseltilmiş plus maze, pasif kaçınma, kompleks maze, 4, 6 veya 8 kollu maze ve Morris su tankı testleridir.

### **2.5.1. T-Maze Testi**

T-maze sistemi öğrenmenin test edildiği birçok araştırmada kullanılmıştır (16-18). Bu sistemin üç tipi bulunmaktadır.

#### **2.5.1.1. Yükseltilmiş T-Maze Testi**

Eşit boyutlarda (50x12cm) 3 kolu olan tahtadan yapılmış bir labirenttir. Kollardan birinin yanları 40cm yükseklikte duvarla çevrilidir ve karşısında iki tane açık uçlu kol bulunmaktadır. Kolların zeminden yüksekliği 50 cm'dir. Açık uçlu kolun etrafı düşmeyi engelleyecek şekilde 1 cm yüksekliğinde pleksiglasla çevrelenmiştir. Değerlendirme deney hayvanının açık koldan geri çekilmesi ve kapalı kola girmesi için geçen süreye göre yapılır (16, 17).



### **2.5.1.2. Kapalı T-Maze Testi**

Üç kolunda yanları 15 cm yüksekliğinde kenar ile kapatılmıştır. Değerlendirme Yükseltilmiş T-Mazedekine benzer şekilde yapılır (18).

### **2.5.1.3. Koruyucu T-Maze Testi**

Standart T-maze'ye benzer fakat koruyucusu vardır. Yükseltilmiş T-maze sıçanlarda koşullu ve koşulsuz korkunun oluşturulması için geliştirilmiştir. Pasif kaçınma-kosullu korku ve kaçma-kosulsuz korkunun birbirinden ayrımında kullanılır. Pasif kaçınma-kosullu korku; denemeler süresince deney hayvanının kapalı koldan ayrılması için kaydedilen zaman ile ölçülür. Kaçma-kosulsuz korkuda öğrenme test edilirken açık koldan geri çekilme için kaydedilen zaman ölçülür (18).

### **2.5.2. Yükseltilmiş Plus Maze Testi**

Tahtadan yapılmış 50x10cm'lik iki açık kolu ve iki kapalı kolu olan bir düzenektir. Açık kolda kenardan düşüşleri engellemek için 1cm yüksekliğinde pleksiglas bir duvar bulunur. Kolların yerden yüksekliği 50 cm'dir ve 10cmX10cm'lik merkez bir platforma bağlıdır. Değerlendirme açık ve yüksek bölgeden rahatsızlık duyan hayvanın düzeneğin koruyucu duvarı olan kapalı koluna girişi için geçen süreye göre yapılır (19).

### **2.5.3. Pasif Kaçınma Testi**

Sıçan öğrenme periyodu olan deneyin ilk gününde iki bölmeli bir kutunun ışıklı ve 17x17x34 cm ebatlarındaki küçük bölmesi ile tanıştırılır. Sıçan; 49.5x31.5x34 cm ebatlarındaki karanlık bölmeye geçtiğinde tekrar aydınlık bölmeye geçinceye kadar 0.75 mV'luk ayak şoku uygulanır. Bu süre kaydedilir (S1). 24 saat sonra sıçan yeniden ışıklandırılmış bölgeye konur. Karanlık bölgeye geçme süresi saniye olarak kaydedilir (S2). S2 deki uzama sıçanın 24 saat önce elektrik şoku aldığını hatırladığını gösterir. S1'den önce bellek zayıflamasına neden olduğu düşünülen ilaç vb. madde verilen hayvanlarda S2 süresinin daha kısa olması verilen maddenin belleği zayıflattığı şeklinde yorumlanır (20). Benzeri çalışmalarda pasif kaçınma testi için kullanılan kutunun her bir bölmesi kullanılacak hayvan boyutlarına göre farklı ebatlarda olabilir (19).

#### **2.5.4. Kompleks Maze Testi**

Çok sayıda bölmesi olabilen ve bölmeler arasında farklı yerlerden geçitlerin olduğu bir düzenektir. En son bölmeye yiyecek konularak, bir süre aç bırakılan hayvanın bu yiyeceğe ulaşması gözlenir ve tekrarlanan denemelerde hayvanın yiyeceğe ulaşma süresi öğrenmenin değerlendirilmesi için kullanılır (18, 20).

#### **2.5.5. Merdiven Testi**

Bu test için 12 cm yüksekliğindeki duvarla çevrilmiş ve basamak yüksekliği 2.5cm, genişliği 10 cm, derinliği: 7.5cm olan 5 basamaklı merdiven içeren beyaz bir bölme kullanılır. Fareler bölmeye ayrı ayrı yerleştirilir. Değerlendirme için sekiz dakikalık bir sürede farenin tırmandığı basamak sayısı ve yükselme sayısı belirlenir (20).

#### **2.5.6. Sekiz Kollu Radial Maze Testi**

Yerden yüksekliği 80cm olan ve 0.5cm'lik tahta plakadan yapılmış sekiz kollu bir düzenektir. Her bir kol 68x10 cm boyutlarındadır ve 30 cm çapındaki bir merkezde birleştirilmiştir. Her bir kolun sonunda 4,5 cm çapında küçük bir fincan vardır. Sıçanlar merkeze konur ve platformun bulunduğu kolu keşfetmeleri için, 10 dakika hareketlerine izin verilir (21).

#### **2.5.7. Dört/ Altı Kollu Maze Testi**

165 cm çapında 60 cm yüksekliğinde ve 40 cm yüksekliğe kadar su ile doldurulmuş bir tank içine yerleşmiş olarak bulunan dört veya altı kollu bir labirentin merkezine bir platform yerleştirilmiştir. Değerlendirme sıçanın platformu buluncaya kadar kolların içindeki hareketi gözlenerek yapılır (22).

#### **2.5.8. Vogel'in Çekişme Testi**

Bu test yapılırken 48 saat boyunca sudan yoksun bırakılmış sıçanlar, 31x18x34cm ebatlarında ve gözlemcinin izleyebileceği şekilde şeffaf bir malzemedan yapılmış kafeslere ayrı ayrı yerleştirilir. Kafes içinde karşı duvarın merkezinde ve yukarıdan 5 cm aşağıda paslanmaz çelikten su içme çubuğu ve çubuğa bağlı şok jeneratörü bulunmaktadır. Sıçana, su içme çubuğunu bulup su içmeye başladıktan 2 sn sonra şok jeneratöründen 1 sn süreyle 1,4 mA şiddetinde elektrik şoku uygulanır. Test 3 dakika devam eder ve şok sayısı değerlendirmede parametre olarak kullanılır (18, 20).

### **2.5.9. Ayak Şoku Duyusal Testi**

Ayak şoku duyusal testinde sıçanlar; elektrik jeneratörü bağlanmış, metal ızgaradan tabanı olan, 49,5x31x34 cm ebatlarındaki saydam kafeslere yerleştirilir. Metal tabandan kısa süreli olarak 0,5, 1,2 ve 4 mA şiddetinde üç farklı düzeyde ve 30 sn süreyle elektrik akımı geçirilir. Elektrik şokuna verilen cevap zıplama, sıçrama ve uçma olmak üzere üç davranış biçiminin sayısı parametre olarak değerlendirilir. Üç parametre için her bir akım şiddetinde bulunan toplam sayı şok duyarlılığın ölçüsü olarak alınır (18, 20).

### **2.5.10. Dört Levha Testi**

Dört levha testinde fareler; 8x11 cm ebatlarında olan dikdörtgen şeklindeki dört metal levha içeren ve beyaz plastikle kuşatılmış 25x18x16 cm ebatlarındaki kafeslere tek tek yerleştirilir. Farelere çevreyi rahatça inceleyebilmeleri için 15 sn izin verilir ve 60 sn sonra maksimum 0,5 sn süreyle 2 mA şiddetinde elektrik şoku verilir. Farenin bir levhadan diğerine her geçişinde şok uygulanır ve bu zaman süresince geçiş sayısı belirlenip değerlendirilir (18, 20).

### **2.5.11. Morris Su Tankı**

Morris su tankı kemirgenlerde öğrenme ve bellekle ilgili yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemlerden en sık tercih edilenidir. 1980–1982 yıllarında Prof. Richard Morris adlı araştırmacı tarafından geliştirilmiştir. Morris su tankı içi opaklaştırılmış su ile yarısına kadar doldurulmuş yuvarlak bir tanktan ibarettir ve yer bulma öğrenmesini(=spasiyal öğrenme) değerlendirmek için kullanılır. Öğrenme deneylerinde Morris su tankındaki suyu opaklaştırmak için süt tozu veya toksik olmayan bir boya kullanılır (23). Testte hayvanların sudan kurtulmak için tankın içindeki görünür ya da gizli olan kaçma platformunu bulmalarına kadar geçen süre ölçülerek öğrenme değerlendirilir. Deneylerde öğrenme fazında sıçanların yerini öğrendiği kaçma platformu test fazında gizlenerek hayvanların çevre ipuçlarını kullanıp gizli platformu bulma performansları karşılaştırılarak değerlendirme yapılır. Morris su tankı ve kaçma platformunun büyüklüğü çalışılacak deney hayvanının türüne ve yaşına göre iyi ayarlanmalıdır. Bu ayarlama, deney süresince hayvanın kaçma platformunu bulması çok kolay veya çok zor olmayacak şekilde yapılır.

Morris su tankı için önerilen ölçüler aşağıdaki gibidir.

**Yetişkin sıçanlar için:**

Havuz çapı	180 cm
Havuz derinliği	60 cm
Platform çapı	10 cm
Su sıcaklığı	26±2 °C

**Yavru sıçanlar için:**

Havuz çapı	130 cm
Havuz derinliği	45 cm
Platform çapı	10 cm
Su sıcaklığı	26±2 °C

**Fareler için:**

Havuz çapı	100-150 cm
Havuz derinliği	30 cm
Platform çapı	5-10 cm
Su sıcaklığı	24-28 °C

Denemeler hayvanın çevreyi tanıması için platformsuz bir havuzda 2 gün özgürce yüzdürülmesiyle başlayabilir (24). Çoğu çalışmada tank kuzey, güney, doğu ve batı olmak üzere hemen hemen eşit dört çeyrek daireye bölünür ve platform bu çeyrek dairelerin herhangi birine veya merkeze yerleştirilir. Platformun yerleşimi bazı denemelerde hep aynı yerde kalırken bazılarında her gün farklı bölgelere yerleştirilebilir. Morris su tankı ile yapılan denemelerde hayvan su yüzeyine bırakılırken başı suya batmayacak şekilde değişik pozisyonlarda bırakılır. Bu pozisyonlar; yüzü havuzun karşısına bakacak şekilde, başı platforma dönük bir şekilde veya herhangi bir başlama noktasından yüzü tankın duvarına dönük bir şekilde duvara dokundurularak olabilmektedir. Başlama noktası ise sabit bir bölge ya da rastgele seçilmiş farklı bölgeler olabilmektedir (23-28).

Suya bırakılan hayvan başlangıçta tank kenarlarında gelişigüzel yüzer daha sonra merkeze yönelir. Eğer hayvan 60–120 sn içerisinde platformu bulamazsa kılavuzluk edilerek nazıkçe platforma yerleştirilir ve çevreyi tanınması için orada 10–30 sn kalmasına izin verilir (25, 27, 28). Her bir deneme sonunda hayvanlar havlu ile kurularak kendi kafeslerine yerleştirilir.

Öğrenme deneyleri için sıçanlara genelde 2–8 günlük bir sürede günde 3–16 yüzdürme denemesi yaptırılır. Araştırmalarda denemeler genellikle 30 dakikalık aralarla yaptırılmaktadır. Hayvan kaçış platformunu bulurken test süresince sabit olarak korunan çevredeki görsel ipuçlarını kullanmaktadır. Bu nedenle tankın bulunduğu odada hayvanın görebileceği bölgelere birbirine zıt renklerde panolar yerleştirilir. Sıçanın pençelerini geçirebileceği lifli bir yapıdaki kumaş ile kaplanan kaçma platformu öğrenme döneminde suyun 1 veya 1,5 cm üzerinde, öğrenmenin test edildiği günde suyun 1 veya 1,5 cm altında kalacak şekilde yerleştirilmekte, reversal öğrenmenin test edildiği son günde tamamen kaldırılmaktadır. Değerlendirme parametreleri hayvanın yüzme hızı ve platformu bulması için katettiği yol veya platformu bulması için geçen süredir. Sıçanın izlediği yolları kaydetmek amacıyla tankın merkezinin yukarısında yerleştirilmiş bir kamera, hayvanın tankın hangi bölgelerinde dolaştığının haritasını çıkarmak için kullanılabilir.

## **2.6. ÖĞRENME YETİSİNİ DEĞİŞTİREN ETKENLER**

### **2.6.1. Öğrenmeyi Kolaylaştıran İlaçlar**

Merkezi sinir sistemini uyaran birçok ilacın hayvanlarla yapılan öğrenme deneylerinde öğrenmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür. Bu ilaçlar kafein, fizostigmin, amfetamin, nikotin, pikrotoksin, sitriknin, ve pentilen tetrazol (metrazol) gibi konvulsiyon yaratan ilaçlardır. Vücuttaki antioksidan sistemlerin ve çeşitli antioksidan ilaçların hafızayı bilginin konsolidasyonunu kolaylaştırmak suretiyle etkidikleri düşünülmektedir. Yaşlı insanlarda küçük miktarlarda uygulanan metrazol hafızayı ve genel uyanıklığı düzeltir. Hayvanlarda öğrenmeyi kolaylaştıran başka bir ilaçta magnezyumpemolindir. Bu bileşik santral sinir sistemi için hafif bir uyarıcıdır, aynı zamanda RNA sentezini artırdığı da gösterilmiştir (2, 29).

Öğrenme ve bellek fonksiyonlarında histaminerjik sistemin rolünün incelendiği bir çalışmada pirilamin, ranitidin, tioperamid, histidin ve histaminin bellek fonksiyonları üzerinde herhangi bir etki oluşturmadığı bildirilmektedir. Ancak radyal 8 kollu

labirentteki performansı skopolamin verilerek bozulan farelerde histidinin belleği güçlendirici bir etki oluşturduğu ayrıca santral histaminerjik sistemin bellek üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ve bu etkiye H1- histaminerjik reseptörlerin aracılık ettiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca histaminerjik nöronların bulunduğu tuberomamiler nükleus lezyonu oluşturulan sıçanlarda oluşan bellek bozukluklarının histidin ve histamin tarafından düzeltildiği de bildirilmektedir (30).

Kolinerjik ilaçlar öğrenmeyi ve bilginin retansiyonunu kolaylaştırdığı ve insanda bellek üzerindeki etkisinin doza bağımlı olduğu bilinmektedir (13).

### **2.6.2. Öğrenmenin Baskılanmasına Neden Olan Faktörler**

Yapılan bir araştırmada kolesterol sentezini artıran mangana maruz bırakılan sıçanlarda mangan toksisitesine bağlı öğrenme bozukluğunun mekanizması incelenmiştir. Bu sıçanlarda kolesterol biosentez inhibitörü ile kolesterol düzeyi normale çevrilmiş ve öğrenme bozukluğu tamamen önlenebilmiştir. Çalışmanın bulguları, mangana bağlı öğrenme bozukluğunun nedeninin hipokampal kolesterol artışı olduğunu düşündürmüştür (31).

Uysal ve arkadaşları (32) erkek yavru sıçanlarda doğumdan itibaren 21 gün süreyle, günde 6 saat uygulanan sosyal izolasyon stresinin yer bulma öğrenmesi performansını olumsuz etkilediğini göstermişlerdir.

Diyabetik sıçanlarda yapılan deneylerde serebral kan akımının azaldığı ve serebral disfonksiyon gelişmesinde vaskülopatinin etkili olduğu bildirilmiş ve diyabetik sıçanlardaki öğrenme performansında görülen bozulma bu durum ile ilişkilendirilmiştir (33).

Skopolaminin belleği bozar ve bu etki fizositigminle düzeltilebilmektedir. Normal deneklerde 2mg i.v. fizositigmin bellekle ilgili tüm parametreleri bozduğu halde, aynı ilacın 0,8mg'ın normal deneklerde veya bellek bozukluğu olanlarda uzun süreli bellek fonksiyonunu düzelttiği bildirilmektedir (13).

Kemirgenlerde beyin içine enjekte edilen Amiloid  $\beta$ -peptid'in, Alzheimer hastalığında meydana gelen öğrenme ve bellek kayıplarına neden olduğu gösterilmiştir (34).

REM uyku yoksunluğunun da sıçanlarda spasiyal öğrenmeyi bozduğu bildirilmektedir (25, 35, 36).

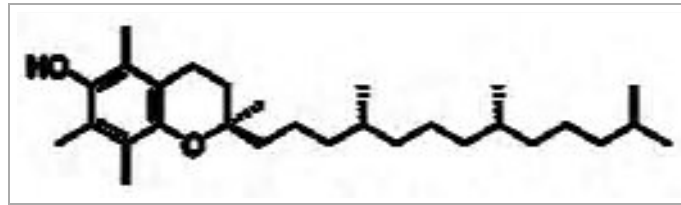
## 2.7. E VİTAMİNİ

### 2.7.1. Özellikleri

E vitamini ya da doğal aktif türevi  $\alpha$ -tokoferol; yiyeceklerde, özellikle bitkisel yağlarda, buğday jerminde, sebze yapraklarında, yumurta sarısında, margarin ve sütte yaygın bir şekilde bulunur (37).

E vitamininin kimyasal yapısı Şekil 2.1’de görüldüğü gibi 6-kromanol halkası ve üçü asimetrik olan 16 karbonlu isoprenoid bir yan zincirden oluşur. Tokoferoller, ısı ve ışığa dayanıklıdır. Ancak antioksidan etkilerine rağmen, oksijenli ortamda kendileri oksitlenerek kinon bileşiğine dönüşürler.

Vücutta tüm dokularda bulunan E vitamininin normal plazma konsantrasyonu 8–16 mg/L’dir. Yağ dokuları bazı endokrin bezler ve trombositler en yüksek konsantrasyonlarda E vitamini içeren dokulardır. E vitamini hücrelerde, membranlarda ve mitokondriler de fazla bulunur. E vitamini karaciğerde glukronidasyonla metabolize edilir ve büyük oranda safra yoluyla elimine olur. Günlük diyetle alınması önerilen E vitamini miktarı 10–30 mg ya da 50–100 I.Ü.’ dir. Kanda lipoproteinlerle taşınır. Besinlerle alınan doymamış yağ asitleri arttıkça E vitamini gereksinimi de artar (37).



Şekil 2.1. E vitamininin kimyasal yapısı

### 2.7.2. Etkileri

E vitamini, güçlü bir antioksidandır (38, 39) ve antioksidanlarla yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (40, 41). Organizmada değişik biyolojik ve kimyasal reaksiyonlarda serbest oksijen gruplarını bağlayarak endojen antioksidan etki oluşturur. E vitamininin in vitro koşullarda doymamış yağ asitlerini stabilize ettiği ve oksidasyona bağlı zararlı etkilere karşı hücre membranını koruduğu bilinmektedir (37).

E vitamini vücutta da linoleik asit ve araşidonik asit gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonlarını önleyerek biyolojik yarı ömürlerini uzatır. Bu tip yağ asitleri hücre membranının fosfolipitleri olduğundan E vitamini bu etkisiyle hücrelerde membran direncini artırır (37). Vitamin E lipofilik özelliği nedeniyle membran moleküllerine bağlanarak membran yüzeyine yerleşmekte ve lipit peroksidasyonunu inhibe etmektedir (42).

Hücrenel yaşamın sürekliliği karmaşık biyokimyasal tepkimelerin denge içinde yürütülmesine bağlıdır. Sağlıklı hücreler homeostatik olarak antioksidanların kullanılmasıyla serbest radikalleri ortadan kaldırırlar. Hücreler, reaktif oksijen türevlerinin zararlı etkilerine karşı antioksidan savunma sistemleriyle korunurlar (43).

Zincir kırıcı antioksidanlar peroksil radikalleriyle direkt olarak tepkimeye girerler ve zincir uzunluğunu mümkün olduğu kadar kısa tutarak peroksidasyonu engellerler (44). Antioksidanların hücreler üzerindeki etkileri genel olarak koruma, durdurma ve tamir olmak üzere 3 kısımda toplanabilmektedir. Vitamin E ve vitamin C hücre membranını genellikle yaş ile artan oksidatif hasara karşı koruyabilen önemli antioksidanlardır (43, 45).

E vitamininin antioksidan etkisinin klinik önemi üzerinde de yoğun çalışmalar yapılmaktadır. E vitamininin koroner arter hastalarında lezyonların ilerlemesini yavaşlattığı ve preoperatif E vitamini uygulanan koroner by-pass hastalarında reperfüzyon hasarının azaldığı gösterilmiştir (37).

Deneysel çalışmalarda E vitamininin estrojenlerin indüklediği hepatoselüler karsinomları süprese edilebildiği, kanser kemoterapisi sırasında ortaya çıkan mukozitin önlenmesinde koruyucu rol oynadığı, trombositlerin adezyon ve agregasyonunu ve K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (37).

Kadınlarda yapılan bir çalışmada da özellikle 65 yaşın altındaki kadınlarda E vitamini artırılmış besinlerle beslenmenin kolon kanseri riskini azalttığı bildirilmektedir (46).

Tracht ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada E vitaminince zengin besinlerle beslenmenin Imminoglobulin-A nefropatisinde deneysel olarak oluşan yapısal değişimlerde ve renal fonksiyonları iyileştirmede olumlu yönde etkisi olduğu kanıtlanmıştır (41).



Özellikle yaşlı sıçanlarda Alzheimer hastalığı oluşturulmuş hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda vitamin E ve diğer antioksidanların; oksidatif hasarı önleyerek bilişsel işlevlerin gelişmesini sağladığı ileri sürülmektedir (47).

E vitamini endojen bir antioksidan olarak hücre membranını koruduğu için değişik nedenlere bağlı eksikliği durumunda hemoliz riski oluşmaktadır. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz ve glutation sentaz eksikliklerinde etkili olduğu gösterilmiştir. E vitamini eksikliğinde hepatositlerde oksijen kullanımının azaldığı ve karaciğer nekrozları olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir (37). Ayrıca vitamin E'nin hipergliseminin neden olduğu antioksidan stresi belli oranda azalttığı ve kısa süreli uygulamalarda pankreasın  $\beta$  hücreleri üzerinde iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir (48, 49).

İnsanlarda E vitamini eksikliği belirtisine seyrek rastlanılır. Prematüre bebeklerde, plasentadan transportun yetersizliğinden kaynaklanan eksiklik belirtilerine rastlanılmıştır. Bunlarda hemolitik anemi ve retina bozuklukları oluşturabilmekte (37) ya da çok düşük ağırlıkta çocuklar doğabilmektedir (39, 50).

Deney hayvanlarında E vitamini eksikliğinin spermatojenezle ilgili hücrelerde atrofi sonucu kısırlığa yol açtığı, ayrıca kas distrofileri ( beyaz kas hastalığı), tremorlar ve ensefalomalasi belirtilerine neden olduğu gösterilmiştir (37).

#### **2.7.4. Kullanılışı**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda serbest radikallerin protein, lipit ve karbonhidrat metabolizmaları ve DNA üzerinde değişik zararlı etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Bu radikallerin zararlı etkilerine (oksidatif stres) bağlı olarak gelişen birçok patolojik durumda, örneğin; kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kanser, yaşlanma vb durumlarda antioksidan maddelerin, özellikle E vitaminin tedavi edici olarak kullanılması tartışılmaktadır. Son yıllara kadar sadece yeni doğan bebeklerin hemolitik anemilerinin tedavisinde kullanılan E vitamininin günümüzde oldukça yaygın kullanım alanları bulunmaktadır. Bunlar aşağıda belirtilmektedir.

- Aterosklerozun önlenmesi
- Kanserin önlenmesi
- Barsaktan absorpsiyonun kolaylaştırılması
- Prematürelerin retrolental fibroblazisinin tedavisi
- Bazı nörolojik hastalıklar (Parkinson hastalığının tedavisi)

E vitamini yüksek dozlarda kullanılırsa önemli bir yan etkiye neden olmaz; ancak 1000 I.Ü. ve üstü gibi aşırı dozlarda uygulanması durumunda bulantı, kusma, gonadlarla ilgili endokrin bozukluklar ve kreatinüriye neden olduğu bildirilmiştir. Damar içi uygulanması trombositopeni, sarılık, hepatosplenomegali vb. hematolojik bozukluklara neden olduğundan önerilmemektedir (37).

Deney hayvanlarında intrauterin büyümeyi geciktirici tipte fötotoksik etkisi gösterilmiştir. İnsanlarda böyle bir etki gösterilmemiş olmakla birlikte gebe ve emziren kadınlara uygulanmamalıdır (37).

E vitamininin hafızayı geliştirdiği ve kronik episodik hipoksiyalı sıçanlarda beyin monoaminerjik nörotransmitterlerini artırdığı; ayrıca bu konuda düşük dozdaki vitamin E'nin etkisinin yüksek dozdaki vitamin E'nin etkisinden daha iyi olduğu bildirilmektedir (51).

Sıçanlarda homosistein etkisiyle meydana gelen hafıza zayıflamalarının da vitamin E ve vitamin C ön tedavisiyle engellenebileceğiyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır (52).

E vitamininin oksidatif stres üzerine etkisini açıklamak için yapılan bir çalışmada; alkole maruz bırakılmış sıçanlarda oksidatif stresörlere yanıt olarak oluşan protein karbonillerin üretiminin vitamin E'nin koruyucu etkisiyle önlendiği kanıtlanmıştır. E vitamininin nöronal kayıplar üzerine etkisini araştıran çalışmalarda; alkole maruz kalmış sıçanlarda hipokampal nöronların hayatta kalma oranının vitamin E ve  $\beta$ -karotenle arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda alkol maruziyeti süresince serebral purkinje nöronlarında meydana gelen önemli kayıpların kontrollü vitamin E verilmesiyle ortadan kaldırıldığı bildirilmektedir. Ancak alkole maruz kalmış genç sıçanlarda göz kırpma koşullanmasında meydana gelen davranışsal bozuklukların vitamin E tedavisiyle önlenemediği açıklanmaktadır (53).

Beynin çeşitli bölgelerindeki oksidatif zarar; hafıza bozulmaları, morfolojik bozulmalar ve uzun süren komplikasyonlar oluşturur. Diyabetik sıçanlarda beynin çeşitli bölgelerindeki oksidatif hasar artmıştır. Hiperglisemi süresince oksijenin serbest radikallerinin oluşumunda artış meydana gelir. Bu oksidant radikallerin; protein oksidasyonu, DNA hasarı ve membran lipitlerinin peroksidasyonu yoluyla nöronal ölümlerin artışına neden olduğu bildirilmektedir. Biyolojik membranları lipit peroksidasyonundan koruyucu özellikteki E vitamini ve melatonin tedavisiyle diyabet nedeniyle oluşan öğrenme ve hafıza bozulmalarının önlenebileceği açıklanmaktadır.

Vitamin E ve melatoninin hipokampus ve frontal korteksteki lipit peroksidasyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (24). Diyabetle oluşan bilişsel işlevlerdeki hasar ve nörodejenerasyonun önlenmesinde antioksidanlar genel olarak kullanılmaktadır. Hipokampus sinapslarındaki oksidatif hasarı azaltan vitamin E öğrenme ve hafıza ile ilgili işlevlerde oluşan bozulmaları önleyebilmektedir (24).

Deneysel çalışmalarda yaşla ilgili motor öğrenme ve hafıza bozulmalarının antioksidan özellikteki  $\beta$ -karoten vitamin E ve C den zengin diyet ile önlenebildiği gösterilmiştir.

Ayrıca homosisteinin neden olduğu öğrenme ve hafıza hasarlarının da vitamin E ve C ile önlendiği bildirilmektedir (26).

Geçici ön beyin iskemisinin antioksidan savunma sisteminde zamana bağlı olarak oluşturduğu değişiklikler ve iskemi öncesi E ve C vitaminlerinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada geçici serebral iskemide antioksidan savunma sisteminin etkinliğinde oluşan azalma preiskemik dönemde E ve C vitaminleri uygulamasıyla önlenebildiği bildirilmektedir (54).

E vitamini invitro deneylerde, yüksek konsantrasyon düzeylerinde trombositlerin agregasyonunu inhibe eder. E vitamini katılmış veya çıkarılmış diyetle beslenen sıçan gruplarında yapılan incelemeler, E vitamini eksikliğinde trombositlerde membran fosfolipitlerinden araşidonik asit salıverilmesinin ve buna bağlı olarak trombosit agregasyonunun güçlü bir stimulanı olan tromboksan sentezinin arttığını ortaya koymuştur (55).

## **2.8. ZEYTİNYAĞI**

Zeytinyağı; Vitamin E, hidroksitirosol gibi basit fenoller ve oleuropein gibi kompleks fenoller ve karotenoidleri içerir. İçerdiği  $\alpha$ - tokoferol ortalama 12 -25 mg/100gr kadardır (56).

İçerdiği bu maddeler nedeniyle zeytinyağı, hücre gelişimini olumsuz yönde etkileyen ve yaşlanma sürecini hızlandıran oksidanların olumsuz etkisini ortadan kaldırabilmekte ve kolesterol metabolizması üzerinde olumlu etkisi bulunmaktadır Ancak zeytinyağının içerdiği maddelere bağlı olarak oluşabilecek bu etkiler büyük miktarlarda ve uzun süreli kullanımında gözlenen etkilerdir (57). Bu nedenle zeytinyağı göreceli bir şekilde inert bir madde olup ilaç endüstrisinde çok yaygın bir şekilde çözücü olarak kullanılır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Ön denemeler için 5, kontrol grubu için 10, deney grubu için 10 ve çözücü kontrol grubu için 10 adet olmak üzere toplam 35 adet Wistar albino 28 günlük erkek yavru sıçan ile çalışıldı. Anne sıçanların çiftleşmeleri ve yavruların doğumları; deney grubu, çözücü kontrol ve kontrol grubundaki sıçanların öğrenme testine başlandığında aynı yaşta olmaları sağlanacak şekilde planlandı. Kuyrukları işaretlenerek birbirinden ayrılan sıçanlar, enjeksiyon dozunu belirlemek amacıyla her üç günde bir tartıldı. Deney grubundaki hayvanlara 28 günlük iken başlayarak 30 gün boyunca günlük tek doz 40 mg/kg vitamin E (Evigen ampul 2ml/100mg Aksu Farma) intraperitoneal enjeksiyonla uygulandı (26, 47, 52). Çözücü kontrol grubundaki hayvanlara 28 günlük iken başlanıp 30 gün boyunca günlük tek doz şeklinde vitamin E'nin çözücüsü olarak kullanılan zeytinyağı deney grubundaki sıçanlara uygulandığı hacimde 0,34 ml/kg olarak intraperitoneal olarak enjeksiyonla uygulandı. Kuyruğu işaretlenmiş bir sıçanın enjeksiyon sırasındaki görünümü Şekil 3.1'de, intraperitoneal enjeksiyonun uygulamasından bir an Şekil 3.2'de görülmektedir.



**Şekil 3.1.** Kuyruğu işaretlenmiş bir sıçanın enjeksiyon sırasındaki görünümü



**Şekil 3.2.** İntraperitoneal enjeksiyon uygulamasının yakından görünümü

30 günlük enjeksiyondan sonra deney grubu, çözücü kontrol grubu ve kontrol grubundaki sıçanlara Morris su tankında öğrenme testi yapıldı. Morris su tankı; 130 cm çapında, 45 cm derinliğinde bir tank olup süt tozu ile opaklaştırılmış su ile yarısına kadar dolduruldu. Su sıcaklığı  $26\pm 2$  derece olarak ayarlandı. Kaçma platformunun karşısında tankın dışındaki duvara sıçanın görüş alanında olacak şekilde farklı şekillerde siyah, kırmızı ve sarı kartonlar asıldı. Tank içerisine; 10 cm çapında silindirik şeklindeki kaçış platformu, öğrenme deneyleri sırasında suyun 1cm yüzeyinde, öğrenmenin test edilmesi periyodunda suyun 1cm altında kalacak şekilde ve havuz kenarından 20 cm uzaklıkta yerleştirildi. Platform, sıçan üzerine çıktığında kendini emin hissedeceği ve pençelerini yerleştireceği lifli bir kumaş ile kaplandı (23–28). Deneyler; sıçanlara öğleden sonra 14.00–16.00 saatleri arasında 30’ar dakika aralıklarla, günde dört yüzdürme yaptırılarak, ardışık üç günde öğrenme periyodu, dördüncü gün test periyodu ve 5. gün reversal öğrenme periyodu şeklinde yürütüldü. Reversal öğrenme fazında ilk dört yüzdürmeden sonra kaçma platformu tanktan çıkartıldı ve denemede sıçanların toplam 60 sn yüzmelerine izin verildi.

Çalışılan laboratuvar ve deneylerde kullanılan Morris su tankı Şekil 3.3’te görülmektedir.



Şekil 3.3. Çalışılan laboratuvarın ve Morris su tankının genel bir görünümü

Deney sırasında hayvanlar su yüzeyine yüzleri tanka dönük olacak şekilde ve sıfır noktasından bırakıldı (27). İlk denemelerde sıçanların suda 2 dakikadan fazla kalmamalarına dikkat edildi. 2 dakikalık sürede kaçma platformunu bulamadıklarında yardımla kaçma platformunu bulmaları sağlandı. Öğrenme ve test fazı sırasında sıçanların kaçma platformunda kalma süresi çevre ipuçlarını tanımaları için 30 saniye olarak ayarlandı. Yüzdürme işlemi sonrasında havuzdan çıkarılan sıçan, kâğıt havlu ve kurutma makinesi ile kurutuldu.

Deney sırasında kaçma platformu üzerinde etrafı tanımaya çalışan sıçanın arka ayakları üzerinde duruşu Şekil 3.4'te görülmektedir.



**Şekil 3.4.** Deney sırasında kaçma platformu üzerinde etrafı tanımaya çalışan sıçanın arka ayakları üzerinde duruşu sırasında bir görünüm

Sonucu etkileyebileceği olasılığı düşünülerek çalışma süresince araştırmacının bulunduğu nokta ve giyilen önlüğün rengi aynı tutularak, farklı parfüm, deodorant kullanılmamasına özen gösterildi. Değerlendirme için her bir sıçanın suya bırakıldıktan sonra kaçma platformunu bulana kadar geçirdiği süre ile bu süre içinde platformun bulunduğu 1/2'lik alanda geçirdiği süre dijital kronometre kullanılarak ölçülüp platformlu 1/2'lik alanda geçirdiği sürenin platformu bulmak için geçirdiği toplam sürenin %'si cinsinden değerleri her bir deneme için ayrı ayrı hesaplandı.

### **3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde grup içi günler arası farklılıklar tekrarlı lmelerde ANOVA; günler arası ikili karşılaştırmalar ise Benferroni testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA ve Benferroni testi uygulandı. Beşinci gün gruplar arasındaki farklılıklar da ANOVA ile değerlendirildi. Anlamlılık seviyesi için  $p<0.05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Otuz gün boyunca günlük tek doz 40 mg/kg vitamin E uygulanan vitamin grubu, otuz gün boyunca günlük tek doz 0,34 ml/kg zeytinyağı uygulanan çözücü kontrol grubu ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanlarda Morris su tankı öğrenme deneylerinde grupların öğrenme fazı ve test fazında kaçma platformunu bulmaları için geçen toplam sürelerin grup içi karşılaştırmaları Tablo 4.1’de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların öğrenme fazı olan 1. ,2. ,3. ve test fazı olan 4. günlerde platformu bulmaları için geçen toplam sürelerin (PBS) grup içi karşılaştırması

Gruplar	n	1.gün PBS (sn) (X±SD)	2.gün PBS (sn) (X±SD)	3.gün PBS (sn) (X±SD)	4.gün PBS (sn) (X±SD)	F	p
Vitamin E grubu	10	50,7± 15,5 <sup>d</sup>	29,3± 17,4	24,5± 14,9	17,1±12,9 <sup>a</sup>	10,87	0,006
Çözücü kontrol grubu	10	77,9±12,1 <sup>bcd</sup>	26,1±10,8 <sup>a</sup>	25,4±10,9 <sup>a</sup>	14,2±3,2 <sup>a</sup>	59,23	0,000
Kontrol grubu	10	64,3±23 <sup>bcd</sup>	44,7±16,2 <sup>bcd</sup>	23,6±6,4 <sup>ab</sup>	15,3±5,4 <sup>ab</sup>	11,52	0,006

PBS: Platformu bulma süresi

a: 1. gün değeri ile karşılaştırıldığında p<0.05

b: 2. gün değeri ile karşılaştırıldığında p<0.05

c: 3. gün değeri ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$  d: 4. gün değeri ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

Tablo 4.1’de görüldüğü gibi vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların deneyin öğrenme fazı olan 1., 2., 3. günlerinde ve test fazı olan 4. günde platformu bulma sürelerinin grup içi karşılaştırılması yapıldığında; test fazı olan 4. gündeki kısılmanın anlamlı olduğu bulunmuş ( $p<0.05$ ) ve uygulanan 3 günlük öğrenme periyodunun yeterli olduğu düşünülmüştür.

Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerlerinin grup içi karşılaştırmaları Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların 1. ,2. ,3. ve 4. günlerde platformlu yarı alanda geçirdikleri sürelerin platformu bulmak için geçirdikleri toplam sürenin yüzdesi olarak hesaplanan değerlerinin (YASY) grup içi karşılaştırması

Gruplar	n	1.gün YASY (X±SD)	2.gün YASY (X±SD)	3.gün YASY (X±SD)	4.gün YASY (X±SD)	F	p
Vitamin E grubu	10	51,3±17,4	42,2±8,0	45,0±11,0	47,3±8,9	1,38	0,344
Çözücü kontrol grubu	10	40,8±7,5 <sup>b</sup>	44,1±7,8	52,4±8,5 <sup>a</sup>	45,7±7,7	3,93	0,047
Kontrol grubu	10	39,8±11,0	45,6±8,1	46,4±6,5	40,1±12,7	2,46	0,155

YASY: Platformlu yarı alanda geçirilen sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değeri

a: 1. gün değeri ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

b: 3. gün değeri ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

Tablo 4.2. ‘de görüldüğü gibi platformlu yarı alanda geçirilen sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerleri için vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubunda grup içi karşılaştırma yapıldığında çözücü kontrol grubunda 3. günde, 1.güne göre anlamlı bir uzamanın ( $p<0.05$ ) olduğu gözlenmiştir.

Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu sıçanların 1., 2., 3. ve 4. günlerde platformu bulma süreleri ve platformlu yarı alanda geçirdikleri sürelerinin platformu bulmak için geçirdikleri toplam sürenin %’si cinsinden değerleri için gruplar arası karşılaştırmalar sırası ile Tablo 4.3, Tablo 4.4’te gösterilmektedir.

**Tablo 4.3.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların 1. ,2. ,3. ve 4. günlerde platformu bulmaları için geçen toplam sürelerin (PBS) gruplar arası karşılaştırması

Günler	Vitamin E grubu için PBS (n=10) (sn) (X±SD)	Çözücü kontrol grubu için PBS (n=10) (sn) (X±SD)	Kontrol grubu için PBS (n=10)(sn) (X±SD)	F	p
1. gün	50,7±15,5 <sup>b</sup>	77,9±12,11 <sup>a</sup>	64,3±23,0	6,01	0,007
2. gün	29,3±17,4	26,1±10,8 <sup>c</sup>	44,7±16,2 <sup>b</sup>	4,29	0,024
3. gün	24,5±14,9	25,4±10,9	23,6±6,4	0,06	0,940
4. gün	17,1±12,9	14,2±3,2	15,3±5,4	0,32	0,607

a: Vitamin E grubuyla karşılaştırıldığında  $p < 0.05$

b: Çözücü kontrol grubuyla karşılaştırıldığında  $p < 0.05$

c: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında  $p < 0.05$

Tablo 4.3.'de görüldüğü gibi vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu sıçanların platforma ulaşma sürelerinin gruplar arası karşılaştırmaları yapıldığında 1. günde vitamin E grubunun, çözücü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde platformu daha çabuk bulduğu; 2. günde çözücü kontrol grubunun kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde platformu daha kolay bulduğu; üçüncü ve dördüncü günlerde kaçma platformunu bulma süreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı ( $p > 0.05$ ) gözlenmiştir.

**Tablo 4.4.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu 28 günlük yavru erkek sıçanların 1. ,2. ,3. ve 4. günlerde kaçma platformu bulunan yarı alanda geçirdikleri sürelerin platformu bulmaları için geçen toplam sürenin yüzdesi olarak hesaplanan değerleri (YASY)'nin gruplar arası karşılaştırması

Günler	Vitamin E grubu (n=10) YASY (X±SD)	Çözücü kontrol grubu (n=10) YASY (X±SD)	Kontrol grubu (n=10) YASY (X±SD)	F	p
1. gün	51,3±17,4	40,8±7,5	39,8±11,0	2,49	0,101
2. gün	42,2±8,0	44,1±7,8	45,6±8,1	0,45	0,637
3. gün	45,0±11,0	52,4±8,5	46,4±6,5	1,96	0,160
4. gün	47,3±8,9	45,7±7,7	40,1±12,7	1,41	0,255

Tablo 4.4'te görüldüğü gibi vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerleri için gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında 1., 2., 3. ve 4. günlerde gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

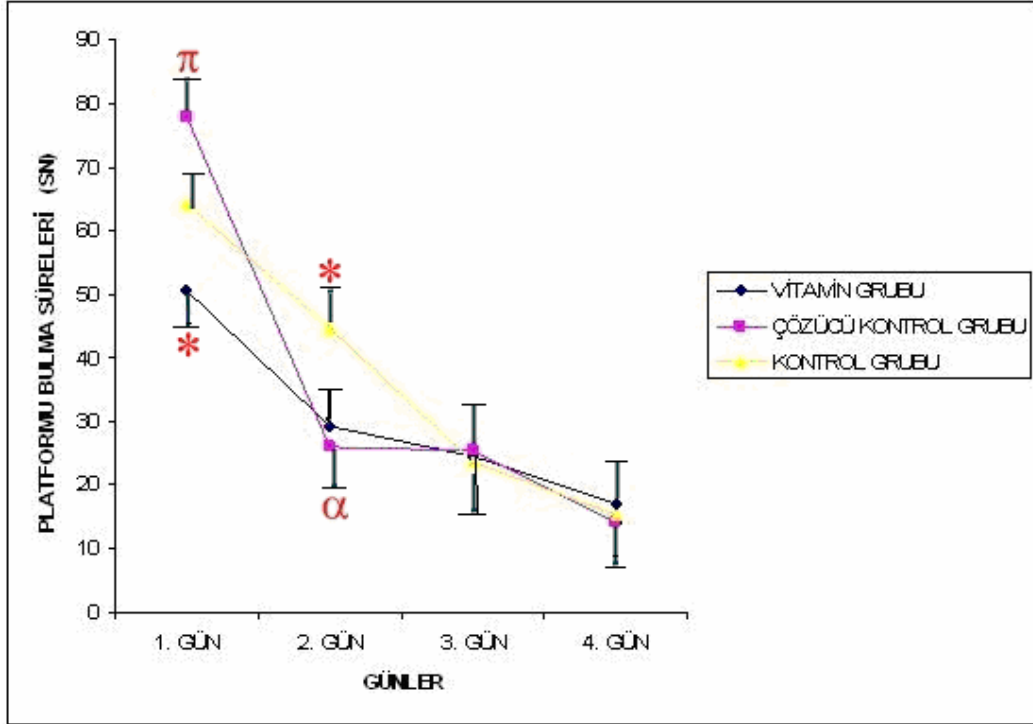
Tablo 4.5'de vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların 5. günün son denemesinde platformsuz bir havuzda önceden platformun bulunduğu yarı alanda geçirdiği sürelerin toplam 1 dakikalık sürenin yüzdesi cinsinden değerlerinin (PYASY) gruplar arası karşılaştırması verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların 5.günün 5. denemesinde kaçma platformu kaldırıldığında önceden platform bulunan yarı alanda geçirdikleri sürelerin toplam sürenin (1 dak) yüzdesi olarak hesaplanan değerleri (PYASY)'nin gruplar arası karşılaştırması

Gün	Vitamin E grubu (n=10) PYASY(X±SD)	Çözücü kontrol grubu (n=10) PYASY (X±SD)	Kontrol grubu (n=10) PYASY (X±SD)	F	p
5. gün 5. deneme	55,3 ± 12,6	50,9 ± 6,9	52,2 ± 4,7	0,64	0,535

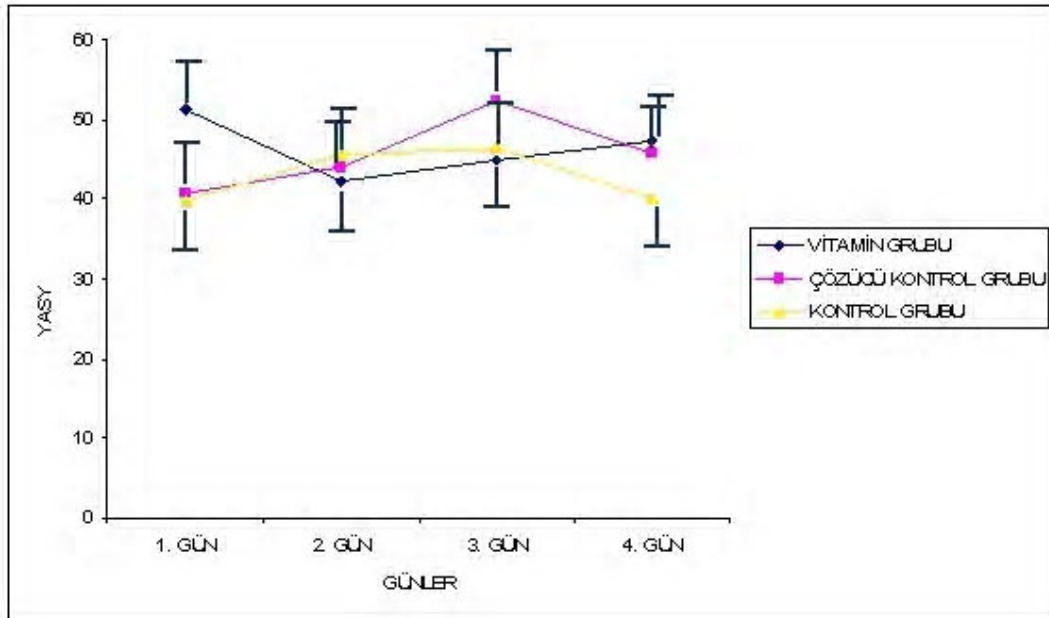
Tablo 4.5.'te reversal öğrenme fazı olan 5. gündeki 5. denemede PYASY değerleri için gruplar arası karşılaştırma yapıldığında vitamin E grubunda diğer gruplara göre yarı alanda geçirilen sürenin yüzdesinin daha yüksek olduğu gözlenmişse de bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların öğrenme ve test fazında kaçma platformunu bulmaları için geçen toplam sürelerin karşılaştırması Şekil 4.1'de; platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerlerinin karşılaştırması Şekil 4.2'de; platformsuz yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam 1 dakikalık sürenin yüzdesi cinsinden değerleri Şekil 4.3'te grafiklendirilmiş olarak sunulmuştur.

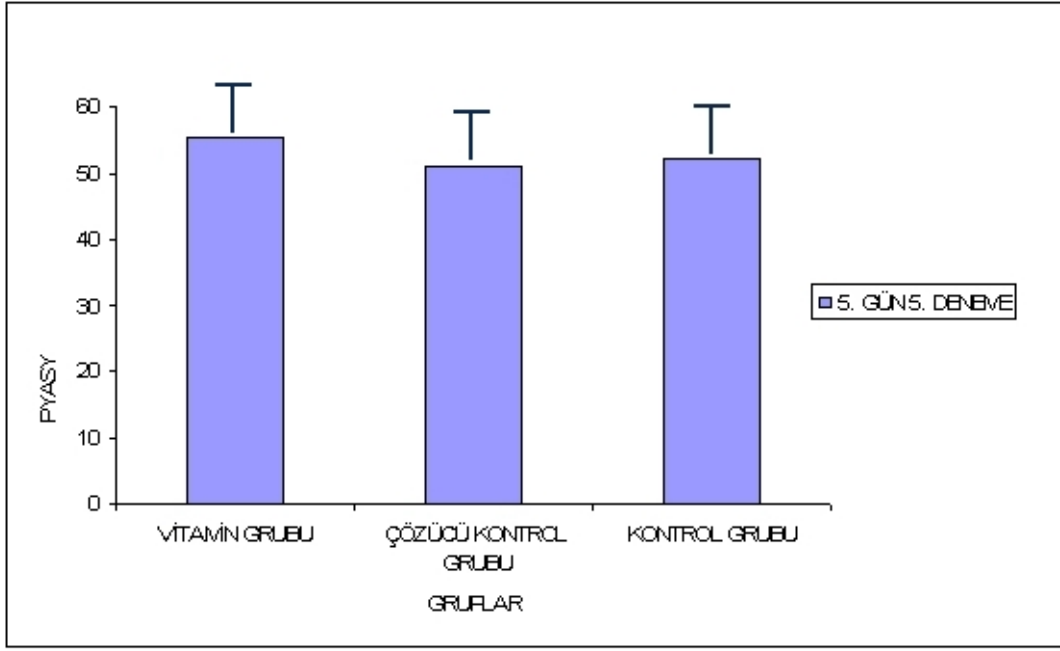


**Şekil 4.1.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların 1., 2., 3. ve 4. günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performanslarının karşılaştırılması

\*: Çözücü kontrol grubundan farklı,  $\alpha$ : Kontrol grubundan farklı,  $\pi$ : Vitamin E grubundan farklı



**Şekil 4.2.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların 1., 2., 3. ve 4. günlerde platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerleri (YASY)'nin karşılaştırması



**Şekil 4.3.** Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol grubu yavru erkek sıçanların 5. günün 5. denemesinde kaçma platformu kaldırıldığında önceden platformun bulunduğu yarı alanda geçirdikleri sürelerin toplam sürenin (1 dak) yüzdesi olarak hesaplanan değerleri (PYASY)'nin gruplar arası karşılaştırması

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilişsel gelişim genetik ve beslenmenin de içinde yer aldığı çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Beslenmenin bilişsel gelişim ve fonksiyonlara etkisi konusunda yapılan çalışmalar incelendiğinde diyetle yeterli miktarda vitamin verilmesinin bilişsel gelişimi ve işlevleri olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda antioksidanların yetersiz alınmasının bilişsel işlevlerle ilişkili olarak Alzheimer ve Parkinson hastalığına zemin hazırladığı, Alzheimer ve vasküler demanslı hastalarda vitamin E miktarının sağlıklı kişilere göre düşük olduğu bildirilmektedir (58). Yaşlılar üzerinde yapılan bir çalışmada yeterli vitamin E alımının bilişsel fonksiyonları olumlu yönde etkilediği bulunmuştur. Vitamin E yetersizliği bilişsel fonksiyon kaybına neden olan esas etmen olmasa da aralarında kuvvetli bir ilişki olduğu ve bu nedenle özellikle yaşlılarda vitamin E durumunun değerlendirilerek, yetersizliğin önlenmesi gerektiği ileri sürülmüştür (59). Vitamin E doymamış yağ asitlerini lipit peroksidasyonundan korur (60), Alzheimer hastalıklı hayvan modellerinde oksidatif zararın önlenmesinde ve yaşlı hayvanlarda kognitif performansın geliştirilmesinde etkilidir (61).

Organizmanın antioksidan sistemlerinin dengesindeki herhangi bir bozukluk nörodejeneratif hasarların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar antioksidan etkili vitaminlerin nöronlarda meydana gelen hasarı düzelttiğini savunmaktadır. Antioksidanlar, yaşlı organizmalarda daha yaygın olarak bulunan ve

dokulara zarar veren serbest radikallerin nötralizasyonuna yardımcı olup; organizmanın antioksidan düzeyindeki artış nöronlar üzerinde serbest radikallerin zararlı etkilerini tersine çevirebildiği ya da geciktirebildiği gösterilmiştir (62). Ozona maruz bırakılarak oksidatif stres oluşturulan başka bir çalışmada serbest radikallerde artış meydana gelmekle birlikte, ozon maruziyeti sonucu oluşan, hafızayı kötü yönde etkileyen ve oksidatif stresle ilgili lipit peroksidasyonu düzeyindeki artış, vitamin E ile kontrol altına alındığı bildirilmektedir (63).

Genç ya da orta yaşlarda başlatılıp ileri yaşlara kadar sürdürülen vitamin E'nin kognitif ve motor performans üzerine yararlı etkileri olduğu; fakat daha ileri yaşlara kadar ertelenen vitamin E kullanımının bu etkiyi göstermediği bildirilmektedir (64).

Diyabete maruz kalmış sıçan korteks ve hipokampus dokusunda meydana gelen değişiklikleri önlemede antioksidan maddelerin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada hayvanlara aspirin, guanidin gibi antioksidan maddeler uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlarda antioksidanlı diyabet grubunda, diyabette lipit peroksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit (MDA) seviyesinde düşme olduğu ve serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri hasara karşı koruyan Glutatyon (GSH) seviyesinde ise artma olduğu tespit edilmiştir (65).

A vitamininin öğrenme ve bellekle olan ilişkisi, nörotransmitter ve nöromodülatörlerle olan biyokimyasal bağı, limbik sistem ve özellikle intra ve ekstra hipokampal yolların aktif ve etken çalışabilmesi için bu yolların vitamin A'ya ihtiyaç duyması hipokampus ve vitamin A ilişkisini açıklamaktadır (66). E vitamini antioksidan süreçlerde etkili, günümüzde oldukça sık kullanılan, yaygın olarak tüketilen, birçok deneysel çalışmalarda bazı nörolojik hastalıklara ve oksidatif hasarlara karşı hafızayı geliştirmede etkisi kanıtlanmış bir vitamindir. Vitamin E'nin oksidatif hasarlara bağlı olarak hücre zarının yapısındaki lipitlerin peroksidasyonunu engellemek amacıyla kullanıldığı ve kullanımında dozun çok önemli olduğu bildirilmektedir (67). E vitamininin intraperitoneal enjeksiyonla kullanıldığı çalışmalarda genellikle 40 mg/kg'lık doz tercih edilmiştir, bu nedenle çalışmamızda bu dozun kullanılması uygun görülmüştür. Literatür incelendiğinde E vitamini sadece intraperitoneal enjeksiyonla değil aynı zamanda belirli oranlarda süte karıştırılarak ta verilebilmektedir (24). Fakat oral uygulamada diğer besinlerle etkileşme olasılığı göz önünde bulundurularak intraperitoneal enjeksiyon tercih edilmiştir.



Öğrenme ve hafızanın test edildiği birçok çalışmada Morris su tankı tercih edilmiştir (23–28). Çünkü kemirgenler doğal yüzücü canlılar olup yüzmeye sığınanlar için fazladan stres oluşturmaz ve öğrenmeyi etkilemez dolayısıyla da sonucu değiştirmez. Bu nedenle sunulan çalışmada yer bulma öğrenmesinin test edilmesinde Morris su tankı kullanılmıştır. Literatürde Morris su tankı için önerilen boyutlar sürekli değişiklik göstermektedir. Yavru sıçanlar için belirlenmiş boyutlardaki tankın çalışmada kullanılan sıçanlar için uygun olmadığı yapılan ön denemelerde belirlenmiştir. Yavru sıçanlar tanka konulduktan hemen sonra iki ayak üzerinde zıplayarak tanktan dışarı çıkmayı başarabilmişlerdir. Bundan dolayı çalışmamızda, yetişkin sıçanlar için kullanılan boyutlarda tank ve tanka uygun boyutlarda platform tercih edilmiştir. Bu durum çalışmada kullanılan yavru sıçanların yetiştirme ortamlarının daha uygun olmasına ve daha iyi beslenmelerine bağlı olarak çabuk gelişmeleri ve hareket yeteneklerinin akranlarına göre fazla olması ile ilişkilendirilebilir.

Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol gruplarının platformu bulmaları için geçen toplam sürelerinin grup içi karşılaştırmaları yapıldığında, tüm gruplarda 1. günden 4. güne doğru bulma süresinin istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde kısaldığı gözlenmiş olup, bu da uygulanan yöntemin yer bulma öğrenmesini sağladığını göstermektedir.

Yapılan çalışmalar güçlü bir antioksidan olan vitamin E'nin hafızayı geliştirdiği (51), Alzheimer hastalığının oluşturduğu oksidatif hasarı önleyerek kognitif fonksiyonların gelişimini sağladığı (47), homosisteinin neden olduğu hafıza zayıflamalarını engellediği (52), alkole maruz kalmış sıçanlarda hipokampal nöronların hayatta kalma oranını arttırdığı (53), hipokampus ve frontal korteksteki lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azalttığı (24), diyabetle hafızada oluşan bozulmaları önleyebildiği (24) gösterilmiştir.

Monterio ve arkadaşlarının (26), overektomi ile meydana gelen bilişsel işlev bozukluklarının antioksidan özellikteki vitamin E ve vitamin C içeren diyetle önlenmesiyle ilgili yaptıkları bir çalışmada, Eve C vitaminlerinin overektomi yapılmamış vitamin ve kontrol grubuna uygulanması Morris su tankında yer bulma öğrenmesiyle ilgili platformu bulma süresini değiştirmemiştir. Ancak overektomize sıçanlarda östrojen seviyesindeki azalmaya bağlı olarak oluşan bilişsel fonksiyon kaybı, Eve C vitaminleri uygulamasıyla önlenmiştir. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin öğrenme ve hafızayla ilgili işlevleri etkilediği kanıtlanmıştır (26).

Vitamin E, çözücü kontrol ve kontrol gruplarının platformu bulmaları için geçen toplam sürelerinin gruplar arası karşılaştırmaları yapıldığında 1. gün vitamin E grubundaki yavru erkek sıçanların diğer gruplardaki sıçanlara göre kaçma platformunu anlamlı olacak şekilde daha kısa sürede buldukları belirlenmiştir. Ancak ilerleyen günlerde vitamin E grubundaki bu fark kapanmıştır.

Yer bulma öğrenmesinin değerlendirilmesinde, sıçanların kaçma platformunun bulunduğu yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerleri için gruplar arası karşılaştırma yapıldığında 1. günde vitamin E grubu sıçanların YASY değerleri, çözücü kontrol grubu ve kontrol grubu YASY değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Yüzdeler arasındaki fark tüm gruplarda 4. günde kapanmıştır.

Öğrenme deneylerinin ilk gününde vitamin E grubundaki sıçanlarda diğer gruplara göre hem platformu bulmaları için geçen sürenin daha kısa (Tablo 4.1, Şekil 4.1), hem de platformlu yarı alanda geçirdikleri sürenin yüzdelerinin daha uzun olduğu (Tablo 4.2, Şekil 4.2) görülmekte ve bu fark deneyin ilerleyen günlerinde diğer gruplarda gerçekleşen öğrenme ile giderek kapanmaktadır. İlk günde meydana gelen fark vitamin E'nin; görsel algılama, dikkat vb. merkezi sinir sistemi işlevlerini geliştirmiş olabileceğini düşündürmüştür. Akut iskemi ve perfüzyon hasarına maruz kalan kobaylarda vitamin E türevlerinin daha belirgin olmak üzere özellikle  $\alpha$ -tokoferol uygulamasının lipit peroksidasyonunu azalttığı ve bu sayede görmeyi olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir. Aydemir ve arkadaşlarının (68) bu bulguları bizim yorumumuzu desteklemektedir.

Tüm gruplarda reversal öğrenmenin test edildiği beşinci gündeki beşinci denemede; yer bulma öğrenmesi için oluşan bilginin depolanıp, bellekte pekiştirilip pekiştirilmediğini test etmek için kaçma platformu tank içinden alındığında platformun önceki günlerde bulunduğu yarı alandaki PYASY değerleri karşılaştırıldığında vitamin E grubunda bu değer istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur (Tablo 4.5, Şekil 4.3). Bu sonuç 30 günlük vitamin E uygulamasının yavru erkek sıçanlarda Morris su tankında yer bulma öğrenmesi ile ilgili depolama, pekiştirme gibi bilişsel fonksiyonları geliştirdiğini düşünebilir ve farkın anlamlı olmaması denek sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Zeytinyağı yapılan bir çalışmaya göre ortalama 12 -25 mg/100gr arasında  $\alpha$ -tokoferol içermektedir (56). Ancak, zc olarak kullanılan hacimdeki zeytinyağının içerdiği  $\alpha$ -tokoferol miktarı deney sonucunu etkilemeyecek kadar azdır. Yapılan deneylerde PBS, YASY, PYASY değerleri açısından zeytinyağı grubundaki sıçanlar ile kontrol grubundaki sıçanlar arasında anlamlı bir farklılığının olmaması da bu yorumu doğrulamaktadır.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen bu bulgular değerlendirildiğinde yavru erkek sıçanlarda 30 gün süreyle günlük 40 mg/kg dozda uygulanan vitamin E'nin Morris su tankında yer bulma öğrenmesi ile ilgili bilişsel işlevleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geliştirmedeği sonucuna varılmıştır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Köknel  ,  zuğurlu K, Bahadır GA. Davranış Bilimleri, İstanbul, Bayrak Matbaacılık, 1989: 85–96
2. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji (1. baskı),  eviri Editörü: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 259–263
3. Yıldırım BD. Davranış Bilimlerine Giriş. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1998: 83–153
4. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji (1.baskı),  eviri Editörü: Hayrunisa  avuşoğlu, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 673–686
5. Karaman Y. Demans (1. baskı), Kayseri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 2000:23–56
6. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji (16.baskı),  eviri editörü: Ayşe Doğan, İstanbul, Barış Kitabevi, 1995: 288–294
7. Eisch AJ, Nestler EJ. To be or not to be: Adult neurogenesis and pschiatry. Chin Neurosci Res 2002; 2: 93–108
8. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry 2000; 57(10): 925–935

9. Hulst DC, Kooy RF. The GABA receptor: a novel target for treatment of fragile x? Trends Neuroscience 2007; 30(8):425–431
10. Kalueff AV. Neurobiology of Memory and Anxiety: From Genes to Behavior. Neural Plast 2007; 2007: 7817.
11. [Recasens M](#), [Guiramand J](#), [Aimar R](#), [Abdulkarim A](#), [Barbanel G](#). Metabotropic glutamate receptors as drug targets. Curr Drug Targets 2007; 8(5): 651–681
12. Nowicka D. Iontropic glutamate receptor trafficking--there and back again. Postepy Biochem 2006; 52(4): 351–359
13. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. Cilt II (9. baskı), Ankara, Feryal Matbaacılık, 2000: 742–747
14. Uzbay IT, Erden BF, Tapanyığıt EE, Kayaalp SO. Nitric Oxide synthase inhibition attenuates signs of ethanol withdrawal in rats. Life Science 1997; 61(22): 2197–2209
15. Bahar E, Özgünen T, Melikov E. Öğrenme ve Bellek, Adana, Çukurova Üniversitesi Yayınları, 1996: 273–282
16. Jorge SD, Henschel Pobbe RL, Soares VP, Oliveira AM Zangrossi H. Effects of sibutramine on anxiety-related behaviours in rats. Pharmacol Res 2004; 50(5): 517–522
17. Graeff FG, Netto CF and Zangrossi H. The elevated T-maze as an experimental model of anxiety. Neuroscience and Biobehavioural Reviews 1998; 23: 237–246
18. Jardim MC, Nogueira RL, Greff FG, Ricardo LN de Souza. Evaluation of the elevated T maze as an animal model of anxiety in the mouse. Brain Res Bull 1999; 48(4): 407–411
19. Akar FY, Ulak G, Tanyeri P, Erden F, Utkan T and Gacar N. 7-Nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase inhibitor, impairs passive-avoidance and elevated plus-maze memory performance in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2007; 87(4): 434–443
20. Parsolt RD, Martin P, Lenegre A, Fromage S, Dricu K. Effects of an extract of Ginkgo biloba (EGB 761). On 'learned helplessness' and other models of stress in rodents. Pharmacol Biochem and Behavior 1990; 36(4): 963–971
21. Walesiuk A, Braszko JJ. Preventive action of Ginkgo biloba in stress and corticosterone-induced impairment of spatial memory in rats. Phytomedicine 2007; 13(1): 04–12
22. Diamond DM, Park CR, Heman KL, Rose GM. Exposing Rats to a Predator Impairs Spatial Working Memory in the Radial Arm Water Maze. Hippocampus 1999; 9(5): 542–552

23. Marino MD, Aksenov MY, Kelly SJ. Vitamin E protects against alcohol-induced cell loss and oxidative stress in the neonatal rat hippocampus. *I J of Develop Neurosci* 2004; 22(5–6): 363–377
24. Tuzcu M, Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Euro J Pharma* 2006; 537(1–3): 106–110
25. Dunn KE, Billiot I, Bazan NG, Laltoste GJ. Eliminating the adrenal stress response does not affect sleep deprivation-induced acquisition deficits in the water maze. *Life Sci* 2006; 78(24): 2833–2838
26. Monteiro SC, Matte C, Bavaresco CS, Netto CA, Wyse TS. Vitamins E and C pretreatment prevents ovariectomy-induced memory deficits in water maze. *Neurobiology of Learning and Memory* 2005; 84(3): 192–199
27. Heim C, Kolasiewicz W, Kurz T, Sontag K.H. Behavioral alterations after unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the striatum effect of  $\alpha$ -tokoferol. *Polish J Pharma*, 2001; 53(5): 435–448
28. Pettenuzzo LF, Schuck PF, Wyse AT, Wannmacher CM, Dutra-Filho CS et al. Ascorbic acid prevents water maze behavioral deficits caused by early postnatal methylmalonic acid administration in the rat. *Brain Res* 2003; 976(2): 234–242
29. Irmak S, Emiroğlu F, Gökhan N. *Fizyoloji Ders Kitabı*, İstanbul, İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, 1971; 76–77
30. Dost T, Fırat Z, Tamer M, Ulugöl A, Karadağ H. Öğrenme ve Bellek Fonksiyonlarında Histaminerjik Sistemin Rolü, *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 19(1): 11–18
31. Şentürk ÜK, Öner G. Manganın Öğrenmeye Etkisi, *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 18. Ulusal Kongresi Bildiri Kitabı*, ss 47–48, 12 Kasım 1992 Akdeniz Üniversitesi, Antalya
32. Uysal N, Gönenç S, Şişman AR, Açıkgöz O, Dayı A ve ark. Anneden ayrılma stresinin spasiyal belleğe ve sonradan karşılaşılan akut stresin genç sıçan beyin dokularında antioksidan enzim aktiviteleri ve lipid peroksidasyonuna etkileri, *Türkiye 28. Ulusal Fizyoloji Kongresi Bildiri Kitabı*, s 13, 24–27 Eylül 2002, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
33. Manschot MS, Biessels GJ, Cameron NE, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin- diabetic rats. *Brain Res* 2003; 966(2): 274–282
34. Oka J, Suzuki E, Goto N, Kameyama T. Endogenous GLP–1 modulates hippocampal activity in  $\beta$ -amyloid protein treated rats. *Neuroreport* 1999; 10(14): 2961–2964

35. Smith C, Rose GM. Evidence for aparadoxial sleep window for place learning in the water maze. *Physiology and Behavior* 1996; 59(1): 93–97
36. Eun YK, Ghada SM, Lawrence MG. REM sleep deprivation inhibits LTP in vivo in area CA1 of rat hippocampus. *Neuroscience Lett* 2005; 388(3): 163-167
37. Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel Kavramlar*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1979: 815–817
38. Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds), *Modern Nutrition in Health and Disease* 10 nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1999: 347–362.
39. Farrell P and Roberts R. Vitamin E. In: Shils M, Olson JA, and Shike M, ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8 nd ed. Philadelphia, Lea and Febiger 1994: 326–41
40. Burton GW, Traber MG. Vitamin E: antioxidant activity biokinetics and bioavailability, *Ann Rev Nutr* 1990; 10: 357–382
41. Tracht H, Chan JCM, Chan W, Valderrama E, Brandt el all. Vitamin E ameliorates renal injury in an experimental model of immunoglobulin A nephropaty. *Pediatr Res* 1996; 40(4): 620–626
42. Gomez-Fernandez JC, Villalain J, Aranda FJ. Localization of a-tocopherol in membranes, *Ann N Y Acad Sci* 1989; 570:109-120,
43. Aksoy Y. The role of glutathione in antioxidant mechanism . *T Klin Med Sci* 2002; 22: 442–448
44. Burton GV, Ingold KU. Vitamin E as in vitro and in vivo antioxidant . *Annals New York Academy of Sciences* 1989; 570: 7–22
45. Akbulut KG, Gönül B, Yaşlanmada beynin farklı bölgelerinin oksidatif stres ve antioksidan durumunun belirlenmesi, *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 29. Ulusal Fizyoloji Kongresi Özet Kitabı*, s 95, 1–5 Eylül 2003, Gazi Üniversitesi, Ankara
46. Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, Sellers TA, Kushi LH, et al. Reduced risk of colon cancer with high intakes of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993; 53(18): 4230–4237
47. Delwing D, Bavaresco CS, Monteiro SC, Matté C, Netto CA and Wyse AT.  $\alpha$ -Tocopherol and ascorbic acid prevent memory deficits provoked by chronic hyperprolinemia in rats. *Behav Brain Res* 2006; 168(2): 185–189.
48. Wiernesperger NF. Oxidative stres: the special case of diabetes. *Biofactors* 2003; 19(1–2): 11–18

49. Jorns A, Tiedge M, Lenzen S. Thyroxin induces pancreatic betacell apoptosis in rat. *Diabetologia* 2002; 45(6): 851–855
50. National Research Council, Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989: 216–221
51. Xu Y, Li S.W, Zhang Y, Zhang J.J. Effect of vitamin E on memory and brain monoaminergic neurotransmitter in chronic episodic hypoxia rat. *Zhangguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003; 25(3): 333–336
52. Reis A.E, Zugno A.I, Franzon R, Tagliari B, Matte C, Lammers M..L, et al. Pretreatment with Vitamins E and C prevent the impairment of memory caused by homocysteine administration in rats. *Springer Netherlands* 2002;17(3): 211–217.
53. Mitchell, J.J., Paiva, M. And Heaton, M.B., 1999. Vitamin E and  $\beta$ -carotene protect against ethanol combined with ischemia in an embryonic rat hippocampal culture model of fetal alcohol syndrome. *Neurosci Lett* 1999; 263(2–3):189–192
54. Deniz BO, Şermet A, Tümer C, Koçyiğit Y, Taşdemir N ve ark. Geçici serebral iskemide antioksidan savunma sistemindeki değişikliklere Eve C vitaminlerinin koruyucu etkisi, *Dicle Tıp Dergisi*, 2004; 31(3): 29–36
55. Dökmeçi İ. Farmakoloji Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000: 1559–1562
56. Psomiadou E, Tsimidou M, Boskou D. Alpha-tocopherol content of Greek virgin olive oils. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 1770–1775
57. Reyhanlı M. Sağlıklı ve dengeli beslenmede gıda rehberi, Ziya ofset, İstanbul, 2002: 85–86
58. Demircioğlu Y, Yabancı N. Beslemenin bilişsel gelişim ve fonksiyonları ile ilişkisi, *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2003; 24: 170–179
59. Ortega RM, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, Quintas ME, Redondo MR et al. Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status. *J Nutr*, 2002; 132(7): 2065–2068.
60. M. Meydanî, Vitamin E, *Lancet* 1995; 345: 170–175.
61. M. Grundman. Vitamin E and Alzheimer's disease: the basis for additional clinical trials, *Am J Clin Nutr* 2000; 71(2): 630–636.
62. Mc Daniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure?. *Nutrition* 2003; 19(11-12): 957-975



63. Guerrero AL, Dorado-Martínez C, Rodriguez A, Pedroza-Ríos K, Borgonio-Pérez G et al. Effects of vitamin E on ozone-induced memory deficits and lipid peroxidation in rats. *Neuroreport* 1999; 10(8): 1689–1692
64. Sumien N, Heinrich KR, Sohal RS, Forester MJ. Short-term vitamin E intake fails to improve cognitive or psychomotor performance of aged mice. *Free Radic Biol Med* 2004; 36(11): 1424–1433
65. Özkan F. Deneysel diyabetik sıçanlarda beyin korteksi ve hipokampusta psa-ncam proteininin ekspresyonu ve buna aspirin ve aminoguanidininin etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ 2003
66. Aktuğ H Yurtseven MT Göl M. Quantitative assessment of hippocampus ca1 damaging following maternally application of high dose of retinol acetate, *Ege Tıp Dergisi*, 2007; 40 (2): 83 - 86.
67. Bast A, Haenen GRM, Doelman CJA. Oksidants and Antioksidants: State of the art. *Am J Med* 1991; 91: 2–13
68. Aydemir O, Çelebi S. Deneysel Retinal iskemi ve perfüzyon oluşturulan kobaylarda Vitamin E türevlerinin glutatyon düzeylerine etkisi, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2002; 16(3–4): 257–261

## **ÖZGEÇMİŞ**

1981 yılında Kayseri’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini burada tamamladı.1998 yılında kazandığı Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2002 yılında mezun oldu. Aynı yıl, Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı olarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.2003 yılında bu bölümden kaydını sildirdi ve 2005 yılındaki afa birlikte tekrar kayıt yaptırdı. Halen öğrenimine devam etmektedir. Evlidir.

**Özgül KOÇYİĞİT**

**e-mail:ozgulcicekkocyigit@hotmail.com**