T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA SOSYAL İZOLASYON, ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ ÇEVRE VE EGZERSİZİN ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ

Hatice EKİNALAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

SPOR FİZYOLOJİSİ BİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

KONYA - 2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA SOSYAL İZOLASYON, ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ ÇEVRE VE EGZERSİZİN ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ

Hatice EKİNALAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

SPOR FİZYOLOJİSİ BİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nilsel OKUDAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 14202035 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2016

ONAY SAYFASI

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Hatice EKİNALAN tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı / Spor Fizyolojisi Bilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı :

Danışman :

Üye :

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ……..tarih ve …….. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu çalışma çevre koşullarının ve egzersizin öğrenme üzerine etkilerini araştırmak ve beyindeki nörotrofik faktörlerin değişimlerini incelemek için yapılmıştır.

Bu çalışmanın hazırlanmasında ilminden faydalandığım, tezimin sürdürülmesi ve sonlandırılmasında büyük katkıları bulunan, ileriki yaşamımda insani ve ahlaki değerleri ile de örnek almaktan onur duyacağım ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu sabır ve hoşgörüden dolayı değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Nilsel OKUDAN ' a, yüksek lisans eğitimim sırasında tüm katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI ' ya, tez çalışmamın tüm aşamalarında yardımlarını hiç esirgemeyen ve her konuda destek sağlayan iş arkadaşlarıma ve benim bu günlere ulaşmamda büyük emekleri bulunan, sevgilerini, maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje No: 14202035) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1. **GİRİŞ** 1

1.1. Öğrenme ve Bellek 1

1.1.1. Öğrenme 1

1.1.2. Bellek 3

1.1.3. Öğrenme ve Belleğin Hücresel Düzeyde Oluşumu 5

1.1.4. Öğrenme ve Bellek ile İlgili Beyin Bölgeleri 7

1.1.5. Hipokampus ve Hipokampal Formasyon 7

1.1.6. Nörotrofinler 8

1.1.7. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi 10

1.2. Çevre 11

1.2.1. Zenginleştirilmiş Çevre 12

1.2.2. Zenginleştirilmiş Çevrenin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi 12

1.2.3. Sosyal İzolasyon 13

1.2.4. Sosyal İzolasyonun Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi 14

1.3. Egzersiz 15

1.3.1. Egzersiz Tipleri 15

1.3.2. Deneysel Egzersiz Modelleri 16

1.3.3. Egzersiz ve Öğrenme 17

2. GEREÇ ve YÖNTEM 19

2.1. Deney Hayvanları 19

2.2. Kafes Koşulları 19

2.2.1 Sosyal İzole Kafesler 19

2.2.2. Zenginleştirilmiş Kafesler 20

2.2.3. Standart Kafesler 21

2.3. Egzersiz Protokolü 21

2.4. Davranış Testleri 21

2.4.1. Morris Yüzme Testi 21
2.5. Biyokimyasal Testler 22
2.5.1. Örneklerin Alınması 22
2.5.2. BDNF Seviyesi Ölçümü 22
2.5.3. NGF Seviyesi Ölçümü 23
2.6. Veri Analizi ve İstatistikler 23
3. BULGULAR 25
3.1. Vücut Ağırlığı değişiklikleri 25
3.2. Morris Yüzme Testi Deneme Fazı Parametrelerinin Değerlendirilmesi 26
3.3. Morris Yüzme Testi Öğrenme Fazı Parametrelerinin Değerlendirilmesi 29
3.4. BDNF ve NGF Seviyeleri Analiz Sonuçları 32
4. **TARTIŞMA** 33
5. **SONUÇ ve ÖNERİLER** 37
6. KAYNAKLAR 38
7. EKLER 45
EK: Etik Kurul Kararı 45
8. **ÖZGEÇMİŞ** 46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPA:	α-amino-3 hidroksi-5 metil- 4 isoksazolepropionik Asit
BDNF:	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CaMKII :	Kalsiyum Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
GABA:	Gamma- Aminobütirik Asit
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Düzeyi
HPA:	Hipotalamus- Hipofiz- Adrenal Eksen
LTD:	Uzun Süreli Baskılanma
LTP:	Uzun Süreli Güçlenme
mGluR5:	Metabotropik glutamat reseptör 5
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
MWM:	Morris Su Labirenti
NCS:	Nöral Kök Hücreler
NGF:	Sinir Büyüme Faktörü
NMDA:	N-metil-d Aspartat
NPC:	Nöral Progenitör Hücre
NO:	Nitrit Oksit
NT:	Nörotrofin
OB:	Olfaktör Bulbus
OD:	Optik densitite /Optik Yoğunluk
PFC:	Prefrontal Korteks
PKA:	Protein Kinaz A
ProBDNF:	Pro- Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
PSD:	Post Sinaptik Yoğunluk

SGZ:	Subgranüler Bölge
SVZ:	Subventriküler Bölge
TBI:	Travmatik Beyin Hasarı
TrkB:	Tirozin ilgili kinaz B

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sıçanlarda sosyal izolasyon, zenginleştirilmiş çevre ve egzersizin öğrenme üzerine etkisi

Hatice EKİNALAN

Fizyoloji (Tıp) Ana Bilim Dalı / Spor Fizyolojisi Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2016

Bu çalışma çevre koşullarının ve egzersizin öğrenme üzerine etkilerini araştırmak ve beyindeki nörotrofik faktörlerin değişimlerini incelemek amacıyla yapıldı.

Çalışmada 36 adet 25 günlük Wistar cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçilerek sosyal izolasyon (n=10), zenginleştirilmiş çevre (n=10), egzersiz (n=10) ve kontrol (n=6) gruplarına ayrıldı. Sosyal izolasyon grubu izole kafeslerde, zenginleştirilmiş grup zenginleştirilmiş kafeslerde, egzersiz grubu ve kontrol grubu ise standart kafeslerde 6 hafta boyunca barındırıldı. Egzersiz grubuna 6 hafta boyunca haftada 5 gün 60 dk. yüzme egzersizi yaptırıldı. 6 haftanın sonunda sıçanlar Morris su labirentinde değerlendirildi. Sıçanlar öğrenme testinin ardından eter anestezisi altında kan numuneleri alınıp, dekapite edildi. Hipokampus dokusu çıkarıldı. Sıvı nitrojen ile dondurulduu ve -80 ºC'de biyokimyasal analiz için saklandı. Hipokampus ve plazmada BDNF ve NGF seviyeleri ölçüldü.

Morris yüzme testine göre zenginleştirilmiş çevre uzamsal öğrenmeyi olumlu yönde etkilerken, sosyal izolasyon uzamsal öğrenmeyi olumsuz yönde etkilediği ve thigmotaksis davranışları artırdığı gözlendi. Hipokampus ve plazmadaki BDNF ve NGF seviyeleri çevre koşulları ve egzersiz ile değişiklik göstermedi. Sosyal izolasyonun şiddeti ve maruz kalınan süre, zenginleştirilmiş çevrenin nasıl oluşturulduğu, bu çevreye maruz kalma süresi, cinsiyet, egzersiz süresinin ve tipinin sonuçları değiştirebileceği sonucuna ulaştık.

Anahtar sözcükler: Egzersiz; Öğrenme; Sosyal izolasyon; Zenginleştirilmiş çevre

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effects of social isolation, enriched environment and exercise on learning in rats

Hatice EKİNALAN

Department of Physiology (Medicine) / Sport Physiology

MASTER THESIS / KONYA-2016

The aim of this study was to examine effects of social isolation, enriched environment and exercise on learning in rats.

The study included 36 female 25 day old Wistar rats. The rats were randomly divided into four different groups; control (n = 6), exercise (n = 10), social isolation (n = 10) and the enriched environment groups (n = 10). The social isolation group and the enriched environment group were housed under their specific conditions and the exercise group and the control group were housed in standard conditions during 6 weeks. The rats in the exercise group swam for 60 min per day, 5 days a week for 6 weeks. After 6 weeks, the rats were evaluated in the Morris water maze. At the end of 6 weeks, brain and blood samples were taken from the rats under anesthesia and the hippocampus tissue was dissected. It was frozen rapidly with liquid nitrogen and stored until use at -80 ° C for biochemical analysis. BDNF and NGF levels were measured in these samples.

In conlusion, while enriched environment was a positive effect on spatial learning, social isolation was a negative effect on spatial learning and increase thigmotactic behaviors. According to the analysis results NGF and BDNF levels in the hippocampus and plasma did not change with environmental conditions and exercise. Time of exposure to social isolation, procedures of the enriched environment, time of exposure to the environment, type and duration of exercise and gender may affect the results.

Key Words: : Exercise; Learning; Social isolation; Enriched environment

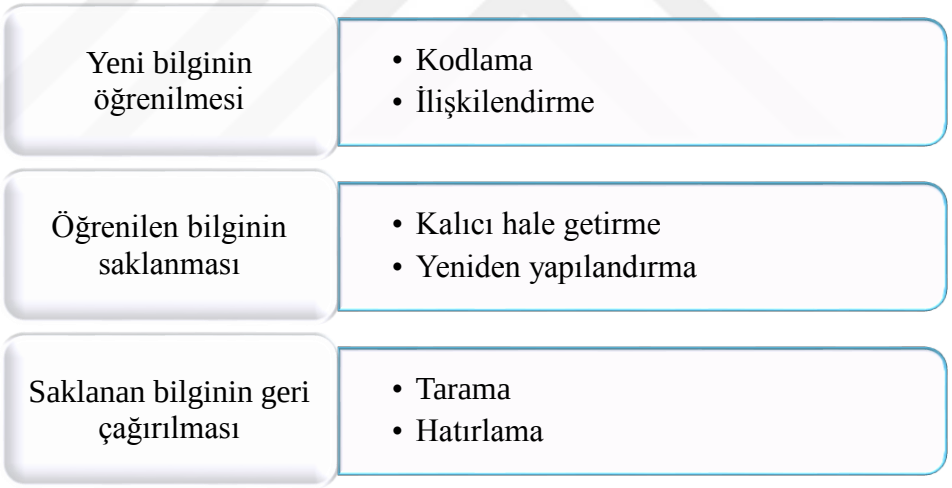
1. GİRİŞ

1.1. Öğrenme ve Bellek

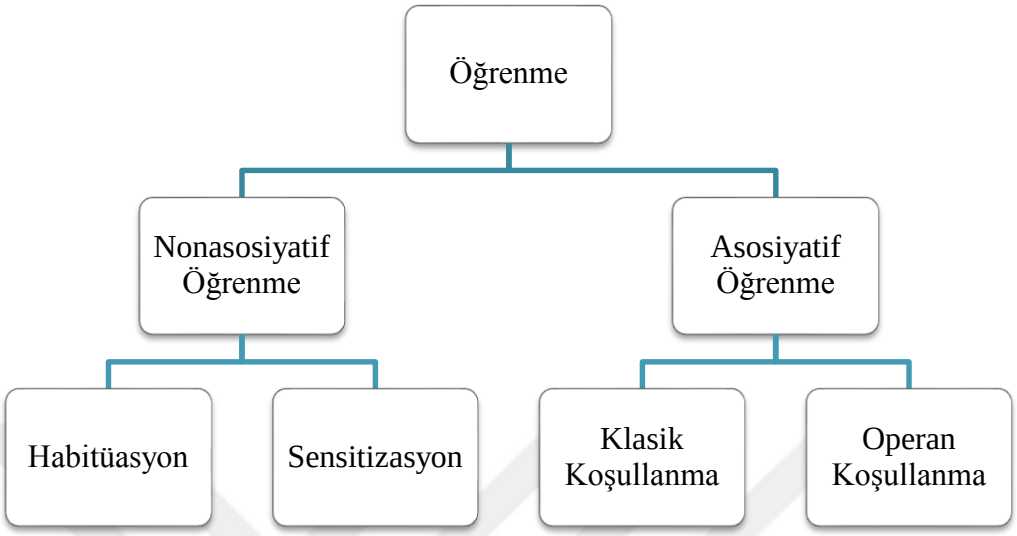
1.1.1. Öğrenme

Öğrenme, bilgi ve deneyimle sinir sisteminde ve davranışlarda değişim sürecini ifade etmektedir. Nörofizyolojik olarak öğrenme kimyasal, elektriksel ve yapısal bazı değişikliklere bağlı olarak yeni sinaptik bağların kurulmasıyla açıklanmaktadır. Bir uyarıcıya karşı belirli davranışsal cevapların görülme sıklığının artması ile ölçülmektedir. Genel olarak, ödül veya ceza öğrenmenin kilit bileşeni olup ortamla temas veya ortama müdahale diğer kilit bileşenlerdir (Widmaier 2014).

Öğrenme 3 temel aşamada gerçekleşir.



2 çeşit öğrenme bulunmaktadır (Barret ve ark 2012):



Nonasosiyatif öğrenme, bir kez veya tekrarlı olarak uyarana maruz kalma sonucu ortaya çıkan öğrenmedir. Uyaranın özellikleri hakkında bilgi edinilebilmektedir. Habitüasyon ve sensitizasyon olarak iki çeşidi bulunur.

a) Habitüasyon (**Alışma)**, canlının bilmediği, ilk defa uygulanan ve cevap oluşturan nötral bir uyaranın tekrarlanması sonucunda organizmanın giderek daha az tepki oluşturması ve uyarana alışmasıdır (Barret ve ark 2012). Habitüasyon, uyarının geldiği nöronun presinaptik zarından uyarının iletilmesini sağlayan Ca^{++} kanallarının inaktivasyonu ile hücre içi Ca^{++} yoğunluğunun azalması ve buna bağlı olarak presinaptik sonlanmadan nörotransmitterlerin salınımının azalması ile ilişkilidir (Guyton ve Hall 2013).

b) **Sensitizasyon (Duyarlılaşma)**, bir anlamda alışmanın tersidir. Organizma için ödül veya ceza içeriğine sahip uyaranın tekrarlanması sonucu, organizmanın daha büyük bir cevap oluşturması ve bu uyarana duyarlılaşmasıdır (Barret ve ark 2012). Presinaptik uçta kalsiyum kanal etkinliğinin uzamasıyla Ca^{++} yoğunluğu artar, buna bağlı olarak da presinaptik sonlanmadan nörotransmitter

salınımı artar böylece postsinaptik etki kolaylaşmış ve güçlenmiş olur (Guyton ve Hall 2013).

Asosiyatif öğrenme, organizmanın birbirinden farklı uyaranları ilişkilendirdiği öğrenmedir. Klasik koşullanma ve operan koşullanma olarak ikiye ayrılır.

a) **Klasik koşullanma**, tek başına verildiğinde cevap oluşturmayan veya çok az cevap oluşturan uyaranın, cevap oluşturabilen başka bir uyarıyla ilişkilendirilip tekrarlı ve eş zamanlı olarak verilmesi sonucunda, ilk uyaranın tek başına verildiğinde de cevap oluşturmasıdır (Carlson 2013).

b) **Operan koşullanma**, isteğe bağlı yapılan davranış ile bu davranış sonucunda organizmada oluşan ödül veya cezanın etkisinin ilişkilendirilmesidir. Klasik koşullanma iki uyarı arasındaki ilişkiyi içerirken, operan koşullanma ise bir cevap ve bir uyarı arasındaki ilişkiyi içerir (Carlson 2013).

1.1.2. Bellek

Bellek ve öğrenme birbiriyle yakından ilişkilidir ve birbirini tamamlamaktadır (Barret ve ark 2012). Öğrenilen bilgilerin kalıcı olarak depolanması anıları oluşturur. Bellek ise anıların saklanmasıdır ve tek bileşenli bir yapı olmayıp üniter bir yapıdır. Gereksinimlere göre bilgiyi işler, depolar ve geri çağırır (Widmaier 2014).

Bellek tiplerine göre deklaratif (eksplisit) bellek ve prosedürel (implisit) bellek olmak üzere ikiye ayrılır.

a) Deklaratif bellek (**Açıklayıcı bellek)** bilgiyi, olayları ve deneyimleri bilinçli bir şekilde akılda tutma ve hatırlama olarak ifade edilir. Bu bellek kişiler, yerler ve nesneler hakkında bilgi verir. Kendi içinde semantik ve episodik bellek olarak ayrılır. Semantik bellek kelimeler, kurallar ve dil hakkında genel bilgileri ifade ederken, episodik bellek özgül bir zaman ve mekan içinde meydana gelen olayları ve deneyimleri ifade eder (Barret ve ark 2012). Hipokampus, amigdala ve limbik sistemin diğer parçaları deklaratif bellek oluşumu için gereklidir (Widmaier 2014).

b) Prosedürel bellek (Becerisel bellek), neyin nasıl yapılacağına ait bellektir (Widmaier 2014). Bir kez kazanıldıktan sonra bilinç gerektirmeksizin kendiliğinden gerçekleşen beceri ve alışkanlıkları kapsar. Bisiklete binmek, müzik aleti kullanmak gibi beceriler prosedürel belleğe örnek gösterilebilir (Barret ve ark 2012). Prosedürel bellek örümcekten korkmak gibi öğrenilmiş duygusal tepkileri de içerir. Prosedürel belleğe katılan birincil alanlar sensorimotor korteks, bazal çekirdekler ve beyinciktir. Bireylerde deklaratif bellekte ciddi defisitler olsa bile prosedürel bellek sağlam olabilir (Widmaier 2014).

Bellek süre açısından değerlendirildiğinde kısa süreli bellek, orta süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak gruplandırılır.

- **Kısa süreli bellek**, çalışan bellek olarak da adlandırılır. Bireyin 7±3 maddelik bir bilgiyi sürekli olarak düşünmesi veya sözel olarak tekrarlaması koşuluyla birkaç saniye ile birkaç dakika arasında akılda tutabilmesi olarak ifade edilir (Guyton ve Hall 2013). Örneğin, bir radyo reklamında bir telefon numarası işittiğiniz zaman bunu sadece telefona erişip numarayı çevirebileceğiniz bir zaman aralığı için aklınızda tutabilirsiniz. Çalışan bellek bir kişinin içinde yaşadığı ortam hakkındaki geçici ve kolayca erişebileceği izlenimleri tutar ve yüksek metal aktivitenin birçok formunda vazgeçilmez bir bileşendir. Kısa süreli bellekte saklanan bilgiler kısa süre sonra kaybolacağı gibi uzun süreli belleğe de dönüştürülebilir (Widmaier 2014).

- Orta süreli bellek, bilgilerin ve anıların dakikalarca ve haftalarca saklandığı bellektir. Anılar daha kalıcı biçime dönüşmek üzere tekrar edilmedikçe giderek söner ve yok olurken, tekrar edildikçe uzun süreli belleğe dönüştürülebilir. Yapılan çalışmalar orta süreli anıların presinaptik sonlanma veya postsinaptik zardaki birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar kalıcı olabilen kimyasal veya fiziksel değişikliklerden kaynaklandığını göstermiştir (Guyton ve Hall 2013).

- Uzun süreli bellek, bilgilerin günlerden yıllara kadar saklanabildiği ve ilerleyen bir zamanda hatırlanabildiği bellektir. Uzun süreli bellek yalnızca sinapslardaki kimyasal değişiklikleri değil aynı zamanda sinapslardaki yapısal değişiklikleri de içerir (Guyton ve Hall 2013).

Kısa süreli belleğin, haftalar veya yıllar sonra hatırlanabilmek üzere uzun süreli belleğe dönüştürülmesine konsolidasyon (pekiştirme) denir. Kısa süreli bellek tekrarlanarak etkinleştirilirse uzun süreli bellekten sorumlu sinapslarda kimyasal, fiziksel ve anatomik değişiklikler olur. Düşük düzeyde pekiştirme için 5 ile 10 dakika gerekliyken, güçlü pekiştirme için bir saat ve üzerinde süre gerekmektedir (Guyton ve Hall 2013).

1.1.3. Öğrenme ve Belleğin Hücresel Düzeyde Oluşumu

Öğrenme ve bellek, sinapsların gücü veya etkinliğindeki kısa vadeli değişiklikleri, uzun vadeli yapısal değişiklikleri ve sinapsların sayısındaki değişimleri içerir (Kandel 2013). Bu süreç presinaptik nörondan postsinaptik nörona güçlü tetanik uyarım ya da zayıf birçok uyarının ulaşması ile başlar. Presinaptik nörondan sinaptik aralığa glutamat nörotransmitteri salınır. Üç ana tip glutamat reseptörü, glutamat nörotransmitterini yanıtlar. Bunlar N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörleri ve mGluR5 reseptörleri gibi ikinci haberciler ile bağlantılı metabotropik reseptörlerdir. Sodyum veya kalsiyum taşıyan kanallar ile bağlantılı AMPA reseptörleri, beyinde hızlı uyarıcı aktiviteden sorumludur ve postsinaptik zar içindeki sayılarını uyarıcı sinaptik aktivitenin gücü belirler. Aynı zamanda NMDA kanalları da sodyum ve kalsiyum taşır, bunlar glutamat ve glisin için özel reseptörlerin aktivasyonuyla açılır. NMDA reseptörleri, voltaj-bağımlıdır ve sinaptik membran depolarizasyonu için yeterli AMPA reseptör aktivitesi olduğu zaman açılır. Glutamat AMPA reseptörüne bağlanır ve AMPA reseptörü açılır. Hücre içine sodyum (Na) iyonu girişi olurken, hücre dışına potasyum (K) iyon çıkışı olur. Na iyonu girişi daha baskındır. NMDA reseptörlerinin açılabilmesi için glutamata ek olarak magnezyum

(Mg) iyonunun iyon kanalından serbestlenmesi gereklidir. AMPA reseptörlerinin aktivasyonu ile hücre içine Na^{+} girişi sonucunda membran depolarize olur. Buna bağlı olarak Mg^{+2}'nin iyon kanalından ayrılması mümkün olur. NMDA reseptörleri aktifleşir. Sonucunda Ca^{+2} ve Na^{+} hücre içine K^{+} da hücre dışına hareket eder. Presinaptik nöronların sık ve şiddetli uyarılması postsinaptik nöronda aksiyon potansiyellerini oluşturur. Zamanla bu sinapslar daha duyarlı hale gelir ve uyarı postsinaptik bölgeye artarak iletilir. Sinaptik iletimde meydana gelen bu uzun süreli artış "uzun süreli güçlendirme" (LTP) olarak isimlendirilir. LTP sinaptik güçteki artış ve hipokampusta hafıza oluşumu ile ilişkilidir. Nöronların yavaş ve zayıf uyarılması ise yine sinapslarda değişimlere yol açarak iletilen uyarının postsinaptik alana azalarak geçmesine neden olur. LTP'nin tersi olan bu değişim "uzun süreli baskılanma" (LTD) olarak isimlendirilir. Hücre içinde yoğunluğu artan kalsiyum kalmodulin tarafından yakalanır ve oluşan bileşik kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMKII) molekülünü aktive eder. CaMKII postsinaptik membranda bulunan AMPA ve NMDA reseptörlerinin etkinliğini artırır. Hücre içinde yoğunluğu artan kalsiyum iyonları adenilat siklaz 1 ile etkileşime girer ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) molekülünü oluşturur. Bunu takiben protein kinaz A (PKA) aktifleşmesi olur. PKA'da CaMKII gibi etkinlik gösterir. Bu sırada postsinaptik nöronda sentezlenen retrograd haberci nitrit oksit (NO)' dir. NO postsinaptik nörondan presinaptik hücreye geçer ve guanilat sikalazı aktive eder. Guanilat siklaz sinaptik vezikül sekresyonunda artırıcı etki gösteren guanozin monofosfat (cGMP) sentezlenmesini sağlar. Sinaptik uçtan vezikül sekresyonu artar. Kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz molekülü, protein kinaz A ve mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK) transkripsiyon faktörlerini düzenler. Gen ekspirasyonu sonucunda gerçekleşen protein sentezi sinaptik bağlantıda uzun vadeli değişimlere neden olur (Carlson 2013).

1.1.4. **Öğrenme ve Bellek ile İlgili Beyin Bölgeleri**

Öğrenme ve bellek, limbik sistem de dahil olmak üzere, santral sinir sisteminin birçok bölgesinin görev aldığı kompleks fonksiyonlardır (Guyton 2013).

Hipokampus, neokorteks, frontal loblar, bazal gangliyonlar, talamus, amigdala, serebellum ve olfaktör bulbus (OB) öğrenmede rol alırlar. Yetişkinlerde özellikle olfaktör bulbusun lateral ventrikül duvarının subventriküler bölgesinde (SVZ) ve hipokampusun dentat girusun subgranular bölgesinde (SGZ) nöral kök hücreler yoğunluktadır. Bu bölgelerin yeni nöron oluşturma kapasitesi ve plastisite yetileri diğer bölgelerden daha yüksektir (Ma ve ark 2009).

1.1.5. Hipokampus ve Hipokampal Formasyon

Hipokampus, limbik sistemin bir bölümünü oluşturan, beynin küçük bir bölgesidir. Hipokampus kortikal yüzeyin altında, beynin medial temporal lobunda yer almaktadır. Beynin sağ ve sol tarafında uzanan iki parçaya ayrılmıştır. Denizatına benzer kavisli şekliyle ismini yunanca "at" anlamına gelen "Hippo" ve "deniz" anlamına gelen "Kampos" kelimelerinden almıştır.

Hipokampusun bir ucu amigdaloid çekirdeklere dayanır; bir kenarı da temporal lobun ventromedial korteksini oluşturan parahipokampal girus ile kaynaşır. Hipokampus ona bağlı temporal ve paryetal lob yapıları ile birlikte "hipokampal formasyon" olarak adlandırılır ve serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum, mamiller cisimler gibi temel limbik sistem bölgeleri ile sayısız, ama ağırlıklı olarak dolaylı bağlantı gösterir.

Hipokampus yaşanan olaylarla ilgili yeni anıların oluşumunda önemli bir role sahiptir. Bu rol yeni olayların, yerlerin ve uyaranların algılanmasını sağlar. Hipokampusun değişik alanlarının uyarılması da öfke, edilgenlik, aşırı seks güdüsü gibi davranışların görülmesine sebep olur (Guyton 2013). Hipokampus stres, egzersiz, çevre koşulları ve nöbet gibi patolojik değişimlere duyarlıdır ve bunlara bağlı olarak hipokampal hacimde ve nörogenezde değişimler gözlenmiştir (Kuruba ve ark 2009). Farelerde yer ve yön bulma ile ilgili bölgeler incelendiğinde, limbik sistemin önemli parçalarından birisi olan hipokampus ve onunla ilişkili subikulum, entorinal korteks gibi yapılar karmaşık bir navigasyon sistemi oluşturur. Benzer sistem insan beyninde de mevcuttur. Hipokampus insanlarda üç boyutlu uzayda yer bulma ile ilgilidir (Canan 2015). Hipokampusu etkileyen lezyonu olan hastalarda

kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüştürülemediği, yeni motor öğrenme kabiliyetinin ve kognitif yeteneklerin de etkilendiği (müzikal enstrüman çalmak ve bazı puzzle tiplerini çözmek gibi) gözlenmiştir. Lezyonun sol hipokampusta olduğu durumlarda daha çok sözel hafıza etkilenirken, sağda olduğu durumlarda görsel hafıza etkilenmektedir (Taner 2004).

1.1.6. Nörotrofinler

Nörotrofin (NT) kelimesi sinir hücresi anlamına gelen "nöron" ve beslenme anlamına gelen "trophe" kelimelerinden oluşmaktadır. Nörotrofinler, nöronların hayatta kalmasını, büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını düzenleyen, akson ve dentrit dallanmalarında rol oynayan, sinaptik fonksiyonlarını ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden protein yapılardır (Yano ve Chao 2000). Nörotrofinler, merkezi sinir sistemi nöronları, periferik sinir sistemi nöronları ve periferik dokulardaki non-nöral hücrelerden sentezlenir (Barret 2012).

Nörotrofin sentezindeki bozukluk veya yetersizliğin nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturabileceğine dair görüşler mevcuttur. Birçok nörodejeneretif ve psikiyatrik hastalığın tedavisinde nörotrofinler kullanılmaktadır (Manni ve ark 2013).

Sinir Büyüme Faktörü

Sinir büyüme faktörü (NGF), bazı duyusal ve sempatik nöronların hayatta kalması, korunması, büyümesi, beyin dokularında nörogenez ve plastisitenin sağlanmasında gerekli proteindir. Faktör iki α, iki β ve iki γ alt biriminden oluşur. β alt birimi sinir büyümesini destekleyici aktiviteye sahipken, α alt birimi tripsin benzeri etki gösterir ve γ alt-birimleri ise serin proteazlardır. NGF hayvan türlerinin çoğunda ve insanda farklı birçok dokuda bulunur (Barret 2012). NGF, merkezi sinir sisteminde korteks, hipokampus ve hipofiz bezinde büyük miktarlarda üretilirken, bazal ganglion, talamus, omurilik, retina, hematopoetik kök hücreleri, nötrofiller, lenfositler ve monositler gibi immün-hematopoetik sistem hücrelerinde de üretilmektedir (Aloe ve ark 2012).

NGF seviyesi öğrenme, zenginleştirilmiş çevre (Birch ve ark 2013) ve egzersizle (Chae ve ark 2014) artış gösterirken, sosyal izolasyon (Ickes ve ark 2000), yaşlanma (Budni ve ark 2016), stres ve depresyonla (Wiener ve ark 2015) azalır. Ayrıca otizm (Dinçel ve ark 2013), otoimmün hastalıklar ve nörolojik hastalıklarda da (Aleo ve ark 2012) NGF seviyesi değişim gösterir. NGF hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen (HPA) aktivitesi ile ilişkilidir ve etkili bir antidepresan olarak kabul edilir (Shi ve ark 2010).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Sinir büyüme faktörünün bulunmasından yaklaşık 30 yıl sonra domuz beyninden saflaştırılmıştır. Son üç yılda, BDNF en çok incelenen ve merkezi sinir sistemine (MSS) karakterize edilmiş nörotrofindir (Park ve Poo 2013). BDNF nöronların hayatta kalması, korunması, gelişmesi, farklılaşması ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynar. BDNF öncü molekül ProBDNF ' den sentezlenir.

BDNF serebral korteks, amigdala, serebellum, hipokampus, bazı hipotalamik çekirdekler ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde bol miktarda eksprese edilir. Ayrıca lenfositler, lökositler ve trombositlerde de sentezlenir (Kazak ve Yarım 2014). BDNF yaygın olarak kalp, böbrek, akciğer ve testis gibi diğer dokularda da eksprese olmasına rağmen, gelişim süresince beyinde diğer dokulara göre BDNF ekspresyonu daha yüksektir (Adachi ve ark 2014).

İstemli fiziksel aktivite, egzersiz, zenginleştirilmiş çevreye maruziyet hipokampus ProBDNF' den BDNF dönüşüm hızını, ProBDNF ve BDNF seviyelerini artırır. Depresyon serum BDNF seviyesini azaltırken, prenatal stres ve sosyal izolasyon hipokampus BDNF seviyesini azaltır (Wenyu ve ark 2014). Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluklar, parkinson hastalığı, inme, epilepsi, yeme bozuklukları, madde kullanımı ve nörodejeneratif hastalıklar gibi beyin ile ilgili birçok hastalığın patofizyolojisinde BDNF ekspirasyonunun azaldığı gösterilmiştir (Zuccato ve ark 2009). BDNF eksikliği olan farelerde periferik duyusal nöron kaybı, vestibüler ganglionlarda ciddi dejeneratif değişiklikler ve LTP'de baskılanma izlenmiştir (Barret 2012).

1.1.7. **Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesi**

Morris Su Labirenti Testi

Morris su labirenti testi (MWM) Richard Morris tarafından geliştirilmiştir. Bu test deney hayvanlarında öğrenme ve bellek değerlendirilmesinde kullanılır. MWM çalışan bellek ve referans bellek hakkında bilgi verir. Çalışan bellek platformun yeri her gün değiştirilerek deneyin tekrarlanması ile test edilirken, referans bellek ise sabit duran platformun bulunması ile test edilir. MWM deney hayvanlarında bilişsel hasarın tespitinde de kullanılır (Vorhees ve Williams 2014).

1.2. Çevre

Çevre, insanın yaşamı boyunca karşılıklı olarak etkileşim içinde bulunduğu fiziki, biyolojik, sosyal, ekonomik ve kültürel ortamdır. Yaşamsal- ruhsal- toplumsal (biyo-psiko-sosyal) bir varlık olan insan çevrenin etkisi altında yaşamını sürdürür. İnsan kalıtım ile taşıdığı farklı yeteneklerini çevre içinde ve çevre ile etkileşerek geliştirmektedir (Rogers 2013). Çevresel uyaranlar ve tecrübeler sağlıklı beyin gelişimi için gereklidir (Joseph 2006).

Birey ve çevre arasındaki etkileşim ve bu etkileşimin nörodavranışsal etkileri gebelik kadar erken dönemde başlar ve yaşam boyunca etkili olmaya devam eder. Ancak, genetik kontrolün güçlü etkisinin yanında, çevresel uyaranlarda gelişmekte olan yapıları etkilemektedir. Yani, hamile annenin yaşadığı çevre intrauterin ortam üzerinde önemli etki gösterir. Hamilelik sırasında, annenin maruz kaldığı çevresel toksinler, kirlilik, radyasyon, uyuşturucu, alkol, hormonal değişiklikler (örneğin, prenatal stres), gıda yoksunluğu ve mikro besin eksikliğinin yavru gelişimi üzerinde fiziksel ve davranışsal zararlı etkileri vardır (Glover 2011). Öte yandan, annenin gebelik sırasında gönüllü egzersiz yapması yavru üzerinde hipokampal nörogenezis ve BDNF ekspirasyonunun artması gibi davranışsal performanslar üzerinde de pozitif ve uzun süreli olarak etkilidir (Herring ve ark 2012).

Doğumdan sonra yenidoğan için çevre uyaranının ana kaynağı annedir ve yavrunun postnatal gelişimi anne bakımı tarafından şekillendirilir (Rosenfeld ve Weller 2012). Annelerin yaşadığı ortam annenin yavruya bakımını etkileyebilir. Örneğin, stresli annelerin yavrularına karşı kötü davranışlar sergilemesi sonucunda yavrularında prefrontal kortekste BDNF gen ekspresyonunda kalıcı değişiklikler görülür (Roth ve ark 2009). Anne bakımının nitelik veya miktarındaki spontan varyasyonlar yavru üzerinde BDNF, NMDA ve glukokortikoid reseptörlerinin ekspresyonu gibi plastisite için önemli moleküler faktörlerde değişiklik oluşturabilir (Champagne ve Curley 2009). Psikanalistler ve çocuk psikiyatristleri erken çocukluk döneminde anne-çocuk ilişkisinin ve çocuğun yaşadığı çevrenin ileriki dönemlerde zihinsel gelişimi ve çeşitli psikiyatrik hastalıkların yaygınlık oranını etkilediğini bildirmişlerdir (Imanaka ve ark 2006).

1.2.1. **Zenginleştirilmiş Çevre (ZÇ)**

Evde barındırılan hayvanlar ile laboratuvar ortamında barındırılan kardeşlerinin farklı davranışlar sergilediği ilk olarak Hebb tarafından 1947'de fark edilmiştir. O zamandan bu yana, zenginleştirilmiş çevre beyinde çeşitli nöroplastik değişiklikleri uyarmak için kullanılan deneysel bir manipülasyon olarak ortaya çıkmıştır (Van Praag ve ark 1999).

Zenginleştirilmiş çevrenin temel amacı duyusal ve motor uyaranlarla hayvanların iyilik halini artırmak, fiziksel egzersizle psikolojik iyilik halini geliştirmek, aktiviteleri manipüle etmek ve türe özgü özelliklere göre kognitif değişiklikler oluşturmaktır (Ballinger ve ark 2011). Deneysel ortamda zenginleştirilmiş çevre standart laboratuvar barınma koşullarının geliştirilmesini gerektirir. Bu çok farklı şekillerde yapılabilir; değişik şekil, boyut, renk ve dokusu olan oyuncaklar, tüneller, köprüler, yuvalanma materyalleri, merdivenler, toplar, barınaklar ve koşu tekerlekleri ekleyerek ortam daha zengin hale getirilir. Sosyal etkileşimi artırmak için hayvanlar, keşif için daha fazla alan sağlayan daha büyük kafeslerde ve daha fazla kafes arkadaşıyla barındırılır. Eklenen nesneler, duyusal uyarımın yanı sıra kafes ortamında yeni deneyimleri artırmak için sık sık hareket ettirilir ve yenileriyle değiştirilir (Bruel-Jungerman 2005). Geleneksel kafes modelleri hayvanlar için zayıf kognitif uyarılmayla sedanter yaşam tarzı sunarken, zenginleştirilmiş kafesler hayvanlar için daha yüksek düzeyde bilişsel ve sensorimotor uyarıyla aktif bir yaşam tarzı sağlar.

1.2.2. **Zenginleştirilmiş Çevrenin Öğrenme ve Bellek** Üzerine Etkisi

Zenginleştirilmiş çevrenin sinir hücresi üzerinde yararlı etkileri vardır ve iki şekilde açıklanır. Birincisi, zenginleştirilmiş çevre beyinde nörojenik etkiye sahiptir. Bu etki yeni sinir hücre oluşumu olarak açıklanır. Ayrıca zenginleştirilmiş çevre, total beyin ve kortikal ağırlığı, nöral yoğunluğu, dendritik dallanmayı, kortikal sinapsı ve nöral iletimi artırır (Ickes ve ark 2000). Kempermann ve arkadaşları (2002) zenginleştirilmiş kafeste yaşayan sıçanlarla standart kafeste yaşayan

sıçanların hipokampal nöronlarını karşılaştırdığında dentat girusta hücre proliferasyonu ve nörogenezin daha fazla olduğunu saptamışlardır.

İkinci olarak, zenginleştirilmiş çevre beyin bölgelerinde NGF ve BDNF ekspiresyonlarını artırır (Wenyu ve ark 2014) ve bu şekilde sinaptik yapısal değişimler sağlayarak sinaptik plastisiteyi artırır, öğrenme ve belleği geliştirir (Ickes ve ark 2000). Baldini ve arkadaşları (2013) sıçanlarda zenginleştirilmiş çevre sonrası anksiyete benzeri davranışlarda azalma ve sıçan hipokampusunde BDNF seviyesinde artma olduğunu göstermiştir. Ancak, zenginleştirilmiş çevrenin standart bir prosedürü olmadığı için bu olumlu etkiler gözlenmeyebilir (Fares ve ark 2013). Ayrıca, ilk zenginleştirilmiş çevreye maruz kalınan yaş, maruz kalınan süre, zenginleştirilmiş çevre oluşturma prosedürü ve cinsiyet farklı etkiler ortaya çıkarabilir (Patel 2012).

1.2.3. **Sosyal İzolasyon**

Sosyal izolasyon modeli deney hayvanlarının sosyal ortamından uzun yada kısa süreli olarak uzaklaştırılmasıyla oluşur. Hayvanlar anne veya yaşıtlarından ayrılarak çevreden uzaklaştırılır. Laboratuvar koşullarında sıçanlar sütten kesildikten sonra tamamen ayrı kafeslerde barındırılarak izolasyon sağlandığı gibi her gün 4 yada 6 saat süreyle ayrı ortamda tutularak ılımlı sosyal izolasyon da uygulanabilir (Durmuş ve Aşçıoğlu 2005). İzolasyon kafeslerinde sıçanlar haftada bir kez temizlik dışında ele alınmaz. Sıçanların çevre ve diğer sıçanlarla sosyal izolasyonunu sağlamak için kafesler dışarıdan kağıtla kaplanır yada opak malzemeden yapılmış kafesler kullanılır. İzolasyona maruz bırakılan deney hayvanları grup olarak barındırılan diğer hayvanlarla aynı görsel, işitsel ve koku koşullarında muhafaza edilirler (Fone ve ark 2008).

1.2.4. Sosyal İzolasyonun Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkileri

Hatch ve arkadaşları 1965'de ilk kez sosyal izole sıçanların çevresel uyarılara anormal tepkiler verdiğini açıklamışlardır. Bu çalışmada, sosyal olarak izole sıçanların ele alındığında sinirli, agresif, hiperkatif oldukları tarif edilmiş ve sıçanların duygusallığı artmıştır. Sosyal izolasyon sonrası lokomotor aktivitenin artması en sık bildirilen bulgudur (Levine ve ark 2007). Sosyal izolasyona maruz bırakılan sıçanlar alıştıkları çevreden yeni bir ortama girmek için daha fazla zamana ihtiyaç duyarlar, neofobi (yenilik korkusu) gösterirler ve açık alan testinde defekasyonları artmıştır. Sosyal izolasyon kaynaklı neofobi artan anksiyete ile ilişkilidir. Uzun süreli sosyal izolasyonu takiben anksiyojenik profiller gözlenmiş ve yükseltilmiş artı labirentte sosyal izolasyon anksiyete için model gösterilmiştir (Parker ve ark 1986). Sıçanlar yeni bir çevreye girdiklerinde, duvar kenarı boyunca ilerleyerek alanı tanımaya çalışırlar. Araştırma davranışları olarak iki ayağı üzerine kalkma, tırmanma ve koklama gibi davranışlar sergilerler. Bu davranışların artması anksiyete ile yakından ilişkilidir. Sosyal izolasyona maruz bırakılan sıçanlarda thigmotaksis davranışlar artmıştır (Barnett 2007). Açık alan testinde lokomasyon; neofobi, artan uyarılma (saf aktivasyon) ve keşif içeren kompleks bir davranıştır. Bunların arasındaki denge doğrudan hayvanın duygusal durumu tarafından düzenlenir. Davranışsal ve fizyolojik reaktivite (kaşınma, dışkılama, idrar) görülür. Böylece, hayvanlar korku veya kaygı durumuna göre artan lokomosyan (yani kaçış tepkisi) veya azalmış lokomosyon (yani donma yanıtı) gösterirler (Archer 1973). Sosyal izolasyona maruz bırakılan sıçanların davranışsal tepki anormallikleri her zaman endokrin stres yanıtındaki değişikliklerle ilişkili olmayabilir. Sosyal izolasyona maruz bırakılan sıçanlarda strese yanıtın temel sistemi olan hipotalamus-hipofiz-adrenokortikol (HPA) eksen aktivitesi ölçüldüğünde, bazal ve stres sonrası Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteron (CORT) salınımlarının her zaman aynı değişimi göstermediği ifade edilmiştir (Weiss ve ark 2004).

Sosyal izolasyonun davranışsal etkileri beyinde özellikle prefrontal kortekste ve hipokampusta yapısal değişikliklerle ilişkilidir. Kortikal ve hipokampal hacim, kortikal kalınlık ve nöron sayısında azalmaların yanısıra GABA ve sinaptik fonksiyonlarda da azalma olduğu bildirilmiştir. İzolasyon uygulanan Wistar sıçanlarda kortikal gen ekspresyonunda disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (Murphy ve ark 2010). Sosyal izole yaşayan farelerde hipokampustaki BDNF seviyesi ve BDNF mRNA seviyelerinde azalma olduğu ayrıca dentat girusta nörogenezin azaldığı ifade edilmiştir (Schubert ve ark 2009, Cassidy ve ark 2010, Ibi ve ark 2008). Ayrıca, izolasyonda yetiştirilen sıçanlarda bazı nöronların elektrofizyolojik özelliklerinde değişiklik görülmüştür. Örneğin, hipokampusta piramidal nöronlarda aksiyon potansiyeli yüksekliğinin azalması, aksiyon potansiyeli eşiğinin artması ve istirahat membran potansiyelinde herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (Greene ve ark 2001).

1.3. Egzersiz

Sağlıklı yaşam için fiziksel aktivite ve egzersiz gereklidir. Fiziksel aktivite; iskelet kasları tarafından üretilen, istirahat durumuna göre enerji tüketiminde artış gösteren bedensel hareketlerdir. Fiziksel aktivite; mesleki hareketler, spor, ev veya diğer aktivitelerden oluşabilir. Egzersiz ise, fiziksel aktivitenin bir alt kümesi olup (*Colberg* ve ark 2010), fiziksel bir ya da daha fazla bileşeni geliştirmek ve korumak amacıyla planlanan, yapılandırılmış ve tekrarlayan hareketler olarak tanımlanır (Chodzko-Zajko 2009).

1.3.1. Egzersiz Tipleri

Egzersiz tipleri, kullanılan enerji kaynaklarına göre genel olarak aerobik ve anaerobik olarak iki sınıfa ayrılabilir. Bazı spor dallarında enerji kaynaklarından biri diğerine oranla daha baskın kullanılırken, bazılarında ise hem aerobik hem de anaerobik enerji sistemlerinin katkısı önemli düzeydedir (Wilmore ve ark 2008).

Aerobik egzersiz, geniş kas gruplarını kullanarak, maksimum kalp hızının % 50-80' i ile, hafif veya orta şiddette uzun süreli yapılan aktivitelerdir. Yürüyüş, bisiklet sürme, maraton, uzun mesafe koşuları, aerobik dans ve yüzme aktiviteleri buna örnek verilebilir. Aerobik egzersizde enerji kaynağı oksijenin kullanıldığı metabolik yollardan karşılanır. Aerobik egzersiz özellikle kardiyovasküler ve solunum sisteminin kapasitesini geliştirir.

Anaerobik aktivite ise, maksimum kalp hızına yakın değerlerde yapılan, kısa süreli, yüksek şiddetli aktivitelerdir. Ağırlık kaldırma, 100 metre sürat koşusu, gülle atma, tenis, dalma gibi aktiviteler anaerobik aktivitelerdir. Anaerobik egzersizde enerji kaynağı oksijenin kullanılmadığı anaerobik yollardan karşılanır. Anaerobik egzersiz kas gücünü, kütlesini ve dayanıklılığını geliştirir. Anaerobik enerji üretimi egzersiz süresi kısalıp, yoğunluğu arttıkça artarken; aerobik enerji üretimi egzersiz süresi uzayıp, yoğunluğu azaldıkça artar (Powers 2014).

1.3.2. Deneysel Egzersiz Modelleri

İnsanlarda araştırma etiği ve teknik zorluklardan dolayı, hastalıkları önlemek, tedavi etmek ve egzersizle ilgili bilgilerin gelişimi için hayvan kullanılan egzersiz modelleri gereklidir. Ayrıca, belirli bir durumun tedavisinde uygulanan yeni yöntem ve egzersizlerin olumlu veya olumsuz sonuçları klinik bir ortamda uygulanmadan önce test edilmelidir.

Hayvanlarda yapılan araştırmalarda en sık kullanılan aerobik egzersiz modelleri koşu bandı, koşu tekerleği ve yüzmedir. Kemirgenlerde yüzme yeteneği doğuştandır. Yüzme egzersizi, geniş kas kütlesini kullanarak, kardiyovasküler sistemi çalıştırır. Koşu bandı ile karşılaştırıldığında pahalı olmayan ve basit bir cihazdır. Süresi ve egzersiz yükleri istemli koşu tekerleğine göre daha büyük ölçüde kontrol edilebilir. Yüzme egzersizi kısa bir alışma periyodu sonrası yapılabilir. Çok sayıda hayvan aynı zamanda egzersiz yapabilir. Yüzme egzersizi ile koşu bandı egzersizinde görülen koşmaya karşı direnç, tırnakların kopması ya da ayakların yara olması gibi olumsuz durumlar en aza indirilir (Seo ve ark 2014).

1.3.3. Egzersiz ve Öğrenme

Düzenli egzersizin sağlık açısından birçok faydası vardır. Egzersiz maksimal oksijen tüketimini, kasların kapiller yoğunluğunu, iskelet kaslarının gücünü ve dayanıklılığını artırırken kan basıncını ve kalp hızını azaltır. Total ve abdominal yağ miktarını, serum trigliseridlerini azaltır, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini (HDL) ve glikoz toleransını artırır (Garber ve ark 2011). Egzersiz, yaşlı yetişkinler için özel önem taşıyan kemik kütlesini korur, dengeyi geliştirir ve düşme riskini azaltır. Fiziksel olarak aktif bir yaşam; yaşam kalitesini ve kognitif fonksiyonları artırır (Garber ve ark 2011). Buna karşılık, hareketsizlik ya da egzersiz yapmama birçok kronik hastalığa yol açabilir. Bu patofizyolojik süreçlerin önlenmesinde, yönetilmesinde, metabolik sendrom ve yaşılılığa bağlı sarkopeninin de içinde bulunduğu birçok kronik durumun düzenlenmesinde egzersiz ilaç görevindedir (Seo ve ark 2014).

Depresyon, düşük fiziksel aktivite seviyesiyle ilişkilidir. Egzersiz, depresyon tedavisinde antidepresan tedavisi ile birlikte ya da yalnız başına kullanılan alternatif bir tedavi yöntemidir. Egzersiz negatif düşüncelerden uzaklaşma, yeni becerilerin kazanılması ve sosyal iletişimin geliştirilmesini sağlar. Ayrıca 3-9 haftalık egzersizi takiben kişilerde öz yeterlilik, kendilerini sağlıklı ve zinde hissetme duyguları gelişir. Egzersiz, endorfin ve monoamin seviyelerini değiştirerek ve stres hormonu olan kortizol seviyesini azaltarak iyilik halini artırır. Egzersiz yeni sinir hücrelerinin büyümesini uyarır ve BDNF salınımını artırır (Cooney ve ark 2013). Fiziksel aktivite hipokampus üzerinde direkt pozitif etkiye sahiptir. Depresyon olan kişilerde hipokampus hacmi azalır ve antidepresan ile tedavi edilerek hipokampusta yeni hücrelerin şekillenmesi sağlanır. Egzersiz, antidepresan gibi etki gösterir ve sıçanlarda hipokampus hacmini artırır. Düzenli egzersiz yapan kişilerde hipokampus hacmi artar ve kısa süreli bellek gelişim gösterir (Pederson ve Saltin 2015). Anksiyete bireyde iç kargaşa ile ilgilidir. Egzersizle kalp atım hızı artar ve terleme oluşur. Anksiyeteye sahip bireyler egzersiz yaptıklarında bu normal fizyolojik etkileri deneyimler ve tehlikeli olmadığı konusunda fikir edinir. Ayrıca egzersizle artan BDNF seviyesi anksiyete seviyesinin azalmasına neden olur. Düzenli egzersiz

ve fiziksel olarak formda olma stres seviyesini azaltır (Pederson ve Saltin 2015). Egzersiz kortizol üretimini azaltarak ve ACTH üretimini artırarak hipotalamus-hipofiz adrenokortikal eksende değişiklik oluşturur. Bunun sonucunda duygu durum üzerinde pozitif etki sağlar (Carek ve ark 2011).

8 hafta boyunca yapılan aerobik ve direnç egzersizleri farklı moleküler yolları aktive ederek sinaptik plastisite, hipokampal nörogenezis, öğrenme ve belleği artırır. Aerobik egzersiz BDNF/Trk B ve CaMKII aktivasyonunu, direnç egzersizi ise IGF1/IGF1R aktivasyonunu uyarır (Cassilhas ve ark 2012). Yapılan çalışmalar egzersizin çeşitli bilişsel süreçleri özellikle bellek, planlama, koordinasyon gibi frontal lob işlevlerini geliştirdiğini, dentritik bağlantıları, MSS fonksiyonlarını artırdığını, normal yaşlanma ve nörodejeneratif koşullar ile ilişkili bilişsel gerilemeleri azalttığını göstermiştir. (Hillman ve ark 2008, Ratey ve ark 2011).

Sıçanlarda uzun süreli aerobik egzersiz hafıza, öğrenme ve kortikal kapilleri olumlu yönde etkiler (Wang ve ark 2015). Egzersizin beyin fonksiyonlarını geliştirmesi beyindeki kapiller yoğunluğu artırmasıyla ilişkilidir. Aerobik egzersiz ile kortikal kapillerin toplam yüzey alanı, toplam uzunluğu ve toplam hacmi artış gösterir (Wang ve ark 2015). Sıçanlarda 8 haftalık yüzme egzersizi hipokampus ve prefrontal kortekste cAMP seviyesini ve cAMP/cGMP oranını artırarak öğrenme ve hafızayı geliştirirken (Xie ve ark 2009), düzenli yüzme egzersizi serbest radikallerin konsantrasyonunu da azaltır, BDNF ve NGF üretimini artırarak hafızayı geliştirir. Egzersizin beyindeki etkileri geçidir, egzersizin bırakılmasıyla hafızaya ve nörotrofin seviyesine olan etkileri azalır (Radak ve ark 2006). Egzersiz erkek ve dişilerde farklı etki gösterebilir. Egzersiz etkilerinin dişi ve erkekler üzerinde farklı olması östrojen seviyesindeki farklılıkla ilişkilidir. Egzersiz beyin sağlığı, plastisite ve genel sağlık üzerinde de etkisi olan östrojenin etkinliğini artırabilir. Dişilerde östrojen seviyesi yüksek olduğu için egzersize karşı daha hassas değişimler gösterirler (Wang ve ark 2015).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. **Deney Hayvanları**

Bu tez çalışmasında kullanılan sıçanlar Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi. Çalışma Selçuk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'dan 27.10.2014 tarih ve 2014/3 sayılı onay alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Çalışmada 36 adet ağırlıkları 60-100 gr arasında değişen 25 günlük Wistar Albino dişi yavru sıçanlar kullanıldı. Yavru sıçanlar sütten kesildikten sonra (25 günlük) annelerinden ayrıldı ve çalışmaya dahil edildi. Sıçanlar 21 ± 2˚ C sıcaklıkta, % 40-% 60 nem oranında, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünün sağlandığı odalarda barındırıldı. Standart sıçan yemi ve çeşme suyu *ad libitum* verildi.

Sıçanlar sosyal izolasyon, zenginleştirilmiş çevre, egzersiz ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Sosyal izolasyon grubu (SI, n=10); izole kafeslerde, zenginleştirilmiş çevre grubu (ZÇ, n=10); zenginleştirilmiş kafeslerde, egzersiz grubu (E, n=10) ve kontrol grubu (K, n=6) standart kafeslerde barındırıldı. Çevre koşulları ve egzersizin vücut ağırlığı üzerindeki etkisini incelemek için sıçanların haftada bir kez vücut ağırlıkları kaydedildi.

2.2. **Kafes Koşulları**

2.2.1. Sosyal İzole Kafesler

Sosyal izole gruptaki sıçanlar ana gövdesi polikarbon, tel kısmı paslanmaz çelik malzemeden yapılmış 42×27×19 boyutlarında kafeslerde tek tek 6 hafta süreyle barındırıldı. Kafeslerin çevre ile izolasyonunu sağlamak amacıyla kafeslerin dışına tahtadan özel kutular yerleştirildi. Sosyal izole gruptaki sıçanlar diğer gruplarla aynı görsel, işitsel ve koku koşullarında muhafaza edilip, haftada 1 kez alt malzemesi değiştirilmesi dışında ele alınmadı.

2.2.2. Zenginleştirilmiş Kafesler

Zenginleştirilmiş çevre grubundaki sıçanlar 60×38×20 cm boyutlarındaki kafeslerde sosyal zenginleştirme sağlamak amacıyla beşerli gruplar halinde 6 hafta barındırıldı. Kafesler farklı renk, şekil ve dokularda tüneller, renkli toplar, merdiven, ayna, platform, halka, çeşitli oyuncaklar ve yuva materyalleriyle zenginleştirildi. Zenginleştirilmiş çevre objeleri yıkanıp alkol ile temizlendikten sonra haftada 2 kez kafesler arasında rotasyonu sağlandı.





Şekil 2.1 Zenginleştirilmiş kafesler

2.2.3 Standart Kafesler

Egzersiz ve kontrol grubundaki sıçanlar standart kafeslerde barındırıldı.

2.3. Egzersiz Protokolü

Egzersiz grubundaki sıçanlara 155×80×70 cm ölçülerinde havuz içerisinde 50 cm su seviyesinde 6 hafta, haftada 5 gün, 1 saat yüzme egzersizi yaptırıldı. Su sıcaklığı yaklaşık 25 ± 2 °C arasında tutuldu. Yüzme protokolü alıştırma fazı, 20 dk' lık yüzme periyotlarıyla başlanıp 60 dk' ya ulaşılana kadar 1 hafta; antrenman fazı ise, 60 dk'lık yüzme zamanı korunarak 6 hafta uygulandı (Venditti ve Di Meo 1996). Her yüzme periyodu sonrasında hayvanlar kurutulup standart koşullar altında dinlendirildi.

2.4. Davranış Testleri

2.4.1. Morris Yüzme Testi

Mekansal öğrenme ve hafıza MWM değerlendirildi. MWM, 150 cm çapında ve 60 cm derinliğinde yuvarlak plastik bir tanktan oluşuyordu. Suyun sıcaklığı 25 ˚ ± 2˚ C olarak ayarlandı. Su toksik olmayan boya ile renklendirildi. Labirent hayali olarak güneydoğu (GD), güneybatı (GB), kuzeydoğu (KD) ve kuzeybatı (KB) olmak üzere 4 kadrana ayrıldı. 10 cm × 10 cm boyutlarındaki kare platform (kaçış platformu) tank duvarından 10-15 cm uzakta, su yüzeyinin 2 cm altında olacak şekilde KB kadranına yerleştirildi ve test süresince sabit tutuldu. Birkaç özdeş ipucu farelerde uzaysal yönlendirme için MWM'nin çevre duvarı üzerine yerleştirildi.

Deney 4 gün deneme, 5. gün öğrenme fazı olacak şekilde yapıldı. Her deneme gününde sıçanlar dört ayrı kadrandan rastgele yüzü tank duvarına bakacak şekilde tank içine bırakıldı. Her bir denemede sıçanın platformu bulması için maksimum 60 sn süre verildi. 60 sn içerisinde platformu bulamayan sıçan platform üzerine konuldu ve 30 sn çevreyi gözlemesi ve platformun yerini öğrenmesi hedeflendi. Sıçanların

yüzme performansları sırasında platformu bulmak için geçirdiği süre (s), toplam kat edilen mesafe (cm), yüzme hızı (cm/s) ve thigmotaksis davranış süresi (s) kaydedildi.

Dört günlük uygulamanın ardından öğrenme fazında kaçış platformu kaldırıldı ve 90 sn içerisinde hayvanın toplam kat ettiği mesafe (cm), yüzme hızları (cm/s), her bir kadranda geçirilen süre (s), thigmotaksis davranış süresi (s), platform üzerinden geçiş sayısı, platform bölgesinde geçirilen süre (s) ve platform bölgesine uğrama sıklığı kaydedildi.

2.5. Biyokimyasal Testler

2.5.1. Örneklerin alınması

Sıçanlar öğrenme testinin ardından eter anestezisi altında intrakardiyak kan alımını takiben dekapite edildi. Hipokampus dokusu çıkarıldı. Sıvı nitrojen ile hızlıca dondurulduktan ve -80 ºC'de biyokimyasal analiz yapılacağı zamana kadar saklandı. Hipokampusun hassas (0,001g) terazi (Sartorius,M-power, Almanya) ile ölçülüp net ağırlığı hesaplandı. Net ağırlığının 20 katı fosfat tamponu (Ph 7.4) eklenerek homojenize edildi. Homojenizasyon işlemi buz üzerinde ultrasonik doku homojenizatörü (Sonics, Vibra cell, ABD) ile gerçekleştirildi. Homojenize edilmiş doku 3000 rpm'de +4 ºC ' de 30 dakika santrifüj (Nüve NF 1200R, Türkiye) edildi ve süpernatantlar analiz için kullanıldı.

2.5.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Seviye Ölçümü

Hipokampustaki BDNF seviyelerinin ölçümü BDNF ELISA Kiti (SunRed, Katalog No: 201-11-0477, Çin) ve üretici firmanın protokolüne göre ELISA okuyucusu (Powerwave XS, Biotek, ABD) kullanılarak ölçüldü. Kör kuyucuklara sadece kromojen A ve B solüsyonu ve durdurma solüsyonu eklendi. Standart kuyucuklara 50 µl standart ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Örnek kuyucuklara 40 µl örnek, 10 µl BDNF antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. 37 °C'de 60

dakika inkübe edildi. Daha sonra membran dikkatlice kaldırıldı ve sıvı boşaltıldı. Her bir kutucuğa 50 µl kromojen A solüsyonu ve 50 µl kromojen B solüsyonu eklendi. Hafifçe karıştırıldı ve ışıktan korunarak 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda optik yoğunluk (OD) ölçüldü. BDNF seviyeleri plazmada BDNF-P, dokuda BDNF-H olarak ifade edildi.

2.5.3. Sinir Büyüme Faktör Seviye Ölçümü

Hipokampustaki NGF seviyelerinin ölçümü NGF ELISA Kiti (SunRed, Katalog No: 201-11-0540, Çin) ve üretici firmanın protokolüne göre ELISA okuyucusu (Powerwave XS, Biotek, ABD) kullanılarak ölçüldü. Kör kuyucuklara sadece kromojen A ve B solüsyonu ve durdurma solüsyonu eklendi. Standart kuyucuklara 50 µl standart ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Örnek kuyucuklara 40 µl örnek, 10 µl NGF antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra membran dikkatlice kaldırıldı ve sıvı boşaltıldı. Her bir kutucuğa 50 µl kromojen A solüsyonu ve 50 µl kromojen B solüsyonu eklendi. Hafifçe karıştırıldı ve ışıktan korunarak 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda optik yoğunluk (OD) ölçüldü. NGF seviyeleri plazmada NGF-P, dokuda NGF-H olarak ifade edildi.

2.6. **Veri Analizi ve İstatistikler**

Çalışmamızda hayvanların ağırlıkları, morris yüzme testi değerleri ve biyokimyasal çalışmalar sonucu elde edilen veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Grupların dağılımının normal dağılıma uygunluğu "Shapiro- Wilk testi" ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan gruplara Log10 ve karekök transformasyonları uygulanarak normal dağılıma uygunluğu sağlandı. Normal dağılıma uyan veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile hesaplandı. Gruplar arası farklılıkları belirlemek için post hoc Tukey's HSD testi yapıldı. Normal

dağılıma uymayan veriler ise Non-parametrik testlerden Kruskall-Wallis ile test edildi. Hayvanların 6 haftalık ağırlıkları ve Morris yüzme testindeki 4 günlük ölçümler tekrarlı Ölçümler varyans Analizi ile değerlendirildi. Testlerden elde edilen sonuçlarda $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Vücut Ağırlığı Değişiklikleri

Çalışma gruplarının 6 hafta boyunca ölçülen vücut ağırlıkları Çizelge 3.1' de sunulmuştur. Gruplar arasında fark bulunmazken ($P < 0,05$), zamana göre vücut ağırlıkları değişimleri bakımından farklılık göstermiştir ($P < 0,05$). Sıçanlar 1. hafta en düşük vücut ağırlığına sahipken, diğer haftalarda 1. haftaya göre anlamlı olarak artış göstermiştir.

Çizelge 3.1. Grupların Vücut Ağırlıkları (gr) (ort ± SS)

	Kontrol	Zenginleştirilmiş Çevre	Egzersiz	Sosyal İzolasyon
1. hafta	70,5 ± 7,9	69,5 ± 6,6	74,1 ± 15,0	75,5 ± 10,0
2. hafta	101,8 ± 5,5^{x}	103,9 ± 10,8^{x}	107,2 ± 16,5^{x}	106,2 ± 7,9^{x}
3. hafta	136,6 ± 12,6^{x}	133,1 ± 12,6^{x}	135,1 ± 19,8^{x}	135,5 ± 14,1^{x}
4. hafta	157,1 ± 7,5^{x}	160,6 ± 16,5^{x}	164,5 ± 19,6^{x}	162,2 ± 9,2^{x}
5. hafta	183,8 ± 9,5^{x}	182,2 ± 14,7^{x}	191,7 ± 21,6^{x}	179,3 ± 12,9^{x}
6. hafta	207,3 ± 16,5^{x}	204,7 ± 19,3^{x}	216,0 ± 21,4^{x}	205,8 ± 16,0^{x}

^{x}1.haftaya göre $P < 0,05$.

3.2. Morris Yüzme **Testi Deneme Fazı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Morris yüzme testinde deneme fazında tekrarlayan günlerde toplam kat edilen mesafeler Çizelge 3.2.' de verilmiştir. Morris yüzme testi uygulanan sıçanlarda 4 gün üst üste tekrarlanan denemeler sonunda toplam kat edilen mesafe değerlendirildiğinde gruplar arasında ve zamana bağlı değişimlerde fark vardı ($P < 0,05$). Toplam kat edilen mesafede 1. gün egzersiz grubunda zenginleştirilmiş çevre grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($P < 0,05$). Her bir grubun testin 2. ve 3. gününde kat ettiği toplam mesafe testin 1. gününde kat ettiği toplam mesafeden düşüktü ($P < 0,05$). Ayrıca testin 4. gününde kat edilen toplam mesafe testin 1., 2. ve 3. gününden düşüktü ($P < 0,05$).

Çizelge 3.2. Morris Yüzme Testinde Deneme Fazında Toplam Kat edilen Mesafe (cm) (ort ± SS)

	Kontrol	Zenginleştirilmiş Çevre	Egzersiz	Sosyal İzolasyon
1.gün	887,1 ±148,4	1139,2± 394,9	729,1± 162,1[b]	1013,2± 186,8
2.gün	645,9 ±341,1[x]	626,4±396,9[x]	559,7±142,8[x]	784,5±353,7[x]
3.gün	519,4 ±352,2[x]	410,6±169,0[x]	360,0±200,4[x]	528,1±244,2[x]
4.gün	247,7 ±190,7[xyz]	228,7±120,3[xyz]	207,7±162,4[xyz]	340,3±198,2[xyz]

[b] Zenginleştirilmiş çevre grubuna göre,[x]1.güne göre, [y]2.güne göre, [z]3.güne göre $P < 0,05$.

Çizelge 3.3.' de Morris yüzme testinde tekrarlanan günlerde sıçanların platformu bulma süreleri verilmiştir. Platformu bulma sürelerinde gruplar arasında fark bulunmazken (P > 0,05), grup içinde zamana bağlı değişimde fark bulunmuştur (P < 0,05). Her bir grupta platformu bulmak için geçen süre testin 2. ve 3. gününde testin 1. gününe göre düşüktü (P < 0,05). Ayrıca 4. günde platformu bulma süresi 1., 2. ve 3. günden düşüktü (P < 0,05).

Çizelge 3.3. Morris Yüzme Testinde Deneme Fazında Platformu Bulma Süresi (s) (ort ± SS)

	Kontrol	Zenginleştirilmiş Çevre	Egzersiz	Sosyal İzolasyon
1.gün	45,3 ± 7,3	44,0 ± 8,3	35,8 ± 10,6	45,4 ± 8,9
2.gün	27,9 ± 8,5^{x}	27,8 ± 11,8^{x}	29,7 ± 6,3^{x}	36,3 ± 12,3^{x}
3.gün	23,9 ± 10,8^{x}	21,8 ± 7,3^{x}	23,8 ± 9,4^{x}	29,4 ± 13,0^{x}
4.gün	17,2 ± 11,2^{xyz}	16,0 ± 6,0^{xyz}	14,5 ± 7,1^{xyz}	22,4 ± 9,8^{xyz}

^{x}1.güne göre, ^{y}2.güne göre, ^{z}3.güne göre P < 0,05.

Morris yüzme testinde deneme fazında sıçanların ortalama yüzme hızları Çizelge 3.4' de gösterilmiştir. Sıçanların ortalama yüzme hızında gruplar içerisinde zamana bağlı değişimde ve gruplar arasında fark vardı ($P < 0,05$). 1. gün egzersiz grubunun yüzme hızı, zenginleştirilmiş çevre grubundan düşükken, sosyal izolasyon grubunun yüzme hızı egzersiz grubundan yüksekti ($P < 0,05$). Testin 3. gününde ortalama hız 1. günden düşük, 4. gününde 1., 2. ve 3. günlere göre daha düşüktü ($P < 0,05$).

Çizelge 3.4. Morris Yüzme Testinde Deneme Fazında Ortama Yüzme Hızı (cm/s) (ort ± SS)

	Kontrol	Zenginleştirilmiş Çevre	Egzersiz	Sosyal İzolasyon
1.gün	20,0 ± 4,6	22,8 ± 5,5	15,1 ± 1,8[b]	21,3 ± 3,1[c]
2.gün	19,5 ± 4,5	17,6 ± 5,4	14,3 ± 2,9	18,7 ± 3,9
3.gün	15,9 ± 6,6[x]	14,5 ± 2,7[x]	12,2 ± 3,9[x]	16,1 ± 4,0[x]
4.gün	11,7 ± 3,1[xyz]	10,8 ± 2,8[xyz]	9,7 ± 2,3[xyz]	14,7 ± 6,2[xyz]

[b] Zenginleştirilmiş çevre grubuna göre, [c] Egzersiz grubuna göre, [x]1.güne göre, [y]2.güne göre, [z]3.güne göre $P < 0,05$.

Morris yüzme testinde deneme fazında sıçanların thigmotaksis davranışları Çizelge 3.5' de gösterilmiştir. Thigmotaksis davranışında gruplar içinde zamana bağlı ve gruplar arasında fark vardı ($P < 0,05$). 1. gün thigmotaksis davranışları zenginleştirilmiş çevre ve sosyal izolasyon gruplarında, kontrol ve egzersiz gruplarına göre yüksekti ($P < 0,05$). Thigmotaksis davranış süresi testin 1. gününde en yüksek iken, testin 2., 3. ve 4. günlerinde 1. güne göre azalmıştır ($P < 0,05$).

Çizelge 3.5. Morris Yüzme Testinde Deneme Fazında Thigmotaksis Davranışlar (s) (ort ± SS)

	Kontrol	Zenginleştirilmiş Çevre	Egzersiz	Sosyal İzolasyon
1.gün	22,2 ± 3,7	32,2 ± 9,1[a]	23,2 ± 11,9[b]	29,2 ± 7,5[ac]
2.gün	7,2 ± 4,7[x]	12,2 ± 9,7[x]	15,6 ± 7,2[x]	18,0 ± 10,7[x]
3.gün	5,7 ± 4,4[x]	6,4 ± 5,0[x]	10,6 ± 8,1[x]	13,8 ± 11,8[x]
4.gün	3,8 ± 5,8[xy]	3,6 ± 3,1[xy]	6,1 ± 6,9[xy]	9,9 ± 7,8[xy]

[a] Kontrole göre, [b] Zenginleştirilmiş çevre grubuna göre, [c] Egzersiz grubuna göre, [x]1.güne göre, [y]2.güne göre $P < 0,05$.

3.3. Morris Yüzme **Testi Öğrenme Fazı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Morris yüzme testinde öğrenme fazı parametreleri Çizelge 3.6 ve 3.7'de verilmiştir. Morris yüzme testinde platformun kaldırıldığı gün, öğrenme fazında toplam kat edilen mesafe, ortalama hız, platforma ulaşma süresi, platform üzerinden geçme sayısı, platform bölgesinde geçirilen süre ve platform bölgesine uğrama sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$). Öğrenme fazında thigmotaksis davranışlar sosyal izolasyon grubu kontrol grubuna göre yüksekti ($P < 0,05$). Öğrenme fazında kuzey batı kadranında geçirilen süre sosyal izolasyon grubunda zenginleştirilmiş çevre grubuna göre düşüktü ($P < 0,05$).

Çizelge 3.6. Morris Yüzme Testinde Öğrenme Fazı Değerlendirme Sonuçları (ort ± SS)

	Kontrol	Zenginleştirilmiş Çevre	Egzersiz	Sosyal İzolasyon
Toplam Kat Edilen Mesafe (cm)	1959,8±481,4	1724,3± 419,7	1795,5±260,1	1781,5±432,6
Hız (cm/s)	21,7 ± 5,3	19,3 ± 4,7	20,0 ± 2,8	19,9 ± 4,7
Thigmotaksis **Davranışları (s)**	32,7 ± 11,4	38,8 ± 11,1	49,4 ± 12,2	51,3 ± 15,5[a]
Platforma **Ulaşma** Süresi (s)	1,8 ± 0,7	4,2 ± 3,2	3,2 ± 2,0	2,8 ± 2,8
Platform Üzerinden Geçme **Sayısı**	2,8 ± 0,7	5,9 ± 3,6	4,4 ± 2,6	4,2 ± 3,6
Platform Bölgesinde Geçirilen Süre (s)	1,7 ± 1,0	2,8 ± 2,0	2,7 ± 1,5	2,0 ± 1,3
Platform Bölgesine **Uğrama** Sıklığı	5,3 ± 1,9	9,2 ± 4,9	8,5 ± 4,2	7,4 ± 5,0

[a] Kontrol grubuna göre, [b] Zenginleştirilmiş çevre grubuna göre göre P < 0,05.

Çizelge 3.7. Morris Yüzme Testinde Öğrenme Fazı Değerlendirme Sonuçları (ort ± SS)

	Kontrol	Zenginleştirilmiş Çevre	Egzersiz	Sosyal İzolasyon
Kuzey Batı Kadranında Geçirilen Süre (s)	37 ± 7,7	53,9 ± 16,3	48,9 ± 11,4	36,5 ± 14,3[b]
Kuzey Doğu Kadranında Geçirilen Süre (s)	20,7 ± 4,2	12,1 ± 5,1	10,3 ± 5,8	14,1 ± 9,2
Güney Batı Kadranında Geçirilen Süre (s)	18,4 ± 6,6	15,8 ± 10,6	18,2 ± 5,9	23,9 ± 9,2
Güney Doğu Kadranında Geçirilen Süre (s)	14,1 ± 8,4	7,6 ± 5,5	12,5 ± 6,9	15,1 ± 10,9

[a] Kontrol grubuna göre, [b] Zenginleştirilmiş çevre grubuna göre göre $P < 0,05$.

3.4. BDNF ve NGF Seviyeleri

Çizelge 3.8'de hipokampus ve plazma BDNF ve NGF düzeyleri sunulmuştur. Hipokampusta ve plazmada BDNF ve NGF seviyelerinde gruplar arasında farklı değildi ($P > 0,05$).

Çizelge 3.8. Hipokampus ve Plazma BDNF ve NGF Düzeyleri (ort ± SS)

	Kontrol	Zenginleştirilmiş Çevre	Egzersiz	Sosyal İzolasyon
BDNF-P (ng/ml)	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,3
NGF-P (ng/ml)	2,0 ± 0,6	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,7
BDNF-H (ng/mg protein)	3,7 ± 2,5	3,1 ± 2,2	3,6 ± 2,6	1,7 ± 0,8
NGF-H (ng/mg protein)	3,2 ± 1,9	3,2 ± 2,2	2,7 ± 1,8	1,6 ± 0,7

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda Morris yüzme testinde deneme fazında toplam katedilen mesafe, platforma ulaşma süresi, yüzme hızı ve thigmotaksis davranış süresi zamanla azalmıştır. Bu değerler 4 günlük deneme periyodunun öğrenme için yeterli olduğunu göstermektedir.

Araştırmalarda sosyal izolasyon anksiyete modeli oluşturmak için kullanılmaktadır (Aykaç ve ark 2015). Çalışmamızda öğrenme fazında thigmotaksis davranışın sosyal izole grupta diğer gruplara göre yüksek olması sosyal izolasyonun anksiyete benzeri davranışları artırdığını; sosyal izole grubun her bir kadranda geçirdiği süre değerlendirildiğinde platformun bulunduğu KB bölgesinde az vakit geçirmesi öğrenmeyi olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Benzer yaşlarda dişi ve erkek sıçanlara doğumdan itibaren 21 gün süreyle günde 6 saat ılımlı sosyal izolasyon uygulamasının öğrenmeyi etkilediği sonucu bizim sonuçlarımızla uyumludur (Uysal ve ark 2002). 8 haftalık sosyal izolasyon LTP' yi ve hipokampusta K^+ geçişini azaltır, bunların sonucunda sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek olumsuz etkilenir (Quan ve ark 2010). Kamal ve arkadaşları (2014) sıçanlarda olduğu gibi C57BL/6J ve A/J tür farelerde de uygulanan 72 saatlik sosyal izolasyonun hipokampusta LTP'yi azaltarak öğrenmeyi etkilediğini göstermişlerdir. Aşçıoğlu ve arkadaşları (2004) dişi sıçanlarda 21 gün süreyle günde 4 saat uygulanan ılımlı sosyal izolasyonun öğrenmeyi etkilemediğini, Durmuş ve arkadaşları (2005) ise erkek sıçanlarda 21 gün süreyle günde 4 saat uygulanan ılımlı sosyal izolasyonun öğrenmeyi etkilemediği sonucunu bildirmişlerdir. Öğrenme üzerine sosyal izolasyonun etkisini inceleyen çalışmalarda sonuçların farklılığının cinsiyet ve türden ziyade sosyal izolasyon süresinin ve şiddetinin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sosyal izolasyon uygulanmasıyla Morris yüzme testinde tırmanma davranışının arttığı bildirilmektedir (Pisu ve ark 2011). Dişi farelerin 8 hafta sosyal izolasyona maruz kalması sonucunda yükseltilmiş artı labirentte ve açık alan testlerinde anksiyete benzeri davranışlar sergiledikleri gösterilmiştir (Kumari ve ark 2016). Weiss ve arkadaşları (2004) 21 günlük erkek ve dişi sıçanların 13 hafta sosyal

izolasyona maruziyeti sonrasında strese verdikleri yanıtların farklı olduğunu bildirmişlerdir. Erkek sıçanların yükseltilmiş artı labirentte anksiyojenik profil sergiledikleri, bazal ve stresli koşullar altında davranışsal ve hormonal hiperaktivite gösterdikleri, dişilerin ise yükseltilmiş artı labirentte anksiyojenik profil sergilemediği rapor edilmiştir. Ayrıca sosyal izolasyona maruz bırakılan erkek sıçanlarda grup olarak barındırılan erkek sıçanlara göre bazal ACTH seviyesi artarken, CORT seviyesi benzerdir. Dişi sıçanlarda ise bazal ACTH ve CORT seviyesi sosyal izolasyon ile değişiklik göstermemiştir. Bu değişikliklere bağlı olarak erken yaştaki çevresel manipülasyonların beyin gelişimini etkileyip, yetişkin davranış ve fizyolojisinde kalıcı değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (Weiss ve ark 2004). Bizim çalışmamızla aynı cinsiyette ve aynı yaşta sıçan kullanılmış olmasına rağmen, dişilerin sosyal izolasyondan etkilenmediği sonucu bizim sonuçlarımızla çelişmektedir. Sonuçlardaki bu farklılık anksiyete benzeri davranışları değerlendirme parametrelerinin farklılığından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda Morris yüzme testinde öğrenme fazında zenginleştirilmiş çevre grubunun platformun bulunduğu KB bölgesinde diğer gruplara göre çok vakit geçirmesi uzamsal öğrenmeyi olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Birch ve arkadaşları (2015) 3 ve 6 hafta zenginleştirilmiş ortamda kalan erkek sıçanların, 6 hafta zenginleştirilmiş ortamda kalan sıçanların tanıma hafızasının 3 hafta kalan sıçanlara göre daha iyi geliştiğini rapor etmişlerdir. 18 aylık orta yaşlı dişi sıçanlarda zenginleştirilmiş çevreye maruz kalmanın beyindeki beyaz maddenin hacmini artırdığı, beyaz madde içindeki miyelinli lifleri koruduğu ve uzamsal belleği geliştirdiği gösterilmiştir (Yang ve ark 2015). SAMP8 türü erkek farelerde zenginleştirilmiş çevreye maruziyet sonucunda gen eksprasyonunda modifikasyon oluşmuş, nörogenez ve öğrenme artarken, anksiyete benzeri davranışlar azalmıştır (Grinan-Ferre ve ark 2015). Druzian ve arkadaşlarının (2015) dişi sıçanlarda zenginleştirilmiş çevrenin uzamsal belleği etkilemediği sonucu, bizim sonuçlarımızla çelişmektedir. Bu farklılık değerlendirme parametrelerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Sıçanlarda sosyal zenginleştirme ve fiziksel zenginleştirme bilişsel fonksiyonlar ve beyin plastisitesi üzerinde farklı etkilere sahiptir. Fiziksel zenginleştirme beyin plastisitesini hipokampal formasyondaki hücrelerin çoğalmasını ve korunmasını sağlayarak geliştirir. Sosyal zenginleştirme ise sinaptik plastisite ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde daha az etkiliyken, sosyal davranışlar üzerinde daha fazla etki göstermiştir (Brenes ve ark 2015). Bildirilen çalışmalara göre zenginleştirmenin nasıl yapıldığı, zenginleştirilmiş ortamda kalma süresi ve değerlendirme parametreleri farklılıkları oluşturan faktörlerdir.

Wang ve arkadaşları (2015) yaşlı erkek ve dişi sıçanlarda 4 ay ve 12 ay gibi uzun süreli aerobik egzersizin hafıza, öğrenme ve kortikal kapilleri olumlu yönde etkilediğini ancak cinsiyet farklılıklarının olduğunu bildirmişlerdir. Dişi sıçanlarda 4 aylık aerobik egzersiz, erkek sıçanlarda ise 12 aylık aerobik egzersiz öğrenme ve hafıza üzerinde daha etkilidir. Egzersizin etkilerinin dişi ve erkekler üzerinde farklı olmasının östrojen seviyesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Egzersiz beyin sağlığı, plastisite ve genel sağlık üzerinde etkili olan östrojenin etkinliğini artırabilir. Dişilerde östrojen seviyesi yüksek olduğu için egzersize karşı daha hassas değişimler gösterirler (Wang ve ark 2015). Erkek sıçanlarda 8 hafta, günde 1 saat yapılan yüzme egzersizi hipokampus ve prefrontal kortekste cAMP seviyesini ve cAMP/cGMP oranını artırarak öğrenme ve hafızayı geliştirir (Xie ve ark 2009). 8 haftalık düzenli yüzme egzersizi, serbest radikallerin konsantrasyonunu azaltır, BDNF ve NGF üretimini artırır ve hafızayı geliştirir. Egzersizin beyindeki etkileri geçidir, egzersizin bırakılmasıyla hafızaya olan etkileri ve nörotrofin seviyesi azalır (Radak ve ark 2006). Egzersizin beyin fonksiyonlarını geliştirmesi beyindeki kapiller yoğunluğu artırmasıyla ilişkilidir. Erkek sıçanlarda aerobik egzersiz ile kortikal kapillerin toplam yüzey alanı, toplam uzunluğu ve toplam hacmi artış gösterirken, dişi sıçanlarda ise kortikal kapillerin toplam yüzey alanı ve toplam hacminde artış olmuştur (Wang ve ark 2015). Çalışmamızda 6 hafta yapılan aerobik egzersizin öğrenmeyi etkilemediği sonucu bildirilen çalışmalarla çelişmektedir. Farklılık egzersizin süresi ve sıçanların yaşlarından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda gruplar arasında hipokampus ve plazma BDNF ve NGF düzeylerinde farklılık yoktu. Vedovelli ve arkadaşları (2011) erkek sıçanlarda 8 haftalık zenginleştirme sonucunda serum, hipokampus ve frontal korteks BDNF değerlerinde zenginleştirilmiş çevre ve sosyal izolasyon grubunda farklılık olmadığını ifade etmişlerdir. Vedovelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkek sıçanlar kullanılmasına rağmen yaş grupları, koşu tekerleği olmadan yapılan zenginleştirme koşulları ve zenginleştirme süresi yaklaşık olarak benzerdir. Sonuçlara bakıldığında da birbiriyle uyuşmaktadır. Erkek sıçanlarda zenginleştirilmiş çevrenin hipokampusta proBDNF'den BDNF'ye dönüşüm hızını ve BDNF'yi artırdığı bildirilmiştir (Wenyu ve ark 2014). Erkek ve dişi farelerde zenginleştirilmiş çevreye maruziyet sonrası ventral ve dorsal hipokampusta BDNF ve NGF seviyesi artmıştır. Nörotrofin seviyesi hipkampusun dorsal bölümünde ventral bölüme göre daha fazla artış göstermiştir (Zhu ve ark 2006). Erkek sıçanlarda 12 hafta gibi uzun süreli zenginleştirilmiş çevreye maruziyet çeşitli beyin bölgelerinde BDNF ve NGF seviyelerini artırmıştır (Ickes ve ark 2000).

BDNF ve NGF sonuçlarında değerlendirilen bölgede önemlidir. BDNF ve NGF seviyeleri hipokampusun bazı bölgelerinde yüksek ve bazı bölgelerinde düşük değişim gösterebilir. Zhu ve arkadaşları (2006) çevresel zenginleşmeye cevap olarak hipokampal BDNF düzeylerinde önemli bölgesel farklılıklar olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda gruplar arasında BDNF ve NGF düzeylerinde anlamlı farklılığın olmaması analizlerde bütün hipokampusu kullanmanın bir sonucu olabilir. Tüm hipokampus analiz sonuçlarını seyreltmiş olabilir. Frontal korteks, amigdala, dorsal ve ventral hipokampus bölgelerinde BDNF düzeyleri incelendiğinde birçok bölgede erkek ve dişi farelerde BDNF seviyesinde farklılık vardır. Cinsiyet farkına göre NGF düzeylerindeki değişim daha az belirginken, BDNF düzeylerindeki farkın daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Zhu ve ark 2006).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda sıçanlarda zenginleştirilmiş çevre, sosyal izolasyon ve egzersizin öğrenme üzerindeki etkisini araştırdık. Morris yüzme testi sonuçlarına göre zenginleştirilmiş çevre uzamsal öğrenmeyi olumlu yönde etkilerken, sosyal izolasyonun uzamsal öğrenmeyi olumsuz yönde etkilediğini ve thigmotaksis davranışları artırdığını gözlemledik. Hipokampus ve plazma BDNF ve NGF seviyelerinde gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sosyal izolasyonun şiddeti ve maruz kalınan süre, zenginleştirilmiş çevrenin nasıl oluşturulduğu, bu çevreye maruz kalma süresi, cinsiyet, egzersizin süresinin ve tipininde sonuçları değiştirebileceği kanısına vardık. Değişken çevre koşullarının ve egzersizin öğrenme üzerindeki etkisinin tam belirlenebilmesi için bu yönde benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

Adachi N, Numakawa T, Richards M, Nakajıma S, Kunugi H, 2014. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain related diseases. World J Biol Chem, 26, 409-28.

Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L, 2012. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. Trans Med, 10, 1-15.

Archer J, 1973. Test for emotionality in rats and mice: a review. Anim Behav, 21, 205– 35.

Aşçıoğlu M, Bişkin ZA, 2004. Dişi yavru sıçanlarda sosyal izolasyon stresinin öğrenmeye etkisi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 13, 46- 51.

Aykaç A, Süer K, Taşkıran C, 2015. Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri. Marmara Medical Journal 28, 1- 7.

Baldini S, Restani L, Baroncelli L, Coltelli M, Franco R, Cenni MC, 2013. Enriched early life experiences reduce adult anxiety-like behavior in rats: a role forinsulin-like growth factor 1. J Neurosci, 33, 11715–23.

Ballinger MB, Baneux PJ, Barthold SW, Cork L, Hau J,Huerkamp MJ, Kastello MD, Lage A Lawrence C, Nelson R, 2011. Guide for the care and use of laboratory animal, Eighth edition, United States of America: The National Academıc press, 52- 6.

Barnett SA, 2007. The rat: a study in behavior. New Jersey: Transaction Publishers.

Barrett K, Brooks H, Boitano S, Barman S, 2012. Ganongs' Review of Medical Physiology, The United States, The McGraw-Hill Companies, 89.

Birch A, Mcgarry NB, Kelly AM, 2013. Short-Term Environmental Enrichment, in the Absence of Exercise,Improves Memory, and Increases NGF Concentration, Early Neuronal Survival, and Synaptogenesis in the Dentate Gyrus in a Time-Dependent Manner. Hıppocampus, 23, 437– 50.

Brenes JC, Lackinger M, Höglinger GU, Schratt G, Schwarting R, Wöhr M, 2015. Differential Effects of Social and Physical Environmental Enrichment on Brain Plasticity, Cognition, and Ultrasonic Communication in Rats. J Comp Neurol, 1- 22.

Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C, 2005. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following following environmental enrichment. Eur J Neurosci, 21, 513- 21.

Budni J, Santos T, Mina F, Garcez M, Zugno A, 2016. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. Aging Dis, 5, 331- 41.

Canan S, 2015. Değişen Beynim, Nefes yayıncılık.

Carek P, Laibstain S, Carek S, 2011. Exercise for the treatment of depression and anxıety. Int J Psychiatry Med, 41, 15- 28.

Carlson NR, 2013. Physiology of behavior, The United States, Pearson Education, p 435- 476.

Cassidy AW, Mulvany SK, Pangalos MN, Murphy KJ, Regan CM, 2010. Developmental emergence of reelin deficits in the prefrontal cortex of Wistar rats reared in social isolation. Neuroscience 166, 377- 85.

Cassilhas R, LeeK, Fernandes J, Oliveira M, Tufik S, MeeusenR, Mello M, 2012. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. Neuroscience 202, 309– 17.

Chae CH, Jung SL, An SH, Park BY, Kim TW, Wang SW, Kim JH, Lee HC, Kim HT, 2014. Swimming exercise stimulates neuro-genesis in the subventricular zone via increase in synapsin ı and nerve growth factor levels. Biol Sport, 31, 309-14.

Champagne F ,Curley JP, 2009. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. Neurosci Biobehav Rev, 33, 593– 600.

Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Singh M, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS, 2009. Exercise and physical activity for older adults. The American College of Sports Medicine, 1510-30.

Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, Regensteiner JG, Rubin RR, Sigal RJ, 2010. Exercise and type 2 diabetes. American College of Sports Medicine, 42, 2282- 303.

Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE, 2013. Exercise for depression. Cochrane Database Syst Rev, 1- 156.

Dinçel N, Ünalp A, Kutlu A, Öztürk A, Uran N, Ulusoy S, 2013. Serum nerve growth factor levels in autistic children in Turkish population: A preliminary study, Indian J Med Res, 138, 900- 3.

Druzian AF, Melo JA, Souza AS, 2015. The influence of enriched environment on spatial memory in Swiss mice of different ages. Arq Neuropsiquiatr, 692- 7.

Durmuş L, Aşçıoğlu M, 2005. Erkek yavru sıçanlarda sosyal izolasyon stresinin öğrenmeye etkisi. Sağlık Bilimleri Dergisi, 14, 52- 6.

Fares RP, Belmeguenai A, Sanchez PE, Kouchi HY, Bodennec J, Morales A, Georges B, Bonnet C, Bouvard S, Sloviter RS, Bezin L, 2013. Standardized environmental enrichment supports enhanced brain plasticity in healthy rats and prevents cognitive ımpairment in epileptic rats. Plus One, 8, 1.

Fone K, Porkess M, 2008. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents—Relevance to developmental neuropsychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev, 32, 1087– 102.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, 2011. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci in Sports Exerc, 43, 1334-59.

Glover V, 2011. Annual research review: prenatal stress and the origins of psychopathology:an evolutionary perspective. J Child Psychol Psychiatry, 52, 356– 67.

Greene JRT, Kerkhoff JE, Guiver L, Totterdell S, 2001. Structural and functional abnormalities of the hippocampal formation in rats with environmentally induced reductions in prepulse inhibition of acoustic startle. Neuroscience, 103, 315– 23.

Griñan-Ferré C, Pérez-Cáceres D, Gutiérrez-Zetina S, Camins A, Palomera-Avalos V, Ortuño-Sahagún D, Rodrigo M, Pallàs M, 2016. Environmental enrichment improves behavior, cognition, and brain functional markers in young senescence-accelerated prone mice (SAMP8). Mol Neurobiol, 53, 2435-50.

Guyton AC, Hall JE, 2013. Tıbbi Fizyoloji, On ikinci baskı, İstanbul, Nobel tıp kitapevleri, 718-9.

Hatch AM, Wiberg GS, Zawidzka Z, Cann M, Airth JM, GriceHC, 1965. Isolation syndrome in the rat. Toxicol Appl Pharmacol, 7, 737-45.

Herring, A, Donath A, Yarmolenko M, Uslar E, Conzen C, Kanakis D, 2012. Exercise during pregnancy mitigates Alzheimer-like pathology in mouse offspring. FASEB J, 26, 117– 28.

Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF, 2008. Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. Nat Rev Neurosci, 9, 58– 65.

Ibi D, Takuma K, Koike H, Mizoguchi H, Tsuritani K, Kuwahara Y, Kamei H, Nagai T, Yoneda Y, Nabeshima T, Yamada K, 2008. Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. J Neurochem, 105, 921- 32.

Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, Albeck DS, Mohammed AH, Granholm AC, 2000. Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. Exp Neurol, 164, 45– 52.

Imanaka A, Morinobu S, Toki S, Yamawaki S, 2006. Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. Behav Brain Res, 173, 129–37.

Joseph RM, 2006. Neuropsychological frameworks for understanding autism. Int Rev Psychiatry, 25, 309– 24.

Kamal A, Ramakers G, Altınbilek B, Kas M, 2014. Socıal isolatıon stress reduces hıppocampal long-term potentiation: effect of animal strain and involvement of glucocorticoid receptors. Neuroscience, 256, 262–70.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, 2013. Principles of neural science, Fifth Edition,The Mcgraw Hill Companies, USA.

Kazak F, Yarım FG, 2014. Nörotrofinler. Kocatepe Vet J, 7, 47- 57.

Kempermann G, Gast D, Gage FH, 2002. Neuroplasticity in old age: Sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. Ann Neurol, 52, 135- 43.

Kumari A, Singh P, Baghel M, Thakur MA, 2016. Social isolation mediated anxiety like behavior is associated with enhanced expression and regulation of BDNF in the female mouse brain. Physiol Behav, 158, 34– 42.

Kuruba R, Hattiangady B, Shetty AK, 2009. Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav, 14, 65– 73.

Levine JB, Youngs RM, MacDonald ML, Chu M, Leede AD, BerthiaumeF, Konradi C, 2007. Isolation rearing and hyperlocomotion are associated with reduced immediate early gene expression levels in the medial prefrontal cortex. Neuroscience, 145, 42- 55.

Ma D, Bonaguidi M A, Ming G, Song H, 2009. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system. Cell Res, 19, 672– 82.

Manni L, Rocco ML, Bianchi, Soligo, Guaragna M, Barbaro, Aloe L, 2013. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. Growth Factors, 31, 115- 122.

Murphy KJ, ter Horst JPF, Cassidy AW, DeSouza IEJ, Morgunova M, Li C, Connole LM, O'Sullivan NC, Loscher JS, Brady AT, Rombach N, Connellan J, McGettigan PA, Scully D, Fedriani R, Lukasz B, Moran MP, McCabe OM, Wantuch CM, Hughes ZA, Mulvany SK, Higgins DG, Pangalos MN, Marquis KL, O'Connor WT, Ring RH, von Schack D, Regan CM, 2010. Temporal dysregulation of cortical gene expression in the isolation reared wistar rat. J Neurochem, 113, 601-14.

Parker V, Morinan A. 1986. The socially-isolated rat as a model for anxiety. Neuropharmacology, 25, 663- 4.

Park H, Poo MM, 2013. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nat Rev Neurosci, 14, 7- 23.

Patel TR, 2012. Environmental enrichment: Aging and memory. Yale J Biol Med, 85, 491- 500.

Pederson B, Saltin B, 2015. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scand J Med Sci Sports, 25, 1– 72.

Pisu GM, Dore R, Mostallina MC, Loia M, Pibiri F, Mameli R, Cadeddu R,Secci PP,Serra M, 2011. Down-regulation of hippocampal BDNF and Arc associated with improvement in aversive spatial memory performance in socially isolated rats. Behav Brain Res, 222, 73- 80.

Powers SK, Howley ET, 2014. Theory and application to fitness and performance. Seventh edition, The Mcgraw Hill Companies, USA.

Quan M, Tian M, Xu K, Zhang T, Yang Z, 2010. Post weaning social isolation influences spatial cognition, prefrontal cortical synaptic plasticity and hippocampal potassium ion channels in wistar rats. Neuroscience, 169, 214– 22.

Radak Z, Todly A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G, Jakus J, Goto S, 2006. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. Neurochem Int, 49, 387–92.

Ratey JJ, Loehr JE, 2011. The positive impact of physical activity on cognition during adulthood: A review of underlying mechanisms, evidence and recommendations. Rev Neurosci, 22, 171– 85.

Rogers AT, 2013. Human Behavior in the social environment, Third Edition, New york, Taylor & Francis Group.

Rosenfeld A, Weller A, 2012. Behavioral effects of environmental enrichment during gestation in WKY and Wistar rats. Behav Brain Res, 233, 245– 55.

Roth TL, Lubin F D, Funk AJ, Sweatt JD, 2009. Lasting epigenetic influence of early life adversity on the BDNF gene. Biol Psychiatry, 65, 760– 9.

Schubert MI, Porkess MV, Dashdorj N, Fone KCF, Auer DP, 2009. Effects of social isolation rearing on the limbic brain: a combined behavioral and magnetic resonance imaging volumetry study in rats. Neuroscience, 159, 21- 30.

Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J, 2014. Humanized animal exercise model for clinical implication. Pflugers Arch - Eur J Physiol, 466, 1673– 87.

Shi CG, Wang L, Wu Y, Wang P, Gan Z, Lin K, Jiang L, Xu Z, Fan M 2010. Intranasal administration of nerve growth factor produces antidepressant-like effects in animals. Neurochem Res, 35, 1302–14.

Taner D, 2004. Limbik sistemin fonksiyonel önemi, Ankara, ODTÜ yayıncılık, 226-31.

Uysal N, Gönenç S, Şişman AR, Açıkgöz O, Dayı A, Kiray M, Sönmez A, Kayatekin BM, Şemin İ, 2002. Anneden ayrılma stresinin spasyal belleğe ve sonradan karşılaşılan akut stresin genç sıçan

beyin dokularında antioksidan enzim aktiviteleri ile lipid peroksidasyonuna etkileri. Türkiye 28. Ulusal Fizyoloji Kongresi Bildiri Kitabı, İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi, s.13.

Van Praag, Kempermann G, Gage FH, 1999. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci, 2, 266- 70.

Vedovelli K, Silveıra E, Velho E, Stertz L, Kapczınskı F, Schröder N, Bromberg E, 2011. Effects of increased opportunity for physical exercise and learning experiences on recognition memory and brain-derived neurotrophic factor levels in brain and serum of rats. Neuroscience, 199, 284– 91.

Venditti P, Di Meo S, 1996. Antioxidants, tissue damage, and endurance in trained and untrained young male rats. Arch Biochem Biophys, 63- 8.

Vorhees C, Williams M, 2014. Assessing spatial learning and memory in rodents. ILAR J, 55, 310– 32.

Wang S, Chen L, Zhang L, Huang C, Xiu Y, Wang F, Zhou C, Luo Y, Xiao Q, Tang Y, 2015. Effects of long-term exercise on spatial learning, memory ability and cortical capillaries in aged rats. Med Sci Monit, 21, 945-54.

Weiss IC, Pyrce CR, Jongen-Relo AL, Nanz-Bahr NI, Feldon J, 2004. Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. Behav Brain Res, 152, 279– 95.

Wenyu C, Duan J Wang X, Zhong X, Hu Z, Huang F, Wang H, Zhang J, Li F, Zhang J, Luo X, Li C 2014. Early enriched environment induces an increased conversion of proBDNF to BDNF in the adult rat's hippocampus. Behav Brain Res, 76– 83.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT, 2014. Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function, Thirteen edition, Mc Graw Hill, 249.

Wiener C, Ferreira S, Moreira F, Bittencourt G, Oliveira J, Molina M, Jansen K, Souza L, Lara D, Portela L, Silva R, Oses J, 2015. Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk. J Affect Disord, 184, 245– 8.

Wilmore JH, Costill DL, Kenney WL, 2008. Physiology of sports and exercise, 4th edition, Human Kinetics, Champaign, IL.

Xie M, Xu B, Wang Z, 2009. Effect of swimming training on spatial learning-memory function of rats and its relationship with cAMP and cGMP in hippocampus and prefrontal cortex. J Rehabil Med, 24, 11, 1002-5.

Yang S, Lu W, Zhou D, Tang Y, 2015. Enriched environment increases myelinated fiber volume and length in brain white matter of 18-month female rats. Neurosci Lett, 593, 66– 71.

Yano H, Chao MV, 2000. Neurotrophin receptor structure and interactions. Pharm Acta Helv, 74, 253-260.

Zhu S, Yee B, Nyffeler M, Winblad B, Feldon J, Mohammed A, 2006. Influence of differential housing on emotional behaviour and neurotrophin levels in mice. Behav Brain Res, 169, 10– 20.

Zuccato C, Cattaneo E, 2009. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurol, 5, 311- 22.

7. EKLER

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 2014/1	Toplantı Tarihi: 12.11.2014

Karar Sayısı 2014/3. S.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nilsel Okudan'ın, "Sıçanlarda Sosyalizasyon, Zenginleştirilmiş Çevre ve Egzersizin Öğrenme Üzerine Etkisi" 27.10.2014 tarihli Yüksek Lisans Tezi Projesi görüşüldü.

Karar: Araştırmanın oy çokluğu ile uygun olduğuna karar verildi.

Prof. Dr. Nilsel OKUDAN
Başkan (Katılamadı)

Prof. Dr. Zekeriya TOSUN
Üye (Katıldı)

Doç. Dr. Yasemin ÖZNURLU
Başkan v. (Katıldı)

Prof. Dr. Ercan DURMUŞ
Üye (Katıldı)

Prof. Dr. Banu BOZKURT
Üye (Katılmadı)

Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI
Üye (Katıldı)

Doç. Dr. Kamil ÜNEY
Üye (Katıldı)

Yrd. Doç. Dr. Güler YAVAŞ
Üye (Katıldı)

Yrd. Doç. Dr. Fatih KARA
Üye (Katıldı)

Yrd. Doç. Dr. Zafer SAYIN
Üye (Katıldı)

Vet. Hekim S. Metin GÖKYAPRAK
Üye (Katıldı)

Burhan YILMAZ
Üye (Katıldı)

Murat SABAN
Üye (Katıldı)

ASLI GİBİDİR
Selahattin ŞEN
S.Ü. Rektörlüğü
Personel Dairesi Başkanlığı
Şube Müdürü

8. ÖZGEÇMİŞ

15 Ağustos 1989 tarihinde Konya ' da dünyaya gelen Hatice EKİNALAN ilk öğrenimini Türmak Kolej'inde, orta öğrenimini Mareşal Mustafa Kemal İlköğretim Okul'unda, lise öğrenimini Güventaş Kolej'inde tamamladı. 2011 yılında Başkent Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümünden bölüm birinciliği ile mezun oldu. 2011 yılında Denge Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkez'inde çalışmaya başladı. Halen bu kurumda çalışmalarını sürdürmektedir. 2012 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.