TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPOBARİK HİPOKSİNİN ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ

Filiz TAŞPINAR

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Metehan ÇİÇEK

2010-ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPOBARİK HİPOKSİNİN ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ

Filiz TAŞPINAR

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Metehan ÇİÇEK

2010-ANKARA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/ 01/ 2010

Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Metehan ÇİÇEK
Ankara Üniversitesi
Raportör

Prof.Dr. Erhan NALÇACI
Ankara Üniversitesi

Prof.Dr. Canan KALAYCIOĞLU
Ankara Üniversitesi

Doç.Dr. Meltem TUNCER
Hacettepe Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	İİ
İçindekiler	İV
Önsöz	Vİ
Simge ve Kısaltmalar	Vİİ
Şekiller	Vİİİ
Çizelgeler	İX
GİRİŞ	1
1.1. Öğrenme ve Bellek Nedir?	1
1.1.1. Bellek Türleri Nelerdir?	1
1.1.2. Örtülü Bellek ve Çeşitleri Nelerdir?	5
1.2. Emosyonel Bellek Nedir?	6
1.2.1. Limbik Sistem	9
1.2.2. Amigdalanın İç Yapısı ve Bağlantıları	11
1.2.4. Korku Koşullanması	16
1.2.4.1. Korku Koşullanmasının Beyin Organizasyonu	19
1.3. Yüksek İrtifa ve Beyin	20
1.3.1. Hipoksi ve Tipleri	22
1.3.2. Hipobarik Hipoksi ve Çeşitleri	23
1.3.3. Hipobarik Hipoksinin Akut ve Kronik Etkileri	24
1.4. Amaç ve Hipotezler	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. Denekler	28
2.2. Cihaz	28
2.2.1. Kaçış Kaçınma Cihazı	28
2.2.2. Hipoksi Kamarası	29

2.3. Deney Protokolü 30
2.4. İstatistik 32

3. BULGULAR 33
3.1. Tanımlayıcı İstatistikler 33
3.1.1. Aktif Kaçınma Yüzdesi Verileri 35
3.1.2. Reaksiyon Zamanı Verileri 37
3.1.3. Denemeler Arası Geçiş Sayısı (DAGS) Verileri 40

4. TARTIŞMA 41
4.1. Öğrenme 41
4.2. Bellek 42

5. SONUÇ VE ÖNERİLER 48
ÖZET 49
SUMMARY 51
KAYNAKLAR 51
ÖZGEÇMİŞ 57

ÖNSÖZ

Yüksek irtifa, ortalama deniz seviyesinin çok üstündeki yeryüzü bölgeleridir. Yüksek irtifada atmosfer basıncı ve sıcaklığı deniz seviyesinden büyük oranda farklıdır. Bu farklılıklar insan dahil yaşayan organizmaları etkiler. Bu çalışmada yüksek irtifanın öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri değerlendirildi. Yüksek irtifa ortamı yapay olarak hipobarik hipoksi kamarasında oluşturuldu. Çalışmada denek olarak sıçan kullanıldı. Öğrenme ve bellek değerlendirmesi için otomatik bir kaçış–kaçınma cihazı kullanıldı.

Yüksek lisans eğitimim süresince bana destek veren, bu çalışmanın tüm aşamalarında karşılaştığım problemlere çözüm bulmamda yardımcı olan ve yol göstericiliği ile bana desteğini hiç esirgemeyen tez danışmanım, kıymetli hocam Doç.Dr. Metehan Çiçek'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamızın Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmesini sağlayan Prof.Dr. Metin Baştuğ'a; gerek yüksek lisans öğrenimimde gerekse tez çalışmalarım sırasında yaklaşımı ve bilgisiyle destek olan Öğr. Gör. Dr. Banu Ocakçıoğlu'na; yüksek lisans süreci boyunca öğrenimime katkı sağlayan, emek veren, kendimi bu ailenin bir parçası gibi hissettiren tüm hocalarıma ve Fizyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına sonsuz teşekkür eder, saygılar sunarım.

Bu çalışmayı benim için her zorluğa katlanan, vefalı, sabırlı ve sevgi dolu annem Emine ÖZKAYA'ya atfediyorum.

SİMGE ve KISALTMALAR

AB	Asesory bazal çekirdek
AKY	Aktif kaçınma yüzdesi
APV	2-amino-5-fosfonopentanoik asit
B	Bazal çekirdek
BL	Bazolateral çekirdek
BLA	Bazolateral amigdala
BM	Bazomediyal çekirdek
DAZ	Denemeler arası geçiş zamanı
İMRG	İşlemsel manyetik rezonans görüntüleme
LA	Lateral amigdala
m	Metre
mm Hg	Milimetre cıva
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	N-metil-D-aspartat
P_{O2}	Kısmi oksijen basıncı
REM	Hızlı göz hareketi (rapid eye movement)
RZ	Reaksiyon zamanı
SA	Santral çekirdek
sn	Saniye

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Uzun süreli bellek tipleri.
Şekil 1.2.	Darwin'in çizimleri.
Şekil 1.3.	Amigdalanın özel bazı çekirdeklerine gelen afferentler.
Şekil 1.4.	Amigdalanın önemli bazı efferentleri.
Şekil 1.5.	Hipoksiye maruziyetin 3 modeli.
Şekil 2.1.	Kaçış - kaçınma cihazı.
Şekil 2.2.	Hipoksi uygulamasının yapıldığı kamara.
Şekil 3.1.	Hipoksi, taklit ve kontrol gruplarının her öğrenme deney günü için ortalama aktif kaçınma yüzdesi ortalama değerleri.
Şekil 3.2.	Hipoksi, taklit ve kontrol gruplarının 5. gün öğrenme ile bellek değerlendirmesine ilişkin ortalama aktif kaçınma yüzdesi ortalama değerleri.
Şekil 3.3.	Hipoksi, taklit ve kontrol gruplarının her öğrenme deney günü için ortalama reaksiyon zamanı değerleri.
Şekil 3.4.	Öğrenmenin 5. günü ve bellek değerlendirmelerinde deneklerin reaksiyon zamanı (RZ) değerleri hipoksi, taklit ve kontrol grupları için verilmiştir.
Şekil 3.5.	Denemeler arası geçiş sayısı (DAGS) verileri hipoksi, taklit ve kontrol grupları için gösterilmektedir.

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Limbik sistem anatomisi.
Çizelge 1.2.	Amigdaloyid çekirdekler.
Çizelge 1.3.	Yükseklik ile atmosfer basıncı, oksijenin deniz seviyesi atmosfer basıncında yüzdelik oranı ve oksijen parsiyel basıncı değişiklikleri.
Çizelge 1.4.	Aklimatize olmamış kişilerin bilişsel performansları.
Çizelge 1.5.	Ilımlı hipoksinin hayvandaki etkileri.
Çizelge 3.1.	5 öğrenme günü ve 10. gündeki bellek değerlendirmesine ait aktif kaçınma yüzdesi tanımlayıcı istatistikleri.
Çizelge 3.2.	5 öğrenme günü ve 10. gündeki bellek değerlendirmesine ait denemeler arası geçiş sayısı tanımlayıcı istatistikleri.
Çizelge 3.3.	5 öğrenme günü ve 10. gündeki bellek değerlendirmesine ait reaksiyon zamanı (saniye) tanımlayıcı istatistikleri.
Çizelge 3.4.	Hipoksi ve taklit grubuna ait ortalama ağırlık değerleri.

GİRİŞ

1.1. Öğrenme ve Bellek Nedir?

Öğrenme yeni bilgi ve becerilerin kazanılmasıdır (Bear ve ark., 2001). Bellek, yaşayan organizmanın bilgiyi koruma ve kullanma yeteneğidir. Bu terim öğrenme ile yakından ilişkilidir, çünkü biyolojik sistemlerde bellek daima öğrenmeyi (bilginin kazanılması) gerektirir ve öğrenme bir takım bilgileri hatırda tutmayı (bellek) beraberinde getirir (Gazzaniga, 2004).

1.1.1. Bellek Türleri Nelerdir?

Belleğin tek bir yapı bütünlüğü olmadığı görüşünün uzun bir tarihçesi vardır. Bellek üzerine deneysel araştırmalar ancak 20. yüzyılın ortalarından sonra başlamıştır. 1980'lerin başında normal bireylerden, amnezi hastalarından ve deney hayvanlarından elde edilen bilgiler sinir bilimcileri, bilinçli bilgiye ulaşabilen bir bellek türü ile bunun gibi olmayan bir bellek türü arasında temel farklar olduğu kanısında birleştirmiştir (Squire, 2004).

Belleğin bilinçli bilgiyi kullanan kısmı ile ilk olarak Platon ve Aristotales ilgilenmiş ve kapsamlı olarak yorum yapmışlardır. Orta çağda, St. Augustine ve St. Thomas Aquinas'ın bilinçli bellek üzerine çok sayıda söylemleri ve araştırmaları olmuştur (Schatcter, 1987).

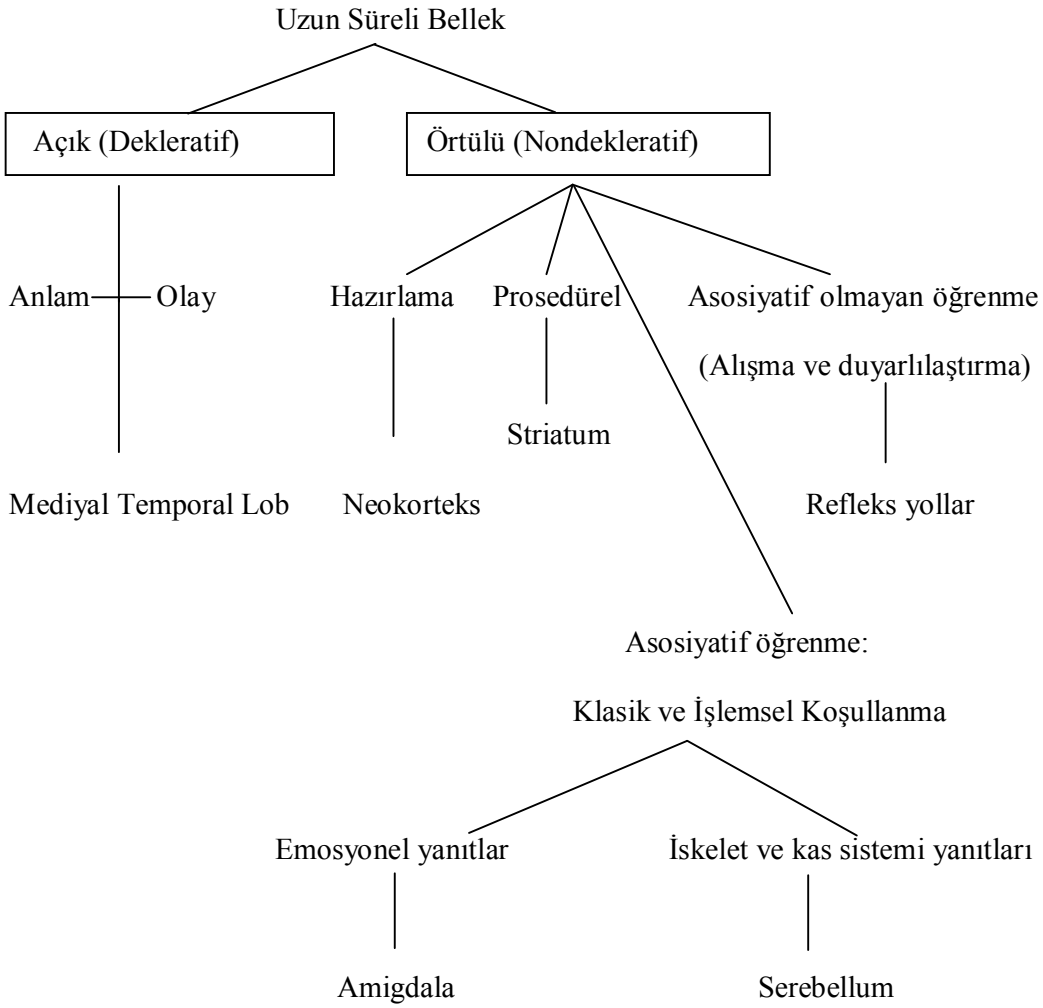
Bilinç dışı bellek fenomenine ise ilk ve belirgin referans Descartes'in 1649'daki "Ruhun ihtirasları (Les Passion de L'Ame, The passions of the Soul)" eseridir. Descartes eserinde çocukluk dönemindeki korkutucu ve hoşa gitmeyen deneyimlerin hiçbir bellek izi (anı, hatıra) olmadan hayat boyu zihinde kaldığını belirtmiştir. Descartes eserinde bu fenomenin felsefi sonuçlarını ise irdelememiştir. Gottfried Wilhelm Leibniz 1704 yılında bilinç dışı belleğe referans olabilecek sistematik bir doktrin geliştirmiştir. Leibniz, bilinçli olarak fark edilmeyen fakat davranışı etkileyen "bilinç dışı" veya "hissedilmeyen" algıların önemini vurgulamıştır. Leibniz, insanlarda hatırlamadığı halde eski izlenimlerin etkilerinin kaldığını belirtmiş ve ".....sıklıkla, bizlerin belirli şeyleri sıra dışı bir şekilde kavrama yeteneğimiz vardır, çünkü hatırlamasak da onları önceden kavramışızdır" şeklinde ifade etmiştir. Leibniz'den sonra bilinç dışı bellek fenomenini sistematik biçimde tartışan ilk kişi soyadı ile tanınan Main de Biran'dır (Schatcter, 1987). Main de Biran, 1804 yılında üç farklı bellek tipi arasındaki farkları ortaya koymuş ve belleğin bu faklı tiplerini, düşünce ve olayların hatırlanmasıyla ilgili olan karakteristik (representative) bellek, beceri ve alışkanlıkların kazanılması ile ilgili olan mekanik bellek, emosyonlarla ilgili olan kısmını ise duyarlı (sensitive) bellek olarak tanımlamıştır. Main de Biran, mekanik ve duyarlı belleğin ortak olarak bilinçli hatırlama olmadan işleyebildiğini ve nispeten değişmeyen davranışın kaynağı olabileceğini belirtmiştir. William James ilk kez belleği zamansal olarak ayırmış ve bilginin tekrar edilmedikçe saniyeler içinde unutulduğu ve hatırlamanın mümkün olmadığı kısa süreli bellek ve bilginin sürekli olarak saklanıp, hatırlandığı uzun süreli bellek tanımını yapmıştır (Eichenbaum, 2003).

Farklı bellek tiplerinin olduğuna dair ani ve önemli buluş amnezi hastası H.M. ile ilgili gözlemlerden elde edilmiştir. Baş harfleri ile tanınan H.M. adlı erkek vakanın travma sonrası 10 yaşında epileptik nöbetleri ortaya çıkmıştır. Kullanılan antikonvülzan ilaçlar zamanla yetersiz hale gelmiş ve H.M'nin nöbetleri kendisini çalışamaz hale getirmiştir. 1952 yılında, 27 yaşında iken nöbetleri kontrol altına alabilmek için cerrahi müdahale geçirmiştir.

Dr. William Scofield, H.M.'nin her iki taraftaki mediyal temporal lobunda yer alan parahipokampal korteks, hipokampus ve amigdalanın bir kısmını cerrahi operasyon ile çıkarmıştır (Lombroso ve Ogren, 2008). Temporal lobun büyük kısmının alınması H.M.'nin algısı ve kişiliği üzerinde çok az etki bırakmıştır. Öte yandan cerrahi kendisinde temel insani aktivitelerini yerine getiremeyecek şekilde şiddetli amnezi meydana getirmiştir. H.M.'nin kısmi retrograd amnezisi olmuş cerrahi öncesindeki yılları hatırlayamamıştır. Bunun yanında çok daha ciddi boyutta anterograd amnezisi olmuştur. Çocukluk dönemine ait birçok şeyi hatırlarken, defalarca karşılaştığı kişileri her karşılaşmada tanıyamamıştır. H.M.'nin kısa süreli belleği normal kalmıştır. Örneğin, sürekli tekrarla kendisi bir listedeki numaraları hatırlayabilmiştir. H.M yeni öğrendiği bilgileri dakikalarca aklında tutabilmesine rağmen bu bilgileri kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe çevirme kabiliyetini kaybetmiştir. H.M. kısa süreli bellekte gösterdiği normal performans William James tarafından yapılan belleğin zamansal sınıflamasını (kısa süreli bellek - uzun süreli bellek) doğrulamıştır. H.M.'nin sorunu basit olarak yeni açık bellek oluşturamamasıdır. Buna rağmen H.M. ve daha sonra gözlenen diğer amnezi hastaları yeni motor becerileri öğrenebilmiştir. H.M. ilginç bir şekilde yeni görevler öğrenmiş fakat bu belli görevlerin kendisine öğretildiğini hatırlayamamış yani öğrenmenin açık belleğe ait olan kısmı bozulmuştur. H.M.'nin amnezisinin bu özellikleri bilinçli bellek ve bilinç dışı belleğin temelini oluşturan nöral ve nöroanatomik yapıların ve kısa süreli bellek ile uzun süreli belleğin aynı olmadığı görüşünü kuvvetlendirmiştir (Squire ve Zola, 1996; Lombroso ve Ogren, 2008). Cohen ve Squire amnezi hastaları ile yaptıkları çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak bozulan ve sağlam kalan performanslardan sorumlu farklı bellek tipleri arasında ayrım yapmış ve bu farklı bellek tiplerini prosedürel bellek ve açık bellek (dekleratif bellek) olarak ikiye ayırmıştır (Eichenbaum, 2003). Daha sonra, Graf ve Schacter tarafından da belleğin örtülü (implicit) ve açık (explicit) ifadesi şeklinde ayrımı yapılmıştır (Schacter, 1987). Bellek günümüzde farklı yazarlar tarafından farklı özelliklerine göre sınıflandırılır. Belleğin zamansal değerlere göre sınıflandırılması genel olarak kabul görmüşken, içeriğe dayalı ayrım üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır.

Bellek içeriğine göre açık (ifade edilen, dekleratif) bellek ve örtülü (ifade edilemeyen, decleratif olmayan) bellek şeklinde ikiye ayrılır (Özen ve Rezaki, 2007).Açık bellek kabaca "bilgi" ile örtülü bellek ise "beceriler" ile ilgilidir. Açık bellek, bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu belirten bir terimdir; insanlar, yerler, şeyler hakkında gerçek bilgi ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi anlatır. Örtülü bellek, bireyin bilgiyi edinme sürecinin, hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmaması anlamındadır. Açık bellek amnezi hastalığında zarar gören bir bellek tipidir. Olaylar ve anlamların bilinçli hatırlanma kapasitesiyle ilgilidir ve mediyal temporal lobdaki ve diensefalonun orta hattındaki yapılara bağlıdır (Squire, 1998; Squire, 2004).

Açık belleği epizodik (olaysal) bellek ve semantik (anlamsal) bellek olarak ikiye ayırabiliriz (Squire ve Zola, 1998). Olaysal bellek, kişisel bilgiler ve olaylara ait, sözel olmayan bilgiler içerir ve aktif olarak anımsanır; anlamsal bellek ise sözel ve genel gerçeklerle ilgili bilgiler içerir ve bilinir. Örnek olarak, "kitap aldım", olaysal belleğe ait bir bilgidir; "kitap okunur" ise anlamsal belleğe aittir (Özen ve Rezaki, 2007). Kandel ve arkadaşları (2000) uzun süreli bellek tiplerini şekil 1.1.'deki gibi sınıflandırmıştır.



Şekil 1.1. Uzun süreli bellek tipleri. Uzun süreli bellek açık (dekleratif) ve örtülü (nondekleratif) olarak iki ana başlıkta sınıflandırılmıştır. Şekilde bellek tipleri ve bunlarla görevli beyin bölgeleri verilmiştir (Kandel, 2000).

1.1.2. Örtülü Bellek ve Çeşitleri

Örtülü bellek daha ziyade, farklı türde çeşitli örtülü bellek tiplerini kapsayan genel bir ifadedir. Örtülü bellek türlerinin ortak özelliği belleğin bilinç dışı olmasıdır. Örtülü bellek performans ile ifade edilir ve geçmişe yönelik bir yansıması yoktur veya geçmiş olaylarla belleğin etkilendiği bilgisini dahi gerektirmez (Squire, 1998). Örtülü belleğin başlıca tipleri ve bunların ilişkili olduğu beyin yapıları günümüzde daha iyi anlaşılmıştır.

Bir örtülü bellek tipi olan prosedürel bellek (işlem belleği) beceriler ve alışkanlıklardan ibarettir ve motor becerilerin edinilmesi ile ilgilidir. Bir müzik aletini çalmak örnek olarak verilebilir.

Belleğin beceri ve alışkanlık ile ilgili yönü neostriyatuma bağlıdır. Bir diğer örtülü bellek tipi, hazırlama (priming), yeni bir kavram olup, bilginin bilince yansımadan tanınmasıdır. Eksik parçalardan resmin tümünü tahmin etme testleri örnek olarak verilebilir. Algısal hazırlama, neokorteksin algısal işleyiş yollarındaki değişikliklere bağlıdır. Asosiyatif örtülü bellek tipi olan koşullanma, iki uyaran arasındaki ilişkinin öğrenilmesini tanımlayan klasik koşullanma veya davranış ile bu davranışın sonuçları arasındaki ilişkinin öğrenilmesini tanımlayan enstrumental (işlemsel) koşullanmaya ayrılabilir. Her ikisi de emosyonel ve kas iskelet sistemi yanıtları içeren bileşenlerden oluşur. Koşullanma, serebelluma bağlı kas iskelet sisteminin koşullanması ve amigdalaya bağlı emosyonel öğrenme (örn; korku koşullanması) olarak ikiye ayrılabilir (Squire ve Zola, 1997; Squire, 1998; Özen ve Rezaki, 2007).

1.2. Emosyonel Bellek Nedir?

Emosyon kelimesi kişisel deneyimleri ve hem özel hem sosyal davranışın özgün yönleri olan ağrı, korku, arzu ve ümit gibi duyguları tanımlar. *Emosyonel sinir bilimleri* duygu ve duygu durumun nöral temelleri ile ilgilenir (Sah ve ark., 2003). *Emosyonel bellek*, amigdala adlı beyin yapısına bağlı ve emosyonel yanıtların oluşturulmasından sorumlu örtülü bellek tipini tanımlamak için kullanılır (Eichenbaum, 2003).

Emosyon biliminin tarihsel gelişmedeki ilk öncüleri William James ve Charles Darwin'dir. Ardından Walter Cannon ve Philip Bard, James Papez ve Paul MacLean'ın emosyonun fonksiyonel ve nöroanatomik modelleri üzerine olan tartışmaları gelmektedir. Emosyonun biyolojik yönden çalışılmasına en etkili katkıyı Charles Darwin yapmıştır.

Darwin, 1872 yılında 'İnsan ve Hayvandaki Emosyonların İfadesi (The Expression of the Emotion in Man and Human)' başlıklı kitabını yayımlamıştır. Darwin kitabında emosyonun bazı temel yönlerinin hem insan hem de hayvanın davranışlarında benzer ifadeler bulduğunu öne sürmüştür (Şekil 1.2.). Bu söylem hayvan davranışlarının incelenerek insan emosyonları üzerine çıkarım yapılabileceğine dair ilk ifadedir (Dalgleish, 2004).



Şekil 1.2. Darwin'in çizimleri. Çizimler ve fotoğraflar Darwin tarafından emosyonun ifadesinde türler arası benzerlikleri örneklerle göstermek için kullanılmıştır (Dalgleish, 2004).

Emosyon konusundaki en parlak görüşlerden biri anatomist James Papez'e aittir. Papez 1937 yılında emosyonel ifadelerle muhtemel bir ilişkisi olan anatomik, kapalı bir devre tanımlamıştır (Mark ve ark., 1995). Bu devre; hipokampus, mamiller cisim, talamusun ön çekirdekleri, singulat korteks ve bunların ara bağlantılarından oluşur (Morgane ve ark., 2005). Papez emosyonel uyarıların önce talamusa ulaştığını, oradan hem hipotalamusa hem de singulat kortekse projekte edildiğini ileri sürmüştür. Hipotalamusun mamiller cisimlerinin talamusun ön çekirdekleri aracılığı ile singulat korteksle bağlantısı vardır. Singulat korteksin de hipokampus ile bağlantısı vardır. Hipokampusun ana efferent lif sistemi olan forniks, hipokampusu hipotalamusa bağlar. Hipotalamustan çıkan uyarılar vücutta davranışa ait fizyolojik yanıtlar meydana getirir. Korteks ise emosyonların hissedilmesini sağlar (Dalgleish, 2004).

Papez devresi Paul McLean tarafından daha da genişletilmiştir. McLean limbik sistem kavramını ortaya koymuş ve septal çekirdeği, orbitofrontal korteksi ve en önemlisi amigdala çekirdeğini limbik sisteme eklemiştir.

McLean amigdalayı limbik sisteme eklemiştir, fakat amigdalanın emosyonel süreçteki yeri Klüver ve Bucy tarafından yapılan klasik çalışmayla ortaya çıkmıştır (Yurdakoş, 2008).

Klüver ve Bucy, Papez emosyonlarla ilgili devresini ileri sürdükten kısa bir süre sonra maymunlarda temporal lobektomi yaparak bu durumun davranışsal etkilerini araştırmışlardır (Sah ver ark., 2003). Klüver ve Bucy, temporal lobektomi (amigdala, hipokampus ve çevre kortikal yapılar) ile tekrar oluşturulabilen, Klüver-Bucy sendromu adı verilen karakteristik davranış değişiklikleri tanımlamışlardır. Yapılan deneyde maymunlar tüm nesneleri elleri yerine ağızları ile inceleme eğilimi sergilemiştir. Bu duruma psişik körlük veya görsel agnozi denmektedir. Maymunların korku ve öfke yaratan durumlara karşısındaki motor ve sesli tepkileri azalmış (sakinlik), her görsel uyarana tepki verme veya dokunmaya çalışma eğilimi (hipermetamorfoz), çok miktarda ve olur olmaz nesneleri yeme eğilimi (hiperoralite), cinsel aktivitede artış (hiperseksüalite) gibi davranışlar da sergilemişlerdir (Chou ve ark., 2008).

Weinkrantz, Klüver ve Bucy sendromu ile ilgili davranışsal ve emosyonel anormalliklerin yalnızca amigdala bölgesinin lezyonu ile oluşabileceğini ileri sürmüştür. Bu bulgular, maymunlarda amigdalanın ve onun her iki hemisfer ile bağlantıları bozulduktan sonra birçok kere tekrarlanmıştır (Cristinzio ve Vuilleumier, 2007). Bu çalışmalar şunu net olarak ortaya koyar ki, amigdala emosyonel süreçteki devrenin başlıca parçasıdır ve belirgin eksternal uyarılara, uygun davranışsal yanıtları oluşturur (Dalgleish, 2004). Farelerde yapılan bilateral amigdalektomi ile farelerin kedilerle karşılaştıklarında gösterdikleri donma davranışı ve otonom tepkilerde azalma olmuştur. Yapılan çalışmalarda izole amigdala lezyonu ile en sık tekrar eden davranışlar, en travmatik ve kızgınlık doğuran uyarılara karşı anormal sakinlik (korku ve öfke tepkisinde azalma) ve çok miktarda ve olur olmaz şeyleri yeme eğilimi (hiperoralite) olarak bildirilmektedir (Özdemir ve Rezaki, 2007).

1.2.1. Limbik Sistem

Emosyonel yaşantı ve ifade, hem zihinsel hem fiziksel unsurları içerir. Zihinsel işlemler, bir emosyonun ve nedeninin farkında olma (kavrama, cognition), duygulanım (afekt), harekete geçme dürtüsünü (istem, conation) içerir. Kan basıncında artış, kalp hızında artış ve terleme gibi değişiklikler ise fiziksel unsurlardır. Emosyonel yaşantı ve emosyonların ifadesinde rol alan kortikal ve subkortikal yapılar limbik sistem kavramı altında toplanmıştır (Yurdakoş, 2008).
Fransız nörolog Broca, ilk kez beynin mediyal yüzünde tüm memelilerde görülen, üst memelilerde gelişmiş neokorteksin altında kalan ve filogenetik olarak daha eski kortikal bir bölge tarif etmiştir. Broca, keşfettiği bu yapılara beyin sapının etrafını sardığı için *limbik lob* adını vermiştir. Limbik kelimesi Latince sınır veya halka anlamına gelir (Kelly, 1973; Sitoh ve Tien, 1997).

Limbik sistemin karmaşık bir anatomisi ve bağlantı devreleri vardır. Limbik lob, sagital planda frontal lobun mediyal yüzünden temporal kutba kadar uzanan C şekilli dört arktan meydana gelir. Dıştaki arkı subkallozal alan, parahipokampal girus, uncus, singulat girus ve onun istmusu oluşturur. Dış ile iç ark arasında C şekilli uzun bir sulkus vardır. Bu arkı hipokampal fissür ve kallozal sulkus oluşturur. İç arkı paraterminal girus, suprakallozal girus (indisiyum griserum) hipokampal kuyruk, dentat girus ve kornu ammonis oluşturur. Bu iç ark Broca'nın intralimbik girusu olarak da adlandırılır. Dördüncü ve en küçük ark ise beyaz cevher yapısı olan fibriya ve forniksten meydana gelir (Sitoh ve Tien, 1997).

Limbik lob ve onun ilişkili olduğu subkortikal alanlar limbik sistemi oluşturur. Bu subkortikal alanlar (Çizelge 1.1.); amigdala, habenula, mamiller cisim, septal çekirdek, talamusun kısımları, hipotalamus ve orta beyindir (Sitoh ve Tien, 1997).

Çizelge 1.1. Limbik sistem anatomisi*

Limbik Lob (4 arktan oluşur)
1. Ark: Limbik girus: parahipokampal girus, subikulum ve uncus, singulat girusun istmusu, singulat girus, subkallozal alan
2. Ark: Hipokampal sulkus ve kallozal sulkus
3. Ark: Broca'nın intralimbik girusu: hipokampus (dentat girus ve kornu ammonis), hipokampal kuyruk, suprakallozal girus, paraterminal girus
4. Ark: Fimbriya ve forniks
Subkortikal Yapılar
Amigdala, habenula, mamillar cisim, septal çekirdekler

*Sitoh ve Tien, 1997'den alınmıştır.

Limbik sistem kendini koruma ve hayatta kalma için önemli bellek, emosyonel, otonom, motor ve bilişsel yanıtları, iç ve dış ortamdan duyu girdilerini işleyerek belirler (McLachlan, 2009). Özet olarak limbik sistem, limbik lob, limbik lobla beraber iş gören ilgili subkortikal yapılar ve limbik yapıları birbirine ve merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerine bağlayan afferent ve efferent bağlantılardan oluşur (Morgane ve ark., 2005). Striatum ve kortikal duyusal alanlardan gelen uyarı ve algıların işlenmesi, bütünleştirilmesi, inhibe edilmesi ve hatırlanmasında kritik öneme sahiptir (Özdemir ve Rezaki, 2007).

Broca, Papez ve McLean tarafından tanımlanan limbik sistem, klinisyenler ve temel araştırmalar için önemli bir görüştür fakat tartışmalı kalmıştır. Emosyonel fonksiyonların biyolojisini açıklama gereksinimi yirminci yüzyılın en popüler nöral sistemlerinden biri olan limbik sistemi öne çıkarmıştır. Bunun sinir bilimlerinin birçok alanında özellikle fizyoloji ve psikiyatri alanında büyük etkileri olmuştur. Limbik sistem yine de birçok sinir bilimci için kapalı bir kutu olarak kalmıştır, aslında kimse limbik sistemin genel olarak kabul edilen bir tanımını yapmada başarılı olamamıştır. Bu belirsizlik limbik sistemin modern sinir bilimindeki yeri üzerine ve onun devam ettirilmesi ve geliştirmesi gerekliliği yönünde tartışmalar yaratmıştır (Heimer ve Hoesen, 2006).

1.2.2. Amigdalanın İç Yapısı ve Bağlantıları

Amigdalar çekirdek ilk olarak 19. yüzyılın başlarında Karl Friedrich Burdach tarafından ayrı bir beyin yapısı olarak tanımlanmıştır. Burdach aslında günümüzde bazal veya bazolateral kompleks olarak söz edilen bir grup çekirdeği tanımlamıştır. Daha sonra, birçok türde bazolateral çekirdeği çevreleyen çok sayıda yapı tanımlanmıştır (Swanson, 2003). Diğer birçok beyin yapısı gibi amigdala da tek bir yapı olmayıp farklı alt bölge ve çekirdeklerden meydana gelir. Amigdala kelimesi Yunanca kökenlidir ve adını badem şekline benzediğinden dolayı almıştır. Amidalaya adını veren badem şekilli alan yapının tümünden ziyade yalnızca bu çekirdeklerden birisi olan bazal çekirdektir (Ledoux, 2007).

Amigdala, mediyal temporal lobda hipokampusun ön kısmında yer alır (Phelps ve Anderson, 1997). Amigdala anatomik olarak homojen bir yapı değildir. Yapısında çok sayıda çekirdek vardır. Bu çekirdekler, her birinin özel bir fonksiyonu olan ve farklı işlemleri şekillendiren bağlantılara sahiptir (Şekil 1.4.). Sıklıkla bu farklı alt yapıları konvansiyonel görüntüleme teknikleri (MRG ve İMRG) ile ayırt etmek güçtür. Bu nedenden dolayı bu yapıdan "amigdaloyid kompleks" olarak söz etmek sıklıkla tercih edilir (Cristinzio ve Vuilleumier, 2007). Pitkänen ve arkadaşları (1997) amigdalayı sıçan beynini temel alarak farklı çekirdeklere ve bunları da alt bölümlere ayırmışlardır (Çizelge 1.2.).

Çizelge 1.2. Amigdaloyid çekirdekler*

Derin çekirdekler
Lateral çekirdek
Bazal çekirdek
Asessory bazal çekirdek
Yüzeysel çekirdekler
Lateral olfactor yola ait çekirdek
Asesory olfactor yola ait çekirdek, Bed nükleus
Anteriyor kortikal çekirdek
Mediyal çekirdek
Periamigdaloyid korteks
Posteriyor kortikal çekirdek
Diğer amigdaloyid alanlar
Anteriyor amigdaloyid alan
Santral çekirdek
Amigdalohipokampal alan
İnterkalat çekirdekler

*Pitkänen ve ark. (1997) makalesinden değiştirilerek alınmıştır.

Amigdalayı fonksiyonel olarak iki alt ana kısma ayırmak mümkündür. Bu iki alt kısma bazolateral kompleks ve santral çekirdek adı verilir (Maren, 2005).

1.2.2.1. Bazolateral (BLA) Çekirdekler

Bazolateral veya derin çekirdekler, lateral amigdaloyid çekirdek (LA), bazal amigdaloyid çekirdek (bazı yerlerde bazolateral çekirdek (BL) olarak isimlendirilir) ve asesory bazal amigdaloyid çekirdektir (Bazomediyal (BM) çekirdek olarak da bilinir). Sıklıkla LA, BL ve BM çekirdeklerin tümü birlikte bazolateral kompleks olarak adlandırılır (Sah ve ark., 2003).

Amigdalanın çekirdeklerini tanımlamak için kullanılan terimlerin farklılığından dolayı terminolojiyle ilgili karışıklıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu problem özellikle bazolateral bölge için daha fazladır. Bazolateral bölge ile ilgili en yaygın kullanım bazolateral bölgenin lateral, bazal ve asesory bazal çekirdekten oluşmasıdır. Diğer bir kullanım şeklinde ise ilk tasarıdaki bazal ve asesory bazal çekirdek adı verilen bölgeleri göstermek için bazolateral ve bazomediyal çekirdek ifadeleri kullanılır. Karışıklık özellikle bazolateral teriminin hem özel bir çekirdeği (bazal veya bazolateral çekirdek) hem de lateral, bazal ve asesory bazal çekirdekleri (bazolateral kompleks) içeren daha geniş bir bölgeyi göstermek için kullanıldığında ortaya çıkmaktadır (LeDoux, 2007).

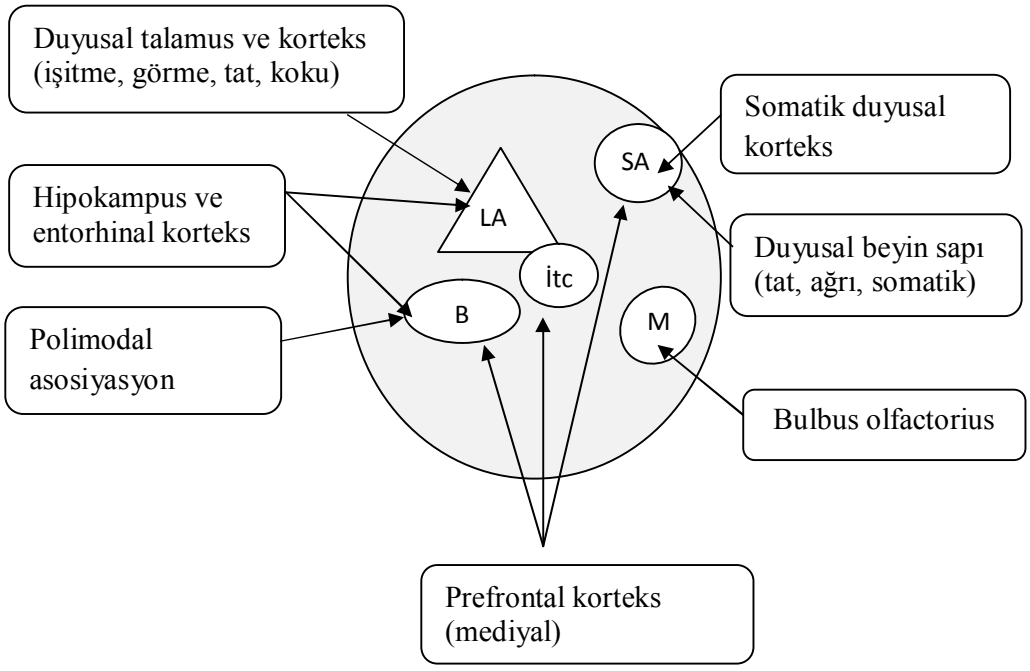
1.2.2.2. Santral (SA) Çekirdek

LA çekirdek amigdalada duyuların ilk giriş yeri olduğu gibi, SA çekirdek de en azından doğuştan yerleşik emosyonel yanıtların ve asosiyasyon sonucu kazanılmış fizyolojik yanıtların ifadesi için çıktıların yer aldığı önemli bir amigdala bölgesi olarak kabul edilir (Ledoux 2007).

SA çekirdeğin korku ile ilişkilendirilen davranışsal ve fizyolojik yanıtlara aracılık etmekle ilgili önemli bir görevi vardır. Maymunda amigdalanın SA çekirdeğinin seçici lezyonlarında hayvanın tehlikeyi değerlendirme kabiliyetinin bozulduğu gösterilmiştir (Davidson, 2004). SA çekirdeğin lezyonları korku ile uyarılan koşullu ve koşulsuz yanıtları bozar. SA çekirdek ya direkt olarak ya da çok sayıda kortikal ve subkortikal alanlardan LA ve BL çekirdek aracılığı ile dolaylı olarak bir dizi nöral input alır. SA çekirdek görme sisteminden, işitme korteksinden, koku ve tat neokorteksinden, somatik duyusal korteksten ve hipokampustan yüksek düzeyde işlenmiş bilgi alır. Subkortikal olarak, talamustan, hipotalamustan ve beyin sapının yaygın alanlarından bilgiler alır (Saha, 2005).

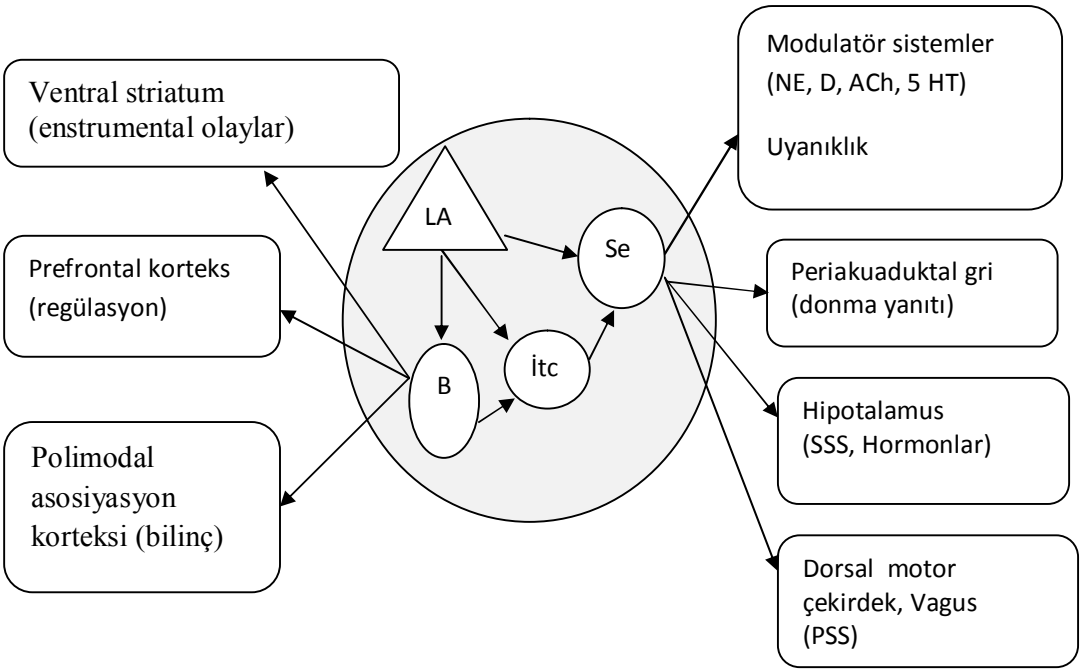
1.2.2.3. Amigdalanın Affarent ve Efferentleri

Hayvan çalışmaları amigdalanın duyu girdilerini iki yolla aldığını gösterir. Bunlar duyusal talamustan gelen hızlı fakat kaba girdiler ve duyusal korteksten gelen daha yavaş fakat daha nitelikli (veridical) girdilerdir (Şekil 1.3.). Ya talamik yol ya da kortikal yol, hayvan koşullanma çalışmalarındaki gibi basit duyusal uyarılarla kullanılabilir, ancak kortikal işlemler için muhtemelen daha kompleks uyarılar gerekebilir. Bununla birlikte kompleks uyarı için bile, uyarının kaba özelliklerinin doğrudan doğuştan gelen emosyonel potansiyele sahip olabilmesi muhtemeldir. Örneğin talamik yol aracılığıyla amigdala uyarının özellik veya parçaları ile aktive olabilir. Bu uygun olmayan bir aktivasyona sebep olabilir. Örneğin, ormanda yürürken yerdeki kıvrımlı ince dal parçasının sanki bir yılanmış gibi algılanılması sebebiyle amigdala aktive olabilir. Alternatif olarak, belirli uyarıların özelliklerinin önceden öğrenilmesiyle amigdalayı aktive etme yeteneği kazanabilir (Phelps ve LeDoux, 2005).



Şekil 1.3. Amigdalanın özel bazı çekirdeklerine gelen afferentler. Amigdala alanlarının kısaltmaları: B: bazal çekirdek; SA: santral çekirdek; İtc: interkalat hücreler; LA: lateral çekirdek; M: mediyal çekirdek (Ledoux, 2007).

Lateral amidgala genellikle amigdalanın giriş kapısı olarak görülür. Duyu bölgelerinden görsel, işitsel, somatik (ağrı dahil), koku ve tat duyusu girdilerinin tümünü alır. Koku ve tat duyusu ayrıca diğer çekirdek alanlarına da gelir. Amigdalanın diğer bölgeleri girdileri beyinin farklı bölgelerinden alırlar. Bu durum değişik tipte bilgilerin amigdala tarafından işlenebilmesine olanak sağlar.



Şekil 1.4. Amigdalanın önemli bazı efferentleri. B, bazal çekirdek; SA, santral çekirdek; itc, interkalat hücreler; LA, lateral çekirdek. Modülatör uyarıcı sistem kısaltmaları: NE, norepinefrin; D, dopamin; ACh, asetilkolin; 5HT, seratonin. PSS, parasempatik sinir sistemi; SSS, sempatik sinir sistemi (Ledoux, 2007).

Amigdalanın çok sayıda çekirdeği bulunmaktadır ve her biri alt bölümlere ayrılmaktadır. Amigdalada korku koşullanmasıyla en ilişkili alanlar lateral (LA), bazal (B), asesory bazal (AB) ve santral (SA) çekirdeklerdir. Sıçan, kedi ve primatların dahil olduğu farklı türlerde yapılan çalışmalar LA, B, AB, SA arasındaki bağlantılar üzerinde fikir birliği içindedir. Özetle, LA çekirdeği B, AB, SA' ya projeksiyonlar yollar ve hem B hem de AB çekirdeklerinin de SA çekirdeğe projeksiyonları vardır. Bu bölgelerin bağlantıları çekirdek düzeyindeki bağlantılardan ziyade alt bölümleri düzeyinde organize olmuştur (LeDoux, 2000).

1.2.3. Klasik Koşullanma

Asosiyatif öğrenme, olayların zihinsel yansımaları arasında asosiyasyon oluşması olarak nitelendirilir. Birçok durumda, bu öğrenme biçimi iki olayın birlikte bulunmasının bir sonucudur. Laboratuar ortamında, bir arada kullanılabilecek bu iki olaydan birisi ses gibi basit bir uyarı diğeri ise yiyecek sunumu gibi emosyonel anlamı olan bir olay olabilir. Bu deneysel model Pavloviyan veya klasik koşullanmanın yaygın bir kullanımıdır. Bunun yanı sıra, olaylar sıçanın bir manivelaya basması gibi bir davranışsal yanıt ve yiyeceğin sunumu gibi emosyonel veya motivasyon olarak anlamlı bir olay olabilir. Bu durumda öğrenme, enstrumental (işlemsel) koşullanma olarak adlandırılabilir (Killcross, 2000). Klasik koşullanma ilk olarak Rus fizyolog ve psikolog Ivan Pavlov tarafından tanımlanmıştır (Demirci ve Eşel, 2004). Klasik koşullanma asosiyatif öğrenmenin en basit formudur ve davranış fizyolojisinde en çok çalışılan paradigmadır (Büchel ve Davlon, 2000).

Klasik bir koşullanma deneyinde, deneğin davranışından bağımsız olarak iki uyarı ardı sıra verilerek eşlenir. Genellikle araştırmacı, hayvan için biyolojik olarak anlamlı ve kendiliğinden davranışta ölçülebilen değişiklikler ortaya çıkaran koşulsuz bir uyarı seçer. Diğer uyarı nispeten nötral olan koşullu bir uyarıdır (Pickens ve Holland, 2004).

1.2.4. Korku Koşullanması

Tüm türlerdeki bireylerin hayatta kalabilmesi ve yaşamını sürdürmesi tehlikelere karşı uygun şekilde karşılık verebilme yeteneğine bağlıdır. Sıklıkla, bu kabiliyet itici olayları önceden sezme ve olası tehlikelerle yüzleştiğinde savunma reaksiyonlarının koordinasyonuna bağlıdır (Sanders ve ark., 2003). Emosyonel deneyimler sırasında biçimlenen bellek izi gelecekte benzer durumlarda kullanılmak için depolanır. Örneğin; canımız yandığında bu olayla ilişkili uyarı hakkında bilgiler ediniriz. Böylece daha sonra bu zarar verici durumdan uzak durabiliriz.

Bu tip hoşa gitmeyen emosyonel uyarılar laboratuar ortamında klasik korku koşullanması kullanılarak çalışılabilir (Rodrigues ve ark., 2004).

Korku, hayvanları tehlikelerden korumadaki evrimsel başarısından dolayı gelişmiş koruyucu bir mekanizma olarak değerlendirilir. Korku başta belirli tip uyarılara (örn: yüksek sese karşı bebeğin irkilmesi, farenin ilk karşılaşmada kediden korkması) doğuştan yerleşik iken, sonradan yeni ve değişen çevre koşullarına karşı adaptif yanıtlar vermeye izin verecek şekilde, hızlı ve sürekli bir biçimde de kazanılabilir (Kim ve Jung, 2006). Klasik korku koşullanması, korkunun temelini oluşturan beyin mekanizmalarını ortaya çıkarmak için kapsamlı olarak çalışılan bir prosedürdür. Bu çalışma gerçek ve potansiyel tehlikeler hakkında bilginin kazanılması ve saklanmasında yer alan beyin yollarını ve nöral mekanizmalarını ortaya çıkarmak için yol gösterici olmuştur (Ledoux ve Muller, 1997).

Korku koşullanması (klasik korku koşullanması, Pavloviyan korku koşullanması), başlangıçta nötr özellikte olan koşullu bir uyaran (örn: ışık veya ses) ile hoşa gitmeyen, refleks olarak korku yanıtlarını aktive edebilen koşulsuz bir uyarının (örn: ayak şoku) zamansal olarak ardı sıra sunumları neticesinde eşlenerek kazanılır. Koşullu uyarı ve koşulsuz uyarı arasında bir asosiyasyon oluşur. Koşulsuz uyarı başlangıçta nötr iken yani herhangi bir yanıt ortaya çıkarmaz iken, asosiyasyon sonrası kendi başına davranışsal, otonom ve endokrin yanıtlar koşullu korku yanıtları ortaya çıkarma kabiliyeti kazanır (Blair ve ark., 2001; Pare, 2002; Rodrigues ve ark., 2004).

Sıçanlarda tipik korku yanıtları şu şekildedir; hareket durur (donma davranışı), kas iskelet refleksleri artar, ağrıya duyarlılık artar, değişmiş otonom sinir sistemi yanıtları ortaya çıkar (örn: artmış kalp hızı, kan basıncı, respirasyon zamanı), plazma kortikosteroid seviyeleri artar, beklenmedik ve güçlü uyarılara cevap olarak irkilme fazlalaşır ve devam eden enstrumental hareketler durur (Ledoux ve Muller, 1997; Kim ve Jung, 2006).

Korku ile ilgili olabilecek diğer fenomen; tehlikeye sesle tepki verilmesi (vokalizasyon), tüy veya kılların dikleşmesi (piloereksion), defekasyon ve ürinasyondur. Değişik tipteki bu yanıtlar birbirleri ile yüksek oranda ilişkilidir (LeDoux ve Muller, 1997). İnsanlarda da bu otonom yanıtlarla ilişkili olan korku ve umutsuzluk gibi bilişsel etkiler de vardır (Sah ve ark., 2003). Koşullu uyarı varlığında bu yanıtların ifadesi öğrenme deneyimi esnasında oluşan emosyonel belleği değerlendirmeye imkân tanır.

Korku koşullanması genel belleğin ve emosyonel belleğin nöral temellerini çalışmak için güçlü bir prosedürdür. Çünkü öğrenme hızlı bir biçimde meydana gelir ve bellek çok uzun sürelidir (yaşam boyu da sürebilir). Bundan başka, öğrenmenin araştırmacının kontrolü olan bir uyarı içermesi ve bu uyarının iyi tanımlanmış, kolay ölçülebilen ve ölçülebilir yanıtlar ortaya çıkarması öğrenme ve belleğin temelini oluşturan hücresel ve moleküler değişiklikleri araştırmaya çok yardımcı olur (Rodrigues ve ark., 2004). Bunun yanında, insan ve hayvan arasında korkunun benzerliğinden dolayı, korku koşullanması insanda anksiyete hastalığının başlangıcı ile ilgili olabilir. Bu nedenle korkunun çalışılmasına ayrı bir teşvik sağlar (Sah ve ark., 2003).

İki yönlü aktif kaçınma görevi, hem klasik koşullanmayı hem de enstrumental koşullanmayı değerlendirmeye imkân tanıyan bir prosedürdür. Bu aktif kaçınma paradigması, korku koşullanmasını ve enstrumental koşullanmanın öğrenilmesi için düzinelerce tekrar gerektirir. İki yönlü aktif kaçınma paradigmasının öğrenilmesi belirli evrelere ayrılabilir. Şoka karşı doğuştan gelen bir tepki ile başlar, ardından enstrumental kaçış yanıtının kazanılması aracılığıyla en sonunda kaçınma reaksiyonu ortaya çıkar (Savonenko ve ark., 2003).

1.2.4.1. Korku Koşullanmasının Beyin Organizasyonu

Bellek tek bir beyin bölgesinde yer almaz daha ziyade çok sayıda beyin yapısının aralarındaki etkileşimler sonucu oluşur. Sinirbilimciler bir devreden bahsettikleri zaman sıklıkla afferent uyarılar, efferent uyarılar ve çevreye yanıtların adaptasyonuna izin veren bellek sistemlerinden bahsederler. Korku devrelerinin önemli komponentlerinden biri amigdaladır. Amigdala lezyonları korku koşullanmasının hem kazanılmasını hem de ifadesini ortadan kaldırır. Amigdaladaki nöral aktivite ve plastisitenin engellenmesi bütün nötr yani koşullu uyarılara karşı korku koşullanmasının kazanılmasını engeller (Sanders ve ark., 2003).

Amigdalanın korku koşullanmasında ilişkisi olduğunu gösteren çok sayıda bulguya rağmen son yıllarda bazı yayınlar amigdalanın korku koşullanmasının plastisite ve depo yeri olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bunun yerine amigdalanın başka yerde oluşturulan belleği modüle ettiğini tartışılmaktadır. Bununla birlikte amigdalanın modülasyonu üzerine elde edilen bulgular, amigdalanın plastisitesine karşı olan bulgularla karıştırılmamalıdır. Amigdalanın klasik korku koşullanması için gerekli olduğu amigdalanın inaktivasyon çalışmaları ile gösterilmektedir. Pavloviyan korku koşullanmasının oluşması için amigdaladaki plastisite gerekli görünmesine rağmen, uzun süreli belleğin depolandığı alan bilinmemektedir. Depo yeri amigdalanın kendi olabileceği gibi alternatif olarak depo yeri yayılmış olup ve amigdalanın ve kortikal veya diğer alanlar arasındaki etkileşimlerini içerir. Amigdaladaki plastisite, korkunun bilişsel yönünü öğrenmede muhtemel olarak gerekli değildir. Bu tehlikeli sinyalleri işlemede belirgin eksiklikler olmasına rağmen amigdala lezyonu olan insanların neden normal hayatları olduğunu açıklayabilir (LeDoux, 2000).

Lateral amigdala ve çevre yapılardaki makro moleküler (protein) sentezin bozulması asosiyatif işitsel korku koşullanması için uzun süreli bellek konsolidasyonunu bozar. Bu bulgu makro moleküler sentezin asosiyatif belleği depolayan nöronlarda kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürdüğü yönündeki görüşlerle uyumludur.

Amigdalanın korku koşullanması sırasında koşullu ve koşulsuz uyarı asosiyasyonunun uzun süreli bellek izlerini depoladığına dair güçlü bulgular olmasına rağmen, alternatif bir görüş; "amigdala koşullu yanıtların performansı ve diğer beyin bölgelerinde belleğin modülasyonu için gereklidir fakat korku koşullanmasının uzun süreli belleğinin temelini oluşturan plastisite başka yerdedir" şeklinde ortaya atılmıştır (Blair ve ark., 2001).

1.3. Yüksek İrtifa ve Beyin

Atmosfer, dünyanın etrafını çepeçevre saran bir gaz tabakasıdır ve değişik oranlarda gazları ve yer çekiminin tuttuğu partikülleri içerir. Atmosferdeki gazların % 78,1'ini azot, % 20,9'nu oksijen ve kalan % 1'lik kısmını eser gazlar oluşturur. Eser gazların % 0.03'ünü ise karbondioksit oluşturmaktadır.

Atmosferin en önemli özelliği deniz seviyesinden 110 km yüksekliğe kadar yoğunluğunun giderek azalmasına rağmen oranının hemen hemen sabit kalmasıdır. Atmosfer basıncı, dünya yüzeyi üzerinde baskı etkisi yaratan, içerdiği gazların ağırlığının toplamıdır. Bu basınç, yerçekimi tarafından moleküllerin dünyaya doğru çekilmesiyle oluşur ve yükseklik arttıkça azalan yerçekimi nedeniyle azalır. Yükseklere çıkıldıkça atmosfer basıncının yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak gazların parsiyel basınçları da azalır (Çizelge 1.3.).

Çizelge 1.3. Yükseklik ile atmosfer basıncı, oksijenin deniz seviyesi atmosfer basıncında yüzdelik oranı ve oksijen parsiyel basıncı değişiklikleri (Ward, 2000).

Yükseklik (m)	Atmosfer Basıncı (mmHg)	Oksijen Kısmi Basıncı (P_{O2}) (mmHg)	Oksijen kısmi basıncının, deniz seviyesi atmosfer basıncına yüzdelik oranı
Deniz Seviyesi	760	159	20,9
1216 m	656	137	18,0
2128 m	586	122	16,1
3048 m	523	109	14,4
4560 m	429	89	11,8
6096 m	347	73	9,5
7620 m	282	60	7,8
8848 m	283	53	7,0

Hava ulaşımının dağlara daha kolay ulaşımı kolaylaştırdığı gibi macera dolu tatil taleplerini de artırmıştır. Bugün pek çok insan kayak, yürüyüş, tırmanış ve çalışma (örn: askerler, gökbilimciler, madenciler ve rehberler) amacıyla yüksek yerlere seyahat etmektedir. Yükseklik arttıkça barometrik basıncın giderek azalmasına rağmen, atmosferi oluşturan gazların oranı 12.000 metreye kadar sabit kalır. Bu nedenle oksijenin oranı % 20.9 oranında sabit kalır, yükseklikteki artış solunan havada daha az kısmi oksijen basıncı ile sonuçlanır.

Kompansatuar hiperventilasyon, taşikardi, eritropoietinle uyarılmış polisitemi ve artmış serebral kan akımı yüksek yerlerde serebral kanlanmayı kısmen koruyabilir. Beyin hipoksiye karşı aşırı duyarlı olduğu için bu mekanizmalar yetersiz olduğunda tehlikeye giren ilk organdır (Wilson ve ark., 2009). Öğrenme ve bellek ile ilgili beyin bölgeleri (örn: medial temporal lob yapıları) özellikle hipoksiye karşı hassastır (Viués-Ortega ve ark., 2006).

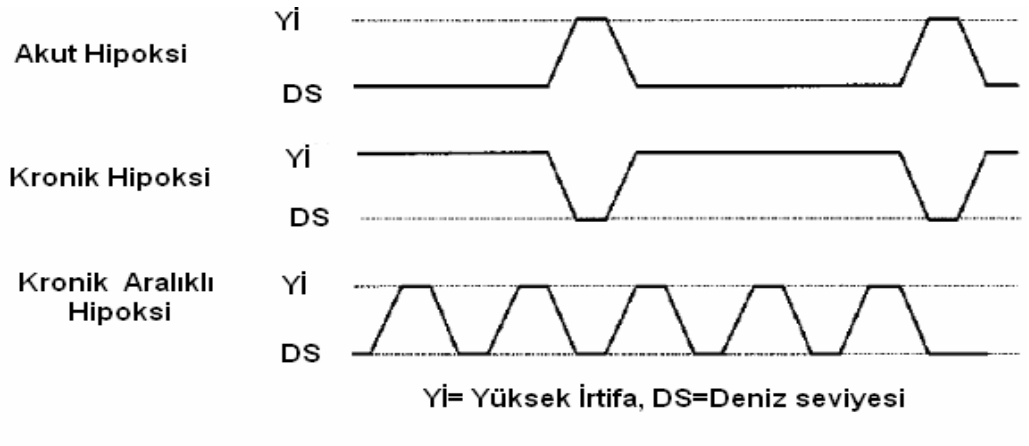
1.3.1. Hipoksi ve Tipleri

Hipoksi, dokudaki oksijen yetersizliği olarak tanımlanır. Hipoksinin 4 tipi vardı: Hipoksik hipoksi, arteriyal kanda oksijen basıncının azaldığı durumdur; anemik hipoksi: arteriyal oksijen basıncı normal ancak oksijen taşıyabilen hemoglobin miktarı azalmıştır; durgun veya iskemik hipoksi: kanda oksijen basıncı normal ve yeterli hemoglobin bulunmasına rağmen dokuya giden kan akışının düşük olması nedeniyle yeterli oksijen dağıtımının olmamasıdır; histotoksik hipoksi: dokuya giden oksijen miktarı yeterli ancak toksik bir ajanın etkisi nedeniyle dokudaki hücrelerin oksijeni kullanamaması durumlarıdır (Ganong, 1997).

Hipoksik hipoksi (anoksik anoksi) solunan havadaki oksijenin azalmasıyla ortaya çıkar. Hipoksik hipoksi yüksek irtifadaki normal bireylerdeki pnömoninin ve diğer solunum sistemi hastalıklarının bir komplikasyonudur (Titus ve ark., 2007).Hipoksi, hipoventilasyon, ventilasyon-perfüzyon oranı bozuklukları, alveolar-kapiller membran üzerinden difüzyonun sınırlanması gibi önemli bir takım hastalıkların ortak sonucu olabildiği gibi, yüksek kesimlerde düşük oksijen basınçlı havanın solunması sonucu da meydana gelebilir. Eritrosit konsantrasyonunun veya kalp debisinin düşmesi sonucu oksijen taşınmasının azalması ile gelişen doku hipoksisi (hücresel veya mitokondriyal oksijen eldesinde azalma) bir takım hastalıklara yol açmaktadır (Grocott ve ark., 2007). Yüksek kesimlerde yaşayan, turizm veya spor amaçlı yüksek kesimlerde bulunan bireylerde kronik veya akut dağ hastalığı gibi çeşitli hastalıklar meydana gelmektedir (Wright ve ark., 2008).

1.3.2. Hipobarik Hipoksi ve Çeşitleri

Hipobarik hipoksi yüksek irtifa bölgelerinde yaşayan toplulukların maruz kaldığı hipoksik bir durumdur. Yüksek irtifaya bağlı hipoksiyi akut, kronik ve aralıklı hipoksi olarak 3'e ayırabiliriz. Akut hipoksi; turizm veya spor yapmak amacıyla çıkılan yüksek kesimlerde birkaç gün, saat veya dakika hipoksiye maruz kalma durumudur. Kronik hipoksi; yüksek kesimlerde uzun dönem yaşayan ve günlerle ifade edilebilen kısa sürelerle normoksiye maruz kaldıktan sonra tekrar hipoksiye maruz kalmayı ve aralıklı hipoksi; maden araştırması ve astronomik gözlemler için yüksek irtifaya sahip bölgelerde çalışan bireylerin maruz kaldığı hipoksiyi tanımlamaktadır. Aralıklı hipoksinin süresinin birkaç ay veya birkaç yıl olması durumunda, hipoksi kronik aralıklı hipoksi olarak tanımlanır (Şekil 1.5.) (Richalet ve ark., 2002).



Şekil 1.5. Hipoksiye maruziyetin 3 modeli (Richalet ve ark. 2002). Akut hipoksi tanımı deniz seviyesinde yaşayan ve bir kaç dakika, saat veya gün ile ifade edilen sürelerde yüksek irtifaya çıkan kişiler için uygundur. Kronik hipoksi kalıcı olarak yüksek irtifada yaşayan ve bir şekilde günlerle ifade edilebilecek kısa periyotlarda normoksiye maruz kalan kişilerin durumunu ifade eder. Kronik araklı hipoksi tanımı ise aylar veya yıllarla ifade edilen uzun sürelerde aralıklı hipoksiye maruz kalan kişilerin durumunu tanımlamak için kullanılır. Yİ, yüksek irtifa; DS, deniz seviyesi.

Yüksek irtifanın ve oksijen yoksunluğunun etkilerini deneysel fizyoloji metodu ile çalıştığı bilinen ilk araştırmacı Ross A. McFarland'tır.

McFarland, aritmetik ve karar verme kabiliyetlerinin düşük irtifada çok az bozulduğunu ama bu durumun daha yükseklere tırmanıştan giderek etkilendiğini göstermiştir (Virués-Ortega ve ark., 2006). Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre çeşitli irtifalarda bilişsel işlevlerin karşılaştırmalı durumu Çizelge 1.4.'de verilmiştir.

Çizelge 1.4. Aklimatize olmamış kişilerin bilişsel performansları (Virués-Ortega ve ark., 2006).

Yükseklik(m)	Görsel duyarlılık	Dikkat süresi	Kısa süreli bellek	Aritmetik kabiliyet	Karar verme
2500 m	% 83	% 100	% 97	% 100	% 100
3500 m	% 67	% 83	% 91	% 95	% 98
4200 m	% 56	% 70	% 83	% 92	% 95
5000 m	% 48	% 57	% 76	% 86	% 90

1.3.3. Hipobarik Hipoksinin Akut ve Kronik Etkileri

Yüksek irtifada karşılaşılan hipobarik hipoksinin beyin fonksiyonları üzerinde zarar verici etkileri vardır ve pek çok dağcı motor koordinasyon ve bilişsel fonksiyonlar gibi kendi normal fizyolojilerini riske atarlar. Simüle edilmiş yüksek irtifa koşullarında merkezi sinir sinir sistemi etkilenmiş ve serebral palsi, mental retardasyon, öğrenmede yetersizlik ve bellekte bozulma, epilepsi gibi rahatsızlıklar görülmüştür. Bunun yanında, uykusuzluk, baş dönmesi, ruh halinde ve psikomotor performansta değişiklik gibi başka nörofizyolojik rahatsızlıklara da rastlanmıştır (Maiti ve ark., 2008). Genel olarak, bu belirtilerin şiddeti ve devamlılığı yüksekliğe ve tırmanış hızına göre değişiklik gösterir (Serrano ve ark., 2008).

Yükseklere çıkıldıkça oksijenin kısmi basıncının düşmesi sonucu arteriyal hemoglobin saturasyonu düşer (hipoksemi). Bu durum serebral kan akımının artışı ile kompanse edilir (LaManna ve ark., 2004).
Hipoksi bir gün veya daha fazla sürerse serebral kan akımı azalır ve üç hafta süren bir maruziyette ise serebral kan akımı önceki değerlerine döner (Xu veLaManna, 2006).

Akut dağ hastalığı, 2500 metreden yukarıda yüksekliğe adaptasyonu olmayan kişide baş ağrısından oluşur. Bu tabloda anoreksiya, kusma, uykusuzluk, baş dönmesi ve yorgunluk gibi bulgular da görülebilir. Akut dağ hastalığı durumunun görüldüğü kişilerin % 2'sinde ve nadiren 4000 metrenin altında pulmoner ödem ve serebral ödem de eşlik eder ve bu durum öldürücü olabilir(Clarke, 2006; Wilson ve ark., 2009).

Başarılı bir adaptasyon için uzun süreli, ılımlı bir hipoksi maruziyeti gereklidir. Bu adaptasyonlar memelilere 4000 m -5000 m yüksekliklere kadar yaşama imkânı tanır. Bu adaptasyonlar, ventilasyon ve bikarbonat atılımı artışı, hematokrit ve kilo kaybı artışı gibi sistemik yanıtları içerir. Memeli beyninde hipoksinin etkisi serebrovasküler ve metabolik fizyolojinin kendine özgü özellikleri esas alınarak anlaşılabilir. Hipoksiye kronik maruziyet sıçan beyninde yapısal ve fonksiyonel adaptasyonlara sebep olur. Önemli bir adaptasyon kapiller yoğunluğun neredeyse iki misli artışı ile kapiller arası mesafenin azalmasıdır. Bu adaptasyon hipoksiye maruziyetten yaklaşık bir hafta sonra başlar ve üç haftada tamamlanır (LaManna ve ark., 2004) **(** Çizelge 1.5.).

Çizelge 1.5. Ilımlı hipoksinin hayvandaki etkileri (LaManna, 2004).

(A) Uzun süreli ılımlı hipoksiye başlıca sistemik adaptasyon mekanizmaları

1. Ventilasyonda artma
2. Vücut sıcaklığında azalma
3. Hemoglobin-oksijen disosiyasyon eğrisinde sağa kayma
4. Bikarbonat iyonunun sekresyonu
5. Hematokrit artışı
6. Kilo kaybı

(B) Hipoksi etkileri

1. Hemoglobin disoksijenasyonu
2. Doku oksijen basıncında azalma
3. Serebral kan hacminde
4. Daha hızlı ortalama kapiller geçiş hızı
5. Serebral kan akımında artma
6. Glikoz için artmış serebral metabolik hız
7. EEG anormallikleri

(C) Uzun süreli hipoksiye başlıca merkezi sinir sistemi adaptasyonları.

1. Kısa süreli serebral kan akımı artışı
2. Vasküler yeniden düzenlenme
3. Kan beyin bariyerinden glikoz transportunda artma ve glikoz için serebral metabolik hızda artma
4. Doku asit baz dengesini korumak için glikoliziste artma
5. Mitokondriyal enerji tüketiminde artma
6. Doku oksijen basınç özelliğinin yeniden düzenlenmesi

1.4. Amaç ve Hipotezler

Bu tez çalışmasının amacı şiddetli hipobarik hipoksiye maruz bırakılan sıçanlarda öğrenme ve bellek işlevlerindeki değişimin incelenmesidir. Öğrenme ve bellek işlevleri iki yönlü aktif kaçınma görevi kullanarak değerlendirilecektir. Aktif kaçınma görevi, özellikle iki yönlü kaçınma paradigması, otomatize edilebilmesi ve öğrenme ve belleği analiz etme imkânı tanıması yönünden tercih edilen bir protokoldür (Hof ve Mobbs, 2001).

Şiddetli ve tam gün süren hipobarik hipoksinin etkilerini davranış deneyleri ile değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile ilk kez şiddetli hipoksinin bilişsel yetenek üzerine etkisi araştırılacaktır. Hipobarik hipoksi durumunun bilişsel işlevlere etkisinin incelenmesi yüksek irtifa şartlarında yaşayanlarda veya bu koşullara maruz kalanlarda görülen bilişsel sorunların fizyopatolojisinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. 6000 metreyi taklit eden düzeyde hipobarik hipoksinin bilişsel fonksiyonları bozacağı ve daha çok nondekleratif belleği değerlendirmek için kullanılan iki yönlü aktif kaçınma görevinde performans kaybına neden olacağı ileri sürülebilir. Performans kaybı öğrenme aşamasında ve/veya bellek konsolidasyonu aşamasında gerçekleşebilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Denek olarak 36 adet, ağırlıkları 150-300 gram arasında değişen, 3 aylık yetişkin, Wistar cinsi erkek albino sıçanlar kullanıldı. Denekler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuarından temin edildi.

Sıçanlar kontrol grubu (n=10) taklit grubu (n=9), ve deney grubu (n=10) grubu olarak rastgele sınıflandırıldı. Sıçanlar kafes başına en fazla 4-5 adet olacak şekilde plastik kafeslerde tutuldu. Kafeslerde sıçanların su ve yiyeceğe serbest erişimleri sağlandı. Sıçanların her gün bakımları yapıldı ve ağırlıkları ölçüldü. Laboratuar koşulları, havalandırma sistemi 24 saat çalışır durumda, sıcaklık 22 C^o olacak şekilde ayarlandı. Laboratuvar 12 saat aydınlık (öğlen 12:00'da ışıklar yandı), 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırıldı. Davranış prosedürü laboratuarın karanlık devrinde uygulandı. Sıçanlar laboratuar ortamına ve koşullarına alışmaları için davranış prosedürlerine başlamadan 3 haftadan itibaren laboratuvarda tutuldu.

Deney prosedürü Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HAYDEK)'ndan alınan etik kurul iznine (Kabul no: 2008-19-77; Dosya no: 2008-21) bağlı kalınarak uygulandı.

2.2. Cihaz

2.2.1. Kaçış Kaçınma Cihazı

Bu çalışmada iki yönlü aktif kaçınma görevi uygulamak üzere otomatik "kaçış – kaçınma " cihazı (Takai ve Ca Ltd, Japonya) kullanıldı.



Şekil 2.1. Kaçış- kaçınma cihazı.

Cihazın hayvanların teste tabi tutulduğu bölümü, dikdörtgenler prizması şeklinde bir kutudan oluşmaktadır. İki bölmeyi ayıran orta kısımdaki metal duvarın zemine yakın kısmında geçişe olanak sağlayan bir kapı vardır. Kutunun ön duvarında sağ ve sol bölmelerin içini gösteren birer pencere bulunmaktadır. Kutunun yan duvarlarında kompartımanların iç kısmını aydınlatmak için birer lamba, alt kısmında, çelikten, ızgara şeklinde hareketli bir zemin vardır. Zeminin sıçanın ağırlığı ile aşağı yöndeki hareketi sonucu metal bir çubukla teması kapalı bir devre meydana getirir.

2.2.2. Hipoksi Kamarası

Hipoksi protokolü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada hipobarik hipoksik ortam oluşmak üzere, 1836 HP (Bethlehem, Amerika Birleşik Devletleri) marka kamaraya, Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektronik Mühendisliği Laboratuvarı tarafından geliştirilen Hipoksi Kontrol Ünitesi (HCU-01) eklenerek kullanılmıştır. Gaz karışımı olarak, azotla dengelenmiş %10,8 oranında oksijen karışımı kullanılmıştır.



Şekil 2.2. Hipoksi uygulamasının yapıldığı kamara (Akın, 2007)

2.3. Deney Protokolü

Laboratuvarın bulunduğu yükseklik yaklaşık olarak deniz seviyesinden 800 m yukarıdadır. Kontrol grubu (n=10) doğrudan deneye alındı. Taklit grubunda (n=9) yer alan sıçanlar kamara içinde toplam 29 gün fakat dış ortam koşullarında tutuldular. Taklit grubunun deneye alınma günleri deney grubu ile aynıdır. Deney yani hipoksi grubu (n=10) sıçanlar 6000 m yükseklikteki atmosfer koşullarında (% 10,8 O_2) toplam 29 gün 24 saat hipobarik hipoksiye maruz kalması için kamarada tutuldu. Hipoksi uygulamasının 14. günü öğrenme deneyi başladı ve ardışık 5 gün sürdü. Öğrenme deneyinin bittiği gün hipoksi uygulamasının 19. günüydü. Öğrenme deneyi sonrasında da hipoksi grubu sıçanlar ilave 10 gün daha hipobarik hipoksiye maruz bırakıldı. Hipobarik hipoksi uygulamasının 29. ve son günü sıçanlar 1 gün süreyle bellek deneyine alındı.

Taklit ve deney grubu 5 günlük öğrenme deneylerinde ve bir gün süren bellek deneyinde kamaradan sadece 2 saat uzaklaştırıldı. Dolayısıyla deneylerin uygulandığı günlerde sıçanlar dışarı çıkarıldıklarında 2 saat deniz seviyesi koşullarında normoksiye maruz kaldı. Bu durum hipobarik hipoksinin simüle edilmesinde kısıtlayıcı bir etkendir.

Davranış prosedürü uygulandığı sırada odanın ışıklandırılması koşullu uyarıyı (ışık) belirgin hale getirmek amacı ile en az seviyede tutuldu. 6 sn'lik ışık uyarısının hemen bitiminde 4 sn'lik ayak şoku verildi. Sıçanın ışık yandığı ve ayak şoku gelmeden önce karşı bölmeye geçmesi aktif kaçınma yanıtı (avoidance response) olarak sınıflandırıldı (Joel ve ark., 1997). Her öğrenme deneyi ve bellek deneyi için **aktif kaçınma yanıtı yüzdesi**, günlük aktif kaçınma sayısının 50 denemeye oranının yüzde olarak hesaplanması ile elde edildi. Işığın yandığı andan sıçanın karşıya geçtiği ana kadar geçen süre veya karşı bölmeye geçmemesi halinde aynı bölmede elektrik uyarısı bitinceye kadar geçen süre **reaksiyon zamanı** olarak kaydedildi ve günlük ortalamaları hesaplandı. Reaksiyon zamanı kronometre yardımıyla ölçüldü. Reaksiyon zamanı performans konusunda bilgi sağladığı gibi potansiyel donma davranışını veya hareket zayıflığını açığa çıkarmak için olanak sağladı (Sparkman ve ark, 2005). Işık ve elektrik uyaranlarının verilmediği denemeler arası zamanda sıçanın bölmeler arasındaki geçiş sayısı kaydedildi. Bu şekilde elde edilen **denemeler arası geçiş sayısı** parametresi ile sıçanların motor aktiviteleri hakkında bilgi edinildi (Hacıoğlu ve ark., 2007). Ayak şokunun bitiminden bir sonraki ışık uyarısının verildiği ana kadar [denemeler arası zaman (DAZ)] 20 saniyelik bekleme süresi uygulandı. Sıçanın bulunduğu bölmeden karşı bölmeye geçmesi ile hem ışık hem de ayak şoku sonlandı ve DAZ devreye girdi. DAZ boyunca sıçan serbest biçimde bölümler arasında hareket edebildi. 20 sn'lik DAZ süresi boyunca deneğin hiç bir hareketi sonraki denemenin başlamasına etki etmedi. Davranış görevi her sıçana 50 denemelik oturumlar halinde ardı ardına 5 gün boyunca uygulandı (Sparkman ve ark., 2005; Hacıoğlu ve ark., 2007). 5 günlük öğrenme denemesinden 10 gün sonra aynı görev sıçanlara 1 gün süreyle bellek denemesi olarak uygulandı. Öğrenme ve bellek performansı, iki yönlü aktif kaçınma görevi ile değerlendirildi (Vale-Martinez ve ark., 1997; Vale-Martinez ve ark., 2002).

Her sıçan davranış prosedürü öncesinde kaçış –kaçınma cihazına adaptasyon için, cihazın içinde hareket kısıtlaması olmaksızın, gürültüden uzak 5 dakika serbest bırakıldı. Korku koşullanması için iki uyarı seçildi. Sıçanda başlangıçta herhangi bir tepki oluşturmayan yani koşullu uyaran olarak ışık (60 W, 6 sn) uyarısı kullanıldı.

Sıçanda herhangi bir koşula bağlı olmayan, doğrudan korku yanıtları ortaya çıkaran, koşulsuz uyaran olarak ayaktan elektrik şoku (ayak şoku; 0,8 mA, 4 sn) uyarısı seçildi (Baştuğ ve ark., 1998).

2.4. İstatistik

Aktif kaçınma yanıtı yüzdesi, reaksiyon zamanı verileri 5 günlük öğrenme deneylerindeki değişim açısından öğrenme tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA incelemesine tabii tutuldu. Bellek performansının değerlendirilebilmesi için 5. gün öğrenme verileri ile bellek verileri karşılaştırıldı. Bu amaçla öğrenme-bellek (öğrenmenin 5. günü ve bellek) ve grup (hipoksi, taklit ve kontrol) faktörlerini içeren tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA incelemesi gerçekleştirildi.

Denemeler arası geçiş sayısı parametresi farklı deney gruplarına uygulanan koşulların sıçanların motor sistemlerine etkisi yönünden önemliydi. Bu nedenle 5 günlük öğrenme deneyleri ve bellek değerlendirmeleri bir bütün olarak değerlendirildi. Bu amaçla denemeler arası geçiş sayısı verileri öğrenme-bellek (5 günlük öğrenme ve bellek) ve grup (hipoksi, taklit ve kontrol) faktörlerini içeren tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA incelemesine tabi tutuldu. Yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık bulunduğunda, farklılık yaratan grup veya grupları tespit etmek ANOVA gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

3.1. Tanımlayıcı İstatistikler

İki yönlü aktif kaçınma görevi sırasında kontrol, taklit ve deney gruplarındaki sıçanlara ait aktif kaçınma yüzdesi (AKY), denemeler arası geçiş sayısı (DAGS) ve reaksiyon zamanı (RZ) verilerinin ve deneklerin ağırlıklarının tanımlayıcı istatistikleri elde edilmiştir. Öğrenme ve bellek deneylerine ait AKY tanımlayıcı istatistikleri Çizelge 3.1.'de verilmiştir. Çizelge 3.2.'de DAZ verileri öğrenme ve bellek deneyleri için verilmiştir. Çizelge 3.3.'de RZ verileri için tanımlayıcı istatistik verilerini sunulmaktadır. Çizelge 3.4.'de hipoksi ve taklit grubuna ait ağırlık değerleri yer almaktadır. Deney prosedürünün birinci günü ile yirmi dokuzuncu ve son günü arasında ağırlıklar hipoksi grubunda değişmemişken (P>0,05), taklit grubunda kilo artışı görülmüştür (P<0,01).

Çizelge 3.1. 5 öğrenme günü ve 10. gündeki bellek değerlendirmesine ait aktif kaçınma yüzdesi tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama ±Standart Hata)

Grup	Öğrenme 1. gün	Öğrenme 2. gün	Öğrenme 3. gün	Öğrenme 4. gün	Öğrenme 5. gün	Bellek
Hipoksi (n= 10)	0,06± 0,02	0,29±0,09	0,51±0,10	0,72±0,08	0,83±0,03	0,73±0,07
Kontrol (n= 10)	0.14 ±0.09	0,29±0,97	0,63±0,07	0,82±0,04	0,87±0,02	0,92±0,01
Taklit (n= 9)	0,07±0,02	0,37±0,08	0,62±0,05	0,79±0,08	0,81±0,03	0,89±0,04

Çizelge 3.2. 5 öğrenme günü ve 10. gündeki bellek değerlendirmesine ait denemeler arası geçiş sayısı tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama ±Standart Hata)

Grup	Öğrenme 1. gün	Öğrenme 2. gün	Öğrenme 3. gün	Öğrenme 4. gün	Öğrenme 5. gün	Bellek
Hipoksi (n= 10)	59.70 ±1.5	69,10±4,3	70,00±50	68,50±4,12	61,10±4,11	71,00±10,50
Kontrol (n= 10)	61,00±3,58	60,90±2,36	63,40±2,00	61,30±2,04	63,40±5,51	79,50±8,30
Taklit (n= 9)	60,66±2,65	64,33±3,41	70,33±4,69	66,22±4,16	59,88±3,54	64,11±3,32

Çizelge 3.3. 5 öğrenme günü ve 10. gündeki bellek değerlendirmesine ait reaksiyon zamanı (saniye) tanımlayıcı istatistikleri (Ortalama ±Standart Hata)

Grup	Öğrenme 1. gün	Öğrenme 2. gün	Öğrenme 3. gün	Öğrenme 4. gün	Öğrenme 5. gün	Bellek
Hipoksi (n= 10)	5,82±0,18	4,65±0,47	3,72±0,52	2,89±0,37	2,62±0,17	3,46±0,60
Kontrol (n= 10)	5,65±0,22	4,67±0,43	3,46±0,34	2,54±0,28	2,60±0,23	2,22±0,15
Taklit (n= 9)	6,12±0,12	4,63±0,38	3,18±0,30	2,74±0,35	3,18±0,32	2.81 ±0.26

Çizelge 3.4. Hipoksi ve taklit grubuna ait ortalama ağırlık değerleri.*

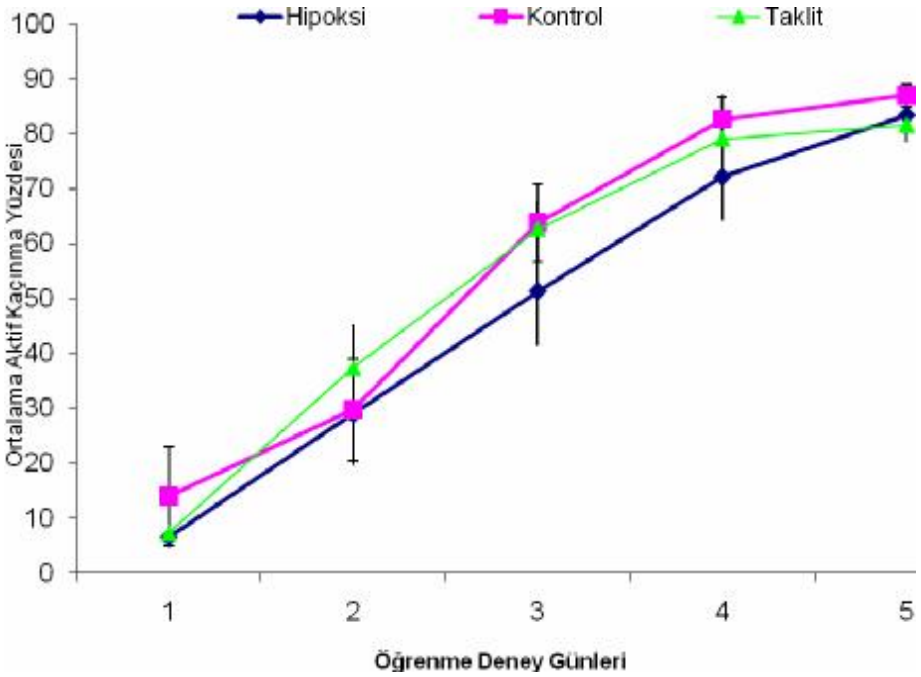
29 günlük deney prosedüründeki günler	Ortalama ağırlık değerleri	Standart hata
Hipoksi grubunun (n=10) 1.günü	248,20	6,35
Hipoksi grubunun (n=10) 15.günü	227,10	5,22
Hipoksi grubunun (n=7) 29.günü	233,43	5,25
Takit grubunun (n= 9) 1.günü	263,22	12,27
Taklit grubunun (n=9) 15. günü	268,00	11,10
Taklit grubunun (n= 9) 29. günü	295,22	7,92

*Deney prosedürünün 1. günü ve 29. günü arasındaki ağırlık değerleri hem hipoksi hem de taklit grubunda t-testi ile değerlendirilmiştir.

3.1.1. Aktif Kaçınma Yüzdesi Verileri

3.1.1.1. Aktif Kaçınma Yüzdesi verilerinin 5 günlük öğrenme deneyleri için değerlendirilmesi

Aktif kaçınma yüzdesi verileri üzerinde Öğrenme (5 gün) ve Grup (kontrol, taklit ve deney) faktörlerini içeren tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA incelemesi gerçekleştirilmiştir. Öğrenme faktörü anlamlıydı ($F_{4,23}$ = 107.6, P<0.001). Bu sonuç gruplar hep birlikte değerlendirildiğinde ve öğrenme deney günleri göze alındığında AKY verileri arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Grup faktörü anlamsızdı (P>0.05). Dolayısıyla aktif kaçınma performansı açısından deney grupları arasında farklılık bulunmamıştır. Grup ve öğrenme etkileşimi anlamsızdı (P>0.05). Bu sonuç AKY öğrenme günleri içindeki değişiminin, deney gruplarına göre farklılık göstermediğini düşündürür. Yapılan zaman birimleri arasındaki karşılaştırmalarda 1.gün ve 2.gün arası, 2.gün ve 3. gün arası, 3. gün ve 4. gün arası AKY verileri anlamlı farklılık göstermiştir (P<0.05). Öte yandan 4. gün ile 5. gün arası AKY verileri anlamlı farklılık göstermemiştir (P>0.05). Hipoksi, taklit ve kontrol gruplarının AKY verileri her öğrenme deney günü için şekil 3.1.'de gösterilmiştir.

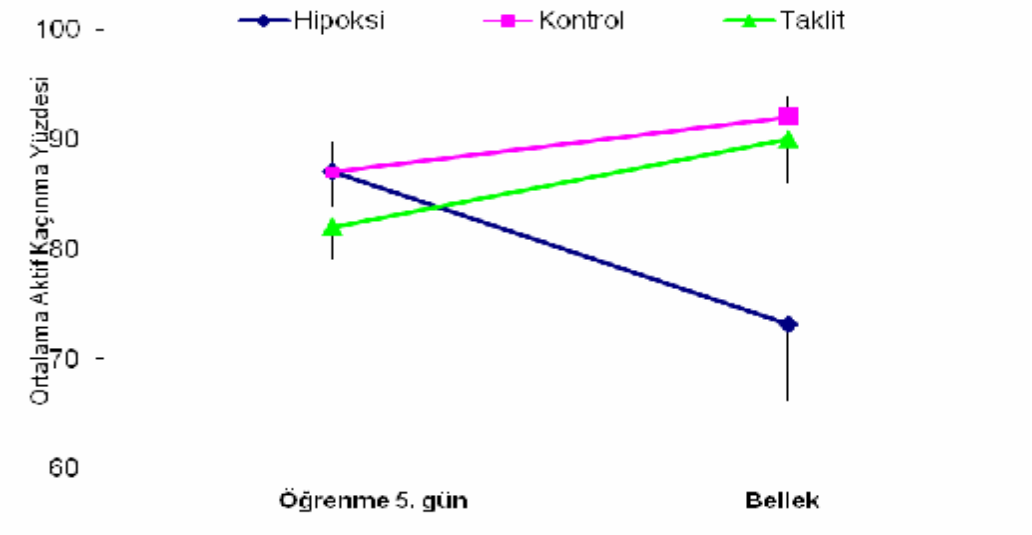


Şekil 3.1. Hipoksi, taklit ve kontrol gruplarının her öğrenme deney günü için ortalama aktif kaçınma yüzdesi ortalama değerleri (çubuklar standart hataları vermektedir).

3.1.1.2. Öğrenmenin 5. günü ile bellek ölçümleri üzerinden yapılan incelemeler

Öğrenmenin 5. günü AKY verileri ile bellek değerlendirmesi AKY performansı verileri üzerinde Öğrenme-Bellek ve Grup (kontrol, taklit ve deney) faktörlerini içeren tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA incelemesi gerçekleştirilmiştir. Öğrenme-Bellek faktörü anlamsızdı (P>0.05). Bu tüm gruplar birlikte düşünüldüğünde öğrenmenin 5. günündeki AKY performansları ile bu değerlendirmeden 10 gün sonra yapılan bellek değerlendirmesi AKY verilerinin birbirinden farklı olmadığını göstermektedir. Grup faktörü anlamlı değildir (P>0.05). Öğrenme-Bellek ve Grup etkileşimi ise anlamlıydı ($F_{1,25}$ = 7.1, P<0.01). Aktif kaçınma yüzdelerinin 5. gün öğrenme ve bellek değerlendirmesi arasındaki değişimi, deney gruplarına göre farklılık göstermektedir.

Yapılan tek yönlü ANOVA incelemesi öğrenmenin 5. gününde tüm grupların birbirinden farklı olmayan AKY değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (P>0.05). Öte yandan bellek değerlendirmesi sırasında AKY değerleri arasında farklılık bulunmuştur ($F_{2,50}$= 5.38, P<0.05). Çoklu karşılaştırma test sonuçlarına göre hipoksi grubunda bellek performansının ortalaması (0.49±0.5), kontrol (0.55±0.5) ve taklit grubundan (0.54±0.6) daha düşüktür.



Şekil 3.2. Hipoksi, taklit ve kontrol gruplarının 5. gün öğrenme ile bellek değerlendirmesine ilişkin ortalama aktif kaçınma yüzdesi ortalama değerleri (çubuklar standart hataları vermektedir).

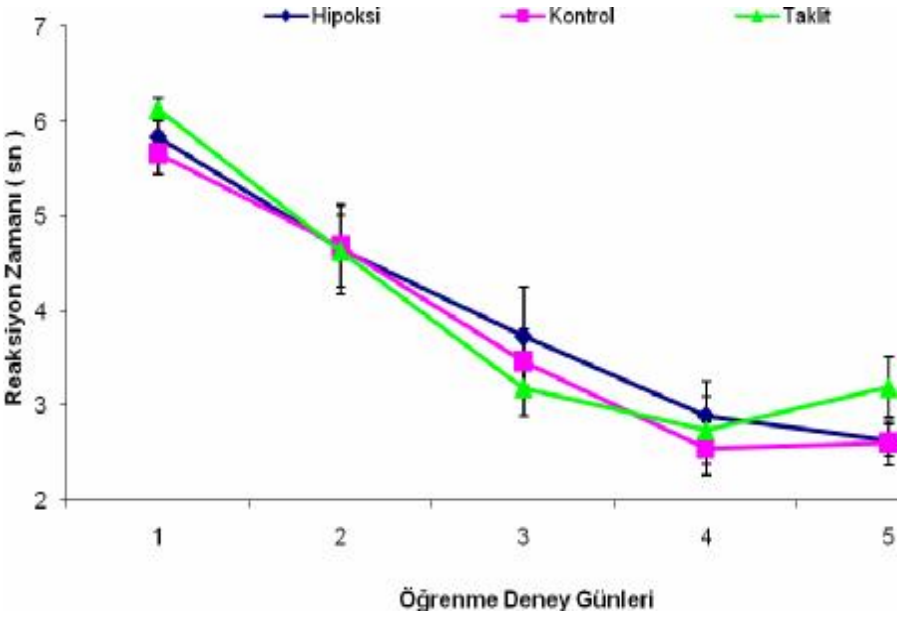
3.1.2. Reaksiyon Zamanı Verileri

3.1.2.1. Reaksiyon zamanı verilerinin 5 günlük öğrenme deneyleri için değerlendirilmesi

Reaksiyon zamanı (RZ) verileri üzerinde Öğrenme (5 gün) ve Grup (kontrol, taklit ve deney) faktörlerini içeren tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA incelemesi gerçekleştirilmiştir. Öğrenmenin zamana bağlı değişimi anlamlıydı ($F_{4,23}$= 105.8, P<0.001).

Bu sonuç gruplar hep birlikte değerlendirildiğinde ve öğrenme deney günleri göze alındığında RZ verileri arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir. Grup faktörü anlamsızdı (P>0.05). Dolayısıyla RZ açısından deney grupları arasında farklılık bulunmamıştır. Grup ve öğrenme etkileşimi anlamsızdı (P>0.05).

Yapılan çoklu karşılaştırmalarda 4. gün ile 5.gün arası hariç, tüm ikili zaman karşılaştırmaları anlamlı bulunmuştur (P<0.05). Öğrenme zamanları karşılaştırıldığında, 1. günden itibaren RZ ortalamalarında tüm gruplarda azalış olduğu şekil 3.3.'da görülmektedir.

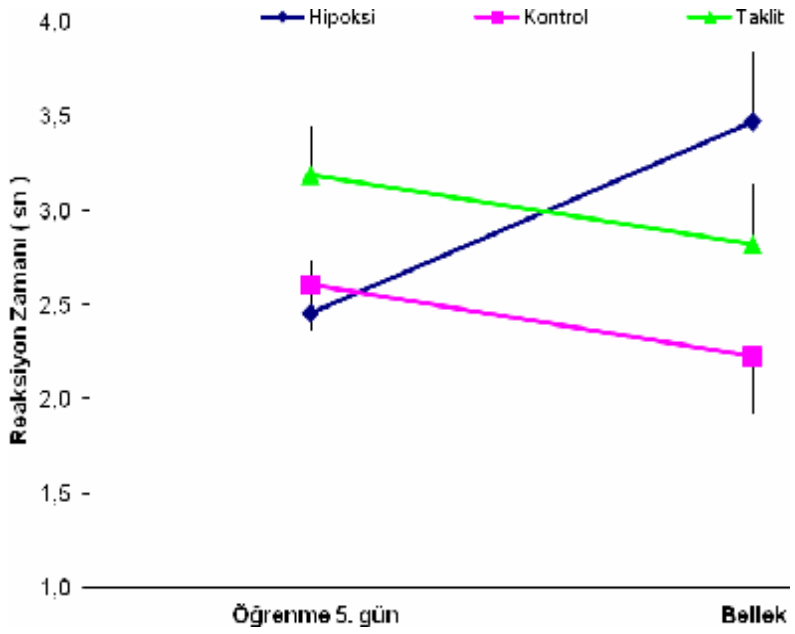


Şekil 3.3. Hipoksi, taklit ve kontrol gruplarının her öğrenme deney günü için ortalama reaksiyon zamanı değerleri (çubuklar standart hataları vermektedir).

3.1.2.2. Reaksiyon zamanı verilerinin öğrenmenin 5. günü ile bellek ölçümleri arasındaki değişimi

Öğrenmenin 5. günü RZ verileri ile bellek değerlendirmesi RZ verileri üzerinde Öğrenme-Bellek ve Grup (kontrol, taklit ve deney) faktörlerini içeren çoklu karşılaştırmalar için ANOVA incelemesi gerçekleştirilmiştir. Öğrenme-Bellek faktörü anlamsızdı (P>0.05).

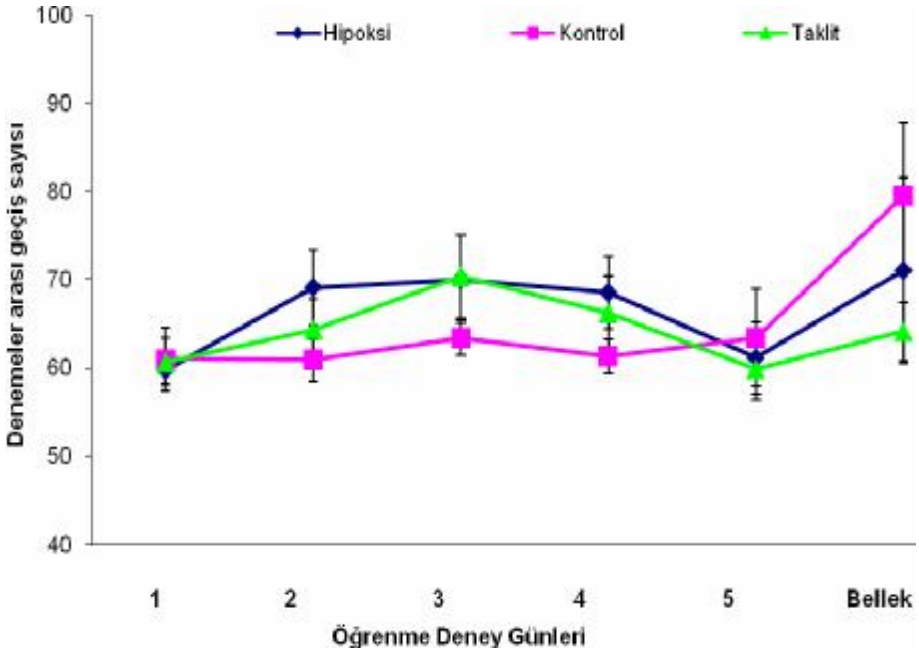
Bu tüm gruplar birlikte düşünüldüğünde öğrenmenin 5. günündeki RZ değerleri ile bu değerlendirmeden 10 gün sonra yapılan bellek değerlendirmesi RZ verilerinin birbirinden farklı olmadığını göstermektedir. Grup faktörü anlamlı değildir (P>0.05). Buna karşın Öğrenme-Bellek ve Grup etkileşimi ise anlamlıydı ($F_{1,23}$= 5.4, P<0.05). Reaksiyon zamanlarının 5. gün öğrenme ve bellek değerlendirmesi arasındaki değişimi, deney gruplarına göre farklılık göstermektedir. Tek yönlü ANOVA incelemesi öğrenmenin 5. gününde tüm grupların birbirinden farklı olmayan RZ değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (P> 0.05). Öte yandan bellek değerlendirmesi sırasında RZ değerleri arasında marjinal düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmuştur (F_2= 3.4, P=0.052). Çoklu karşılaştırma test sonuçlarına göre hipoksi grubunda reaksiyon zamanı ortalaması (3.95±0.3) kontrol grubundan (3.79±0.3) daha yüksektir (P=0.049) fakat taklit grubundan (3.98±0.3) farklı değildir (P>0.05). Şekil 3.4.'de öğrenmenin 5. günü ve bellek değerlendirmelerinde deneklerin RZ değerleri (sn) verilmiştir.



Şekil 3.4. Öğrenmenin 5. günü ve bellek değerlendirmelerinde deneklerin reaksiyon zamanı (RZ) değerleri hipoksi, taklit ve kontrol grupları için verilmiştir (çubuklar standart hataları vermektedir).

3.1.3. Denemeler Arası Geçiş Sayısı (DAGS) Verileri

DAGS verileri 5 öğrenme günü ve bellek değerlendirmesi için birlikte değerlendirilmiştir. DAGS verilerinde öğrenme (5 öğrenme ve 1 bellek günü toplam 6) ve grup (hipoksi, taklit ve kontrol) faktörlerini içeren tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA incelemesi gerçekleştirilmiştir. Öğrenme, grup faktörleri ve öğrenme-grup etkileşimi anlamsızdı (P>0,05). Bu veriler DAGS verilerinin öğrenme ve deney günlerine göre farklılık göstermemektedir. Ayrıca DAGS verileri gruplar arasında fark göstermediği (P>0,05), öğrenme ve bellek DAGS verilerinin gruplar arasında farklılık göstermediği (P>0,05) tespit edilmiştir. Şekil 3.5'de ve çizelge 3.2.'de DAGS verileri gösterilmektedir.



Şekil 3.5. Denemeler arası geçiş sayısı (DAGS) verileri hipoksi, taklit ve kontrol grupları için gösterilmektedir (çubuklar standart hataları vermektedir).

4. TARTIŞMA

Tez çalışmasının bulguları sıçanlarda uzun süreli hipobarik hipoksinin iki yönlü aktif kaçınma görevinde öğrenme sürecini etkilemediği fakat görevin uzun süreli bellekte depolanmasına hasar verdiğini göstermektedir. Denemeler arası zamanda deneklerin hareketleri bütün gruplarda tüm değerlendirmeler için farklılık göstermemiştir. Bu bulgu hipobarik hipoksi grubunda görülen performans düşüklüğünün motor işlev bozukluğuna bağlı olmadığını düşündürmektedir. Korku koşullanmasının modern araştırmalarında tipik olarak küçük memeliler deney hayvanı (örn: sıçan fare ve tavşan) olarak kullanılmaktadır (Kim ve Jung, 2006). Tez çalışmasında erkek sıçanlar kullanılmıştır fakat aktif kaçınma öğreniminin kazanılması ve devam ettirilmesinde erkek ve dişi sıçanlar arasında bir fark olmadığı da görülmüştür (Rubio ve ark., 1999).

4.1. Öğrenme

Sunulan çalışma sonuçlarına göre, kontrol, taklit ve hipoksi grubu birlikte değerlendirildiğinde 1. gün ile 4. gün arasında aktif kaçınma yüzdesi anlamlı bir şekilde artmıştır. Üç grup arasında bu açıdan bir fark gözlenmemiştir. Bu sonuç tüm grupların aktif kaçınma performanslarının 1. gün ile 4. gün arasında benzer şekilde arttığını göstermektedir. Hipoksi grubu toplam 29 gün boyunca hipobarik hipoksi uygulaması için kamarada tutuldu. Hipoksi uygulamasının 14. günü öğrenme deneyi başladı ve ardışık 5 gün sürdü. Öğrenme deneyinin bittiği gün hipoksi uygulamasının 19. günüydü. Öğrenme deneyi sonrasında da hipoksi grubu sıçanlar ilave 10 gün daha hipobarik hipoksiye maruz bırakıldı. Hipobarik hipoksi uygulamasının 29. ve son günü sıçanlar bellek deneyine alındı.Çalışmamızda uygulanan hipobarik hipoksi şartlarının öğrenme performansını etkilemediği ileri sürülebilir.

Kronik yüksek irtifa hipoksisinin (>5000m) insan beyninde nöronal hasarla sonuçlandığı ve bu durumun deniz seviyesine dönüldüğünde dahi bir yıl veya daha uzun süre devam ettiği ortaya konulmuştur. Akut ılımlı hipoksi (4500 de 1 saat kalış) maruziyetinin ardından kısa süreli bellek performansı azalmıştır (Maiti ve ark., 2008). Çalışmamızda öğrenme deneyleri arasında performans artışı bir miktar kısa süreli bellek ihtiyacı doğurabilir. Yüksek irtifada bilişsel ve nöropiskolojik fonksiyonların bozulma mekanizması hala araştırılmaktadır, ancak yukarıda bahsedilen çalışmada ve literatürde rastlanan çalışmalarda açık bellek değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kullanılan iki yönlü aktif kaçınma görevi daha çok örtülü bellek mekanizmalarına dayanmaktadır.

Dolayısıyla hipoksi grubuna uygulanan 6000 metreye uyan koşullardaki kronik hipoksi, görevle ilişkili beyin yapılarında işlevsel bozukluk oluşturabilecek hasara yol açmamış olabilir. BLA'daki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin 2-amino-5-fosfopentanoik asit (APV) antogonisti ile bloke edilmesi iki yönlü aktif kaçınma görevinin kazanılmasını engeller(Savonenko ve ark., 2003). Buradan yola çıkarak, amigdalanın ve özellikle BLA'nın iki yönlü aktif kaçınma görevinin öğrenilmesinde rolü olduğu söylenebilir. Sunulan çalışmanın sonuçları kronik hipoksinin amigdalaya etkisinin en azından ilk 20 gün içinde sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

4.2. Bellek

Çalışmamızda öğrenmenin 5. günü ile bellek ölçümleri üzerinden AKY için çoklu karşılaştırmalar için ANOVA incelemesi gerçekleştirilmiştir. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde AKY verileri 5. gün öğrenme ile bellek değerlendirmesi arasında anlamlı olarak farklı değildi. Ayrıca gruplar arasında ana etki farkı gösterilmemiştir. Öte yandan ANOVA incelemeleri sonucunda gözlenen anlamlı etkileşim ve sonrasında yapılan takip edici istatistikler öğrenmenin 5. gününde farklı olmayan AKY verilerinin, 10 gün sonra bellek değerlendirildiğinde farklılaştığını göstermektedir.

Bu farklılık hipoksi grubunda bellek performansının, taklit ve kontrol grubundan anlamlı bir şekilde düşük olması şeklindeydi. Reaksiyon zamanı verileri öğrenmenin 5. gününde tüm gruplar için farklılık göstermemiştir. Bellek değerlendirmesinde hipoksi grubunda, reaksiyon zamanları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuş fakat hipoksi grubu reaksiyon zamanları taklit grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Reaksiyon zamanının öğrenmenin 5 gününde gruplar arasında farklılık göstermesi ilk 19 günlük hipobarik hipoksinin motor performansı etkilemediğini göstermiştir. Öğrenme 5.gün ve bellek günü değerlendirildiğinde hipoksi ve taklit grubunda reaksiyon zamanı benzer bulunmuş 29 günlük hipobarik hipoksinin motor performansı etkilemediğini düşündürmektedir.

Öğrenmenin 5. günü AKY ve RZ verileri birlikte değerlendirildiğinde tüm grupların öğrenmenin 5. gününde benzer öğrenme performansına sahip oldukları görülmektedir. Fakat bellek değerlendirmesi sırasında hipoksi grubunun performansının istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar hipobarik hipoksinin uzun süreli bellek oluşturma süreçlerini etkilediğini düşündürmektedir. Taklit grubu ile kontrol grubu arasında bellek performansı açısından bir farklılık olmadığı görülmüştür. Bu hipoksi grubunda gözlenen performans farklılığının sıçanların kamara içinde bulunması ve ses gibi stres faktörlerine bağlı olmadığını göstermektedir. Ayrıca daha önce belirttiğimiz gibi denemeler arası zamandaki hareketlilik düzeyinin tüm gruplar için ve öğrenmenin 5. günü ve bellek değerlendirmeleri sırasında istatistiksel olarak farklı olmaması hipoksinin motor işlev üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu bulgu öğrenme ve bellek değerlendirmeleri arasında gruplar arasında görülen farklılaşmanın hipobarik hipoksiye bağlı olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Yüksek irtifada barometrik basınçta azalma ve bu nedenle kısmi oksijen basıncında (PO_2) azalmayla sonuçlanan hipobarik hipoksi ağır veya uzun süreli ise beyinde oksijen saturasyonundaki düşme kaçınılmaz olarak nörofizyolojik bozukluklara neden olur (Ganong, 1997).

Hipokampus açık belleğin kazanılması ve konsolidasyonunda önemli bir rol oynar ve örtülü bellek amigdalanın bazolateral kompleksi tarafından modüle edilir (Zhang ve ark., 2006). Hem hipokampus hem de amigdala önemli glutamaterjik inervasyonlar alır. Gulutamat eksitatör bir nörotransmiterdir ve anormal koşullarda bir nörotoksin olarak davranabilir. Bir nörotransmiter olarak glutamat, öğrenme ve bellekte önemli rol oynar. Bir nörotoksin olarak bilişin etkilendiği çeşitli nörodejeneratif rahatsızlıkların patogenezinde yer aldığına inanılır. İskemi ve/veya ağır hipokside hipokampusta aşırı miktarda glutamat salındığı kanıtlanmıştır. Zhang ve arkadaşları (2006) hipoksinin belirgin derecede BLA çekirdeğindeki Gulutamat konsantrasyonunu azalttığını göstermiştir ve bu yolla asosiyatif öğrenmenin bozulduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kronik aralıklı neonatal hipoksi maruziyeti sonrasında farede iki yönlü aktif kaçınma görevinde göze çarpan bir bozukluk gösterilmiştir. Uzun dönem aralıklı hipoksi (10 gün ve 25 gün) farede iki yönlü aktif kaçınmanın kazanılmasını ve/veya hatırlanmasını bozmuştur (Zhang ve ark., 2006). Bu bulgular tez çalışmasının sonuçlarıyla uyuşmaktadır.

Kısa süreli bellek, 4500 m irtifada zayıflar ve bu zayıflama özellikle 6000 m irtifada belirgindir. Bununla beraber, uzun süreli belleğin korunduğu görülmüştür (Wilson ve ark., 2009). Bu bulgular çalışmamızın sonuçlarıyla tam uyuşmamaktadır, ancak literatürdeki çalışmalarda uygulanan hipoksi koşullarındaki farklılık sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Öğrenme ve bellekle ilgili beyin bölgeleri (örn: Mediyal temporal lob yapıları) özellikle hipoksiye karşı daha hassastır. Fakat hipobarik hipoksiye maruziyet, hipokampal disfonksiyon ile insanda öğrenme ve bellek bozulması arasında doğrudan bir ilişki kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, 4400 m ve 3750 m'de iki vakada akut dağ hastalığı ve serebral ödem, geçici global amnezi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca 8000 m irtifaya çıkan dağcılarda da benzer durum rapor edilmiştir (Virués-Ortega ve ark., 2006).

Hipokampus ve amigdala farklı iki bellek sistemiyle ilişkili görülse de emosyonel olayların epizodik bellekte depolanmasında birlikte hareket ettikleri ileri sürülmektedir (Phelps, 2004). 2 yönlü aktif kaçınma ödevi, nondekleratif belleği ölçmek için kullanılır ve hem klasik korku koşullanmasına hem de enstrumental korku koşullanmasıyla ilişkilidir (Guillazo-Blanch ve ark., 2002; Zhang ve ark., 2006). Öte yandan bu görev sırasında emosyonel bir epizodik bellek depolamasının gerçekleşmesi beklenebilir. Bu durumda aktif kaçınma görevine ait uzun süreli bir belleğin oluşturulmasında hipokampus ve onunla ilişkili kortikal yapıların rolü olması beklenir (LeDoux ve Müller, 1997).

Ağır ve kronik (5500 m, 3–4 gün) hipoksi / iskemi durumu hipokampus kornu amonis 3 (CA3), kornu amonis 4 (CA4) nöronlarında ve dentat girusunda, talamus, serebral korteks ve striatum gibi derin ve periferal beyin yapılarında nöronal ölüme sebep olur. Hipokampal nöronlar hipoksi maruziyetine karşı diğer beyin yapılarından daha hassastır (Maiti ve ark., 2007). Bir çalışmada, 6000 metreyi taklit eden koşullarda hipobarik hipoksiye 2 ve 7 gün boyunca sıçanlar maruz bırakılmış ve hipokampusun kornu amonis 1 (CA1), CA3 bölgeleri incelenmiştir. Hipokampusun CA1 bölgesi piramidal nöronlarında 2 günlük hipoksi maruziyeti az düzeyde hasar meydana getirirken, 7 günlük hipoksi dendritik dallanma noktaları, kavşaklar ve dentritik uzunlukta belirgin bozulma meydana getirmiştir. Hipokampusun CA3 bölgesi ise hem 2 gün hem de 7 gün hipoksi maruziyetinde dentritik atrofi meydana gelmiştir (Titus ve ark., 2007). Birçok çalışma beyin sapındaki pontin dalgası jeneratör hücrelerin davranış deneyinden sonra uykunun hızlı göz hareketine (REM) bağlı iki yönlü aktif kaçınmanın bellek konsolidasyonunda önemli olduğunu göstermiştir. Saha ve Datta (2005), iki yönlü aktif kaçınma görevinin belleğe işlenmesini sağlayan REM uykusu P dalgası jeneratör aktivasyonunun dorsal hipokampus, amigdala ve hipotalamus beyin bölgelerinde etkili olduğunu göstermiştir. Datta ve arkadaşları (2009), dorsal hipokampusun CA3 bölgesindeki hücre içi protein kinaz aktivasyonu ve beyin kaynaklı sinir büyüme faktörü ekspresyonunun iki yönlü aktif kaçınma belleğinin gelişmesinde gerekli olduğunu göstermişlerdir.

Sunulan tez çalışmasında hipobarik hipoksinin aktif kaçınma göreviyle ilgili uzun süreli belleğin oluşmasını engellediği görülmektedir. Bunun hipobarik hipoksinin emosyonel bellekle ilgili amigdala ve uzun süreli belleğin sağlamlaştırılması ile ilgili mediyal temporal lob yapılarına olumsuz etkisiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda bellek değerlendirme gününde sıçanlarda toplam 29 günlük kronik hipoksiye (6000 metre) maruziyet yaratılmaktadır.

Bu şartlarda hipobarik hipoksinin yukarıda bahsedilen çalışmalardaki verilere göre hipokampus, dentat girus ve serebral korteksde nöron ölümüne yol açtığı açıktır. Bu yapılardaki nöron ölümünün, iki yönlü aktif kaçınma görevinin özellikle emosyonel bellek yönü düşünüldüğünde, uzun süreli belleğin konsolidasyonunda oluşturacağı bozulmayla aktif kaçınma davranışında performans kaybına neden olması beklenebilir.

Amigdalanın belleğin oluşmasındaki rolü tartışma konusudur. Amigdalanın emosyonel olarak uyarıcı olayların depolanmasında rolü olduğu konusunda fikir birliği vardır. Bununla birlikte amigdalanın uzun süreli bellek depolanmasında yeri olup olmadığı veya beynin diğer bölgelerinde bellek konsolidasyonunu modüle edip etmediği tartışma konusudur (Richter-Levin, 2004; Kim ve Jung, 2006). Vale-Martínez ve arkadaşları (2002) aktif kaçınma yanıtının hatırlanmasının magnoselüler bazal çekirdeğin lezyonları ile bozulduğunu bildirmiştir. Magnoselüler bazal çekirdeğin iki yönlü aktif kaçınma yanıtının bellek konsolidasyonu ve hatırlanmasında rolü olduğunu ileri sürülmüştür. İki yönlü aktif kaçınma görevinin kazanılmasından sonra magneselülar bazal nükleusun intrakraniyal elektrik stimülasyonu bu görevin hatırlanmasını arttırmıştır. Bu kolaylaştırıcı etki asosiyatif süreçte ve/veya kortikal plastisitenin gelişmesini yöneten kortikal ve/veya amigdala aktivasyonuna bağlanabilir (Montero-Pastor, 2001). Ulloor ve Datta (2005) çalışmasında, iki yönlü aktif kaçınma davranışının veya görevinin öğrenmeyle ilgili bellek işlemleri için beyin sapından ve önbeyinden bazı proteinlerin ekspresyonunda artışın ve beyin kaynaklı sinir büyüme faktörünün gerekliliğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda hipoksi grubunda deneyin öğrenme döneminde sorun yaşanmazken bellek testinde performans kaybı görülmüştür. Çalışmamızda uygulanan şartlarda kronik hipobarik hipoksi en azından 20 ila 29 gün arasındaki dönemde amigdalaya ve/veya amigdalanın magnoselüler bazal çekirdek gibi diğer beyin yapılarıyla bağlantılarına hasar vermiş olabilir ve bu bellek performansında görülen bozulmayı ortaya çıkarabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmanın bulguları 6000 metre yükseklikte atmosferde görülen hipobarik hipoksi koşullarında sıçanlarda uzun süreli bellek işlevlerinin bozulduğunu göstermektedir. Memelilerde bu koşullarda uzun süre yaşamanın belleğin sağlamlaştırılmasını engelleyerek bu duruma yol açabileceği söylenebilir. Sonuçlar, yüksek irtifada gerçekleştirilecek keşif ve araştırmalar için süre kısıtlamasının gerekliliğini düşündürmektedir.

Taklit ve deney grubu 5 günlük öğrenme deneylerinde ve bir gün süren bellek deneyinde kamaradan sadece 2 saat uzaklaştırıldı. Dolayısıyla deneylerin uygulandığı günlerde sıçanlar dışarı çıkarıldıklarında 2 saat deniz seviyesi koşullarında kaldı. Bu durum deney prosedüründe kısıtlayıcı bir etkendir. Materyal metottaki kısıtlamalar giderilerek ve daha fazla denekle yapılacak bir deneyle hipobarik hipoksinin öğrenme sürecindeki olası yavaşlamaları ortaya çıkarılabilir.

ÖZET

Hipobarik Hipoksinin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Öğrenme yeni bilgi, davranış ve yeteneklerin kazanılmasıdır ve farklı tipte bilgilerin sentezini içerir. Bellek, organizmanın bilgiyi saklama ve geri hatırlama kabiliyetidir.

Bu çalışmada yüksek irtifanın öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Öğrenme ve bellek, iki yönlü aktif kaçınma görevi kullanarak değerlendirildi. Bu çalışmada kullanılan sıçanlar hipoksi grubu (n=10), taklit grubu (n=9) ve kontrol grubu (n=10) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çalışmada hipoksi grubu sıçanlar, 6000 metre irtifada 14 gün 24 saat hipobarik hipoksiye maruz kalması için kamarada tutuldu ve 15.gün öğrenme deneylerine başlanıp 19. gün bitirildi. Taklit grubundaki sıçanlar ise kamara içinde aynı sürelerde fakat normoksik koşullarda tutulmuştur. Hipoksi ve taklit grubu 10 gün yine aynı ortamlarda tutulduktan sonra 1 gün bellek deneyine alındı. Taklit grubu kamarada gürültünün ve stresin öğrenme ve bellek üzerine etkisini değerlendirmek için tutulmuştur. Kontrol grubu doğrudan 5 günlük öğrenme deneyine alındı ve 10 gün aradan sonra bellek değerlendirmesine geçildi.

Tez çalışmasının bulguları 6000 metre yükseklikte taklit edilen atmosfer koşullarındaki hipobarik hipoksi, sıçanlarda uzun süreli bellek işlevleri üzerinde bozucu etkiye sahipken öğrenme performansını etkilememiştir. Sonuçlar, yüksek irtifada gerçekleştirilecek keşif ve araştırmalar için süre kısıtlamasının gerekliliğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bellek, hipoksi, iki yönlü aktif kaçınma, öğrenme, yüksek irtifa

SUMMARY

The Effect of Hypobaric Hypoxia on Learning and Memory

Learning is acquiring new knowledge, behaviors, and skills may involve synthesizing different types of information. Memory is an organism's ability to store, retain, and recall information.

In this study we aimed to evaluate the effects of high altitute on learning and memory. Learning and memory performances were evaluated by two way active avoidance task. There were three rat groups, hypoxia (n=10), sham (n=9) and control (n=10). Hypoxia group was kept in a hypobaric hypoxia chamber at hypobaric hypoxia conditions for 14 days/24 hours simulating 6000 m altitute circumstances and on the 15th day learning experiment was started and finihed on 19th day. Sham group was kept in the chamber at the same time but was keet under normoxic conditions. Hypoxic and sham group were kept again under same conditions for 10 days and last day were they were evaluated for memory performance (one session). Sham group supplied data for the effect of noise and stress factors on learning and memory performance. Control group was directly tested for learning performance for 5 days and than 10 days later they were tested for memory performance.

Evidences indicate that hipobaric hypoxia at 6000 m, does not effect learning performance while it has deleterious effects to memory performance. Results indicate that ascent to high altitute for investigation and research must be limited in terms of time.

Key Words: Hypoxia, high altitute, learning, memory, two way active avoidance

KAYNAKLAR

AKIN, Ş. (2007). Hipoksiye stres proteinleri yanıtı: adrenal bezinde hsp72. Spor bilimleri ve teknolojisi programı, yüksek lisans tezi, s.:29.

BAŞTUĞ, M., AYHAN, S., TURAN, B. (1998). The effect of altered selenium and vitamin E nutritional status on learning and memory of third-generation rats. *Biological trace element research,* **64(1-3):**151-60.

BEAR, M.F., CONNORS, B.W., PARADISO, M.A. (2001). Brain mechanisms of emotion. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2nd Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Chapter 18, s.:581.

BLAIR, H.T., SCHAFE, G.E., BAUER, E.P., RODRIGUES, S.M., LEDOUX, J.E. (2001). Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learnıng & memory*, **8**:229–242

BUCHEL, C., DAVLON, R. (2000). Classical fear conditioning in functional neuroimaging. Current opinion in neurobiology, **10(2)**:219–23.

CHOU, C.L., LIN, Y.J., SHEU, Y.L., LIN, C.J., HSEUH., I.H. (2008). Persistent Klüver-Bucy syndrome after bilateral temporal lobe infarction. *Acta neurologica Taiwanica,* **17(3)**:199-202.

CLARKE, C. (2006). Acute mountain sickness: medical problems associated with acute and subacute exposure to hypobaric hypoxia. *Postgraduate medical journal*, **82(973)**:748–53.

CRISTINZIO, C., VUILLEUMIER, P. (2007). The role of the amygdala in emotional and social functions: implications for temporal lobe epilepsy. *Epileptologie*, **24**:78-89.

DALGLEISH, T. (2004). The emotional brain, Nature reviews. *Neuroscience*, **5(7)**:582-589.

DATTA, S., SIWEK, D. F., HUANG, M. P. (2009). Improvement of two-way active avoidance memory requires protein kinase a activation and brain-derived neurotrophic factor expression in thedorsal hippocampus. Journal of molecular neuroscience, **38(3):** 257-64.

DAVIDSON, R. J. (2004). The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. *The Journal of neuroscience,* **24(24)**:5506–15.

DEMİRCİ, S., EŞEL, E. (2004). Öğrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. *Anadolu psikiyatri dergisi*, **5**:239-248.

EICHENBAUM, H.B. (2003). Learning and memory: brain systems. *Fundamental Neuroscience*, 2nd Ed. Edited by Squire, L.R., Bloom, F.E., McConnell, S.K., Roberts, J.L., Spitzer, N.C., Zigmond, M.J. San Diego: Academic Press, s.:1299-1305.

GANONG, W. F. (1997). *Review of Medical Phsiology*. 18th edition. Appleton & Lange. Section VII. Respiration, s.:636.

GAZZANIGA, M.S. (2004). Brain mechanisms of emotion**.** *The Cognitive Neurosciences,* 2nd Edition, Cambridge, MA: MIT Press s.:751.

GROCOTT, M. MONTGOMERY, H., VERCUEIL, A. (2007). High-altitude physiology and pathophysiology: Implications and relevance for intensive care medicine. *Critical care,* **11(1):**203.

GUILLAZO-BLANCH, G., NADAL, R., VALE-MARTI´NEZ, A., MARTI´-NICOLOVIUS, M., MORGADO-BERNAL, I. (2002). Effects of fimbria lesions on trace two-way active avoidance acquisition and retention in rats. *Neurobiology of learning and memory,* **78(2):**406–25.

HACIOĞLU, G., KÖSE, Ö., ASLAN, M., AGAR, A. (2007). Beneficial effects of docosahexaeronic acid on active avoidance performance in 1k-1c hypertensive rats. *Neurobiology of learning and memory,* **87(1):**159-65.

HEIMER, L., HOESEN, G.W.V. (2006). The limbic lobe and its output channels: implication for emotional functions and adaptive behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **30(2):**126-47.

HOF, P.R., MOBBS, C.V. (2001). *Functional Neurobiology of Aging*. San Diego, Academic press. s.:377.

JOEL, D., TARRASCH, R., FELDON, J., WEINER, I. (1997). Effects of electrolitic lesions of the medial prefrontal cortex or its subfields on 4-arm baited, 8-arm radial maze, two-way active avoidance and conditioned fear tasks in the rat. *Brain Research,* **765(1):**37-50.

KANDEL, E. R., SCHWARTZ, J. H., JESSELL, T. M. (2000). *Principles of Neural Science* 4th Ed. McGraw-Hill, chapter: 61, s.:1231.

KELLY, D. (1973). Psychosurgery and the limbic system. *Postgraduate medical journal*, **49(578):**825-833.

KILLCROSS, S. (2000). The amygdala, emotion and learning. *The Psychologist*. **13:**502-507.

KIM, J.J., JUNG, M.W. (2006). Neural circuits and mechanisims involved in pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **30(2)**:188-202.

LAMANNA, J.C., CHAVEZ, J.C., PICHIULE, P. (2004). Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *The Journal of experimental biology,* **207:** 3163-3169.

LEDOUX, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual review of neurosci*ence, **23**:155-84.

LEDOUX, J.E. (2007). The amygdala. *Current Biology,* **17(20**):R868-874.

LEDOUX, J.E., MULLER, J. (1997). Emotional memory and psychopathology. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B,* **352(1362):**1719-26.

LOMBROSO, P.J., OGREN, M.P. (2008). Learning and memory, part I: brain regions involved in two types of learning and memory. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry,* **47(11):**1228-1232.

MAITI, P., SINGH, S.B., MALLICK, B., MUTHURAJU, S., ILAVAZHAGAN, G. (2008). High altitude memory impairment is due to neuronal apoptosis in hippocampus, cortex ve striatum. *Journal of chemical neuroanatomy*, **36**:227-238.

MAITI, P., SINGH, S.B., MUTHURAJU, S., VELERI, S., ILAVAZHAGAN, G. (2007). Hypobaric hypoxia damages the hippocampal pyramidal neurons in the rat brain. *Brain Research,* **1175**:1-9.

MAREN, S. (2005). Synaptic mechanisms of assosiative memory in the amygdala. *Neuron*, Vol: **47**:783-786.

MARK, L.P., DANIELS, D.L., NAIDICH, T.P., HENDRIX, L.E. (1995). Limbic connections, anatomic moment. *America journal of neuroradiology.* , **16**:1303-1306.

MCLACHLAN, R..S. (2009). A brief review of the anatomy and physiology of the limbic system. *The Canadian journal of neurological sciences,* **36:** S84-S87.

MONTERO-PASTOR, A., VALE-MARTÍNEZ, A., GUILLAZO-BLANCH, G, NADAL-ALEMANY, R., MARTÍ-NICOLOVIUS, M., MORGADO-BERNAL, I. (2001). Nucleus basalis magnocellularis electrical stimulation facilitates two-way active avoidance retention, in rats. *Brain Research,* **900(2):**337-41.

MORGANE, P.J., GALLER, J.R., DAVID, J., MOKLER, D.J. (2005). A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Progress in neurobiology.* **75:**143–160.

ÖZDEMİR, H., REZAKİ, M. (2007). Beyin damar hastalığı sonrası gelişen frontal belirtiler ve Klüver-Bucy benzeri sendrom. *Türk psikiyatri dergisi*; **18(2):**1-5.

ÖZEN, N.E., REZAKİ, M. (2007). Prefontal korteks: bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi. *Türk psikiyatri dergisi*, **18(3)**:262-269.

PARE, D. (2002). Mechanisms of pavlovian fear conditioning: has the engram been located? *Trends in neurosciences*, **25(9):** 436-347.

PHELPS, E.A.(2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, **14**:198–202.

PHELPS, E.A., ANDERSON, A.K. (1997). Emotional memory: what does amygdala do? *Current Biology*, **7:**R311-R314.

PHELPS, E.A., LEDOUX, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron,* **48(2):**175-87.

PICKENS, C.L., HOLLAND, P.C. (2004). Conditioning and Cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews,* **28:**651-661.

PITKÄNEN, A., SAVANDER, V., LEDOUX, J.E., (1997). Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in neurosci,* **20:** 517–523.

RICHTER-LEVIN, G. (2004). The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory. *The Neuroscientist*, **10(1):**31-39.

RICHALET, J.P., DONOSO, M.V., JIMENEZ, D., ANTEZANA, A.M., HUDSON, C., CORTES, G., OSORIO, J., LEON, A. (2002). Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High altitude medicine & biology*, **3(2):**159-66.

RODRIGUES, S.M., SCHAFE, G.E., LEDOUX, J.E. (2004). Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron,* **44(1):**75-91.

RUBIO, S., MIRANDA, R., CUESTA, M., BEGEGA, A., SANTIN, L.J., ARIAS, J.L. (1999). Active avoidance conditioning in rats: absence of sex difference and estrous effect. *Psicothema*, **11(3):** 655-661.

SAH, P., FABER, E.S.L., LOPEZ DE ARMANTIA, M., POWER, J. (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Rhysiological reviews,* **83:** 803-834.

SAHA, S. (2005). Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clinical and experimental pharmacology and physiology,* **32:**450–456.

SAHA, S., DATTA, S. (2005). Two-way active avoidance training-specific increases in phosphorylated cAMP response element-binding protein in dorsal hippocampus, amygdala, and hypotalamus. *The European journal of neuroscience*, **21(12):** 3403-14.

SANDERS, M.J., WILTGEN, B.J., FANSELOW, M.S. (2003). The place of hippocampus in fear conditioning. *European journal of pharmacology*, **463:** 217-223.

SAVONENKO, A., WERKA, T., NIKOLAEV, E., ZIELIÑSKI, K., KACZMAREK, L. (2003). Complex effects of NMDA receptor antagonist APV in the basolateral amygdala on acquisition of two-way avoidance reaction and long-term fear memory. *Learning & memory,* **10(4):**293-303.

SCHACTER, D.L. (1987). Implicit memory: history and current status. *Journal of experimental psyhology: learning, memory and cognition*, **13(3):**501-518.

SERRANO, J., FERNÁNDEZ, A.P., RODRIGO, J., MARTÍNEZ, A. (2008). Adrenomedullin expression is up regulated by acute hypobaric hypoxia in the cerebral cortex of the adult rat**.** *Brain Pathology*, **18:**434–442.

SITOH, Y., TIEN, R.D. (1997). The limbic system: normal anatomy and pathology. *Neuroimaging clinics of north america,* **97:**1052-5149.

SPARKMAN, N.L., KAHMAN, R.A., GARCIA, A.K., BOEHM., G.W. (2005). Peripheral lipopolsaccaride administration impairs two-way active avoidance conditioning in c57bl/ 6j mice. *Physiology & behavior,* **85**:278-288.

SQUIRE, L.R. (1998). Memory systems. *Comptes rendus de l' Académie des sciences. Série III. Sciences de la vie,* **321(2-3):**153-6.

SQUIRE, L.R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, **82**:171-177.

SQUIRE, L.R., ZOLA, S.M. (1996). Structure and function of declerative and nondeclerative memory systems. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America,* **93(24):**13515-13522.

SQUIRE, L.R., ZOLA, S.M. (1997). Amnesia, memory, and brain systems. Philophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, **352:**1663-1673.

SWANSON, L.W. (2003). The amygdala and its place in the cerebral hemisfere. *Annals of the New York Academy of Sciences,,* **985***:*174-184.

TITUS, A.D., SHANKARANARAYANA, R.B.S., HARSHA, H.N., RAMKUMAR, K., SRIKUMAR, B.N., SINGH, S.B., CHATTARJI, S., RAJU, T.R. (2007). Hypobaric hypoxia-induced dendritic atrophy of hippocampal neurons is associated with cognitive impairment in adult rats. *Neuroscience*, **145(1):**265-78.

ULLOOR, J., DATTA, S. (2005). Spatio-temporal activation of cyclic AMP response element-binding protein, activity-regulated cytoskeletal-associated protein and brain-derived nerve growth factor: a mechanism for pontine-wave generator activation-dependent two-way active-avoidance memory processing in the rat**.** *Journal of neurochemistry.,* **95(2):**418-28.

VALE-MARTINEZ, A., MARTI-NICOLOVIUS, M., GUILLAZO-BLANCH, G., COLL-ANDREU, M., MORGADO-BERNAL, I. (1997). Effects of habenular lesions upon two-way active avoidance conditioning in rats. *Neurobiology of learning and memory,* **68:**68–74.

VALE-MARTÍNEZ, A., GUILLAZO-BLANCH, G., MARTÍ-NICOLOVIUS, M., NADAL, R., ARÉVALO-GARCÍA, R., MORGADO-BERNAL, I. (2002). Electrolytic and ibotenic acid lesions of the nucleus basalis magnocellularis interrupt long-term retention, but not acquisition of two-way active avoidance, in rats. *Experimental brain research,,* **142(1):**52-66.

VİRUÉS-ORTEGA, J., GARRİDO, E., JAVİERRE, C., KLOEZEMAN, K.C. (2006). Human behaviour and development under high-altitude conditions. *Developmental science,* **9(4):**400–410

VIRUÉS-ORTEGA, J., BUELA-CASAL, G., GARRIDO, E., ALCÀZAR, B. (2004). Neuropsychological functioning associated with high-altitute exposure. *Neuropsychology review*, **14:** 197-224.

WARD, M.P., MILLEDGE, J.S., WEST, J.B. (2000). *High Altitude Medicine and Physiolgy*. 3.rd Ed. Great Britain: Arnold publishers, s.:26

WILSON, M.H., NEWMAN, S., IMARY, C.H. (2009). The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Neurology*, **8(2):**175-91.

WRIGHT, A., BREAREY, S., IMRAY, C. (2008). High hopes at high altitudes: pharmacotherapy for acute mountain sickness and high-altitude cerebral and pulmonary oedema. *Expert opinion on pharmacother*apy, **9(1):**119-27.

XU, K., LAMANNA, J.C. (2006). Chronic hypoxia and the cerebral circulation. *Journal of applied physiology,* **100:**725–730.

YURDAKOŞ, E. (2008). Emosyonların fizyolojisi ve limbik sistem kavramı. Prof. Dr. Ayhan Songar II. Davranış Fizyolojisi Sempozyumu, No:66, s.:95-107.

ZHANG, J.X., LU, X.J., WANG, X.C., LI, W., DU, J.Z. (2006). Intermittent hypoxia impairs performance of adult mice in the two-way shuttle box but not in the Morris water maze. *Journal of neuroscience research*, **84(1):**228-35.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Ad: Filiz

Soyad: Taşpınar

Doğum Yeri: Aydın

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşı

Medeni Durumu: Evli,

İletişim Adresi ve Telefonu: Çamlıtepe Mahallesi. Erdem Sokak. Afşar Apartmanı Numara: 8/6 Kurtuluş/ Ankara / Türkiye

Telefon: 05052665897

E-Posta: flz811010@yahoo.com

II- Eğitim

1999 - 2004: Hacettepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Fakültesi. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü

Yabancı Dili: İngilizce

III- Ünvanları

2004 Fizyoterapist, Hacettepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Fakültesi. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü. Ankara

IV- Mesleki Deneyimi

2007 - Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2006 - 2007 Gönül Dostları Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, Aksaray

2005 - 2006 Damla Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, Kahramanmaraş

V- Bilimsel İlgi Alanları

Mehmet Taşpınar, Sena Aydos, Ebru Gürleyik, **Filiz Taşpınar**, Ali Doğan Dursun, Derya Öztürk, Aslıhan Avcı, Metin Baştuğ, Asuman Sunguroğlu. Kronik Hipobarik Hipoksiye Maruz Bırakılan Ratların Plazma ve Testis Dokularındaki Oksidatif Stres Yanıtı.1.Antiaging ve Estetik Tıp Kongresi, Türkiye Klinikeri Supplement P-4. 6-9 Kasım 2008. Antalya.

Serebral palside bobath rehabilitasyonu

Lamaze doğum eğitimi

Pilates temel egzersizleri

Gebelik ve pilates egzersizleri

Kadın sağlığı ve obstetrik rehabilitasyon