

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



**CEVİZ VE EV YAPIMI ALKOL (BOĞMA RAKI) TÜKETİMİNİN
ÖĞRENME VE HAFIZA ÜZERİNE ETKİLERİNİN MORRIS WATER
MAZE DENEYLERİ İLE İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasemin ATICI

Danışmanlar

Doç. Dr. Zafer YÖNDEN

Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU

HATAY-2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**CEVİZ VE EV YAPIMI ALKOL (BOĞMA RAKI) TÜKETİMİNİN
ÖĞRENME VE HAFIZA ÜZERİNE ETKİLERİNİN MORRİS WATER
MAZE DENEYLERİ İLE İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yasemin ATICI

Danışmanlar

Doç. Dr. Zafer YÖNDEN

Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
12454 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY-2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**CEVİZ VE EV YAPIMI ALKOL (BOĞMA RAKI) TÜKETİMİNİN
ÖĞRENME VE HAFIZA ÜZERİNE ETKİLERİNİN MORRİS WATER
MAZE DENEYLERİ İLE İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi
Yasemin ATICI

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 10/09/ 2015 günü sözlü olarak yapılan
tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Doç. Dr. Zafer YÖNDEN

Üye: Doç. Dr. O. Hasan ÖZTÜRK

Üye: Yrd. Doç. Dr. Sedat MOTOR

Bu tez, Enstitümüz Tıp Biyokimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Yaşar ERGÜN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini gördüğüm Mustafa Kemal Üniversitesi'nin değerli öğretim üyelerine, doktora ve yüksek lisans arkadaşlarıma,

Yüksek lisans eğitimim boyunca ders ve laboratuvar ortamında bilgi ve tecrübelerini aktaran Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hocalarım; Sayın Prof. Dr. Ali ÖZCAN, Sayın Doç. Dr. O. Hasan ÖZTÜRK, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sedat MOTOR, Sayın Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gökhan ÇAKIRCA hocalarıma,

Yüksek lisans tezimin verilerinin elde edilmesi ve yorumlanmasına yardımcı olarak tezime katkı sağlayan Sayın Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU' ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisini, hoşgörüsünü esirgemeyen, tezimi yazmam esnasında tecrübelerini paylaşarak katkı sağlayan Sayın Yrd. Doç. Dr. Berna HAMAMCI'ya,

Akademik hayata ilk geçiş basamağı olan Yüksek lisans öğrenimimde, benden bilgisini, tecrübesini, sabrını ve hoşgörüsünü esirgemeyen, akademik hayata hazırlanmam için maddi ve manevi destek sağlayan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Zafer YÖNDEN'e,

Doğduğum günden bugüne kadar maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babama, tez yazımım esnasında yanımda olamasa da yokluğunu hissettirmeyen, maddi manevi desteğini hiç eksik etmeyen eşim Arş. Gör. Sıtkı ATICI' ya

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	VII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Boğma Rakı	3
2.2. Alkol ve Beyin Bölgelerinde Oluşturduğu Hasarlar	3
2.3. Ceviz	6
2.4. Yağ asitleri ve Beyin	9
2.5. Hipokampus	13
2.5.1. Hipokampusün Yapısı ve Fonksiyonları	14
2.5.2. Hipokampusün Öğrenmedeki Rolü	14
2.5.3. Hipokampusün Lezyonları	15
2.6. Kognitif Fonksiyonlar; Öğrenme ve Hafıza	16
2.6.1. Öğrenme ve Öğrenme Tipleri	16
2.6.1.1. Nonasosiyatif Öğrenme	17
2.6.1.2. Asosiyatif Öğrenme	17
2.6.1.3. Refleksif Öğrenme	18
2.6.2. Hafıza ve Hafıza Tipleri	18
2.6.2.1. Eksplisit (Net) Hafıza	19
2.6.2.2. İmplicit (Gizli) Hafıza	19
2.6.2.3. Kısa Süreli Hafıza	19
2.6.2.4. Orta Uzun Süreli Hafıza	20
2.6.2.5. Uzun Süreli Hafıza	21
2.7. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilme Yöntemleri	23
2.7.1. Morris Su Tankı (Morris water maze) (MWM)	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Deney Hayvanlarının Bakım ve Beslenmeleri	28
3.2. Deney Düzenegi	28
3.3. Morris Water Maze Testi (Morris'in su tankı testi)	29
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi	31
4. BULGULAR	33
4.1. Hayvanların Platform Bulma Süresi (sn, Ort±SH)	33

4.2. Hayvanların Platform Bulma Süresince Kat Ettiği Toplam Yol (cm,Ort±SH)	34
4.3. Hayvanların Platform Bulma Sürecinde Ortalama Hızları (cm/sn, Ort±SH)	35
4.4. Hayvanların Platform Bulma Sürecinde Hedef Kadrana İlk Geçiş Saniyesi (sn, Ort±SH)	37
4.5. Hayvanların Platform Bulma Sürecinde Hedef Kadrandaki Bulunma Yüzdesi (%)	39
4.6. Geri Çağırma Döneminde (Prob Testi) Hedef Kadrandaki Kalış Süresi Ve Yüzdesi, Hedef Kadrana Geçiş Sayısı, Hedef Kadrana İlk Geçiş Zamanı, Toplam Katedilen Yol, Ortalama Hız (Ort±SH)	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	48
7.KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 3.1. Morris su tankı	30
Şekil 4.1. Platform bulma süreleri	34
Şekil 4.2. Grupların kat ettikleri toplam yol	35
Şekil 4.3. Grupların ortalama hızları	37
Şekil 4.4. Grupların hedef kadrana ilk geçiş saniyesi	38
Şekil 4.5. Grupların hedef kadranda bulunma yüzdeleri	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Boğma Rakı içeriği	3
Çizelge 2.2. Cevizin bileşenleri	8
Çizelge 3.1. MWM testinde uzaysal öğrenme denemelerinde sıçanların suya bırakılma noktaları	31
Çizelge 4.1. Platform bulma sürelerinin günlere göre kıyaslanması (sn, Ort±SH)	33
Çizelge 4.2. Platform bulma süresince alınan yol uzunlukları (cm, Ort±SH)	35
Çizelge 4.3. Hayvanların platform bulma sürecinde ortalama hızları (cm/sn, Ort±SH)	36
Çizelge 4.4. Platform bulma sürecinde hedef kadrana ilk geçiş saniyesi (sn, Ort±SH)	38
Çizelge 4.5. Platform bulma sürecinde hedef kadranda bulunma yüzdesi (%)	39
Çizelge 4.6. Geri çağırma döneminde (prob testi) hedef kadranda kalış süresi ve yüzdesi, hedef kadrana geçiş sayısı, hedef kadrana ilk geçiş zamanı, toplam katedilen yol, ortalama hız	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-hidroksitriptamin tip 3	5-HT ₃
Adenozin Mono Fosfat	cAMP
Araşidonik Asit	AA
Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	ÇDYA
Dokozaheksaenoik Asit	DHA
Doymamış Yağ Asitleri	DYA
Eikozapentaenoik Asit	EPA
Gama-Aminobütirik Asit Tip A	GABA _A
Glutasyon	GSH
Glutasyon Peroksidaz	GSH-Px
Güney Batı	GB
Kalsiyum	Ca ⁺²
Katalaz	CAT
Kuzey Doğu	KD
Linoleik Asit	LA
Linolenik Asit	LNA
Morris Water Maze	MWM
N-Metil-D-Aspartat	NMDA
Omega-3	ω-3
Omega-6	ω-6
Onkojenik gen	c-fos
Potasyum	K ⁺
Santral Sinir Sistemi	SSS
Serotonin	5-hidroksi triptamin, 5-HT
Süperoksit Dismutaz	SOD
Tekli Doymamış Yağ Asitleri	TDYA
Triptofan	TRP
Uzun Süreli Depresyon	LTD
Uzun Süreli Potansiyasyon	LTP
γ- Aminobütirik Asit	GABA

ÖZET

Ceviz ve Ev Yapımı Alkol (Boğma Rakı) Tüketiminin Öğrenme ve Hafıza Üzerine Etkilerinin Morris Water Maze Deneyleri ile İncelenmesi

Ev yapımı alkol (Boğma rakı), özellikle Hatay ve çevresinde illegal olarak ev şartlarında üretilen ve isteğe bağlı olarak üzüm, hurma, incir, dut veya erik gibi meyvelerden yapılan yasadışı alkol olarak bilinen alkollü bir tür içecektir. Ceviz, antioksidan içeriği yönüyle çok zengin, besleyici, lezzetli ve sağlıklı bir besindir. Cevizi diğer meyveler arasından öne çıkaran özelliği, Omega-3 ve Omega-6 gibi vücut için esansiyel olan, çoklu doymamış yağ asitlerini yüksek oranda içermesidir. Ayrıca cevizde, beyin fonksiyonları için gerekli olan mineraller ve güçlü bir antioksidan kapasiteye sahip melatonin de bulunmaktadır. Bu çalışmada, Boğma Rakı ve cevizin öğrenme ve hafıza üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışma her grupta 12 hayvan olmak üzere 4 gruba ayrıldı; **1. Grup:** Kontrol Grubu; **2. Grup:** Ceviz Grubu (10 g /kg/gün); **3. Grup:** Boğma Rakı Grubu (30% v/v, 9.2 ml/kg/gün); **4. Grup:** Boğma Rakı + Ceviz Grubu. Çalışma 4 hafta sonunda tamamlanmıştır. Çalışmada Boğma Rakının beyinde, özellikle de hipokampüste meydana gelebilecek hasar sonucunda mekânsal öğrenme ve hafızadaki değişimler ve Boğma Rakının, esansiyel yağ asitlerince zengin ve güçlü bir antioksidan olan Ceviz ile birlikte tüketilmesi durumunda hipokampus üzerindeki değişimleri MWM testi ile belirlendi.

MWM testi sonucunda, Platform Bulma Süresi (PBS)'leri değerlendirildiğinde, Boğma Rakıya göre kıyaslandığında; 1. gün Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grupta anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.01$). Geri çağırma döneminde (prob testi) hedef kadrana geçiş sayısı incelendiğinde; Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Cevizin verildiği gruplarda Boğma Rakıya göre anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Geri çağırma döneminde (prob testi) hedef kadrana ilk geçiş zamanı incelendiğinde; Ceviz grubu, Boğma Rakıya göre kıyaslandığında anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak; diyetle Ceviz eklenmesiyle referans hafızada gelişme meydana geldiği, Boğma Rakı tüketiminin, mekânsal öğrenme ve hafızada meydana getirdiği hasarın, diyetle Ceviz eklenmesiyle ortadan kaldırılabilceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Ev yapımı alkol (Boğma Rakı), Ceviz, Öğrenme, Hafıza

ABSTRACT

The Investigation of the Effects of Walnut and Homemade Alcohol (Bogma Raki) Consumption on Learning and Memory with Morris Water Maze Test

Homemade alcohol (Bogma Raki), which is illegally produced in house conditions and optionally made from fruit such as raisins, dates, figs, mulberry or plum, it is a type of alcoholic beverage known as illegal alcohol, especially in and around Hatay. Walnuts, a rich antioxidant content with the direction, nutritious, delicious and healthy food. Walnut highlighting feature, among other fruit, which is essential for the body, such as omega-3 and omega-6, contains a high proportion of polyunsaturated fatty acids. Walnut also includes minerals essential for brain functions and melatonin, having a strong capacity of antioxidant. In this study, the effects on learning and memory were investigated Bogma Raki and Walnuts.

The subjects were divided into 4 groups, including 12 animals in each group; Group 1: Control group; Group 2: Walnut group (10 g / kg / day); Group 3: Bogma Raki group (30% v / v, 9.2 ml / kg / day); Group 4: Bogma Raki + Walnut group. At the end of this four-week study, spatial learning and memory functions related to hippocampus of all subjects were evaluated by MWM test.

In the MWM test, We evaluated the Platform Finding Time (PFT) and found that at the 1st day of the study, PFT were significantly longer in Bogma Raki + Walnut group ($p < 0.01$) compared to Bogma Raki group. During Probe test, the number of passes from the target quadrant was examined and significant increases were observed in both Walnut + Bogma Raki group and Walnut group compared to Bogma Raki group ($p < 0.05$). In recall period, the time point of first pass to target quadrant were significantly shorter in Walnut group compared to Bogma Raki group ($p < 0.05$).

We found that walnut consumption can help developing reference memory, spatial learning and improve memory damages related to Bogma Raki consumption.

Keywords: Homemade Alcohol (Bogma Raki), Walnut, Learning, Memory

1. GİRİŞ

Ev yapımı alkol (Boğma rakı), özellikle Hatay ve çevresinde illegal olarak ev şartlarında üretilen ve isteğe bağlı olarak üzüm, hurma, incir, dut veya erik gibi meyvelerden yapılan alkollü bir tür içecektir. Bölgemizde çok sık üretilen ve tüketilen Boğma Rakı yasadışı alkol olarak değerlendirilmektedir. Yasadışı alkoller tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Damıtma sonucu elde edilen Boğma Rakı, damıtma sırasında baş, orta ve son ürünlere ayrılmadığından dolayı çok miktarda fermantasyon yan ürünü içermektedir. Daha önce yaptığımız çalışmada Boğma rakının içeriği incelenmiş olup, oluşan yan ürünler birbirine kolayca dönüşebildiği ve bunların toksik etki oluşturabileceği gösterilmiştir. Alkolün çok miktarda tüketilmesine bağlı olarak ciddi toksikasyonlara (hafıza bozuklukları, karaciğer hasarı, hipertansiyon, kas atrofisi, kalp ve pankreatik problemler, anemi, sindirim sistemi bozuklukları vb.) sebep olabilmektedir. Alkol kullanımına bağlı olarak çok fazla serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Oluşan bu serbest oksijen radikalleri lipid, nükleik asit ve proteinleri tahrip ederek dokularda olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. Alkolün beyin üzerindeki akut toksik etkileri davranışlarda ve bilişsel işlevlerde değişiklikler olarak kendini göstermektedir. Aynı zamanda ailesel sorunlar, işsizlik, depresyon gibi kişisel problemlere de yol açabilmektedir.

Ceviz, içeriğinde altmışa yakın bileşen bulunan sert kabuklu bir meyvedir. Diyetle tüketilmesi tavsiye edilmektedir. Ceviz, antioksidan içeriği yönüyle çok zengin, besleyici, lezzetli ve sağlıklı bir besindir. Cevizi diğer meyveler arasından öne çıkaran özelliği, Omega-3 ve Omega-6 gibi vücut için esansiyel olan, çoklu doymamış yağ asitlerini yüksek oranda içermesidir. ω -3 yağ asitleri, hücre membranının yapısına katılan esansiyel yağ asitleridir ve membrandaki miktarına bağlı olarak, membranının akışkanlığı ve fleksibilitesini sağlamaktadır. Ayrıca cevizde, beyin fonksiyonları için gerekli olan mineraller (Mg, Zn, vb) ve güçlü bir antioksidan kapasiteye sahip melatonin de bulunmaktadır.

Kognitif fonksiyonlar, bireyin gelen bilgiyi analiz yeteneği ve bunu davranışı ile koordineli bir şekilde kullanabilme yeteneği olup, öğrenme ve hafızayı da içerir. Öğrenme; deneyimlerden bilgi kazanabilme, bellek ise bu bilgiyi koruma ve depolama olarak

tanımlanır. Kısa süreli olan bellek, travma ve ilaçlardan etkilenebilirken uzun süreli bellek ise daha dirençlidir.

Öğrenmeyi test eden çok çeşitli yöntemler vardır. Moris yüzme testi spasyal öğrenmenin test edilmesinde kullanılan en güvenilir yöntemlerden birisidir. Bu çalışmada özellikle hipokampal lezyonlarda etkili olan ve kognitif fonksiyonların değerlendirmek amacıyla Morris Water Maze testi kullanıldı.

Bu çalışma ile birlikte, ilk olarak bölgemizde çok sık üretilen ve tüketilen Boğma Rakının beyinde, özellikle de hipokampüste meydana gelebilecek hasar sonucunda mekânsal öğrenme ve hafızadaki değişimler MWM testi ile ortaya koyulmaya çalışılacaktır. İkincil olarak ise; Boğma Rakının, esansiyel yağ asitlerince zengin ve güçlü bir antioksidan olan Ceviz ile birlikte tüketilmesi durumunda hipokampus üzerindeki değişimleri incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Boğma Rakı

İllegal alkol tüketimi, dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de halk sağlığı problemlerindedir. Ev yapımı alkol (Boğma rakı), özellikle Hatay ve çevresinde illegal olarak ev şartlarında üretilen ve isteğe bağlı olarak üzüm, incir, hurma, erik veya dut gibi meyvelerden yapılan alkollü bir tür içecektir. Daha önce yaptığımız çalışmada Boğma rakının içeriği incelenmiş olup; trans-anetol, izoamil alkol, bütanol ve 1-propanol gibi alkoller içerdiği bildirilmiştir. Ayrıca ticari alkolden farklı olarak metanol ve daha yüksek alkoller tespit edilmiştir. Boğma rakı, damıtma sonucunda elde edildiği için; damıtma sırasında baş, orta ve son ürünlere ayrılmaz ve bu nedenle çok miktarda fermantasyon yan ürünü içermektedir. Oluşan yan ürünler birbirine kolay dönüşebildiğinden toksik etki oluşturabileceği ortaya konmuştur (Zeren ve ark. 2012).

Çizelge 2.1 Boğma Rakı içeriği (Zeren ve ark. 2012)

Boğma Rakı İçeriği	Yaklaşık değerler (g hL ⁻¹ pa)
Trans-anetol	865
İzoamil alkol	447
Etil asetat	325
Asetik asit	126
Metanol	98.3
Bütanol	92.5
1-propanol	35.1
Etanol (% Vol.)	45.2

2.2. Alkol ve Beyin Bölgelerinde Oluşturduğu Hasarlar

Alkol tüketimi, çeşitli doku ve organları etkileyerek, yüksek oranda morbite ve mortaliteye neden olmaktadır. Memelilerde L-glutamat, doğum öncesi ve sonrası süreçte morfolojik (nöron proliferasyonu ve farklılaşması, sinatogenez), fonksiyonel (post tetanik potansiyasyon ve depresyon) ve davranışsal (öğrenme ve hafıza) olarak beynin olgunlaşma sürecinde önemli role sahiptir (Chandrasekar 2013).

Alkolün, hücre membranının yapısında bulunan lipit gibi önemli role sahip moleküllerin yapısını değiştirerek nöronal plastisiteyi etkilediği görülmüştür. Bu değişikliklerde alkol; nöronlar arasındaki bağlantıları etkilediği, membrandaki pozitif ve negatif yüklü atomların geçişini kontrol ettiği, lipit moleküllerinin oranını ve hareket alanını arttırarak membrana bağlı proteinlerin fonksiyonlarının bozulması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Davies 2003, Matthews ve Silvers, 2004)

Alkolün en önemli hedef noktalarından biri beyindir. Santral sinir sistemindeki (SSS) nöronal plastisite ve eksitator sinaptik geçişlerin çoğu N-metil-D-aspartat reseptörleri (glutamat reseptörü alt tipi) aracılığı ile sağlanır. Ancak, alkolün en yıkıcı etkilerinden biri; oksidatif stres ve eksitotoksisiteyi içeren bir mekanizma ile spesifik bölgelerdeki sinir hücrelerini kaybına yol açarak, beynin olumsuz etkilenmesine yol açmasıdır. Kronik etanole maruziyetin, nörotransmitterler ve onların modülatörlerin sayısız ekspresyonu ve/veya fonksiyonları üzerine uzun süreli etkileri vardır (Chandrasekar 2013).

Alkol, limbik sistemin bir parçası olan hipokampüsün fonksiyonlarını azaltmaktadır. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarda etanolün hipokampal piramidal hücrelerin aktivitesini baskıladığı, hipokampal nöronlardaki c-fos ekspresyonunu azalttığı, hipokampal kesitte uzun süreli potansiyasyon (LTP) indüksiyonunu inhibe ettiği ve bu sebeple etanolün belli dozlarda alınmasının hipokampüste değişikliklere yol açarak bilişsel fonksiyonları etkilediği bildirilmiştir (White ve ark. 2000).

Etanolün belli konsantrasyonlarda farmakolojik olarak doğrudan etkilediği membrana bağlı iki ana tip protein bulunmaktadır. Bunlar; ligand kapılı iyon kanalları (LGIC) ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarıdır. LGIC, nörotransmitter reseptörleri ailelerinden birisi olup, memelilerde SSS içinde dağılarak, sinaptik geçişlerde ve nöronal eksitabilitenin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Özellikle, gama-aminobütirik asit tip A (GABA_A), N-metil-D-aspartat (NMDA), glisin, nöronal nikotinik ve 5-hidroksitriptamin tip 3 (5-HT₃) gibi LGIC reseptörlerinin doğrudan etanol ile modüle edilebilmekte olduğu bildirilmektedir (Davies 2003).

NMDA reseptörü, öğrenme ve hafıza sırasında olduğu gibi dış uyarıcılara yanıt olarak beynin plastisitesinde önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda hem LTP'de

sinapsların güçlendirilmesinde, nöronal farklılaşmasında, hem de uzun süreli depresyonda (LTD) sinapsların zayıflamasında önemli role sahiptir (Chandrasekar 2013).

Alkolün kognitif fonksiyonlar üzerine olan bilinen etkilerinden birisi, anjiotensin (nöromediatör) içeren hücrelerin de dahil olduğu kısa süreli bellekte, ileriye dönük bellek bozukluğudur. Lateral hipotalamik bölgedeki anjiotensin hücreleri, GABA_A içine gömülü haldedir ve hipokampusün dentat gyrus hücreleri ile doğrudan ilişkilidir. Düşük dozda alkole yanıt olarak, dentat granül hücrelerinde LTP'yi inhibe ederek öğrenme ve hafıza üzerine bozucu etkilerinin olduğu ortaya konmuştur (Wayner 2002).

Alkol; beyin-sinir-hücre haberleşme sisteminde seçici özelliğe sahiptir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda; alkolün, beyinin bazı bölgelerindeki hücrel aktiviteyi değiştirirken bazı bölgelerde değişiklik yapmadığı rapor edilmiştir. Alkol, medial septumda hücrel aktiviteyi baskılamakta, lateral septumda hücrel aktiviteyi değiştirmedigi, ventral segmental alanda ise hücrel aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (White ve ark. 2000).

Kemirgenlerde etanol uygulaması sonucu hipokampal sistemdeki hasar sonucu öğrenme ve hafıza bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Kemirgenlerde öğrenme ve hafıza genellikle iki boyutta karakterize edilebilir: mekânsal-mekânsal olmayan, çalışan ya da referans hafıza gerektirip gerektirmediği şeklindedir. Hipokampüste meydana gelen hasar; mekânsal hafızanın performansını etkilerken, mekânsal olmayan hafızayı daha az etkilediği ileri sürülmüştür. (White ve ark. 2000).

Hipokampal lezyonlar gibi, alkolün orta dozda alınması da mekânsal ve mekânsal olmayan çalışan hafızayı bozmaktadır. Hipokampusün düzgün çalışabilmesi, farklı hipokampal hücre tipleri arasındaki aktivitenin senkronize olmasını gerektirir. Hipokampal nöronların aktiviteleri afferent beyin bölgelerinden yüksek oranda etkilenmektedir. Bu nedenle hipokampal nöronların aktivitelerinin doğrudan değişmesi, afferent beyin bölgelerindeki nöronların aktivitelerinin değişmesi ya da bu iki olayın sonucunda hipokampal fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır. Alkolün, hipokampüste bazı sinapslarda ligand-kapılı iyon kanallarının aktivitesini değiştirmesi, hipokampal hücrelerin aktivitelerini etkilediğini gösterir (White ve ark. 2000).

Alkolün öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini araştıran bilim adamları; alkolün, NMDA reseptörlerinin bazı alt tiplerinin aktivitelerine karşı kuvvetli bir antagonistlik gösterirken, diğer glutamat reseptörlerinin aktivitelerindeki hasarlayıcı özelliğinin daha az olduğunu savunmuşlardır. Araştırmacılar, alkolün Glutamat reseptörlerinde de seçicilik gösterdiği ve GABA' nın (γ - aminobütrik asit) GABA_A gibi bazı alt tiplerinde inhibitör etki yaparken diğer tipleri üzerine etkili olmadığını rapor etmişlerdir (White ve ark. 2000).

Alkol beyinin nöronal hücre iletişim sisteminde seçici etkilere sahiptir. Nöronların bazı bölgelerinde GABA ile düzenlenen inhibisyon olaylarını arttırırken aynı hücrenin diğer bölgelerinde azalttığı belirtilmiştir (Davies 2003). Alkol, temel olarak beyinde ana inhibitör nöromediyatör olan GABA (γ - aminobütrik asit)'nın GABA_A tipi reseptörlerini indirekt olarak aktive eder, klorür kanallarının açılmasını kolaylaştırır böylece nöronlarda hiperpolarizasyon oluşur. Hücrede aksiyon potansiyelinin oluşması için gerekli olan eşik enerjisi değerini arttır (Davies 2003).

Alkol, hipokampusta yaygın olarak bulunan NMDA reseptörlerinin antagonistisi olarak etki eder. NMDA, LTP'nin uyarılmasında önemli role sahiptir. Sinaptik plastisitede hızlıca uyarılması ve uzun ömürlü formu varsayımsal olarak öğrenmeyle bağlantısını açıklamaktadır (Matthews ve Silvers, 2004).

NMDA reseptör antagonistisi olan alkol; LTP'ın indüklenmesini inhibe eder, medial septal nöronlardan hipokampusa gelen sinyallerin çıkışını baskılayarak hipokampal teta ritmini bozar ve bu olaylar sonucunda hipokampal lezyonları izleyen mekânsal öğrenmede hasarlar meydana getirir (White ve ark. 2000).

2.3. Ceviz

Ceviz (*Juglans Regia* L.), sert kabuklu yemişlerden olup, ticarete konu olan, dünyada yaygın olarak yetiştirilen ve tüketilen meyvelerden biridir. Ceviz bitkisi, Çin'den ABD'ye kadar uzanan dünya üzerinde geniş bir yayılma alanına sahiptir. Dünyanın önde gelen ceviz üreticisi ülkeler arasında; Çin, ABD ve İran'dan sonra yaklaşık olarak 170.000 tonluk üretime sahip olan Türkiye gelmektedir. Türkiye, aynı zamanda cevizin anavatanları arasında da bulunmaktadır (Özrenk ve ark. 2011).

Fonksiyonel bir gıda olarak ceviz, yüksek oranda yağ ve protein içerdiğinden dolayı besleyici değerleri oldukça yüksektir. Ayrıca bileşiminde yer alan biyolojik kalitesi yüksek

mineraller, vitaminler ve aminoasitler besleyici değerini arttırmaktadır. Son yıllarda, ceviz temel besin öğeleri gereksinimini karşılıama yanında, vücutta özel fizyolojik etki sağlayan, hastalıklardan korunma ve tedavide etkinlik gösteren gıdalar olarak tanımlanmaktadır (Özrenk ve ark. 2011). Ceviz, potansiyel olarak vitamin E, folat, melatonin, flavonoidler ve sayısız anti-enflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip polifenolik bileşikler gibi nöroprotektif maddeler içermektedir (Shabani ve ark. 2012).

Ceviz, sert kabuklu yemişlerden olup, linoleik asit ve α -linoleik asit yağ asitleri yönünden zengin içeriğe sahiptir. α -linoleik asitin kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Willis ve ark. 2009).

Ayrıca ceviz gibi esansiyel yağ asitlerine sahip sebze ve meyvelerin diyete eklenmesi ile özellikle α -linoleik asit gibi doymamış yağ asitlerinin santral sinir sistemini indüklendiği belirtilmektedir (Gelder ve ark. 2007, Joseph ve ark. 2009).

İnsan beyninin büyük bir kısmı lipitlerden oluşur. Hücrenin membranında görev alan ω -3, beyin hücrelerimizin işlevini yerine getirebilmesi, ihtiyaç gereği alınması gerekenleri alıp, metabolizma sonucu hücre dışına atılması gerekenleri atabilmesi için membrana daha esnek bir ortam sağlar (Hiçyılmaz 2007).

Motor ve bilişsel fonksiyonlar üzerine cevizle ilgili yapılan çalışmalar az sayıda olmasına rağmen, çoklu doymamış yağ asitlerinin kemirgen davranışları üzerine olumlu etkilerinin olduğu ortaya konmuştur. α -linolenik asit, linoleik asit oranı 1:4 oranında sağlandığında genç ratların MWM performanslarında artış gözlendiği bildirilmiştir (Yehuda ve Carassot, 1993).

Ceviz çok çeşitli çoklu doymamış yağ asitleri, fosfolipid, protein ve tokoferol içeriğinden dolayı besinsel açıdan zengin bir meyvedir. Ayrıca ceviz, yüksek konsantrasyonda fenolik bileşikler içermektedir. Bu bileşiklerin antikonvulsant, nöroprotektif, antioksidan ve anti-aterojenik özellikleri nedeniyle insan sağlığı üzerine faydalı etkileri vardır (Asadi-shekaari ve ark. 2012).

Amerika tarımsal besinlerin veritabanından (US department of Agriculture Nutrient Database) elde edilen verilere göre; ceviz yüksek oranda protein (26.1 g/100 g) içermektedir ve bu içeriğin yaklaşık 24 mg/g'ı Triptofan (TRP)'dır. Aynı zamanda ω -3

gibi esansiyel yağ asitleri yönünden de zengindir. 100 g ceviz yaklaşık 9 g ω -3 içermektedir. TRP esansiyel aminoasittir ve tek kaynağı diyetdir. Beyinde TRP'nin artmasıyla serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT) sentezinde de artış görülmektedir. 5-HT hafıza fonksiyonlarında önemli role sahiptir. Azalmış 5-HT, metamfetaminin kullanılmasıyla merkezi 5-HT akson ve akson terminallerinde tahribata yol açarak, hafıza fonksiyonlarının bozulmasına yol açar (Haider ve ark. 2011).

Çizelge 2.2. Cevizin bileşenleri (USDA Nutrient Database)

Ceviz bileşenleri		Oran
Makro besin öğeleri	Yağ Asitleri, Protein (18 Farklı Amino Asit), Karbonhidrat	% 94
Su	Su	% 4
Mikro besin öğeleri/mineraller	Ca, Fe, Mg, P, K, Na, Zn, Cu, Mn, Se	% 1
Mikro besin öğeleri/vitaminler	Vit. A,C,E,K, Tiamin, Riboflavin,Niasin, Pantotenik Asit, Folik Asit	% 0,3
Bitki steroller	Stigmasterol, Campesterol, Beta-Sitosterol	% 0,6
Diğer maddeler	Melatonin, B-Karoten, Lutein, Zeaksantin, Ellajik Asit, Gallik Asit	% 0,1

Yaşlı bireylerde zayıf hafıza performansı ile ilişkili olarak, Vitamin E'nin ya da α -tokoferolün serum vitamin E düzeyinin azalması kognitif performanslarda rol oynadığını düşündürmüştür (Gómez-pinilla 2010).

Cevizin; çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidanlar ve vitamin E içeriğinden yola çıkılarak, yapılan çalışmada, gebelik döneminde ratların diyetlerine ceviz eklenmiştir. Yavrular erişkin hale gelince MWM testine tabi tutularak yapılan çalışmada, öğrenme ve hafızalarında artış görülmüştür (Asadi-shekaari ve ark. 2013).

2.4. Yağ asitleri ve Beyin

İnsanın yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan temel besinlerden biri yağdır. Yağ besinlerin doğal bileşiminde bulunur. Ayrıca esansiyel yağ asitlerinin vücuda alınımını sağlar.

Doymamış yağ asitleri (DYA), tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA)'ni içerir (Rose ve Connolly, 1999).

Tekli doymamış yağ asitleri bir adet çift bağ içerirken, çoklu doymamış yağ asitleri birden fazla çift bağ içermektedirler. Yağ asitleri adlandırılırken; ilk rakam karbon zincir uzunluğunu, ikinci rakam çift bağ sayısını, n-(ω)'den sonraki üçüncü rakam da molekülün metil ucundan ilk çift bağa kadar olan karbon sayısını göstermektedir (Wainwright 2001).

Esansiyel yağ asitleri olan linoleik asit (LA, 18:2, ω -6, omega-6) ve linolenik asit (LNA, 18:3, ω -3, omega-3), ÇDYA'ların iki alt grubu olan ω -6 ve ω -3 yağ asitlerinin sentezini sağlar (Stanner 2000).

Linoleik ve α -linolenik yağ asitlerin hayvanlarda esansiyel olduğu ilk defa 1929 yılında yağsız diyetle beslenen farelerde gelişme geriliğinin saptandığı bir çalışma ile tespit edilmiştir (Burr ve Burr, 1929).

Büyük oranı karaciğerde olmak üzere uzun zincirli yağ asitlerinin sentezinde hem LA hem de LNA kullanılır. LNA, eikozapentaenoik asite (EPA) ve daha sonra da dokozahekzaenoik asite (DHA) dönüşür. Bu dönüşümün bebeklerde daha fazla olduğu düşünülmektedir. LA ise araşidonik asitin (AA) prekürsörüdür. LNA ve LA yağ asitleri arasında δ -4 ve δ -6 desatürazlar için bir yarışma söz konusudur ve ω -3 yağ asitlerinin bu enzimlere ilgisi daha fazladır (Wainwright 2001).

LNA'nın en önemli besinsel kaynağı soya yağı, keten tohumu yağı, ceviz yağı vs. bazı tohum yağları ile özellikle ceviz gibi sert kabuklu yemişlerdir. Ayrıca et ürünleri ve yeşil yapraklı sebzelerde de bulunmaktadır. LNA'nın uzun zincirli türevleri olan EPA ve DHA ise başlıca balık yağı ve somon, uskumru, çiroz gibi yağlı balıkların etlerinde bulunur (Stanner 2000).

Sebze, meyve, balık ve ceviz gibi esansiyel yağ asitlerini içeren besinlerin, bir dizi diyet takviyesi ile merkezi sinir sistemine multidisipliner etkileriyle indüklenebileceği belirtilmiştir. Balık, EPA ve DHA gibi uzun zincirli yağ asitlerini içerirken, ceviz gibi sert kabuklu yemişler LA, ALA gibi çoklu doymamış yağ asitlerini içermektedir (Willis ve ark. 2009).

Yetişkin beyninin kuru ağırlığının yaklaşık % 50-60'ını lipitler oluşturur. Beyin lipitlerinin yaklaşık %35'ini uzun zincirli ÇDYA içeren fosfolipitler oluşturur. Bu oluşumda yüzde olarak en fazla beyin yapısal ve biyolojik fonksiyonlarında önemli rol oynayan araşidonik asit (AA) ve DHA bulunur (Assisi ve ark. 2006).

Beyin uzun zincirli ÇDYA'ları diyetle doğrudan sağlayabileceği gibi prekürsörleri olan LA ve LNA dan da sentezleyebilir (Yehuda ve ark. 2002).

ÇDYA'ların beyin fonksiyonları üzerine olan etkileri incelenirken genellikle 6 grupta incelenebilir;

- a. Membran akışkanlığının modifikasyonu,
- b. Reseptörlerin afiniteleri ve sayılarının modifikasyonu,
- c. Nörotransmitterlerin yapımı ve aktivitelerinin modifikasyonu,
- d. Membrana bağlı enzimlerin modifikasyonu,
- e. İyon kanallarının fonksiyonlarının modifikasyonu,
- f. Nörotransmitterlerin aktivitelerinin kontrolü ve nöronal büyüme faktörlerinin sinyal iletimi üzerine olan etkilerinden bahsedilebilir (Yehuda ve ark. 2002).

Diyete oldukça duyarlı olan beyin lipidleri, membran yapısına direkt katılırlar. Ayrıca reseptörler ve enzimlerin aktivitelerini de etkilerler. Sinir hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması sırasında gerekli miktarda esansiyel lipidlerin bu hücreler tarafından alınması gerekir. Beynin gelişimi sürecinde, beyindeki ω -3 ile diyetteki ω -3 içeriği arasında doğrusal bir ilişki vardır. ω -3 içeriğindeki değişiklik, hem membranların hem de enzimlerin özelliklerini değiştirebilmektedir (Yehuda ve ark. 2002).

Sinir dokusunda, diyetteki LNA içeriğinin değişimi membran fosfolipid bileşimindeki yağ asitlerini etkilemektedir. Bu etkiler önemli fonksiyonel değişimlere neden olabilir; membran akışkanlığını değiştirebilir, hücre cevabını, iyon transportunu ve prostaglandin ile lökotrienlerin sentezini etkileyebilmektedir. Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetle beslenme nörotransmitter reseptörlerin cevabını değiştirmektedir. Ayrıca membran akışkanlığını azaltmaktadır (Yehuda ve ark. 2002).

Nörolojik hastalıkların tedavisinde ω -3 den zengin diyetler uygulanırken, ω -3 eksikliğinin ve/veya ω -6/ ω -3 oranındaki dengesizliğin Alzheimer, Şizofreni gibi psikolojik hastalıklara yol açabileceği gösterilmiştir (Assisi ve ark. 2006).

Beynin gri maddesindeki başlıca ÇDYA, DHA (22:6 ω -3)'dır. Kronik DHA uygulaması ile hipokampal CA1 bölgesinde nöronal hasara karşı koruma sağlandığı ve ayrıca geçici ön beyin iskemisinden kaynaklanan bilişsel fonksiyonlardaki bozulma azaltılmıştır. Serebral korteks ve hipokampüsdeki DHA/AA oranındaki artış referans hafıza ile ilişkili öğrenme kabiliyetinde gelişmeye sebep olduğu gösterilmiştir (Shuji Gamoh ve ark. 2001).

Bol miktarda DHA içeren diyet öğrenme kabiliyetini artırırken, DHA'nın eksikliğinde ise öğrenme bozuklukları ortaya çıkar. DHA, diğer yağ asitlerine göre beyin tarafından daha çok tercih edilir. Ayrıca beyindeki döngüsü çok hızlıdır (Horrocks ve Yeo, 1999).

Santral sinir sisteminde fonksiyonel öneme sahip bir diğer ÇDYA olan AA (20:4, ω -6) ω -6'dan sentezlenir. LA ve LNA'lar enzimatik dönüşüm için birbirleriyle yarışır. Bu iki yağ asidi tipinin diyetel alımlarındaki oran onların beyin üzerine olan biyolojik fonksiyonlarını etkiler. ω -6/ ω -3 optimal oranındaki sapma ratların uzamsal öğrenmelerini zorlaştırdığı özellikle de öğrenme ve hafıza performansını etkilediği bulunmuştur (Farkas ve ark. 2002).

Nöronal membranın bileşimi; iyonların, membranın iç ve dış duvarları arasındaki değişimine bağlı olan nöronal bilginin transferinin kontrolünde kritik bir role sahiptir. İyon değişiminin maksimum düzeyde gerçekleşebilmesi için membranın fiziksel durumunun optimal düzeyde olması gerekmektedir (ne çok akışkan ne de çok sıkı). Beyinde membran akışkanlığını değiştiren faktörler diyetel yağ asitleri özellikle de ÇDYA'lardır. ÇDYA'lar

sinaptozomal membranların akışkanlığını belirler, bu sayede nöronal ileti düzenlerler. Diyetsel lipidlerin ve esansiyel yağ asitlerinin membrana bağlı bazı enzimlerin aktivitelerini düzenledikleri dikkate değer bir bulgudur (Yehuda ve ark. 1999).

Beyin DHA yönünden zengin olması nedeniyle, lipid peroksidasyonunu artırarak beyinde hasar verici etkilere açık hale gelir. Beyin, katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) antioksidan enzimlerden ve glutatyon (GSH) gibi antioksidanlardan fakirdir. Bu nedenle zararlı etkiler hücrel peroksidasyona ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengeye bağlıdır. Kolesterol yönünden zengin diyetle yapılan bir çalışmada, DHA uygulaması ile antioksidatif savunma sistemini uyararak reaktif oksijene karşı koruma sağladığı ortaya konulmuştur (Hossain ve ark. 1999).

İnfanlarda beyin büyümesi ve fonksiyonel gelişimi için DHA esansiyel olduğu gibi aynı zamanda yetişkinlerde de normal beyin fonksiyonunun sağlanması için gereklidir. Diyete DHA'nın yüksek miktarda eklenmesi görme ve öğrenme yeteneğini artırırken, DHA eksikliği tersiyle ilişkilidir (Horrocks ve Yeo, 1999).

DHA merkezi sinir sisteminin temel bileşenidir ve mekanizması tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen bellek oluşumu için gerekli olabileceği düşünülmüştür. LTP, bellek oluşumunun ilk aşaması olduğu düşünülmektedir. Hipokampüsün CA1 bölgesinde ve neokortekste LTP, NMDA reseptörünün aktivasyonu ile uyarılır. AA'nın aktivitesi hipokampal sinapslarda LTP ekspresyonunun kontrolünde önemlidir (S. Gamoh ve ark. 1999).

Fosfolipitlerde; AA'nın DHA'ya oranı fosfolipit çeşidine göre değişiklik göstermektedir. AA tüm beyaz ve gri cevherde diffüz olarak dağılmış halde iken, DHA sinaptik membranlarda yoğundur. Beyinde ω -3 ve ω -6 arasındaki oranın değişmesi sonucu bilişsel ve davranışsal süreçlerin bozulduğu genel olarak kabul görmektedir. Beyinde apoptosis, desaturasyon-elongasyon, nöral büyüme, membran gen transkripsiyonu, prostaglandin formasyonu, membran eksitabilitesi, akışkanlığı ve plastisite gibi işlevlerini sürdürebilmeleri bu iki yağ asiti grubu gibi DHA ve AA'nın da spesifik olarak dengeli bir şekilde bulunması dayanmaktadır (Rapoport, 2003).

Membranlardaki iyon kanalları aracılığı ile elektrik yüklü atomların hücre içine giriş ve çıkışı sağlanır. Akson boyunca nöronal bilginin iletimi, aksonun içi ve dışı arasındaki iyon değişimine bağlıdır. Membran reseptörlerinin aktivasyonu ile ikinci hücre içi habercilerin oluşmasına ayrıca membran iyon kanallarında ve iyon transferinde değişikliklere yol açar. İyon kanalları ve esansiyel yağ asitleri arasındaki ilişkinin mekanizmasının açıklanabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olmasına rağmen bir çalışmada; esansiyel yağ asitlerinin kalsiyum, klor ve potasyum iyon kanallarını etkileyebildikleri rapor edilmiştir (Yehuda ve ark. 1999).

Ayrıca DHA'nın; Na⁺, Ca⁺² ve K⁺ iyon kanalları üzerine etkisinin olduğu ortaya konmuştur. Hipokampüste, sinaptik geçişleri ve LTP'yi; serebral kortekste NMDA aktivitelerini etkilediği ortaya konulmuştur (Salem ve ark. 2001).

Serbest esansiyel yağ asitlerinin, bilişsel ve biyokimyasal fonksiyonlardaki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için, serbest yağ asitlerinin düzeyi ile birlikte ω -3 ve ω -6 arasındaki oranda önemlidir. Her bir yağ asidi grubu diğer moleküllerle farklı etkileşimlere sahiptir. Örneğin; ω -3 yağ asidi dopamin seviyesini ve reseptörün yoğunluğunu artırır. AA, p450 metabolizmasında rol oynar. ω -3/ ω -6 oranı 1:4 oranında olduğunda öğrenme ve davranışsal fonksiyonlar üzerine faydalı etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür (Yehuda ve ark. 1999).

2.5. Hipokampüs

Gri bir cevher tabakası olan hipokampüs, yaklaşık 5-8 cm arasında değişen bir uzunluğa sahip olup, lateral ventrikülün alt boynuzunun tabanı boyunca uzanır. Hipokampüs ismi, Yunanca'daki hippos (at) ile kampi (kıvrım) kelimelerinden türetilmiş olmakla birlikte, şeklinin denizatına benzemesinden dolayı verilmiştir. Aynı zamanda, hipokampüsün dış yüzü koç boynuzuna benzediği için Cornu Ammonis olarak da adlandırılmıştır (Demirin 2008).

Hipokampüs, Cornu Ammonis'in baş harflerini temsilen CA olarak da ifade edilerek hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara ayrılmıştır. Bunlardan CA1 Subiculum'a, CA4 ise Gyrus Dentatus'a en yakın olan alandır (Demirin 2008).

2.5.1. Hipokampüsün Yapısı ve Fonksiyonları

Limbik Sistem, hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde önemli role sahiptir ve çok sayıda sinyali hipokampüsten alır. Hipokampüs, filogenetik olarak en eski beyin kısımlarındandır. Hipokampüse tüm duyularla ilişkili olarak, doğrudan ya da dolaylı çok sayıda afferent lif gelir. Bu duyuların hipokampüsü ayrılması forniks aracılığıyla olur. Forniks, miyelinli liflerden meydana gelir ve talamus, hipotalamus ve septal sahada sonlanır. Bu işleyiş hipokampüs ile subkortikal alanlar arasındaki çeşitli etkileşimlerin varlığını gösterir. Ayrıca subkortikal alanlar aracılığı ile hipokampüs, beyinde birçok bölge ile iletişim halindedir. Hipokampüs, 1948 yılına kadar sadece koku ile ilgili olduğu sanılıyordu, fakat bahsedilen bağlantıların fazla olması beyinin birçok fonksiyonunda da rol almaktadır. Koku, görme, işitme gibi hemen her türlü duyuşsal uyarı hipokampüsü aktive eder. Hipokampüs de ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller gönderir. Böylece, hipokampüs; limbik sistemi etkileyerek hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinden önce, davranışların şekillenmesine katkıda bulunur. Hipokampüsün şu fonksiyonlara da katıldığı kabul edilmektedir: Heyecanın kontrolü, serebral korteks üzerine olan retiküler aktivitenin ayarlanması ve iç organlara ait aktivitenin düzenlenmesidir (Songur ve ark. 2001).

2.5.2. Hipokampüsün Öğrenmedeki Rolü

Öğrenme ve hafıza, limbik sistem de dahil olmak üzere, santral sinir sisteminin birçok bölgeleri ile ilgili kompleks fonksiyonlardır. Yeni edinilen bilgilerin depolanmasında hipokampüsün önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hipokampüsü etkileyen lezyonu olan hastalarda kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüştürülemediği gözlenmiştir. Lezyonun sol hipokampüste olduğu durumlarda daha çok sözel hafıza etkilenirken, sağda olduğu durumlarda görsel hafıza etkilenmektedir (Taner 2007).

Hipokampüsün hafıza, özellikle de kısa süreli hafıza ile ilgili olduğu bilinmektedir. Yeni bilgilerin depolanma kapasitesi kısa süreli hafıza olarak ifade edilmektedir. Bu nedenle mekanizma ne olursa olsun sol ve sağ hipokampüs olmadan sembolik veya sözel uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün değildir (Songur ve ark. 2001).

Hipokampusun, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesine neden olan dürtüyü sağladığı ileri sürülmüştür. Yani bazı tip sinyalleri kalıcı deponun yer aldığı uzun

sürelî belleğin depo alanlarına taşır. Mekanizma ne olursa olsun, hipokampus olmadan, uzun süreli belleğin pekiştirilmesi mümkün olmamaktadır (Suzan 2013).

2.5.3. Hipokampüsün Lezyonları

Hipokampüsün uyarılması ile sakinlik, kızgınlık veya hiperseksualitenin herhangi biri ortaya çıkabilmektedir. Hafif uyarılmasında ise, uyarım bittikten sonra bile saniyelerce süren bir epileptik nöbet görülür. Bu nöbetler esnasında birey görme, dokunma, koku, işitme ve benzeri tarzda halüsinasyonlar tanımlar. Bu sırada bireyin bilinci yerindedir ve halüsinasyonların gerçek olmadığını bilir (Moser ve ark. 1995).

Alkolizm, tiamin eksikliği veya kronik malnutrisyon gibi metabolik veya enfarktüs, kanama veya cerrahi gibi mekanik nedenlerden dolayı, hipokampüsün iki taraflı lezyon meydana gelir. Bunun sonucunda yeni hatıraların kaydedilememesi ile ilgili bir amnezi durumuna Korsakoff Sendromu (Dismnezik Sendrom) adı verilir. Bu hastalar rahatsızlanmadan önce öğrendiği karmaşık işleri başarabilirken, yeni öğrenilmiş çok daha basit becerileri uygulayamazlar (Songur ve ark. 2001).

Yakın zamana kadar, hipokampüsteki hücre sayısının önemli ölçüde azalmasının yaşlılıkta görülen bunamaya yol açabileceği düşünülüyordu. Fakat son zamanlarda, hipokampüsteki hücre kaybı ile yaşlanma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ancak, Alzheimer hastalarının hipokampal CA1, CA2 ve CA3 alanlarına ait piramidal hücre sayısında bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Songur ve ark. 2001).

Hipokampüste meydana gelen lezyonlar sonucu ortaya çıkan davranış değişikliklerinden, kortikal ve duysal uyarılardan gelen bilgiyi kodlayamaması sorumlu tutulmuştur. Ayrıca hipokampüste nöbetlere bağlı olarak meydana gelen hücre ölümlerinin mekanizması, iyonotropik glutamat reseptör alt tipi olan NMDA ve intraselüler haberleşme ile nöron ölümüne sebep olan eksitotoksik mekanizma olarak açıklanmasına rağmen yine de nöron ölümünün mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Nöbetler, çoğu hipokampal nöronda hücrel onkojenik gen (c-fos) gibi bir genin ekspresyonuna sebep olur. c-fos tekrarlayan şiddetli nöbetlerle, ölmek üzere olan bazı hipokampal nöronlarda gecikmeli

olarak uyarılır. c-fos geni ekspresyonunun nöron ölümüne katkıda bulunabileceğini ileri sürülmektedir (Songur ve ark. 2001).

Bazı araştırmalarda B vitamini eksikliği ve alkolün, hipokampüsteki nöronlarda hasar meydana getirdiğini gösterilmiştir (Doruk ve Uzun, 1997).

2.6. Kognitif Fonksiyonlar; Öğrenme ve Hafıza

Bilişsel (kognitif) fonksiyonlar, bireyin analiz yeteneği ve gelen bilgiyi davranışı ile uyumlu bir şekilde kullanabilme yeteneğidir. Bir başka ifadeyle, bilişsel fonksiyonlar kişinin çevreden gelen bilgiyi alarak özümleme ve yine çevreye karşı etkili olarak kullanabilme kapasitesidir. Bu fonksiyonlar; bellek fonksiyonları ve oryantasyon da dahil olmak üzere, dikkat, algılama, soyutlama, hesaplama, yargılama, zeka kavramları, gerçeği değerlendirme yetileri kapsar (Biçer Gömceli ve Bilir, 2003).

Hayvanlar ve özellikle de insanlar davranışlarını deneyimlerine göre değiştirebilme yeteneğine sahiptirler. Fakat hayvanlar, insanlarda olduğu gibi öğrendiğini yeni nesillere aktaramazlar. İnsan öğrendiği bilgi ve becerileri sürekli geliştirerek bir sonraki nesle aktarır. Bu işlemin gerçekleşebilmesi için; öğrenme ve hafıza kavramlarından söz edilir. Öğrenme, deneyimlerden bilgi edinebilme, hafıza ise bu bilgiyi koruma ve saklamadır. Dolayısıyla, birbiri ile yakından ilişkili olan bu iki olay birlikte ele alınıp değerlendirilme yapılması gerekir.

2.6.1. Öğrenme ve Öğrenme Tipleri

Öğrenme; canlının çevresiyle etkileşimi sonucu deneyim kazanması veya deneyime dayalı olarak davranışını değiştirebilme yeteneği gibi farklı şekillerde tanımlanabilir. Nörofizyolojik açıdan öğrenme ise, beynin bilgileri alması ve bunların nöral ağlarda işlenmesi sonucunda nöronlarda yeni akson iplikçiklerinin oluşmasıdır. Yani her öğrenme sonucunda yeni sinaptik bağların oluşması anlamına gelmektedir.

Genel olarak öğrenme aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (İşgüzar 2010):

1. Nonasosiyatif Öğrenme

a. Habitüasyon (Alışkanlık)

b. Sensitizasyon (Duyarlılık)

2. Asosiyatif Öğrenme

a. Klasik Koşullanma

b. Enstrümental Koşullanma

3. Refleksif Öğrenme

2.6.1.1. Nonasosiyatif Öğrenme

Bu öğrenmede öğrenilen olay veya bilgilerin birbiriyle ilişkisi gerekli değildir. 2'ye ayrılır:

a) Habitüasyon (Alışkanlık): Nöral bir uyarının defalarca yinelenmesi ve uyarının önem taşımadığı basit bir öğrenme şeklidir. Bir uyarı ilk kez uygulandığında, canlı için bir tepki uyandırır. Bu uyarı yinelenen olursa, giderek daha az elektriksel cevap oluşturur. En sonunda denek uyarana alışır ve buna aldırış etmez.

b) Sensitizasyon (Duyarlılık): Uyarının kendisi önemlidir. Yinelenen uyarın, eğer hoş veya hoş olmayan bir başka uyarınla bir veya daha fazla birlikte verilirse daha büyük bir cevap meydana getirir. Çeşitli tür gürültüler arasında uyuyan annenin bebeği ağlayınca hemen uyanması buna örnektir. Birey ağı verici uyarınlara karşı daha çabuk cevap vermeyi öğrenir.

2.6.1.2. Asosiyatif öğrenme

İki farklı uyarın arasındaki ilişki öğrenilir. Asosiyatif öğrenmenin klasik örneği koşullu refleksdir. Koşullu bir refleks, önceden cevap oluşturmayan veya çok hafif bir cevap oluşturan bir dürtüye karşı, bu dürtünün, bu cevabı normal olarak uyandıran bir diğer dürtüyle tekrar tekrar eşleştirilmesiyle kazanılan bir refleks cevaptır.

a) Klasik koşullanma: Şartlı uyararla şartsız uyarana eşleştirilir ve şartlı uyarana cevap oluşturmada daha güçlü hale gelir. Klasik şartlanmada şartlı ve şartsız uyarının zamanlaması kritiktir. Şartlı uyarı mutlaka şartsız uyarıdan önce gelmelidir. İlk kez Pavlov tarafından yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

b) Enstrümental koşullanma: Assosiyatif öğrenmenin önemli bir yolu olup, bazen operant koşullanma olarak da ifade edilir. Hayvana, belli bir davranış, bir alet aracılığıyla ödül veya ceza öğeleri kullanılarak öğretilir. Örneğin hayvanın bir düğmeye her basışında kendisine yiyecek verilirse (ödül), düğmeye basmaya devam eder. Ancak her düğmeye basınca, acı duymakta ise (ceza), hayvan düğmeye basmaz. Enstrümental ve klasik koşullanma istenmeyen durumun düzeltilmesi bakımından kliniklerde uygulanır. Örneğin kronik alkoliklere, alkol ve emetikler birlikte uygulanarak onların alkol alımı ile birlikte bulantı ve kusma duyuları eşleştirilir ve alkolün bırakılması sağlanabilir (İşgüzar 2010).

Öğrenme yeteneği nöronal sistemlerin uyumlarını ve plastisitelerini (sinaptik gelişim ve değişimler) gerektirir. Bu plastisite ve sinaptik değişiklikler, onların anatomik bağlantılarına, protein sentezindeki değişimlere ve nörotransmitter sistemlerine bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca ikincil haberci sistemlerin aktivasyonu da öğrenmede etkilidir. Özellikle uzun süreli aktivasyonlarda işlevsel değişimler yanında, yapısal değişikliklerde meydana gelir. Özel yolların aktivasyonu ile hem hipokampus hem de serebellumda çeşitli sinaptik iletinin baskılanması veya güçlenmesi saatler, günler hatta daha uzun sürelerde gerçekleşir. Bu aktivitelerin ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmalar uzun süreli potansiyasyon (Long-term potentiation: LTP) ve uzun süreli depresyon (Long-term depression: LTD) olarak ifade edilir (Bliss ve Gardner-Medwin, 1973).

2.6.1.3. Refleksif Öğrenme

Bazı kişiler, sembolik ve sözel zekâ gerektirmeyen, fiziksel becerileri öğrenmede zorluk çekmezler. Örneğin bu kişiler, sadece fiziksel beceri gerektiren birçok spor dalını kolay bir şekilde öğrenebilirler.

2.6.2. Hafıza ve Hafıza Tipleri

Hafıza; geçmişte yaşananları zihinde saklama ve gerektiğinde parça parça veya bütünüyle bilinçli olarak hatırlayabilme yeteneğine bellek veya hafıza denir.

Fizyolojik olarak hafıza(bellek); eksplisit (net) ve implisit (gizli) olarak iki tipe ayrılabilir (Kandel 2000).

2.6.2.1. Eksplisit (Net) Hafıza

Deklaratif bellek veya tanıma belleği olarak da adlandırılan bu bellekte bilinç eşleniktir. Ayrıca bilinç, hipokampus ile beynin medial temporal loblarının diğer bölümlerinde depolamaya bağımlıdır. Eksplisit bellek iki alt gruba ayrılır. Bunlar:

a. Epizodik Hafıza (olaylara ait): Kişisel yaşantılarımızın depolandığı bölmedir. Bilgi ne zaman oluştuğu, nerede meydana geldiğine göre organize edilmiş imajlar halinde depolanır. Örneğin; gözünüzü kapatıp dün akşam ne yaptığınızı düşündüğünüzde; nerede, ne zaman ve ne yaptığınız bir film şeridi gibi zihninizde resimler halinde canlanması epizodik bellekte gerçekleşir.

b. Semantik Hafıza (sözcük, kural, dile ait): Bilgiyi hem görsel hem de sözel olarak kodlanmış ve birbirlerine bağlanmış olan ağlarda depolar.

2.6.2.2. İmplicit (Gizli) Hafıza

Bir kez kazanıldıktan sonra bilinçsiz ve kendiliğinden gerçekleşir hale geçen beceri ve alışkanlıkları kapsar. Buna varlığı anlaşılmayan veya refleksif bellek de denir. Bunun depolanması her zaman hipokampüste işlemeyi gerektirmez. Ayrıca bu bellek, daha önce karşılaşılmış olan sözcük veya cisimlerin tanınmasını kolaylaştıran durumu da içerir. İlk birkaç harfin söylenilmesi sonucu bir kelimenin daha kolay hatırlanması buna bir örnektir (Aydın 2007, Foa ve ark. 1997).

Belleğin, bilgiyi işleme ve yorumlamada farklı aşamalar kat ettiği bilinmektedir. Bunlar: kısa süreli bellek, orta uzun süreli bellek ve uzun süreli bellektir.

2.6.2.3. Kısa Süreli Hafıza

Bir bilginin, birkaç saniye veya birkaç dakika boyunca hatırlanabilmesidir. Aynı sinir sinyallerinin geçici bir devre içinde sürekli dolaşmasıyla kısa süreli belleğin oluştuğu düşünülmektedir. Kısa süreli belleğin mekanizması, kolaylaştırma (fasilitasyon) veya inhibisyon ile açıklanabilir. Sinapslarda bu olaylar, bir sonraki nöron üzerinde değil presinaptik uçlar üzerinde meydana gelir. Presinaptik uçlardan salgılanan

nörotransmitterler, saniyeler veya dakikalarca sürebilen fasilitasyon ya da inhibisyon sonucu kısa süreli bellek oluşur (Guyton 1985).

Kısa süreli bellek, sinaptik iletide artış meydana getiren sinaptik potansiyasyondur. Presinaptik uçtan bir impuls dizisi geçerken, presinaptik uç içine alınan Ca^{+2} miktarı ardı sıra gelen her impulsla biraz daha artar. İçeri giren Ca^{+2} miktarı endoplazmik retikulumun veya mitokondrilerin alabileceği miktarı aştığında, bu aşırı miktardaki Ca^{+2} sinapta nörotransmitter salgılanmasına neden olabilir. Bu da kısa süreli bellek için olası bir mekanizmadır (Guyton 1985).

Yakın zamanlarda yapılan araştırmalar kısa süreli belleğin, beyinde yeni sinapsların oluşması gibi yapısal değişikliklere bağlı olmadığını, beyindeki elektriksel ve kimyasal olaylara bağlı olduğunu ifade etmektedir (Hoiland 2003).

Eğitimde kısa süreli belleğin sınırlı kapasitesini en verimli biçimde kullanmak için bilgilerin parçalara bölünerek verilmesi, tekrar yapılması, bilginin belleğe kaydedilebilmesi için öğrenciye yeterli sürenin tanınması, önemli bilgilerin vurgulanması, kısa süreli belleğin etkin kullanımı için uygun stratejilerin kullanılması gerekmektedir (Banikowski 1999).

2.6.2.4. Orta Uzun Süreli Hafıza

Bilgiler ya da anıların dakikalarca veya haftalarca saklanabildiği bellek çeşididir. Bu belleğin presinaptik uçlarda ya da postsinaptik zarda yer alan geçici kimyasal veya fiziksel değişikliklerden veya her ikisinden kaynaklanabileceğini göstermiştir. Orta süreli bellekte saklanan bilgiler, sürekli hale getirilirse uzun süreli bellekte depolanır; sürekli hale getirilmezse zamanla kaybolur.

Moleküler mekanizma olarak bakıldığında, fasilitasyonun basamakları aşağıdaki gibi açıklanabilir (Guyton 1985).

1. Duysal ucun uyarılmasıyla birlikte fasilitatör ucun uyarılması sonucu, fasilitatör sinapta serotonin salgılanmasına yol açar.
2. Serotonin, presinaptik uçtaki serotonin reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler, zarın iç yüzeyinde bulunan adenilat siklaz enzimini aktive ederler. Bu da, presinaptik uç içinde siklik adenozin mono fosfat (cAMP) oluşumunu sağlar.

3. cAMP, presinaptik ucun içinde yer alan bir protein kinazı aktive eder. Protein kinaz, duysal uç zarı içindeki potasyum (K^+) kanallarının bir parçası olan bir proteini fosforile eder. Bu protein, söz konusu olan kanalları K^+ geçişine kapatır. Kanalların kapanması, birkaç dakika ya da birkaç hafta kadar sürebilir.
4. Aksiyon potansiyelinden dinlenme haline geçiş için presinaptik uçtan dışarıya K^+ akışı gereklidir. Zarın K^+ iletkenliğinin durdurulmuş olması, presinaptik uçtaki aksiyon potansiyelinin süresini uzatır.
5. Uzun süreli aksiyon potansiyelinin oluşması, kalsiyum (Ca^{+2}) kanallarının uzun sürelerle aktive edilmesine neden olur. Bu da duysal uca aşırı miktarda Ca^{+2} iyonu girmesine yol açar. Ca^{+2} iyonları da nörotransmitter salgılanmasında büyük bir artışa neden olur. Böylece sinaptik ileti kolaylaştırılmış olur (Koçyiğit 2008).

2.6.2.5. Uzun Süreli Hafıza

Bilgilerin yıllarca, bazen de yaşam boyu depolandığı bellek çeşididir. Uzun süreli bellekteki bilgiler ve anılar; çeşitli ilaçlarla veya travmalarla meydana gelen bozulmaya karşı belirgin şekilde dirençlidir. Sinyal iletiminde artma veya baskılanmaya yol açan sinapslardaki kimyasal değişiklikler yerine yapısal değişikliklerin sonucunda uzun süreli bellek oluşur. Uzun süreli belleğin gelişmesi sırasında, sinaps yapısında meydana gelen pek çok fiziksel değişiklik, elektron mikroskobu ile tespit edilmiştir. Uzun süreli belleğin gelişmesi, sinapsların sinyal iletimindeki duyarlılıklarını artıran fiziksel değişmelere bağlıdır. Bu belleğin oluşması sırasında, sinapsların iletim yetenekleri çeşitli yollardan artırılmış olur. Meydana gelen fiziksel değişiklikler aşağıdaki gibidir (Guyton 1985).

1. Presinaptik uç uyarıldığında, membranın özel boşaltma bölgelerinden sinaptik aralığa nörotransmitter salıverilir. Bellek oluşumu sürecinin ilk dakikalarından itibaren bu boşaltma bölgelerinin sayısında artış meydana gelir. Presinaptik membran, bir aksiyon potansiyeli ile uyarıldığında, boşaltma bölgelerindeki veziküllerden ekzositoz ile sinaptik aralığa salınan nörotransmitter miktarı artar.

2. Presinaptik uçta vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artışla birlikte nörotransmitter taşıyan veziküllerin sayısı da artar.

3. Yoğun çalışma sonucunda, presinaptik uçların sayısı bazen normal sayısının iki katından fazla artış görülür. Uç sayısının artmasıyla birlikte, sinaps sayısındaki artışı karşılamak üzere, bir sonraki nöronun dendritleri çoğalır.

4. Dendritlerin uyarılmasıyla spesifik proteinleri aktive eder ve nörona giren iyonların iletimini değiştirir. Bazı durumlarda dendritlerin uçları genişler ve daha güçlü sinyallerin iletilmesini sağlar (Koçyiğit 2008).

Bilginin hem görsel hem de sözel olarak depolanabildiği tersiyer belleğin en belirgin özellikleri ise; limitsiz kapasiteye sahip olması, depolanan bilgiler arasında güçlü bir bağlantılar ağı oluşturması ve uzun bir sürece sahip olmasıdır. Bilgilerin tersiyer belleğe aktarılması güç olmakla birlikte, bu bellekte depolanan bilgiler bir ömür boyu hatırlanabilir. Bir bilginin uzun süreli belleğe yerleştirilebilmesi için sık sık tekrar edilmesi gerekmektedir (Banikowski 1999).

Uzun süreli bellekte sözcükler genellikle işitildikleri sesleriyle birlikte değil, taşıdıkları anlamları ile saklanmaktadır. Bunun dışında uzun süreli bellekte ses, koku ve görüntülerin saklanması da mümkündür. Bir bilginin uzun süreli bellekte saklanması ancak beynimizdeki nöral bağlantılarda meydana gelen kalıcı fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerle mümkün olabilmektedir (Banikowski 1999).

Uzun süreli belleğin oluşumunda temel olay uzun süreli potansiyasyondur. Bir sinir yolu üst üste kısa süreli ve güçlü olmayan elektriksel darbelerle uyarıldıktan bir süre sonra, tek tek uyarılara daha yüksek genlikli yanıtlar vermeye başlarlar. Yani bu sinir yolu güçlenmiş potansiyalize olmuştur. Bir başka deyişle bir bilgi üst üste yinelenerek öğrenilmişse, sinir sisteminde kendisine bir yol açar. O bilgi ile ilgili bir uyarı geldiğinde, bilginin yolu belli ve açık olduğundan ve bu yol ilgili bilgileri de birbirine bağladığından, bilginin tümü birden hatırlanır. İlk yol oluşuktan sonra bilgi yeterince tekrarlanmaz ve pekiştirilmezse, bu yol kaybolur. Diğer bir deyişle nöronlar arasındaki bağlar zaman içinde kopar. Bu olaya unutmaya denir (Aydın 2007).

Uzun süreli hafıza, bilginin depolanma şekline bağlı olarak ikiye ayrılmaktadır:

a. Açık

b. Kapalı

Açık hafızada; kişiler, cisimler ve yerler birbirleriyle olan bağlantılarının hatırlanması söz konusudur. Açık hafızanın oluşumunda; kodlama, konsolidasyon, depolama ve geri çağırma olmak üzere dört aşama vardır. **Kodlama**; bilgi ile ilk kez karşılaşıldığında gösterilen öğrenme motivasyonu ve dikkatle bağlantılı olarak bilginin sınıflandırılmasıdır. **Konsolidasyon**; bilginin, uzun süreli depolanmasına uygun olacak şekilde değiştirilerek işlenmesidir. Genlerin ekspresyonunu ve yeni protein sentezini

gerektirir. **Depolama;** belleğin zaman içinde saklanması ve mekanizmasını içerir. Kısa süreli depolama kapasitesi çok sınırlı iken, uzun süreli depolama kapasitesi sınırsızdır. **Geri çağırma;** ise depolanan bilginin kullanılacağı zaman geri çağırılması işlemidir.

Kapalı hafıza tipik bir şekilde refleks olarak uygulanabilen motor ve algılama durumunda söz konusudur. Örnek olarak bireyin daha önce yazdığı bir kelimenin ilk harfini gördüğünde devamını hatırlaması verilebilir (Aydın 2007).

İnsanda hafıza dört karakteristik özellik gösterir.

a. Hafıza, basamaklar şeklinde oluşur ve devamlı bir değişimi görülür. Kısa süreli hafıza, orta uzun süreli hafıza, uzun süreli hafıza sırası takip edilir.

b. Kısa süreli hafıza, ilgili nöron gruplarında uyarı devreleri ile ilgilidir. Bunlar; yansıyan devre, presinaptik kolaylaştırma ve postsinaptik kolaylaştırma olarak sıralanabilir.

c. Uzun süreli hafıza, beyinde biyokimyasal değişimleri, fiziksel değişimleri ve nöronal devreler arasında integrasyonu temsil eder. Hafızayı kodlayan fiziksel değişiklikler serebral korteksin birden fazla değişik bölgelerinde yerleşiktir. Kortekste hafıza ile ilgili nöronal devreler, hipokampus ve limbik sistemin diğer yapılarındaki nöronal devrelerle etkileşirler. Sinapslarda kullanıma bağlı olarak mevcut sinapsların hipertrofisi, nöronların dendrit çapında ve dolayısıyla ileti hızında artış ve yeni sinapsların oluşumu gibi değişimler gözlenir. Uzun süreli hafızanın oluşumunda RNA sentezinde artış ve buna bağlı olarak protein sentezinde artış gibi biyokimyasal değişimler olur. Duysal impuls girişindeki artış, RNA sentezini ve protein sentezini artırdığı gibi, sinapslardaki modifikasyonu da etkiler. Böylece sinapsların gelişimini ve devamlılığını sağlar. Duysal impuls girişindeki azalma ise RNA sentezini dolayısıyla protein sentezini azaltır, nöronların yapısal ve biyokimyasal bütünlüğünü ve sinaptik bağlantıların bütünlüğünü bozar.

d. İçinde bulunduğumuz ana ait, birkaç dakika veya saat önce cereyan eden olaylara ait işlevsel hafıza veya uzak geçmişe ait olayların hatırlanmasında referans hafıza oluşumunda farklı nöronal mekanizmalar rol oynar (Küçük 2006).

2.7. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilme Yöntemleri

Hayvanlarda davranış deneylerinin yapılması (öğrenme, bellek, korku, anksiyete, duygusal durum gibi) insan beyninin nasıl çalıştığının, tepki verdiğinin ve insandaki

davranış bozukluklarının fizyopatolojisinin anlaşılmasında önemlidir. Çünkü farklı memeli gruplarında yapılan çalışmalar beynin temel morfolojik ve işlevsel yapılarındaki benzerlikleri ortaya koymaktadır. Bu yüzden, hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, insanlar için de yorumlanabilmektedir. Davranış deneylerinde genellikle kullanılan deney hayvanları sıçan ve maymundur (Kesner ve Hopkins, 2006).

Sıçanların bilişsel ve lökomotor fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli hayvan davranış deneyi modelleri bulunmaktadır. Bu modeller ile sıçanlarda anksiyete, otonom fonksiyonlar, öğrenme ve hafıza gibi pek çok özelliğin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Günümüzde teknolojinin gelişmesi ile birlikte bu modeller daha ideal ölçütlerde yapılabilmektedir (Kesner ve Hopkins, 2006).

Bu deney modellerinde sıçanların cinsiyete göre farklı davranışlar sergilediği tespit edilmiştir. Özellikle, mekânsal (spasyal) öğrenmenin değerlendirilmesinde erkek cinsiyetin daha uygun olduğu saptanmıştır. Bu durumun hipokampus gelişimdeki farklılık ve hormonal farktan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Özellikle, östrojenin öğrenme ve hafızayı etkilediği gösterilmiştir (Aydın ve ark. 2008).

Bu nedenle son yıllarda yapılan pek çok çalışmada bu nedenle erkek sıçan kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda erkek sıçan kullandık.

Hayvan deneylerinde kullanılan belli başlı davranış testleri şunlardır;

1. Pasif Kaçınma Testi (Passive Avoidance Test) (Sara ve ark. 1975).
2. Vogel Zıtlasma Testi (Vogel Conflict Test) (Vogel ve ark. 1971).
3. Merdiven Testi (Staircase Test) (Hayward 1970).
4. Sıcak Tabaka Testi (Hot Plate Test) (Woolfe ve McDonald, 1944).
5. Açık Alan Düzeneği (Open Field Area) (Stefanova 1976).
6. Ayak Şoku Testi (Foot Shock Test) (Askew 1962).
7. Savunmaya Yönelik Gömme Testi (Defensive Burying Test) (Beninger ve ark. 1980).
8. Mekânsal Bellek Testleri
 - a. Labirentler (Y Maze, 12-Arm Radial Maze) (Buresová 1980).
 - b. Barnes Labirenti (Barnes Maze) (Barnes ve ark. 1966).
 - c. Yükseltilmiş Radyal Labirent (Elevated Plus Maze) (Pellow ve ark. 1985).

- d. Döner Arena (Rotating Arena) (Schenk ve ark. 1990).
- e. Morris Su Tankı (Morris Water Maze) (Morris 1984).

2.7.1. Morris Su Tankı (Morris water maze) (MWM)

Mekânsal öğrenmenin test edildiği çok çeşitli yöntemler vardır. Morris yüzme testi spasyal öğrenmenin test edilmesinde kullanılan en güvenilir yöntemlerden birisidir. Morris Su Tankı (MWM), 1984 yılında Richard G. Morris tarafından tasarlanmıştır (Morris 1984).

Sıçan ve fare gibi küçük kemirgenlerde hipokampusa bağlı mekânsal (uzaysal, spasyal) öğrenme ve bellek araştırmaları için günümüzde çok yaygın olarak kullanılan testtir. Ayrıca kemirgenlerde bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi ve olası tedavilerin uygulanması sonucu meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan en geçerli yöntemlerden biridir (D’Hooge ve Deyn, 2001).

Daha sonra çeşitli çalışmalarda bu test modifiye edilerek çalışmalarda kullanılmıştır. Zaman içerisinde Morris labirenti, Morris yüzme havuzu, spasyal navigasyon, yüzme labirenti gibi isimler de almıştır. Ancak günümüzde en yaygın kullanılanı Morris yüzme testidir (D’Hooge ve Deyn, 2001).

MWM testi, içi opaklaştırılmış suyla dolu yuvarlak bir havuzun içerisine bırakılan deney hayvanının, etrafındaki ipuçlarını kullanarak platformu bulması ve bu sayede su içerisinde kalmaktan kurtulması esasına dayanır (Ferguson ve Cada 2004, Morris 1984, Schimanski ve Nguyen, 2004).

Su sıcaklığının, hayvanın vücut sıcaklığına yakın olması gerekir, çünkü sıcaklığın azalması hipotermiye, sıcaklığın artması ise hayvanın hareketlerinin azalmasına neden olur. Hayvanın platformu görmesini engellemek için suyun opaklaştırılması gerekir. Deneyin amacına göre platform gizli ya da görünür olarak kullanılır. Gizli platform kullanılırsa, suyun 1-2 cm altına konular, hayvandan çevresindeki ipuçlarından faydalanarak yön bulması, platformun yerini öğrenmesi beklenir. Görünür platform ise ya platform suyun 1-2 cm üzerine çıkarılır ya da platformun üzerine konulan bir bayrakla belirlenir. Böylece görsel ve motor aktivite değerlendirilir (Kanit ve ark. 1998; Lalonde Qian ve ark. 2003, Pavel ve Krejč, 2003, Schimanski ve Nguyen, 2004).

Deneysel çalışmalar planlanırken ya da sonuçlar analiz edilirken; kullanılacak olan laboratuvar hayvanının fiziksel gelişimi, türü, yaşı, cinsi, tankın boyutu, deney protokolü, strese ya da enfeksiyona maruz kalışı gibi çeşitli faktörlerin yüzme hızını etkileyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle platformunun ve havuzun büyüklüğü belirlenirken, platformu bulmanın çok zor ya da çok kolay olmayacağı şekilde bir planlama yapılmalıdır (D’Hooge ve Deyn, 2001, Miyagawa ve ark. 1998).

Bu deney modeli ile öğrenme, yakın hafıza ve uzak hafıza gibi kognitif fonksiyonlar değerlendirilebilir (Nicholas ve ark. 2006, Rojas ve ark. 2013, Szyndler ve ark. 2006).

Morris yüzme testi laboratuvar hayvanlarından özellikle kemirgenlerde nörokognitif bozuklukların test edilmesinde kullanılan bir yöntemdir (D’Hooge ve Deyn, 2001). Sıçanlarda MWM testi, özellikle hipokampüste meydana gelen lezyonların etkilerine duyarlıdır (Morris 1984).

Mekansal öğrenme, hipokampal lezyonun boyutuyla ilişkili olarak değişmektedir ve dorsal hipokampal lezyonların, ventral olanlardan daha fazla etkilendiğini rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (Moser ve ark. 1993, Moser ve ark. 1995).

Yapılan bir çalışmada, ibotenik asitin mikroenjeksiyonu ile hipokampal lezyon meydana gelen sıçanlarda, mekânsal öğrenmede bozulmalar gözlenirken, mekânsal olmayan konfigüral öğrenmeyi geliştiren kanıtlar bulunmuştur (Gallagher ve Holland 1992).

MWM testinde, gizli platformu bulma sürecinde gerçekleşen mekânsal öğrenmenin birincil yeri hipokampüstür (Poucet ve ark. 2000).

Depolama ve pekiştirmede olduğu gibi uzaysal bilginin alınması ve kazanılması için hipokampus önemli bir konuma sahiptir. AMPA / Kainat antagonisti kullanılarak yapılan bir çalışmada, geri dönüşümlü hipokampus inaktivasyonunun ciddi bir şekilde sıçanlarda MWM test performansını olumsuz etkilediği bulunmuştur (Riedel ve ark. 1999).

MWM testi ile hem çalışan hafıza hem de referans hafıza test edilir. Referans hafıza, tekrarlanan denemeler sonucunda hafızada kalan sabit bilgilerdir. Çalışan hafızada ise tekrarlara gerek yoktur. Örneğin; hayvanın belli bir kadranda sabit duran platformu

bulması referans hafızayı test ederken, platformun yeri her gün değiştirilerek aynı deney tekrarlanırsa çalışan hafıza da test edilmiş olur (Van Groen ve ark. 2002).

MWM testi; genellikle kemirgenlerin bozulan performanslarını değerlendirmek için kullanılan bir yöntem olup, özellikle de mekânsal çalışan hafıza performansları ölçülür. Bu motor ve kognitif bozukluklar, nöronal fonksiyonların bozulmasına, sinaptik plastisite değişiklikler dahil olmak üzere, azalmış membran akışkanlığına, DNA’da, proteinlerde ve lipidlerde artmış oksidatif hasara bağlı olabilir. Meydana gelen motor ve kognitif bozukluklara diyetle müdahale edilebilir (Willis ve ark. 2009).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Bakım ve Beslenmeleri

Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen sıçanlar kullanılarak gerçekleştirildi. Ortalama 200-240 gr ağırlığında 48 adet Albino Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Adaptasyon süresi için iki hafta beklendi. Tüm gruplar 12 saat karanlık/12 aydınlık saat siklusunda, klima kontrollü odada, %60 nemde ve $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta barındırıldı. Hayvanların beslenmesinde ad libitum standart pellet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı.

3.2. Deney Düzenegi

Bu çalışma düzeneginde Boğma rakı ve cevizin öğrenme ve hafıza üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla; gruplar randomize olarak her grupta 12 hayvan olmak üzere 4 gruba bölünerek, deney sonuna kadar dörderli kafeslerde tutuldu. İlk grup kontrol grubu olarak belirlendi ve bu hayvanlara standart yem ve şehir içme suyu ad libitum olarak verildi. İkinci gruba sadece yemleri ile birlikte ceviz (10 g/kg/gün), üçüncü gruba da sadece sularına Boğma rakı (30% v/v, 9.2 ml/kg/gün) eklenmiştir. Dördüncü gruba ise yemlerine ceviz (10 g/kg/gün) ve sularına Boğma rakı (30% v/v, 9.2 ml/kg/gün) eklenerek verilmiştir. Çalışma 4 hafta sonunda tamamlanmıştır.

Gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

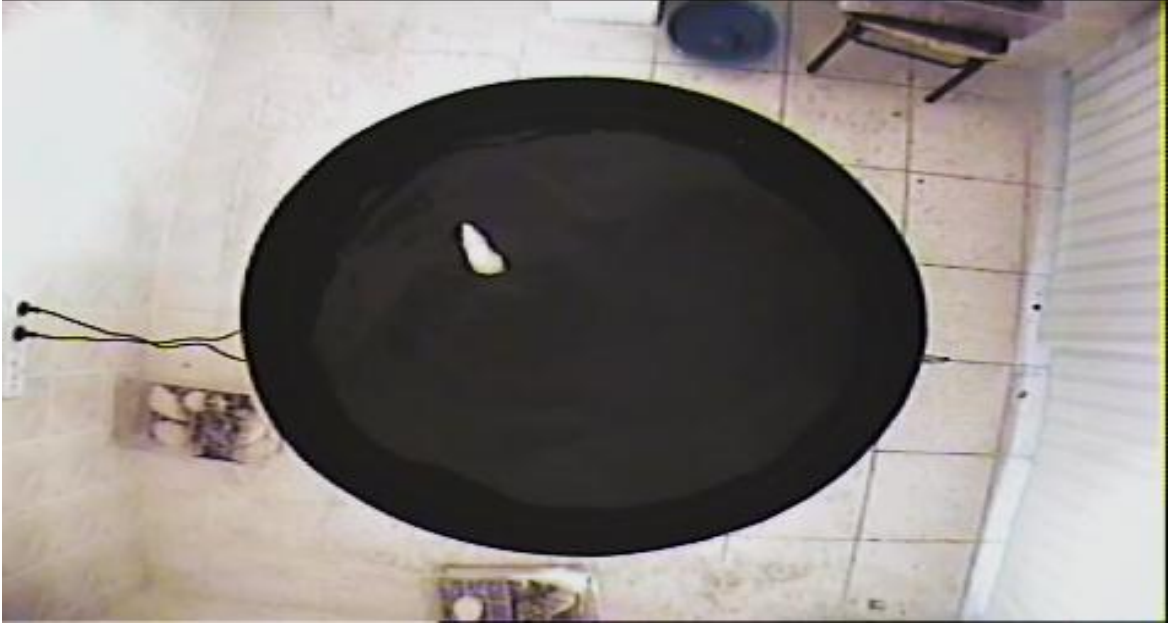
- 1. Grup:** Kontrol Grubu
- 2. Grup:** Ceviz Grubu
- 3. Grup:** Boğma Rakı Grubu
- 4. Grup:** Boğma Rakı + Ceviz Grubu

Uygulamalardan sonra tüm hayvanlar öğrenme-hafıza performansı ölçümü için MWM testine tabi tutulmuşlardır.

3.3. Morris Water Maze Testi (Morris'in su tankı testi)

MWM testi; fare ve sıçan gibi kemirgenlerde yaygın olarak kullanılan bir öğrenme ve bellek testidir. Kullanılan su tankı dairesel olup, 60 cm yüksekliğinde, 120 cm çapında galvanizlidir. Su tankı 30 cm kadar su ile dolduruldu. Daha sonra sıçanları boyamayan, sadece suyu boyayabilme özelliğine sahip, toksik olmayan, siyah boya aracılığıyla (hayvanlar ile zıt renkte olacak şekilde) su boyandı. Böylece su yüzeyinden 2 cm altta kalacak şekilde, 10 cm çapındaki platformun sıçanlar tarafından görünmesi engellendi. Platform yüzeyi, sıçanların düşme tehlikesi yaşamadan, kendilerini güvende hissetmeleri ve kolayca çıkabilmeleri için lifli yapıda bir kumaş ile kaplandı. Tankın yerleştirildiği konum, platformun yeri deney süresince sabit tutuldu. Suyun ısısı 24 ± 2 °C de sabit tutularak, sıçanlarda stres oluşumu engellendi. Ayrıca sıçanlar, buldukları yerin uzaysal konumunu algılayabilmeleri için odanın üç noktasına görsel olarak yer belirleyebilmek için üç boyutlu olarak farklı renkte balonlar (visual cues) asıldı. Odanın aydınlatılması, su tankının etrafına konulan, doğrudan kameraya yansımayaacak şekilde yerleştirilen lambalar aracılığıyla sağlandı. Su tankının alanı, kullanılan program (Noldus, Hollanda) aracılığı ile kameraya tanıtıldı. Bu program aracılığıyla, dört eşit parçaya ayrılan tankın bir çeyreği, hedef kadrana olarak belirlenmiştir. Hedef kadranın ortasına tank duvarından 30 cm uzaklıkta olacak şekilde platform bırakıldı. Program ve kamera aracılığıyla sıçanlar sırayla aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi başlama noktalarının (Çizelge 3.1) birinden bırakıldı. Yüzerek platformu bulmaları için 60 saniye (sn) zaman verildi. Platformu bulunca 30 sn platform üzerinde dinlenmelerine izin verildikten sonra sıçanlar alınıp, ayrı bir kafeste 30 sn bekletildi. Farklı bir başlangıç noktasından tekrar MWM su tankına bırakılarak, her hayvan için aynı işlem 4 kez tekrarlanarak hedef kadrana ilk geçiş sn'leri, izledikleri yol ve platformu bulma süreleri gibi parametreler program sayesinde kaydedildi. 60 sn içinde platformu bulamayan sıçan alınıp platformun üzerine bırakıldı ve 30 sn platform üzerinde kalması sağlandı. Her hayvan için 5 gün süreyle aynı denemeler yapıldı. Deneyin başından sonuna kadar odada hiçbir eşyanın yeri (perde, ışık vs.) değiştirilmedi. Deney hep aynı kişi tarafından gerçekleştirildi, parfüm, kıyafet vs. değişikliği yapılmadı. Hayvanın çevre ipuçlarını kullanarak platform ve çevre arasında ilişki kurması sağlanarak platformun yerini bulması sağlandı. Boğma rakı uygulaması yapıldığı için; sıçanların görmede problem olup olmadığı kontrol etmek amacıyla deneme öncesindeki gün de test uygulandı. Deneme testinde, havuz çok az boyanarak kameraya ışığın yansıması engellendi. Platform

su tankının merkezine yerleştirilerek gerçekleştirildi. Sıçanların kör olmadıkları tespit edildikten sonra teste geçildi. Belleğin pekiştirilme işlemini test etmek için 5 günlük testten 24 saat sonra prob testi uygulandı (Bromley-brits ve ark. 2011, Graziano ve ark. 2003, Nunez 2008).



Şekil 3.1. Morris su tankı

Bu testte platform tanktan alındı ve denekler, daha önce hiç bırakılmadıkları bir noktadan suya bırakıldı. Kuzey Doğu (KD) yönünden suya bırakılan sıçanlar, 1 dk boyunca daha önceki günlerde Güney Batı (GB) yönünde yerleştirilen platformun etrafında dolaşması beklenildi. Denekler doğal olarak platformun önceden buldukları tankın dörtte birlik kısmında daha çok arama yapmaları beklendi. Bu süre belleğin pekiştirilmesini ölçer.

Çizelge 3.1 MWM testinde uzaysal öğrenme denemelerinde sıçanların suya bırakılma noktaları

Günler	1. Deneme	2.Deneme	3.Deneme	4.Deneme
1. Gün	K	D	GD	KB
2. Gün	GD	K	KB	D
3. Gün	KB	GD	D	K
4. Gün	D	KB	K	GD
5. Gün	K	GD	D	KB
6. Gün (Prob Testi)	KD			

MWM Testinde Bakılan Parametreler

1. Platform bulma süresi
2. Katedilen toplam yol
3. Ortalama hız
4. Hedef kadrana ilk geçiş zamanı (sn)
5. Hedef kadranda bulunma yüzdesi (%)
6. Prob testi

Öğrenme testleri tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edildi.

3.4 Verilerin Değerlendirilmesi

İstatiksel değerlendirme; SPSS, v15.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımının normal olduğu durumlarda One-Way ANOVA testi kullanıldı ve Post Hoc analizi Tukey testi ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı ve Post Hoc analizi Mann Whitney-U testi kullanılarak değerlendirildi ve gruplar arası karşılaştırmalar analiz edildi. Ayrıca grubun kendi arasındaki karşılaştırmaları için tekrarlı ölçümler varyans analizi (TÖ-ANOVA) ve Post Hoc Wilcoxon Testi ile yapıldı. Tüm hesaplamalarda $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul izni: Yürütülecek proje ile ilgili olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2014-02/2 nolu karar sayısı ile oy birliğiyle onay almıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hayvanların Platform Bulma Süresi (sn, Ort±SH)

Hayvanların platform bulma süreleri incelendiğinde; Kontrol grubunda, 2. gün ilk güne göre anlamlı olarak azaldı ($p<0.01$). Aynı zamanda 3, 4, ve 5. günlerde anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Ceviz grubunda 2, 3, 4 ve 5. günler ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.01$). Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grup, ilk güne göre kıyaslandığında 2. ve 4. günlerde anlamlı azalma ($p<0.01$) tespit edilirken; 3. gün ($p<0.05$) ve 5. gün ($p<0.001$) ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak azalma saptandı. Boğma Rakı grubunda ise, 1. güne göre diğer günlerde anlamlı fark bulunmadı.

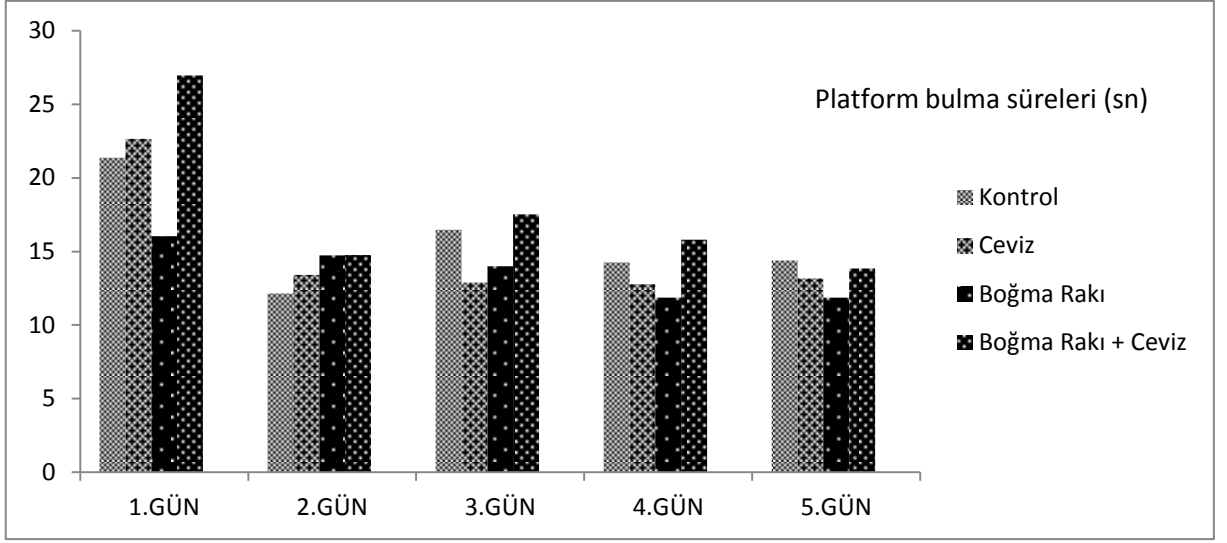
Gruplar Boğma Rakıya göre kıyaslandığında; 1. gün Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grupta anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.01$). Kontrol ve Ceviz gruplarında anlamlı fark bulunmadı.

Çizelge 4.1. Platform bulma sürelerinin günlere göre kıyaslanması (sn, Ort±SH)

Grup	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün
Kontrol	21,35±2,55	12,15±1,21 ^a	16,46±1,92 ^b	14,24±2,72 ^b	14,37±2,04 ^b
Ceviz	22,65±2,98	13,40±1,75 ^a	12,87±1,66 ^a	12,78±2,03 ^a	13,17±1,57 ^a
Boğma Rakı	16,04±1,62	14,72±3,03	13,98±2,69	11,86±2,40	11,85±2,31
Boğma Rakı + Ceviz	26,95±2,67 ^d	14,76±2,35 ^a	17,51±3,79 ^b	15,79±2,20 ^a	13,84±1,83 ^c

^a: $p < 0.01$, ^b: $p < 0.05$, ^c: $p < 0.001$, 1. güne göre (grup içi);

^d: $p < 0.01$, Boğma Rakıya göre (gruplar arası).



Şekil 4.1. Platform bulma süreleri

4.2. Hayvanların Platform Bulma Süresince Kat Ettiği Toplam Yol (cm, Ort±SH)

Hayvanların platform bulma süresince kat ettiği toplam yol incelendiğinde; Kontrol grubunda, 2. gün ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak azalma bulundu ($p<0.01$). Aynı zamanda 3, 4 ve 5. günlerde ilk güne göre anlamlı olarak azalma görüldü ($p<0.05$). Ceviz grubunda 2, 3, 4 ve 5. günlerde ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p<0.01$). Boğma rakı verilen grupta, 5. gün ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak azalma ($p<0.05$) bulunurken; 2., 3., ve 4. günlerde anlamlı fark bulunmadı. Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grupta, 2, 3 ve 4. günler ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.01$). Aynı zamanda 5. gün ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p<0.001$).

Gruplar Kontrole göre kıyaslandığında; Boğma Rakı verilen grupta 1. ve 5. günlerde anlamlı azalma ($p<0.05$) bulunurken; 2., 3. ve 4. günlerde anlamlı fark bulunmadı. Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grupta ise 1. günde anlamlı olarak artış ($p<0.01$) tespit edilirken; diğer günlerde anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar Boğma Rakıya göre kıyaslandığında; 1. günde Kontrol grubunda ($p<0.05$), Ceviz grubunda ($p<0.01$) ve Boğma Rakıyla birlikte Cevizin verildiği grupta ($p<0.001$) anlamlı olarak artış bulunurken diğer günlerde anlamlı fark bulunmadı.

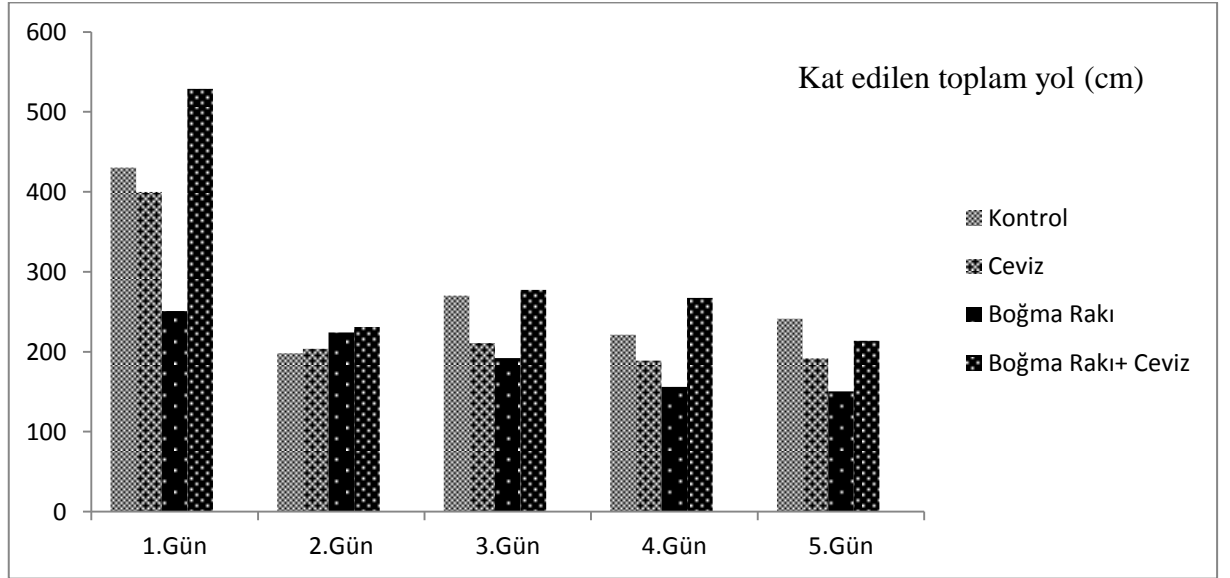
Çizelge 4.2. Platform bulma süresince alınan yol uzunlukları (cm, Ort±SH)

Grup	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün
Kontrol	430,5±76,09 ^f	198,3±27,13 ^a	270,2±58,89 ^b	221,5±37,11 ^b	241,6±56,31 ^b
Ceviz	399,9±55,11 ^g	204,0±32,93 ^a	210,9±30,11 ^a	188,9±32,94 ^a	192,0±36,20 ^a
Boğma Rakı	251,0±30,49 ^d	224,1±52,49	192,3±39,35	156,2±28,98	150,6±28,06 ^{b,d}
Boğma Rakı + Ceviz	528,8±78,77 ^{e,h}	231,0±37,94 ^a	277,7±58,41 ^a	267,4±41,68 ^a	213,7±31,04 ^c

^a: p < 0.01, ^b: p<0.05, ^c: p<0.001, 1. güne göre (grup içi);

^d: p<0.05, ^e: p<0.01, Kontrole göre (gruplar arası);

^f: p<0.05, ^g: p<0.01, ^h: p<0.001, Boğma Rakıya göre (gruplar arası).



Şekil 4.2. Grupların kat ettikleri toplam yol

4.3. Hayvanların Platform Bulma Sürecinde Ortalama Hızları (Cm/Sn, Ort±SH)

Hayvanların platform bulma esnasında aldıkları yolun, platform bulma zamanına oranı ile elde edilen hız ortalamaları incelenmiştir. Kontrol grubu, ilk güne göre kıyaslandığında 2. ve 3. günde anlamlı fark bulunmazken; 4. ve 5. günlerde hızın anlamlı olarak azaldığı bulundu (p<0.05). Ceviz grubu, ilk güne göre 2. günde daha az (p<0.05), 4. ve 5. günlerde daha fazla (p<0.01) azalma olduğu tespit edilirken; 3. gün anlamlı fark bulunamadı. Boğma rakı grubu, ilk güne göre 2. gün anlamlı fark bulunmazken, 3.

gündeki hızın anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.05$). Aynı zamanda 4. ve 5. günlerde daha fazla ($p<0.01$) azalma olduğu tespit edildi. Boğma rakı ve Ceviz birlikte verilen grupta ise ilk güne göre 3. ve 4. günlerde anlamlı fark bulunmazken; 2. ve 5. günlerde hızın anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.05$).

Gruplar Kontrol grubuna göre kıyaslandığında; ilk gün Boğma rakı verilen grupta anlamlı azalma bulundu ($p<0.01$) ve 5. gün daha az ($p<0.05$) azalma olduğu tespit edilirken; 2., 3. ve 4. günlerdeki azalma anlamlı değildi. Ceviz ve boğma rakıyla birlikte ceviz verilen grup, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır.

Gruplar Boğma rakı grubuna göre kıyaslandığında; 1. ve 4. günlerde Boğma rakıyla birlikte Ceviz verilen grupta ortalama hız daha yüksek bulundu ($p<0.01$) ve 5. günde ise daha az ($p<0.05$) artış olduğu tespit edilirken; 2 ve 3. günlerde artış anlamlı değildi. Kontrol ve Ceviz gruplarında ise anlamlı fark bulunamamıştır.

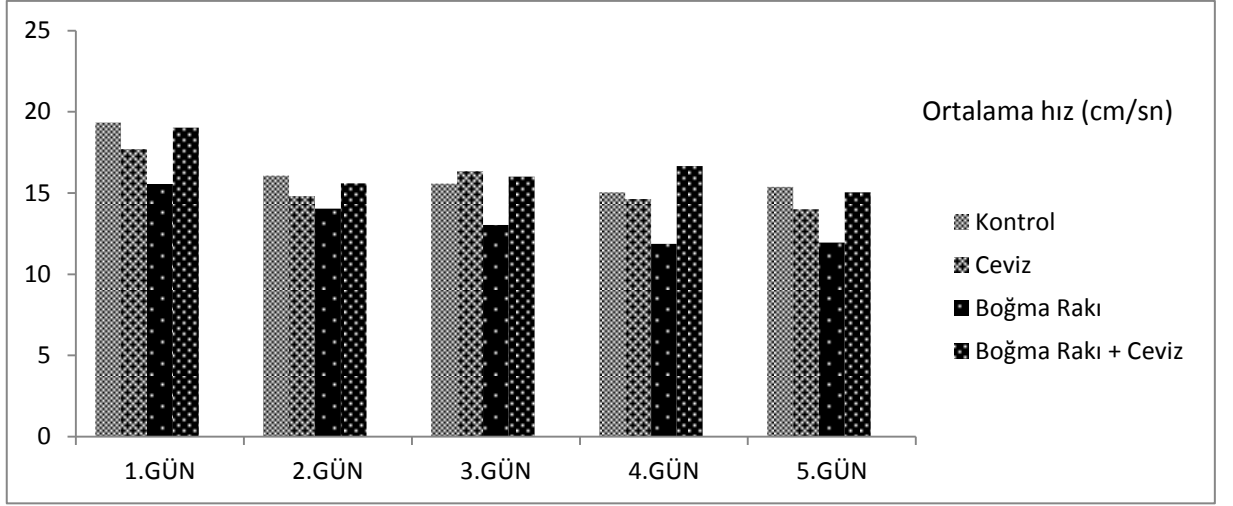
Çizelge 4.3. Hayvanların platform bulma sürecinde ortalama hızları (cm/sn, Ort±SH)

Grup	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün
Kontrol	19,34±1,19	16,07±1,18	15,57±1,51	15,04±1,79 ^a	15,37±1,14 ^a
Ceviz	17,70±0,64	14,80±0,90 ^a	16,34±1,05	14,63±0,78 ^b	14,00±1,08 ^b
Boğma Rakı	15,55±0,59 ^c	14,03±0,90	13,03±0,99 ^a	11,87±1,01 ^b	11,94±0,80 ^{b,d}
Boğma Rakı + Ceviz	19,01±0,89 ^e	15,59±1,03 ^a	16,00±1,19	16,66±0,89 ^e	15,04±1,19 ^{a,f}

^a: $P<0.05$, ^b: $p<0.01$, 1. güne göre (grup içi);

^c: $p<0.01$, ^d: $p<0.05$, Kontrole göre (gruplar arası);

^e: $p<0.01$, ^f: $p<0.05$, Boğma Rakıya göre (gruplar arası).



Şekil 4.3. Grupların ortalama hızları

4.4. Hayvanların Platform Bulma Sürecinde Hedef Kadrana İlk Geçiş Saniyesi (Sn, Ort±SH)

Hayvanların platform bulma sürecinde hedef kadrana ilk geçiş saniyeleri incelendiğinde; Kontrol grubunda 2., 3. ve 4. günler ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı fark bulunmazken; 5. gün anlamlı azalma ($p<0.01$) gözlemlendi. Ceviz grubunda 2. günde ilk güne göre anlamlı azalma görüldü ($p<0.01$) ve diğer günlerde anlamlı fark bulunmadı. Boğma rakı grubunda 2. ve 4. gün ilk güne göre kıyaslandığında anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.01$). Fakat 3. ve 5. günlerde anlamlı fark bulunmadı. Boğma rakıyla birlikte ceviz verilen grupta ilk güne göre kıyaslandığında 2. günde ($p<0.01$) ve 3. günde ($p<0.05$) anlamlı azalma görülürken diğer günlerde anlamlı fark bulunmadı.

Ceviz grubunda, 5. gün 2. güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak artış belirlendi ($p<0.05$). Boğma rakıyla birlikte ceviz verilen grupta, 5. gün 2. güne göre kıyaslandığında anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0.05$). Kontrol grubu ve Boğma Rakı grupları 2. güne göre kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar Kontrol grubuna göre kıyaslandığında; 4. Gün Boğma rakı verilen grupta anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p<0.01$). Ceviz ve Boğma rakıyla birlikte Ceviz verilen grupta anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar Boğma rakı grubuna göre kıyaslandığında; 4. Gün Boğma rakı ve Ceviz birlikte verilen grupta anlamlı olarak artış belirlendi ($p<0.01$). Kontrol ve Ceviz gruplarında anlamlı fark bulunmadı.

Çizelge 4.4. Platform bulma sürecinde hedef kadrana ilk geçiş saniyesi (sn, Ort±SH)

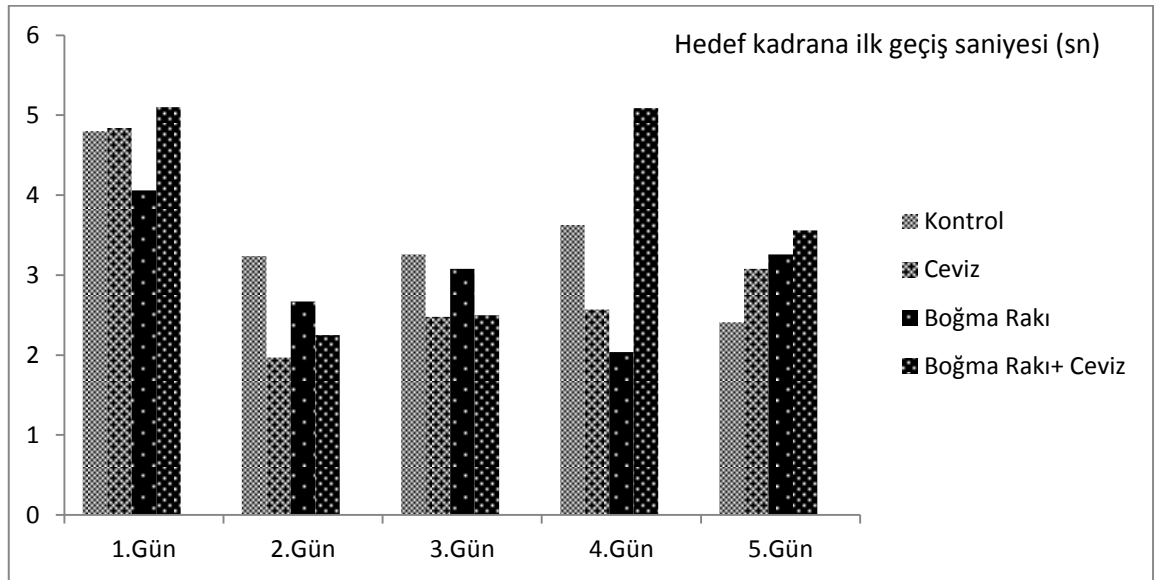
Grup	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün
Kontrol	4,80±0,51	3,24±0,66	3,26±,65	3,63±0,57	2,41±0,45 ^a
Ceviz	4,84±1,08	1,97±0,32 ^a	2,48±0,47	2,57±0,53	3,08±0,25 ^c
Boğma Rakı	4,06±0,51	2,67±0,44 ^a	3,08±0,56	2,04±0,53 ^{a,d}	3,26±0,38
Boğma Rakı +Ceviz	5,10±0,80	2,25±0,41 ^a	2,50±0,38 ^b	5,09±1,30 ^e	3,56±0,40 ^c

^a: p < 0.01, ^b: p<0.05, 1. güne göre (grup içi);

^c: p<0.05, 2. güne göre (grup içi);

^d: p < 0.01, Kontrole göre (gruplar arası);

^e: p < 0.01, Boğma Rakıya göre (gruplar arası).



Şekil 4.4. Grupların hedef kadrana ilk geçiş saniyesi

4.5. Hayvanların Platform Bulma Sürecinde Hedef Kadranda Bulunma Yüzdesi (% , Ort±SH)

Hayvanların platform bulma sürecinde hedef kadranda bulunma yüzdeleri incelendiğinde; Kontrol grubunda 4. gün ilk güne göre anlamlı olarak artma ($p<0.05$) gözlenirken, 5. günde ise daha da fazla ($p<0.01$) bir artış olduğu tespit edildi. 2. ve 3. günlerde anlamlı fark bulunmadı. Boğma rakı grubunda ilk güne göre 4. ve 5. günlerde anlamlı olarak arttığı ($p<0.05$) bulunurken; 2. ve 3. günlerde anlamlı fark bulunmadı. Boğma rakı ve Ceviz birlikte verilen grupta ise ilk güne göre kıyaslandığında 2. gün ($p<0.001$), 3.gün ($p<0.05$), 5.gün ($p<0.01$) anlamlı olarak arttığı bulunurken 4. gün anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar Kontrol grubuna göre kıyaslandığında; 5. gün Ceviz verilen grupta anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.05$) ve diğer günlerde anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca 4. gün Boğma rakıyla birlikte Ceviz verilen grupta da azalma ($p<0.05$). gözlenirken; diğer günlerde anlamlı fark bulunmadı. Boğma rakı grubunda anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar Boğma rakı grubuna göre kıyaslandığında; 4. gün Boğma rakıyla birlikte Ceviz verilen grupta daha düşük bulundu ($p<0.05$) ve diğer günlerde anlamlı fark bulunmadı. Kontrol ve Ceviz gruplarında anlamlı fark bulunmadı.

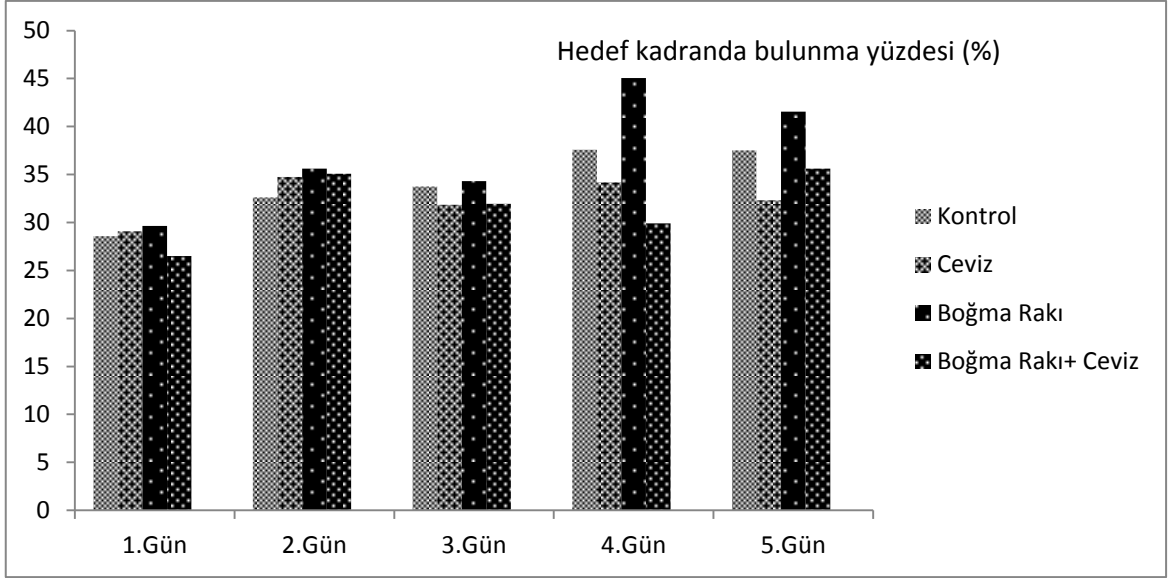
Çizelge 4.5. Platform bulma sürecinde hedef kadranda bulunma yüzdesi (% , Ort±SH)

Grup	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün
Kontrol	28,55±1,47	32,59±1,71	33,74±2,11	37,59±2,28 ^a	37,50±1,80 ^b
Ceviz	29,05±1,12	34,74±2,92	31,82±1,64	34,18±2,89	32,30±1,91 ^d
Boğma Rakı	29,63±1,91	35,62±2,65	34,31±2,74	45,03±2,61 ^a	41,56±2,43 ^a
Boğma Rakı + Ceviz	26,51±1,20	35,08±1,59 ^c	31,92±1,74 ^a	29,89±1,70 ^{d,e}	35,61±1,81 ^b

^a: $p<0.05$, ^b: $p<0.01$, ^c: $p<0.001$, 1. güne göre (grup içi);

^d: $p<0.05$, Kontrole göre (gruplar arası);

^e: $p<0.05$, Boğma Rakıya göre (gruplar arası).



Şekil 4.5. Grupların hedef kadranda bulunma yüzdeleri

4.6. Geri Çağırma Döneminde (Prob Testi) Hedef Kadranda Kalış Süresi Ve Yüzdesi, Hedef Kadrana Geçiş Sayısı, Hedef Kadrana İlk Geçiş Zamanı, Toplam Katedilen Yol, Ortalama Hız (Ort±SH)

Geri çağırma döneminde (prob testi) hedef kadranda kalış süresi ve yüzdesi incelendiğinde; gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Geri çağırma döneminde (prob testi) hedef kadrana geçiş sayısı incelendiğinde; Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Cevizin verildiği gruplarda Boğma Rakıya göre anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuyla Boğma Rakı grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Geri çağırma döneminde (prob testi) hedef kadrana ilk geçiş zamanı incelendiğinde; Ceviz grubu, Boğma Rakıya göre kıyaslandığında anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0.05$). Kontrol ve Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen gruplar Boğma Rakıyla kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca Boğma Rakı grubu, Kontrol grubuna göre kıyaslandığında anlamlı artış bulundu ($p<0.05$). Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen gruplar, Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı.

Geri çağırma döneminde (prob testi) toplam kat edilen yol incelendiğinde; gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Geri çağırma döneminde (prob testi) ortalama hız incelendiğinde; Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Cevizin verildiği gruplarda, Boğma Rakıya göre anlamlı artış bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubu ile Boğma Rakı grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Boğma Rakı grubu Kontrole göre kıyaslandığında anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen gruplar, Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı.

Çizelge 4.6. Geri çağırma döneminde (prob testi) hedef kadranda kalış süresi ve yüzdesi, hedef kadrana geçiş sayısı, hedef kadrana ilk geçiş zamanı, toplam katedilen yol, ortalama hız (Ort±SH)

	Kontrol	Ceviz	Boğma Rakı	Boğma Rakı + Ceviz
Hedef Kadranda Geçen Süre (sn) ve Yüzdesi (%)	24,7±1,18 % 27	27,9±1,20 % 27	26,87±1,21 % 24	28,1±1,96 % 24
Hedef Kadrana Geçiş Sayısı	6,5±0,28	7,4±0,39 ^a	6,0±0,43	7,1±0,21 ^a
Hedef Kadrana İlk Geçiş Zamanı (sn)	2,4±0,50	1,98±2,01 ^b	4,9±1,00 ^c	2,7±0,73
Toplam Katedilen Yol (cm)	1256±94,12	1277±105,7	1119±88,50	1216±127,5
Ortalama Hız (cm/sn)	21,74±0,26	22,9±1,01 ^e	18,21±0,32 ^d	21,83±0,88 ^e

^a: $p<0.05$, ^b: $p<0.05$, ^e: $p<0.001$, Boğma Rakıya göre (gruplar arası);

^c: $p<0.05$, ^d: $p<0.001$, Kontrole göre (gruplar arası).

5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz çalışmada, Boğma Rakıyla birlikte Ceviz tüketiminin kognitif fonksiyon bozukluklarını azalttığını bu sebeple mekânsal öğrenme ve hafızanın gelişmesinde önemli rol oynayabileceği saptanmıştır.

Alkolün, kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Alkol çeşitlerinin kognitif fonksiyonlar üzerine farklı etkileri olabilmektedir.

Ev yapımı alkol (Boğma Rakı) ile ilgili daha önce yaptığımız çalışmada; toksik etkilerinin olabileceği ortaya konulmuştur (Zeren ve ark. 2012). Alkolün toksik etkileriyle ilgili yapılan bir çalışmada; aşırı alkole maruz kalan genç beyinlerde, olfaktör frontal korteks, anterior peririnal ve piriform korteks içeren frontal anterior kortikal bölgelerinde yetişkin ratlara göre daha büyük hasar meydana getirdiği bildirilmiştir (Crews ve ark. 2000). Yapılan bir başka çalışmada, aralıklı olarak etanol uygulanan yavru/genç ratların hipokampus ve prefrontal kortekslerinde nöral hasarın olduğu; ayrıca, yetişkinlik dönemlerinde bu hayvanlarda davranışsal ve kognitif defisitler olduğu bildirilmiştir (Pascual ve ark. 2007).

Beyinde enflamatuvar mediatörlerinin artışıyla eşzamanlı olarak kısa ve uzun süreli bilişsel defisitler meydana geldiği bildirilmiştir (Guerra ve Pascual, 2010, Pascual ve ark. 2007).

Alkole ilişkili olarak hipokampal bozuklukları gösteren hayvanlarda yapılan çok sayıda çalışma olmasına rağmen insanlarda alkol kullanımının nörokognitif sonuçlarıyla ilgili sistematik olarak görsel-uzamsal hafıza ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 22 aşırı alkol tüketen ve 29 az alkol tüketen insanlar seçilerek MWM testi uygulanmıştır. Aşırı alkol tüketenlerin, az alkol tüketenlere göre sözel öğrenme ve hafıza performanslarının çok düşük olduğu bulunmuştur. Ancak uzaysal öğrenme ve hafızaları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farkın bulunmadığı bildirilmiştir (Jennifer ve ark. 2012).

Alkolün uygulama sürelerine göre akut-kronik olarak değerlendirilmesiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların bazılarında 10-60 dk arası akut olarak değerlendirilmiştir (Novier ve ark. 2013, Matthews ve ark. 1999). Bazı çalışmalarda ise süre daha uzun olup 7 gün - 5 aylık yapılan çalışmalar ise kronik olarak değerlendirilmiştir (An ve Zhang 2013, Vasudeva ve Shrinivas 2001, Valles ve ark. 2004).

Novier ve ark. (2013) akut etanol uygulamasının kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini incelemek amacıyla yetişkin ve yaşlı ratlarda yaptıkları çalışmada MWM testi kullanmışlardır. Bu test ile hayvanların platformu bulma süreleri, toplam aldıkları yol ve yüzme hızları değerlendirilmiştir. MWM testi sonuçlarına göre; yaşlı ratlarda yetişkin ratlara kıyasla etanol kaynaklı bozuklukların biraz daha fazla ortaya çıktığı bulunmuştur (Novier ve ark. 2013).

An ve Zhang (2013), prenatal dönemde kronik etanole maruz kalma sonucunda meydana gelen mekânsal biliş ve cinsel dismorfik sinaptik plastisite dengesini MWM testi ile araştırmışlardır. MWM testi sonucu; platformu bulma süresi, prenatal etanole maruz kalan ratlarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Prob testinde, etanole maruz kalan ratlar, hedef kadranda kontrol grubuna göre daha az zaman harcamıştır. Buna ek olarak, kronik etanole maruz kalan ratların yavrularında yapılan çalışmada, dişi ratlarda erkek ratlara göre daha fazla bozukluk meydana geldiğini saptamışlardır (An ve Zhang, 2013).

Cullen ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada, prenatal dönemdeki ratları düşük dozda kronik etanole maruz bırakmışlardır. Ratların yavrularına 8. ayda (erişkin) ve 15. (yaşlı) ayda mekânsal öğrenme ve hafızalarını değerlendirmek amacıyla MWM testi uygulanmışlardır. MWM testinde PBS'leri değerlendirildiğinde, tüm gruplarda anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır. Yapmış olduğumuz çalışmada; MWM testi sonucunda, PBS'leri değerlendirildiğinde, tüm gruplarda azalma görüldü. Fakat Boğma Rakıya maruz kalan ratlarda PBS'ler değerlendirildiğinde günler arasındaki azalma anlamlı olmadığı saptanmıştır. Prob testinde, hedef kadranda bulunma yüzdeleri incelendiğinde, Cullen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma ile benzer şekilde olduğu ve gruplar arasında fark bulunmadı (Cullen ve ark. 2014).

Alkol intoksikasyonun beyin hasarını indüklediği, beyinin olgunlaşma sürecinin ve plastisitenin bozulduğu, uzun süreli davranışsal hasarlara neden olabileceği belirtilmiştir (Salem ve ark. 2001).

Alkolün beyin hasarıyla ilgili mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen iki tür mekanizma önerilmektedir. İlk mekanizma, aralıklı olarak alkol tüketimi, alkol yoksunluğunu ve eksitotoksik nöral hasarını indükleyebilmektedir. Alkol yoksunluğuyla, NMDA reseptörünün anormal sinaptik aktivasyonunda artış ve bununla birlikte hipokampal eksplantların CA1 piramidal nöronlarında hücresel hasar meydana gelmektedir (Hendricson ve ark. 2007, Prendergast ve ark. 2004). Bu süreç hem farklı eksitotoksik nöronal hasarla hem de yoksunluk nöbetleri içeren şiddetli ve karmaşık alkol yoksunluk sendromuyla sonuçlanabilmektedir (Becker ve ark. 1997). Ayrıca, kronik alkol tüketimi NMDA reseptörünün upregülasyonu tarafından glutamaterjik iletimin artışı sonucu eksitotoksiteye neden olmaktadır. Bununla birlikte alkole maruziyet sonucunda, NMDA reseptörünün seviyesi ve fonksiyonunda azalma görülmektedir (Guerri ve Pascual, 2010).

İkinci mekanizma ise; alkolün nöroinflamasyonu içeren mekanizmaları etkileyerek beyin hasarını indüklemesidir. Alkol tüketimi, glial hücreleri aktive ederek beyinde enflamatuar medyatörleri indüklemektedir. Ayrıca, intraselüler sinyal yollarını uyararak proenflamatuar sitokinlerinler (IL-1 β , TNF- α), siklooksijenaz-2 (COX-2), indüklenebilir nitrik oksit sentaz inhibitörü (iNOS) ve nöral hücre ölümünü uyararak enflamatuar medyatörlerini de indüklediği çalışmalarda gösterilmiştir (Blanco ve ark. 2005, Vallés ve ark. 2004).

Beslenmenin kognitif gelişim ve fonksiyonlarına etkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre diyetle yeterli miktarlarda yağ asitleri, protein, karbonhidrat, vitamin ve mineral gibi besin öğelerinin alınmasının kognitif gelişim ve fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği şeklinde açıklanmıştır.

Cevizin, motor ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi az olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda ÇDYA'ların kemirgenlerin davranışı ve hafızaları üzerine olumlu etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (Alessandri ve ark. 2004, Hooijmans ve ark. 2009).

Ceviz, yaklaşık olarak 1:4 oranında LNA ve LA içermektedir ve bu nedenle ceviz türevli ÇDYA'ların motor ve kognitif fonksiyonları desteklediği düşünülmektedir (Fukuda ve ark. 2003).

Yehuda ve Carasso'nun (1993) genç ratlarda LNA ve LA oranıyla ilgili yaptıkları çalışmada, MWM testi uygulanmışlar ve 1:4 oranında uygulanan grubun performansında iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (Yehuda ve Carasso, 1993). Yaşlanması hızlandırılmış farelerin diyetine LNA ve LA eklenerek, öğrenme ve hafızaları üzerine etkisini araştırdıkları bir diğer çalışmada ise Sidman kaçınma testi ve aydınlık-karanlık ayırımı öğrenme performanslarında gelişme görüldüğü bildirilmiştir (Umezawa ve ark. 1995). Bizim çalışmamızda ratların PBS'leri değerlendirildiğinde; Boğma Rakıya maruz kalan ratların platform bulma süreleri değişmezken, Boğma Rakıyla birlikte diyetine Ceviz eklenen grubun platform bulma süresinin kısaldığı görüldü.

Davranışlardaki gelişmeyle birlikte, hayvanlarda nöronal yağ asidi kompozisyonlarında bir artış olduğu belirtilmektedir (Yehuda ve ark. 1997).

Bileşiminde ω -3 içeren ya da ÇDYA'ları bulduran besinleri az miktarda tüketen popülasyonlarda; depresyon ve Alzheimer hastalıkları riskinin arttığı ortaya konulmuştur. Özellikle EPA'nın psikiyatrik hastalıklarda bazen ek bazen de tek tedavi olarak etkili rol oynadığı ileri sürülmüştür. Nöronal fonksiyonlara ÇDYA'ların etki mekanizması; membran biyofiziksel özelliklerinin modülasyonu, nörotransmitter salınımının regülasyonu, biyolojik olarak aktif oksijen türevlerinin sentezi, yağ asitleri ya da bunların türevlerine duyarlı genlerin nükleer reseptör aracılı transkripsiyonu olarak açıklanmıştır (Alessandri ve ark. 2004).

Willis ve ark. (2009) cevizin doz bağımlı olarak motor ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini yaşlı ratlarda araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, % 2'lik ceviz diyeti uygulanan grupta çubuk yürüyüş performansında ve % 6'luk ceviz diyeti uygulanan grupta medyum plank yürüyüşünde gelişme gözlenirken, % 9'dan daha yüksek dozların psikomotor performansı geliştirmediğini bulmuşlardır. Tüm gruplara MWM testi uygulanmış ve grupların çalışan hafızalarında gelişme görülürken, % 9'luk diyet uygulanan gruptaki ratların referans hafızasında bozulmanın olduğunu belirtmişlerdir (Willis ve ark. 2009).

Ceviz, önemli ÇDYA içeriğine ek olarak, E vitamini, folat, melatonin ve çok sayıda polifenolik antioksidan içeren bir dizi potansiyel nöroprotektif bileşenlere sahiptir (Colaric ve ark. 2005; Fukuda ve ark. 2003; Willis ve ark. 2009). Diyabetik ratlarda meydana gelen öğrenme ve hafıza bozuklukları üzerine E vitamini ve melatoninin etkileri incelemiştir. Yapılan bu çalışmada, E vitamini ve melatoninin hipokampüste ve frontal kortekste meydana gelen lipid peroksidasyonunu belirgin şekilde azalttığı ve oksidatif strese karşı koruyucu etkilerinin olduğu bulunmuştur. Ayrıca MWM testinde, E vitamini ve melatonin uygulanan grupların hedef kadranda daha fazla buldukları görülmüştür (Tuzcu ve Baydas, 2006).

Bizim çalışmamızda, grupların platformu bulma sürecinde hedef kadranda bulunma yüzdeleri incelendiğinde; ilk günden son güne doğru tüm grupların bulunma yüzdelerinde artış olduğu görüldü. Fakat Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grubun yüzdesi Boğma Rakı grubuna göre daha fazlaydı. Grupların hedef kadrana ilk geçiş zamanları incelendiğinde; Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grubun ikinci günlerinde anlamlı azalma olmakla birlikte Ceviz verilen grupta bu azalmanın daha fazla olduğu görüldü.

Ratların hipokampüsünde ve serebral kortekste yapılan çalışmada, oksidatif hasarın kognitif fonksiyonlarda bozukluklara katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur. Bu yüzden antioksidanlar, nörodejenerasyon ve kognitif fonksiyonlarda meydana gelen bozuklukları önlemek için kullanılmaktadır. E vitaminin antioksidan etkisiyle hipokampüste meydana gelen oksidatif stresi azaltarak öğrenme ve hafıza bozukluklarını iyileştirdiği belirtilmektedir (Fuku ve ark. 2002).

Beyinde melatonin bağlı bölgeler, bilinç ve hafızayı içeren yerlerde bulunur. Shen ve ark. (2002) melatoninin bilişsel fonksiyonlardaki iyileşme yeteneğini, melatoninin antioksidan etkisiyle ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Shen ark. 2002).

Sütçü ve ark. (2006) yaptığı çalışmada; melatoninin beyinde NMDAR ekspresyonunu düzenleyerek, öğrenme ve hafıza sürecinde önemli bir mekanizma olan LTP'yi modüle ettiği gösterilmişlerdir (Sutcu ve ark. 2006).

Argyriou ve ark. (1998) melatoninin bilişsel sürece olan etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla melatonin ve luzindolü tek ve kombine olarak enjekte edilmiştir. Sosyal hafıza ve

koklama testleri kullanarak, endojen melatoninin kısa süreli hafıza üzerine etkilerini araştırmışlar ve kısa süreli hafızayı olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir (Argyriou ve ark. 1998).

Ceviz aynı zamanda birçok polifenolik bileşikler de içermektedir. Bu bileşikler yüksek dozda alındığında referans hafıza negatif olarak etkilenmektedir. Diyete üzüm suyu eklenmesiyle polifenolik bileşiklerin etkisinin araştırıldığı çalışmada; % 10'luk üzüm suyunun yaşlı ratların MWM test performanslarında gelişme görülürken, % 50'lik üzüm suyunun eklenmesiyle mekânsal hafızalarını geliştirmedeği bildirilmiştir (Shukitt-hale ve ark. 2006).

Yaptığımız çalışmada, Prob testi değerlendirildiğinde; hedef kadranda bulunma yüzdelerinin benzer oranda olduğu bulundu. Fakat hedef kadrana geçiş sayıları incelendiğinde; Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grupların hedef kadrana daha fazla geçtikleri saptandı. Hedef kadrana ilk geçiş zamanları (sn) incelendiğinde; diyetine Ceviz eklenen grubun en kısa sürede hedef kadrana geçerken, Boğma Rakıya maruz kalan ratların ise daha uzun süre sonra hedef kadrana geçebildiği görüldü. Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grubun ise kontrol grubuna benzer sürede hedef kadrana bulunduğu saptandı. Bu sonuçlara göre, Cevizin önemli ÇDYA içeriğine ek olarak, E vitamini, folat, melatonin ve çok sayıda polifenolik antioksidan içeren bir dizi potansiyel nöroprotektif bileşenleri içermesinden dolayı önemli bir etkiye sahip olduğu şeklinde açıklanabilir.

Sonuç olarak; Boğma Rakı tüketiminin, mekânsal öğrenme ve hafızada meydana getirdiği hasarın, diyete Ceviz eklenmesiyle ortadan kaldırılabileceği söylenebilir.

Bu çalışma, diyetinde bulunan Ceviz ve Ev yapımı alkolün (Boğma Rakı) beyinde özellikle hipokampusta etki yapabileceğini gösteren bir ön çalışma niteliğindedir. Cevizin zengin PUFA içeriğinin yanı sıra çok sayıda polifenolik bileşikler ve değişik antioksidanları yapısında bulundurması ayrıca Boğma Rakı'nın etanol yanı sıra metanol ve transanetol gibi farklı bileşenlere sahip olmasından dolayı bu maddelerin etkilerinin net ortaya konabilmesi ve etki mekanizmalarının biyokimyasal yollarının açıklanabilmesi için içeriğinde bulunan bu maddelerin tek tek çalışıldığı yeni araştırma düzeneklerinin kullanıldığı farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Ceviz ve Ev Yapımı Alkol (Boğma Rakı) tüketiminin öğrenme ve hafıza üzerine etkilerinin Morris Water Maze deneyleri ile incelendiği çalışmamızda;

- PBS'ler değerlendirildiğinde, tüm gruplarda azalma olduğu fakat Boğma Rakıya maruz kalan ratların PBS'leri değerlendirildiğinde günler arasındaki azalmanın anlamlı olmadığı,
- Grupların hedef kadrana ilk geçiş zamanları incelendiğinde; Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grubun ikinci günlerinde anlamlı azalma olmakla birlikte Ceviz verilen grupta bu azalmanın daha fazla olduğu,
- Prob testi değerlendirildiğinde; hedef kadranda bulunma yüzdelerinin benzer oranda olduğu,
- Hedef kadranda bulunma yüzdeleri incelendiğinde, gruplar arasında fark bulunmaması, Boğma Rakıya maruziyet, basit düzeyde mekânsal öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını etkilemezken kompleks öğrenme ve hafıza süreçlerini bozabileceğini,
- Hedef kadrana geçiş sayıları incelendiğinde; Ceviz ve Boğma Rakıyla birlikte Ceviz verilen grupların hedef kadrana daha fazla geçtikleri,
- Hedef kadrana ilk geçiş zamanları incelendiğinde; diyetine Ceviz eklenen grubun en kısa sürede hedef kadrana geçerken, Boğma Rakıya maruz kalan ratların ise daha uzun süre sonra hedef kadrana geçebildiği,
- Bu sonuçlara göre, Cevizin önemli ÇDYA içeriğine ek olarak, E vitamini, folat, melatonin ve çok sayıda polifenolik antioksidan içeren bir dizi potansiyel nöroprotektif bileşenleri içermesinden dolayı önemli bir etkiye sahip olduğu,

Sonuç olarak, diyet olarak Boğma Rakıyla birlikte Ceviz tüketiminin kognitif fonksiyon bozukluklarını azalttığını bu sebeple mekânsal öğrenme ve hafızanın gelişmesinde önemli rol oynayabileceği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, Astorg P, Denis I ve ark.** Polyunsaturated Fatty Acids in the Central Nervous System: Evolution of Concepts and Nutritional Implications throughout Life. *Reproduction, Nutrition, Development*, **2004**, 44(6), 509–538.
2. **An L, Zhang T.** Spatial Cognition and Sexually Dimorphic Synaptic Plasticity Balance Impairment in Rats with Chronic Prenatal Ethanol Exposure. *Behavioural Brain Research*, **2013**, 256, 564–574.
3. **Argyriou A, Prast H, Philippu A.** Melatonin Facilitates Short-Term Memory. *European Journal of Pharmacology*, **1998**, 349, 159–162.
4. **Asadi-shekaari M, Kalantaripour TP, Nejad FA, Namazian E.** The Anticonvulsant and Neuroprotective Effects of Walnuts on the Neurons of Rat Brain Cortex, *Avicenna J Med Biotech* **2012**, 4(3), 2–5.
5. **Asadi-shekaari M, Karimi A, Shabani M, Sheibani V.** Maternal Feeding with Walnuts (Juglans Regia) Improves Learning and Memory in Their Adult Pups, *Avicenna Journal of Phytomedicine*, **2013**, 3(4), 341–346.
6. **Askew BM.** Hyperpyrexia as a contributory factor in the toxicity of amphetamine to aggregated mice. *Br J Pharmacol Chemother.* **1962**, 19:245-57.
7. **Assisi A, Banzi R, Buonocore C, Capasso F, Di Muzio V ve ark.** Fish oil and mental health: the role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cognitive development and neurological disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, **2006**, 21(6), 319–336.
8. **Aydın M.** Dişi Sıçanlarda Aromataz İnhibitörü Letrazol'un Monoaminerjik Nörotransmitterler, NCAM Düzeyleri ve Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ, **2007**.
9. **Aydın M, Yılmaz B, Alcin E, Nedzvetsky V, Sahin Z ve ark.** Effects of Letrozole on Hippocampal and Cortical Catecholaminergic Neurotransmitter Levels, Neural Cell Adhesion Molecule Expression and Spatial Learning and Memory in Female Rats. *Neuroscience*, **2008**, 151(1), 186–194.
10. **Banikowski AK.** Strategies to Enhance Memory Based on Brain Research. *Focus on Exceptional Children*, **1999**, 32(2).
11. **Barnes RH, Cunnold SR, Zimmermann RR, Simmons H, MacLeod RB ve ark.** Influence of nutritional deprivations in early life on learning behavior of rats as measured by performance in a water maze. *J Nutr.* **1966**, 89(4):399-410.
12. **Becker HC, Diaz-Granados JL., Weathersby RT.** Repeated Ethanol Withdrawal Experience Increases the Severity and Duration of Subsequent Withdrawal Seizures in Mice. *Alcohol*, **1997**, 14(4), 319–326.
13. **Beninger RJ, MacLennan AJ, Pinel JP.** The use of conditioned defensive burying to test the effects of pimozide on associative learning. *Pharmacol Biochem Behav.* **1980**, 12(3):445-8.
14. **Biçer Gömceli Y, Bilir E.** Epilepsinin Neden Olduğu Bilişsel Bozukluk. *Demans Dergisi*, **2003**, 3, 41–47.
15. **Blanco AM, Vallés SL, Pascual M, Guerri C.** Involvement of TLR4/Type I IL-1 Receptor Signaling in the Induction of İnflammatory Mediators and Cell Death İnduced by Ethanol in Cultured Astrocytes. *Journal of Immunology*, **2005**, 175(10), 6893–6899.
16. **Bliss TV, Gardner-Medwin AR.** Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Unanaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path. *The Journal of Physiology*, **1973**, 232(2), 357–374.
17. **Bromley-brits K, Deng Y, Song W.** Morris Water Maze Test for Learning and Memory Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice. *Journal of Visualized Experiments*, **2011**, 53, 1–5.
18. **Buresová O.** Spatial memory and instrumental conditioning. *Acta Neurobiol Exp.* **1980**, 40(1):51-65.
19. **Burr G, Burr M.** A New Deficiency Disease Produced by the Rigid Exclusion of Fat from the Diet. *Journal of Biological Chemistry*, **1929**, 82(2), 345–367.
20. **Chandrasekar R.** Alcohol and NMDA Receptor: Current Research and Future Direction. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **2013**, 6, 1–27.

21. **Fukui K, Omoi N, Hayasaka T, Shinnkai T, Suzuki S ve ark.** Cognitive Impairment of Rats Caused by Oxidative Stress and Aging, and Its Prevention by Vitamin E. *Brain Research*, **2008**, 1211, 13-21.
22. **Colaric M, Veberic R, Solar A, Hudina M, Stampar, F.** Phenolic Acids, Syringaldehyde, and Juglone in Fruits of Different Cultivars of *Juglans Regia* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2005**, 53(16), 6390–6396.
23. **Crews FT, Braun CJ, Hoplight B, Switzer RC, Knapp DJ.** Binge Ethanol Consumption Causes Differential Brain Damage in Young Adolescent Rats Compared with Adult Rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, **2000**, 24(11), 1712–1723.
24. **Cullen CL, Burne THJ, Lavidis NA, Moritz KM.** Low Dose Prenatal Alcohol Exposure Does Not Impair Spatial Learning and Memory in Two Tests in Adult and Aged Rats. *PLoS ONE*, **2014**, 9(6).
25. **D’Hooge R, Deyn P, De P.** Applications of the Morris Water Maze in the Study of Learning and Memory. *Brain Res Rev*, **2001**, 36, 60–90.
26. **Davies M.** The Role of GABAA Receptors in Mediating the Effects of Alcohol in the Central Nervous System. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **2003**, 28(4), 263–274.
27. **Demirin H.** Bazı Yağ Diyetlerinin Sıçan Hipokampus Dokusunun Yağ Asiti Kompozisyonu ve Nmda Reseptör Altbirimleri Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, **2008**.
28. **Doruk A, Uzun Ö.** Limbik sistem. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, **1997**, 7(1-4), 17–29.
29. **Farkas E, De Wilde MC, Kiliaan AJ, Meijer J, Keijser JN ve ark.** Dietary Long Chain Pufas Differentially Affect Hippocampal Muscarinic 1 and Serotonergic 1A Receptors in Experimental Cerebral Hypoperfusion. *Brain Research*, **2002**, 954(1), 32–41.
30. **Ferguson SA, Cada AM.** Spatial Learning/Memory and Social and Nonsocial Behaviors in the Spontaneously Hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley Rat Strains. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **2004**, 77(3), 583–594.
31. **Foa EB, Amir N, Gershuny B, Molnar C, Kozak MJ.** Implicit and Explicit Memory in Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, **1997**, 11(2), 119–29.
32. **Fukuda T, Ito H, Yoshida T.** Antioxidative Polyphenols from Walnuts (*Juglans Regia* L.). *Phytochemistry*, **2003**, 63(7), 795–801.
33. **Fukui K, Omoi N, Hayasaka T, Shinnkai T, Suzuki S.** Cognitive Impairment of Rats Caused by Oxidative Stress and Aging, and Its Prevention by Vitamin E. *Annals New York Academy Of Sciences*, **2002**, 959, 275–284.
34. **Gallagher M, Holland PC.** Preserved Configural Learning and Spatial Learning İmpairment in Rats with Hippocampal Damage. *Hippocampus*, **1992**, 2(1), 81–88.
35. **Gamoh S, Hashimoto M, Hossain S, Masumura S.** Chronic Administration of Docosahexaenoic Acid İmproves the Performance of Radial Arm Maze Task in Aged Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **2001**, 28(4), 266–270.
36. **Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, Shahdat Hossain M, Hata N ve ark.** Chronic Administration of Docosahexaenoic Acid İmproves Reference Memory-Related Learning Ability in Young Rats. *Neuroscience*, **1999**, 93(1), 237–241.
37. **Gelder BM, Van Tjihuis M, Kalmijn S, Kromhout D.** Fish Consumption, n-3 Fatty Acids, and Subsequent 5-Y Cognitive Decline in Elderly Men: The Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*, **2007**, 85, 1142–1147.
38. **Gómez-pinilla F.** Brain Foods: The Effects of Nutrients on Brain Function. *Nat Rev Neurosci.*, **2010**, 9(7), 568–578.
39. **Graziano A, Petrosini L, Bartoletti A.** Automatic Recognition of Explorative Strategies in the Morris Water Maze. *Journal of Neuroscience Methods*, **2003**, 130, 33–44.
40. **Guerri C, Pascual M.** Mechanisms İnvolved in the Neurotoxic, Cognitive, and Neurobehavioral Effects of Alcohol Consumption During Adolescence. *Alcohol*, **2010**, 44(1), 15–26.
41. **Guyton, AC.** 1985 Textbook of Medical Physiology (11th ed.).
42. **Haider S, Batool Z, Tabassum S.** Effects of Walnuts (*Juglans regia*) on Learning and Memory Functions. *Plant Foods Hum Nutr*, **2011**, 66, 335–340.
43. **Hayward JR.** Editorial. The Staircase Test. *J Oral Surg*. **1970** 28(5):327.
44. **Hendricson AW, Maldve RE, Salinas AG, Theile JW, Zhang TA ve ark.** Aberrant Synaptic Activation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors Underlies Ethanol Withdrawal Hyperexcitability. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2007**, 321(1), 60–72.

45. **Hiçylmaz H.** Ratlarda Diyet Ceviz Alımının Hipokampus Nmda Reseptör Subünit Konsantrasyonları Üzerine Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, **2007**.
46. **Hoiland E.** (n.d.). Neuroscience for Kids: Brain Plasticity.
47. **Hooijmans CR, Van der Zee CE, Dederen PJ, Brouwer KM, Reijmer YD ve ark.** DHA and Cholesterol Containing Diets Influence Alzheimer-Like Pathology, Cognition and Cerebral Vasculature in Apswe/PS1dE9 Mice. *Neurobiology of Disease*, **2009**, 33(3), 482–498.
48. **Horrocks LA, Yeo YK.** Health Benefits of Docosahexaenoic Acid (DHA). *Pharmacological Research*, **1999**, 40(3), 211–225.
49. **Hossain MS, Hashimoto M, Gamoh S, Masumura S.** Antioxidative Effects of Docosahexaenoic Acid in the Cerebrum Versus Cerebellum and Brainstem of Aged Hypercholesterolemic Rats. *Journal of Neurochemistry*, **1999**, 72(3), 1133–1138.
50. **İşgüzar AR.** Sedatif Olarak Propofol ve Midazolamın Farelerde Öğreme ve Bellek Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi, Ankara, **2010**.
51. **Sneider JT, Julia E, Cohen-Gilbert DJ, Crowley MD, Paul A ve ark.** Differential Effects of Binge Drinking on Learning and Memory in Emerging Adults. *J Addict Res Ther*, **2012**, 29(6), 997–1003.
52. **Joseph JA, Shukitt-Hale B, Willis LM.** Grape Juice, Berries, and Walnuts Affect Brain Aging and Behavior. *The Journal of Nutrition*, **2009**, 139(9), 1813S–7S.
53. **Kandel ER.** (2000). Principles of Neural Science (4th ed.). New York: Mc Graww-Hill Comp.
54. **Kanit L, Taşkiran D, Furedy JJ, Kulali B, McDonald R ve ark.** Nicotine Interacts With Sex in Affecting Rat Choice Between “Look-Out” and “Navigational” Cognitive Styles in the Morris Water Maze Place Learning Task. *Brain Research Bulletin*, **1998**, 46(5), 441–445.
55. **Kesner RP, Hopkins RO.** Mnemonic Functions of the Hippocampus: A Comparison Between Animals and Humans. *Biological Psychology*, **2006**, 73(1), 3–18.
56. **Koçyiğit M.** Yavru Erkek Sıçanlarda Vitamin E Uygulamasının Öğrenme Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, **2008**.
57. **Küçük A.** Yaş ve Anksiyetenin Öğrenme ve Hafıza Üzerine Etkilerinin Sıçanlarda Araştırılması. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, **2006**.
58. **Lalonde R, Qian S, Strazielle C.** Transgenic Mice Expressing the PS1-A246E Mutation: Effects on Spatial Learning, Exploration, Anxiety, and Motor Coordination. *Behavioural Brain Research*, **2003**, 138(1), 71–79.
59. **Matthews DB, Silvers JR.** The Use of Acute Ethanol Administration as a Tool To Investigate Multiple Memory Systems. *Neurobiology of Learning and Memory*, **2004**, 82(3), 299–308.
60. **Miyagawa H, Hasegawa M, Fukuta T, Amano M, Yamada K ve ark.** Dissociation of Impairment Between Spatial Memory, and Motor Function and Emotional Behavior in Aged Rats. *Behavioural Brain Research*, **1998**, 91, 73–81.
61. **Morris R.** Developments of a Water-Maze Procedure for Studying Spatial Learning in the Rat. *Journal of Neuroscience Methods*, **1984**, 11(1), 47–60.
62. **Moser E, Moser MB, Andersen P.** Spatial Learning Impairment Parallels The Magnitude of Dorsal Hippocampal Lesions, But is Hardly Present Following Ventral Lesions. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **1993**, 13(9), 3916–3925.
63. **Moser MB, Moser EI, Forrest E, Andersen P, Morris RG.** Spatial Learning with a Minislab in the Dorsal Hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1995**, 92(21), 9697–9701.
64. **Nicholas A, Munhoz CD, Ferguson D, Campbell L, Sapolsky R.** Enhancing Cognition After Stress With Gene Therapy. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **2006**, 26(45), 11637–11643.
65. **Novier A, Skike CE, Van Diaz-granados JL, Mittleman G, Matthews DB.** Acute Alcohol Produces Ataxia and Cognitive Impairments in Aged Animals: A Comparison Between Young Adult and Aged Rats, *Alcoholism: Clinical And Experimental Research*, **2013**, 37(8), 1317–1324.
66. **Nunez J.** Morris Water Maze Experiment. *Journal of Visualized Experiments*, **2008**, 19, 12–13.
67. **Özrenk K, Kaya T, Balta F, Kan T.** Van Gölü Havzası Cevizleri Bazı Pomolojik ve Kimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması. *İğdir Univ. J. Inst. Sci. & Tech.*, **2011**, 1(4), 15–22.
68. **Pascual M, Blanco AM, Cauli O, Miñarro J, Guerri, C.** Intermittent Ethanol Exposure Induces Inflammatory Brain Damage and Causes Long-Term Behavioural Alterations in Adolescent Rats. *European Journal of Neuroscience*, **2007**, 25(2), 541–550.

69. **Pavel Š, Krejč I.** Combined Restraint and Cold Stress in Rats : Effects on Memory Processing in Passive Avoidance Task and on Plasma Levels of ACTH and Corticosterone, *Behavioural Brain Research*, **2003**, 142, 143–149.
70. **Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M.** Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. **1985**, 14(3):149-67.
71. **Poucet B, Save E, Lenck-Santini PP.** Sensory and Memory Properties of Hippocampal Place Cells. *Reviews in the Neurosciences*, **2000**, 11, 95-111.
72. **Prendergast MA, Harris BR, Mullholland PJ, Blanchard JA, Gibson DA ve ark.** Hippocampal CA1 Region Neurodegeneration Produced by Ethanol Withdrawal Requires Activation of İntrinsic Polysynaptic Hippocampal Pathways and Function of N-Methyl-D-Aspartate Receptors. *Neuroscience*, **2004**, 124(4), 869–877.
73. **Rapoport SI.** In Vivo Approaches to Quantifying and İmaging Brain Arachidonic and Docosahexaenoic Acid Metabolism. *The Journal of Pediatrics*, **2003**, 143, S26–S34.
74. **Riedel G, Micheau J, Lam AG, Roloff EL, Martin SJ ve ark.** Reversible Neural İnactivation Reveals Hippocampal Participation in Several Memory Processes. *Nature Neuroscience*, **1999**, 2(10), 898–905.
75. **Rojas JJ, Deniz BF, Miguel PM, Diaz R, Hermel ÉD ve ark.** Effects of Daily Environmental Enrichment on Behavior and Dendritic Spine Density in Hippocampus Following Neonatal Hypoxia-İschemia in the Rat. *Experimental Neurology*, **2013**, 241(1), 25–33.
76. **Rose DP, Connolly JM.** Omega-3 Fatty Acids as Cancer Chemopreventive Agents. *Pharmacology & Therapeutics*, **1999**, 83(3), 217–244.
77. **Salem N, Litman B, Kim HY, Gawrisch K.** Mechanisms of Action of Docosahexaenoic Acid in the Nervous System. *Lipids*, **2001**, 36(9), 945–959.
78. **Sara SJ, David-Remacle M, Lefevre D.** Passive Avoidance Behavior İn Rats After Electroconvulsive Shock: Facilitative Effect Of Response Retardation. *J Comp Physiol Psychol*. **1975**, 89(5):489-97.
79. **Schenk F, Contant B, Werffeli P.** Intrahippocampal cholinergic grafts in aged rats compensate impairments in a radial maze and in a place learning task. *Exp Brain Res*. **1990**;82(3):641-50.
80. **Schimanski LA, Nguyen PV.** Multidisciplinary Approaches for İnvestigating the Mechanisms of Hippocampus-Dependent Memory: A Focus on İnbred Mouse Strains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **2004**, 28, 463–483.
81. **Shen YX, Xu SY, Wei W, Sun XX, Yang J ve ark.** Melatonin Reduces Memory Changes and Neural Oxidative Damage in Mice Treated With D-Galactose. *Journal of Pineal Research*, **2002**, 32(3), 173–178.
82. **Shukitt-hale BD, Carey ASB, Simon L.** Effects of Concord Grape Juice on Cognitive and Motor Deficits in Aging. *Nutrition*, **2006**, 22, 295–302.
83. **Songur A, Özen OA, Sarsilmaz M.** Hipokampus. *T Klin J Med Sci*, **2001**, 21, 427–431.
84. **Stanner S.** n-3 Fatty Acids and Health. *Nutr Bull*, **2000**, 25, 81– 84.
85. **Stefanova D, Tiutiulkova N, Nikolova M.** Effect of adepren on the behavior and brain catecholamines of rats in an open field setup. *Eksp Med Morfol*. **1976**;15(1):42-6.
86. **Sutcu R, Yonden Z, Yilmaz A, Delibas N.** Melatonin İncreases NMDA Receptor Subunits 2A and 2B Concentrations in Rat Hippocampus. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **2006**, 283, 101–105.
87. **Suzan A.** İzofluran Uygulanana Sıçanlarda Anestezi Sonrası Kognitif Disfonksiyonun Önlenmesinde Lipoik Asitin Koruyucu Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay, **2013**.
88. **Szyndler J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Skórzewska A, Maciejak P ve ark.** Effect of Kindled Seizures on Rat Behavior in Water Morris Maze Test and Amino Acid Concentrations in Brain Structures. *Pharmacological Reports*, **2006**, 58(1), 75–82.
89. **Taner D.** Nöroanatomi, 6. baskı, ODTÜ Yayıncılık, **2007**.
90. **Tuzcu M, Baydas G.** Effect of Melatonin and Vitamin E on Diabetes-İnduced Learning and Memory İmpairment in Rats. *European Journal of Pharmacology*, **2006**, 537(1-3), 106–110.
91. **Umezawa M, Ohta A, Tojo H, Yagi H, Hosokawa M ve ark.** Dietary α -Linolenate/Linoleate Balance İnfluences Learning and Memory in the Senescence-Accelerated Mouse (SAM). *Brain Research*, **1995**, 669(2), 225–233.
92. USDA Nutrient Database. **1987**, Handbook 8
93. **Vallés SL, Blanco AM, Pascual M, Guerri C.** Chronic Ethanol Treatment Enhances İnflammatory Mediators and Cell Death in the Brain and in Astrocytes. *Brain Pathology*, **2004**, 14(4), 365–371.
94. **Van Groen T, Kadish I, Wyss JM.** Old Rats Remember Old Tricks; Memories of the Water Maze Persist for 12 Months. *Behavioural Brain Research*, **2002**, 136(1), 247–255.

95. **Vogel JR, Beer B, Clody DE.** A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents, *Psychopharmacologia*, **1971**, 21, 1–7.
96. **Wainwright PE.** The Role of Nutritional Factors in Behavioural Development in Laboratory Mice. *Behavioural Brain Research*, **2001**, 125, 75–80.
97. **Wayner MJ.** Craving for Alcohol in the Rat: Adjunctive Behavior and the Lateral Hypothalamus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **2002**, 73(1), 27–43.
98. **White AM, Matthews DB, Best PJ.** Ethanol, Memory, and Hippocampal Function: A Review of Recent Findings. *Hippocampus*, **2000**, 10(1), 88–93.
99. **Willis LM, Shukitt-Hale B, Cheng V, Joseph JA.** Dose-Dependent Effects of Walnuts on Motor and Cognitive Function in Aged Rats. *The British Journal of Nutrition*, **2009**, 101(8), 1140–1144.
100. **Woolfe G, McDonald AD.** The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride *J Pharmacol Exp Ther* **1944**;80:300–7.
101. **Yehuda S, Carassot RL.** Modulation of Learning, Pain Thresholds, and Thermoregulation in the Rat by Preparations of Free Purified α -Linolenic and Linoleic Acids: Determination Of the Optimal ω 3-to- ω 6 Ratio. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, 10345–10349.
102. **Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI.** Modulation of Learning and Neuronal Membrane Composition in the Rat by Essential Fatty Acid Preparation: Time-Course Analysis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **1997**, 23(5), 627–634.
103. **Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI.** Essential Fatty Acids are Mediators of Brain Biochemistry and Cognitive Functions. *Journal of Neuroscience Research*, **1999**, 56(6), 565–570.
104. **Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI.** The Role of Polyunsaturated Fatty Acids in Restoring the Aging Neuronal Membrane. *Neurobiology of Aging*, **2002**, 23(5), 843–853.
105. **Zeren C, Aydin Z, Yonden Z, Bucak S.** Composition of Bogma Raki, Turkish Traditional Alcoholic Beverage. *Journal of Food Technology*, **2012**, 10(3), 87–91.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Ilgaz'da doğdu. 2007 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı ve 2011 yılında mezun oldu. 2012 yılında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2013 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Biyokimya Anabilim Dalı'nda açılan sınavı kazanarak araştırma görevlisi olarak atandı ve halen çalışmakta.