

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA SOĞUK STRES İLE OLUŞTURULAN
UZAMSAL ÖĞRENME BOZUKLUĞU ÜZERİNE
CİNSİYETİN ETKİSİ**

**Hazırlayan
Yeliz KUMSAR**

**Danışman
Prof.Dr.Cem SÜER**

Yüksek Lisans Tezi

**Ağustos 2013
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA SOĞUK STRES İLE OLUŞTURULAN
UZAMSAL ÖĞRENME BOZUKLUĞU ÜZERİNE
CİNSİYETİN ETKİSİ**

**Hazırlayan
Yeliz KUMSAR**

**Danışman
Prof.Dr.Cem SÜER**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSY-11-3768 numaralı proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos 2013
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Yeliz KUMSAR

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Sıçanlarda Soğuk Stres İle Oluşturulan Uzamsal Öğrenme Bozukluğu Üzerine Cinsiyetin Etkisi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan
Yeliz KUMSAR

Danışman
Prof.Dr.Cem SÜER

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ

Prof.Dr.Cem SÜER danışmanlığında **Yeliz KUMSAR** tarafından hazırlanan “**Sıçanlarda Soğuk Stres İle Oluşturulan Uzamsal Öğrenme Bozukluğu Üzerine Cinsiyetin Etkisi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

...../...../ 2013

JÜRİ

İmza

Danışman : Prof.Dr.Cem SÜER
Üye : Prof. Meral AŞÇIOĞLU
Üye : Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, büyük bir sabır ve ilgiyle emeğini esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Cem SÜER'e, yardımını ve desteğini esirgemeyen Hülya KİRAS, Şehrazat KAVRAAL ve Soner BİTİKTAŞ'a, yüksek lisansım süresince bana gerekli bilgi ve becerileri yükleyen ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Sami AYDOĞAN, Prof. Dr. Nurcan DURSUN, Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ, Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU, Prof. Dr. Nazan DOLU ve Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM'e, deney hayvanlarının bakımında gösterdikleri emekler için DEKAM personeline, eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen ve çok büyük anlayış gösteren eşim Kaan KUMSAR'a, moral kaynağım canım kızım Bilge KUMSAR'a, bütün hayatım boyunca bana destek olan ve daima yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

SİÇANLARDA SOĞUK STRES İLE OLUŞTURULAN UZAMSAL ÖĞRENME BOZUKLUĞU ÜZERİNE CİNSİYETİN ETKİSİ

Yeliz KUMSAR

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2013

Danışman: Prof. Dr. Cem SÜER

ÖZET

Stres öğrenmeyi etkileyen önemli bir faktördür. Hipokampus ise uzamsal öğrenme ve belleğin pekiştirilmesinde önemli bir rol oynayan sinir sistemi yapısıdır. Araştırma bulguları, stresin uzamsal öğrenme-bellek işlevleri üzerine olan etkisinin oluşmasında hipokampal bileşenin önemli katkısının olabileceğini düşündürmektedir.

Hipokampusün uzamsal öğrenmedeki rolü, dişi ve erkek cinsiyette farklılık gösterebileceği gibi, soğuk stresin oluşturduğu bozulmada da cinsiyetler arasında farklılık beklenebilir. Bu çalışmanın amacı, soğuk stres uygulayarak oluşturulacak olan uzamsal öğrenme bozukluğunda cinsiyetin rolünü araştırmaktır.

Bu çalışma için, 16 erkek, 16 dişi, 2-3 aylık Wistar sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde üretildi. Sıçanların ağırlıkları erkek sıçanlar için 130-188, dişi sıçanlar için 98 – 145 g arasında olup, sıçanlar musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Kontrol ve soğuk stres grupları şu şekilde oluşturuldu. Erkek kontrol grubu (n=8), Dişi kontrol grubu (n=8), Erkek kronik soğuk stres grubu (n=8), Dişi kronik soğuk stres grubu (n=8). Soğuk stres sıçanların +40C'de ortamda, 21 gün süreyle ve her gün 2 saat olmak üzere tutulması ile gerçekleştirildi. Sıçanlar ürethan (1,2 g/kg, ip) ile anestezi edildikten sonra stereotaksik çatıya yerleştirildi. Eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) ve populasyon spike (PS)'dan oluşan alan potansiyelleri, sağ medial perforan yolun uyarılmasına cevap olarak oluşan alan potansiyellerini ipsilateral dentat girusun granül hücrelerinden kaydedildi. Uzun Erimli Güçlenme bazal kayıttan sonra 4 setten oluşan tetanik uyarılarla indüklendi.

Bu çalışmanın bulguları, 2 saat süreyle soğuğa maruz bırakılan erkek ve dişi sıçanlarda hipotermi oluştuğunu; aralıklı uygulanan soğuk uygulamanın, erkek sıçanların hipokampal bağımlı mekânsal belleğini bozduğunu fakat dişi sıçanlarda herhangi bir etkiye neden olmadığını göstermiştir. Bu, hareketsizlik stresi uygulanan önceki çalışmalardan elde edilen bulgularla benzerdir. Bizim çalışmamızda da, soğuğa maruz kalmış dişi sıçanlar Morris su tankında gizli platformu bulmak için 4 gün boyunca süren testlerde başarılı olmuşlardır ancak soğuğa maruz kalmış erkek sıçanların performansı dişi sıçanlara göre daha az başarılı bulunmuştur. Diğer yönden soğuğa maruz kalmış erkek sıçanların daha hızlı yüzmeleri, bu sıçanların stres altındaki motor becerilerinin arttığını göstermektedir. Ayrıca soğuğa maruz kalmış her iki cinsiyette de anestezi almış yetişkin sıçanlarda hipokampal sinapsların bazal etkinliği değişmez iken soğuğa maruz kalmış erkek sıçanlarda, uzamsal kötü bellek performansının bozulmuş sinaptik plastisite yanıtları ile birlikte olduğu ancak, dişi sıçanlarda sinaptik plastisite yanıtlarının etkilenmediği bulunmuştur.

Sonuç olarak, aralıklı uygulanan soğuk stresin hipokampal bağımlı öğrenme ve bellek performansını her iki cinsiyette farklı şekilde etkilediği gösterilmiştir. Bu farklı etkide cinsiyet hormonlarının katkısının olması muhtemeldir ancak bu konuda daha ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hipokampus, uzamsal öğrenme, cinsiyet, soğuk, LTP

**EFFECT OF GENDER ON SPATIAL MEMORY DISFUNCTION IN
COLD-EXPOSED RATS**

Yeliz KUMSAR

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology

Master Thesis,

September 2013

Supervisor: Prof. Dr. Cem SÜER

ABSTRACT

Stress is an important factor affecting learning. Hippocampus is a nervous system structure which has an important role in spatial learning and reinforcing memory. Research findings set us thinking that hippocampal constituent has an important contribution to development of the effect of stress on spatial learning and memory. As the role of hippocampus in spatial learning, deterioration induced by cold stress may also differ between female and male gender. The aim of the present study is to investigate the role of gender in spatial learning disorder induced by cold stress application.

For the present study, 16 male and 16 female 2-3 month aged Wistar rats were used. All rats were reproduced at Erciyes University Hakan Çetinsaya Experimental and Clinical Research Centre. Male rats weighed 130-188 g, female rats weighed 98-145 g and they were fed with tap water and with standard rat food without limitation. Control and cold stress groups were organized as the following: Male control group (n=8), Female control group (n=8), Male chronic cold stress group (n=8), Female chronic cold stress group (n=8). Cold stress was exposed by keeping rats in a +4°C environment for 21 days exposing for 2 hours a day. Rats were placed into stereotaxic roof after anaesthetised with urethane (1.2 g/kg, i.p.). Field potentials, excitatory postsynaptic potential (EPSP) and population spike (PS), from the right dentate gyrus of the hippocampal formation were recorded in response to ipsilateral medial perforant pathway stimulation in urethane- anesthetized rats. Long-term potentiation was induced by tetanic stimulations formed from 4 sets after baseline recording.

The findings of this study have shown that hypothermia occurred in both female and male rats that were exposed to cold for 2 hours, intermittent cold application was found to deteriorate hippocampal dependent spatial memory in male rats while it did not have any effect on female rats. This finding is similar with previous studies in which stillness stress was applied. In the present study, female rats which were exposed to cold were successful in Morris water tank to find hidden platform for 4 days while performance of male rats which were exposed to cold was less successful than female rats. Faster swimming of male rats which were exposed to cold demonstrates that motor skills increased under stress. It was also found that baseline activity of hippocampal synapses in anaesthetised adult rats of both genders which were exposed to cold did not change while in male rats which were exposed to cold, worse spatial memory performance was associated with dysregulated synaptic plasticity responses and synaptic plasticity responses were not influenced in female rats.

Consequently, it was demonstrated that intermittently applied cold stress influenced hippocampal dependent learning and memory performance differently in two genders. It is possible to have a contribution of sex hormones in this effect however future studies are needed.

Keywords: Hippocampus, spatial memory, gender, cold, LTP

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO LİSTESİ ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	 1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.ÖĞRENME VE BELLEK.....	3
2.1.1.ÖĞRENME VE BELLEĞİN SINIFLAMASI	4
2.1.2.Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi	5
2.1.3.Uzun Erimli Güçlenme: Öğrenme ve Belleğin Elektrofizyolojik Göstergesi ..	6
2.2.UEG’NİN OLUŞUMDAN SORUMLU MOLEKÜLER YOLAKLAR	7
2.2.1.Glutamerjik Sinapsta Aşırım	7
2.2.2.UEG’nin Erken Döneminden Sorumlu Moleküler Yolaklar	8
2.2.3.UEG’nin Geç Döneminden Sorumlu Moleküler Yolaklar	9
2.2.4.UEG’nin Oluşumunda Gen Ekspresyonu.....	10
2.3.HİPOKAMPÜS	10
2.3.1.Hipokampüsün İşlevsel Anatomisi	10
2.3.1.1.Hipokampüs Anatomisi	10
2.3.1.2.Hipokampüsün Nöronal Yapısı.....	13
2.3.1.3.Papez Devresi.....	13
2.3.2.Hipokampüsün Fizyolojisi	15

2.3.2.1.Hipokampüsün Bellek İşlevindeki Rolü	16
2.3.2.2.Hipokampüsün Elektrofizyolojisi	17
2.4. STRES	17
2.4.1.Tanım ve Fizyolojisi	17
2.4.2. Stres Hormonları	19
2.4.3. Kronik Stres ve Cinsiyet	19
3.GEREÇLER ve YÖNTEM.....	21
3.1. DENEY HAYVANLARI.....	21
3.2.STRESİN UYGULANMA SÜRESİ VE YÖNTEMİ:	21
3.3.REKTAL SICAKLIK ÖLÇÜMÜ	22
3.4.MORRİS SU TANKI TESTİ (MST)	22
3.5. ELEKTROFİZYOLOJİSİ	23
3.5.1.Uyarı ve Kayıt.....	23
3.5.2.Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi	24
3.5.3.Verit Kazanımı ve Uyarım	25
3.5.4.Girdi-Çıktı Eğrileri “Input – Output (I/O) Curve”	25
3.5.5.Uzun Erimli Güçlenme	26
3.5.6.Verit Analizi ve İstatistik	26
4.BULGULAR	27
4.1.SOĞUK STRESİN REKTAL SICAKLIĞA ETKİSİ	27
4.2.DAVRANIŞ ÖLÇÜMLERİ	28
4.3.SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN KAÇIŞ SÜRESİNE ETKİSİ.....	28
4.4.SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN YÜZME HIZINA ETKİSİ.....	30
4.5.SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN YÜZME MESAFESİNE ETKİSİ.....	31
4.6.SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN PLATFORMA OLAN ORTALAMA MESAFEYE ETKİSİ.....	32
4.7.SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN PROBE DENEMESİNDE HEDEF KADRANDA GEÇİRİLEN SÜREYE ETKİSİ.....	33
4.8.ELEKTROFİZYOLOJİSİ	34
4.8.1.Soğuk stresin I/O eğrilerine etkisi	34
4.8.2. Soğuk stresin Populasyonspike uzun dönemli güçlenmesine etkisi.....	35
4.8.3.Soğuk stresin Eksitatorpostsinaptik potansiyel eğiminin uzun dönemli güçlenmesine etkisi	36
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
5.1.SOĞUĞA MARUZ KALMIŞ SIÇANLARDA, CİNSİYET DAVRANIŞSAL PERFORMANSTA FARKLILIKLAR GÖSTERİR	38
5.2.YETİŞKİN KONTROL SIÇANLARDA DAVRANIŞSAL PERFORMANS, CİNSİYET FARKI	40
5.3.CİNSİYET SOĞUĞA MARUZ KALMIŞ SIÇANLARDA DENTAT GİRUS, LTP SİNDE FARKLILIK GÖSTERİR	40

6.KAYNAKLAR.....	42
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında kaçma süresi değerleri.....	29
Tablo 4.2. Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında yüzme hızı süresi (cm/sn) değerleri.	30
Tablo 4.3. Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında yüzme mesafesi (cm) değerleri.	31
Tablo 4.4. Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında platforma olan ortalama uzaklık (cm) değerleri.	32
Şekil 2.1. Beyinde net belleğin oluşumu.....	5
Şekil 2.2. İnsan beyinde hipokampusün yerleşimi.....	7
Şekil 2.3. Hipokampal formasyonun bağlantıları	8
Şekil 2.4. Papez devresinin şematik görünümü.	8
Şekil 2.5. Hipokampüste Uzun Erimli Güçlenmenin Deneysel Kurgusu ve Bir Kayıt Örneği	9
Şekil 2.6. Normal Glutamerjik Sinaptik aktarım	11
Şekil 2.7. Uzun Erimli Güçlenmenin İndüksiyonu Sırasında Oluşan Moleküler Olaylar	12
Şekil 2.8. Uzun Erimli Güçlenmenin İdamesini Sağlayan Moleküler Yolaklar ve Yeni Sinaps Oluşumu.....	15
Şekil 3.1. Morris su tankı	23
Şekil 3.2. Deney sisteminin bir fotoğrafı	24
Şekil 3.3. Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivite.....	25
Şekil 4.1. Soğuk stresin erkek ve dişi sıçanlarda rektal sıcaklığa etkisi.....	28
Şekil 4.2. Kontrol grubu ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performansları.....	29
Şekil 4.3. Kontrol grubu ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde yüzme hızı için geçen süreler açısından öğrenme performansları	30
Şekil 4.4. Kontrol grubu ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde katedilen yüzme mesafesi için geçen süreler açısından öğrenme performansları	31
Şekil 4.5. Kontrol grubu ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde platforma olan ortalama uzaklık için geçen süreler açısından öğrenme performansları	33
Şekil 4.6. Kontrol grubu erkek ve dişi sıçanlar ile, 2 saat soğuk strese maruz kalmış erkek ve dişi sıçanların hedef kadranda geçirdiği zaman yüzdesi	34
Şekil 4.7. Kontrol grubu erkek ve dişi sıçanların ve 2 saat soğuğa maruz kalmış erkek ve dişi sıçanların I/Q eğrileri	35
Şekil 4.8. Kontrol grubu erkek ve dişi sıçanlar ile 2 saatlik soğuğa maruz kalmış erkek ve dişi sıçanların popülasyon spike uzun dönemli güçlenme yanıtları	36
Şekil 4.9. Kontrol grubu erkek ve dişi sıçanlar ile 2 saat soğuğa maruz kalmış erkek ve dişi sıçanların eksitator postsinaptik potansiyel eğiminin uzun dönemli güçlenme yanıtları	37

KISALTMALAR

- ACTH** : Adrenokortikotropikhormon
AMPA : (S)-a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
CA : Cornu Ammonis
DG : Dentat girus
EPSP : Eksitatör post-sinaptik potansiyel
(PS) : Populasyon spike
EC : Entorinal korteks
PLC : Fosfolipaz C
NMDA: N-methyl-D aspartate
PKC : Protein Kinaz C
UEG : Uzun Erimli Güçlenme
YAP : Yerel Alan Potansiyeli

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nörofizyolojik olarak öğrenme bir yaşantı sonucu kimyasal, elektriksel ve yapısal bazı değişikliklere bağlı olarak yeni sinaptik bağların kurulması ile açıklanmaktadır. Öğrenme kompleks bir fonksiyon olup, fizyolojik koşullardaki değişikliklerden etkilenir. Bu nedenle de organizmanın iç ve dış ortamını bozan, dinamik durumu rahatsız eden stres faktörlerinin özellikle endokrin sistem ve sinir sisteminde biyokimyasal ve fonksiyonel değişikliklere neden olarak organizmada çeşitli komplikasyonlara yol açarken öğrenmeyi de etkileyeceği düşünülür (1).

Öğrenmeyi etkileyen önemli bir faktör strestir. Stres, organizmayı bedensel ve ruhsal olarak zorlayan etkenlerin, bireyin psikik dengesini bozması sonucunda ortaya çıkan gerilim durumu olup, strese bedenin tepkisi genellikle stresörün etkisini azaltma çarelerini aramak şeklindedir. Bu tepkide temel amaç, stresin etkisi ile organizmanın bozulan dengesinin (homeostazisinin) yeniden kurulmasıdır (2, 3).

Çoğu çalışma; stresin, zihinsel ve fiziksel kaynaklarımızı tüketen olumsuz bir yanı olduğu gibi, hafıza, bellek ve öğrenme üzerine de olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir (4-7).

Çeşitli yollarla stres oluşturulabilir; sosyal izolasyon, ıslaklığa maruziyet, kuyruk sıkıştırma, elleme, zorunlu yüzdürme buna örnek olarak verilebilir (8). Soğuk da bir stres kaynağıdır ve biz çalışmamızda bu yöntemi kullandık. Sıçanlar üzerinde uygulanan kronik soğuk uygulaması, sıçanlarda, geriye dönük öğrenme üzerinde bir bilişsel eksiklik yaratmaktadır (9).

Ancak stresin hafıza ve bellek üzerine olumsuz etkileri olduğunu bildiren görüşlere rağmen kimi makalelerde bunun aksi de savunulmuştur. Örneğin bir makalede; strese maruz bırakmak, duygusal deneyimleri uyandırarak hafızayı-belleği arttırabilir sonucuna ulaşmıştır (10).

Hipokampus ise uzamsal öğrenme ve belleğin pekiştirilmesinde önemli rol oynayan sinir sistemi yapısıdır. Araştırma bulguları, stresin uzamsal öğrenme-bellek işlevleri üzerine olan etkisinin oluşmasında hipokampal bileşenin önemli katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Hipokampusün uzamsal öğrenmedeki rolü, dişi ve erkek cinsiyette farklılık gösterebileceği gibi, soğuk stresin oluşturduğu bozulmada da cinsiyetler arasında farklılık beklenebilir. Sunulan projenin amacı, soğuk stres uygulayarak oluşturulacak olan uzamsal öğrenme bozukluğunda cinsiyetin rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ÖĞRENME VE BELLEK

Öğrenme, deneyime dayalı olarak davranışı değiştirme yeteneği, canlının çevreyle etkileşerek deneyim kazanması, en geniş anlamıyla da yaşantılar ve yineleme sonucunda davranışta oluşan kalıcı değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (11). Öğrenme, algılama, anlama, sınıflama, dil, irdeleme, soyut düşünme, yaratıcı yetenek, tepkiye karar verme gibi süreçleri içerir. Tüm bu süreçlerdeki bozulmalar, öğrenmede güçlük ve eğitimde başarısızlıkla sonuçlanır (12, 13). Bellek ise öğrenme sonucunda kazanılan bilginin depolanabilme ve yeniden kullanılabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (14). Bilginin saklanması duysal kayıta olduğu gibi saniyeler süresince olabileceği gibi saatler, haftalar, hatta yıllar boyu bile sürebilir. (14)

Bireyin gördüğü, işittiği, tattığı ya da hissettikleri, duysal kayıta içeriğini oluşturmaktadır. Yeterli dikkatin harcanması durumunda duysal kayıttaki bilgilerin kısa süreli belleğe aktarılması mümkün olabilmektedir (14). Bu, öğrenmeden hemen sonraki saniyeler içerisinde gelişir.

Telefon rehberine bakıldıktan sonra numarayı sadece çevirene kadar hatırlama buna örnek verilebilir (15). Kısa süreli bellek oluşumunda nöron grupları arasındaki uyarı devreleri iş görür. Kısa süreli bellekteki bilgiler yeni bilgiler tarafından maskelendiği için kısa sürede silinerek kaybolur veya hipokampüste bir süre saklandıktan sonra uzun

sürekli belleğe aktarılır (16). Uzun süreli bellek kısa süreli belleğin sürekli tekrarlanması ile hayat boyu kalan ve kalıcı, fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal nöronal bağlantıların kalıcı değişikliklerini gerektirir (15, 16).

Bellek bozuklukları, yaşam kalitesini bozmayan basit unutmalarından Alzheimer hastalığında olduğu gibi ölümle sonlanan demansa kadar yayılan bir aralıkta görülür ve özellikle ortalama yaşam süresinin uzaması nedeni ile görülme sıklığı da artmaktadır.

2.1.1.Öğrenme ve Belleğin Sınıflaması

Klasik terminolojisinde öğrenme “Nonassosiyatif” ve “Assosiyatif” olarak sınıflanır. Nonassosiyatif öğrenmede, öğrenilen olay ve taşıdığı bilgi birbirleriyle ilişkili olmak zorunda değildir. Habitüasyon (alışkanlık) ve sensitizasyon (duyarlılık) olarak iki şekilde incelenir. Alışkanlıkta uyaran önem taşımazken, duyarlılıkta uyaran önemlidir.

Assosiyatif Öğrenmede ise iki farklı uyaran arasındaki ilişki öğrenilir. Klasik koşullanma ve enstrümental koşullanma olmak üzere iki tiptedir. Klasik koşullanma; koşullu reflekslere dayanır. İlk kez Pavlov tarafından fizyolojik bir uyarana verilen basit bir refleks yanıtının giderek fizyolojik olmayan bir uyarana değiştirilebileceğinin gösterilmesiyle ortaya konulmuştur. Enstrümental koşullanma; operant koşullanma olarak da ifade edilip, ödül ve ceza öğeleri kullanılarak öğretilir. Yapılan çalışmalarda limbik sistemde ödül ve ceza merkezlerinin bulunduğu gösterilmiştir (15, 16).

Anderson (1976) uzun süreli hafızayı beyansal (dekleratif veya dışa dönük) ve prosedürel (örtük veya içe dönük) olarak ikiye ayırır (17).

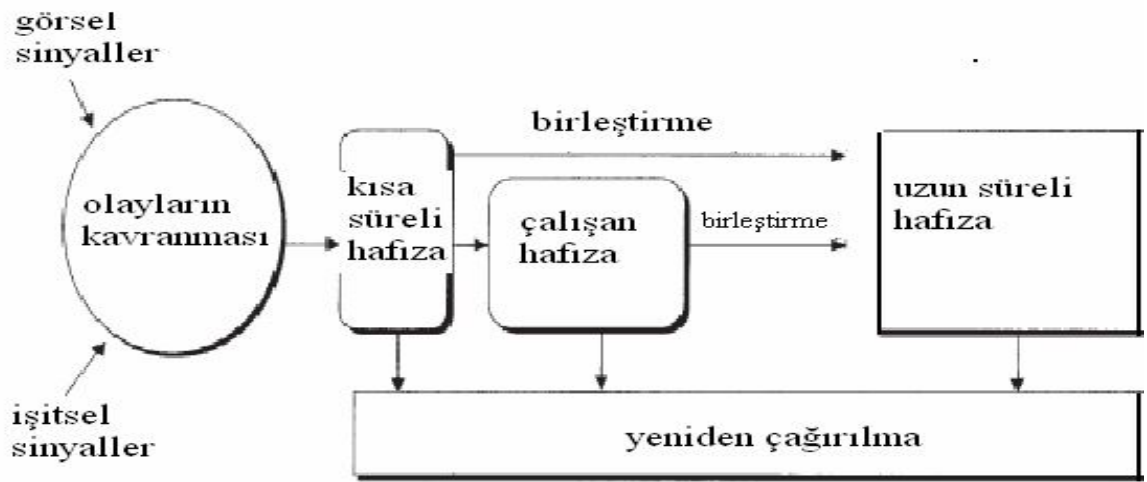
Beyansal hafıza bilginin geri çağırımı için bilinçli bir çağırım gerektirmektedir. Dışa dönük olarak adlandırılmasının nedeni de bilginin açıkça depolanması ve geri çağırılmasıdır. Beyansal hafıza da iki alt kategoriye ayrılır:

- Şartlardan ve çevreden bağımsız gerçeklerle ilgili olan semantik (anlamsal) hafıza
- Belli şartlar ve çevreye özel (zaman ve mekan gibi) bilgilerle ilgili olan epizodik (bölümsel) hafıza

Semantik hafıza, örneğin dünya hakkında “ Paris Fransa’nın başkentidir.” gibi soyut bilgi veren bilginin kodlanmasını sağlar, Epizodik hafıza ise daha çok duygu, duyu ve kişisel ilişkilendirme içeren bilgilerin kodlanmasını sağlar. Otobiyografik, yani bir

kişinin yaşamıyla ilgili spesifik olaylar epizodik hafıza ile ilişkilendirilir. Otobiyografik hafıza ve görsel hafıza epizodik hafızanın içerisinde yer alır.

Prosedürel hafıza ise farklı olarak bilginin bilinçli geri çağırılması üzerine kurulu değildir. Ancak farkında olmadan öğrenme ile birebir ilişkilidir. Sırf tekrar etmemiz nedeniyle daha iyi yaptığımız işlerde ortaya çıkar ve eski tecrübelerimizin oluşturduğu hafızanın etkisi biz farkında olmadan görülür. Prosedürel hafıza “motor öğrenme becerilerini” ilgilendirdiğinden, serebellum ve basal ganglia bölgesinde meydana gelir.



Şekil 2.1.Beyinde net belleğin oluşumu. (15)

2.1.2.Öğrenme ve Belleğin Nörobiyolojisi

Asosiyatif öğrenme ve örtük bellek, esas olarak amigdala çekirdeği ve bunun yanı sıra striatum ve nükleus akumbensin fonksiyonunu gerektirir (18). Deklaratif bellekte ise, depolama kortekste yer alıyor gibi görünse de, hipokampus ve mediyal temporal lobun diğer yapılarını ilgilendirir (19). Deklaratif bellek bilginin sırasıyla neokortikal asosiyatif alanlardan, parahipokampal korteks, entorinal kortekse, dentat gyrus, CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Hilus)’den tekrar geriye subikulum, entorinal korteks, parahipokampal alana ve sonrasında asosiyatif alana ulaşan bağlantılar ile işlenerek öğrenildiği düşünülür (20). Birçok elektrofizyoloji ve lezyon çalışmaları bu tip öğrenme için hipokampusun kritik bir yapısı olduğunu savunan önermeleri desteklemektedir (21).

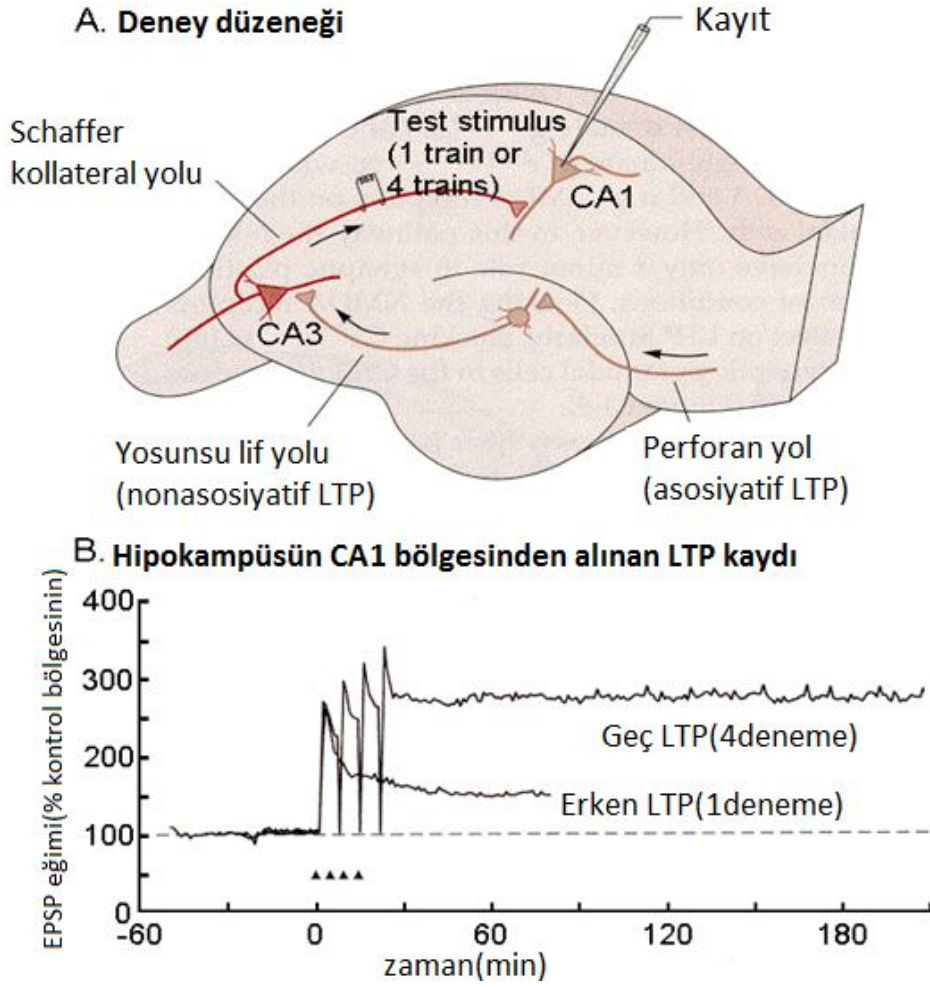
2.1.3.Uzun Erimli Güçlenme: Öğrenme ve Belleğin Elektrofizyolojik Göstergesi

Donald Hebb 1940'ların sonlarında, presinaptik nöronun postsinaptik nörona olan sinyal geçişinin güçlenmesini "A nöronunun bir aksonu B hücrelerini uyarmaya yaklaşıp ve sürekli veya kalıcı olarak ateşlenmesinde rol alıyorsa, hücrelerden birisinde veya her iki hücrede öyle bir gelişme veya metabolik bir değişim meydana gelir ki B'nin ateşlenmesinde rol alan A'nın etkinliğinde bir artış olur." ifadesi ile açıkladı (22). Hebbian sinaps denen bu sinapslar, presinaptik nöronun eş zamanlı uyarımı süresince postsinaptik nöronun depolarizasyonunu gerektirir. Hebb'in kuramı, öğrenmeyi hem bilişsel hem de nörofizyolojik bir yaklaşımla incelemesinden dolayı önem taşımaktadır.

1973 yılında, Bliss ve Lomo (1973), entorinal korteksten dentat girusa gelen perforan yolu bir elektrot vasıtasıyla, yüksek frekanslı uyarı (HFS) ile uyardılar ve EPSP'lerin granül hücre tabakasında artış gösterdiğini buldular (23, 24). Hebbian sinapsların elektriksel gösterimi olan ve hipokampus kesitlerinde saatlerce kalabilen (25-27) bu güçlenmeye uzun erimli güçlenme (UEG) denir.

UEG, Hebbian sinapsların özelliklerine uygun olarak, pre- ve post-sinaptik hücrelerin her ikisinin de aynı anda aktive olmasını gerektirir. Ekstraselüler kayıt elektrodunun etrafındaki hücreler, dinlenim durumundan depolarize duruma geçtiğinde kaydedilen elektriksel aktivite, eksitatör post-sinaptik potansiyellerdir (EPSP). Eşik değere ulaşan EPSP'ler aksiyon potansiyeli oluşturur ve bunlar kayıt elektroduna popülasyon spike'ı (PS) denen bir sapma şeklinde kaydedilir.

Tekrarlayan uyarı sonrası nöronal aktivitedeki değişiklikler, öğrenme ve hafıza için hücresel bir model oluşturur. Şekil 2.2.'de UEG mekanizmasının deneysel kurgusu, CA3 nöronlarının Schaffer kolleterallerinin uyarıldığı ve kaydın CA1 nöronlarından alındığı modelde gösterilmiştir. Tek bir dizi (train) uyarıdan sonra, bazal EPSP genliği yaklaşık %150 artarken, 4 dizi uyarıdan sonra ise genlik %250 oranında artmıştır. UEG, Hebb'in kuramına bir örnektir ve belleğin fizyolojik temelini oluşturur.



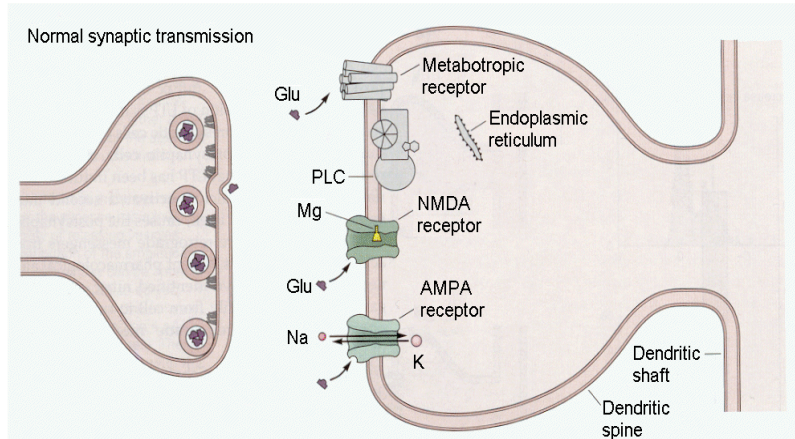
Şekil 2.2.Hipokampüste Uzun Erimli Güçlenmenin Deneysel Kurgusu ve Bir Kayıt Örneği

2.2.UEG’NİN OLUŞUMDAN SORUMLU MOLEKÜLER YOLAKLAR

2.2.1. Glutamerjik Sinapsta Aşırım

UEG’ glutamerjik sinapsların önemli bir fizyolojik özelliğidir. Normal glutamaterjik sinaptik aktarım Şekil 2.3’ de şematize edilmiştir. Şekil 2.3’ten izlenebileceği gibi, glutamerjik sinapslarda EPSP oluşturan iki bileşen vardır:Bunlar (S)-a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) ve N-methyl-D aspartate (NMDA) reseptör aracılı bileşenleridir. Glutamatınnon-NMDA (AMPA) reseptörüne bağlanması, sodyumun hücre içine ve potasyumun hücre dışına akışına neden olarak membranı depolarize eder. Membranın depolarizasyonu, glutamat NMDA reseptör kanalına bağlandığında kanal lümenini tıkayan ve iyon akışını engelleyen Mg^{2+} iyonunu oradan

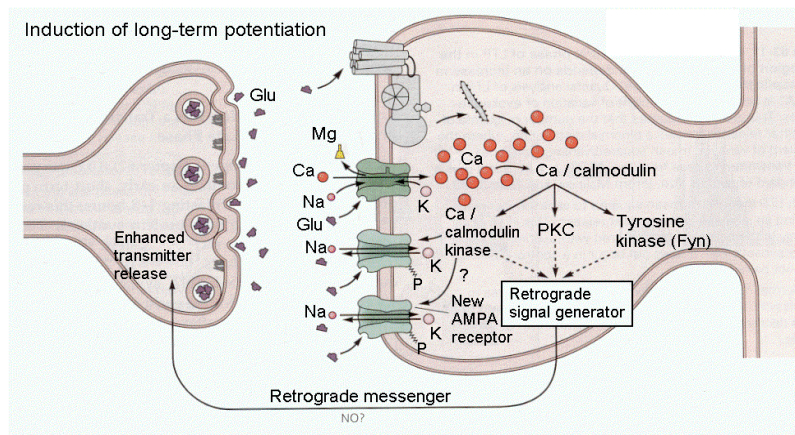
ayırır ve hücre içine Ca^{2+} girişi gerçekleşir. Glutamat, aynı zamanda metabotropik reseptörleri fosfolipaz C (PLC)'yi de aktive eder.



Şekil 2.3. Normal Glutamerjik Sinaptik aktarım

2.2.2. UEG'nin Erken Döneminden Sorumlu Moleküler Yolaklar

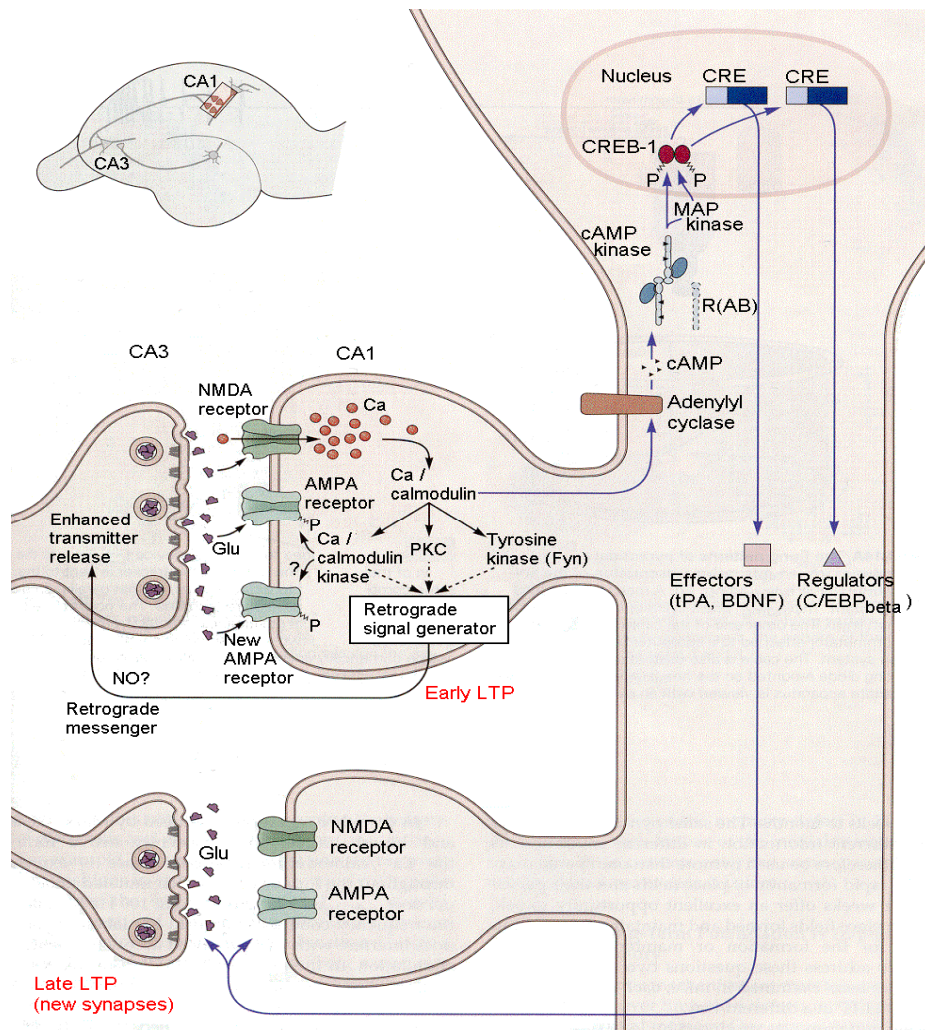
Afferent lifler HFS ile uyarıldığında, salgılanan glutamat, AMPA kanallarını açarak, membranı, NMDA reseptörlerinden Mg^{2+} iyonunun ayrılmasına yetecek kadar depolarize eder ve Ca^{2+} iyonunun hücre içine girmesini sağlar. Kalsiyum, Protein Kinaz C (PKC), kalmodulinkinaz (CaMkinaz) ve tirozinkinaz gibi kalsiyum bağımlı kinazların aktivitesini tetikler. CaMkinaz non-NMDA kanallarını fosforlar ve onların glutamat bağlama duyarlılığını artırır. Ayrıca bir retrograd haberci sentezlenir ve bu presinaptik terminale daha fazla transmitter maddenin serbestlenmesini sağlamak üzere gönderilir. Tüm bu olaylar Şekil 2.4'de gösterilmektedir.



Şekil 2.4. Uzun Erimli Güçlenmenin İndüksiyonu Sırasında Oluşan Moleküler Olaylar

2.2.3. UEG'nin Geç Döneminden Sorumlu Moleküler Yolaklar

UEG'nin geç fazında (Şekil 2.5) ise, yükselen hücre içine giren Ca iyon seviyesi, Ca-kalmodulin bağımlı kinazı (CaMK) ve adenilsiklazı aktive eder. Adenilsiklaz, ATP'yi cAMP'ye çeviren enzimdir ve böylece cAMP bağımlı protein kinaz (PKA) aktive olur. PKA üzerinden başlayan yeni protein sentezi süreci, yeni sinapsların oluşumuna neden olacak yapısal değişiklikleri meydana getirir. Yeni sinaps yapımının uzun süreli bellek oluşumu için yapısal bir zemin teşkil ettiği düşünülür.



Şekil 2.5. Uzun Erimli Güçlenmenin İdamesini Sağlayan Moleküler Yolaklar ve Yeni Sinaps Oluşumu

Mediyal perforan yolda oluşan UEG yanıtlarının, NMDA reseptörü aktivasyonunu (24, 28, 29) cAMP seviyesinde artışı (26, 30-32) β -adrenerjik reseptörü aktivasyonunu (26, 30-32) protein

kinaz A (33, 34) ve C aktivasyonunu (35) tirozin 19 kinaz reseptörü aktivasyonunu (36)ve Ras-MAPK sinyal yolağını (37) gerektirdiği gösterilmiştir.

2.2.4.UEG'nin Oluşumunda Gen Ekspresyonu

Transkripsiyon faktörü ya da diziye-özel DNA bağlanma faktörü, DNA'nın belirli bir dizisine bağlanarak genetik bilginin DNA'dan mRNA'ya akışını (transkripsiyon, okuma) kontrol eden proteinlerdir. Bu proteinler fonksiyonlarını tek başlarına yapabildikleri gibi RNA-polimeraz enziminin aktivatörleri veya resetörleri ile birlikte de yapabilirler. cAMP yanıt elementi gibi Transkripsiyon faktörlerinin aktive ettiği gen ekspresyonu kalıpları UEG'nin uzun dönemli olmasını temin eder. Bu mekanizmalar uzun dönem sinaptik plastisite ve uzun erimli güçlenme oluşumunun altında yatan moleküler temellerdir.

2.3.HİPOKAMPÜS

Hipokampus beynin mediyal temporal lobunda, korteksin ucunda yer alan, limbik sisteme ait bir yapıdır. İnsanlar ve diğer memelilerde, beynin içinde her iki yanında simetrik olarak yer alan iki hipokampus bulunur. İnsanlarda kıvrımlı bir şekle sahip olup anatomik olarak bir deniz atını andırırlar. Amigdala nükleusla birlikte, öğrenme ve bellek süreçlerinde en önemli rolü oynayan limbik yapılardır ama hipokampus mekansal ve deklaratif öğrenmede, amigdala duygusal bildirimde etkilidir (38, 39)

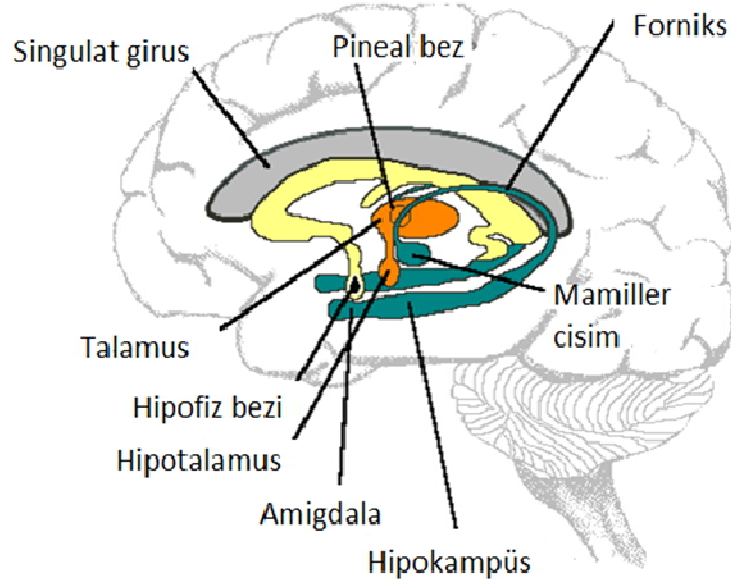
2.3.1. Hipokampusün İşlevsel Anatomisi

2.3.1.1. Hipokampus Anatomisi

Temporal lobun bir parçası olup, kısa süreli belleğin şekillenmesinde gereklidir. (40)

Koronal kesitlerde C harfi şeklinde görülen hipokampus filogenetik olarak beynin en eski bölümlerinden biridir. Ventriküle bakan yüzü konveks, hemisferin alt kısmına bakan yüzü konkav şekilli olup deniz atına benzerliğinden ötürü hipokampus adını almış olmakla birlikte dış yüzü koç boynuzuna benzediğinden dolayı da bir zamanlar Cornu Ammonis adı ile de anılmıştır (41).

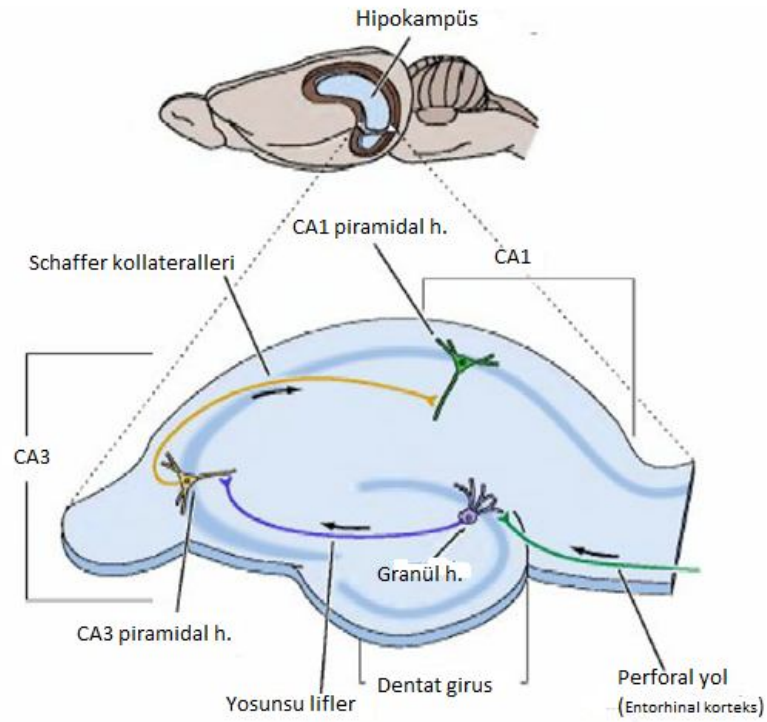
Korteks kısmı ventrikulus lateralis'in *cornuinferius*' unun tabanında yer alır, alt mediale doğru *subiculum* ve *gyrusparahippocampalis* ile devam eder . (42)



Şekil 2.6. İnsan beyinde hipokampüsün yerleşimi (40)

Hipokampüs bütünüyle yapısal olarak adını verdiği formasyonun sınırları içinde bulunmaktadır. Hipokampal formasyon terimi; birbirinden farklı altı ayrı anatomik bölgeyi kapsamaktadır.

Bu bölgeler; *gyrusdentatus*, *cornuammonis* 1, 2, 3. alanları (CA1,CA2,CA3) ile asıl hipokampus (*hippocampusproper*), *subiculum*, *presubiculum*, *parasubiculum* ve *enthorhinal* korteksten oluşur. *Entorhinal* korteks, *gyrusdentatus*' a giden liflerini perforan yol ile tek taraflı verirken, *gyrusdentatus* yosunsu lifleri ile CA3 bölgesine projekte olmakta, CA3 lifleri CA1'e; CA1 lifleri de *subiculum*'a uzanmaktadır (43).



Şekil 2.7: Hipokampal formasyonun bağlantıları. (44)

Cornu Ammonis'in baş harflerini temsilen CA olarak ifade edilir, hücre yapısındaki değişikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara ayrılmıştır. CA3 ve CA2 alanları geniş hücreli regioinferior' a, CA1 alanı ise regiosüperior'a uzanmaktadır. CA2 alanı; CA3 ve CA1 alanları arasına yerleşmiş dar bir bölge olup CA3 alanı gibi büyük gövdeli hücrelere sahip, CA1 alanındaki hücreler gibi mossy lif girdilerinden yoksundur (43).

Hipokampüs temelde üç tabakadan oluşur. Bunlar; stratum poliforme, stratum piramidale ve stratum molekulare olarak adlandırılır. Esas tabakalardaki hücrelerin dendrit ve aksonlarının farklı şekilde düzenlenmesiyle birçok sekonder tabaka da oluşmuştur (45).

Hipokampüsü meydana getiren tabakalar şunlardır;

1. Stratum oriens
2. Stratum piramidale
3. Stratum radiatum
4. Stratum lakunozum
5. Stratum molekulare

2.3.1.2.Hippokampüsün Nöronal Yapısı

Hippokampüs arkikorteksten gelişen bir yapı olduğu için, evrimsel olarak en son gelişen serebral kortekse (neokorteks) göre daha basit bir yapıya sahiptir. Hippokampüste esas olarak 2 tip nöron bulunur: temel nöronlar (piramidal hücreler) ve intrinsik nöronlar (polimorfik hücreler ve basket hücreleri). Piramidal nöronlar piramidal tabakada bulunurlar. Bunlar hippokampüsün en önemli nöronları olup hippokampüsün efferent impulslarını oluşturan uzun aksonlu nöronlardır. Piramidal hücreler oldukça yoğun ve zengin dendritlere sahiptir. Aksonları ventrikül yüzeyine doğru yönelmiştir ve burada aksonların oluşturduğu beyaz cevher tabakasına *alveus* ismi verilir. İnsanda her bir hippokampüste 1,2 milyon piramidal hücre olduğu tahmin edilmektedir (46-48).

Intrinsik nöronların aksonları ise hippokampüs içinde kalmaktadır. Dendritlerinin oldukça düzensiz ve farklı şekillerde olması nedeniyle bu nöronlara polimorfik hücreler de denmiştir. Aksonları piramidal hücre dendritleri ile birleşerek basket formasyonu oluşturduğundan, basket hücresi olarak anılırlar. Bunlar inhibitör (GABAerjik) nöronlar olup piramidal hücrelerin aktivitelerini kontrol ederler. İnsan hipokampüsünde ne kadar sayıda bulundukları bilinmemektedir. Ancak 200–500 piramidal hücrenin bir basket hücre ile bağlantısı olduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla intrinsik hücrelerin temel hücrelere oranla oldukça az sayıda bulunduğu inanılmaktadır (46-48).

Dentat girusun (DG) esas hücreleri ise granül hücreleridir. Bu hücrelerin somaları ortadaki granül hücre tabakasında bulunur (Şekil 2.7). Bu hücrelerin aksonları yosunsu lif denen uzantıları oluşturur ve CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin aksonlarının bazalinde, St. radiatumda sonlanırlar. Granül hücre tabakasının diğer önemli bileşeni dentat sepet hücreleridir, bunlar granül hücre gövdelerinde sonlanan GABAerjik lifleri verirler.

Granül hücre tabakasının üstünde moleküler tabaka yer alır ve burada entorinal korteksten gelen perforan yol aksonları granül hücrelerle sinaps yapar (49).

2.3.1.3.Papez Devresi

İlk olarak Amerikalı nöroanatomist James Papez, 1937’de yayınlanan “Emosyonun Mekanizması İçin Bir Öneri” isimli makalesinde hippokampüsten başlayıp yine hippokampüste sonlanan bir “kapalı devre” den söz etmiştir (50).

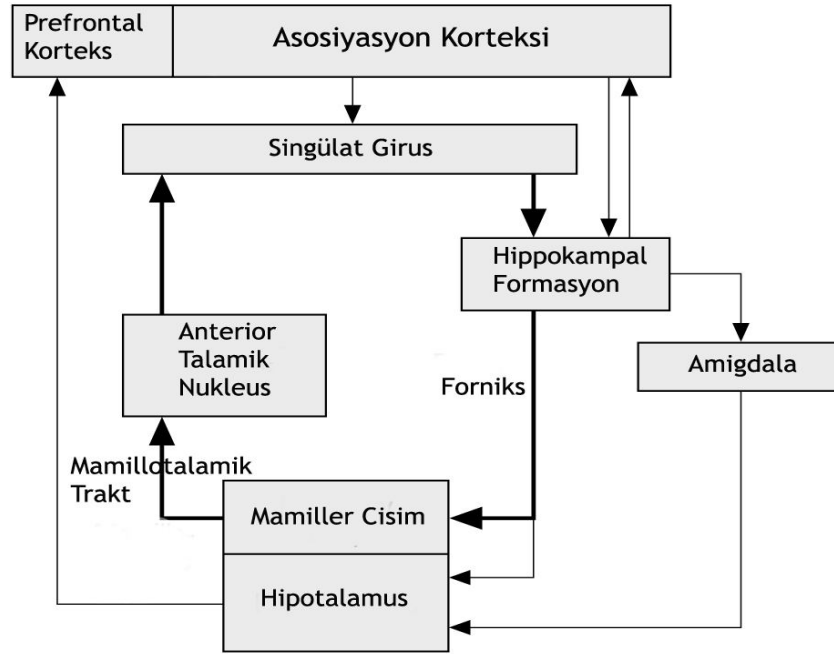
Daha sonraları bu kapalı devre ilk araştırmacının ismiyle anılmaya başlanmış ve “Papez Devresi” ismiyle günümüze dek gelmiştir. Papez devresi limbik sistem içerisinde bir alt birimdir ve limbik sistem Papez devresine göre çok daha geniş bir alanı temsil eder. Papez devresinde; hippocampüsten kaynaklanan efferent impulslar forniks aracılığı ile mamiller cisme ve oradan da mamillo talamik trakt ile anterior talamik nukleusa ulaşır. Anterior talamik nukleustan talamo singülat lifler ile singülat girusa ve oradan da entorinal kortekse aktarılıp entorinal korteks ile hippocampus arasındaki afferent lifler (perforan yollar) aracılığı ile impuls sonuçta hippocampüse geri döner ve devre tamamlanmış olur (Şekil 2.8). Görüldüğü gibi Papez tarafından tanımlanan ilk döngü içinde amigdala yer almamaktadır. Amigdala, 1949’da Paul MacLean tarafından Papez devresine dahil etmiştir (51).

Sonraki yıllarda Papez devresi bazı araştırmacılar tarafından geliştirilerek orbito frontal korteks ve hipotalamusun bazı bölümleri de devreye dahil edilmiştir (52).

Bu devrenin herhangi bir noktasındaki hasar, nöbetle sonuçlanacak elektriksel bir aktiviteyi başlatabilmektedir. Hasarın kendisi nöbete neden olduğu gibi yoğun ve tekrarlayıcı nöbetler de hasara neden olabilmektedir. Bu anormal elektriksel uyarım, tıpkı kapalı bir elektrik devresinde olduğu gibi tüm devreyi dolaşmakta ve sadece kaynaklandığı bölgede değil devrenin diğer uzak yapılarında da hasara neden olabilmektedir.

Bu etkilenme şiddetli olduğunda MR görüntüleme ile saptanabilir hale gelmekte ve kendini sinyal artışı, ödem ve kronik dönemde atrofi şeklinde göstermektedir (53).

Tüm bu fonksiyonel-anatomik olaylar “eksitoksisite hasarı” veya “nöbetle indüklenen beyin hasarı” olarak adlandırılır. Eksitoksisite hasarı bazen Papez devresinin de dışına taşarak aynı tarafta serebral hemiatrofiye, hatta karşı tarafta serebellar hemiatrofiye kadar ilerleyebilir (54).



Şekil 2.8. Papez devresinin şematik görünümü.

2.3.2. Hipokampusün Fizyolojisi

Hipokampus, öğrenme ve bellekle ilgili geniş bir limbik yapıdır (55). Hipokampus diğer beyin bölgelerinden bilgiyi alır, yeni otobiyografik belleği şekillendirir, bu prosesler gerçekleştiikten sonra piramidal CA1 hücreleri ile neokortekse geri gönderir (56). Piramidal hücreler olarak bilinen nöronları içeren hipokampusün CA1 hücreleri aracılığı ile beynin diğer kısımlarıyla haberleşmeyi sağlar (56).

Limbik sistemin bir parçası olan hipokampusün yeni bilgilerin depolanma kapasitesini ifade eden kısa süreli bellek ile ilgili olduğu bilinmektedir (41, 57). Yapılan son çalışmalarda hipokampusün bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılması aşamasında da oldukça önemli olduğunu göstermiştir (42). Sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel bellek ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermektedir (42). Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipokampusün spesifik bellek kategorilerinin oluşmasıyla ilişkili olduğu ve uzamsal belleğin gelişmesinin hipokampusün bütünlüğüne bağlı olduğu gösterilmiştir (40).

Hipokampusün; serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum, mamiller cisimcikler ile indirekt bağlantılarının tümü hipokampal formasyon adını alır. Görme, işitme, koku, dokunma, iç organ duyuları gibi her türlü duyuşsal uyarı küçük bir alanda dahi olsa,

hipokampusu aktive eder. Hipokampus özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks ile ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller göndererek gelen duyuşal sinyalleri farklı amaçlar için uygun davranış reaksiyonları içerisinde geçiren ek bir kanal ödevi görür (40). Öğrenme sırasında meydana gelen uzun erimli güçlenme (UEG) hipokampal döngüdeki değişikliklerin bir modeli olup, öğrenme değildir (40). UEG iki sinir hücresi arasındaki bağların uzun süreli olarak güçlendirilmesidir. Yaşayan hücrelerde UEG doğal olarak meydana gelir ve protein kinazlar, fosfotazlar, gen ekspresyonu ve yüksek sinaptik plastisitede büyük ölçüde rol oynar (58, 59). Moleküler bir yol olan UEG sinaptik olayların gelişmesi için biyokimyasal mekanizmaları başlatır. UEG'nin anahtarı olan NMDA reseptörleri post sinaptik hücre membranlarında oluşup glutamat nörotransmitterlerini bağlar. NMDA reseptörleri hücre membranında ki küçük kanallar olup Ca iyonlarının nöron içerisine girişini kontrol ederler. NMDA Hipokampusun ön bölgesinde östradiolü konsantre eden nöronların saptanması, sıçan beyninde hipokampusun uyarılması sonucunda ovulasyonda inhibisyonun oluşması, forniks kesildiğinde ACTH salımının bozulması; hipokampusun endokrin fonksiyonlarının da üzerinde durulmasına neden olmuştur (41).

2.3.2.1.Hipokampusun Bellek İşlevindeki Rolü

Hipokampus (özellikle piramidal hücreler olarak bilinen nöronları içeren CA1 hücreleri) beynin diğer bölgeleriyle haberleşmeyi sağlar, özellikle neokortekste lokalize olan bilgileri alır, yeni otobiyografik belleği şekillendirir, neokorteksse geri gönderir (56). NMDA, AMPA ve metabotropikglutamat reseptörlerinin aktivasyonu, NMDA1 seviyesinin kısa süreli artışı ve GluR1 seviyesinin uzun süreli artışı gibi hipokampüste meydana gelen biyokimyasal olaylar belleğin şekillenmesinde oldukça önemlidir (60). Belleğin oluşturulmasında hipokampüste UEG'nin kodlanması da etkilidir (61). Belleğin yapılanması sırasında beynin birçok bölgesi (frontal, parietal, oksipital ve temporal loplara, hipokampus ve limbik sistemin diğer yapıları arasındaki nöronal ağlar) kendiliğinden aktive olur ve bu süreç milisaniyeler içerisinde gerçekleşir (15).

2.3.2.2.Hipokampusun Elektrofizyolojisi

Hipokampal formasyonun tüm nöron ve internöronları, kronik elektrot yerleştirilmiş serbestçe hareket edebilen deney hayvanlarında kaydedilebilen bir elektriksel aktivite gösterir. Böyle bir kayıta hipokampüse yerleştirilmiş olan elektrodun etrafındaki nöron

topluluğunun ortak aktivitesinden doğan ekstrasellüler akımlar, Yerel Alan Potansiyeli (YAP) denilen bir potansiyel değişiminin kaydına neden olur (62)

Sıçan hipokampusünden kaydedilen YAP'leri, ritmik ve ritmik olmayan iki çeşit aktivite gösterir. Ritmik aktivite delta (1-4 Hz), teta (5-12 Hz), gama (30-100 Hz) ve dalga (100-200 Hz) frekans bantları olarak 4'e ayrılabilir. Bu tür ritmik aktiviteler, nöronal popülasyonun senkronize periyodik aktivitesinden ve hipokampal formasyonun afferent girdilerinden meydana gelir. Bunun aksine, ritmik olmayan aktivite hipokampal nöronların periyodik olmayan aktivitesinden kaynaklanır.

Ritmik olmayan küçük ve büyük genlikli aktivite (SIA ve LIA) olarak adlandırılan iki tipi vardır. Ritmik olmayan aktivite genellikle delta dalga aktivitesi gibi, pasif ya da tamamlayıcı davranışsal durumlar ile ilişkilidir. Bunun aksine, teta, beta ve gama aktiviteleri hareketli ve aktif davranışlar ile ilişkilidir (62). Teta aktivitesi, Piramidal ve Granül hücre sinapslarının potansiyasyonunu ya da depotansiyasyon gücünü değiştirmesi nedeni ile özellikle önemlidir (63). Sinaptik etkinliğin saatlerden günlere uzanan sürelerde güçlenmesi şeklinde tanımlanabilen ve hipokampal sinapsların en önemli özelliği olan Uzun Erimli Güçlenme (UEG) (23)in vitro koşullarda teta frekansında uyaranlarla indüklenebilir (63).

Yüksek frekanslı uyarı, teta aktivitesini oluşturan dalganın zirvesi ile senkronize olursa, en belirgin şekilde ortaya çıkar; teta bandının çukuru ile senkronize olursa UEG meydana gelmez hatta sinaptik etkinlik azalır (64-66).

2.4.STRES

2.4.1. Tanım ve Fizyolojisi

Stres kişinin çevreye veya bir uyarana verdiği yanıttır. İlk olarak Selye tarafından stres, "bireyin çeşitli çevresel uyaranlara karşı gösterdiği tepki" olarak tanımlanmıştır.

Merkezi sinir sistemi, (beyin ve omurilik) vücudun stresle ilişkili mekanizmalarında önemli bir rol oynar. Aynı zamanda, merkezi sinir sistemi vücudun endokrin sistemi ile birlikte çalışır.

Merkezi sinir sisteminin bir dalı olan sempatik sinir sistemi, vücudun fizyolojik fonksiyonlarını düzenlenmesi ve bir organizmanın çevre ile daha uyumlu hale gelmesi sırasında esas olarak aktif hale gelir.

Biyolojik nöroanatomi ve nörokimyasalların stres ile ilişkisi şu şekildedir.

Beyin algılama ve strese yanıt olarak vücutta önemli bir rol oynar. Beynin bölümlerinin stresli bir durum karşısında bilgi taşıyan ağların beyinde nasıl çalıştığını anlamak, stresin ve olumsuz sonuçlarının nöral iletişim bozukluğunun esas sebebinin nasıl olduğunu açıklanmasına yardım eder. Strese cevap yollarında önemli ve kilit rol oynayan beyin yapıları; hipotalamus, amigdala, hipokampus, locus coeruleus, rafe nukleusu, nörotransmitterler ise; hipofiz ve adrenal bezlerdir.

Bir stres yanıtı süresince hipotalamus, strese cevap yolunu düzenleyen ve hipofiz bezini uyaran kortikosteron salgılatıcı hormon olarak adlandırılan çeşitli hormonları salgılar.

Duyguların işleyişinde rol aldığı düşünülen amigdalanın korku ve kaygı hisleri söz konusu olduğunda strese yanıt veren mekanizmayla ilişkili olduğu görülmüştür.

Stres sırasında, hipokampus, öncelikli belleğin geliştirilmesi, bastırılması hatta bağımsız bir stres yanıtı üreten bilişsel süreç içinde oldukça önemlidir. Hipokampus aynı zamanda kronik stresin getirdiği zararlara duyarlı olan beyin bir bölümüdür.

Locus coeruleus, strese savaş ya da kaçış cevabı veren sempatik sinir sisteminin içinde önemli rol oynayan bir yapıdır. Rafe çekirdeği, stres, depresyon ve anksiyete ile ilişkili, özellikle ruhsal durumun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan serotonin sentezinin ana yeridir. Hipofiz bezi, hipotalamus altında, beyin bölgesinin tabanında bulunan küçük bir organdır. Bu bez homeostasisin düzenlenmesinde önemli rol oynayan çeşitli hormonları salgılar.

Adrenal bez, stres yanıtı sırasında kan akışı içine salınır ve stres hormonlarının sentezinden sorumlu böbreküstü bezinde bulunan, endokrin sisteminin önemli bir organıdır. Stres hormonu olan kortizolün salınımını sağlar.

Stres tepkisi sırasında merkezi sinir sistemi içinde locus coeruleus ek olarak norepinefrin nörotransmitter olarak, böbrek üstü bezinden ise norepinefrin, endokrin sistem içinde bir hormon olarak kana salınır.

2.4.2. Stres Hormonları

Dopamin, nörotransmitter bir amin olan dopamin serbest sinir uçlarında bulunmaktadır. (67) *Noradrenalin*, Stres durumlarında adrenalin ile birlikte kanda serbest yağ asidi

miktarının arttırılması, kas yorgunluğunun azalması ve kasılma gücünün artırılması, ter, gözyaşı ve tükürük bezi salgılarının artırılması gibi etki sağlar. (67, 68). *ACTH* kan yoluyla böbrek üstü bezlerden kortizol salınımını arttırır. *Kortizol*, Böbrek üstü bezi korteksinde 30'dan fazla steroid yapıda hormon salınmaktadır. Bunlardan en önemlileri kortizol, aldesteron ve kortikosterondur. Kortizol'ün böbrek üstü bezi korteksinden salınmasını hipofiz bezinden salınan ACTH kontrol eder. Vücudun dışından gelen uyarılar yüksek sinir merkezlerince işlenerek hipotalamusa gönderilir. Hipotalamustan kortikotropik hormon saldıracı faktör (*ACTH*) salınır. Kan yoluyla hipofiz bezine gelen CRF, hipofiz ön lobundan kan dolaşımına ACTH salınmasını sağlar. Dolaşım kanıyla böbrek üstü bezi korteksine gelen ACTH; buradan kortizol sentez ve salınımını uyarır (67, 69, 70).

Estrojenler, Kadınlarda estrojenik etkiden sorumludur. *Progesteron*, esas olarak menstrüel siklusun ikinci yarısında corpus luteum'dan salgılanır. Corpusluteumda progesteronun sentez ve sekresyonuna LH'nin etkisi, G proteinine bağlı membran reseptör sinyal iletim yolu ile gerçekleşir. Bu da adenilat siklaz stimülasyonu aracılığı ile cAMP oluşumunu artırır. *Testosteron*, androjen grubundan bir steroid hormondur. Testosteron birincil olarak, erkeklerde testisler, dişilerde yumurtalıklarda üretilir. Çok az bir oranda da böbreküstü bezlerinden salgılanır. Erkek cinsiyet hormonudur ve bir anabolik steroiddir.

2.4.3. Kronik Stres ve Cinsiyet

Stres, çeşitli açılardan ele alınarak incelenen ve çok sayıda sosyal ve demografik faktörlerle ilişkisi araştırılan bir konudur. Stres ile olası bağlantısı incelenen önemli demografik faktörlerden bir tanesi de cinsiyettir. Kadın ve erkeklerin stres konusundaki olası farklarını araştıran çalışmalarda, farklı stres ölçümlerinin alındığı görülmektedir. Bu stres ölçümlerini kullanarak stres ve cinsiyet konusunu araştıran çalışmalarda, birbirlerinden farklı ve bazen birbirleriyle çelişkili bulgulara ulaşıldığı görülmektedir.

Kronik stresin fiziksel belirti ölçümlerinin kullanıldığı bir araştırma, ülkemizde yürütülmüştür. Şahin ve Durak Batıgün (1997) tarafından sağlık personeli örneklemini üzerinde yapılan bu çalışmada, kadınların, çeşitli beden sistemleri (kas, parasempatik, sempatik, endokrin ve bağışıklık sistemi) dahilinde olan fiziksel stres belirtilerine, erkeklerden anlamlı düzeyde daha fazla sahip oldukları bulgusu elde edilmiştir. Benzer

şekilde kadınların erkeklere oranla daha yüksek yaygınlıkta depresyon belirtilerine (71, 72) ve anksiyete düzeylerine sahip olduklarına dair bulgular vardır (73).

Bu çalışmaların yanı sıra, ilgili yazında, kronik stresin psikolojik belirtileri açısından cinsiyetler arasında anlamlı farkın gözlenmediği çalışmalara rastlamak da mümkündür. (74-76).

Akut ve kronik stres tepkileri ilk olarak uyarıcı/olay (stresör) ile karşılaşma ile başlar ve sonrasında zihinsel değerlendirme ve duygusal uyarılma ve son olarak da fizyolojik değişimler gelir. Poltavski ve Ferraro (2003) tarafından yapılan araştırmaya göre, kadın ve erkek öğrenciler, aynı olayların farklı değerlendirmelerine sahip olabilmektedir. Araştırmada kadınların, aynı yaşam olayları karşısında erkeklerden yüksek düzeyde stres deneyimledikleri sonucuna varılmıştır.

Stres için önemli aşamalardan bir diğerinin, fizyolojik değişimler olduğu bilinmektedir. Bu bedensel değişimlerin çoğu stres hormonlarının tetiklemesi ve etkisi ile gerçekleşmektedir. Stresin bu fizyolojik bileşeni, diğer bir deyişle hormonları içeren yapısı nedeniyle kadın ve erkeklerin farklı nitelikte stres deneyimledikleri iddia edilmektedir. Bazı araştırmacılar, kadın ve erkeğin farklı hormonal dengelerinden dolayı farklı şiddet ve sıklıkta stres yaşadıklarını ileri sürmektedirler. İlgili yazında, farklı hormonal yapıları nedeniyle kadınların bazı dönemlerde stres için daha yüksek risk altında olduğu düşüncesi dile getirilmektedir. Bu düşünce nedeniyle, araştırmacılar, hormon dengesinin değiştiği ergenlik, doğum sonrası veya menapoz gibi dönemlerde, kadınların fiziksel ve psikolojik stres belirtilerini incelemektedirler. Bu şekilde bir gözden geçirme çalışması Kessler (2003) tarafından yapılmıştır. Çok sayıda araştırmayı tarayan Kessler, kadınların ergenlik döneminde, erkeklerden daha yüksek olan depresyon riskine dikkat çekmekte ve bu durumda hormonal değişimlerin etkisi olabileceğini ifade etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI VE GRUPLAMA

Bu çalışma için, 16 erkek 16 dişi 2-3 aylık Wistar sıçan kullanıldı. Bütün sıçanlar Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde üretildi. Sıçanların ağırlıkları erkek sıçanlar için 130-188 dişi sıçanlar için 98 – 145 g arasında olup, musluk suyu ve standart sıçan yemi ile kısıtlama yapılmaksızın beslendi. Kontrol ve soğuk stres grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

1. Erkek kontrol grubu (n=8)
2. Dişi kontrol grubu (n=8)
3. Erkek kronik soğuk stres grubu (n=8)
4. Dişi kronik soğuk stres grubu (n=8).

Çalışmada gereksiz deney hayvanı kullanmamak ve deney hayvanlarına acı vermemek için özen gösterildi. Bu deney, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 10/08/2011 tarih ve 11/103 sayılı onay alındıktan sonra gerçekleştirildi.

3.2.STRESİN UYGULANMA SÜRESİ VE YÖNTEMİ

Soğuk stres sıçanların +4°C'de ortamda, 5 gün süreyle 2 saat tutulması ile gerçekleştirildi ve son gün ise probe denemesi yapıldı.Stres grubu sıçanlar soğuk

ortama her gün saat 10-12 arasında konuldu; bu saatlerin dışında standart ortamlarında bulunduruldu.

3.3. REKTAL SICAKLIK ÖLÇÜMÜ

Rektal sıcaklık ölçümü hayvanların rektum bölgesine yerleştirilen civalı dijital termometre ile yapıldı.

3.4. MORRİS SU TANKI TESTİ (MST)

MST testi hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek performansını ölçmekte sıklıkla kullanılan ve bu amaca yönelik özgüllüğü kabul edilmiş bir testir. Protokol, tekrarlayan denemelerle, tanka yerleştirilmiş bir platformun yerinin öğrenilmesi ve daha sonra öğrenilen yerin hatırlanması esasına dayanır.

MST testi çapı 180 cm, derinliği 60 cm olan, mavi mürekkep ile boyanmış (hayvana zarar vermeyen bir boya seçildi) su ile dolu bir havuzda yapıldı. Suyun sıcaklığı 22 ± 2 °C olacak şekilde ayarlandı ve suyun kirli olmamasına özen gösterildi. Havuz hayali iki dik kesişen çap ile 4 eşit kadrana ayrıldı ve kadranslardan birine, yüksekliği suyun 1-2 cm kadar altında olacak şekilde 10 cm çapında ağır bir kaçma platformu yerleştirildi. Bu platformun havuz içinde bütün denemelerde bütün sıçanlar için aynı yerde olmasına dikkat edildi. Platform lifli yapıda bir kumaş ile kaplanarak, sıçanın bu bölgede düşme tehlikesi yaşamadan, kendini güvende hissetmesi sağlandı (Şekil 3.1). Sıçanın platformun yerini bulmayı öğrenmesine yardımcı olmak üzere havuzun çevresinde görsel ipuçları bırakıldı.

Her sıçan, 10 dakika ara ile günde 4 kez ve ardarda 4 gün öğrenme denemelerine tabii tutuldu; 5. gün ise probe denemesi gerçekleştirildi. Öğrenme denemelerinde, hayvanlar her gün farklı bir kutuptan bırakıldı ve platformu bulması için 1 dakika beklendi. Bu süre içinde platformu bulamaması durumunda hayvan platforma yönlendirilerek, zarar vermeden platform üzerine alındı ve 15sn süresince beklemesi sağlandı. Daha sonra platform üzerinden alınıp kurulandı ve kafeslerine yerleştirildi.

Probe denemesinde ise platform kaldırıldı ve sıçanın 2 dakika süresince serbestçe yüzmesine izin verildi. Bu denemede sıçanın eskiden platformun bulunduğu kadranda diğer kadranslara göre daha fazla süre bulunması beklendi. Probe denemesi son öğrenme denemesinden 24 saat sonra yapıldı.

Tüm denemelerde tankın tamamını görececek şekilde, bir kamera tavana monte edildi ve görüntü NOLDUS izleme ve kayıt sistemine aktarıldı. Bu sistem ve uygun yazılımı kullanılarak sıçanın platforma kaçış süreleri, yüzme mesafesi, yüzme hızı ve her kadranda bulundukları süre kayıt altına alındı.



Şekil 3.1.Morris su tankı

3.5.ELEKTROFİZYOLOJİSİ

3.5.1.Uyarı ve Kayıt

Probe denemesinden 1 saat sonra, sıçanlar üretan (1,2 g/kg, ip) ile anestezi edildi ve sonra stereotaksik çatıya (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA) yerleştirildi. Cerrahi prensiplere uygun olarak yapılan sağ kranyotomiden sonra bir bipolar elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 µm çaplı, ucu dışında izole edilmiş) vasıtasıyla medyal perforan yol (bregmaya göre mm; AP: -8.0, ML: 4.2) uyarıldı. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA,) bağlandı.

Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan Borosilikatekapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, SutterInstrumentCo, USA) ile hazırlanan ve içi 3M NaCl ile doldurulan cam mikropipet (uç direnci 2–10 M Ω) dentatgirusun hilusuna (bregmaya göre mm: AP: -3.5, ML: 2.15) yerleştirildi. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına kondu ve referans elektrot olarak kullanıldı. Kayıt elektrodunun içine yerleştirilen klorlanmış bir gümüş tel ve referans elektrodu bir head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kısaç yükseltecine (VCC600, Physiological Instruments) bağlandı. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklandı. Deney sisteminin bir fotoğrafı Şekil 3.2’de gösterilmiştir.

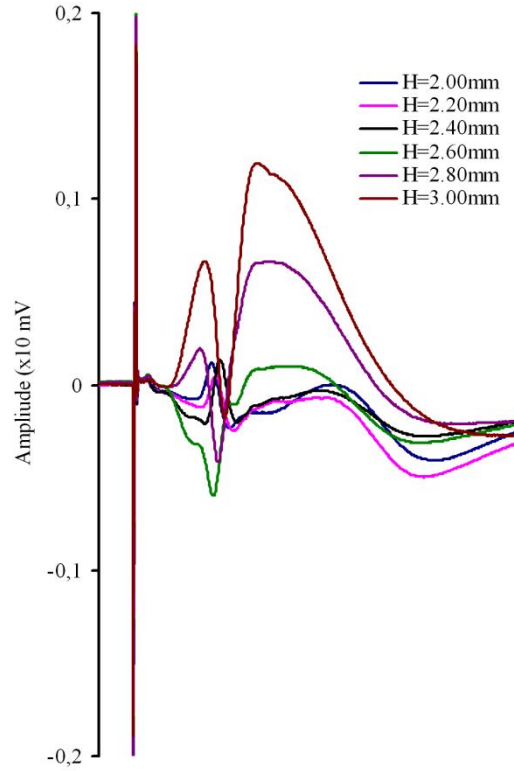


Şekil 3.2.Deney sisteminin bir fotoğrafı

3.5.2. Tipik Elektriksel Yanıtın Elde Edilmesi

Hem uyarıcı hem de kayıt elektrodu, pozitif yönlü bir sapmayı (EPSP) takip eden negatif yönlü bir sapma (PS) elde edilene kadar derin yapılara indirildi. Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0,1 mm artırarak en büyük cevabın eldesi sağlandı. Bütün deneyler sonucu ortalama elektrot

derinlikleri uyarıcı elektrot için 2,66 mm kayıt elektodu için 2,55 mm idi. Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivite, Şekil 3.3.'de görülmektedir.



Şekil 3.3. Tipik kaydın eldesi sırasında örnek bir deneyde kaydedilen elektrik aktivite

3.5.3. Veri Kazanımı ve Uyarım

Veri kazanımı ve uyarım işleminin kontrolü “Scope” yazılımı (ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) ile yapıldı. Tek fazlı 10 V 0,175-ms süreli palslar A/D çevirici (Powerlab/8SP, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) vasıtasıyla oluşturuldu ve uyarı izolatörünün tetiklenmesinde kullanıldı. Kaydedilen biyolojik sinyaller 0.1-10 kHz band-genişliğinde bir yükselticide 1000x kez yükseltildi. Aktivite 20 ms için 40 kHz hızında çevirim-içi olarak rakamsallaştırıldı.

3.5.4. Girdi-Çıktı Eğrileri “Input – Output (I/O) Curve”

Elektrotların yerleştirilmesinden 15 dakika sonra 175 μ s süreli tek-fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilerek I/O eğrileri elde edildi. Bu sırada akım şiddeti 0,1

mA'den 1,5 mA'e kadar 0,2 mA adımlarla artırıldı. Her akım şiddeti için kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendi. En yüksek PS genliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyarı şiddeti olarak belirlendi ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanıldı.

3.5.5.Uzun Erimli Güçlenme

Test uyarı ile 30 sn'de bir uyarı verilerek 15 dakika süren bazal kayıt alındı. Bazal kaydın ardından 5'er dakika ara 100 Hz frekansında 1 sn süren yüksek frekanslı uyarım (YFU) ile UEG indüklendi. Son HFS uyarımını takiben toplam 90 dakika olacak şekilde 30 sn'de bir test uyarı ile uyarıma devam edildi.

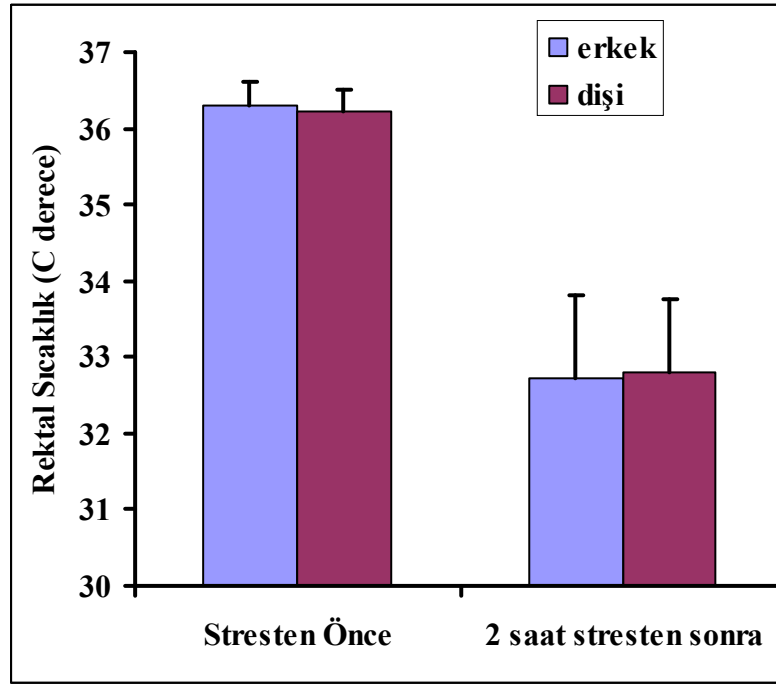
3.5.6.Veri Analizi ve İstatistik

EPSP dalgasının eğimi, dalga başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20–80 arasında hesaplandı. PS genliği ilk pozitif yükseltiden sonraki negatif yükselti arasındaki farktan hesaplandı. Başlangıçtaki 15 dakikalık sürede tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinden oluşan ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edildi; YFU sonrasındaki her EPSP ve PS bunun yüzdesi cinsinden hesaplandı. UEG'nin indüksiyonu için YFU sırasında oluşan eğim ve genliklerin; idame dönemi için ise son YFU'dan deney sonuna kadarlık bölümde oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alındı. İstatistik karşılaştırmalar için, uygun olduklarında Mann-Whitney U testi, unpaired Student-t-testi ve Tek Yollu ANOVA testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçildi.

4. BULGULAR

4.1 SOĞUK STRESİN REKTAL SICAKLIĞA ETKİSİ

Soğuk stresin, her iki cinsiyette de benzer toplam vücut tepkisi oluşturup oluşturmadığını değerlendirmek için 2 saat soğuk strese maruz bırakılan sıçanlarda, stres öncesinde ve sonrasında rektal sıcaklık ölçüldü. Stres öncesinde ölçülen rektal sıcaklık erkek ve dişi sıçanlarda sırasıyla $36,3\pm0,31^{\circ}\text{C}$ ve $36,21\pm0,29^{\circ}\text{C}$ idi. 2 saatlik soğuğa maruz bıraktıktan sonra erkek sıçanların sıcaklıkları $32,73\pm1,07^{\circ}\text{C}$ ve dişilerinki de $32,79\pm0,97^{\circ}\text{C}$ ye düştü. Stres öncesi ve sonrası değerler t testi ile karşılaştırıldığında bu düşüşün anlamlı olduğu; cinsiyetler arasında ise bir fark bulunmadığı görüldü. Böylece soğuk stresin her iki cinste de aynı şiddette etkili olduğu görüldü.



Şekil 4.1. Soğuk stresin erkek ve dişi sıçanlarda rektal sıcaklığa etkisi

4.2. DAVRANIŞ ÖLÇÜMLERİ

Morris su tankında öğrenme ve bellek performansları değerlendirilen bütün gruplar kaçma süreleri, yüzme mesafeleri ve platforma olan ortalama uzaklıkları dikkate alındığında, platformun yerini bulmayı başarılı bir şekilde öğrenmişlerdir. (sırasıyla gün etkisi: $F_{3,525}=70,336$; 78,515; 78,938; $P<0.001$). Yüzme hızının öğrenme denemeleri boyunca değişimi ise anlamlı bulunmamıştır ($F_{3,525}=1,729$; $P>0.05$).

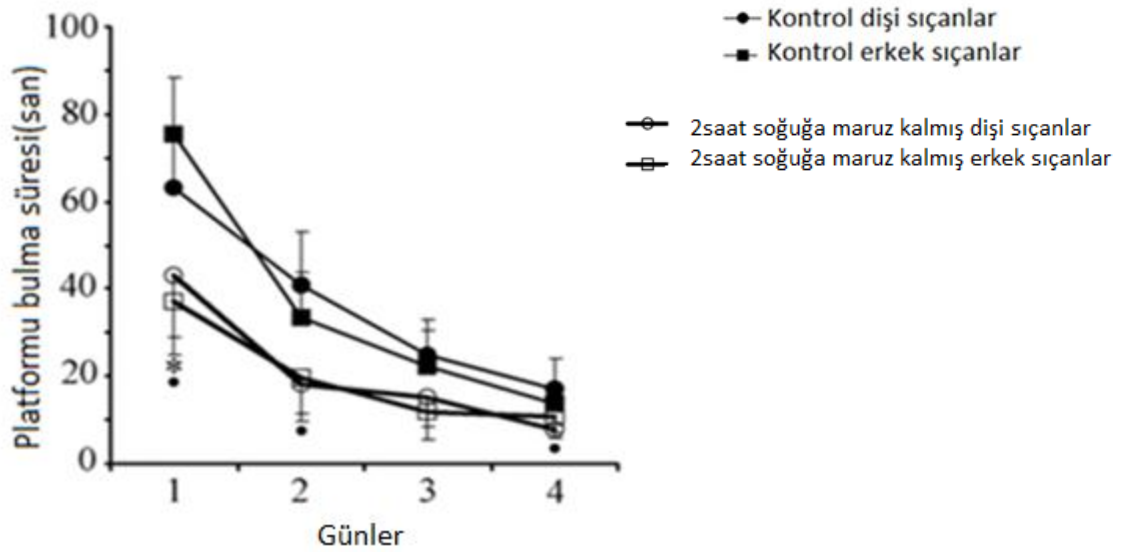
4.3. SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN KAÇIŞ SÜRESİNE ETKİSİ

Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında kaçma süresi değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Kaçma süresi, soğuk uygulamadan anlamlı düzeyde etkilenmiştir ($F_{1,172}=33,662$, $P<0,001$). İkili grup karşılaştırmalarında platformun yerini, soğuk strese maruz bırakılmış erkek sıçanlar platformu, 1. ve 2. gün; dişi sıçanlar ise 4. gün kendi kontrolünden anlamlı derecede daha kısa sürede buldular ($P < 0,001$). Her iki grubun cinsiyetleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.1. Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında kaçma süresi değerleri (saniye).

	1nci gün	2nci gün	3ncü gün	4üncü gün
Kontrol grubu erkek	75,4±13,1	33,6±10,2	22,4±8,0	13,7±3,0
Stres grubu erkek	37,3±12,5*	19,7±8,0*	11,9±6,2	11,0±3,7
Kontrol grubu dişi	63,2±13,2	40,9±12,2	25,0±8,0	17,2±7,0
Stres grubu dişi	43,0±13,9	18,2±8,4	15,1±6,4	8,0±2,1*

*Kontrol grubundan anlamlı farklılık.



Şekil 4.2. Kontrol grubu ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performansları

İncelenen kaçış süresi parametresi, soğuk stres uygulanan erkek sıçanlarda performansın daha iyi olduğunu gösterse de bu parametre yüzme hızından etkilendiği için, yüzme hızı verileri ile birlikte incelenmesi uygun olur.

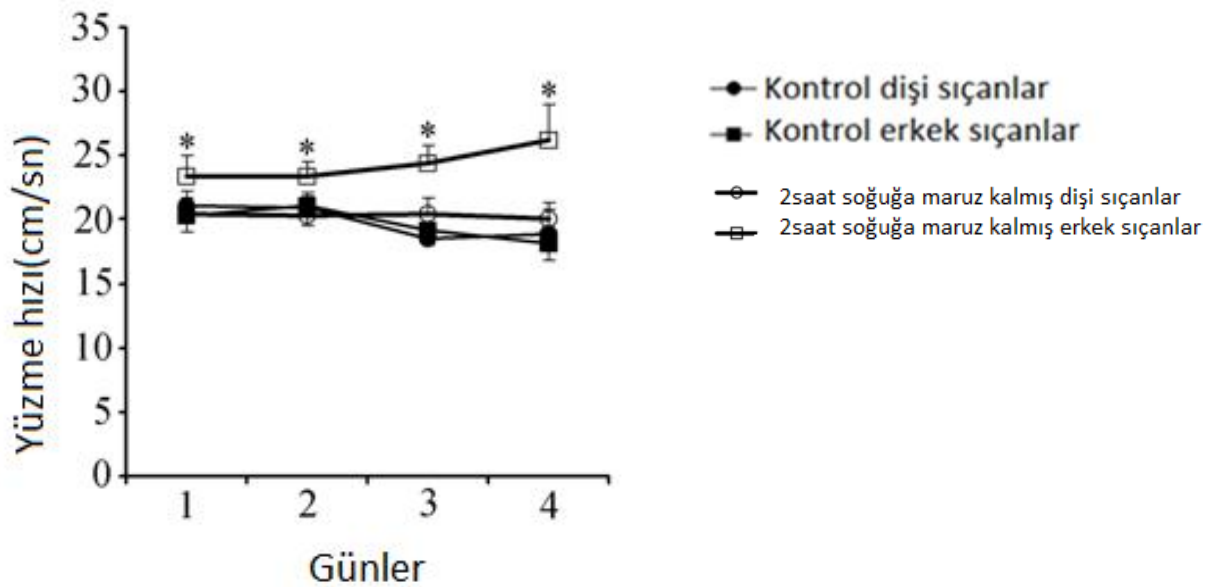
4.4.SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN YÜZME HIZINA ETKİSİ

Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında yüzme hızı süresi değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Yüzme hızı parametresi soğuk uygulamadan ($F_{s1,172}= 30.026$; $P_s<0.001$), cinsiyetten ($F_{1,172}=17.340$; $P=0.001$) ve soğuk uygulama x cinsiyet etkileşiminden ($F_{1,172}=20.786$; $P=0.001$) anlamlı düzeyde etkilenmiştir. Soğuk stres uygulanan sıçanlar, hem kendi kontrollerinden hem de diğer iki gruptan bütün deneme günlerinde anlamlı derecede daha hızlı yüzmüşlerdir.

Tablo 4.2. Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında yüzme hızı süresi (cm/sn) değerleri.

	1nci gün	2nci gün	3ncü gün	4üncü gün
Kontrol grubu erkek	20,3±1,2	21,1±1,5	19,2±1,2	18,2±1,4
Stres grubu erkek	23,4±1,6*	23,4±1,2*	24,4±1,3*	26,2±2,8*
Kontrol grubu dişi	21,1±1,0	21,0±1,1	18,5±1,2	18,9±1,8
Stres grubu dişi	20,4±1,3	20,3±1,6	20,4±1,3	20,1±1,3

*Diğer grubundan anlamlı farklılık.



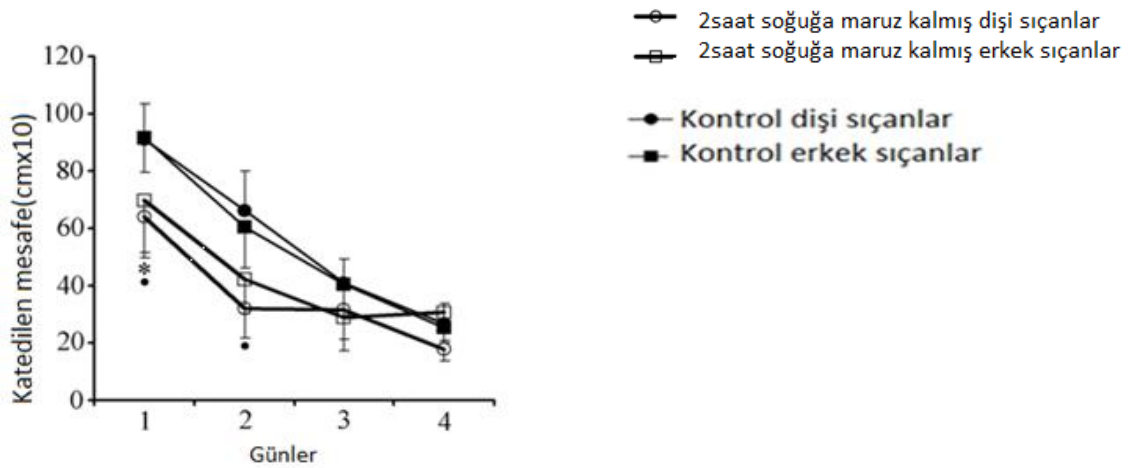
Şekil 4.3. Kontrol grubu ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde yüzme hızı için geçen süreler açısından öğrenme performansları

4.5.SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN YÜZME MESAFESİNE ETKİSİ

Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında yüzme mesafesi değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir. Yüzme mesafeleri, soğuk uygulamadan anlamlı düzeyde etkilenirken ($F_{1,172}=19.531$, $P<0.001$), cinsiyetin ve cinsiyetxsoğuk etkileşiminin etkisi anlamlı bulunmamıştır. İkili grup karşılaştırmalarında soğuk strese maruz bırakılmış erkek sıçanlar ilk 2 gün denemelerinde kendi kontrolünden yüzme mesafesi ($P=0,034$) parametreleri dikkate alındığında daha iyi performans gösterdiler ama sonraki deneme günlerinde soğuk ortama maruz bırakılmış ve bırakılmamış erkek sıçanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Soğuk strese maruz bırakılmış dişi sıçanlarda ise yüzme mesafesi performansı kontrol grubundan farklı değildi.

Tablo 4.3. Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında yüzme mesafesi (cm) değerleri

	1nci gün	2nci gün	3ncü gün	4üncü gün
Kontrol grubu erkek	914,6±118,0	605,5±144,6	405,2±112,3	253,3±54,4
Stres grubu erkek	697,5±183,8*	423,7±121,8*	286,7±115,4	308,5±99,4
Kontrol grubu dişi	909,6±126,2	662,5±139,3	406,7±88,4	264,7±73,7
Stres grubu dişi	639,8±142,8	317,8±100,4	315,6±101,0	179,1±41,8



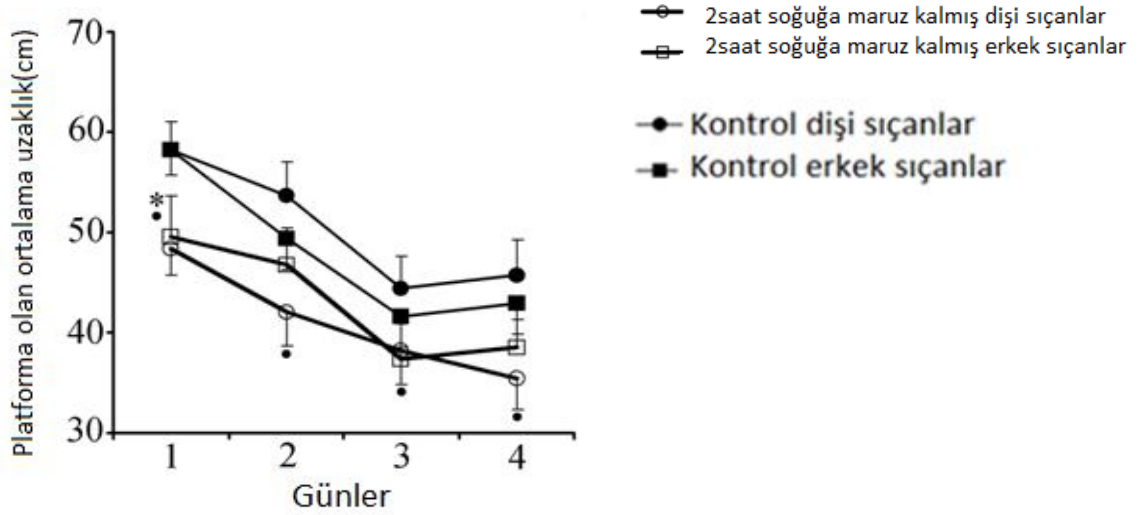
Şekil 4.4. Kontrol grubu ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde katedilen yüzme mesafesi için geçen süreler açısından öğrenme performansları

4.6. SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN PLATFORMA OLAN ORTALAMA MESAFEYE ETKİSİ

Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında platforma olan ortalama mesafe değerleri Tablo 4.4’de verilmiştir. Platforma olan ortalama uzaklıkları soğuk uygulamadan anlamlı düzeyde etkilenirken ($F_{1,172}=47,709$ $P<0,001$), cinsiyetin etkisi anlamlı bulunmamış ama soğuk uygulama x cinsiyet etkisi ($F_{1,172}=4,666$; $P=0,032$) anlamlı bulunmuştur. İkili grup karşılaştırmalarında soğuk strese maruz bırakılmış sıçanlar ilk gün denemelerinde kendi kontrolünden platforma olan ortalama uzaklık ($P =0.001$) parametreleri dikkate alındığında daha iyi performans göstermişlerdir. Sonraki deneme günlerinde soğuk ortama maruz bırakılmış ve bırakılmamış erkek sıçanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak soğuğa maruz kalmış dişi sıçanlar, kontrol grubu ile kıyaslandığında, bütün deneme günlerinde platforma daha yakın bir mesafede yüzmüşlerdir.

Tablo 4.4. Öğrenme denemesinden hemen önce soğuk strese maruz bırakılan sıçanlar ve kontrol gruplarında platforma olan ortalama uzaklık (cm) değerleri

	1nci gün	2nci gün	3ncü gün	4üncü gün
Kontrol grubu erkek	58,2±2,5	49,4±3,0	41,6±3,0	43,0±3,2
Stres grubu erkek	49,6±4,1*	46,8±3,6	37,4±3,6	38,5±2,9
Kontrol grubu dişi	58,3±2,8	53,7±3,4	44,5±3,2	45,7±3,6
Stres grubu dişi	48,4±2,7*	42,0±3,3*	38,3±3,4*	35,4±3,1*



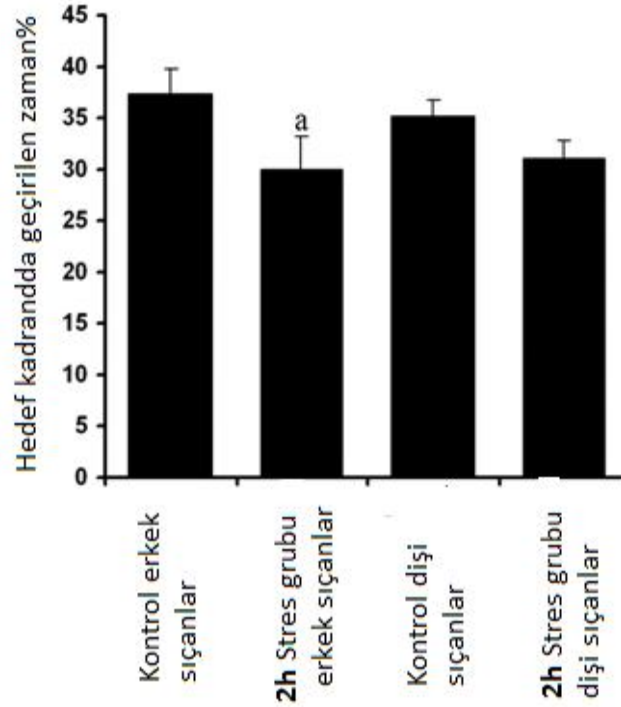
Şekil 4.5. Kontrol grubu ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde platforma olan ortalama uzaklık için geçen süreler açısından öğrenme performansları

4.7.SOĞUK STRES VE CİNSİYETİN PROBE DENEMESİNDE HEDEF KADRANDA GEÇİRİLEN SÜREYE ETKİSİ

Son deneme seansından 24 saat sonra ortadan kaldırılmış platform sıçanların mekansal doğruluğunu ve gizli platformdaki pozisyonlarını hatırlamalarındaki gerçek yeteneklerini test etmek amacıyla yapılmıştır.

Normal şartlar altında bu tür denemelerde hayvanların şans seviyesinden (%25) platformun kurulduğu kadranda daha fazla zaman harcanması beklenmektedir. Hedef kadranda geçirilen zaman bütün sıçan gruplarında şans seviyesinden anlamlı oranda yüksek bulunmuştur: Kontrol erkek sıçanlar için toplam zamanın $37,33 \pm 8,89$ 'u ($t_{11}=4.800$, $P=0.001$; tek örnek T testi), kontrol dişi sıçanlar için $35,17 \pm 11,03$ 'i ($t_{11}=3.194$; $P=0.009$), stres grubu erkek sıçanlar için $30,08 \pm 6,11$ 'i ve stres grubu dişi sıçanlar için $31,11 \pm 5,19$ 'i platformun bulunduğu alanda geçmiştir. Bu sonuçlar tüm grupların platformun yerini hatırlamada başarılı olduklarını göstermektedir. Ancak bu geri çağırma davranışı üzerine soğuk uygulamanın anlamlı bir etki gösterdiği ($F_{1,43}=5.004$; $p=0.031$), cinsiyet ($F_{1,43}=0.049$; $p=0.826$) ve etkileşim faktörlerinin ($F_{1,43}=0.396$; $p=0.533$) anlamlı olmadığını göstermiştir. İkili grup karşılaştırmalarında ise soğuşa maruz kalmış erkek sıçanların kontrol erkek sıçanlara göre hedef kadranda daha az zaman geçirdiği belirlenmiştir ($P=0.049$). Soğuşa maruz kalmış dişilerle kontrol dişi sıçanlar arasında önemli bir fark bulunamamıştır ($P>0.05$).

Bu sonuçlar, çalışmamızda uygulanan şiddetteki soğuk stresin erkek sıçanlarda hipokampus bağımlı mekansal bellekte minimal bozulmaya sebep olabileceğini göstermektedir. Birlikte ele alındığında bu bilgilere göre yetişkin dişi sıçanların erkek sıçanlara göre hipokampus bağımlı mekansal öğrenme konusunda başarılı olmada soğuğa daha dirençli oldukları gözlenmiştir.



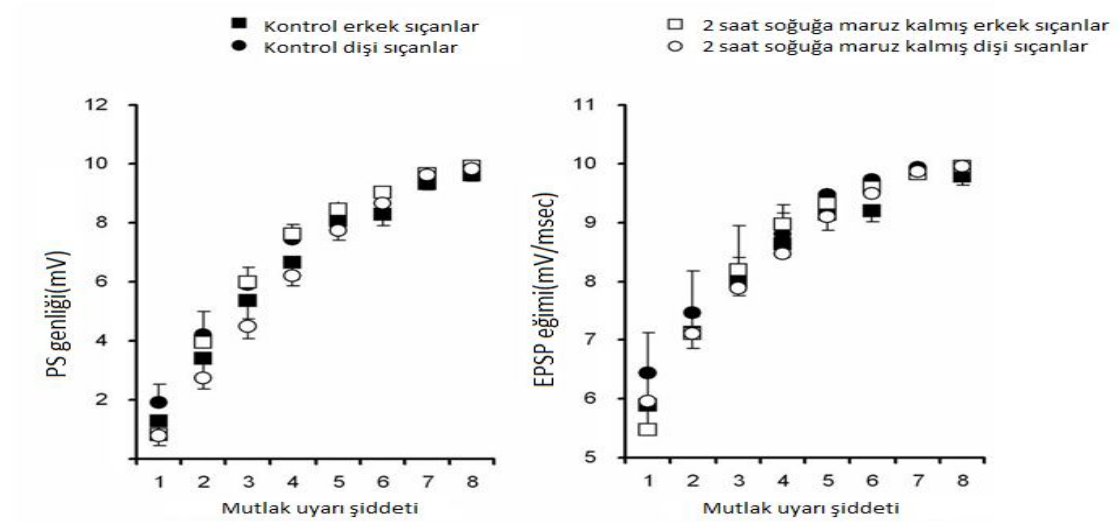
Şekil 4.6. Kontrol grubu erkek ve dişi sıçanlar ile, 2 saat soğuk strese maruz kalmış erkek ve dişi sıçanların hedef kadranda geçirdiği zaman yüzdesi

4.8. ELEKTROFİZYOLOJİSİ

4.8.1. Soğuk stresin I/O eğrilerine etkisi

Soğuk strese maruz bırakılan sıçanlarda gözlenen davranışsal değişikliklerin nöronal aktivite değişikliklerine paralel olup olmadığını belirlemek için, DG'nin bazal sinaptik etkinliği input-output eğrileri kullanılarak incelendi. Cinsiyet ve uygulamanın Faktör olarak kullanıldığı tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi, soğuğa maruz kalmanın ($F_{S7,140} = 1.638$ ve 1.049) ve cinsiyetin ($F_{7,140} = 0.122$ ve 1.015) PS genliğinin büyüklüğünü etkileyecek bir faktör olmadığını ve ek olarak bu iki faktörün

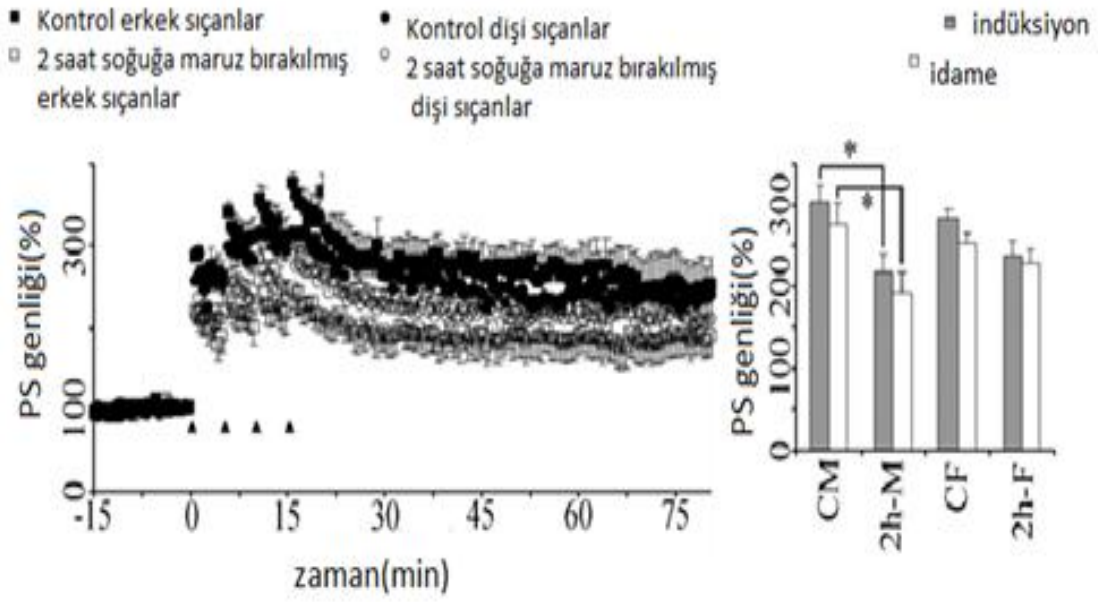
etkileşiminin de anlamlı bir seviyede olmadığını ($F_{7,140} = 1.168$ and 1.113) göstermiştir. Bu sonuçlar gösteriyor ki soğuk stres I/O eğrisini değiştirmemiştir.



Şekil 4.7. Kontrol grubu erkek ve dişi sıçanların ve 2 saat soğuğa maruz kalmış erkek ve dişi sıçanların I/O eğrileri

4.8.2. Soğuk Stresin Populasyonspike Uzun Dönemli Güçlenmesine Etkisi

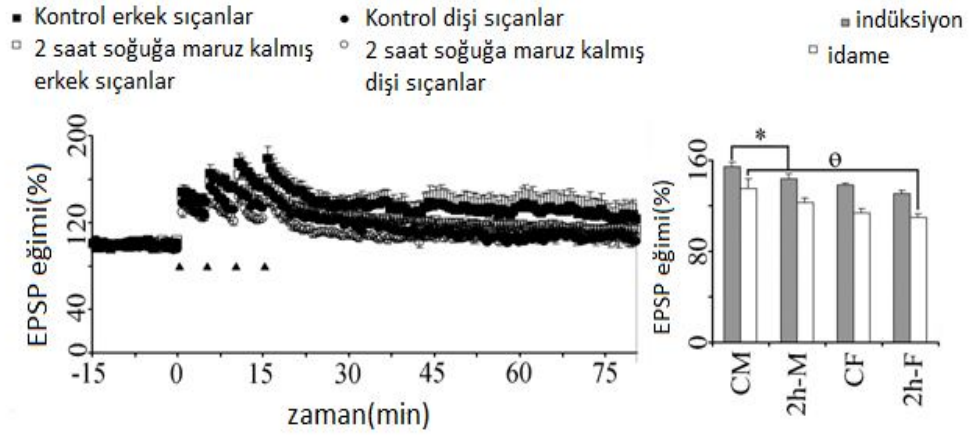
Çalışılan bütün gruplarda YFU'dan sonra oluşan PS güçlenmesi en az 60 dakika süreyle devam etti. PS genliklerindeki güçlenmenin stres gruplarından kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Cinsiyet ve soğuk stres faktörlerinin PS genliklerini etkileyip etkilemediği ANOVA testi ile incelendiğinde, hem soğuk stres uygulamasının ($F_{1,20} = 9,500$; $P = 0,006$) hem de cinsiyetin ($F_{2,40} = 181,151$; $P < 0,001$) PS genliklerini etkilediği bulunmuştur. Post-hoc testleriyle gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında hem indüksiyon döneminde ($218.3 \pm 21.6\%$ vs $304.5 \pm 18.8\%$; $P = 0.004$) hem de idame döneminde ($193.9 \pm 24.5\%$ vs $276.6 \pm 25.4\%$; $P = 0.015$) soğuk ortama maruz bırakılan erkek sıçanlardaki azalma anlamlı bulunmuştur. İki cinsiyet arasında popülasyon spike güçlenmesi bakımından bir fark bulunmadı.



Şekil 4.8. Kontrol grubu erkek ve dişi sıçanlar ile 2 saatlik soğuğa maruz kalmış erkek ve dişi sıçanların populasyon spike uzun dönemli güçlenme yanıtları

4.8.3. Soğuk Stresin Eksitator postsinaptik Potansiyel Eğiminin Uzun Dönemli Güçlenmesine Etkisi

Çalışılan bütün gruplarda yüksek frekanslı uyarıdan sonra oluşan EPSP güçlenmesi en az 60 dakika süreyle devam etti. Soğuğa maruz kalma sırasında EPSP eğimi değerlerine, cinsiyet faktörünün etkisi indüksiyon döneminde anlamlı olma eğiliminde ($P=0.072$) bulundu fakat idame döneminde anlamlı değildi ($P=0.262$). Ancak stres grubu erkek sıçanlarda indüksiyon döneminde EPSP eğimindeki güçlenme soğuk kontrol grubu erkeklerden anlamlı derecede düşük bulundu ($P=0.026$) ve idame döneminde anlamlı olma eğilimi görüldü. ($P=0.061$)



Şekil 4.9. Kontrol grubu erkek ve dişi sıçanlar ile 2 saat soğuğa maruz kalmış erkek ve dişi sıçanların eksitator postsinaptik potansiyel eğiminin uzun dönemli güçlenme yanıtları

Bu sonuçlar gösteriyor ki soğuğa maruz kalma erkek cinsiyet aleyhine dentat girus nöronları snaptik plastisite üzerine olumsuz etkileri vardır.

5. TARTIşMA VE SONUÇ

5.1. SOĞUĞA MARUZ KALMIş SIÇANLARDA, CİNSİYET DAVRANIşSAL PERFORMANSTA FARKLILIKLAR GÖSTERİR

Bu çalışmanın bulguları, aralıklı soğuğa maruz bırakmanın, erkek sıçanların hipokampal bağımlı mekânsal belleğini bozduğunu fakat dişi sıçanlarda herhangi bir etkiye neden olmadığını göstermiştir. Bu, hareketsizlik stresi uygulanan önceki çalışmalardan elde edilen bulgularla benzerdir (77).

Bizim alışmamızda da, soğuğa maruz kalmış dişi sıçanlar morris su tankında gizli platformu bulmak için 4 gün boyunca süren testlerde başarılı olmuşlardır ancak soğuğa maruz kalmış erkek sıçanların performansı daha az başarılı bulunmuştur. Radyal labirent testlerinde (78)ve nesne tanımada strese yanıt olarak dişi sıçanların daha başarılı olduğu görölmüştür (79).

Bilindiği kadarıyla dişi farelerde soğuk stresin öğrenme ve hafıza üstündeki etkileri hakkında şuana kadar hiçbir çalışma rapor edilmemiştir. İlk çalışmada dişi sıçanların soğuğa maruz kaldıklarında uzamsal öğrenmelerinin geliştiği görölmüştür, öte yandan da erkek sıçanlarda (80-84) ve insanlarda belleğin geri çağrılmasında bir bozukluk olduğu rapor edilmiştir (85-87).

Hipotermiye sebep olan, soğuğa maruz kalındıktan sonra, rapor edilen, geliştirilmiş (88, 89)veya etkilenmemiş (90) performansın, soğuğun yoğunluğu, süresi ve tipi (hava veya

su) gibi çeşitli çalışma şekilleriyle alakalı olduğu görülmüştür. Mekânsal öğrenmedeki performansın hipotermi yoğunluğuyla da ilgili olduğu gözlenmiştir.

Uzamsal belleğin geri gelmesi, 30°C deki sıcaklığa dayanıklı olmasına karşın 25 °C nin altındaki vücut sıcaklıklarında ciddi zararlar gördüğü rapor edilmiştir (82). Yetişkin erkek ve dişi sıçanlarda soğukta bırakıldıktan sonra benzer vücut sıcaklıkları bulduğumuz için, soğuğa maruz kalmış dişi sıçanlarda gözlenen hedef kadradaki harcanan zamanın az olması, düşük vücut sıcaklığına karşı dişi sıçanların daha dirençli olduklarını göstermektedir.

Bu çalışmaların sonuçları, sıçanların stres altındaki motor becerilerini etkileyen cinsiyet farklılıkları soğuğa maruz kalmış erkek sıçanların yüzme hızıyla belirlendiğini göstermektedir. Yüzme hızındaki farklılıklar uzamsal öğrenme becerilerindeki kaçma sürelerinde ciddi tartışmalar yarattığı için, yüzme mesafesi morris su labirentin de en uygun ölçüdür. (91)

Soğuğa maruz bırakılan sıçanlarda ilk gün görülen azalma yüzme hızındaki artışa bağlı olabilir. Su sıcaklığı bu yüzme becerisini etkileyebilecek bir faktör olabilir (10). Bu yüzden sıçanların soğuk suda yüzdürülmesine izin verilmedi.

Mevcut sonuçlar, eğitimlerde sıçanların soğuğa maruz bırakıldıkları deney sonuçlarından biraz farklı bulunmuştur. 25°C de bekletilmiş sıçanların (92) 19°C de bekletilen sıçanlara göre daha hızlı yüzdükleri bu çalışmayla desteklenmiştir, ancak daha uzun süre soğuğa maruz bırakıldıklarında çalışmanın aksine bulgular gözlenmiştir. Bazı çalışmalar 2°C ortam sıcaklığına maruz kalmanın rektal sıcaklığı azaltmadığını göstermiştir (93-95). Ancak bu çalışmanın sonuçları daha uzun süre 4°C soğuğa maruz kalmanın hipotermi oluşturabilmesinde etkili olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmada rektal sıcaklık orta hipotermi olan 32,7°C olarak ölçülmüştür.

Her ne kadar bizim çalışmamızda desteklenmese de, bu soğuğa maruz kalma, merkezi soğutma performansının düşmesinden sorumlu olduğu düşünülen hem bellek hem de hipokampal sıcaklığın azalmasına neden olduğunu göstermiştir (93). Beyin ısısının azalması da, mekânsal belleği bozan hipokampal sinaptik iletiyi yavaşlattığı söylenebilir (96). Buna göre soğuğa maruz kalmış erkek sıçanların uzamsal bellek performansının bozulmasının bu sonuçla alakalı olduğu söylenebilir. Ancak hipotermi dişi sıçanlarda pekiştirilmiş performansın kazanılmasından sorumlu değildir. Biz hipoterminin

oluşturduğu stresin etkilerinin, hipokampus üzerindeki nörohormonel yanıtla aşılabileceğine inanıyoruz.

5.2.YETİŞKİN KONTROL SIÇANLARDA DAVRANIŞSAL PERFORMANS, CİNSİYET FARKI

Çeşitli çalışmalar, cinsel dimorfizimi(çift biçimlilik), özellikle hipokampus içeren türlerinin, öğrenme ve hafızada var olabileceğini ileri sürmüşlerdir (97, 98). Hipokampal uzamsal öğrenmeyi gerektiren MST (98-100) ve radyal kollu labirent (98)gibi testlerde erkek sıçanlar dişi sıçanlardan daha başarılı olmuşlardır. Ancak MST içinde erkek sıçanlarda hiçbir mekansal üstünlük gözlenmemiştir. (101-104). İlginçtir ki radyal kollu labirent testi ve örnek bellek sürümünün bazı yönlerini öğrenmek için yapılan iki çalışmada da dişi sıçan ve farelerin erkeklerden daha başarılı olduğu görülmüştür (105, 106). Mevcut sonuçlar da ise yetişkin erkek ve dişi sıçanların yapılan testlerde eşdeğer performans gösterdiğini ortaya koymuştur.

Hormonel teori sonucuna göre yüksek testosteron seviyesinin erkek sıçanlarda uzamsal öğrenmeyi arttırdığı, östrojen seviyesi değişikliğinin de uzamsal öğrenme ve hafızayı değiştirdiği görülmüştür. Biz bu çalışmada östrus döngüsünün sürmediğini varsaydık.

Dişi ratların sayılarının değişimi MST çalışmalarımızdaki bütün denemelerde, östrus döngüsünün MST testinin herhangi bir aşamasında olabileceği tahmin edilmiştir, bu nedenle gonadol hormon seviyesindeki değişimin etkisi Morris su labirentinde en az seviyede olabilir. (103)

Bizim bir başka çalışmamızda dişilerin dört östrus döneminin her gününde erkekler gibi MST de uzamsal öğrenme görevini gerçekleştirdiği görülmüştür.(yayınlanmamış veri).

5.3.CİNSİYET SOĞUĞA MARUZ KALMIŞ SIÇANLARDA DENTAT GİRUS, LTP SİNDE FARKLILIK GÖSTERİR

Çalışmamızda hipokampus bağımlı bellek ortalanmış, en az bir bölümde hipokampal sinaptik plastisite ile dentat girus sinapsları ve perforan yolun elektrofizyolojik özellikleri incelenmiştir. Bir dizi güçlü uyaranların I/O fonksiyonlarının incelenmesi, uyaran Sinaptik iletimin etkinliğini karakterize etmektedir. Biz, soğuğa maruz kalmış her iki cinsiyette de anestezi almış yetişkin sıçanlarda I/O eğrisinin değişmediğinin ve

perforan yol-dentat girus sinapslarının temel iletiminden etkilenmediğinin sonuçlarını bulduk.

Kısa süreli stresin, dentat girusta yeni oluşmuş nöronların (80) sayısını azalttığı, akut soğuk stresin ise, (4 saat, 4°C) serbest hareket eden yetişkin erkek sıçanların dentat girusunun sinaptik etkinliğini etkilemediği görülmüştür (107).

PS-LTP indüksiyon soğuğa maruz kalmış sıçanlarda bozulmuştur, fakat rektal sıcaklıktaki benzer düşüslere ve benzer I/O eğrilerine rağmen dişi sıçanlarda bozulmamıştır. Davranışsal veriler ile birlikte ele alındığında stres kaynaklı hafıza bozulmasının nedeninin erkek sıçanlarda LTP bastırılması ile ilgili olabildiği görülmüştür. LTP ve Morris su labirentindeki bağlantının zor olmasına rağmen çalışmanın elektrofizyolojik parçası ürethan anestezi uygulanmış sıçanlarda gerçekleştirildi. Serum-kortikosteron seviyesinin yükselmesi ile alakalı gerçek akut soğuk stres,(1 kez, 4°C ve 90 dk) serbest hareket eden erkek sıçanların (80) dentat girusundaki LTP deki kasılma-uyarılmaya zarar vermez.

Bu sonuçlar yorumlanırken, her iki çalışmada da toplam soğuğa maruz kalma sürelerindeki farklılık dikkate alınmalıdır.(90 dk ve 10 saat). Bu çalışmada ölçülen kortikosteron seviyeleri değil de, uzun bir süre soğuğa maruz kalmış sıçanlarda daha yüksek kortikosteron seviyesi beklenmektedir.

Yeterli Tip II glukokortikosteron reseptörlerini üreten kortikosteron seviyesi DHEA tarafından engellenen erkek sıçanların (108) hipokampus içindeki dentat girustaki LTP bazal azalmaya sebep olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmanın verileri gösteriyor ki, soğuğa maruz kalmış erkek sıçanlar uzamsal kötü bellek performansı ve bozulmuş PS-LTP gösterirken, dişi sıçanlar gelişmiş öğrenme performansı ve etkilenmemiş LTP göstermektedir.

Öğrenme ve bellek için hipokampal yolların, soğuk stresin etkilerinin cinsiyet bağımlı mekanizmasını tam olarak anlamak için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. McBrain CJ, Maccaferri G, Synaptic plasticity in hippocampal interneurons? A commentary. *Can J Physiol Pharmacol*, 1997;75: 488-494.
2. Koob GF, Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry*, 1999; 46: 1167-1180.
3. Baltaş A and B. Z, Stres ve Başa Çıkma Yolları. Remzi Kitabevi, İstanbul, 2000.
4. De Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, et al. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci*, 2000;3:313-314.
5. Joels M, Pu Z, Wiegert O, et al, Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn Sci*, 2006; 10: 152-158.
6. Kirschbaum C, May M, Wiplich W, Hellhammer DH, et al, Stress- and treatment induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci*, 1996;58:1475-1483.
7. McGaugh JL, The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*, 2004; 27: 1-28.
8. Bondi CO, Jett JD and Morilak DA, Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by alpha1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010;913-923.
9. Danet M, Lapiz-Bluhm S and Morilak David A, A cognitive deficit induced in rats by chronic intermittent cold stress is reversed by chronic antidepressant treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010; 13: 997-1009.
10. Morris R, Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, 1984;11: 47-60.

11. Aksoy Y, The Role of Glutathione in Antioxidant Mechanism. Türkiye Klinikleri, 2000;22: 442-448.
12. Polich J, Frequency, intensity and duration as determinants of P300 from auditory stimuli. J Clin Neurophysiol, 1989;6:277-286.
13. Karaman Y, Sofuoğlu S ve Tin Z, Parkinson hastalığında P300 ve kognitif fonksiyonlar. Erciyes Tıp Dergisi, 1993;15:1-11.
14. Ziylan YZ, Kontrol Sistemleri Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi Ed. Refik Yiğit İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001.
15. Robertson LT, Memory and the brain. J Dent Educ, 2002;66:30-42.
16. Kontrol Sistemleri ve Boşaltım Fizyolojisi İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları,Nobel tıp Kitapevleri, 2001;293-300.
17. Anderson JR, Language, Memory and Thought. Erlbaum, 1976.
18. Lombroso P, Learning and memory. Rev Bras Psiquiatr, 2004; 26: 207-210.
19. Morgado I, The psychobiology of learning and memory: fundamentals and recent advances. Rev Neurol, 2005; 40:289-297.
20. Rudy JW, Context representations, context functions, and the parahippocampal-hippocampal system. Learn Mem, 2009;16:573-585.
21. D'Hooge R. and P.P. De Deyn, Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Res Brain Res Rev, 2001;36:60-90.
22. Hebb DO, The organization of behavior, ed. W. Sons. New York 1949.
23. Bliss TV, Gardner AR and Medwin AR, Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol, 1973;232:357-374.
24. Burgard EC, Decker G, Sarvey JM, et al, NMDA receptor antagonists block norepinephrine-induced long-lasting potentiation and long-term potentiation in rat dentate gyrus. Brain Res, 1989;482:351-355.
25. Alger BE and Teyler TJ, Long-term and short-term plasticity in the CA1, CA3, and dentate regions of the rat hippocampal slice. Brain Res, 1976;110:463-480.
26. Stanton PK and Sarvey JM, Blockade of norepinephrine-induced long-lasting potentiation in the hippocampal dentate gyrus by an inhibitor of protein synthesis. Brain Res, 1985;361:276-283.
27. Andersen P, Long-lasting facilitation of synaptic transmission. Ciba Found Symp, 1977;87-108.
28. Harris EW and Cotman CW, Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. Neurosci Lett 1986;70:132-137.

29. Herron CE, Lester RA, Coan EJ, et al, Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. *Nature* 1986;322:265-268.
30. Blitzer RD, Wong T, Nouranifar R, et al, Postsynaptic cAMP pathway gates early LTP in hippocampal CA1 region. *Neuron* 1995;15:1403-1414.
31. Nguyen PV and Kandel ER, A macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation requiring cAMP in the medial perforant pathway of rat hippocampal slices. *J Neurosci* 1996;16:3189-3198.
32. Blitzer RD, Connor JH, Brown GP, et al, Gating of CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science* 1998;280:1940-1942.
33. Castro-Alamancos MA and Calcagnotto ME, Presynaptic long-term potentiation in corticothalamic synapses. *J Neurosci* 1999;19: 9090-9097.
34. Linden DJ and Ahn S, Activation of presynaptic cAMP-dependent protein kinase is required for induction of cerebellar long-term potentiation. *J Neurosci* 1999;19:10221-10227.
35. Malinow R, Schulman H and Tsien RW, Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science* 1989;245:862-866.
36. O'Dell TJ, Kandel ER and Grant SG, Long-term potentiation in the hippocampus is blocked by tyrosine kinase inhibitors. *Nature* 1991;353:558-560.
37. Orban PC, Chapman PF and Brambilla R, Is the Ras-MAPK signalling pathway necessary for long-term memory formation? *Trends Neurosci* 1999;22: 38-44.
38. Milad MR, Wright CI, Orr SP, et al, Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry* 2007;62:446-454.
39. Bian F, Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. *Brain Res* 2006; 1075:68-80.
40. <http://www.undergrad.ahs.uwaterloo.ca/~vmucci/hippocampus.html> (erişim tarihi:29.01.2006)
41. Songur A, Özen OA ve Sarsılmaz M, Hipokampus. *Tıp Bilimleri Dergisi* 2001;21: 427-430.
42. Taner D, Fonksiyonel Nöroanatomi. 1998: Mefu press. 226-229.
43. İlker Mustafa Kara, Fekal Peritonite Bağlı Sepsiste Hipokampustaki Morfolojik Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi. 2005, Bursa: Uzmanlık Tezi.
44. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Neuroscience. Third edition ed.BVSpinauer Associates. USA 2004.

45. Carpenter MB and Sutin J, Human Neuroanatomy. 8th edition ed. W.a.W. Press. 1983.
46. Lopes da Silva, Witter MP, Boeijinga PH, et al, Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiol Rev*, 1990;70:453-511.
47. Brodal, Neurological Anatomy. Oxford University Press, 1981.
48. Swanson LW, The hippocampus and the concept of the limbic system. *Neurobiology of the hippocampus*, ed. SW. New York 1983.
49. Ahmed OJ and Mehta MR, The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory. *Trends Neurosci*, 2009;32:329-338.
50. Papez JW, A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995;7:103-12.
51. Maclean PD, Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1952;4: 407-418.
52. Kupferman I, Hypothalamus and limbic system. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 3rd ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange, 1991;735-749.
53. Oikawa H, The circuit of Papez in mesial temporal sclerosis: MRI. *Neuroradiology*, 2001;43: 205-10.
54. Meldrum B, Excitotoxicity and epileptic brain damage. *Epilepsy Res*, 1991;10:55-61.
55. Uzbay T, *Psikofarmakolojinin temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*, Çizgi Tıp Yayınevi, 1. basım Ankara, 2004.
56. White AM, What happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. *Alcohol Res Health*, 2003;27:186-96.
57. Guyton Arthur C, *Textbook of Medical Physiology*. Türkçe 1. baskı ed. Yüce Yayıncılık & Nobel Tıp Kitapevi. 1996;756-759.
58. Jensen O and Lisman JE, Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends Neurosci*, 2005;28:67-72.
59. Müller U, Learning in honeybees: from molecules to behaviour, *Zoology* 2002;105313-105320.
60. Izquierdo I and Medina JH, Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem*, 1997;68:285-316.
61. http://en.wikipedia.org/wiki/Long-term_potential(Erişim tarihi:29.01.2006).
62. Buzsaki G, Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 2002;33:325-40.
63. Rose GM and Dunwiddie TV, Induction of hippocampal long-term potentiation using physiologically patterned stimulation. *Neurosci Lett*, 1986;69:244-248.

64. Pavlides C, Greenstein YJ, Grudman M, et al, Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. *Brain Res*, 1988;439:383-387.
65. Holscher CR, Anwyl and Rowan MJ, Stimulation on the positive phase of hippocampal theta rhythm induces long-term potentiation that can Be depotentiated by stimulation on the negative phase in area CA1 in vivo. *J Neurosci*, 1997;17:6470-6477.
66. Huerta PT and Lisman JE, Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature*, 1993;364:723-725.
67. Altintas DU, Guneser S and Noyan A, Neutrophil chemotaxis in children with extrinsic bronchial asthma. *Cent Afr J Med*, 1993;39:234-237.
68. Queyras A and Carosi M, Non-invasive techniques for analysing hormonal indicators of stress. *Ann Ist Super Sanita*, 2004;40:211-21.
69. Nicholson G, Burrin JM and Hall GM, Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia*, 1998;53:1091-1104.
70. Mehendale HM, Genetically modified foods: why the public frenzy? Role of mainstream news media. *Int J Toxicol*, 2004;23:279-280.
71. Blehar MC and Keita GP, Women and depression: a millennial perspective. *J Affect Disord*, 2003;74:1-4.
72. Kessler RC, Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, 2003;74: 5-13.
73. Lokken K, Gender differences in body size dissatisfaction among individuals with low, medium, or high levels of body focus. *J Gen Psychol*, 2003;130: 305-310.
74. Zeidner M, Does test anxiety bias scholastic aptitude test performance by gender and sociocultural group? *J Pers Assess*, 1990;55:145-160.
75. Ensminger ME and Celentano DD, Gender differences in the effect of unemployment on psychological distress. *Soc Sci Med*, 1990;30:469-477.
76. Lindquist CH and Lindquist CA, Gender differences in distress: mental health consequences of environmental stress among jail inmates. *Behav Sci Law*, 1997;15:503-523.
77. Conrad CD, Jackson JL, Wieczorek L, et al, Acute stress impairs spatial memory in male but not female rats: influence of estrous cycle. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004;78:569-579.
78. Bowman RE, Ferguson D and Luine VN, Effects of chronic restraint stress and estradiol on open field activity, spatial memory, and monoaminergic neurotransmitters in ovariectomized rats. *Neuroscience*, 2002;113: 401-410.
79. Beck KD and Luine VN, Sex differences in behavioral and neurochemical profiles after chronic stress: role of housing conditions. *Physiol Behav*, 2002;75: 661-673.

80. Bramham CR, Jackson JL, Wieczorek L, et al, Acute cold stress leading to elevated corticosterone neither enhances synaptic efficacy nor impairs LTP in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res*, 1998;789:245-255.
81. Nunez JL, Koss WA and Juraska JM, Hippocampal anatomy and water maze performance are affected by neonatal cryoanesthesia in rats of both sexes. *Horm Behav*, 2000;37: 169-178.
82. Panakhova E, Buresova O and Bures J, The effect of hypothermia on the rat's spatial memory in the water tank task. *Behav Neural Biol*, 1984;42:191-196.
83. Rauch TM, Welch DI and Gallego L, Hypothermia impairs performance in the Morris water maze. *Physiol Behav*, 1989;46:315-320.
84. Vanderwolf CH, Effects of water temperature and core temperature on rat's performance in a swim-to-platform test. *Behav Brain Res*, 1991;44:105-106.
85. Coleshaw SR, Van Someren RN, Wolff AH, et al, Impaired memory registration and speed of reasoning caused by low body temperature. *J Appl Physiol*, 1983;55:27-31.
86. Mahoney CR, Castellani J, Kramer FM, et al, Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. *Physiol Behav*, 2007;92: 575-582.
87. O'Brien A, Chiaravalloti N, Arango-Lasprilla JC, et al, An investigation of the differential effect of self-generation to improve learning and memory in multiple sclerosis and traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*, 2007;17:273-292.
88. Palinkas LA, Makinen TM, Paakkonen T, et al, Influence of seasonally adjusted exposure to cold and darkness on cognitive performance in circumpolar residents. *Scand J Psychol*, 2005;46: 239-246.
89. Zheng G, Chen Y, Zhang X, et al, Acute cold exposure and rewarming enhanced spatial memory and activated the MAPK cascades in the rat brain. *Brain Res*, 2008;1239:171-180.
90. Baddeley AD, Cuccaro WJ, Egstrom GH, et al, Cognitive efficiency of divers working in cold water. *Hum Factors*, 1975;17:446-454.
91. Lindner MD, Reliability, distribution and validity of age-related cognitive deficits in the Morris water maze. *Neurobiol Learn Mem*, 1997;68:203-220.
92. Sandi C, Loscertales M and Guaza C, Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur J Neurosci*, 1997; 9:637-642.
93. Ahlers ST, Thomas JR and Berkey DL, Hippocampal and body temperature changes in rats during delayed matching-to-sample performance in a cold environment. *Physiol Behav*, 1991;50:1013-1018.

94. Thomas JR, Ahlers ST, House JF, et al, Repeated exposure to moderate cold impairs matching-to-sample performance. *Aviat Space Environ Med*, 1989;60:1063-1067.
95. Thomas JR, Ahlers ST and Schrot J, Cold-induced impairment of delayed matching in rats. *Behav Neural Biol*, 1991;55:19-30.
96. Moser MB, Trommald M and Andersen P, An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994;91:12673-12675.
97. Maren S, Baudry M and Thompson RF, Effects of the novel NMDA receptor antagonist, CGP 39551, on field potentials and the induction and expression of LTP in the dentate gyrus in vivo. *Synapse*, 1992;11:221-228.
98. Williams CL and Meck WH, The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. *Psychoneuroendocrinology*, 1991;16: 155-176.
99. Brandeis R, Brandys Y and Yehuda S, The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *Int J Neurosci*, 1989;48: 29-69
100. Roof RL and Havens MD, Testosterone improves maze performance and induces development of a male hippocampus in females. *Brain Res*, 1992;572:310-313.
101. Berger Sweeney J, Arnold A, Gabeau D, et al, Sex differences in learning and memory in mice: effects of sequence of testing and cholinergic blockade. *Behav Neurosci*, 1995;109:859-873.
102. Bucci DJ, Chiba AA and Gallagher M, Spatial learning in male and female Long-Evans rats. *Behav Neurosci*, 1995;109:180-183.
103. Healy SD, Braham SR and Braithwaite VA, Spatial working memory in rats: no differences between the sexes. *Proc Biol Sci*, 1999;266:2303-2308.
104. Nicolle MM, Prescott S and Bizon JL, Emergence of a cue strategy preference on the water maze task in aged C57B6 x SJL F1 hybrid mice. *Learn Mem*, 2003;10:520-524.
105. Bimonte HA, Hyde LA, Hoplight BJ, et al, In two species, females exhibit superior working memory and inferior reference memory on the water radial-arm maze. *Physiol Behav*, 2000;70:311-317.
106. Hyde LA, Sherman GF and Denenberg VH, Non-spatial water radial-arm maze learning in mice. *Brain Res*, 2000;863:151-159.
107. Wolf OT, HPA axis and memory. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003;17:287-299
108. Kaminska M, Harris J, Gijsbers K, et al, Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) counteracts decremental effects of corticosterone on dentate gyrus LTP. Implications for depression. *Brain Res Bull*, 2000;52:229-234.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Yeliz KUMSAR

Uyruğu: T.C

Doğum Tarihi ve Yeri: 25 Nisan 1985,Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: 0 506 740 06 45

email: yelizhem@hotmail.com

Yazışma Adresi : Mevlana mah. Elçibey cad. Gözde ap. Kat:8 No:24 Talas/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	2007
Lise	Fevzi Çakmak Lisesi	2002

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2007	Maya Göz Merkezi	Hemşire
2007-2008	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	Hemşire
2008-2013	Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi	Hemşire

Yabancı Dil

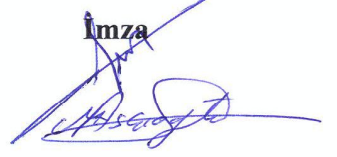
İngilizce

Prof.Dr.Cem SÜER danışmanlığında **Yeliz KUMSAR** tarafından hazırlanan “**Sıçanlarda Soğuk Stres İle Oluşturulan Uzamsal Öğrenme Bozukluğu Üzerine Cinsiyetin Etkisi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

16.09/2013

JÜRİ

Danışman : Prof.Dr.Cem SÜER
Üye : Prof. Meral AŞÇIOĞLU
Üye : Doç. Dr. Hasan Basri ULUSOY

İmza



ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

