

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ
ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA ADÖLESAN DÖNEMDE
YAPILAN DÜZENLİ ARALIKLI EGZERSİZİN
KOGNİTİF FONKSİYONLARA VE IGF-1
SEVİYELERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. AYŞEGÜL TAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NAZAN UYSAL HARZADIN

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ
ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA ADÖLESAN DÖNEMDE
YAPILAN DÜZENLİ ARALIKLI EGZERSİZİN
KOGNİTİF FONKSİYONLARA VE IGF-1
SEVİYELERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NAZAN UYSAL HARZADIN

DR. AYŞEGÜL TAŞ

İÇİNDEKİLER

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	I
KISALTMALAR.....	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. EGZERSİZ VE VÜCUDA ETKİLERİ	8
2.2. ARALIKLI (GÜN İÇİNDE BÖLÜNÜMÜŞ) EGZERSİZ.....	13
2.3. ADÖLESAN DÖNEM	16
2.4. ADÖLESAN BEYİNİ.....	17
2.5. EGZERSİZİN ADÖLESANA ETKİLERİ	18
2.6. ÖĞRENME VE BELLEK	19
2.6.1. Öğrenme	19
2.6.1.1. Nonasosiyatif Öğrenme	20
2.6.1.2. Asosiyatif Öğrenme	20
2.6.2. Bellek.....	21
2.6.2.1. Kısa Süreli Bellek	21
2.6.2.2. Orta Uzun Süreli Bellek	22
2.6.2.3. Uzun Süreli Bellek	22
2.6.3. Öğrenme ve Limbik Sistem.....	24
2.6.4. Adölesan ve Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı.....	25
2.6.5. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. DENEY HAYVANLARI.....	30
3.2. EGZERSİZ DÜZENİĞİ.....	30
3.3. EGZERSİZ PROGRAMLARI	31
3.4. AÇIK ALAN TESTİ.....	31
3.5. YÜKSELTİLMİŞ ARTI (+) LABİRENT TESTİ	32
3.6. ÖĞRENME DENEYLERİ.....	33
3.6.1. Morris Su Tankı Testi	33

3.7.	DOKU ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI	34
3.8.	HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	34
3.8.1	Işık mikroskopik doku takibi.....	35
3.8.2	Cresyl violet ile boyama yöntemi	35
3.8.3	TUNEL tekniği ile boyama yöntemi.....	36
3.8.4	İndirekt immünohistokimya yöntemi.....	36
3.8.5	Apoptotik hücre sayılarının belirlenmesi	37
3.8.6	Homojenizasyon	37
3.8.7	Serum IGF-1 ölçümü	38
3.9.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	38
4.	BULGULAR.....	39
4.1.	AÇIK ALAN TESTİ SONUÇLARI.....	39
4.1.1.	Kenar karelerde gezinme süresi.....	40
4.1.2.	Orta karelerde gezinme süresi.....	40
4.2.	YÜKSELTİLMİŞ ARTI (+) LABİRENT TESTİ SONUÇLARI	41
4.3.	MORRİS SU TANKI TESTİ SONUÇLARI	42
4.3.1.	Öğrenme deneyi sonuçları.....	42
4.3.2.	Bellek deneyi sonuçları	44
4.4.	IGF-1 SEVİYESİ SONUÇLARI.....	45
4.4.1.	Hipokampus IGF-1 seviyesi sonuçları	45
4.4.2.	Prefrontal korteks IGF-1 seviyesi sonuçları	46
4.4.3.	Serum IGF-1 seviyesi sonuçları.....	47
4.4.4.	Karaciğer IGF-1 seviyesi sonuçları.....	48
4.5.	SERUM KORTİKOSTERON SEVİYESİ SONUÇLARI.....	49
4.6.	DENEY HAYVANI AĞIRLIKLARI.....	50
4.7.	HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	51
5.	TARTIŞMA	55
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7.	KAYNAKLAR.....	64

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1: Açık alan testine ait değerlendirme sonuçları.....	39
Tablo 2: Prefrontal korteks ve hipokampus hücre sayıları.....	52
Tablo 3: TUNEL-pozitif hücre oranları	53
Tablo 4: IGF-1 immunreaktiviteleri.....	54
Şekil 1A: Açık alan testinde kenar karelerde gezinme süreleri	40
Şekil 1B: Açık alan testinde orta karelerde gezinme süreleri.....	41
Şekil 2: Yükseltilmiş artı (+) labirent testinde açık kollarda geçirilen süreler	42
Şekil 3A: Morris su tankı testinde platformu bulma süreleri	44
Şekil 3B: Morris su tankı testinde hedef ve karşı kadranda geçirilen süreler	45
Şekil 4A: Hipokampus IGF-1 seviyeleri	46
Şekil 4B: Prefrontal korteks IGF-1 seviyeleri	47
Şekil 4C: Serum IGF-1 seviyeleri.....	48
Şekil 4D: Karaciğer IGF-1 seviyeleri.....	49
Şekil 5: Serum kortikosteron seviyeleri	50
Şekil 6: Deney hayvanı ağırlık ortalamaları	51
Şekil 7: Krezil violet boyama	52
Şekil 8: TUNEL boyama	53
Şekil 9: IGF immunhistokimyasal boyama	54

KISALTMALAR

IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGF-2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
ACSM	Amerikan Spor Hekimleri Birliği
BDNF	Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
ACSM	Amerikan Spor Hekimleri Birliği
VEGF	Damar Endoteli Büyüme Faktörü
bFGF	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
LH	Lüteinizan-Ovulasyon uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GH	Büyüme Hormonu
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
NMDA	N-metil D-aspartat
AMPA	Amino-3-hidroksil-5-Metil-4-izoksazol Propiyonik Asit
KA	Kainik Asit
GST	Glutasyon-S-Transferaz
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
TUNEL ...	Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated dUTP nick End Labeling

TESEKKÜR

Tez çalışmamda bilgisini ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Nazan Uysal Harzadın'a;

Tez yazım sürecinde sabır ve hoşgörüsüyle yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bana emek veren değerli hocam Prof. Dr. Muammer Kayatekin'e,

Planlamadan yazıma kadar ihtiyacım olan her konuda yanımda olan, ilgisini ve desteğini her zaman hissettiren sevgili uzmanım Öğr. Gör. Dr. İlkay Yakut Aksu'ya,

Çalışmamın sonuç verilerine ulaşmamı sağlayan, bilgileri kullanmamda bana destek olan, değerli zamanlarını bana ayıran hocalarım Doç. Dr. Ali Rıza Şişman ve Doç. Dr. Müge Kiray'a,

Asistanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, samimi ve sıcak bir çalışma ortamı ve dayanışma içinde bulunduğum, tez sürecinde de deneyleri beraber yürüttüğüm sevgili arkadaşlarım Araş. Gör. Caner Çetinkaya, Öğr. Gör. Celal Gençoğlu, Öğr. Gör. Dr. Hikmet Gümüş, ve Öğr. Gör. Mert Tunar'a,

Çalışmalarımın her aşamasında yanımda olan anabilim dalı sekreterimiz Sevda Yavaş Tas'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, hoşgörü ve ilgisini benden esirgemeyen, beni destekleyen ve yönlendiren, çalışmalarım sırasında bana uygun ortamı sağlayan, deneyimlerini paylaşan ve sabır gösteren anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Osman Açıkgöz'e,

Asistanlık eğitimim süresince bana huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, çalışmalarına destek olan, anlayış gösteren tüm fizyoloji anabilim dalı görevlilerine;

Anlayış, sabır ve hoşgörülerıyla her an yanımda olan, hayatımdaki tüm güzelliklerde emeği olan annem Ayşe Bayansal'a ve kardeşim Batuhan Taş'a

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

SIÇANLARDA ADÖLESAN DÖNEMDE YAPILAN DÜZENLİ ARALIKLI EGZERSİZİN KOGNİTİF FONKSİYONLARA VE IGF-1 SEVİYELERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayşegül Taş, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji A.D

aysegul.tas@deu.edu.tr

Egzersiz kognitif fonksiyonları olumlu etkilemektedir. Düzenli aerobik egzersiz hayvanlarda ve insanlarda beyindeki bazı nörotrofik faktörler aracılığıyla anksiyeteyi azaltmakta, nörogenezi ve öğrenme-bellek performansını artırmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) egzersizin beyindeki etkilerine aracılık eden önemli bir nörotrofik faktördür. Egzersizin yetişkin beyni üzerindeki IGF-1 aracılı etkileri bilinmesine rağmen gelişmekte olan adölesan beyni üzerindeki etkileriyle ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada, sıçanlarda beyin gelişiminin devam etmekte olduğu adölesan dönemde 6 hafta boyunca günde 3 kez 15'er dakika yapılan egzersizin kognitif fonksiyonlara, davranışa ve beyinde hipokampal ve prefrontal alanlardaki hücre sayılarına etkilerinin IGF-1 ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmada 28 günlük Wistar albino cinsi dişi ve erkek sıçanlar kullanılmıştır. Haftada 5 gün 45 dk/gün, haftada 3 gün 45 dk/gün, haftada 5 gün 15 dk x 3/gün, haftada 3 gün 15 dk x 3/gün egzersiz yapan 4 egzersiz grubu; 1 tane de hiç ellenmemiş kontrol grubu olmak üzere 5 grup bulunmaktadır. Deneklere 6 hafta boyunca, 10 m/dk hızda, aralıklı (gün içinde bölünmüş 15 dk x 3/gün) ve sürekli (45 dk/gün) aerobik yürüme egzersizi yaptırılmıştır. Egzersizler bittikten sonra yapılan davranış testleri (açık alan ve yükseltilmiş + labirent) ve 5 günlük öğrenme bellek testlerinin ardından denekler sakrifiye edilmiştir. Kanları alınıp serumdan IGF-1 ve kortikosteron seviyeleri; beyin hipokampus ve prefrontal korteks alanları çıkarılarak doku IGF-1 seviyeleri ve hücre sayıları değerlendirilmiştir. Sonuçlar SPSS programında, tek yönlü ANOVA ve post hoc Boferroni istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, günde 3 kez 15 dk egzersiz yapan gruplarda açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testleriyle değerlendirilen anksiyete seviyeleri ve serum kortikosteron seviyeleri diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Morris su tankı testiyle değerlendirilen öğrenme bellek performansı 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda, haftanın 3 günü 45 dk/gün egzersiz yapan gruba ve kontrole göre anlamlı olarak artmıştır. Hipokampus ve prefrontal IGF-1 seviyesi haftanın 3 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Haftanın 5 günü 45 dk/gün egzersiz yapan grupta prefrontal IGF-1 seviyeleri diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum IGF-1 seviyeleri haftanın 5 günü 45 dk/gün egzersiz yapan grupta diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek; karaciğer IGF-1 seviyeleri ise haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Beyin dokularının histolojik değerlendirmesinde; haftanın 3 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta prefrontal korteks ve hipokampal CA1 bölgesinde hücre sayısı ve IGF immünreaktivitesi haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; günde 3 kez 15'er dk yapılan düşük şiddette egzersiz adölesan sıçanlarda anksiyeteyi ve serum kortikosteron seviyelerini azaltmış, beyinde hipokampus ve prefrontal korteks doku IGF-1 seviyeleriyle birlikte nörojenezi ve öğrenme bellek performansını artırmıştır. Ek olarak apopitozun göstergesi olan TUNEL pozitif hücre oranı 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda serum ve karaciğer IGF-1 seviyelerinde artış olmamasına rağmen beyin IGF-1 seviyelerinde artış olması, beyinde lokal IGF-1' in üretimindeki artıştan kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir. Beyinde aralıklı (gün içinde bölünmüş) egzersiz lokal IGF-1 seviyelerini ve nörojenezi artırarak anksiyeteyi, öğrenme ve bellek performansını olumlu etkilemiş olabilir.

Anahtar sözcükler: Aralıklı egzersiz, koşu bandı egzersizi, adölesan, hipokampus, prefrontal korteks, öğrenme-bellek, nörojeniz

ABSTRACT

EFFECTS OF REGULAR INTERMITTENT EXERCISE ON COGNITIVE FUNCTIONS AND IGF-1 LEVELS DURING ADOLESCENT PERIOD IN RATS

**Dr. Ayşegül Taş, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji A.D
aysegul.tas@deu.edu.tr**

It is known that exercise has positive effects on cognitive functions. In humans and animals regular aerobic exercise reduces anxiety via many neurotrophic factors and enhances learning and memory with increasing neurogenesis in the brain. Insuline like growth factor-1 is an important neruotrophic factor that mediates effects of exercise on the brain. Although it is known that IGF-1 dependent effects of exercise on adult brain, there is limited information in literature about the effects of exercise in developing adolescent brain. Present study examined the IGF-1 dependent effects of regular intermittent exercise on cognitive fuctions, behaviour and neurogenesis in hippocampal and prefrontal cortex region during adolescent period in rats.

Wistar Albino male and female rats at 28 days of age were used. The animals divided into 5 groups: control group, 5 days/week (15 min x 3/day) intermittent exercise group, 3 days/week (15min x3/day) intermittent exercise group, 5 days/week (45 min/day) continuous exercise group, and 3 days/week (45 min/day) continuous exercise group. Rats in exercise groups were placed on a motor driven treadmill and they ran at a speed of 10 m/ min continuously (45 min/day) and intermittently (15 min x 3/day) for 6 weeks. Two days after the exercise period rats were subjected to behavioural tests (open field and elevated plus maze) and five days of learning-memory test (Morris water maze). Last day of the Morris water maze test rats were sacrificed under low ether anesthesia. Blood samples were taken intraventricully to determine IGF-1 and corticosterone levels. Brain tissue is removed to assess tissue IGF-1 levels and neural cell proliferation. All data from these result were analyzed by using one-way ANOVA and post hoc Bonferroni tests in SPSS statistical analyse programme.

Present study showed that intermittent exercise decreased serum corticosterone levels and reduced anxiety levels assessed in open field and elevated plus maze test when compared to other groups. Intermittent exercise groups (15 min x 3/day; both 5 days/week and 3 days/week) showed significantly better learning memory performance in Morris water maze task when compared to continuous exercise (45 min/day; 3 day/week) group and control group. Hippocampal and prefrontal cortex IGF-1 levels in intermittent (15 min x 3/day; 3 days/week) exercise group were found significantly higher than all other groups. In addition prefrontal cortex IGF-1 levels in continuous exercise group were significantly higher than all other groups. We found that serum IGF-1 levels were significantly higher in continuous exercise (45 min/day; 5 days/week) group and that liver IGF-1 levels were significantly lower in intermittent exercise group (15 min/day; 5 days/ week) than all other groups.

In this study brain tissue results showed that the number of hippocampal CA1 and prefrontal cortex neurons and IGF immunoreactivity were significantly higher in intermittent exercise (15 min/day; 5 days/ week) group when compared to control group. In addition, according to the results of apoptosis that account of TUNEL positive cells, intermittent exercise groups (15 min/day; both 3 days/week and 5 days/week) showed significantly lower TUNEL positive cell number when compared to control group.

As a result, this study suggests that intermittent exercise (15 min x 3/day) reduces anxiety and serum corticosterone levels; increases brain hippocampal and prefrontal cortex IGF-1 levels, induces neurogenesis and enhances learning memory performance in adolescent rats. Although there was no increase in serum IGF-1 and liver tissue IGF-1 levels in intermittent exercise groups, brain IGF-1 levels were increased. This increase in brain tissues may result from an increase in local brain IGF-1 production. Local IGF-1 increase in brain associated with intermittent exercise and induced neurogenesis may effect the learning memory performance in adolescent rats.

Keywords: Intermittent exercise, treadmill running, adolescent, hippocampus, prefrontal cortex, learning memory, neurogenesis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Düzenli egzersizin organizmada pek çok sisteme olumlu etkileri bilinmektedir. Aerobik egzersizle vücut yağ oranının azaldığı; iskelet kasının dayanıklılığının, kanda yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL-kolesterol), akciğerde maksimal istemli ventilasyonun, vücudun maksimum oksijen kullanımının ve maksimum kalp dakika atım hacminin arttığı, kalpte sinuzal bradikardi geliştiği gösterilmiştir (1). Bunların yanında egzersizin beyin fonksiyonlarını geliştirici etkileri de bulunmaktadır. Düzenli yapılan aerobik egzersizin serebrovasküler bütünlüğü sağladığı (bozulmuş serebral dolaşımı tersine çevirdiği), kapiller büyümeyi arttırdığı, dendritik bağlantıları arttırdığı, santral sinir sistemi fonksiyonlarının etkisini arttırdığı, hem erişkin ve hem de genç sıçanlarda hipokampus bağlantılı öğrenme ve bellek testlerini geliştirerek kognitif performansı artırdığı gösterilmiştir (1,2).

Beynin yapısal ve fonksiyonel olarak değişebilme yeteneğine plastisite denir. Plastisite, merkezi sinir sistemine; yeni bilgiler edinme ve öğrenme, nöronal ağları çevresel etkilere yanıt olarak yeniden düzenleme ve beyinde oluşabilen hasarları atlatılabilme imkanı verir. Plastisite dahilinde nörogenez, programlı hücre ölümü, nörotransmitter salınımı gibi anatomik, nörokimyasal ve elektrofizyolojik oluşumlar yer almaktadır (3,4). Yaş ile azalan plastisitenin egzersiz ile yetişkinlerde olumlu etkilendiği klinik çalışmalarda ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir (5,6). Egzersizin nöral aktiviteyi değiştirdiği, nörotrofik faktör ekspresyonunu, sinaps formasyonunu, beyin kan damarlarının gelişimini ve hücre proliferasyonunu artırdığını göstermiştir (7-13). Bu değişikliklerin bir çoğu, beyinde öğrenme-bellek ve emosyonel süreçlerle ilişkili bir alan olan hipokampal formasyonda yer alır (14,15,16).

Fiziksel egzersizin matür beyin üzerine etkileri iyi bilinmesine rağmen gelişmekte olan beyindeki etkileriyle ilgili bilgiler sınırlıdır. Çocukluk döneminde yapılan düzenli aerobik egzersiz merkezi sinir sisteminde öğrenme ve bellekle ilişkili beyin alanlarında değişiklikler yapmaktadır. Beyin gelişme süreci oldukça komplekstir, bu dönemi etkileyen uyarılar beyin yetişkinlik dönemindeki fonksiyonel bütünlüğünü belirler. Erken postnatal gelişim sürecinde meydana gelen öğrenme ve deneyim kazanma gibi olaylar beyin fonksiyonel matürasyonunu değiştirebilir ve daha karmaşık bir nöral devre gelişimiyle sonuçlanabilir (18). İnsanlarda yapılan gözlemlerde, egzersizin ilkökul ve lise çağındaki çocuklarda öğrenme ile

pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca çocukluk çağında yapılan düzenli aerobik egzersizin hayatın ilerleyen evrelerinde beyin elastikiyetini artırabileceği gözlenmiştir (19). Biz de daha önce adölesan sığınarlarda yaptığımız çalışmamızda düzenli yapılan aerobik egzersizin hipokampal hücre sayısını arttırarak öğrenme ve belleği arttırdığını gördük (20).

Düzenli yapılan egzersizin bu olumlu etkilerinin ortaya konmuş olmasına rağmen günümüzde bir çok yetişkin ve genç başladığı egzersiz programına, çalışma hayatı, dersler vb. gibi nedenlerle devam edememektedir. Günümüzde hem yetişkinler hem de çocuklar hergün yerine haftanın belli günlerinde egzersiz yapabilmektedirler. Amerikan Spor Hekimleri Birliği (ACSM) tarafından sağlıklı yaşam için haftada en az 3 gün, günlük en az 30 dakika egzersiz yapmak gerektiği açıklanmıştır. Önerilen günlük 30 dakikalık aerobik fiziksel aktivite süresinin, gün içinde en az 10 dakika olacak şekilde kısa egzersiz periyotlarına bölünerek de uygulanabileceği belirtilmiştir. Gün içinde bölünerek yapılan egzersizin, günde 1 kez 30 dakika ara vermeden yapılan egzersizden, sağladığı yararlar açısından farklı olmadığı bilinmektedir (27). Liteartürde gün içinde bölünerek etaplar halinde yapılan egzersizin vücuda etkileri ile ilgili çok veri bulunmamaktadır. Sınırlı veri arasında, gün içinde bölünmüş egzersizin kilo alımında, santral ve viseral yağlanmada, istirahat lipogenez hızındaki azalmaya bağlı olarak da karaciğerde lipid birikiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (21). Ayrıca gün içinde bölünmüş egzersiz ile enerji tüketiminin arttığı, serum kolesterol seviyelerinin ve kahverengi yağ dokusu rölatif ağırlığının arttığı görülmüştür. Yine gün içinde bölünmüş egzersiz lipid profilinde düzeltmeler yapmış; karaciğer yağlanması (alkolle ilişkisiz) ve obesite gibi hastalıklarla başa çıkmada katkı sağlamıştır. Gün içinde bölünmüş egzersiz ayrıca hepatik steatozisi baskılayarak karaciğer yağlanmasını da azaltmıştır. Bu bilgiler, gün içinde bölünmüş egzersizin yağdan zengin diyetle beslenmenin yol açtığı olumsuz etkileri azaltmada sedanter yaşam ve sürekli egzersizden daha etkili olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır (21).

Kronik yorgunluk sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada hastalara 30 dakikalık (3'er dakikalık 10 set ; 10 x 3 dk) hafif şiddette aralıklı egzersiz yaptırılmış; hastaların şikayetlerinde artış ya da kötüye gidiş olup olmadığına bakılmıştır. Sonuçta hafif şiddette 30 dakikalık aralıklı egzersizin hastaların semptomlarını alevlendirmedeği görülmüştür. Ayrıca aralıklı egzersiz, hastaların genel sağlık durumlarını, güçsüzlük ve yorgunluk algılarını ve aktivitelere olan ilgilerini daha da kötüye götürmemiştir (23).

Aralıklı egzersiz ile sürekli egzersizin karşılaştırıldığı bir çalışmada; aralıklı egzersizin kan laktat birikimini azalttığı, sürekli egzersize kıyasla aerobik fitness düzeyini daha çok geliştirdiği saptanmıştır (24). Japonyada yapılan bir çalışmada supramaksimal aralıklı egzersizin beyin oksijenlenmesinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur (25).

19-29 yaş arası üniversite öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada aralıklı maksimal egzersizin; sadece fiziksel olarak daha aktif olan gençlerde dikkati artırdığı görülmüştür (26). Ancak düzenli yapılan sürekli egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkilerinin aralıklı egzersiz ile etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir.

İnsulin benzeri büyüme faktörleri (IGF) hücrelerin normal büyüme ve gelişmesinde ve hücrel metabolizmaların düzenlenmesinde önemlidir (28). Beyin de dahil pek çok organ tarafından üretilen IGF-1'in %70'i karaciğerde sentezlenerek hücre dışı sıvıya oradan da dolaşıma katılır (29). Serum IGF-1' i kolaylıkla beyine girerek beyin IGF-1 seviyesini artırır (30, 31). IGF-1 anksiyete, depresyon ve bellek bozukluklarının iyileştirilmesinde önemli bir role sahiptir (32). Dolaşımdaki IGF-1 seviyesinin beyin IGF-1 seviyesini etkileyerek davranışsal değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (32). Son yıllarda kemirgenlerde ve insanlarda yapılan çalışmalarda, düşük serum IGF-1 seviyesinin anksiyete artışı ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (33, 34). Egzersiz beyinde IGF-1 tutulumunu artırarak hipokampal nörogenezi ve kognitif fonksiyonları artırmaktadır (35). Egzersiz ile artan hipokampal nörogenezin IGF-1 aktivitesinin inhibisyonu ile engellendiği görülmüştür (36). IGF-1 seviyesinin stres hormonu olan kortizolden etkilendiği bilinmektedir; kortizol seviyesinin yükselmesi IGF-1 seviyesinde azalmaya neden olmaktadır (37, 38, 39).

Bu çalışmanın amacı, beyin gelişiminin devam ettiği adolesanlarda, günde 3 kez 15'er dk şeklinde yapılan, gün içinde bölünmüş egzersizin kognitif fonksiyonlara, davranışa, prefrontal korteks ve hipokampus hücrelerine etkileri ile IGF-1 ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. EGZERSİZ VE VÜCUDA ETKİLERİ

Fiziksel aktivite ve düzenli egzersiz sağlıklı yaşam için gereklidir (1). Fiziksel aktivite ve egzersiz çoğu zaman birbirlerinin yerine kullanılmasına rağmen ifade ettikleri anlamda bazı farklılıklar bulunmaktadır. Fiziksel aktivite; iskelet kaslarının kontraksiyonu ile meydana getirilen ve istirahat durumuna göre enerji tüketiminde anlamlı bir artış oluşturabilecek vücut hareketleri olarak tanımlanmaktadır. Egzersiz ise; fiziksel uygunluk durumunu sürdürmek veya geliştirmek üzere planlanmış, yapılandırılmış ve tekrarlı vücut hareketlerinden oluşan bir fiziksel aktivite çeşididir (40).

Egzersiz kullanılan enerji kaynağına göre aerobik ve anaerobik olmak üzere ikiye ayrılır. Aerobik egzersiz büyük kas gruplarının kullanıldığı, maksimum kalp hızının % 50-80' i ile yapılan, hafif veya orta şiddette uzun süre yapılan tekrarlı ritmik hareketlerden oluşur. Yürüyüş, jogging, bisiklet sürme, yüzme aerobik egzersize örnek olarak verilebilir (41). Aerobik egzersizde vücut; egzersiz için harcayacağı enerjiyi oksijenin kullanıldığı metabolik yollardan sağlamaktadır. Aerobik egzersiz kardiyovasküler ve respiratuar sistemin etkinliğini ve kapasitesini artırmaktadır. Yararlı etkileri daha çok kardiyovasküler sistem üzerine olduğu için aerobik egzersize kardiyovasküler egzersiz de denir (41). Anaerobik egzersizde ise kaslar ihtiyacı olan enerjiyi oksijenin kullanılmadığı anaerobik mekanizmalardan elde etmektedir. Maksimum kalp hızına yakın bir değerde veya o değer üzerinde, kısa süreli yapılan yüksek şiddetli aktiviteler anaerobik egzersiz olarak kabul edilir. Anaerobik egzersizde antrenmanlar genellikle egzersiz dayanıklılığını, kas gücünü ve kütlesini artırmaya yönelik planlanmaktadır. Ağırlık kaldırma, sprint, sıçrama ve egzersizleri, yüksek şiddette kısa süreli yapılan interval egzersizler anaerobik egzersiz örnekleridir (40).

Aerobik egzersiz; hafif ve orta olmak üzere iki farklı şiddette yapılabilir. Egzersizin şiddetine göre organizmada yaptığı etkiler değişmektedir. Yapılan çalışmalarda egzersizin organizmaya yaptığı etkiler açısından insan ve hayvanlarda benzer sonuçlar alınmıştır (42,43,44,45,46). Günümüzde egzersiz ile ilgili çalışmalarda egzersizin etkilerinin incelenmesinde hayvan modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Deney hayvanlarında koşu bandı, koşu çarkı ve su tankında yüzme gibi aerobik ve anaerobik nitelikteki egzersiz modelleri kullanılmaktadır. Deney hayvanında yapılan egzersiz çalışmalarında egzersiz protokolü olarak genellikle koşu ve yüzme modelleri seçilmektedir. Yüzme egzersizinde,

egzersiz şiddetinin standardize edilememesi, deney hayvanının yüzerken ıslanmasının ek bir stres yaratması araştırmacıları koşu egzersizine yönlendirmektedir. Egzersiz ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık fare ve sıçanın kullanıldığı küçük hayvan koşu bandı sistemlerinden yararlanılmaktadır. Koşu bandı egzersiz sistemi; birden fazla hayvanın teste girmesine olanak sağlayan, kulvarları bulunan; hızı, eğimi, şiddeti ayarlanabilen; hayvanı koşuya teşvik etmek amacıyla şiddeti ayarlanabilen elektriksel uyarı veren bir ızgara sistemine sahip cihazlardır (47).

Egzersiz; süresine göre akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hayvan çalışmalarında akut egzersiz sıklıkla 1 günlük egzersiz protokolü şeklinde uygulanmaktadır. Buna göre belirlenen şiddette belli bir süre yada tükenene kadar egzersiz yaptırılmaktadır (47,48). Hayvanın tükenme zamanının belirlenmesi bazı kriterlere göre yapılmaktadır. Bunlar; hayvanın koşu bandında yürümeyi sürdürememesi, elektrik şoku veren ızgaradan kaçmayıp üzerinde oturması ve manuel teşvike rağmen koşu bandına dönmemesi, normalde varolan “doğrulma refleksi”nin kaybolmasıdır (47).

Kronik egzersiz insanlarda olduğu gibi deney hayvanı çalışmalarında da 4 hafta ve daha uzun süreli egzersiz protokollerini ifade etmektedir. Kronik egzersizin süresiyle ilgili çok keskin sınırlar olmamakla birlikte literatürde çoğunlukla 4-12 hafta arası süreyle yapılan egzersiz kronik olarak kabul edilmektedir (47).

Normalde iyi birer koşucu olmalarına rağmen koşu bandına ilk defa bırakılan sıçanların yaklaşık %10' u koşu bandında yürümeyi ya da koşmayı reddetmektedir (49,50,51). Bu nedenle deney hayvanları ile koşu bandında yapılan yürüme ve koşma egzersizi çalışmalarında, deneylere geçmeden önce denekleri koşu bandında egzersizlerine alıştırmak gerekmektedir. Alıştırma için sıçanların en az 5gün, en fazla 2 hafta boyunca günlük 5-10 dakika egzersiz yapmaları yeterli olmakla birlikte (52,53,54) sıklık ve süre deneklerin performansına göre değiştirilebilmektedir. Deney hayvanının deney öncesi koşu bandına alıştırılması, özellikle kronik egzersiz sırasında meydana gelebilecek ayak ve kuyruk zedelenmelerini de önlemektedir (55).

Deney hayvanı sıçan modellerinde kullanılan koşu bandı egzersiz protokollerinde belirlenen aerobik egzersiz modelleri şöyledir (47):

Alıştırma egzersizleri ;

12-24 m/dk hızda, 6-8 dk/ gün, 6 gün süreyle (56)

10-15 m/dk hızda, 10 dk/gün, 2 gün/hafta, 2 hafta süreyle (57)

10 m/dk hızda,5 gün/hafta, 2 hafta süreyle (58)

10 m/dk hızda, 5 gün süreyle (59)

Akut egzersiz protokolleri;

Genç sıçanda:

25 m/dk hızda, 0° eğimde, 1 saat süreyle (57)

25 m/dk hızda, 0° eğimde (60)

Yaşlı sıçanda:

20 m/dk hızda, 0° eğimde, 1 saat süreyle (57)

15 m/dk hızda, 0° eğimde, tükeninceye kadar (60)

Antrene olmayan sıçanda:

21 m/dk hızda,12° eğimde, 1 saat süreyle (61)

20 m/dk hızda,0° eğimde, 90dk süreyle (62)

20 m/dk hızda,0° eğimde, 1 saat süreyle (58)

20 m/dk hızda, 20dk süreyle (63)

Antrene olan sıçanda:

30 m/dk hızda,8° eğimde, 90dk süreyle (62)

28 m/dk hızda,15° eğimde, tükeninceye kadar (64)

27 m/dk hızda,15° eğimde, 1 saat süreyle (58)

24 m/dk hızda,15° eğimde, tükeninceye kadar (56)

Kronik egzersiz protokolleri;

27 m/dk hızda, 15° eğimde, 60dk/gün, 5 gün/ hafta, 10 hafta süreyle (58)

30 m/dk hızda, 0° eğimde, 60dk/gün, 5 gün/ hafta, 10-12 hafta süreyle (65)

32.2 m/dk hızda, 15° eğimde, 60dk/gün, 5 gün/ hafta, 8 hafta süreyle (66)

20 m/dk hızda, 0° eğimde, 60dk/gün, 5 gün/ hafta, 6 hafta süreyle (67)

16.1 m/dk hızda, 60dk/gün, 5 gün/ hafta, 8 hafta süreyle (yürüme antrenmanı) (66)

Akut ve kronik egzersiz yönteminde; planlanan günlük toplam egzersiz süresi, tekrarlanan kısa süreli egzersiz periyodlarına bölünerek de uygulanabilmektedir. Örneğin; günlük 30 dakika olarak belirlenen antrenman, aralıksız 30 dakika boyunca yapılabileceği gibi; en az 10 dakika olacak şekilde gün içinde bölünerek üç defada yapılabilir. Buna aralıklı egzersiz denmektedir. Amerikan Spor Hekimleri Birliği (ACSM) yayınladığı kılavuzda; bu şekilde kısa süreli egzersiz periyodlarına bölünerek yapılan aralıklı egzersizin, hedeflenen toplam egzersiz süresi korunduğu sürece, aralıksız-sürekli egzersizle aynı olumlu etkilerinin olduğunu söylemektedir. Hatta uzun süreli yorucu ve sıkıcı egzersiz programlarını sürdüremeyen yaşlı, obez, komorbid kronik hastalığı olan, inme sonrası fiziksel rehabilitasyon sürecinde olan kişilerde veya uzun süreli egzersizi sıkıcı ve zorlayıcı bulan çocuk ve gençlerde bu şekilde aralıklı egzersiz yöntemi daha kolay ve uygulanabilir olmaktadır (68).

Düzenli egzersiz organizmadaki pek çok sisteme olumlu etki yapmaktadır. Egzersiz maksimal oksijen alımını, iskelet kaslarındaki kapiller yoğunluğunu ve iskelet kasının dayanıklılığını artırmaktadır. Akciğerde maksimal istemli ventilasyonu ve solunum dakika ventilasyonunu, miyokardial oksijen tüketimini, maksimum kalp dakika volümünü, kan basıncını ve kalp hızını azaltmaktadır (27,69). Ayrıca, serum trigliseridlerini, vücuttaki total ve abdominal yağ miktarını, insülin ihtiyacını, kandaki trombosit adhezyon ve agregasyonunu azaltır; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini ve glukoz toleransını artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, inme, tip 2 diyabet, osteoporozla bağlı kırıklar, kolon ve meme kanseri, safra kesesi hastalıkları insidansı da egzersiz ile azalmaktadır (27,69).

Egzersizin duygudurum üzerine de etkileri vardır. Egzersiz depresyon ve anksiyete bozukluğunun ortaya çıkmasını engeller (68,71) kişinin kendini sağlıklı ve zinde hissetmesini sağlar (72). Ayrıca, egzersiz ile hem iş, hem de sportif alanlardaki performansın arttığı görülmüştür. Yaşa bağlı görülen fiziksel performanstaki azalma egzersiz ile engellenebilmekte, böylece yaşlıların yardımsız yaşayabilmesine katkı sağlamaktadır. Ek olarak, kemik kütlelerini artırır, yaşa bağlı görülen fonksiyonel kısıtlılığı, düşme sıklığını ve buna bağlı sakatlanma riskini azaltır (27,73).

Egzersiz kardiyovasküler, kardiyorespiratuar ve kas-iskelet sistemlerinin yanında sinir sistemi üzerine de olumlu etkiler göstermektedir. Merkezi sinir sisteminde, egzersizin beyin yüksek kortikal ve bilişsel fonksiyonları geliştirdiği iyi bilinmektedir. Deney hayvanı

modellerinde egzersizin öğrenme ve bellek performansını artırdığı, nörojenezi desteklediği, sinir sistemini hasarlanmaya ve nörodejeneratif hastalıklara karşı koruduğu gösterilmiştir (75). Düzenli yapılan aerobik egzersizin serebrovasküler bütünlüğü sağladığı (bozulmuş serebral dolaşımı tersine çevirdiği); kapiller büyümeyi, dendritik bağlantıları, santral sinir sistemi fonksiyonlarını, hipokampus bağlantılı öğrenme ve belleği geliştirerek kognitif performansı artırdığı gösterilmiştir (1,74)

Egzersizin merkezi sinir sisteminde kognitif işlevlere etkisi ile ilgili üç hipotez bulunmaktadır (75). Bunlardan ilkinde egzersizin, beynin bu yüksek kognitif fonksiyonlarla ilişkili alanlarındaki oksijen saturasyonunu (76)ve anjiogenezi (77) artırdığı söylenmektedir. Kramer ve arkadaşları sağlıklı yaşlı bireylerde yürüme egzersizinin oksijen tüketim oranlarını artırdığını bulmuşlar; reaksiyon zamanındaki ve bilişsel işlev test performansındaki artışı bununla ilişkilendirmişlerdir (76). Hipotezlerden ikincisi, egzersizin beyinde seratonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterleri artırdığını ve bilgi işleme sürecini kolaylaştırdığını belirtmektedir (78, 79, 80). Üçüncü ve son hipotezde ise; egzersizin gelişmekte olan beyinde nöronal sağkalımı ve diferansiyasyonu; yetişkin beyinde ise dendritik bağlantıları ve sinaptik mekanizmaları destekleyen beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve vasküler yapıları destekleyen vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) gibi nörotrofinleri artırdığı belirtilmektedir (81).

Egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkileri hem insan hem de deney hayvanı çalışmalarında gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin, okul çağındaki çocukların kognitif performanslarına ve akademik başarılarına olumlu etkisi yapılan bir meta-analizde de gösterilmiştir (19). Çocukluk çağında fiziksel hareketliliğin az olmasının ve erişkin dönemde aerobik fiziksel uygunluk seviyelerinin düşük seyretmesinin akademik başarıyı azalttığı görülmüştür (82, 83). Deney hayvanı çalışmalarında erişkinlerde ve adölesanlarda düzenli aerobik egzersizin hipokampal temelli spasyal öğrenme ve belleği arttırdığı gösterilmiştir (84, 85). Yetişkin (3aylık) sıçanlarda 1 haftalık gönüllü egzersizin hipokampal BDNF mRNA seviyelerini, BDNF aktivitesini ve spasyal hafızanın değerlendirildiği Morris su tankı performanslarını artırdığı bulunmuştur (86) . Uysal N. ve arkadaşlarının adölesan sıçanlarda hafif şiddetli düzenli aerobik egzersizin beyin üzerine etkilerini inceledikleri bir çalışmada; 8 hafta boyunca, günde 30 dk, düşük şiddetli egzersiz yapan adölesan (22 günlük) erkek sıçanlarda hipokampus ve dentat girusta hücre yoğunluğunda artış yaptığını ve kognitif fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri olduğunu göstermişlerdir (45).

Egzersiz sinir sisteminde koruyucu etkilere de sahiptir. Deney hayvanında inme ve travma modellerinde egzersizin nöronların morfolojisini ve fonksiyonlarını olumlu etkilediği görülmüştür (36,87). Egzersizin insanlarda, özellikle de gençlerdeki nöroprotektif etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Egzersiz, hem normal yaşlanma sürecinde hem de Alzheimer hastalığı gibi patolojik durumlarda hafıza ve kognitif işlevlerdeki gerilemeyi yavaşlatmaktadır (88,89). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 6 ay boyunca haftada 3 kez yapılan egzersizin sağlıklı ve antrene yetişkinlerde karar verme, hafıza ve dikkat ile ilgili olan beynin frontal lob hacminde artış saptanmıştır (90).

Egzersiz beyin üzerindeki etkilerinde egzersizin süresi ve şiddeti önemlidir; ancak doz-bağımlı değildir. Fiziksel uygunluk düzeyinin artırılması, buna bağlı kognitif kazançları daha da fazla artırmamaktadır. Hatta fiziksel uygunluk düzeyindeki küçük artışlar, kognitif fonksiyonlarda çok daha büyük ilerlemelere neden olabilmektedir (75). Okuma güçlüğü çeken çocuklarda yapılan bir çalışmada çocuklara denge, koordinasyon ve zamanlamada gelişim sağlayan sensörimotor egzersiz programı uygulanmış ve kognitif işlevlerde (doğru okuma, sözel hafıza, dikkati sürdürme gibi) ilerleme olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar kognitif ilerleme sağlamak için, kardiyovasküler uygunluk düzeylerini artıracak miktarda egzersiz yapmanın gerekli olmadığını göstermiştir (91).

Hafif ve orta şiddetteki egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerine bilinen olumlu etkiler, yüksek şiddetli egzersiz ile de görülebilmektedir (92,93). Ancak, yüksek şiddetteki egzersiz başta kortikosteron olmak üzere serumdaki stres hormonlarını diğer tüm egzersiz şiddetlerine kıyasla daha çok artırmaktadır. Artan kortikosteron ise beyinde BDNF gibi nörotrofik faktör seviyelerini düşürmekte ve kognitif fonksiyonları olumsuz etkilemektedir (94).

2.2. ARALIKLI (GÜN İÇİNDE BÖLÜNÜŞ) EGZERSİZ

Sağlıklı yaşam için hangi yaşta, ne sıklıkta, hangi şiddette ve ne kadar süre egzersiz yapıldığı önemlidir. Dünya sağlık örgütü (WHO) 18-64 yaş arası erişkinlere sağlıklı bir yaşam için günlük en az 30 dakika olacak şekilde haftada en az 150 dakika orta-şiddette veya günlük en az 15 dakika olacak şekilde haftada en az 75 dakika yüksek-şiddette aerobik fiziksel aktivite yapılmalarını ya da farklı şiddetlerdeki bu fiziksel aktivitelerin dengeli bir kombinasyonunu önermektedir (95,96). Önerilen günlük 30 dakikalık aerobik fiziksel aktivite sürecinin, gün içinde en az 10 dakika olacak şekilde kısa egzersiz periyotlarına bölünerek de uygulanabileceği belirtilmiştir (96,98).

5-17 yaş arası çocuklarda ise günlük en az 60 dakika; 30 dakika orta ve 30 dakika yüksek şiddette olacak şekilde haftada en az 180 dakika (3-4 gün) aerobik fiziksel aktivite yapmaları önerilmektedir (95,97). Hiç fiziksel aktivite yapmayan sedanter çocuklar için, yapılması önerilen bu günlük 60 dakikalık fiziksel aktivite süresinin 30'ar dakikalık 2 farklı periyoda bölünerek uygulanması, hem onlar için zorlayıcı/sıkıcı olmayacağı hem de yararlı olacağı söylenmektedir (95,97). Çocukların bu şekilde haftada en az 3 gün fiziksel aktivite yapmaları kardiyorespiratuar uygunluk düzeylerine, kemik ve kas gelişimlerine, nöromüsküler kontrol becerilerine, metabolik dengelerine ve kilo kontrolü son derece olumlu etkiler yapmaktadır. Bunların yanında bu yaş aralığındaki çocuklarda fiziksel aktivite sosyal iletişim, etkileşim ve entegrasyon, özgüven ve kendini yeterince ifade edebilme becerisi kazanmaları; aksiyete-depresyon gibi psikolojik problemler ile başa çıkabilme gücü açısından son derece yararlı olmaktadır (97, 99, 100, 101).

Günlük hayatta gerek iş ve çalışma koşulları gerek kişisel kısıtlıklar nedeni ile bilim adamları tarafından önerilen ve günlük en az 30 dakika olması gereken egzersiz süresine ulaşamamaktayız. Egzersiz süresini belirli bir süre ara vererek, tekrarlı etaplar halinde uygulamak aralıklı (gün içinde bölünmüş) egzersiz olarak tanımlanabilir. Bu tip egzersizde toplam antrenman süresi etaplara bölünür ve etaplar arasında belirli bir dinlenme/toparlanma süresi bulunur. Egzersiz; 'antrenman-dinlenme-antrenman' şeklinde tekrarlı etaplardan oluşur. Bu protokolda egzersiz ve dinlenme için ayrılan süreler ve etap sayısı değişkendir. İki antrenman etabı arasında yer alan ve kasların egzersiz öncesi durumuna geri dönmesini sağlayan sürece toparlanma süreci denir (101). Bu süreç iki fazlıdır: hızlı faz (10 saniyeden birkaç dakikaya kadar süren) ve yavaş faz (birkaç dakikadan bir kaç saate kadar süren). Toparlanma sürecinde, metabolik durumu egzersiz öncesindeki haline geri döndürmek için oksijen tüketimi artırılmaktadır (102). Hızlı toparlanma fazında dokulardaki O₂ kaynakları ve kaslarda depolanan ATP ve fosfokreatin tükenerek, VO₂ (oksijen hacmi) değeri ve kalp hızı hızla düşmektedir. Fosfokreatin hariç tüketilen enerji depolarının tamamı 3-5 dakika içinde yerine konur (103). Fosfokreatin egzersiz sonlanana kadar O₂ ihtiyacı devam ettiğinden tüketilmeye devam eder ancak hemen yerine konmaz (104). Yavaş toparlanma fazında ise metabolizma artışı, artan H⁺ ve laktatın uzaklaştırılması (105, 106), artmış vücut sıcaklığı, artmış kardiyorespiratuar iş, artmış glikojen sentezi ve katekolaminlerin etkileriyle ilişkilidir (107,108). Metabolizma egzersiz öncesi durumuna dönmeden toparlanma süreci tamamlanmaz (101).

Gün içinde bölünmüş egzersiz ile ilgili bugüne kadar az sayıda çalışma yapılmıştır. Hayvanlarda yapılan gün içinde bölünmüş (30 dk x 3/gün) egzersiz ile sürekli (günde 1 kez 90 dk) egzersizin karşılaştırıldığı bir çalışmada; yağdan zengin diyetle beslenen sıçanlarda kilo alımını, santral ve viseral yağlanmayı, istirahat lipogenez hızını azaltarak karaciğerde lipid birikimini azalttığı görülmüştür. Aynı çalışmada, gün içinde bölünmüş egzersiz ile enerji tüketiminin ve kahverengi yağ dokusu ağırlığının arttığı, serum total kolesterol ve HDL seviyelerinin ise azaldığı gözlenmiştir (95).

Gün içinde bölünmüş egzersiz ile sürekli egzersizin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; gün içinde bölünmüş egzersizin obez sıçanlarda kan laktat birikimini azalttığı, sürekli egzersize göre aerobik fitness düzeyini daha çok geliştirdiği saptanmıştır (109).

Kronik yorgunluk sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada hastalara 30 dakikalık (3'er dakikalık 10 set; 10 x 3 dakika) hafif şiddette gün içinde bölünmüş egzersiz yaptırılmış; hastaların şikayetlerinde artış ya da kötüye gidiş olup olmadığına bakılmıştır. Sonuçta hafif şiddette 3 dakikalık etaplar halinde yapılan toplam 30 dakikalık egzersizin hastaların semptomlarını alevlendirmedeği görülmüştür. Ayrıca bu tip egzersiz, hastaların genel sağlık durumlarını, güçsüzlük ve yorgunluk algılarını ve aktivitelere olan ilgilerini değiştirmemiştir (110). Japonyada yapılan bir çalışmada yüksek şiddette aralıklı egzersizin insanda beyin oksijenlenmesinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur (111). 19-29 yaş arası üniversite öğrencileri arasında yapılan bir araştırmada aralıklı yüksek şiddetli egzersizin; sadece fiziksel olarak daha aktif olan gençlerdeki kognitif performansı artırdığı bulunmuştur (112).

Gün içinde bölünmüş egzersiz ve sürekli egzersizin fizyolojik parametrelere etkisinin araştırıldığı 18-65 yaş arası sedanter-obez kişilerde yapılan bir çalışmada; obez kişilere kalori kısıtlaması ile birlikte 12 hafta boyunca, gün içinde bölünmüş egzersiz ve sürekli egzersiz yaptırılmış, çeşitli fizyolojik parametreler değerlendirilmiştir. Çalışmada dinlenme kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, tükenme zamanı, hissedilen zorluk derecesi gibi aerobik fiziksel uygunluk düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir. Koroner risk oranlarında başlangıç durumuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Kan lipid ölçümlerinde sadece çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-kolesterol) seviyelerinde anlamlı bir düşüş bulunmuş; total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-kolesterol) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL-kolesterol), seviyelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Vücut ağırlığı, yağ ağırlığı, yağsız ağırlık gibi vücut kompozisyonunu oluşturan değerlerde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Her iki grupta da dinlenme

metabolik hız ve solunum katsayısı değerleri egzersizden önceki değerlere yakın bulunmuştur (113).

2.3. ADÖLESAN DÖNEM :

Çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemi olarak bilinen adölesan dönem puberte ile başlar. Bu dönem pek çok fizyolojik-psikolojik değişim ve gelişimin olduğu büyüme sürecidir. Bu dönemin başlangıcının tam olarak bilinmesine rağmen bitişi ile ilgili değişik görüşler bulunmaktadır.

Adölesan dönem vücutta pubertenin bir sonucu olarak gerçekleşen üç önemli endokrin olay ile karakterizedir. Bunlar; adrenarş, gonadarş ve büyüme atağıdır. Bu olgunlaşma sürecinde gerçekleşen olaylar insanların tüm yaşamını etkileyebilmektedir (114,115).

Gonadarş hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktivasyonu ile başlayan, üreme yeteneğinin kazanılmasıyla son bulan biyolojik bir süreçtir. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) yanıt olarak hipofizden salınan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormonun (LH) etkisiyle gonadlardan (testis ve overler) östrojen ve testosteron salgılanarak üreme yeteneğinin kazanılmasını sağlar. Gonadarş, kızlarda 8-14 yaş (ortalama 11 yaş) erkeklerde 9-15 yaş (ortalama 12 yaş) arasında başlar (116).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonuna adrenarş denir. Genellikle gonadarştan daha önce başlar. Kızlarda 6-9 erkeklerde 7-10 yaş civarı görülür (115,117). Gonadal testosteronun daha zayıf bir formu olan adrenal androjen seviyeleri adrenaşın başlamasıyla artar ve 20' li yaşlarda en yüksek seviyeye ulaşır. Adrenal androjenlerdeki bu artış, aksiller ve pubik kıllanma, ter bezlerinde ve vücut yapısında meydana gelen değişiklikler gibi sekonder seks karakterlerinin gelişimine katkıda bulunur (115). Pubik ve aksiller kıllanmanın başlaması, akne oluşumu ve feromon denilen kişinin kendine özgü vücut kokusunun oluşumu gibi fiziksel değişiklikler hem erkeklerde hem de kızlarda adrenaşın ortak göstergeleri olarak kabul edilir (118).

Pubertal dönemde görülen 3. önemli olay ise büyüme aksının aktivasyonudur. Bu aksın uyarılması ile meydana gelen lineer büyüme atağı kızlarda 12, erkeklerde 14 yaş civarı gerçekleşir. Lineer büyümede birden artış olmasıyla vücut ölçülerinde ve kompozisyonunda önemli değişiklikler olur (119,120).

Adölesan dönemin laboratuvar hayvanları için tam olarak hangi yaş aralığına karşılık geldiği konusu tartışmalıdır (121). Yaşa özgü davranışsal ve fizyolojik değişikliklerin görüldüğü seksüel maturasyon dönemine periadolesan dönem denir (114). Sıçanlarda periadolesan dönem postnatal 30-45 (P30-P45) güne karşılık gelmektedir. Adolesan dönem sinyali olarak kabul edilen yaşa özgü karakteristik değişiklikler postnatal 20. günde başlayıp 55. güne kadar devam edebilmektedir.

Adölesan dönemin başlangıcı ve bitişi cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Dişilerde erkeklere göre daha erken başlamakta ve erken bitmektedir. Bu dönem süresince dişi sıçanlarda vajinal açılma (122) erkek sıçanlarda ise seminifer tübüllerdeki matür sperm sayısında artış olmaktadır (123). Deneysel koşullarda adölesan döneme karşılık gelen geniş bir yaş aralığı kullanılması, örneğin süttten kesildikten kısa bir süre sonrası (postnatal 21.gün civarı) ile postnatal 72. güne kadar geniş bir yaş aralığında, cinsiyetler arası farkın yaratabileceği sorunların ortadan kaldırılmasını ve böylece adölesan döneme özgü çalışmaların daha garantili yaş aralığında yapılmasını sağlayabilmektedir (114).

2.4. ADÖLESAN BEYİNİ :

Adölesan dönemde görülen hormonal, psikolojik ve fizyolojik değişikliklerin yanı sıra merkezi sinir sisteminde de fonksiyonel ve yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (124). Beyin gelişimi ve maturasyonu adölesan dönemde devam etmektedir (125,126). Adölesan dönem kognitif yeteneğin ve özgüvenin kazanıldığı, erişkin dönemi etkileyebilecek bilişsel ve nöral gelişimin olduğu hassas bir dönemdir. Bu dönemde beyinde meydana gelen değişiklikler beynin yeniden yapılanma süreci olarak ifade edilmektedir (127).

Adölesan dönemde en çok değişiklik beynin frontal lobunda olmaktadır. Frontal lobun hafıza, istemli hareket, emosyonel dürtü kontrolü, karar alma, gelecek için plan yapma ve buna benzer yüksek kognitif fonksiyonların gerçekleştirilmesinde önemli olduğu bilinmektedir (128). Frontal korteksin prefrontal korteks parçası hafıza, spasyal öğrenme, kural ve yasakları öğrenme gibi çeşitli amaca yönelik davranışlar ve hoşla gitmeyen/tatsız duygusal süreçler ile ilişkilidir. Adölesan dönemde prefrontal korteks alan hacimlerinde azalma olmasına rağmen bu alandaki nöronlar arasında yeniden yapılanma olmaktadır. Çocukluk dönemine ait nöral ağlar yok olmakta yerine yenileri oluşturulmaktadır (124).

Frontal lobun yoğun olarak nöron gövdelerinden oluşan gri madde hacmi çocukluk çağı boyunca artar. Çocukluk çağı süresince frontal lob nöron gövdelerinin, diğer

nöronlarla çok sayıda sinaps yapmak için fazlaca büyüdüğü ve şekillendiği, böylece bu alandaki gri madde volümünün arttığı bilinmektedir. Yaşamın ikinci dekadı boyunca (20'li yaşlarda) ve genç erişkin yaşa doğru frontal lob gri madde hacmi giderek azalır, nöronlar arası bağlantılar ise artar (128). Adölesan dönemin sonunda beyin, frontal lobda artan sinaps üretimini durdurmakta, sadece anlamlı ve kullanışlı bağlantı noktaları kalacak şekilde gereksiz sinapslar yok edilmektedir. Böylece frontal lob gri madde hacmi azaltılarak yeniden şekillendirilmektedir (129). Adölesan dönemde miyelinizasyon artarak kognitif yeteneğin gelişmesine katkıda bulunmaktadır (130).

Pariyetal loblardaki gri madde hacmi de adölesan dönemin başında artar, sonra adölesan dönem boyunca giderek azalmaktadır. Pariyetal lobun somatosensoryel süreçlerden sorumlu olduğu bilinmektedir. Ayrıca paryetal lob müzik üretme, matematik problemleri çözme gibi yüksek kognitif işlevlerde de önemlidir. Görme merkezinin bulunduğu oksipital lobdaki gri madde miktarı adölesan dönemde giderek artmaktadır. Öğrenme ve bellek için önemli bir alan olan hipokampusun ve işitme merkezinin bulunduğu temporal lobdaki gri madde miktarı ise adölesan dönemin başında hızla artmakta ve bu artış adölesan dönem boyunca devam etmektedir (131).

2.5. EGZERSİZİN ADÖLESANA ETKİSİ

Adölesan dönemde yapılan egzersizin gösterdiği olumlu etkilerde şiddetin, sürenin ve egzersiz tipinin yanı sıra egzersiz sıklığının da önemli olduğu görülmektedir. Adölesan dönemde yapılan egzersizin kısa süreli etkileri daha çok kardiyovasküler sistem (sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürmektedir), kemik gelişimi (kemik yoğunluğunu ve dayanıklılığını arttırmaktadır) ve duygudurum üzerine olduğu, lipid seviyeleri, kan basıncı ve kan glukoz seviyeleri üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür (132,133,134). Amerikan Spor Hekimleri Birliği (ACSM) de adölesan dönemde yapılan fiziksel egzersizlerin kemik üzerine kısa ve uzun dönem yararları olduğunu belirtmiştir (135). Fiziksel aktivitenin, panik atak ve panik bozukluk hastalıklarının öncüsü olan anksiyeteyi azalttığı gösterilmiştir (136).

Adölesan dönemde yapılan fiziksel aktivitenin yararları yanında zararları da olabilmektedir. Özellikle çok erken yaşta ve ağır şiddette yapılan egzersiz olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde egzersiz yapmaya zorlanan kişiler erişkin dönemde sedanter yaşamı tercih edebilmektedir. Çok erken yaşta belli bir spor dalında (örneğin atletizm) profesyonel sporcu olmak üzere yetiştirilen kişilerde okulu bırakma

oranlarının yüksek olduğu, yetişkinlik döneminde kötü motor gelişim ve performans gösterdikleri ve sakatlanma risklerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (137).

Fiziksel egzersizin matür beyin üzerine etkileri iyi bilinmesine rağmen gelişmekte olan beyindeki etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Çocukluk döneminde yapılan düzenli aerobik egzersiz merkezi sinir sisteminde öğrenme ve bellek ile ilişkili beyin alanlarında değişikliklere neden olabilmektedir. Beyin gelişme sürecindeki çeşitli etkenler beyin erişkin dönemdeki fonksiyonel bütünlüğünü etkileyebilmektedir (138). İlkokul ve lise çağındaki çocuklarda düzenli yapılan egzersizin öğrenme ve zeka düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (139).

2.6. ÖĞRENME ve BELLEK

2.6.1. ÖĞRENME

Bilgi ve deneyime dayanarak davranışı değiştirebilme yeteneğine öğrenme denmektedir. Öğrenme davranışların deneyimlere göre değiştirilebilme sürecidir (140).

Nörofizyolojik açıdan öğrenme, yaşanan bir deneyim nedeniyle sinir sisteminde gelişen kimyasal, elektriksel ve yapısal bazı değişiklikler sonucunda yeni sinaptik bağların kurulması olarak açıklanmaktadır. Yaşanan yeni bir olay, nöronlar arasında yeni bağların kurulmasını sağlamaktadır, tekrarlar ve alıştırmalar ise bu bağları kuvvetlendirmektedir (141).

Öğrenme 3 temel aşamada tamamlanan bir bütünleştirme sürecidir. Bu bütünleştirme süreci çeşitli aşamalarda gerçekleşmektedir (142).

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

İki çeşit öğrenme bulunmaktadır (143):

1. Nonasosiyatif Öğrenme
 - a) Habitüasyon (Alışma)
 - b) Sensitizasyon (Hassaslaştırma)

2. Asosiyatif Öğrenme
 - a) Şartlı refleks
 - b) Operan koşullanma

2.6.1.1. Nonasosiyatif Öğrenme

Organizmanın bir uyarana; bir kez ya da tekrarlı şekilde maruz bırakılması ile ortaya çıkan öğrenme çeşididir. Böylelikle uyarının özellikleri ile ilgili bilgi edinilebilmektedir. Habitüasyon ve sensitizasyon olmak üzere iki çeşidi bulunmaktadır.

a) Habitüasyon: İlk defa uygulanan, canlı için alışılmışın dışında olan ve reaksiyona neden olan nötral bir uyarının, defalarca tekrarlanarak uygulandığında, giderek daha az elektriksel cevap oluşturması ve organizmanın uyarana alışmasıdır. Habitüasyonda, uyarının geldiği nöronun presinaptik zarında uyarının iletilmesini sağlayan kalsiyumun geçeceği kalsiyum kanalının kapatılarak daha az kalsiyumun presinaptik zara girmesi, böylece daha az nörotransmitter salgılanması sağlanır (141). Böylece gelen uyarı söndürülmüş, organizma uyarıya alışmış olur.

b) Sensitizasyon: Sensitizasyon, tekrarlanan uyarının, hoş veya nahoş olan başka bir uyarın ile bir veya daha fazla sayıda bir arada verilmesiyle daha büyük bir cevap meydana getirmesidir. Sensitizasyonda ise presinaptik uçtaki kalsiyum kanal sayısı artırılarak uyarı ile salınan nörotransmitter miktarı artırılmaktadır (143).

2.6.1.2. Asosiyatif Öğrenme:

Organizmanın bir uyarınla başka bir uyarını ilişkilendirdiği bir öğrenme çeşidi olan asosiyatif öğrenmenin klasik koşullanma (şartlı refleks) ve operan koşullanma olmak üzere iki tipi bulunmaktadır (143).

a) Klasik koşullanma (Şartlı refleks): Tek başına verildiğinde cevap oluşturmayan veya çok az cevap oluşturan bir uyarının, cevap oluşturan başka bir uyarınla tekrar tekrar verilmesi ve ilk uyarının tek başına verildiğinde de cevap oluşturması şeklinde meydana gelen refleks bir cevaptır. Rus fizyolog Ivan Pavlov, ağzına et koyarak tükürük salgısı olan köpeklerde, ağzına et koymadan hemen önce zil çalınması ve bu işlemin defalarca tekrarlanması ile zil çalındığı zaman köpeğin ağzına et konulmasa da tükürük salgılanmasının olduğunu gözlemiştir. Pavlov' un bu deneyinde ağza konulan et koşulsuz uyarandır. Koşullu uyarın ise zilin çalmasıdır. Koşulsuz ve koşullu uyarın yeterli sayıda eşleştikten sonra; koşullu uyarın başlangıçta sadece koşulsuz uyarın tarafından ortaya çıkarılan yanıtı oluşturur. Koşullu uyarının koşulsuz uyarından önce gelmesi zorunludur (140).

b) Operan koşullanma: Organizmaya bir ödül vererek veya cezadan sakınarak bazı görevleri yapmanın öğretildiği bir koşullanma şeklidir. Koşulsuz uyarın hoş olan veya olmayan bir olay; koşullu uyarın hayvanın görevini yapması için verilen bir uyarın; ışık veya başka bir işarettir. Operan koşullanmaya bir örnek yiyecekten iğrenme koşullanmasıdır. Yiyecekten iğrenme koşullanmasında eğer tat alma; bulantı veya rahatsızlık meydana getiren bir ilacın verilmesiyle birlikte olursa, yiyeceğin tadını alan hayvanda yiyeceğe karşı kuvvetli bir iğrenme gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır (143).

2.6.2. BELLEK

Bellek; geçmişte edinilen bilgilerin ve deneyimlerin gerektiğinde bilinçli ve bilinçsiz olarak tekrar hatırlanmasıdır (140). Fizyolojik açıdan bellek; eksplisit (net) ve implisit (gizli) bellek olarak iki tipe ayrılır. Dekleratif bellek veya tanıma belleği olarak da adlandırılan eksplisit bellek öğrenilen bilginin hipokampus ile beynin mediyal temporal loblarının diğer bazı bölümlerinde depolandığı bilinçli olarak yapılan depolama şeklidir. Eksplisit bellek, epizodik ve semantik bellek olmak üzere iki alt gruba ayrılır. İmplicit bellek bir kez kazanıldıktan sonra bilinçsiz ve kendiliğinden gerçekleşir hale gelen beceri ve hareketleri kapsar. İmplicit bellek asosiyatif ve asosiyatif olmayan olarak ikiye ayrılır (141). Bellek bilginin öğrenildikten geri çağırılmaya kadar geçen süreye göre üç tiptir. Bunlar kısa süreli, orta uzun süreli ve uzun süreli bellek (141).

2.6.2.1. Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek bir bilginin birkaç saniye veya birkaç dakikalık süre boyunca hatırlanabilmesidir (144). Kısa süreli belleğin aynı sinir sinyallerinin geçici bir devre içinde sürekli dolaşmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (141). Kısa süreli bellek ile ilgili diğer mekanizma ise presinaptik fasilasyon ve inhibisyonudur (141). Nöronlar sadece hücre gövdeleri ve dendritlerle değil akson terminalleriyle de sinaps (akso-aksonal sinaps) yapmaktadırlar. Akso-aksonal sinapslarda nöronal uyarı aktivitesi ve nörotransmitter salınımı, presinaptik fasilasyon (kolaylaştırma) ya da inhibisyon yoluyla akson terminaline kalsiyum girişi düzenlenerek değiştirilebilmektedir. Hipokampal nöronlardaki akso-aksonal sinapslarda rahatsız edici veya haz verici bir duysal uyarını getiren akson ucundan salınan seratonin, duysal uyarını taşıyan aksonun zarında yer alan reseptörlerine bağlanarak uzun süreli bir depolarizasyonu uyarmaktadır. Bu uzun süreli depolarizasyon duysal akson terminaline çok

miktarda kalsiyum girişine neden olmaktadır. Kalsiyum girişi salınan nörotransmitter miktarını artırarak sinaptik iletiyi önemli ölçüde kolaylaştırmakta ve fasilasyon meydana getirmektedir.

Kısa süreli belleğin olası diğer bir açıklaması sinaptik iletide artış meydana getiren sinaptik potansiyasyondur. Sinaptik potansiyasyon presinaptik uçlarda kalsiyum iyonu birikmesinden kaynaklanabilir. Yani, bir presinaptik uçtan bir impuls dizisi geçerken, presinaptik uç içine alınan kalsiyum miktarı ardı sıra gelen her impulsula biraz daha artar. İçeri giren kalsiyum miktarı mitokondrilerin veya endoplazmik retikulumun alabileceği miktarı aştığında, bu aşırı miktardaki kalsiyum sinapsta nörotransmitter salgılanmasına neden olabilir (141).

2.6.2.2. Orta Uzun Süreli Bellek

Orta uzun süreli bellek anılar ve bilgilerin dakikalarca veya haftalarca saklanabildiği bir bellektir. Yapılan çalışmalar bu tür belleğin presinaptik veya postsinaptik zarda birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar sürebilen geçici kimyasal ve/ veya fiziksel değişikliklerden kaynaklanabileceğini göstermiştir. Orta uzun süreli bellekte saklanan bilgiler tekrar edilmezse zamanla kaybolur; tekrar ile uzun süreli bellekte depolanır (141).

2.6.2.3. Uzun Süreli Bellek

Uzun süreli bellek, bilgilerin yıllarca ve bazen yaşam boyu depolanmasıdır. Uzun süreli bellekteki anı ve bilgiler, travmalar ve çeşitli ilaçlar ile bozulmaya belirgin şekilde dirençlidir (140). Uzun süreli bellek, sinapslardaki yapısal değişikliklerin sonucunda oluşur (141).

Elektron mikroskopu çalışmaları; uzun süreli belleğin gelişmesi sırasında sinaps yapısında pek çok fiziksel değişikliğin oluştuğunu göstermiştir. Uzun süreli belleğin gelişmesi sinapsların sinyal iletimindeki duyarlılıklarını artıran fiziksel yeniden yapılanmaya bağlıdır. Uzun süreli belleğin oluşması sırasında sinapsların iletim yeteneklerinin dört yol ile artırıldığı görülmüştür (141).

1. Nörotransmitter salgılanmasında vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artış: Uyarı presinaptik uca ulaştığında, presinaptik zardan sinaptik aralığa transmitter salıveren özel boşaltma bölgeleri bulunmaktadır. Bellek oluşturucu bir eğitim sürecinin ilk dakikalarından itibaren elektron mikroskopunda, presinaptik uçtaki bu boşaltma bölgelerinin sayısında bir artış görülmüştür. Böylece aksiyon potansiyeli presinaptik zara ulaştığında

boşaltma bölgelerindeki veziküllerden ekzositoz ile sinaptik aralığa salınan transmitter miktarı artmaktadır.

2. Nörotransmitter salgılayan veziküllerin sayısında artış: Presinaptik uçta vezikül boşaltma bölgelerinin sayısındaki artışın yanı sıra nörotransmitter taşıyan veziküllerin sayısı da artmaktadır.

3. Presinaptik uç sayısında artış: Öğrenmeden sonraki tekrarlar sonucunda presinaptik uçların sayısı bazen normalin iki katından fazla artabilmektedir. Uç sayısındaki artış ile birlikte sinaps sayısındaki artışı karşılamak üzere, bir sonraki nöronun dendritleri de çoğalabilmektedir.

4. Dendritlerde yapısal değişiklikler: Dendritlerin uyarılması yapısal proteinleri aktive ederek nörona giren iyonların iletimi değişebilmektedir. Bazı durumlarda dendritlerin uçları genişleyerek daha güçlü sinyallerin iletilmesini sağlamaktadır (141).

Uzun süreli bellekte depolanmış geçmişe ait anıların geri çağrılmasındaki bozukluk retrograd amnezi olarak adlandırılmaktadır. Retrograd amnezide yakın geçmişteki olayların uzak geçmişteki olaylara göre daha fazla unutulduğu görülmektedir. Bunun olası nedeni eski anıların çok kereler tekrarlanması sonucu beyindeki yaygın alanlarda depo edilmeleridir (141).

Kısa süreli belleğin kodlanmasında hipokampus görev alırken bilgilerin uzun süreli bellekte depolanması neokorteksin farklı kısımlarında gerçekleşir. Anıların görsel, kokusal, işitsel gibi çeşitli bölümlerinin bu işlevler ile ilgili korteks bölgelerinde bulunduğu bildirilmektedir. Böylece koku, ses gibi duysal işlevin içinde bulunduğu bir anının hatırlanmasında hipokampus bu bölgelerden gelen bilgiyi kullanmaktadır (140).

Kısa süreli belleğin haftalar veya yıllar sonra hatırlanabilecek uzun süreli belleğe dönüştürülmesi belleğin birikmesi veya konsolidasyonudur. Bunun için sinapslarda uzun süreli bellek için gerekli fiziksel, kimyasal ve anatomik değişikliklerin gerçekleşmesi gerekmektedir. Pekiştirme için en az 5–10 dakika tekrar gereklidir. Güçlü bir pekiştirme için ise 1 saat veya daha fazla bir süre gerekmektedir. Beyinde derin bir iz bırakan duysal bir deneyimden 1 dakika kadar sonra, beyin elektriksel yol ile oluşturulan bir nöbet geçirirse duysal deneyimin hatırlanmadığı görülmüştür. Beyin sarsıntısı, duysal deneyimden hemen sonra uygulanan derin genel anestezi veya beyinin dinamik işlevlerini geçici olarak bloke eden herhangi bir etki pekiştirmeyi engellemektedir. Eğer elektrik şoku duysal deneyimden 10 dakika veya daha fazla süre sonrasında uygulanırsa, belleğin en az bir kısmının kalıcı hale

geldiği görülmüştür. Eğer şok duysal deneyimden 1 saatten daha uzun bir süre sonrasında uygulanırsa belleğin daha büyük bir bölümünün hatırlandığı gözlenmiştir (141).

2.6.3. ÖĞRENME VE LİMBİK SİSTEM

Limbik sistem duygusal süreçlerin kortikal kontrolünde ve bellek işlevlerinde görev alan beyin bölgelerini içermektedir. Limbik lobdan köken alan parahipokampal girus, singulat girus ve singulat girusun ön ve alt uzantısı olan subkallozal girustan hipokampal limbik sistem yapılarına; septal alan, nükleus akumbens ve orbitofrontal korteks ve amigdala kadar olan tüm yapılar limbik sistemi oluşturmaktadır. Hipokampal formasyon bilgiyi işlemekte ve forniks aracılığıyla hipotalamusun mamillar cismine iletmektedir. Hipotalamus da singulat girusa bilgi akışını sağlamaktadır. Hipotalamustan çıkan bu bilgi sırasıyla mamiller cisimden anterior talamik çekirdeğe, anterior talamik çekirdekten de singulat girusa iletilmektedir (145,146).

Yapılan çalışmalar hipokampus, temel bilgi girdilerini entorinal korteksten aldığını göstermiştir. Entorinal korteks ise asosiasyon korteksine ait alanlardan bilgi almaktadır (145).

Amigdala, hipotalamus, hipokampal formasyon, neokorteks ve talamusla karşılıklı bağlantılara sahip birçok çekirdekten oluşmaktadır. Amigdala, stria terminalis yolağı ve amigdalofugal yolak olmak üzere iki temel efferent projeksiyona yol açmaktadır. Stria terminalis hem kendisinin, hem de nükleus akumbens ve hipotalamusun alt çekirdeklerini inerve etmektedir. Ventral amigdalofugal yolak; hipotalamus, talamusun dorsal mediyal nükleus ve rostral singulat girusa bilgi sağlamaktadır. Amigdala koku duyusunun merkezi olan olfaktör sistemden önemli afferent bilgiler almaktadır (145). Amigdala öğrenme sürecinde farklı duysal modalitelerden bilgi koordinasyonu gerektiren, bir duygusal yanıtın ilişkilendirilmesiyle ilgili işlevlerde rol almaktadır. Yüksek kortikal merkezler hipotalamusla limbik sistem aracılığıyla haberleşmektedir (145).

Öğrenmede önemli rolü olan hipokampus beyinde temporal lob korteksinin medialinde yer almaktadır. Önce beynin altına doğru kıvrılıp daha sonra lateral ventrikülün alt yüzeyine doğru yükselmektedir. Hipokampus ve ona bağlı temporal lob yapıları; serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum ve mamiller cisim gibi temel limbik sistem alanları ile bağlantılar yapmaktadır. Hipokampus ve ona bağlı bu yapıların hepsi hipokampal formasyon olarak adlandırılmaktadır. Hemen her türlü duysal deneyimin hipokampusu uyurabildiği görülmüştür. Hipokampus özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks aracılığı ile

ön talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer alanlarına sinyaller göndermektedir. Böylece hipokampus; gelen duysal sinyalleri (uygun davranış reaksiyonları başlatmak üzere) içerisinden geçiren bir kanal görevi yapmış olur (147).

Olfaktör bulbusun devamından gelişen hipokampus; en ilkel canlılarda bile hayvanın ne yiyeceğini ve hangi eşin üremek için uygun olduğunu koku yolu ile belirlemektedir. Bunlar hayatta kalabilmek ve neslini devam ettirebilmek için yaşamsal öneme sahip davranışlardır. Hipokampus kendisine gelen duysal sinyallerin önemini ve önem derecesini belirleyerek bilginin belleğe alınmasını sağlamaktadır (147).

2.6.4. ADÖLESAN VE HİPOTALAMUS- HİPOFİZ-ADRENAL AKSI

Stresin, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı uyarıp glukokortikoid hormonları artırarak öğrenme ve bellek fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Yetişkin beyinde, glukokortikoid hormonlar, glukokortikoid reseptörlerini yoğun olarak bulunduğu öğrenme-bellek işlevlerini düzenleyen bölgelerde, sinaptik yapı ve fonksiyonları değiştirebilmektedir. Ancak bu etkinin çoğunlukla geçici olduğu görülmüştür. Gelişmekte olan beynin yüksek seviyedeki glukokortikoid hormonlara maruz kalmasının uzun süreli ve kalıcı değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks adölesan dönem boyunca gelişerek erişkindeki halini almaktadır, bu dönemde aksı etkileyebilecek stres gibi durumlar aksta kalıcı değişikliklere neden olabilmektedir (148).

Bilindiği gibi organizmanın strese fizyolojik yanıtı iki aşamalıdır. İlkinde, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile dolaşıma katekolaminlerin salındığı saniyeler içinde ortaya çıkan yanıtıdır. İkincisinde ise hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonudur. Bu endokrin yanıt, sempatik aktivasyona göre daha yavaş gerçekleşmektedir. Stresörlere uzun süreli adaptasyonda kritik rol oynayan glukokortikoid hormonların (insanda kortizol, sıçanda kortikosteron) dolaşıma salınması ile sonuçlanmaktadır (148).

Adölesan dönemde adrenarş gonadarştan önce gerçekleşmektedir. Adrenal bezin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı etkilediği düşünülmektedir (149,150). Adrenarş insanda; kızlarda 6-9, erkeklerde 7-10 yaş civarında görülmektedir. Sıçanlarda bazal kortikosteron seviyelerinin her iki cinste de postnatal 14. günden 40. güne kadar giderek arttığı, doğumdan sonraki 45. günde erişkin seviyelerine ulaştığı tespit edilmiştir (149,150,151,152). Bu konuda yapılan çalışmalarda strese HPA aksındaki yaşa bağlı olarak değişen bu yanıtta stresörün tipi ve şiddetinin önemli olduğu görülmüştür. Goldman ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda,

düşük şiddetteki bir stres ile 25 günlük sıçanlarda kortikosteron seviyelerinde erişkinler ile fark görülmezken; eter veya ayak şoku stresine maruz bırakılanların erişkinlerden daha yüksek ve uzun süreli kortikosteron salınımına neden olduğunu göstermişlerdir. Ayak şoku stresine maruz kalan 45. günlük sıçanların kortikosteron seviyelerinin ise 65. günlük sıçanlarla aynı olduğunu görmüşlerdir (153).

Öğrenme ve bellek gibi yüksek kognitif fonksiyonlarda önemli ekstrapotalamik limbik beyin yapıları olan hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala HPA aksının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (154). Stres ve stresle ilişkili adrenal hormonlar, beyinde hipokampus yapısını ve fonksiyonlarını etkilemektedir. Hipokampusun strese olan duyarlılığı burada bulunan çok sayıdaki glukokortikoid reseptöründen kaynaklanmaktadır (155). Uzun süre strese veya glukokortikoidlere maruz kalması halinde, hipokampusta, uyarılabilirliği ve nörojenezi etkileyen hatta nöron ölümüyle sonuçlanabilen nörokimyasal ve nöromorfolojik çok sayıda değişiklik olmaktadır (155). Kronik stres hipokampal nöronlarda apoptotik hücre ölümünü artırmaktadır (156,157). Hipokampus adölesan dönemde gelişmeye devam etmektedir ve bu gelişme sürecinde hipokampal fonksiyonlar stresörlerden etkilenmektedir (158,159). Sıçanlarda adölesan dönemde karşılaşılan değişken özellikteki stresin, erişkin dönemde hipokampal volümü azalttığı ve hipokampus temelli spasyal belleğin test edildiği Morris su tankı performansını bozduğu gösterilmiştir(160)

2.6.5. İNSÜLİN-BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ (IGF)

Büyüme hormonu (GH) vücuttaki pek çok etkisini insülin benzeri büyüme faktörleri (insulin-like Growth Factor 1 ve 2 ; IGF-1 ve IGF-2) aracılığıyla gerçekleştirmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri insan vücudunda farklı pek çok yere önemli etkiler göstermektedir. Büyüme-gelişmede; hücre metabolizmasında ve hücresel düzenlenmede (161); karbonhidrat ve protein metabolizmasının (162) düzenlenmesinde; kardiyovasküler ve immün sistemde (163) ; iskelet sisteminde (164) ve egzersizde; öğrenme ve bellek gibi beynin yüksek kognitif fonksiyonlarında (165) önemli rol oynamaktadır (166). Bilinen iki önemli insülin benzeri büyüme faktörü vardır: IGF-1 ve IGF2. IGF1, büyüme hormonunun primer mediyatörüdür ve fetal gelişim süreci de dahil olmak üzere, çocukluk dönemi, adölesan dönem ve yetişkinlik süresince etkilidir(166). IGF-1, karbonhidrat ve aminoasit metabolizması üzerine anabolik etkilidir, kas kütlesini artırır, kemik mineral bileşimini artırır ve barsakta immün bariyer oluşumunu destekler(148). IGF-1 aynı zamanda egzersizin beyinde öğrenme ve bellekle

ilişkili kognitif fonksiyonlara gösterdiği olumlu etkilere de aracılık etmektedir (167). IGF-2, büyüme hormonundan bağımsız olarak yaşam boyu salgılanan ve özellikle prenatal dönemde önemli etkileri olan bir büyüme faktörüdür (166). IGF-1'in hücre proliferasyonunda ve diferansiyasyonundaki genel etkileri biliniyor olsa da bilinmeyen önemli bir kısım hala araştırılmaktadır(148).

IGF-1 70, IGF-2 ise 67 aminoasitten oluşur. Her ikisi de tek zincirli polipeptit yapıdadır ve insüline yapıca benzemektedir. İnsülinle olan bu benzerlik IGF-1 ve IGF-2' nin her ikisinin de proinsülinde olduğu gibi A, B ve C bileşenleri içermelerinden kaynaklanmaktadır. C bileşeni IGF-1'in aktif parçasını oluşturmaktadır ve bu nedenle IGF-1'e somatomedin C de denmektedir (148,166).

IGF'ler pek çok dokuda üretilmektedir. En önemli sentez yeri karaciğer olmasına rağmen beyin (168), kas, böbrek, over, testis, plasenta, pankreas, deri ve akciğer gibi organlarda da IGF' ler üretilmektedir (149, 169). IGF' ler endokrin polipeptit hormonlar olmalarının yanı sıra IGF üreten dokularda parakrin ve otokrin olarak lokal etkiler de göstermektedirler. Dolaşımdaki serbest IGF-1, büyüme hormonun IGF-1 üretim ve salınımı ile ilgili pek çok etkisine aracılık etmektedir (148). Büyüme hormonu uyarısı ile pek çok dokuda IGF-1 ekspresyonu olmaktadır. Yapılan bir çalışmada hipofizektomili (hipofizi çıkarılmış) hayvanlarda dışarıdan büyüme hormonu verilmesinden sonra karaciğer, beyin, kas, pankreas, barsak, böbrek, yağ dokularında IGF-1 gen ekspresyonunun arttığı görülmüştür (169). IGF-1'in sıçanda kan beyin bariyerinden geçerek beyin hücreleri içine alındığı gösterilmiştir (151). Dolaşımdan beyne geçebilen karaciğer kaynaklı IGF-1' in yanı sıra merkezi sinir sisteminde serebral korteks ve hipokampal formasyon gibi bazı beyin alanlarında nöronlar, glial hücreler ve vasküler endotel hücreleri tarafından lokal olarak üretilen IGF-1' ler de bulunmaktadır. Hipokampal CA1, CA3 alanındaki piramidal hücreler, dentat girustaki granül hücreleri, serebral kortekste lamina IV' deki piramidal hücreler IGF-1 üreten ve IGF-1 mRNA reseptör ekspresyonu yapan hücrelerdir. Beyinde kognitif fonksiyonlarla ilişkili alanlarda üretilen lokal IGF-1 öğrenme bellek sürecinde önemli rol oynamaktadır.

IGF-1 oligodendrositlerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu uyararak merkezi sinir sisteminde miyelinizasyonu arttırmaktadır. IGF-1 nöronların spesifik hücre tiplerine dönüşümünü, nörotransmitterlerin, nörotransmitter reseptör proteinlerinin ve hücre iskeleti proteinlerinin seviyelerini artırarak nörojenezi uyardığı, apoptozisi inhibe ettiği, dendritlerin

büyümelerini uyardığı gösterilmiştir (1, 2, 4, 5). IGF-1 genindeki bozukluğun hipokampus ve striatumda nöron kaybına yol açtığı görülmüştür (151).

Erişkin beyninde dentat girus subgranuler ve granuler hücre tabakası ve lateral ventrikülün subventriküler bölgesi gibi bazı alanlarında (170), inme (171), iskemi (172), epileptik nöbetler (173,174), hasarlanma (175) gibi özel durumlara yanıt olarak nörogenez görülmektedir. Hormonlar, büyüme faktörleri, nörotransmitterler ve ilaçlar (176) gibi egzersiz (177) de hipokampal nörogenezi etkilemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar gelişimin her döneminde -çocukluk (178) ergenlik (179), genç yetişkinlik (180) ve yaşlılık (181) - egzersiz ile ilişkili hipokampal hücre proliferasyonu olabildiğini göstermektedir. Beyinde nörogenezin devam ettiği alanlarda (hipokampus dentat girusu gibi) yaş arttıkça nörogenez hızının giderek azalması ile birlikte IGF-1 üretiminin ve reseptör yoğunluğunun da azaldığı saptanmıştır (151). Ancak dışarıdan intranazal IGF-1 uygulamasının bu durumu tersine çevirdiği görülmüştür (151,182).

Egzersiz ile dışarıdan IGF-1 uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, hem egzersizin hem de IGF-1'in nöroprotektif etkilerinin olduğu; egzersizin nöroprotektif etkilerine IGF-1'in aracılık ettiği, IGF-1'in kan-beyin bariyerini geçebildiği ve IGF-1'in nöroprotektif etkilerinde c- fos ve beyin kökenli büyüme faktörünün (BDNF) de etkili olduğu gösterilmiştir (151). GH ve IGF-1'in özellikle hipokampusta görülen bu etkileri, IGF-1'in kognitif fonksiyonlar üzerine de etkileri olduğunu düşündürmektedir (183).

Glutamat merkezi sinir sisteminde eksitator etkili bir aminoasittir. Glutamat reseptörleri iyonotropik ve metabotropik olmak üzere 2 sınıfa ayrılmıştır. Eksitator etkinliğini iyonotropik sınıfa ait 3 reseptör subgrubu üzerinden gerçekleştirmektedir. Bunlar; N-Metil-D-Aspartat (NMDA), Amino-3-hidroksil-5-Metil-4-izoksazol Propiyonik Asit (AMPA), and Kainik Asit (KA)'dir. NMDA reseptör aktivasyonu bellek fonksiyonunu (184) ve dikkat performansını (183) artırmaktadır.

Hipokampus bağlantılı öğrenme ve bellek fonksiyonları yaş arttıkça gerilemektedir (185). Yaş ile ilişkili bu gerilemeye paralel olarak GH ve IGF-1 seviyeleri de azalmaktadır (186). Normal yaşlanma sürecinde, sıçanlara dışarıdan GH ve IGF-1 verilmesinin yaşla ilişkili hipokampal fonksiyonlardaki gerilemeyi düzelttiği görülmüştür (187,188). GH ve IGF-1 ile ilişkili bu düzelmelerin eksitator sinaptik iletimdeki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Hipokampusta eksitator sinaptik iletim NMDA ve AMPA tipi glutamaterjik reseptörler ile düzenlenmektedir. GH ve IGF-1 verilmesiyle, hipokampusta yer alan AMPA ve NMDA tipi

glutamat reseptör alt ünitelerine ait mRNA ve protein seviyelerinin arttığı görülmüştür (189,190). GH ve IGF-1 verilmesinin AMPA ve NMDA fonksiyonlarını artırdığı ve kognitif fonksiyonları iyileştirdiği görülmüştür (191).

Yapılan çalışmalar egzersizin, hipokampal nörojenezi uyarmasında IGF-1'in aracı olduğuna işaret etmektedir (35,70). Trejo ve arkadaşları (70) IGF-1 in beyine girişinin engellenmesi ile dentat girusta egzersiz ile tetiklenen nöronal proliferasyonun baskılandığını bildirmişlerdir. IGF-1 egzersiz ile tetiklenen anjiogenezde de rol oynamaktadır. Sistemik IGF-1 enjeksiyonu sonrası anjiogenezin uyarıldığı görülmüştür. IGF-1'in bloke edilmesiyle VEGF salınımının durduğunu ve yeni damar oluşumunun önemli ölçüde azaldığını gösterildiğinden, IGF-1' in yeni damar oluşumunu VEGF salınımını uyararak yaptığı düşünülmektedir (192). VEGF yeni damar oluşumunda önemli rolü olan bir büyüme faktörüdür. Aerobik egzersizin VEGF ve IGF-1'i artırdığı ve bunun yeni damar oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (193).

IGF-1, yetişkin beyninde, plastisitede (194) ve hipokampusta egzersiz ile ilişkili kognitif gelişim sürecinde (195) önemli rolü olan BDNF'nin etkilerine de aracılık etmektedir. Egzersiz hipokampal BDNF seviyelerini artırmaktadır (196). IGF-1, BDNF gen regulasyonunu uyarıcı bir aracıdır (35). Periferik olarak IGF-1 verilmesi beyinde BDNF mRNA'yı uyarmaktadır (35).

Yüksek şiddetli ve yoğun egzersizin serum kortikosteroid seviyelerini artırdığı bilinmektedir. IGF-1, hipokampal nöronları, kortikosteroidlerin yaptığı hasardan korumaktadır. Hipokampal nöron hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, IGF-1'in kortikosteroidlere bağlı gelişen nöron ölümünü engellediği gösterilmiştir (197). Nakajima ve arkadaşları gönüllü egzersizin, dentat girusta hücre proliferasyonunu artırarak kognitif fonksiyonlarda stresle meydana gelen gerilemeyi azalttığını göstermişlerdir. Gönüllü egzersizle meydana gelen bu değişiklikleri beyinde IGF-1 proteini ve glutatyon-S-transferez aktivitesi (GST) artışıyla ilişkilendirmişlerdir (198).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada yapılan tüm deneyler için; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 15/06/2012 tarihinde 20/04/2012 nolu toplantıda 38/2012 protokol numarasıyla; yapılması etik açıdan uygundur onayı alınmıştır.

3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışmada 4 haftalık (28 günlük) ortalama ağırlıkları 30.3 ± 4.02 gram olan toplam 50 adet Wistar Albino cinsi yavru sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık (07.00-19.00), 12 saat karanlık (19.00-07.00) ortamda, $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de barındırıldı. Tüm sıçanlar her kafeste 4 ya da 5 hayvan olacak şekilde, standart pellet yemlerine ve suya serbestçe erişebilecekleri ortamda bulunduruldu. Her deney grubunda 5'i dişi 5'i erkek toplam 10 hayvan olacak şekilde 5 deney grubu oluşturuldu. Egzersiz için motive olmayanlar kontrol grubuna ayrıldıktan sonra diğer gruplar için hayvan seçimi rastgele yapıldı.

Deneysel grupları aşağıdaki gibidir:

Kontrol grubu: Hiç ellenmemiş 5 dişi 5 erkek sıçandan oluşmaktadır.

45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapanlar: Küçük hayvan koşu bandında 10 m/dk hızda, haftada 5 gün, günde 45 dakika egzersiz yapan 5 dişi 4 erkek sıçandan oluşmaktadır.

45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapanlar: Küçük hayvan koşu bandında 10 m/dk hızda, haftada 3 gün, günde 45 dakika egzersiz yapan 5 dişi 5 erkek sıçandan oluşmaktadır.

15dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapanlar: Küçük hayvan koşu bandında 10 m/dk hızda, haftada 5 gün, günde 3 kez 4'er saat arayla 15 dakika egzersiz yapan 5 dişi 4 erkek sıçandan oluşmaktadır.

15dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapanlar: Küçük hayvan koşu bandında 10m/dk hızda, haftada 3 gün, günde 3 kez 4'er saat arayla 15 dakika egzersiz yapan 3 dişi 4 erkek sıçandan oluşmaktadır.

3.2. EGZERSİZ DÜZENİ

Çalışmada uygulanan tüm egzersiz programlarında May TME 0804 Treadmill Exerciser marka dört kulvarlı küçük deneysel hayvanı koşu bandı kullanıldı. Koşu bandı, 0.1 km/saat adımlarla ayarlanabilir hız göstergesine, 1-6 kademe arası devamlı ya da istenildiğinde kullanılabilen elektrik şoku anahtarına ve -10° - $+20^{\circ}$ açılabilir taşıyabilen

mekanizmaya sahiptir. Tüm egzersiz periodları sırasında havalandırma için koşu bandının fanı ve koşu bandının bulunduğu oda ortamının pencereleri açık tutuldu. Her egzersiz periodu bitiminde koşu bandı kayışı idrar ve dışkı artıklarından temizlendi.

3.3. EGZERSİZ PROGRAMLARI

2, 3, 4, 5. gruptaki sıçanlara küçük hayvan koşu bandında 8 m/dk hızda, haftada 5 gün, 1 hafta süresince yürümeye alıştırmaya egzersizi yaptırıldı (199). Alıştırma egzersizleri bittikten 2 gün sonra deney protokolündeki egzersizlere başlandı. Özellikle alıştırmaya sürecinde ve sonrasında gerekli olduğunda sıçanları yürümeye teşvik etmek için düşük şiddette elektrik şoku kullanıldı. Deney süresince kontrol grubu dışındaki tüm gruplara, 6 hafta boyunca, 10 m/dk hızda (düşük şiddetli) yürüme egzersizi yaptırıldı (199, 200). Çalışmadaki tüm egzersizler sabah 08.00 akşam 18.00 saatleri arasında yapıldı.

2. gruba haftanın 5 günü (ptesi, salı, çarş, perş, cuma), 3. gruba ise haftanın 3 günü (ptesi, çarşamba, cuma), günde 1 defa (saat 14.00-16.00 arası), 10m/dk hızda, 45dakika aralıksız (sürekli) yürüme egzersizi yaptırıldı.

4. gruba, haftanın 5 günü; 5. gruba ise haftanın 3 günü, 10m/dk hızda, günde toplam 45dakika olacak şekilde, 4 saat arayla 3 kez 15'er dakikalık (aralıklı) yürüme egzersizi yaptırıldı. İntermittent egzersiz deneyleri; sabah 08.00-09.00 arası 15 dakika; öğlen 12.00-13.00 arası 15 dakika; akşam 17.00-18.00 arası 15 dakika olacak şekilde 4'er saatlik aralar verilerek yapıldı. Bu 4 saatlik ara boyunca sıçanlar yukarıda tanımlanan barınma koşullarında kendi kafeslerinde tutuldu, yem ve su kısıtlaması yapılmadı. Kontrol grubu, 6 hafta boyunca yukarıda tarif edilen koşullarda kafeslerinde barındırıldı.

Deneyler süresince 1. gruptan 1 adet, 4. gruptan 1 adet, 5. gruptan 3 adet sıçan egzersizlere devam edemeyecek düzeyde sakatlanma, enfeksiyon ve genel durum bozukluğu gibi nedenlerle deneyden çıkarıldı.

3.4. AÇIK ALAN TESTİ

Egzersiz deneyleri bittikten 2 gün sonra sıçanlara, açık alan testi yapıldı. İlk olarak 1934 yılında Hall ve arkadaşları tarafından yuvarlak (201) şekilde geliştirilen; daha sonra 1971 yılında (202) günümüzdeki gibi kare şeklinde modifiye edilen açık alan testi deney hayvanının herhangi bir işlem öncesindeki duygusal durumunu ve bu durumda meydana gelebilecek değişiklikleri saptamak için en sık kullanılan yöntemlerden biridir (203). Özellikle lokomotor aktivite ve anksiyete seviyeleri bu yöntemle belirlenebilmektedir (204).

Kemirgenler doğaları gereği açık ve geniş alanlarda gezinmekten kaçınılmaktadırlar (agorafobik canlı). Açık alan testi deney hayvanında iki açıdan stres oluşturmaktadır; bunlardan ilki hayvanın kendi ortamına yabancı olan bir ortamda yalnız kalması; ikincisi ise geniş ve açık alanda bulunma durumudur (agorafobi) (205).

Bu testte beyaz renkli (albino) deney hayvanı; 100 lükslük bir ışık kaynağı ile aydınlatılmış, 1 m x 1 m tahtadan yapılmış, tamamı siyah renge boyalı bir alanın tam ortasına konarak ve 5 dakikalık test süresince alan içindeki tüm hareketleri HVS image video tracking sistemi ile kaydedilerek analiz edildi. Deney boyunca hayvanın hareketlerini izleyen ve kaydeden bu sistem, açık alan zeminini 16 kareye {12'si kenarlarda (%75), 4'ü merkezde (%25)} bölerek değerlendirir. Test sonunda her deneğin horizontal (bir kareden diğerine geçiş), kaçınma davranışı ve defekasyon sayısı tespit edildi. Lokomotor aktivite, çizgi geçme sayısı ile çevreyi keşfetme davranışı ise arka ekstremiteleri üzerinde yükselme hareketleri ile değerlendirilir. Fare ve sıçanların duvara yakın kısımlarda vakit geçirme isteği 'thigmotaxis' olarak isimlendirilir. Kaşınma ve defekasyon sayısı otonom fonksiyonların göstergesi sayılmaktadır (205,206). Kaşınma davranışı hayvandaki stereotipik aktivite ile ilişkilidir (207).

Açık alan düzeneğindeki hayvanın, alanın kenarlarında mı yoksa merkezde mi daha fazla gezdiği önemlidir. Deneğin açık alan test düzeneğinin merkezinde çok zaman geçirmesi, alandaki her köşeyi defalarca dolaşması, lokomotor aktivitesinin iyi olduğunu ve anksiyete seviyelerinin düşük olduğunu göstermektedir. Anksiyetesi yüksek hayvanın açık alanın merkezinde gezinmekten kaçınması, daha az hareket etmesi ve daha fazla defekasyon yapması beklenir. Bu çalışmada deneklerin alan içerisinde gezindikleri toplam mesafe, girdikleri kare sayısı ve yürüme hızı sistem tarafından kaydedilerek hesaplandı ve değerlendirildi. Her bir deneğin test sonunda gezdiği tüm alanlar % 70'lik alkol ile temizlendi.

3.5. YÜKSELTİLMİŞ ARTI (+) LABİRENT TESTİ

1985 yılında File ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (201). Deney hayvanının anksiyete seviyesinin test edilmesine yarayan bir düzenektir. Ayrıca deney hayvanının lokomotor aktivitesi de değerlendirilebilmektedir. Sıçanlar normalde açık kollarda gezinmekten kaçınarak kapalı kollardaki köşelerde oturma eğilimi göstermektedirler. Anksiyete seviyesi düşük olan sıçan çevreyi tanıma davranışı göstermekte ve açık kollarda daha çok zaman geçirmektedir. Yükseltilmiş artı labirent; tahtadan yapılmış, yerden

yüksekliği 50 cm olan, 50 X 10cm'lik iki açık iki de kapalı kolu olan + (artı) şeklinde bir düzenektir. Kollar merkezde 10X10cm'lik bir platformla birleştirilmiştir (208). Kapalı ve açık kollar tamamen siyaha boyanmıştır. Çalışmamızda artı (+) labirentin ortasına konan deney hayvanının 5 dakikalık (300s) test süresince 100 lüxlük aydınlatma altındaki hareketleri HVS image video tracking sistemi ile kaydedilerek analiz edildi. Bu süre boyunca açık ve kapalı kollarında geçirdiği süre, toplam gezinti mesafesi, açık kollara giriş sayısı kameralı sistem tarafından kaydedilerek değerlendirildi. Her bir deneğin test sonunda gezdiği alanlarda bıraktığı kaka sayısı sayıldı. Her bir deneğin test sonunda gezdiği tüm alanlar % 70'lik alkol ile temizlendi (209, 210).

3.6. ÖĞRENME DENEYLERİ

3.6.1. Morris Su Tankı Testi:

Laboratuvar hayvanlarında hipokampus temelli spasyal öğrenme ve belleğin değerlendirilmesinde en sık kullanılan test protokolü olması nedeniyle bu çalışmada sıçanlara Morris su tankı deneyi uygulanmıştır. Bu yöntem 1980–1982 yıllarında Prof. Richard Morris adlı araştırmacı tarafından geliştirilmiştir (211, 212). Morris su tankı, içerisinde gizlenmiş 10 cm çapında bir platform bulunan 50 cm'e kadar 26° C ($\pm 2^{\circ}$ C) suyla doldurulmuş; çapı 140 cm, derinliği ve yerden yüksekliği 75 cm olan, ışığı yansıtmayan malzemeden yapılmış yuvarlak bir havuzdan oluşmaktadır. Havuzun su seviyesi deneğin kuyruğunun havuz dibine değmeyeceği yükseklikte olması gerekmektedir. Aksi halde denek kuyruğunu su içindeki ip uçlarından yararlanarak yön bulma işleminde kullanabilmektedir, ki bu istenen bir durum değildir. Erişkin bir sıçanın toplam gövde ve kuyruk boyu en fazla 50cm'e kadar ulaşabileceği bilindiğinden bu çalışmada da havuz 50 cm'lik seviyeye kadar doldurulmuştur. Havuzun bulunduğu odanın duvarlarına deneğin görebileceği şekilde, yön bulmalarında ipucu olarak kullanabilecekleri saat, tablo, renkli ve ışıklı pano gibi işaretler yerleştirilmiştir. Sıçanların bu işaretleri ipucu olarak kullanarak yönlerini belirlemeleri ve sudan kurtularak platformu bulmaları sağlanmaktadır. Testte sıçanların suya bırakılmalarından platforma ulaşmalarına kadar geçen süre, bu süre içinde katettikleri yol ve sergiledikleri davranışlar; tankın merkezinden ortalama 2 m yükseklikte kurulan bir video kamera sistemi ile izlenerek kaydedilir.

Su tankı, birbirini havuzun tam merkezinde, bir artı (+) şekli oluşturacak biçimde dik kesen 2 çizgi ile 4 eşit kadrana bölündü. Artı şeklinin havuzun kenarlarını kestiği noktalar

kuzey, güney, doğu ve batı yönü olarak işaretlendi. Platform güney-batı kadrının ortasına su yüzeyinin altında kalacak şekilde yerleştirilerek deney süresince yeri değiştirilmedi. Sıçanlar hergün farklı bir noktadan olmak üzere, sırasıyla güney, batı, kuzey ve doğu yönlerinden yüzleri tankın duvarına dönük olacak şekilde suya bırakıldı. Suyu bırakıldıktan sonra sıçanın 60 s içinde platformu bulması beklendi. Bulamadığında ise platformun üzerine konarak çevreyi tanıması için 10s beklendi, ardından kafesine alındı. Bu şekilde günde 5 ardışık deney yaptırılan sıçanlar 4 günde toplam 20 deney yaptı. Her sıçan için denemeler arasında 5-10 dakika bekleme süresi vardı. Öğrenme deneyi bittikten 24 saat sonra yani 5.günde her bir sıçana hatırlama deneyi (probe trial) yapıldı. Probe trialde platform havuzdan kaldırılarak sıçanın 60 s serbestçe yüzmesine izin verildi. Platformun daha önce bulunduğu kadranda geçirdiği süre değerlendirildi. Davranışsal veriler, Noldus Ethovision image video tracking sistemi aracılığı ile değerlendirildi. Bu değerlendirmede yüzme mesafesi, platformu bulma süresi, her kadranda geçirilen süre, her kadranda toplam yüzme mesafesi ve yüzme hızı hesaplanarak değerlendirildi. Deney boyunca sıçanlar hep aynı araştırmacı tarafından yözdürülmüş ve deney koşulları sabit tutulmaya çalışıldı.

3.7. DOKU ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI

Çalışmada, Morris su tankında yapılan 5 günlük öğrenme deneylerinin son gününde prob yapıldıktan hemen sonra sıçanların, hafif eter anestezisi altında intraventriküler yoldan kanları alınarak yaşamlarına son verildi. 1-2 dakika içinde soğuk zemin üzerinde önce beyin dokusu ardından hipokampus ve prefrontal korteks dokuları çıkarıldı. Çıkarılan beyin dokularından, sağ hemisferin tamamı histolojik inceleme için formol içine konarken, sol hemisferin hipokampus ve prefrontal korteks beyin bölgeleri ELISA incelemeleri amacıyla analiz edilene kadar -80° de muhafaza edildi.

3.8. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çıkarılan beyin dokuları %10 formaldehitte 2 gün bekletilmesinin ardından bir gece de suda bekletildi. Rutin histolojik takip işlemlerinin ardından dokular parafine gömüldü. Mikrotom yardımıyla (Thermo Finesse ME+) beyin dokusundan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak örnekler lizini lamlara yerleştirildi. Her hayvandan Paxinos ve Watson'un rat beyin atlasına göre hipokampus için tanımlanmış 9 ve 11. seviyelere denk gelen 3'er kesit alınarak sırasıyla cresyl violet, TUNEL ve anti-IGF antikoru ile boyandı.

3.8.1. Işık mikroskopik doku takibi

- 1- Fiksasyon: 48 saat % 10 formalin
- 2- 24 saat akarsuda yıkama
- 3- % 70 etil alkol 20 dk
- 4- % 80 etil alkol 20 dk
- 5- % 96 etil alkol 20 dk
- 6- Aseton I 20 dk
- 7- Aseton II 20 dk
- 8- Aseton III 20 dk
- 9- Aseton IV 20 dk
- 10- Ksilol I 30 dk
- 11- Ksilol II 30 dk
- 12- 60°C'lik etüvde erimiş parafin I 1 saat
- 13- Parafin II 1 saat
- 14- Parafin içinde bloklama

3.8.2. Cresyl violet ile boyama yöntemi

Cresyl violet ile nöronların Nissl granüllerinin boyanması amaçlanmıştır.

- 1-Ksilol I (etüvde 20dk
- 2-Ksilol II 10dk
- 3- Ksilol II 10 dk
- 4- Absolu alkol 1 dk
- 5-%96 alkol 1 dk
- 6-%80 alkol 1 dk
- 7-%70 alkol 1 dk
- 8-Distile su 5 dk
- 9- Boya solusyonu 20 dk
- 10-%96 alkol çalkalama
- 11- Ksilol (üç değişim) 30-60 dk
- 12- Entellan ile kapama

3.8.3. TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling) Tekniği ile Boyama

Her hayvandan birer kesit dokudaki apoptotik hücreleri göstermek amacı ile TUNEL tekniği ile boyandı. Bu teknik için ApopTAG Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (Millipore) kullanıldı. Kesitler boyama için iki gece 37 °C, bir gece 60 °C'lik etüvde tutulduktan sonra, 3 değişim ksilen ile deparafinizasyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 5 dakika bekletildi. Dokuya zarar vermeden kurulanıp pappen (Invitrogen, Camarillo, CA, 00-8877) ile çevreleri sınırlandı. Proteinaz K solüsyonu içinde 37°C etüvde 15 dakika tutulan kesitler distile su ile 5 dakika yıkandı. Doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dakika %3'lük H₂O₂ (Merck, Germany) uygulandıktan sonra 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu (Phosphate Buffered Saline Solution, PBS, Pleasanton, CA) ile yıkanan kesitler TdT-enzimi 37°C de 1 saat enkübe edildi. Ardından tampon solüsyonu ile oda sıcaklığında 10 dakika yıkanan kesitler anti-streptavidin-peroksidaz ile 30 dakika enkübe edildi. Tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler TUNEL reaksiyonunun görünürlüğünü saptamak amacıyla diaminobenzidine (DAB) ile boyandı. Distile su ile yıkandıktan sonra Mayers hematoksilen ile zemin boyaması yapılan kesitler %70, %80 ve %96'lık alkollerde dehidratasyon ve 30'ar dakika 3 değişim ksilen ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan ile kapatıldı.

3.8.4. İndirekt İmmünohistokimya Yöntemi

Kesitler 24 saat 60°C etüvde bekletildikten sonra IGF immunreaktivitesi için immunohistokimyasal yöntemle boyandı. IGF immunreaktivitesinin gösterilmesi amacıyla rat spesifik anti-IGF (1:100; sc9013, Santa Cruz Biotech.) antikorı kullanıldı. Lizinli kesitler üç değişim ksilol ile deparafinizasyon işlemine tabi tutuldu. Ardından azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyon sağlanarak distile suda 5 dakika bekletildi. Kesitler 5 dakika sitrat tampon ile mikrodalgada kaynatıldıktan sonra, distile su ile 5 dakika yıkandı. Doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dk %3'lük Hidrojen peroksit uygulandı. 3 defa 5'er dakika fosfat tampon solüsyonu ile yıkanan kesitler 20 dk oda ısısında bloklama solüsyonu (Invitrogen, Histostain- Plus Bulk Kit) ile enkübe edildi ve ardından yıkama yapılmadan anti-IGF antikorı ile bir gece +4°C'de enkübe edildi. Ertesi gün fosfatlı tampon solüsyonu ile 3 defa yıkanan kesitler biyotinlenmiş sekonder antikor (Invitrogen- Plus Broad Spectrum) ile 20 dk enkübe edildi. Sekonder antikor enzimle işaretli (peroksidaz) avidin-biyotin kompleksi

(streptavidin) (Histostain- Plus Broad Spectrum) ile bağlandıktan sonra antikor-biyotin-avidin-peroksidaz kompleksi 0.02% Diaminobenzidin (DAB) kullanılarak görünür hale getirildi. Zemin boyaması Mayers hematoksilen ile yapıldı. Dereceli alkollerde dehidratasyon işlemi gerçekleştirilen kesitler ksilol ile şeffaflaştırma işleminden sonra entellan ile kapatıldı.

3.8.5. Apoptotik hücre sayılarının belirlenmesi

İmmunohistokimyasal boyama işlemlerinin tamamlanmasının ardından hazırlanan preparatlar Olympus CX-41 model ışık mikroskobu ve video kameradan (Olympus DP25) oluşan görüntü analiz sistemi (DP2-BSW) aracılığıyla bilgisayar ekranında kaydedilerek değerlendirildi.

Hücre sayımları için cresyl violet ile boyanan kesitlerde 40X objektif ile 16800 μm^2 sayım çerçevesi kullanıldı. Her alanda üç farklı çerçevede sayımlar yapılarak ortalamaları alındı. Sonuçlar ortalama \pm SH olarak ifade edildi.

Beyin bölgelerinde apoptoz oranını belirlemek için 40X objektif ile her kesitte nöronlar sayılarak TUNEL-pozitif hücre sayıları belirlendi. Apoptotik hücre oranı yüzde cinsinden hesaplandı ve gruplar arasındaki fark analiz edildi.

IGF immunreaktivitesi semi-kantitatif skorlama ile belirlendi. Skorlama, 0; yok, +; hafif, ++; orta, +++; şiddetli olarak belirlendi.

3.8.6. Homojenizasyon

Tüm sıçanların 1-2 dakika içinde soğuk zemin üzerinde önce beyin ardından hipokampus ve prefrontal korteks dokuları disseke edildi. Dokular soğuk serum fizyolojik ile hemen yıkandı. Beyin dokusu örnekleri ultrasonik homojenizatörde (Bandelin Sonopuls, Germany) 750 ml soğuk PBS içinde homojenize edildi. Ardından Boster ticari kitiyle (katalog no) ELISA yöntemiyle çalışıldı. Homojenizasyon işlemleri buzla soğutulmuş ortamda yapıldı. Beyin dokuları alınan sıçanların karaciğer dokuları da soğuk zemin üzerinde çıkarıldı. 1ml soğuk PBS içinde homojenize edildikten sonra yine PBS ile 10 dilüsyon yapıldı. Ardından Boster ticari kitiyle ELISA yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Doku proteinleri Randox total protein kiti (Randox Labs., Crumlin, UK) ile firmanın prospektüsünde tarif ettiği bilgiler doğrultusunda Abbott Architect C16000 otoanalizörüne uyarlanarak çalışıldı. Doku IGF-1' leri mg protein başına verilerek standardize edildi.

3.8.7. Serum IGF-1 ölçümü

Sakrifiye edildiler edilmez sıçanlardan intrakardiyak yolla kan alındı. Alınan kanlar hemen santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Boster Biological Technology, Ltd.(Cat. No: EKO377) ticari kitiyle, ELISA yöntemi kullanılarak IGF-1 düzeyleri çalışıldı.

3.9. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada yer alan gruplara ait parametrelerin ortalamaları deskriptif analizle saptanmış, sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Çalışmadaki grupların ortalamaları arasındaki fark SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, sürüm 16) programında tek yönlü ANOVA ve post hoc Bonferroni analiz yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tip 1 hatadan kaçınmak için anlamlılık düzeyi (α) 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan tüm gruplara ait açık alan testi, yükseltilmiş + labirent testi, Morris su tankı testi, serum IGF-1 ve kortikosteron seviyesi; karaciğer, beyin (hipokampus ve prefrontal korteks) doku IGF-1 seviyesi ve histolojik değerlendirme sonuçları tablo ve grafikler halinde sunulmuştur. Tüm egzersiz grupları için aynı kontrol grubu kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.1. AÇIK ALAN TESTİ SONUÇLARI

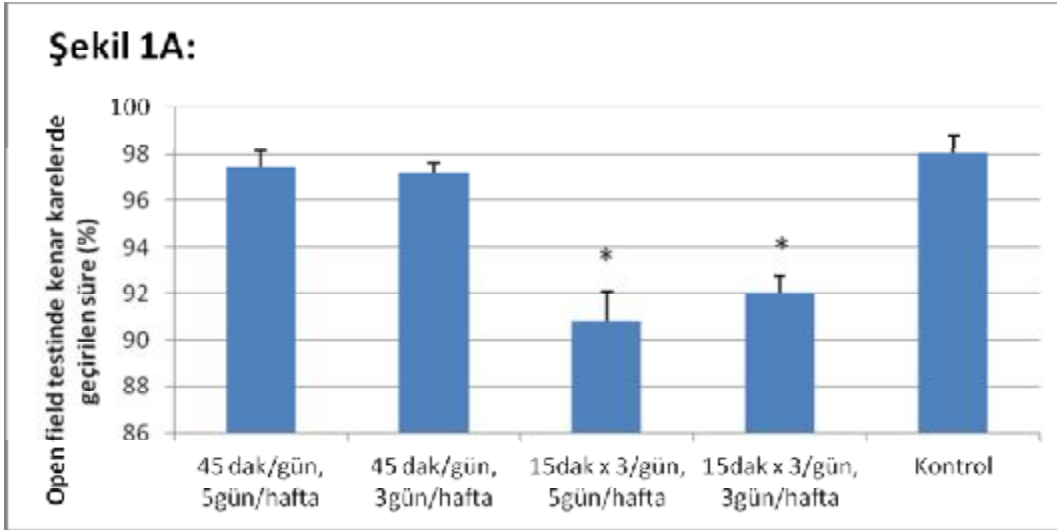
Tüm grupların açık alan testine ait; toplam gezinme mesafeleri, toplam gezinme süreleri, gezindikleri hücre sayısı ve toplam hücrelere giriş sayısı sonuçları tablo 1' de gösterilmektedir.

Tablo 1: Açık alan testine ait değerlendirme sonuçları

	Gruplar	Veriler
Toplam gezinme mesafesi (metre)	45 dk/gün, 5 gün/hafta	16 \pm 2,63
	45 dk/gün, 3 gün/hafta	13,8 \pm 2,11
	15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta	25,6 \pm 1,29
	15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta	27,3 \pm 2,87
	Kontrol	20,6 \pm 4,39
Toplam gezinme süresi (saniye)	45 dk/gün, 5 gün/hafta	48,2 \pm 5,48
	45 dk/gün, 3 gün/hafta	42,9 \pm 4,27
	15dk x 3/gün, 5 gün/hafta	71,1 \pm 1,49
	15dk x 3/gün, 3 gün/hafta	72,5 \pm 2,9
	Kontrol	51,3 \pm 8,62
Kullanılan hücre sayısı	45 dk/gün, 5 gün/hafta	81,3 \pm 5,41
	45 dk/gün, 3 gün/hafta	73,8 \pm 5,43
	15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta	98,1 \pm 0,92
	15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta	96,9 \pm 2,1
	Kontrol	82,5 \pm 6,89
Hücrelere toplam giriş sayısı	45 dk/gün, 5 gün/hafta	55 \pm 9,62
	45 dk/gün, 3 gün/hafta	47,5 \pm 7,55
	15dk x 3/gün, 5 gün/hafta	89,7 \pm 5,38
	15dk x 3/gün, 3 gün/hafta	103,8 \pm 11,12
	Kontrol	65,2 \pm 14,84

4.1.1. Kenar Karelerde Gezinme Süresi

Açık alan testinde kenar karelerde gezinme süreleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $97,46 \pm 0,73$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $97,18 \pm 0,45$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $90,78 \pm 1,32$; 15 dk x 3 /gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $92,05 \pm 0,69$; kontrol grubunda $98,08 \pm 0,70$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında 15 dk x 3/gün haftada 3 gün ve 15 dk x 3/gün haftada 5 gün egzersiz yapan grupların kenar karelerde gezinme süreleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Açık alan testinde kenar karelerde geçirilen süre % olarak Şekil 1A'da gösterilmiştir.

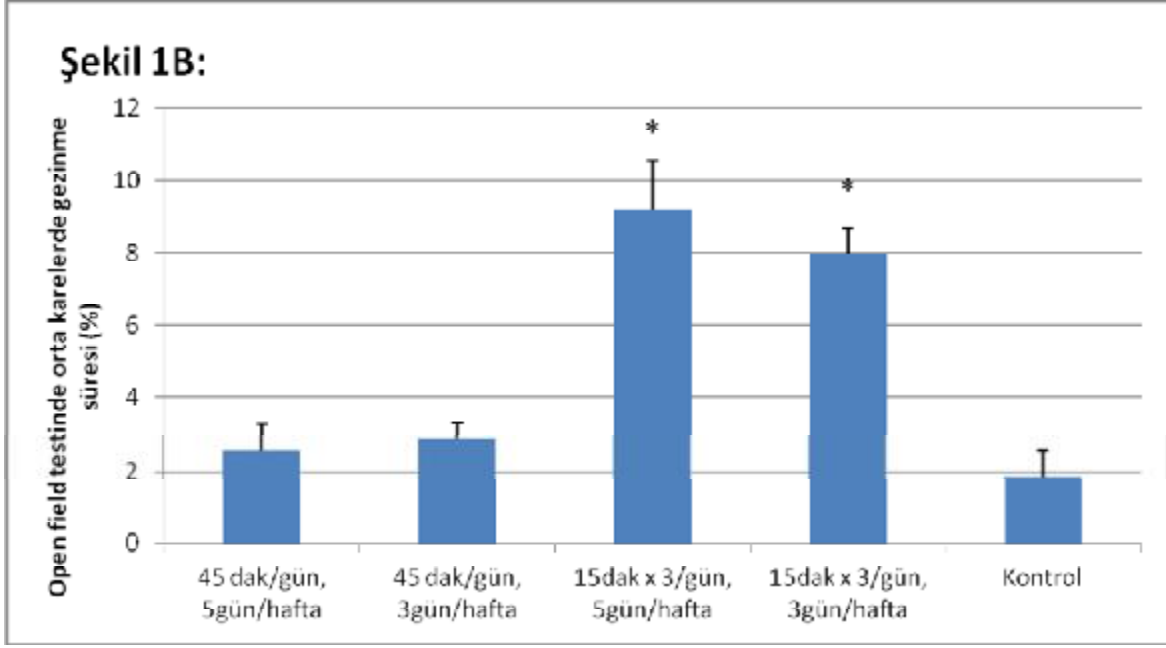


Şekil 1A: Tüm grupların Açık Alan Testinde kenar karelerde gezinme süreleri (%)
Sonuçlar Ortalama ± Standart Hata olarak gösterilmiştir.

*Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.05$).

4.1.2. Orta Karelerde Gezinme Süresi

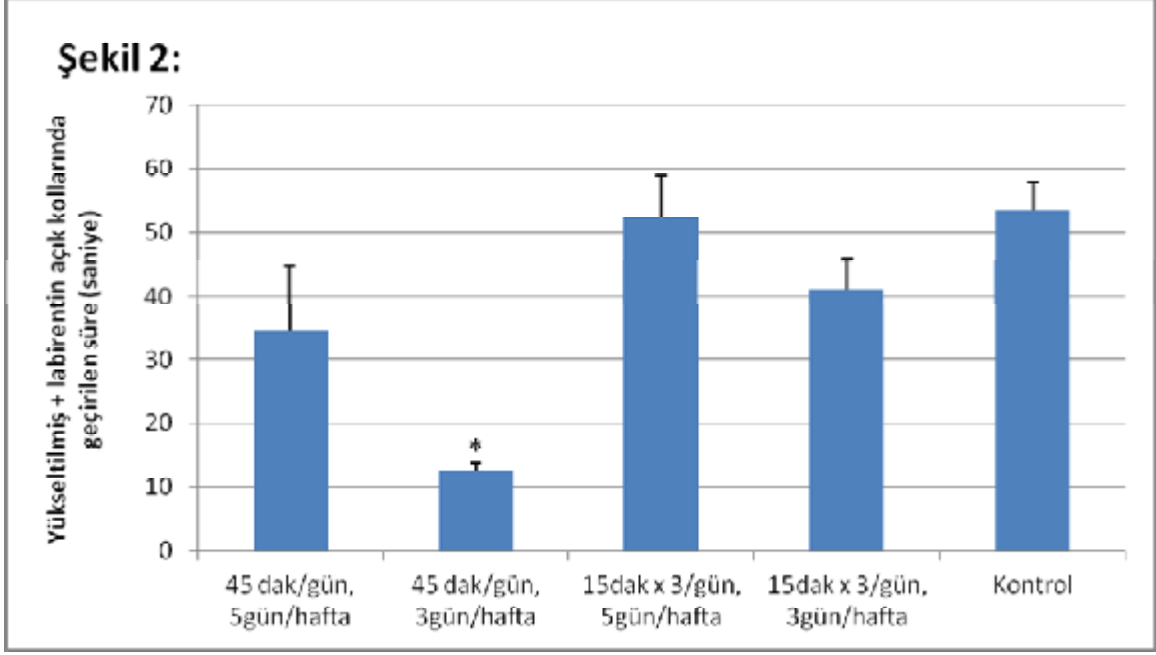
Açık alan testinde orta karelerde gezinme süreleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $2,56 \pm 0,72$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $2,88 \pm 0,45$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $9,22 \pm 1,33$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $7,98 \pm 0,69$; kontrol grubunda $1,86 \pm 0,69$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında 15 dk x 3/gün haftada 5 gün ve 15 dk x 3/gün haftada 3 gün egzersiz yapan gruplarda orta karelerde gezinme süreleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Açık alan testinde orta karelerde geçirilen süre % olarak Şekil 1B' de gösterilmiştir.



Şekil 1B: Tüm grupların Açık Alan Testinde orta karelerde gezinme süreleri (%)
 Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.
 *Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.05$).

4.2. YÜKSELTİLMİŞ + LABİRENT TESTİ SONUÇLARI

Yükseltilmiş + labirent testinde açık kollarda geçirilen süre; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $34,56 \pm 10,14$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $12,72 \pm 1,10$; 15 dk x 3 /gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $52,38 \pm 6,50$; 15dk x 3 /gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $41,25 \pm 4,53$; kontrol grubunda $53,36 \pm 4,58$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grubun açık kollarda geçirdiği süre, diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p < 0.01$). Gruplara ait yükseltilmiş + labirentin açık kollarında geçirilen süre (saniye) şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil 2: Tüm grupların Yükseltilmiş + Labirent testinin açık kollarında geçirdikleri süreler (saniye)

Sonuçlar Ortalama ± Standart Hata olarak gösterilmiştir.

*Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.01$).

4.3. MORRIS SU TANKI TESTİ SONUÇLARI

4.3.1. Öğrenme Deneyi Sonuçları

Morris su Tankı testinde platformu bulma süreleri;

1. gün değerleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $34,98 \pm 2,45$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $33,34 \pm 1,46$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $33,22 \pm 2,45$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $30,29 \pm 1,93$; kontrol grubunda $37,68 \pm 2,23$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Şekil 3A)

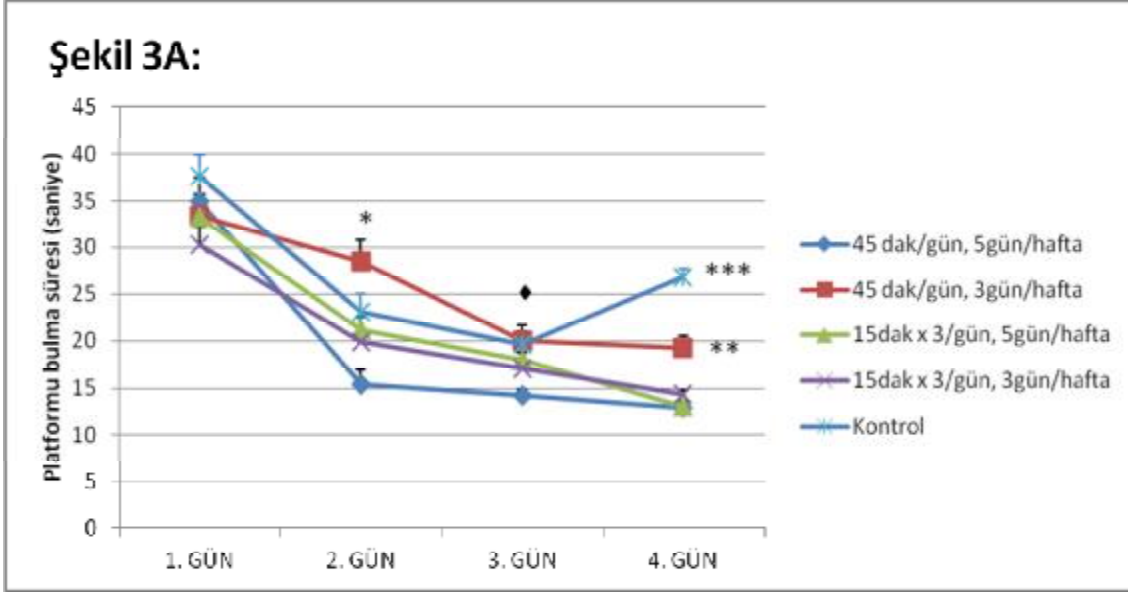
2. gün değerleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $15,38 \pm 1,61$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $28,53 \pm 2,31$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $21,22 \pm 1,34$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $19,92 \pm 0,96$; kontrol grubunda $23,06 \pm 1,92$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grubun platformu bulma süresi, 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan gruba ($p < 0.001$) ve diğer egzersiz gruplarına

göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$), ancak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 3A)

3. gün değerleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $14,178 \pm 0,742$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $20,030 \pm 1,676$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $17,977 \pm 0,792$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $17,090 \pm 0,716$; kontrol grubunda $19,594 \pm 1,402$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında 45 dk/gün 5 gün/hafta egzersiz yapan grubun platformu bulma süresi 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) ancak kontrole göre ve diğer egzersiz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (Şekil 3A).

4. gün değerleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $12,99 \pm 0,46$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $19,19 \pm 1,38$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/ haftaya egzersiz yapan grupta $13,09 \pm 0,61$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $14,35 \pm 0,41$; kontrol grubunda $26,83 \pm 0,89$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grubun platformu bulma süresi, diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Kontrol grubu 45 dk/gün, 5 gün/hafta grubuna ve 15 dk x 3/gün 5 gün/hafta grubuna göre ($p<0.001$); 15 dk x 3/gün 3 gün/hafta grubuna göre ($p<0.01$) anlamlı olarak daha uzun sürede platformu bulmuştur (Şekil 3A).

Morris su tankı testinde grupların öğrenme sürecine ait ilk 4 günlük sonuçlarının tamamı şekil 3A' daki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 3A: Tüm grupların Morris Su Tankı testinde platformu bulma süreleri (saniye)

Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.

2.GÜN: * 45 dk/gün 5 gün/hafta grubuna göre ($p < 0.01$), diğer egzersiz gruplarına göre ($p < 0.05$) anlamlı olarak farklıdır.

3.GÜN: ♦ 45 dk/gün, 5 gün/hafta grubu; 45 dk/gün, 3 gün/hafta grubuna göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.01$).

4.GÜN: ** Diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.001$).

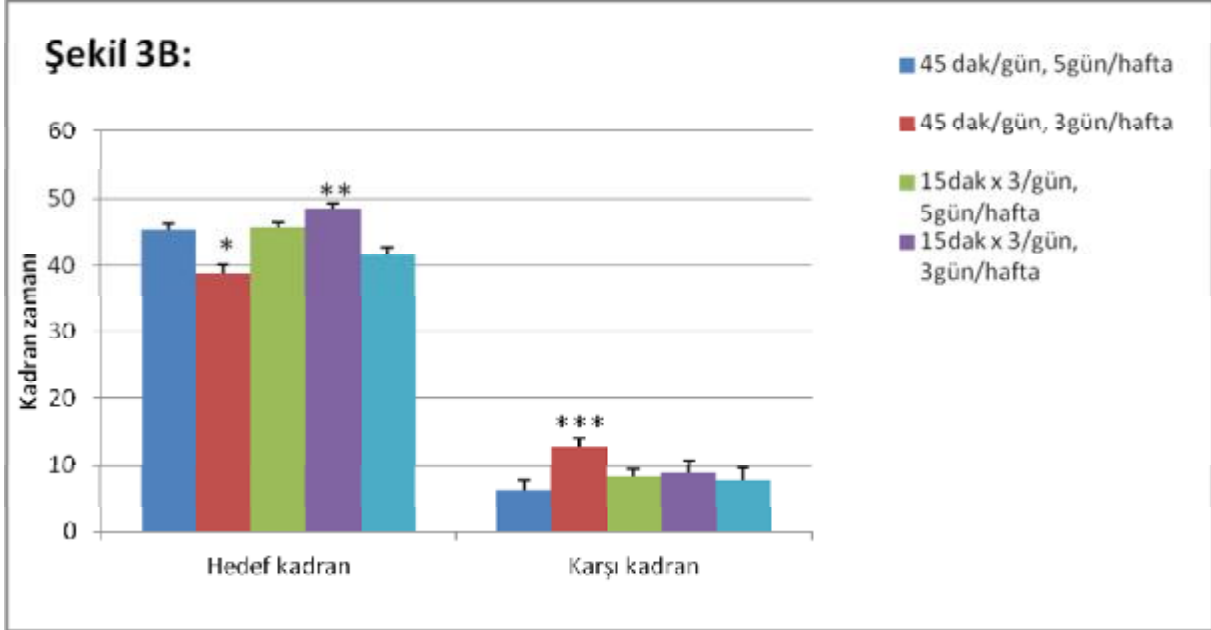
*** 45 dk/gün, 5 gün/hafta grubu ve 15 dk x 3/gün 5 gün/hafta grubuna göre ($p < 0.001$); 15 dk x 3/gün 3 gün/hafta grubuna göre ($p < 0.01$) anlamlı olarak farklıdır.

4.3.2. Bellek Deneyi Sonuçları

Morris su tankı testinin 5. gününde (probe trialde) tüm grupların hedef kadranda bulunma süreleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $45,39 \pm 0,91$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $38,84 \pm 1,26$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $45,73 \pm 0,80$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $48,43 \pm 0,80$; kontrol grubunda $41,50 \pm 1,16$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında, 45 dk/gün, haftada 3 gün egzersiz yapan grup hedef kadranda diğer egzersiz gruplarına göre anlamlı olarak daha kısa süre bulunmuştur ($p < 0.01$) ancak kontrole göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Haftada 3 gün 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grup, hedef kadranda kontrol grubuna ($p < 0.05$) ve haftada 3 gün 45 dk/gün egzersiz yapan gruba ($p < 0.001$) göre anlamlı olarak daha uzun süre bulunmuştur. (Şekil 3B)

Morris su tankı testinin 5. gününde (probe trialde) tüm grupların karşı kadranda bulunma süreleri; 5 gün/hafta 45 dk/gün egzersiz yapan grupta $6,329 \pm 1,408$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta 45 dk/gün egzersiz yapan grupta $12,624 \pm 1,390$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz

yapan grupta $8,416 \pm 1,053$; 15 dk x 3/gün, haftada 3 gün egzersiz yapan grup $8,971 \pm 1,517$; kontrol grubunda $7,760 \pm 1,804$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında; 45 dk/gün, haftada 3 gün egzersiz yapan grup, karşı kadranda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak daha uzun süre bulunmuştur ($p < 0.05$). Morris su tankı testinde grupların bellek sürecine ait 5. gün sonuçları şekil 3B' deki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 3B: Tüm grupların Morris su tankı testinde 5. günde (probe trial) hedef kadranda ve karşı kadranda geçirdiği süreler (saniye)

Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.

Hedef kadranda :

* Diğer egzersiz gruplarına göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.01$)

** Kontrol ($p < 0.05$) ve 45 dk/gün, 3gün/ hafta egzersiz yapan gruba göre ($p < 0.001$) anlamlı olarak farklıdır.

Karşı kadranda:

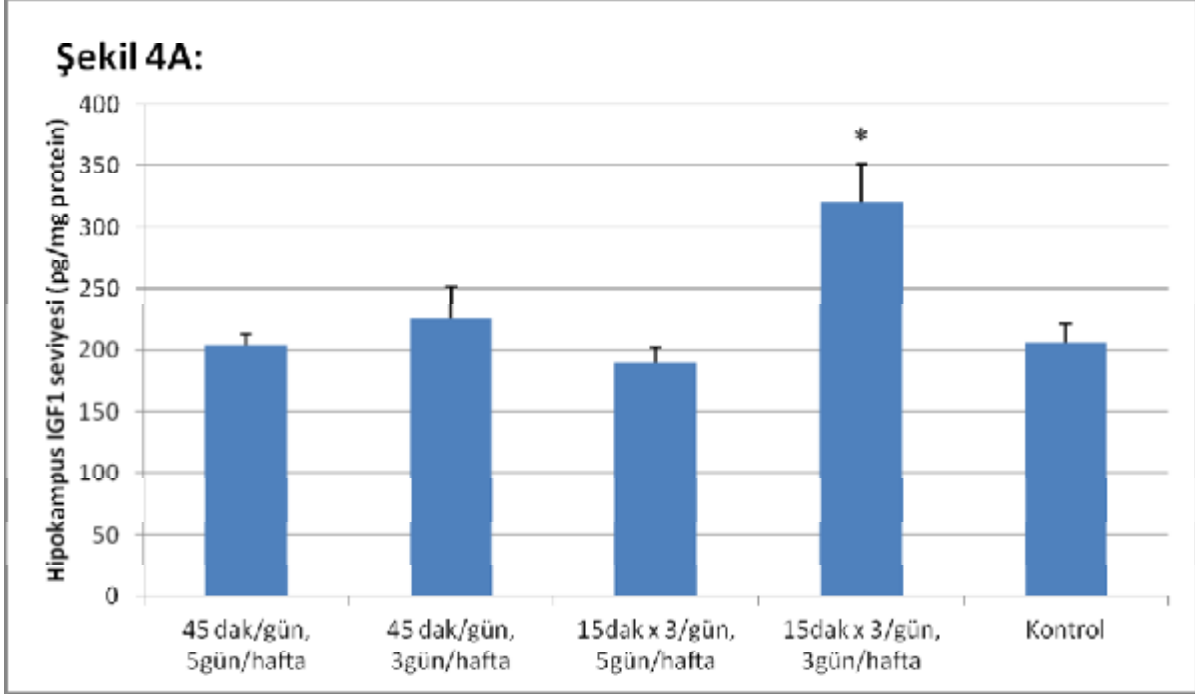
*** Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.05$).

4.4. IGF-1 SEVİYESİ SONUÇLARI

4.4.1. Hipokampus IGF-1 seviyesi sonuçları

Hipokampus IGF-1 seviyeleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $204,26 \pm 9,17$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $225,65 \pm 26,58$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $189,94 \pm 12,62$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $320,53 \pm 30,45$; kontrol grubunda $206,89 \pm 14,62$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında; hipokampal doku IGF-1 seviyeleri 15 dk x 3/gün , haftada 3 gün egzersiz yapan grupta diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak

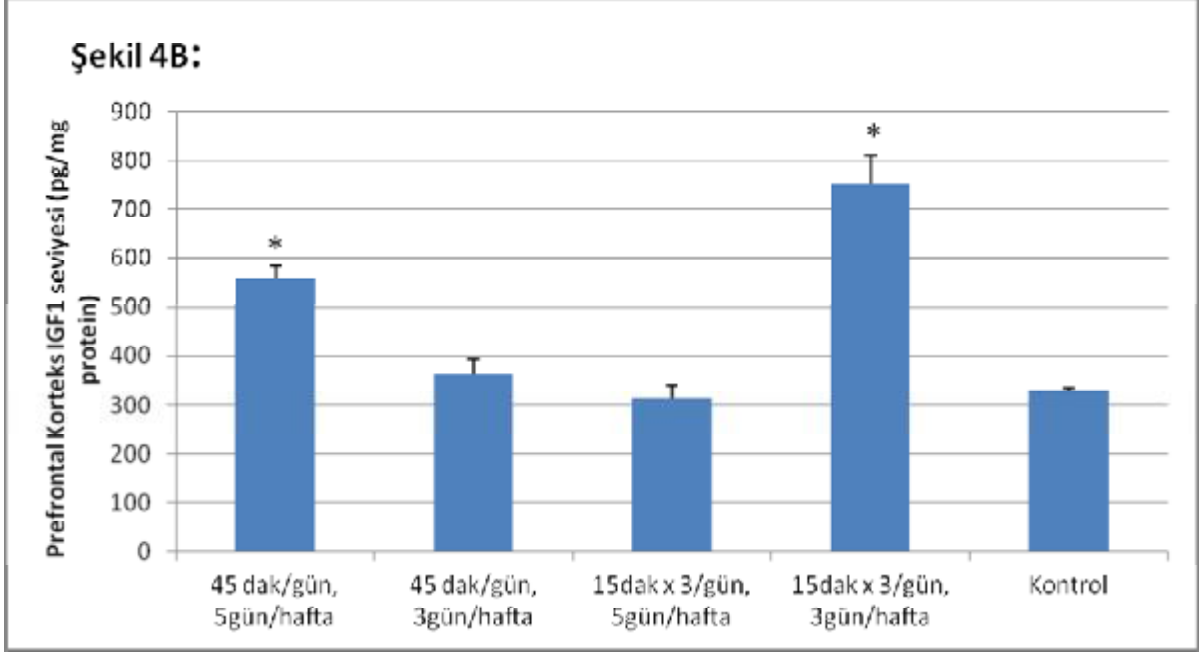
yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ait hipokampal IGF-1 seviyeleri şekil 4A' daki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4A: Tüm grupların hipokampal IGF-1 seviyeleri (pg/mg protein)
Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.
*Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.05$).

4.4.2. Prefrontal Korteks IGF-1 seviyesi sonuçları

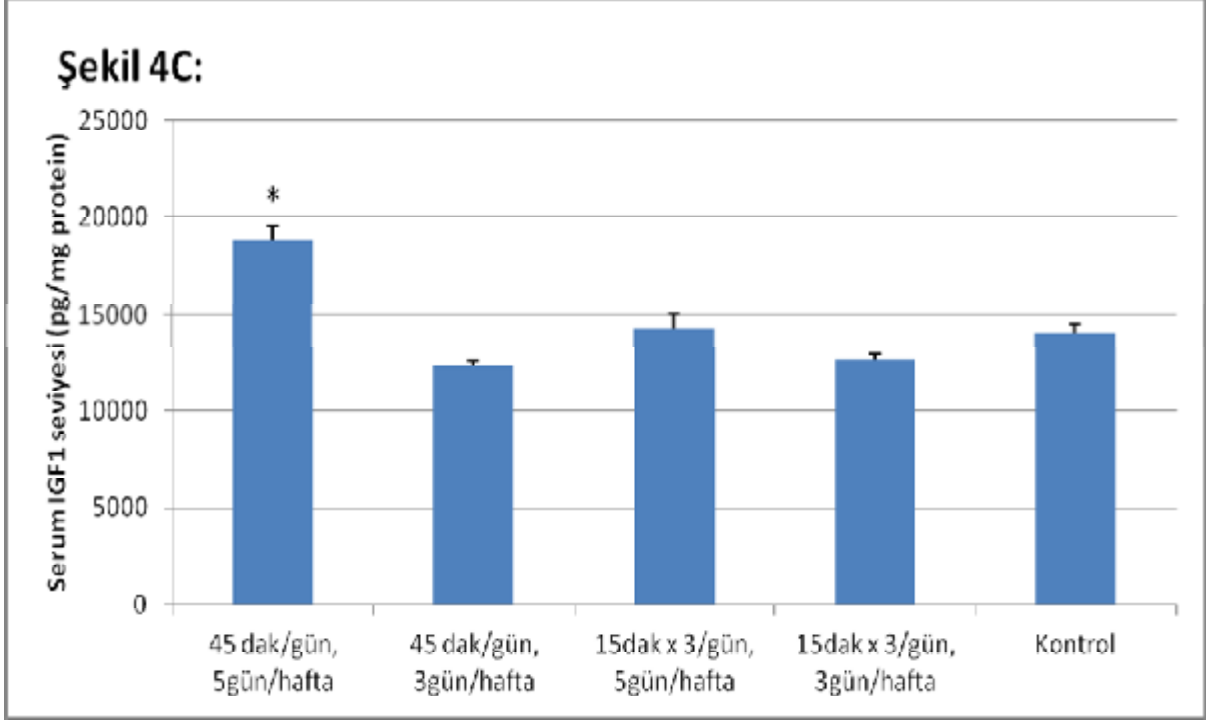
Prefrontal korteks IGF-1 seviyeleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $559,24 \pm 25,43$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $364,77 \pm 26,92$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $314,02 \pm 27,05$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $750,44 \pm 59,75$; kontrol grubunda $329,22 \pm 6,73$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında; prefrontal korteks doku IGF-1 seviyeleri 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta ve 15 dk x 3/gün, haftada 3 gün egzersiz yapan grupta diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.01$). Gruplara ait prefrontal korteks IGF-1 seviyesi sonuçları şekil 4B' deki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4B: Tüm grupların prefrontal korteks IGF-1 seviyeleri (pg/mg protein) Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.
*Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.01$).

4.4.3. Serum IGF-1 seviyesi sonuçları

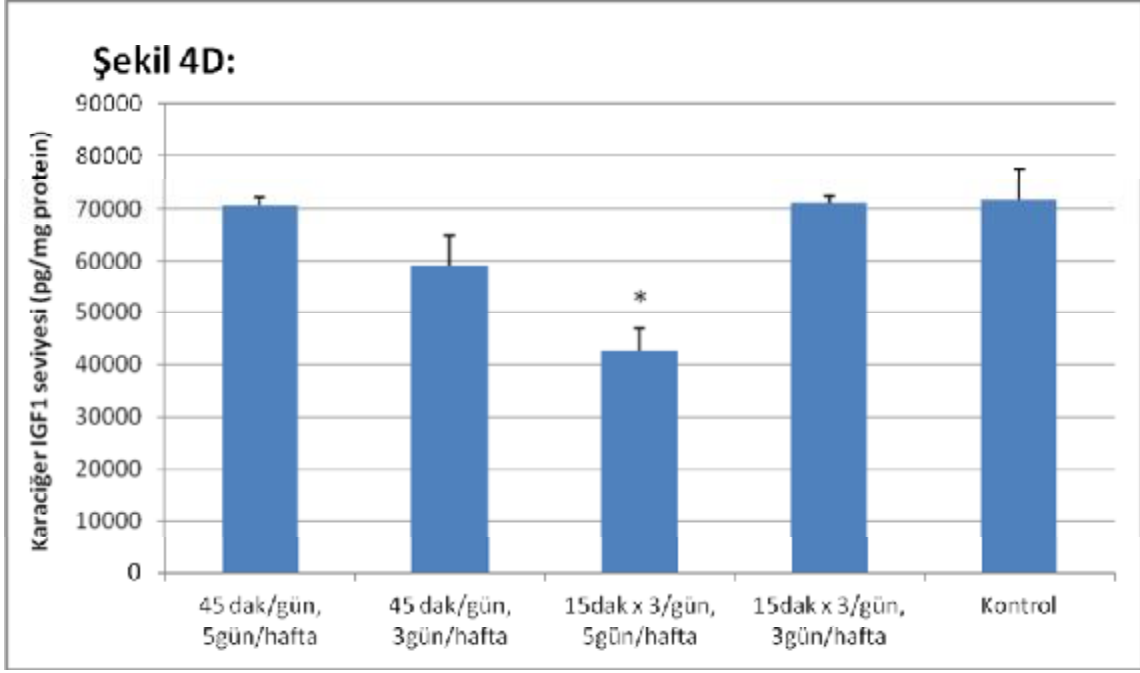
Serum IGF-1 seviyeleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $18787,24 \pm 724,15$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $12285,67 \pm 280,28$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/ hafta egzersiz yapan grupta $14279,94 \pm 742,43$; 15 dk x 3 /gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $12581,22 \pm 301,34$; kontrol grubunda $14027,28 \pm 504,29$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında; 45 dk/gün, haftada 5 gün egzersiz yapan grubun serum IGF-1 seviyeleri diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Gruplara ait serum IGF-1 seviyesi sonuçları şekil 4C' deki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 4C: Tüm grupların serum IGF-1 seviyeleri (pg/mg protein)
 Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.
 *Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.05$).

4.4.4. Karaciğer IGF-1 seviyesi sonuçları

Karaciğer IGF-1 seviyeleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $70565,74 \pm 1686,71$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $59204,38 \pm 5728,80$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $42691,74 \pm 4343,16$; 15 dk x 3 /gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $70998,53 \pm 1425,50$; kontrol grubunda $71865,20 \pm 5664,42$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında 15 dk x 3 gün haftada 5 gün egzersiz yapan grubun karaciğer doku IGF-1 seviyeleri diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p < 0.05$). Gruplara ait karaciğer IGF-1 seviyesi sonuçları şekil 4D' deki grafikte gösterilmiştir.



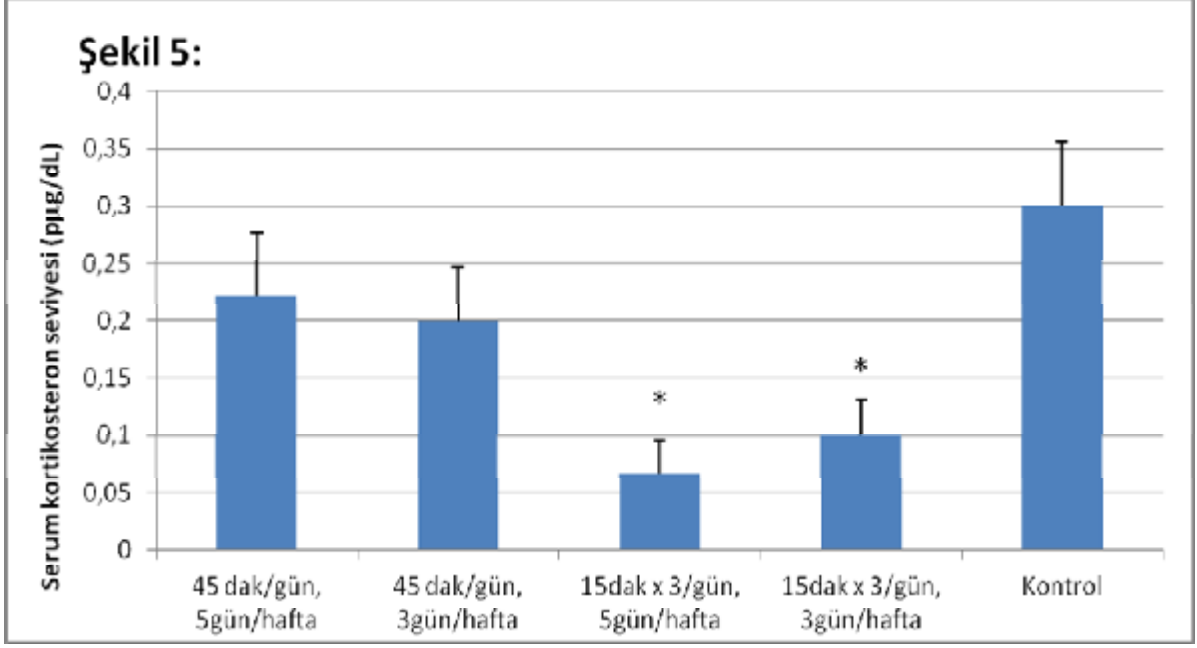
Şekil 4D: Tüm grupların karaciğer IGF-1 seviyeleri (pg/mg protein)

Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.

*Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.05$).

4.5. SERUM KORTİKOSTERON SEVİYESİ SONUÇLARI

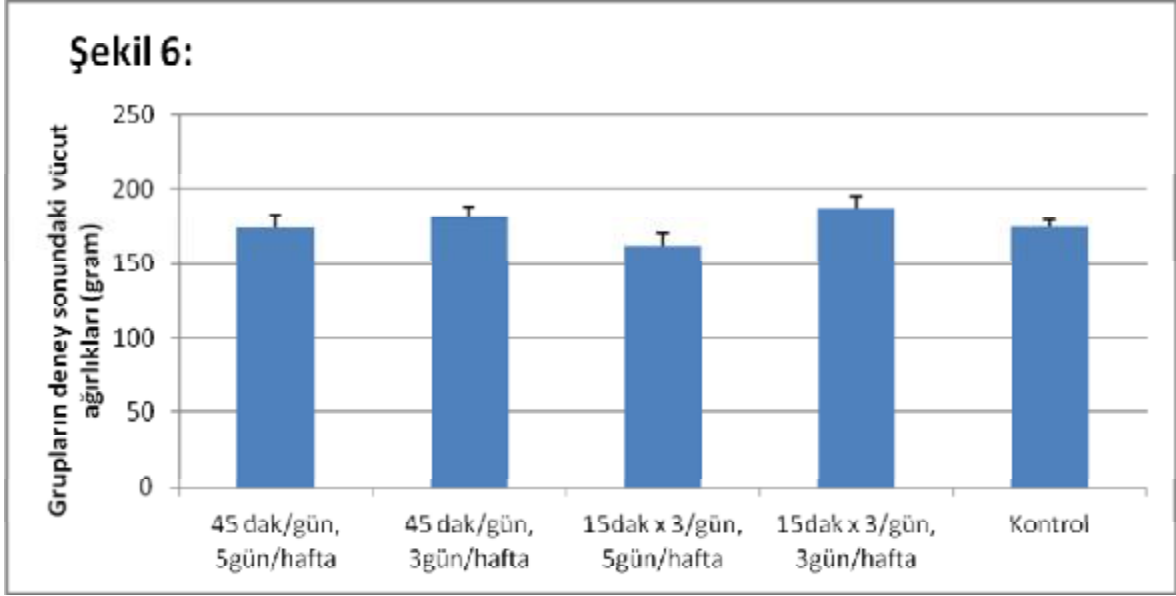
Serum kortikosteron seviyeleri; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $0,22 \pm 0,05$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $0,20 \pm 0,05$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $0,07 \pm 0,03$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $0,10 \pm 0,03$; kontrol grubunda $0,30 \pm 0,06$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta ve 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupların serum kortikosteron seviyeleri diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p < 0.05$). Gruplara ait serum kortikosteron seviyesi sonuçları şekil 5' teki grafikte gösterilmiştir.



Şekil 5: Tüm grupların serum kortikosteron seviyeleri (µg/dL)
 Sonuçlar Ortalama ± Standart Hata olarak gösterilmiştir.
 *Tüm gruplara göre anlamlı olarak farklıdır (p<0.05).

4.6. DENEY HAYVANI AĞIRLIKLARI

Deney hayvanı ağırlık ortalamaları; 45 dk/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $173,75 \pm 8,28$; 45 dk/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $181,09 \pm 6,58$; 15 dk x 3/gün, 5 gün/hafta egzersiz yapan grupta $162,17 \pm 8,15$; 15 dk x 3/gün, 3 gün/hafta egzersiz yapan grupta $187,23 \pm 7,99$; kontrol grubunda $175,19 \pm 4,04$ olarak bulunmuştur. Tek yönlü ANOVA ve Bonferroni (post-hoc) testleri uygulandığında gruplar arasında vücut ağırlıkları ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Gruplara ait ağırlık ortalamaları şekil 6'da gösterilmiştir.

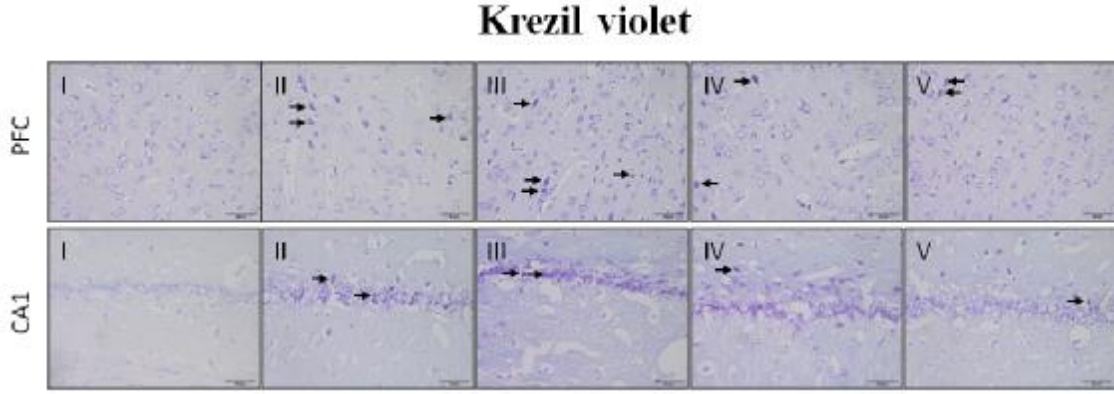


Şekil 6: Deney hayvanı ağırlık ortalamaları
 Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.
 Deney gruplarının deney sonundaki vücut ağırlıkları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

4.7. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Krezil violet ile boyanan beyin kesitlerinde kontrol grubunda nöronların morfolojisi normal olarak gözlenirken (Şekil.7-I), 15 dk x 3/gün 3 gün/hafta ve 15 dk x 3/gün 5 gün/hafta egzersiz yapan gruplarda normal nöronların yanı sıra boyutları küçülmüş ve daha koyu boyanan piknotik nöronların da yapıda yer aldığı izlendi (Şekil.7-II, III). 3 gün/hafta ve 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda normal nöronların arasında az sayıda piknotik nöronun varlığı gözlemlendi (Şekil.7-IV, V). Prefrontal korteks hücre sayımı değerlendirmesi sonucunda; 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta hücre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla 14.70 ± 0.19 ve 11.18 ± 0.95 , $p=0.031$). 3 gün/hafta 45 dk/gün egzersiz yapan grupta, 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre prefrontal korteks hücre sayısı anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla 11.36 ± 0.85 ve 14.70 ± 0.19 , $p=0.046$). Hipokampus CA1 bölgesi hücre sayımı değerlendirmesi sonucunda; 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta hücre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla 31.96 ± 0.62 ve 24.32 ± 1.39 , $p=0.004$). 3 gün/hafta ve 5 gün/hafta 45 dk/gün egzersiz yapan gruplarda hipokampal CA1 bölgesindeki hücre sayısı, 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla 24.98 ± 1.30 , 25.76 ± 0.72 ve 31.96 ± 0.62 ,

p=0.026 ve p=0.01). Prefrontal korteks ve hipokampus hücre sayıları tablo 2 ve 3'de görülmektedir.



Şekil 7: Krezil violet boyama. I; kontrol, II; 45dk/gün, 5 gün/hf, III; 45dk/gün, 3gün/hf, IV; 3 x 15dk, 5 gün/hf, V; 3 x 15dk, 3 gün/hf. Oklar piknotik hücreleri göstermektedir. PFC; prefrontal korteks.

Gruplar	Pref Hc sayısı	Hipo Hc sayısı
Kontrol	11,18 ± 0,96	24,32 ± 1,4
45 dak/gün, 5 gün/hafta	11,24 ± 1,01	25,76 ± 0,72♣
45 dak/gün, 3 gün/hafta	11,36 ± 0,85♣	24,98 ± 1,3♣
15 dak x 3/gün, 5 gün/hafta	14,7 ± 0,2*	31,96 ± 0,63*
15 dak x 3/gün, 3 gün/hafta	14,38 ± 0,2	28,9 ± 1,9

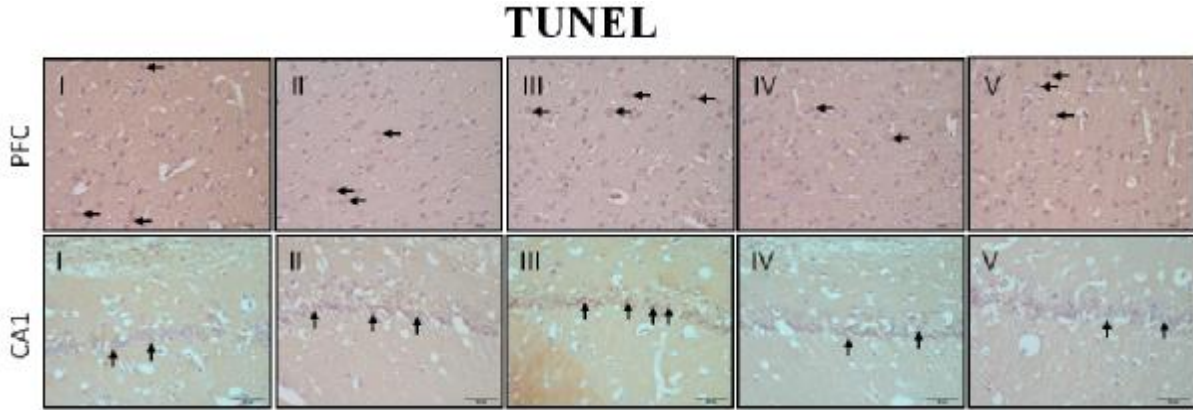
Tablo 2: Prefrontal korteks ve hipokampus hücre sayıları. Sonuçlar Ortalama ± Standart Hata olarak gösterilmiştir.

* Kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı (p<0.05)

♣ 15 dk x 3/gün, 5 gün/ hafta egzersiz grubuna göre anlamlı olarak farklıdır (p<0.05).

Apoptoz oranını belirlemek için TUNEL tekniği ile boyanan kesitlerde TUNEL-pozitif hücreler sayılarak değerlendirildi. Apoptotik hücre oranı yüzde cinsinden hesaplandı ve gruplar arasındaki fark analiz edildi. Yapılan değerlendirme sonucunda, prefrontal kortekste apoptotik hücre oranı 3 gün/hafta ve 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. 3 gün/hafta 45 dk/gün egzersiz yapan grupta apoptotik hücre oranı 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 9.60±0.50 ve 6.20±0.58, p=0.03). 3 gün/hafta ve 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Benzer şekilde, hipokampus CA1 bölgesinde apoptotik hücre oranı 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün

egzersiz yapan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). 3 gün/hafta 45 dk/gün egzersiz yapan grupta apoptotik hücre oranı 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 9.20 ± 0.66 ve 5.80 ± 0.58 , $p=0.046$). 3 gün/hafta ve 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). TUNEL boyamasına ait kesit görüntüleri şekil.8'de, TUNEL-pozitif hücre oranları tablo 3'de görülmektedir.



Şekil 8: TUNEL boyama. I; kontrol, II; 45dk/gün, 5 gün/hf, III; 45dk/gün, 3gün/hf, IV; 3 x 15dk, 5 gün/hf, V; 3 x 15dk, 3 gün/hf. Oklar TUNEL-pozitif hücreleri göstermektedir. PFC; prefrontal korteks.

Gruplar	Pref TUNEL (+)	Hipo TUNEL (+)
Kontrol	$10,2 \pm 0,58$	$9,4 \pm 0,51$
45 dak/gün, 5 gün/hafta	$8,6 \pm 0,68$	$7,8 \pm 0,97$
45 dak/gün, 3 gün/hafta	$9,6 \pm 0,51 \clubsuit$	$9,2 \pm 0,66 \clubsuit$
15 dak x 3/gün, 5 gün/hafta	$6,2 \pm 0,58 \nabla$	$5,8 \pm 0,58^*$
15 dak x 3/gün, 3 gün/hafta	$6,8 \pm 1,07^*$	$6,6 \pm 0,93$

Tablo 3: TUNEL-pozitif hücre oranları.

Sonuçlar Ortalama \pm Standart Hata olarak gösterilmiştir.

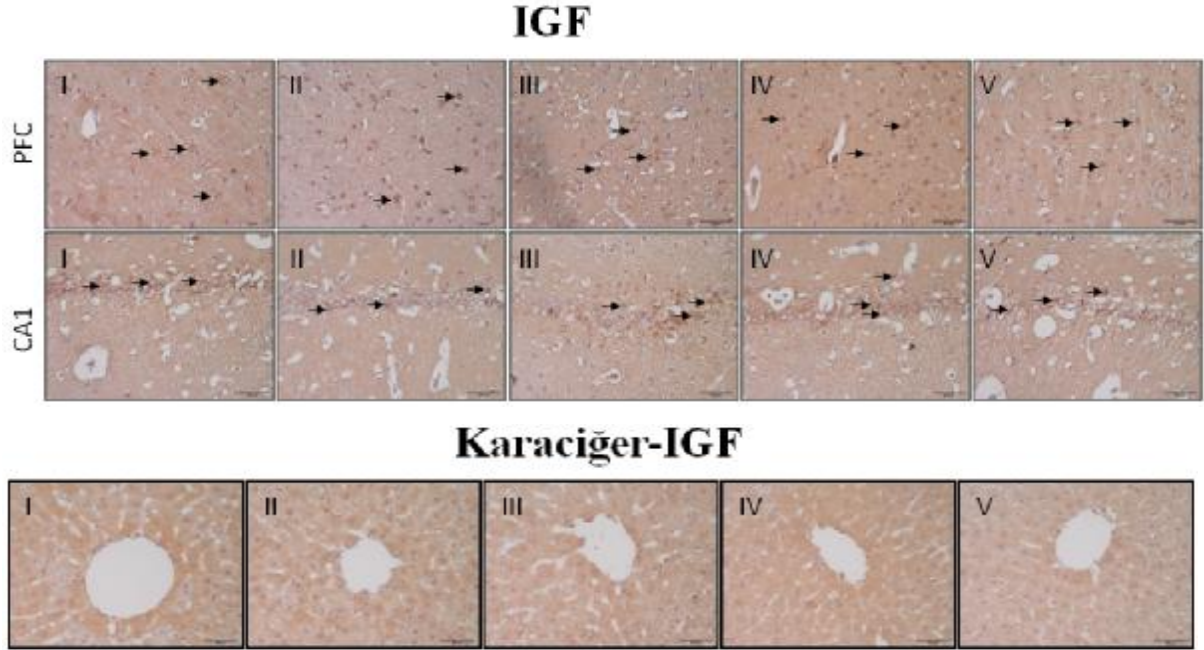
∇ Kontrole göre anlamlı olarak farklıdır ($p<0.01$).

* Kontrole göre anlamlı olarak farklıdır ($p<0.05$).

\clubsuit 15 dk x3/gün, 5 gün/ hafta egzersiz grubuna göre anlamlı olarak farklıdır ($p<0.05$).

IGF değerlendirmesi için immunohistokimyasal boyama uygulanan kesitlerde semikantitatif skorlama yapıldı. Yapılan değerlendirme sonucunda, prefrontal kortekste 3 gün/hafta ve 5 gün/hafta 45 dk/gün egzersiz yapan gruplarda IGF immunreaktivitesi, 5 gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla 1.80 ± 0.20 , 2.00 ± 0.31 ve 3.0 ± 0.00 , $p=0.009$ ve $p=0.042$). Kontrol ile 3 gün/hafta ve 5

gün/hafta 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hipokampus CA1 bölgesinde IGF immunreaktivitesinde kontrol ve egzersiz yapan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde karaciğer dokusunda da IGF immunreaktivitesinde kontrol ve egzersiz yapan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Gruplara ait görüntüler şekil.9'da, IGF immunreaktiviteyi tablo. 4'de görülmektedir.



Şekil 9: IGF immunohistokimyasal boyama. I; kontrol, II; 45dk/gün, 5 gün/hf, III; 45dk/gün, 3gün/hf, IV; 3 x 15dk, 5 gün/hf, V; 3 x 15dk, 3 gün/hf. Oklar IGF-pozitif hücreleri göstermektedir. PFC; prefrontal korteks.

Gruplar	Pref IGF (+)	Hipo IGF (+)
Kontrol	2,6 ± 0,24	2,8 ± 0,2
45 dak/gün, 5 gün/hafta	2 ± 0,32 ♣	2,2 ± 0,2
45 dak/gün, 3 gün/hafta	1,8 ± 0,2 ∇	2,4 ± 0,24
15 dak x 3/gün, 5 gün/hafta	3 ± 0.0	2,8 ± 0,2
15 dak x 3/gün, 3 gün/hafta	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,24

Tablo 4: IGF immunreaktiviteyi.

♣ 15 dk x3/gün, 5 gün/ hafta egzersiz grubuna göre anlamlı olarak farklıdır ($p<0.05$).

∇ 15 dk x3/gün, 5 gün/ hafta egzersiz grubuna göre anlamlı olarak farklıdır ($p<0.01$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sıçanlarda adölesan dönemde gün içinde bölünmüş (15 dk x 3/gün) egzersizin anksiyete seviyesini düşürdüğü saptanmıştır. 6 hafta süresince, haftanın 3 günü günde 3 kez 15'er dakika ve haftanın 5 günü günde 3 kez 15'er dakika egzersiz yapan grupların diğer gruplara göre açık alan testinde orta karelerde daha çok; kenar karelerde ise daha az buldukları görülmüştür. Ek olarak, bu iki grubun serum kortikosteron seviyeleri, diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Haftanın 3 günü 15 dk x 3/gün egzersiz adölesan sıçanlarda; öğrenme ve bellek performansını; beyinde hipokampal ve prefrontal korteks doku IGF-1 seviyelerini anlamlı olarak artırmıştır. Gün içinde bölünmüş (15 dk x 3/gün) egzersiz ile serum IGF-1 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik görülmezken, haftanın 5 günü 45 dk/gün egzersiz yapan grupta serum IGF-1 seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Haftanın 3 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta karaciğer IGF-1 seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Yapılan histolojik değerlendirmede; haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta prefrontal korteks ve hipokampal CA1 bölgesinde krezil viole boyama ile gösterilen nöron sayıları kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Haftanın 3 günü 45 dk/gün egzersiz yapan grupta, prefrontal kortekste krezil viole boyama ile saptanan hücre sayısı haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hem prefrontal korteks hem de hipokampal CA1 bölgesinde TUNEL tekniği ile değerlendirilen apoptotik hücre oranı; haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Haftanın 3 günü 45 dk/gün egzersiz yapan grupta prefrontal korteks ve hipokampus CA1 bölgesinde TUNEL (+) apoptotik hücre oranı, haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. IGF immünreaktivitesi sonuçlarına göre ise prefrontal korteks ve hipokampus CA1 bölgesinde IGF immünreaktivitesi değerlendirmesinde kontrol ve egzersiz grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Prefrontal kortekste 45 dk/gün egzersiz yapan gruplarda (her ikisinde de); haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak düşük IGF immünreaktivitesi saptanmıştır.

Egzersiz, anksiyete ile ilişkili davranışları olumlu etkilemektedir (213, 214, 215, 216, 217, 218). Gelecekle ilgili herhangi bir tehdit hissi ile uyarılma, endişelenme hali olan anksiyetenin egzersizle azaldığı insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226). Beyinde korku ve anksiyete gibi duygusal süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynayan amigdala, temelde kognitif işlevlerden sorumlu olan prefrontal korteksle etkileşim halindedir. Prefrontal korteksin özellikle medial ve orbital kısımları, duygusal yanıtların kognitif değerlendirmesinde etkilidir. Prefrontal korteks, amigdala ile yaptığı karşılıklı yaygın ve yoğun projeksiyonlar sayesinde amigdala çıktılarını düzenleyip kontrol edebilmektedir (227). Amigdala ve prefrontal korteks arasındaki bu karşılıklı etkileşim, anksiyete ve stresi değerlendirirken bu beyin alanlarını diğer beyin alanlarından ayrı incelemeyi gerektirmektedir (227). Düzenli aerobik egzersiz beyinde IGF-1, BDNF, VEGF, NGF gibi nörotrofinleri ve nöroenezisi artırıp oksidatif stresi azaltarak stres ve anksiyeteyi azaltmaktadır (228, 229, 230, 231, 232, 233). Serum IGF-1' i kolaylıkla beyine girerek beyin IGF-1 seviyelerini artırmaktadır (30,234). IGF-1 anksiyete, depresyon ve bellek bozukluklarının iyileştirilmesinde önemli bir role sahiptir (235). Dolaşımdaki IGF-1 seviyesinin beyin IGF-1 seviyesini etkileyerek davranışsal değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (235, 236, 237). Son yıllarda kemirgenlerde ve insanlarda yapılan çalışmalarda, düşük serum IGF-1 seviyelerinin anksiyete artışı ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (238, 239). Egzersiz beyinde IGF-1 tutulumunu artırarak hipokampal nöroenezisi ve kognitif fonksiyonları artırmaktadır (240). Egzersiz ile artan hipokampal nöroenezisin IGF-1 aktivitesinin inhibisyonu ile engellendiği görülmüştür (241). Bizim çalışmamızda da hipokampus ve prefrontal korteks doku IGF-1 seviyeleri haftanın 3 günü, 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta bu bilgilerle uyumlu şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak bu grupta serum IGF-1 seviyelerinde egzersiz ile bir artış görülmemiştir. Bu durumda; beyinde hipokampus ve prefrontal korteks alanlarındaki IGF-1 artışının kandan beyine geçen IGF-1' den değil, bu beyin alanlarında lokal olarak üretilen IGF-1'den kaynaklandığı düşünülebilir. Gün içinde bölünmüş (15 dk x 3/gün) egzersizle beyinde lokal olarak artan IGF-1 seviyeleri anksiyolitik etkilere neden olmuş olabilir.

Egzersiz hipotalamo-hipofizer-adrenal aks üzerinden strese yanıt olarak salınan kortikosteron seviyelerini etkilemektedir (242). Hem gönüllü hem de zorlu egzersiz beyin fonksiyonlarına olumlu etkiler göstermesine rağmen bu iki egzersiz tipinin anksiyete ve stres

üzerindeki etkileri birbirinden farklıdır (236). Gönüllü egzersiz bazal anksiyete ve stres seviyelerini azaltırken, zorlu egzersiz ile anksiyete seviyeleri artmaktadır (236, 265). Bu çalışmada gelişmekte olan sıçanlarda daha önceki çalışmalarımızda hipokampusta nöroenezisi artırdığını gördüğümüz düşük şiddetli (10 m/dk) koşu bandı egzersizi yaptırdık. Ölçtüğümüz serum kortikosteron seviyelerini, anksiyete sonuçlarıyla da uyumlu olarak, 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda kontrole ve 45 dk/gün egzersiz yapan gruplara göre anlamlı olarak düşük bulduk. Anksiyete testleri ve serum kortikosteron seviyesi sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; günde 3 kez 15'er dakika yapılan düşük şiddetli egzersizin stres yanıtlarını uyarmadığı söylenebilir.

Egzersizin anksiyolitik etkilerine IGF-1 aracılık etmektedir (30, 70, 167). IGF-1 seviyesinin stres hormonu olan kortizolden etkilendiği bilinmektedir; kortizol seviyesinin yükselmesi IGF-1 seviyesinde azalmaya neden olmaktadır (38, 39, 266). Merkezi sinir sistemine dışarıdan IGF-1 verilmesiyle antidepresan benzeri etkiler görülmüştür (261, 262, 263, 264). Erişkin sıçanlarda günde 1 saat koşu bandı egzersizi ile birlikte hem kandan beyine IGF-1 girişi, hem de beyinde korteks, hipokampus, striatum, talamus, hipotalamus bölgelerinde lokal IGF-1 etkisi artmaktadır (35). Bizim çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta serum kortikosteron seviyesi diğer gruplara göre anlamlı olarak düşükken; hipokampal ve prefrontal korteks IGF-1 seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hipokampal ve prefrontal alanlarda artan IGF-1 bu grupta anksiyete seviyelerinin azalmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda anksiyete değerlendirmesinde 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda açık alan testinde orta karelerde gezinme süreleri diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Fulk ve arkadaşları (243) yaptıkları çalışmada; anksiyete seviyelerini açık alan ve yükseltilmiş + labirent testleriyle değerlendirmişler ve 10 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 45 dakika koşu bandı egzersizi yapan yetişkin sıçanlarda anksiyete seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda egzersiz sıklığının da anksiyeteyi azaltmada önemli olduğu görülmüştür (215, 244). Dunn ve arkadaşları (215) egzersizin anksiyete ve depresyon üzerindeki olumlu etkilerinin doz-bağımlı olduğunu ve egzersiz sıklığının artmasıyla bu semptomların azaldığını vurgulamışlardır. Conroy ve arkadaşları (244) 6 hafta boyunca, haftada 3 gün yapılan aerobik egzersizin, insanlarda anksiyete ve depresyon semptomlarını haftada 1 gün yapılan egzersize göre daha fazla azalttığını göstermişlerdir. Yetişkin ve yaşlı

sıçanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki yaş grubuna da 8 hafta boyunca haftada 1 gün, 3 gün ve 7 gün olmak üzere, günde 20 dk aerobik koşu bandı egzersizi yaptırılmıştır. Yaşlı sıçanlarda açık alan testiyle değerlendirilen anksiyete benzeri davranışlarda yetişkin sıçanlara göre artış olduğu görülmüştür. Açık alan testinde, yaşlı sıçanlarda erişkinlere göre lokomotor aktivitede ve çevreyi tanıma davranışlarında; yükseltilmiş + labirent testinde açık ve kapalı kollara giriş sayısında azalma olduğu görülmüştür (245). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak; egzersiz sıklığının artması anksiyete seviyelerini düşürmüştür. Haftanın 3 günü ve 5 günü günde 3 kez 15 dk egzersiz yapan gruplarda anksiyete ve serum kortikosteron seviyeleri, haftanın 3 günü ve 5 günü günde sadece 1 kez 45 dk egzersiz yapan egzersiz gruplarına ve kontrole göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim bulgularımıza göre, toplam 45 dakikalık egzersiz süresinin gün içinde 3'e bölünerek uygulanması, bölmeden tek seferde uygulanmasına göre anksiyete seviyelerine daha olumlu etki göstermiştir. Çalışmamızda, günde 3 kez 15'er dakika egzersiz yapan gruplarda anksiyete düzeylerinin düşük bulunmasında egzersiz sıklığının yanı sıra handling uygulamasının da etkisi olduğu düşünülebilir. Küçük deney hayvanlarıyla yapılan egzersiz çalışmalarında, deneyleri yaptıran araştırmacının koşu bandı düzeneğine hayvanı bırakıp alması sırasında, hayvana elleriyle temas etmesi ve deneğin el temasına alışmasına "handling" denmektedir (246). Handling sırasında hayvan araştırmacıyı tanıyıp alışmakta, buna bağlı olarak anksiyete ve stres seviyeleri azalmaktadır. Çalışmamızdaki egzersiz deneyleri sırasında; koşu bandına alınıp bırakılmaları aşamasında günde 3 kez 15'er dakika egzersiz yapan gruplara, günde 1 kez 45 dk egzersiz yapan gruplardan daha fazla handling uygulanmıştır. Bu nedenle 45 dk/gün egzersiz yapan gruplara göre daha sık handling uygulanması 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda anksiyete seviyelerinin düşmesine neden olmuş olabilir.

Düzenli egzersiz beyin gelişimi devam eden adölesan sıçanlarda spasyal öğrenmeyi olumlu etkilemektedir (253). Morris su tankı testi spasyal öğrenmenin değerlendirildiği testlerden biridir. Egzersiz adölesan sıçanlarda Morris su tankı testleriyle değerlendirilen spasyal öğrenme ve bellek performansını artırmaktadır (253, 20). Uysal ve arkadaşları (20); 22 günlük adölesan sıçanlarda 8 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günde 30 dk yapılan düşük şiddetli aerobik koşu bandı egzersizinin, Morris su tankı testlerinde spasyal öğrenme ve bellek performansını artırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Lou SJ ve arkadaşları (254) da; 5 haftalık adölesan sıçanlarda 7 gün boyunca, günde 30 dk, düşük şiddetli aerobik egzersizin

Morris su tankı testlerinde öğrenme bellek performansını artırdığını belirtmişlerdir. Herting ve Nagel (255) adölesan erkeklerde aerobik egzersizle, insanlarda kullanılan sanal Morris su tankı (virtual Morris Water Maze) testinde öğrenme bellek performansının geliştiğini ayrıca hipokampal volümün arttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda gün içinde bölünmüş (15dk x 3 /gün) egzersiz; adölesan sıçanlarda spasyal öğrenme ve bellek performansını artırmıştır. Öğrenme testlerinin 4. gününde haftanın 3 günü 15dk x 3/gün egzersiz yapan grup; hem kontrole, hem de haftanın 3 günü 45 dk/gün egzersiz yapan gruba göre platformu anlamlı olarak daha kısa sürede bulmuş ve hedef kadranda anlamlı olarak daha uzun süre bulunmuştur. Bu testteki ilk 4 gün denek çevresel ipuçlarını kullanarak; havuz içine yerleştirilmiş olan platformun yerini öğrenmeye çalışır. 5. ve son günde ise platform havuzdan çıkarılır ve denekten daha önce platformun bulunduğu kadranı hatırlaması, o kadranda platformu araması beklenmektedir. Morris su tankı testinde ilk 4 gün boyunca hedefe giden en kısa yolu öğrenmesi ve 5. günde (probe trial) platformu hedef kadranda daha çok araması için dentat girus, CA3 ve prefrontal korteks alanlarının sağlam olması şarttır (256). Özdemir ve arkadaşları (257); hedef kadranda ve karşı kadranda geçirilen süre ile dentat girusdaki nöron sayıları arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta prefrontal korteks ve hipokampal CA1 bölgesinde **krezil viole boyama** ile gösterilen nöron sayıları kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca haftanın 3 günü 45 dk/gün egzersiz yapan grupta, prefrontal kortekste ve hipokampus CA1 bölgesinde krezil viole boyama ile gösterilen nöron sayıları haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Apoptoz oranını belirlemek için yaptığımız **TUNEL boyama** sonrası, haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta hem prefrontal korteks hem de hipokampal CA1 bölgesinde apoptotik hücre oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca haftanın 3 günü 45 dk/gün egzersiz yapan grupta hem hipokampal CA1 bölgesinde hem de prefrontal korteksteki apoptotik hücre oranı, haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek şiddetli egzersizin glukokortikoidleri, intraselüler kalsiyum miktarını ve reaktif oksijen üretimini artırarak apoptozisi indükleyebildiği bilinmektedir. Daha önce Uysal ve arkadaşları (20) adölesan sıçanlarda yaptıkları çalışmada 8 haftalık düşük şiddetli aerobik egzersizin (30 dk/gün) hipokampusta dentat girus ve CA1 bölgesinde nöron sayılarını artırdığını, apoptozis

oranını değiştirmediğini belirtmişlerdir. Bizim sonualarımız, gün içinde bölünmüş düşük şiddetli egzersizin adölesan beyninde öğrenme ve bellekle ilişkili beyin alanlarında nöron sayısını artırdığını; apoptotik hücre lmni ise azalttığını göstermiştir. Bulgularımız egzersizin nörogenezi artırdığını ve nöron lmni azalttığını söyleyen önceki çalışmalarla uyumludur ancak yapılan çalışmalarda seçilen egzersiz modeli çoğunlukla günde 1 kez aralıksız (rn, 45 dk/gün ve ya 60 dk/ gün) egzersiz şeklinindedir. Biz bu çalışma ile gün içinde bölünmüş egzersiz modelinde de beyinde nörogenezi olumlu etkilediğini göstermiş olduk. Haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan bu grupta hipokampal ve prefrontal korteks IGF-1 seviyelerinin yüksek olması ve anksiyete seviyesinin düşük olması da nörogenezi olumlu yönde etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda prefrontal korteks ve hipokampus CA1 bölgesinde **IGF immünreaktivitesi değerlendirmesinde** kontrol ve egzersiz grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Prefrontal kortekste haftanın 3 günü ve 5 günü 45 dk/gün egzersiz yapan gruplarda, IGF immünreaktivitesi haftanın 5 günü 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hipokampal ve prefrontal doku IGF-1 seviyeleri 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olmasına rağmen IGF immünreaktivitesi değerlendirmesinde bu gruplarda kontrole göre herhangi bir fark görülmemesi beyinde bu alanlarda nöron dışı başka hücre tiplerinden de IGF retimi yapılabileceğini düşündürmektedir. Homojenizasyon aşamasında nöronlarla birlikte glia, astroglia, vasküler endotel (29) gibi pek çok nöron dışı hücre de parçalanmakta ve içeriğindeki IGF-1 seviyesi limde değerlendirilmektedir. Gün içinde bölünmüş (15 dk x 3/gün) egzersiz hipokampal ve prefrontal alanlardaki glial, piramidal hücreler, granül hücreleri (270) gibi nrn dışı hücrelerden IGF-1 salınımını uyarmış olabilir.

Karaciğer vücuttaki başlıca IGF-1 kaynağıdır ve serum IGF-1 seviyelerinden büyük oranda sorumludur. Egzersizin büyüme hormonu uyarısıyla karaciğerde IGF-1 üretimini ve kana salınımını artırdığı bilinmektedir (258). Çalışmamızda haftanın 5 günü günde 45 dk egzersiz yapan grupta serum IGF-1 seviyeleri diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen karaciğer IGF-1 düzeylerinde diğer gruplara göre anlamlı bir artış görülmemiştir. Haftada 5 gün günde 45 dk egzersiz yapan grupta karaciğer IGF-1 seviyelerinde artış olmaksızın serum IGF-1 seviyelerinde artış olması, karaciğer dışı

kaynaklardan IGF-1 salınımı olabileceğini düşündürmektedir. Egzersizin serum IGF-1 seviyelerine etkilerinin egzersiz süresiyle ilişkili olduğu; kısa süreli (3 gün-5 hafta arası) egzersizin serum IGF-1 seviyelerini düşürdüğü; uzun süreli (>5-6 hafta) egzersizin ise yükselttiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (259, 260). Önceki çalışmalar egzersizle ilişkili olarak karaciğer dışında; kas dokusundan da önemli miktarda IGF-1 salınımı olduğunu göstermiştir (267). Zanconato ve arkadaşları (268) genç sıçanlarda 4 haftalık koşu bandı egzersizinin, kas IGF-1 mRNA ve IGF-1 protein seviyelerini GH'dan bağımsız olarak artırdığı göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak, haftada 5 gün günde 45 dk egzersiz yapan grupta artan serum IGF-1 seviyelerinin büyük olasılıkla kas kaynaklı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda haftanın 5 günü, 15 dk x 3/gün egzersiz yapan grupta karaciğer IGF-1 seviyeleri; kontrole ve diğer egzersiz gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Berg and Bang (258) egzersizin kaslarda IGF-1 üretimini artırabileceğini ancak egzersize bağlı ortaya çıkan enerji ve protein gereksinimlerinin karşılanmaması halinde egzersizin karaciğer IGF-1 üretiminde bir azalmaya neden olabileceğini belirtmiştir. Smith ve arkadaşları 1987 (269) adolesan erkeklerde 7 haftalık aerobik yüksek şiddetli egzersizin serum IGF-1 seviyelerini düşmesine neden olan negatif kalori dengesi yarattığını göstermişlerdir. Üstelik serum IGF-1'deki bu azalmanın; sadece kalori kısıtlaması yapılan sedanter grupta ölçülen IGF-1 değerlerine eşdeğer olduğu görülmüştür. Bu sonuçlardan da anlaşıldığı üzere egzersiz, şiddetiyle de ilişkili olarak IGF-1 seviyelerinde azalmaya neden olan bir enerji açığına neden olmaktadır. Çalışmamızda haftanın 5 günü, günde 3 kez 15 'er dk egzersiz yapan grup diğer gruplardan daha fazla sıklıkta (haftanın 5 günü günde 3 kez olmak üzere haftada toplam 15 kez) egzersiz yapmıştır. Daha sık egzersiz yapan bu grupta katabolik süreç ve enerji gereksinimi diğer gruplardan daha fazla artmış olabilir. Artan enerji gereksiniminin yeterince karşılanmaması bu grupta karaciğer IGF-1 seviyelerinin azalmasına yol açmış olabilir.

IGF-1 kendi salınımını, büyüme hormonu üzerinden negatif geri bildirim mekanizması ile düzenlemektedir. Bunu hipofiz bezinde lokal inhibitör etkiyle direk yolla ya da somatostatin üretimini uyarak indirek yolla yapmaktadır. Haftanın 5 günü, günde 3 kez 15 'er dk egzersiz yapan grupta serum IGF-1 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen kontrole göre daha yüksek saptanmıştır. Buna rağmen karaciğer IGF-1 seviyelerinin bu grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olması, karaciğer dışı kaynaklardan

dolaşıma verilen IGF-1'in negatif geri bildirim mekanizması ile büyüme hormonu etkisini bloke ederek karaciğer IGF-1 üretimini azaltmasından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada 15dk x 3/gün yapılan düşük şiddette egzersiz adölesan sıçanlarda anksiyeteyi azaltmış, beyinde hipokampal ve prefrontal doku IGF-1 seviyeleriyle birlikte öğrenme bellek performansını artırmıştır. Günde 3 kez 15'er dk egzersiz yapan gruplarda serum ve karaciğer IGF-1 seviyelerinde artış olmamasına rağmen beyin IGF-1 seviyelerinde artış saptanması, beyindeki lokal IGF-1'in üretimindeki artıştan kaynaklanmış olabilir. Beyinde aralıklı egzersiz etkisiyle lokal olarak artan IGF-1 seviyeleri, artan nöroenez ve azalan anksiyete seviyeleri ile ilişkili olarak adölesan sıçanlarda öğrenme ve bellek performansı artmış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erişkin dönemde yapılan egzersizin öğrenme ve bellek gibi yüksek kognitif fonksiyonları geliştirdiği bilinmektedir. Beyin gelişiminin devam ettiği adölesan dönemde egzersizin kognitif fonksiyonlara etkisiyle ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte özellikle aralıklı (gün içinde bölünmüş) egzersiz modelinin adölesan dönemde kognitif fonksiyonları nasıl etkilediği ile ilgili neredeyse hiç çalışma bulunmamaktadır. Literatürde bu alandaki eksikliği gidermek adına bu çalışmada aralıklı (gün içinde bölünmüş) egzersizin adölesan sıçanlarda öğrenme ve bellek üzerine etkileri ve bu etkilerin IGF-1 ile ilişkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada adölesan dönemde yapılan aralıklı (gün içinde bölünmüş) egzersizin öğrenme ve bellek performansını artırdığı görülmüştür. Düşük şiddette gün içinde bölünmüş (15 dk x 3/gün) egzersiz adölesan sıçanlarda serum kortikosteron seviyesini ve davranış testleriyle değerlendirilen anksiyete ve stres seviyesini azaltmıştır. Ayrıca gün içinde bölünmüş egzersiz beyinde hipokampal ve prefrontal korteks alanlarında IGF-1 seviyesini ve nörojenezi artırmıştır. 15 dk x 3/gün egzersiz yapan gruplarda serum ve karaciğer IGF-1 seviyelerinde anlamlı artış olmamasına rağmen beyin IGF-1 seviyelerinde artış saptanması, bu artışın beyindeki lokal IGF-1 üretimindeki artıştan kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu noktada ileride yapılacak çalışmalarda beyinde hipokampal ve prefrontal korteks bölgelerinde doku IGF-1 seviyeleriyle birlikte IGF-1 reseptör ekspresyonundaki değişiklikleri de değerlendirmek yerinde olabilir. Bu çalışmada haftanın 5 günü 45 dk/gün egzersiz yapan grupta karaciğer IGF-1 seviyelerinde kontrole göre anlamlı bir artış olmamasına rağmen serum IGF-1 seviyelerinin anlamlı olarak artması; IGF-1' deki bu artışın kas dokusu kökenli olabileceğini düşündürmektedir. Kas dokusunda da IGF-1 seviyesinin değerlendirilmesi bu düşünceyi desteklemesi açısından yararlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev.* 2002 Apr;30(2):75-9.
2. Swain RA et al, Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience.* 2003;117(4):1037-46.
3. Trojan S, Pokorny J. Theoretical aspects of neuroplasticity. *Physiol Res.* 1999;48(2):87-97. Review.
4. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: Implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev.* 2009 15: 94–101.
5. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002.25:295–301.
6. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to run: Exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair.* 2005.19:283–295.
7. Vanderwolf CH. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969. 26: 407–418.
8. Czurko A, Hirase H, Csicsvari J, Buzsaki G. Sustained activation of hippocampal pyramidal cells by ‘space clamping’ in a running wheel. *Eur J Neurosci* 1999. 11: 344–352.
9. Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999. 96: 13427–13431.
10. Neeper SA, Go´mez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995 373:109.
11. Gomez-Pinilla F, Dao L, So V. Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. *Brain Res* 1997. 764:1–8.
12. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. *J Neurosci* 2008 28: 10766–10771.
13. Van der Borght K, Ko´bor-Nyakas DE, Klauke K, Eggen BJ, Nyakas C, Van der Zee EA, Meerlo P. Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature:

Temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis. *Hippocampus* 2009 19:928–936.

14. Sanders MJ, Wiltgen BJ, Fanselow MS. The place of the hippocampus in fear conditioning. *Eur J Pharmacol* 2003 463: 217–223.

15. Kesner RP, Lee I, Gilbert P. A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Rev Neuroscience* 2004 15: 333–351.

16. Harry GJ, D'hellencourt CL. Dentate gyrus: Alterations that occur with hippocampal injury. *Neurotoxicology* 2003 24: 343–356.

17. Linkenhoker BA, von der Ohe CG, Knudsen EI. Anatomical traces of juvenile learning in the auditory system of adult barn owls. *Nat Neurosci* 2005 8: 93–98.

18. Dik M, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *J Clin. Exp Neuropsychol* 2003 25:643–653.

19. Sibley BA, Etnier JL. The relationship between physical and cognition in children: A meta-analysis. *Pediatr Exerc Sci* 2003 15: 243–256.

20. Uysal N, Tugyan K, Kayatekin BM, Acikgoz O, Bagriyanik HA, Gonenc S, Ozdemir D, Aksu I, Topcu A, Semin I. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neurosci Lett.* 2005 Aug 5;383(3):241-5.

21. Sene-Fiorese M, Duarte FO, Scarmagnani FR, Cheik NC, Manzoni MS, Nonaka KO, Rossi EA, de Oliveira Duarte AC, Dâmaso AR. Efficiency of intermittent exercise on adiposity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Oct;16(10):2217-22.

22. Fujimoto E, Machida S, Higuchi M, Tabata I. *J Physiol Sci.* Effects of nonexhaustive bouts of high-intensity intermittent swimming training on GLUT-4 expression in rat skeletal muscle. 2010 Mar;60(2):95-101.

23. Clapp LL, Richardson MT, Smith JF, Wang M, Clapp AJ, Pieroni RE. *Phys Ther.* Acute Effects of Thirty Minutes of light-intensity intermittent exercise on patients with chronic fatigue syndrome. 1999 Aug;79(8):749-56.

24. Ribeiro Braga L, de Mello MA, Gobatto CA. [Continuous and intermittent exercise: effects of training and detraining on body fat in obese rats]. *Arch Latinoam Nutr.* 2004 Mar;54(1):58-65.

25. Shibuya K, Tanaka J, Kuboyama N, Ogaki T. Cerebral oxygenation during intermittent supramaximal exercise. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004 May 20;140(2):165-72.
26. Budde H, Brunelli A, Machado S, Velasques B, Ribeiro P, Arias-Carrión O, Voelcker-Rehage C. Intermittent maximal exercise improves attentional performance only in physically active children. *Arch Med Res*. 2012 Feb;43(2):125-31.
27. Nelson M, Rajeski JW, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1435–45.
28. Reinhardt RR, Bondy CA. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinology* 1994; 135(5): 1753–61.
29. Yan H, Mitschelen M, Bixler GV, Brucklacher RM, Farley JA, Han S, Freeman WM, Sonntag WE. Circulating IGF-1 regulates hippocampal IGF-1 levels and brain gene expression during adolescence. *J Endocrinol* 2011; 211(1): 27-37.
30. Trejo JL, Piriz J, Llorens-Martin MV, Fernandez AM, Bolos M, LeRoith D, Nunez A, Torres-Aleman I. Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. *Mol Psychiatry* 2007; 12(12): 1118-28.
31. Llorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Mol Cell Neurosci* 2010; 44(2): 109-17.
32. Mitschelen M, Yan H, Farley JA, Warrington JP, Han S, Hereñú CB, Csiszar A, Ungvari Z, Bailey-Downs LC, Bass CE, Sonntag WE. Long-term deficiency of circulating and hippocampal insulin-like growth factor I induces depressive behavior in adult mice: a potential model of geriatric depression. *Neuroscience* 2011; 185: 50-60.
33. Wuarin L, Namdev R, Burns JG, Fei ZJ, Ishii DN. Brain insulin-like growth factor-II mRNA content is reduced in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Neurochem* 1996; 67(2): 742–51.
34. Busiguina S, Fernandez AM, Barrios V, Clark R, Tolbert DL, Berciano J, Torres-Aleman I. Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. *Neurobiol Dis* 2000; 7(6 Pt B): 657-65.
35. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I, Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci*, 20 (2000), pp. 2926–2933.

36. Carro E, Trejo J.L, Busiguina S, Torres-Aleman I, Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci*, 21 (2001), pp. 5678–5684.
37. S. Cianfarani, D. Germani, L. Rossi, G. Argiro, S. Boemi, M. Lemon, J.M. Holly, F. Branca, IGF-I and IGF-binding protein-1 are related to cortisol in human cord blood. *Eur. J. Endocrinol.*, 138 (1998), pp. 524–529.
38. J. Li, A.J. Forhead, M.J. Dauncey, R.S. Gilmour, A.L. Fowden, Control of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I expression by cortisol in ovine fetal skeletal muscle. *J. Physiol.* 541 (2002), pp. 581–589.
39. T.L. McCarthy, M. Centrella, E. Canalis, Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells. *Endocrinology*, 126 (1990), pp. 1569–1575.
40. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2): 126–31.
41. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Public Health.* 2011; 32: 349-65.
42. Garber CE et. al. Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jul;43(7):1334-59.
43. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002;347(10):716–25.
44. Hillman CH, Motl RW, Pontifex MB, Posthuma D, Stubbe JH, Boomsma DI, de Geus EJ. Physical activity and cognitive function in a cross-section of younger and older community-dwelling individuals. *Health Psychol* 2006;25(6):678 87.
45. Holzschneider K, Wolbers T, Röder B, Hötting K. Cardiovascular fitness modulates brain activation associated with spatial learning. *Neuroimage.* 2012 Feb 1;59(3):3003-14.
46. Barnard RJ, Duncan HW, and Thorstensson AT. Heart rate responses of young and old rats to various levels of exercise. *J Appl Physiol* 36: 472–474, 1974.

47. Fare ve Sıçanlar için Koşu Bandı Antrenman ve Test Protokolleri. Berkant Muammer Kayatekin, İlgi Şemin Spor Hekimliği Dergisi Cilt:38 S: 19-28, 2003
48. Woods J, Davis JM, Mayer EP, Ghaffer A, Pate RR: Exercise increases inflammatory macrophage antitumor cytotoxicity. *J Appl Physiol* 75: 879-86, 1993
49. Dudley GA, Abraham WM, and Terjung RL. Influence of exercise intensity and duration on biochemical adaptations in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 53: 844–850, 1982.
50. Koch LG and Britton SL. Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats. *Physiol Genomics* 5: 45–52, 2001.
51. Jasperse JL and Laughlin MH. Vasomotor responses of soleus feed arteries from sedentary and exercise-trained rats. *J Appl Physiol* 86: 441–449, 1999.
52. Barnard RJ, Duncan HW, and Thorstensson AT. Heart rate responses of young and old rats to various levels of exercise. *J Appl Physiol* 36: 472–474, 1974.
53. Harris MB and Starnes JW. Effects of body temperature during exercise training on myocardial adaptations. *Am J Physiol: Heart Circ Physiol* 280: H2271–H2280, 2001.
54. Wisloff U, Helgerud J, Kemi OJ, and Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO₂max and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1301–H1310, 2001.
55. Resource book for the design of animal exercise protocols 2006. American physiological society. Chapter 3 s:27-28.
56. Radak Z, Asano K, Inoue M, et al: Superoxide dismutase derivative prevents oxidative damage in liver and kidney of rats induced by exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol* 1996. 72: 189-94.
57. Ji LL, Wu E, Alteration of antioxidant enzymes with aging in rat skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1990 258: R918-23.
58. Ji LL, Wu E: Alteration of antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle. *Arc Biochem Biophys* 1988 263: 150-60.
59. Ji LL, Wu E, Thomas DP: Effect of exercise training on antioxidant and metabolic functions in senescent rat skeletal muscle. *Gerontology* 1991 37: 317-25.
60. Bejma J, Ramires P, Ji LL: Free radical generation and oxidative stress with aging and exercise: differential effects in the myocardium and liver. *Acta Physiol scand* 2000 169: 343-351,

61. Goldfarb AH, McIntosh MK, Boyer BT: Vitamin E attenuates myocardial oxidative stress induced by DHEA in rested and exercised rats. *J Appl Physiol* 1996 80: 486-90
62. Oh-Ishi S, Kizaki T, Nagasawa J, et al: Effects of endurance training on superoxide dismutase activity, content and mRNA expression in rat muscle. *Clin Exp Pharm Physiol* 1997 24: 326-32.
63. Alessio HM, Goldfarb AH, Cutler RG: MDA content increases in fast and slow twitch skeletal muscle with intensity of exercise in rat. *Am J Physiol* 1988 255: C874-7.
64. Frankiewicz-Jozko A, Faff J, Sieradzka-Gabelska B: Changes in concentrations of tissue free radical marker and serum creatine kinase during the post-exercise period in rats. *Eur J Appl Physiol* 1996 74: 470-4.
65. Gute D, Laughlin MH, Amann JF: Regional changes in capillary supply in skeletal muscle of interval-sprint and low-intensity, endurance-trained rats. *Microcirculation* 1994 3: 183-93
66. Bolter CP, Banister EW, Singh AK: Intrinsic rates and adrenergic responses of atria from rats on sprinting, endurance and walking exercise programmes. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1986 64: 251-6
67. Libonati JR, Gaughan JP, Hefner CA, Gow A, Paolone AM, Houser SR: Reduced ischemia and reperfusion injury following exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1997 29: 509-16.
68. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1423–34.
69. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Jul;43(7):1334-59.
70. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001 21: 1628–1634.

71. Strohle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm.* 2009;116(6):777–84
72. Bartholomew JB, Morrison D, Ciccolo JT. Effects of acute exercise on mood and well-being in patients with major depressive disorder. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37(12):2032–7.
73. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1435–45.
74. R.A. Swain et al. , Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat, *Neuroscience* 117 (4) (2003), pp. 1037–1046.
75. Ploughman M. Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function. *Dev Neurorehabil.* 2008 Jul;11(3):236-40. Review.
76. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999;400:418–419.
77. Kleim JA, Cooper NR, VandenBerg PM. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex. *Brain Research* 2002; 934:1–6.
78. Kubesch S, Bretschneider V, Freudenman R, Weidenhammer N, Lehmann M, Spitzer M, Gron G. Aerobic endurance exercise improves executive functions in depressed patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 1005–1012. ;
79. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiology Learning and Memory* 2007; 87: 597–609.
80. McMorris T, Collard K, Corbett J, Dicks M, Swain JP. A test of the catecholamines hypothesis for an acute exercisecognition interaction. *Pharmacology and Biochemistry of Behavior* 2008;89: 106–115.
81. Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends in Neuroscience* 2000;23: 639–645.
82. Castelli DM, Hillman CH, Buck SM, Erwin HE. Physical fitness and academic achievement in third- and fifth-grade students. *J Sport Exercise Psychol* 2007 29: 239–252.

83. Chomitz VR, Slining MM, McGowan RJ, Mitchell SE, Dawson GF, Hacker KA. Is there a relationship between physical fitness and academic achievement? Positive results from public school children in the northeastern US. *J Sch Health* 2009 79: 30–37.
84. Chodzko-Zajko, W.J., Moore, K.A., Physical Fitness and cognitive functioning in aging. *Exercise and Sport Science* 1994 Review 22, 195-220.
85. Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats. *An Acad Bras Cienc.* 2008 Jun;80(2):301-9.
86. Vaynman S, Ying Z, Gomez Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 2004 20: 2580–2590.
87. Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempinski O. Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stroke* 1994; 25: 1862–1869.
88. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 2004;101:3316–3321.
89. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychology Science* 2003; 14: 125–130.
90. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journal of Gerontology* 2006; 61A:1166–1170.
91. Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Research Review* 2006; 52: 119–130.
92. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiology Learning and Memory* 2007; 87: 597–609.
93. McMorris T, Collard K, Corbett J, Dicks M, Swain JP. A test of the catecholamines hypothesis for an acute exercise-cognition interaction. *Pharmacology and Biochemistry of Behavior* 2008; 89: 106–115.

94. Schaaf MJM, de Jong J, de Kloet R, Vreugdenhil E. Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Research* 1998;813:112–120.
95. American College of Sport MedicineS Guidelines For Exercise Prescription 8. Edition 2009, Chapter 1, pp: 9-10
96. World Health Organisation 2011, Global recommendations on Physical Activity for Health (18-64 years old)
97. World Health Organisation 2011, Global recommendations on Physical Activity for Health (5-17 years old)
98. Sene-Fiorese M, et al. Efficiency of intermittent exercise on adiposity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Oct;16(10):2217-22.
99. Janssen I. Physical activity guidelines for children and youth. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, 2007, 32:S109–S121.-5
100. Janssen I, Leblanc A. Systematic Review of the Health Benefits of Physical Activity in School-Aged Children and Youth. *International Journal of Behavioural Nutrition and Physical Activity*, 2009 [under review for publication].
101. Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAGAC). Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 2008. *Nutr Rev*. 2009 Feb;67(2): 114-20.
102. Hultman E, Bergstrom J, McLenan-Anderson N. Breakdown and resynthesis of phosphorylcreatine and adenosine triphosphate in connection with muscular work in man. *Scand J Clin Invest* 1967; 19: 56-66.
103. Di Prampero P, Boutellier U, Pietsch P. Oxygen deficit and stores at the onset of muscular exercise in humans. *J Appl Physiol* 1983; 55: 146-53.
104. Sahlin K. Metabolic factors in fatigue. *Sports Med* 1992; 13: 99-107
105. Gaesser GA, Brooks GA. Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: a review. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16: 29-43
106. Brooks GA, Hittelman KJ, Faulkner JA, et al. Temperature, skeletal muscle mitochondrial function, and oxygen debt. *Am J Physiol* 1971; 220: 1053-9.
107. Gladden LB, Stainsby WB, McIntosh BR. Norepinephrine increases canine skeletal muscle VO₂ during recovery. *Med Sci Sport Exerc* 1982; 14: 471-6.

108. Tomlin DL, Wenger HA. The relationship between aerobic fitness and recovery from high intensity intermittent exercise. *Sports Med.* 2001;31(1):1-11. Review.
109. Ribeiro Braga L, de Mello MA, Gobatto CA. [Continuous and intermittent exercise effects of training and detraining on body fat in obese rats]. *Arch Latinoam Nutr.* 2004 Mar;54(1):58- 65.
110. Clapp LL, Richardson MT, Smith JF, Wang M, Clapp AJ, Pieroni RE. *Phys Ther.* Acute Effects of Thirty Minutes of light-intensity intermittent exercise on patients with chronic fatigue syndrome. 1999 Aug;79(8): 749-56.
111. Shibuya K, Tanaka J, Kuboyama N, Ogaki T *Respir Physiol Neurobiol.* Cerebral oxygenation during intermittent supramaximal exercise. 2004 May 20; 140(2): 165-72.
112. Budde H, Brunelli A, Machado S, Velasques B, Ribeiro P, Arias-Carrión O, Voelcker-Rehage C. Intermittent maximal exercise improves attentional performance only in physically active students. *Arch Med Res.* 2012 Feb;43(2): 125-31. Epub 2012 Feb 28.
113. Campbell L, Wallman K, Green D. The effects of intermittent exercise on physiological outcomes in an obese population: Continuous versus interval walking. *Journal of Sports Science and Medicine* (2010) 9, 24-30.
114. Spear, L.P. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24: 417–463, 2000.
115. Dorn LD: Measuring puberty. *J Adolesc Health* (2006) 39: 625– 626.
116. Susman EJ, Rogol A (2004): Puberty and psychological development. In: Lerner RM, Steinberg L, editors. *Handbook of Adolescent Psychology*, 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley. Pp 15–44.
117. Grumbach MM, Styne DM (1998): Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders. pp 1509–1625.
118. Mari S. Golub, Gwen W. Collman, Paul M.D. Foster, Carole A. Kimmel, Ewa Rajpert-De Meyts, Edward O. Reiter, Richard M. Sharpe, Niels E. Skakkebaek and Jorma Toppari Public Health Implications of Altered Puberty Timing. *Pediatrics* 2008;121;S218
119. Marshall WA, Tanner JM: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* (1969) 44:291–303.

120. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* (1970) 45:13–23.
121. Odell, W.D. Sexual maturation in the rat. In: Grumbach, M.M.; Sizonenko, P.C.; and Aubert, M.L., eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990. pp. 183–210.
122. Döhler KD, Wuttke W. Changes with age in levels of serum gonadotrophins, prolactin and gonadal steroids in prepubertal male and female rats. *Endocrinology* 1975;97:898–907.
123. Clermont Y, Perry B. Quantitative study of the cell population of the seminiferous tubules in immature rats. *American Journal of Anatomy* 1957;100:241–60
124. Spear, L.P. Modelling adolescent development and alcohol use in animals. *Alcohol Res Health*. 2000; 24(2): 115-23.
125. Yakovlev, P.I. & A.R. Lecours. 1967. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In *Regional development of the brain in early life*. A. Minkowski, Ed.: 3–70. Blackwell Scientific. Oxford.
126. Huttenlocher, P.R. Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res*. 1979. 163: 195–205.
127. Choudhury S, Blakemore SJ, Charman T. Social cognitive development during adolescence *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006 Dec;1(3): 165-74.
128. Giedd J. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Sci*. 2004; 1021: 77-85
129. Ernst M, Mueller SC. The adolescent brain: insights from functional neuroimaging research. *Dev Neurobiol*. 2008;68(6):729-743
130. Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T, Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci*. 2004;16(7):1227-1233.
131. White AM, Understanding adolescent brain and its implications for the clinician. *Adolesc Med State Art Rev* 2009; 20(1):73-90
132. Twisk JW. Physical activity guidelines for children and adolescents: a critical review. *Sports Med* 2001; 31: 617-27
133. McMurray RG, Harrell JS, Bangdiwala SI, et al. A school-based intervention can reduce body fat and blood pressure in young adolescents. *J Adolesc Health* 2002; 31: 125-32

134. Ford MA, Bass MA, Turner LW, et al. Past and recent physical activity and bone mineral density in college-aged women. *J Strength Cond Res* 2004; 18: 405-9.
135. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, et al. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1985-96
136. Hallal PC, Victora CG, Azevedo MR, Wells JC *Sports Med.* 2006;36(12):1019-30. Review.
137. Stricker PR. Sports training issues for the pediatric athlete. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 793-802.
138. Dik M, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *J Clin. Exp Neuropsychol* 2003. 25:643–653.
139. Sibley BA, Etnier JL. The relationship between physical and cognition in children: A meta-analysis. *Pediatr Exerc Sci* 2003. 15: 243–256.
140. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji* (1. baskı), Çeviri Editörü: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 259–263.
141. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji* (1.baskı), Çeviri Editörü: Hayrunisa Çavusoglu, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 673–686.
142. Karaman Y. *Demans* (1. baskı), Kayseri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 2000: 23–56.
143. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji* (16.baskı), Çeviri editörü: Ayse Dogan, İstanbul, Baris Kitabevi, 1995: 288–294.
144. Yıldırım BD. *Davranış Bilimlerine Giriş*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1998: 83–153.
145. Kandel E, Schwartz J, Jessel T. *Principals of neural science* (3.edition), 1991. Chapter 47 : 737-739
146. Bear, Mark F; Connors, Barry W; Paradiso, Michael A (2006). *Neuroscience: Exploring the Brain* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 568–569.
147. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology* (11.th edition), 2006: 726–727.
148. McCormick CM, Mathews IZ. Adolescent development, hypothalamic-pituitary-adrenal function, and programming of adult learning and memory *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Jun 30;34(5):756-65

149. Pignatelli D, Xiao F, Gouveia AM, Ferreira JG, Vinson GP. Adrenarche in the rat. *J Endocrinol* 2006;191:301–8
150. Walker CD, McCormick CM. Development of the stress axis: maternal and environmental influences. In: Pfaff D, editor. New York: Elsevier; 2009.
151. Schapiro S, Geller E, Eiduson S. Neonatal adrenal cortical response to stress and vasopressin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;109:937–41.
152. Schapiro S, Percin CJ, Kotichas FJ. Half-life of plasma corticosterone during development. *Endocrinology* 1971;89: 284-286.
153. Goldman L, Winget C, Hollingshead GW, Levine S. Postweaning development of negative feedback in the pituitary-adrenal system of the rat. *Neuroendocrinology* 1973;12: 199–211.
154. Marinelli M, Piazza PV. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur J NeuroSci* 2002;16: 387–94.
155. Conrad CD. A critical review of chronic stress effects on spatial learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Jun 30;34(5):742-55.
156. Zhu X, Cheng M, Peng M, Xiao X, Yao S, Zhang X. Basal behavioral characterization of hsf1 deficient mice and its cellular and behavioral abnormalities underlying chronic unpredictable stressors. *Behav Brain Res* 2008;193:225–9.
157. Tobe I, Ishida Y, Tanaka M, Endoh H, Fujioka T, Nakamura S. Effects of repeated maternal stress on FOS expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of fetal rats. *Neuroscience* 2005;134:387–95.
158. Andersen SL, Teicher MH. Delayed effects of early stress on hippocampal development. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Nov; 29 (11): 1988-93.
159. Rahimi O, Claiborne BJ. Morphological development and maturation of granule neuron dendrites in the rat dentate gyrus *Prog Brain Res*. 2007;163:167-81.
160. Isgor C, Kabbaj M, Akil H, Watson SJ. Delayed effects of chronic variable stress during peripubertal-juvenile period on hippocampal morphology and on cognitive and stress axis functions in rats. *Hippocampus* 2004;14: 636–48.
161. Gahete MD, Duran-Prado M, Luque RM, Martinez-Fuentes AJ, Quintero A, Gutierrez-Pascual E, Cordoba-Chacon J, Malagon MM, Gracia-Navarro F, Castano JP Understanding the multifactorial control of growth hormone release by somatotropes: lessons from comparative endocrinology. *Ann N Y Acad Sci* (2009) 1163:137–153

162. Lo HC, Ney DM GH and IGF-I differentially increase protein synthesis in skeletal muscle and jejunum of parenterally fed rats. *Am J Physiol* (1996) 271:E872–E878
163. Cittadini A, Longobardi S, Fazio S, Sacca L Growth hormone and the heart. *Miner Electrolyte Metab* (1999) 25: 51–55
164. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC Growth hormone and bone. *Endocr Rev* (1998) 19: 55–79
165. Lobie PE, Zhu T, Graichen R, Goh EL Growth hormone, insulin-like growth factor I and the CNS: localization, function and mechanism of action. *Growth Horm IGF Res.* 2000 Apr;10 Suppl B:S51-6. Review.
166. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res.* 2003 Aug;13(4):113-70.
167. Trejo, J. L., Carro, E., Nunez, A., et al. Sedentary life impairs self-reparative processes in the brain: the role of serum insulinlike growth factor-I. *Reviews in the Neurosciences* (2002) 13, 365–374
168. Bach, M. A, Shen-Orr, Z., Lowe, W. L. Jr, Roberts, C. T. Jr & LeRoith, D. Insulin-like growth factor I mRNA levels are developmentally regulated in specific regions of the rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* (1991).10, 43–48
169. Roberts, C.T. et al. Molecular cloning of rat insulin-like growth factor I complementary deoxyribonucleic acids: differential Messenger ribonucleic acid processing and regulation by growth hormone in extrahepatic tissues. *Mol Endocrinol.* 1987 Mar;1(3):243-8.
170. Ming GL, Song H Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* (2005) 28:223–250
171. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002 8: 963–970
172. Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci* 1998 18: 7768–7778
173. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH (1997) Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 17: 3727–3738
174. Steiner B, Zurborg S, Ho`rster H, Fabel K, Kepermann G. Differential 24 h responsiveness of prox1-expressing precursor cells in adult hippocampal neurogenesis to

physical activity, environmental enrichment, and kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 2008 154:521–529.

175. Gould E, Tanapat P. Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1997 80: 427–436

176. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2005 28: 223–250

177. Uda M, Ishido M, Kami K, Masuhara M. Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Res* 2006 1104:64–72

178. Kim H, Lee SH, Kim SS, Yoo JH, Kim CJ The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups. *Int J Dev Neurosci* (2007) 25:243–249.

179. Lou SJ, Liu JY, Chang H, Chen PJ. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Res* (2008) 1210: 48–55.

180. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999. 2: 266–270.

181. Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* (2005) 25: 8680–8685.

182. Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Bennett SA, Lynch CD, Sonntag WE & Riddle DR. Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-I ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience* 2001. 107 603–613.

183. Burman P, Hetta J, Karlsson A. Effect of growth hormone on brain neurotransmitters. *Lancet* 1993. 342 1492–1493.

184. Newcomer JW, Krystal JH. NMDA receptor regulation of memory and behavior in humans. *Hippocampus* 2001. 11 529–542.

185. Ramsey MM, Weiner JL, Moore TP, Carter CS, Sonntag WE Growth hormone treatment attenuates age-related changes in hippocampal short-term plasticity and spatial learning. *Neuroscience* (2004) 129:119–127

186. Carter CS, Ramsey MM, Sonntag WE. A critical analysis of the role of growth hormone and IGF-1 in aging and lifespan. *Trends Genet* (2002) 18:295–301.

187. Markowska AL, Mooney M, Sonntag WE Insulin-like growth factor-1 ameliorates age-related behavioral deficits. *Neuroscience* (1998) 87: 559–569

188. Thornton PL, Ingram RL, Sonntag WE. Chronic [D-Ala²]-growth hormone-releasing hormone administration attenuates age-related deficits in spatial memory. *J Gerontol A Biol Sci Med Sc* (2000) 55: B106–B112.
189. Sonntag WE, Bennett SA, Khan AS, Thornton PL, Xu X, Ingram RL, Brunso-Bechtold JK. Age and insulin-like growth factor-1 modulate N-methyl-D-aspartate receptor subtype expression in rats. *Brain Res Bull* (2000) 51: 331–338.
190. Le Grevès M, Le Grevès P, Nyberg F. Age-related effects of IGF-I on the NMDA-, GH- and IGF-I receptor mRNA transcripts in the rat hippocampus. *Brain Res Bull* (2005) 65: 369– 374.
191. Molina DP, Ariwodola OJ, Weiner JL, Brunso-Bechtold JK, Adams MM. Growth hormone and insulin-like growth factor-I alter hippocampal excitatory synaptic transmission in young and old rats. *Age (Dordr)*. 2012 Aug 1.
192. Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* (2004) 101:9833–9838.
193. Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA et al (2004) Exercise preconditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience* 124:583–591.
194. Lo DC. Neurotrophic factors and synaptic plasticity. *Neuron*. 1995 Nov;15(5):979-81.
195. Vaynman S, Ying Z, Gomez Pinilla F Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*. 2004 Nov;20(10):2580-90.
196. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res*. 1996 726: 49–56.
197. Zheng WH, Quirion R. Comparative signaling pathways of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons and the role of the PI3 kinase pathway in cell survival. *J Neurochem*. 2004 May;89(4):844-52.
198. Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, Ohno M, Mikami T. Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-1 and GST activity in mice. *Behav Brain Res*. 2010 Aug 25;211(2):178-84. Epub 2010 Mar 20.

199. Ji LL, Wu E, Thomas DP: Effect of exercise training on antioxidant and metabolic functions in senescent rat skeletal muscle. *Gerontology* 37: 317-25, 1991)
200. Bolter CP, Banister EW, Singh AK: Intrinsic tares and adrenergic responses of atria from rats on sprinting, endurance and walking exercise programmes. *Aust J Exp Biol Med Sci* 64: 251-6, 1986.
201. Ohl F. Testing for anxiety. *Clinical Neuroscience Research* 2003; 3:233-238; Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 2003; 463:3- 33.
202. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats, a new model sensitive to antidepressant treatment. *European Journal of Pharmacology* 1978; 47: 379-391)
203. Candland DK. The open field: some comparative data. *Annals New York Academy of Sciences* 1969; 159:831-851, Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 2003; 463:3- 33,
204. Phillips KM. Effects of time and administration of ethanol on open field behavior in hamsters. *Physiology & Behavior* 1982; 29: 785-787;
205. Prut I, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology* 2003; 463:3- 33
206. Franke H, Kittner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2001; 70:291-303
207. Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behavior and impulsiveness in mice. *Behavioral Brain Research* 2004; 155: 197-206.
208. Yildiz Akar F, Ulak G, Tanyeri P, Erden F, Utkan T, Gacar N. 7-Nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase inhibitor, impairs passive avoidance and elevated plus-maze memory performance in rats.
209. K. Jin, Y. Zhu, Y. Sun, X.O. Mao, L. Xie and D.A. Greenberg, Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 (18) (2002), pp. 11946–11950.

210. Anderson SW, Barrash J, Bechara A, Tranel D. Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood- or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006 Mar;12(2):224-35
211. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc.* 2006;1(2):848-58.
212. Groen T, Kadish I, Wyss JM. Old rats remember old tricks; memories of the water maze persist for 12 months. *Behavioural Brain Research* 2002; 136:247-255.
213. Broocks A, Meyer T., Opitz M., Bartmann U., Hillmer-Vogel U., George A., Pekrun G., Wedekind D., Ruther E., Bandelow B., 5-HT1A responsivity in patients with panic disorder before and after treatment with aerobic exercise, clomipramine or placebo, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 13 (2003) 153– 164.
214. Dunn A.L., Dishman R.K., Exercise and the neurobiology of depression, *Exerc. Sport Sci. Rev.* 19 (1991) 41– 98.
215. Dunn A.L., Trivedi M.H., O’Neal H.A., Physical activity dose– response effects on outcomes of depression and anxiety, *Med. Sci. Sports Exerc.* 33 (2001) S587– S597.
216. Farrell P.A., Gustafson A.B., Morgan W.P., Pert C.B., Enkephalins, catecholamines, and psychological mood alterations: effects of prolonged exercise, *Med. Sci. Sports Exerc.* 19 (1987) 347– 353.
217. Morgan W.P., Affective beneficence of vigorous physical activity, *Med. Sci. Sports Exerc.* 17 (1985) 94– 100
218. Paluska, T.L. Schwenk, Physical activity and mental health: current concepts, *Sports Med.* 29 (2000) 167–180.
219. Morgan, W. P., J. A. Roberts, F. R. Brand, and A. D. Feinerman. Psychological effect of chronic physical activity. *Med. Sci. Sports* 2:213–217, 1970
220. Morgan, K., and P. A. Bath. Customary physical activity and psychological wellbeing: a longitudinal study. *Age Ageing* 27:35– 40, 1998.
221. Martinsen, E. W., A. Medhus, and L. Sandvik. Effects of aerobic exercise on depression: a controlled study. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 291:109, 1985.
222. Petruzzello, S. J., D. M. Landers, D. B. Hatfield, K. A. Kubitz, and W. Salazar. A meta-analysis on the anxiety reducing effects of acute and chronic exercise: outcomes and mechanisms. *Sports Med.* 11:142–182, 1991

223. Chaouloff F., Influence of physical exercise on 5-HT_{1A} receptor- and anxiety-related behaviours, *Neurosci. Lett.* 176 (1994) 226– 230.
224. Dishman R.K., Dunn A.L., Youngstedt S.D., Davis J.M., Burgess M.L., Wilson S.P., Wilson M.A., Increased open field locomotion and decreased striatal GABA_A binding after activity wheel running, *Physiol. Behav.* 60 (1996) 699– 705
225. Fulk L.J., Stock H.S., Marshall J.D., Lynn A.J., Wilson M.A., Hand G.A., Chronic treadmill training reduces acute anxiety-related behaviors in rats, *Int. J. Sports Med.* 24 (2003) 1 – 5.
226. Moraska, T. Deak, R.L. Spencer, D. Roth, M. Fleshner, Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague–Dawley rats, *Am. J. Physiol., Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279 (2000) R1321–R1329.
227. Salzman CD, Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2010; 33: 173-202.
228. Fabel K, Kempermann G. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Neuromolecular Med* 2008;10:59–66.
229. Van Praag H. Exercise and the brain: Something to chew on. *Trends Neurosci* 2009;32:283–290
230. During MJ, Cao L. VEGF, a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Curr Alzheimer Res* 2006;3:29–33.
231. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30:464–472.
232. Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci* 2008;28: 2278–2287
233. Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, Boldogh I. Exercise plays a preventive role against Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 2010;20:777–783.
234. Llorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Mol Cell Neurosci* 2010; 44(2): 109-17.
235. Mitschelen M, Yan H, Farley JA, Warrington JP, Han S, Hereñú CB, Csiszar A, Ungvari Z, Bailey-Downs LC, Bass CE, Sonntag WE. Long-term deficiency of circulating

and hippocampal insulin-like growth factor I induces depressive behavior in adult mice: a potential model of geriatric depression. *Neuroscience* 2011; 185: 50-60.

236. Leasure JL, Jones M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior. *Neuroscience* 2008;156:456–465.

237. Aksu I, Ates M, Baykara B, Kiray M, Sisman AR, Buyuk E, Baykara B, Cetinkaya C, Gumus H, Uysal N. Anxiety correlates to decreased blood and prefrontal cortex IGF-1 levels in streptozotocin induced diabetes. *Neurosci Lett.* 2012 Dec 7;531(2):176-81. doi: 10.1016/j.neulet.2012.10.045.

238. Wuarin L, Namdev R, Burns JG, Fei ZJ, Ishii DN. Brain insulin-like growth factor-II mRNA content is reduced in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Neurochem* 1996; 67(2): 742–51.

239. Busiguina S, Fernandez AM, Barrios V, Clark R, Tolbert DL, Berciano J, Torres-Aleman I. Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. *Neurobiol Dis* 2000; 7(6 Pt B): 657-65.

240. Cianfarani S., Germani D., Rossi L., Argiro G., Boemi S., Lemon M., Holly J.M., Branca F., IGF-I and IGF-binding protein-1 are related to cortisol in human cord blood. *Eur. J. Endocrinol.*, 138 (1998), pp. 524–529.

241. Li J., Forhead A.J., Dauncey M.J., Gilmour R.S., Fowden A.L., Control of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I expression by cortisol in ovine fetal skeletal muscle. *J. Physiol.*, 541 (2002), pp. 581–589.

242. Armario, A., 2006. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: what can it tell us about stressors? *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 5, 485-501.

243. Fulk LJ, Stock HS, Lynn A, Marshall J, Wilson MA, Hand GA. Chronic physical exercise reduces anxiety-like behavior in rats. *Int J Sports Med.* 2004 Jan;25(1):78-82.

244. Conroy RW, Smith K, Felthous AR. The value of exercise on a psychiatric hospital unit. *Hosp Community Psychiatry.* 1982 Aug;33(8):641-5.

245. Costa MS, Ardais AP, Fioreze GT, Mioranza S. ve ark. Treadmill running frequency on anxiety and hippocampal adenosine receptors density in adult and middle-aged rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Jan 10;36(1):198-204.

246. Thompson RW, Lippman LG. Exploration and activity in the gerbil and rat. *J Comp Physiol Psychol* 1972;80:439– 48.

247. Colbert et al. 2001; Colbert LH, Davis JM, Essig DA, Ghaffar A, Mayer EP. Tissue expression and plasma concentrations of TNF α , IL-1 β , and IL-6 following treadmill exercise in mice. *Int J Sports Med.* 2001 May;22(4):261-7.
248. Carmichael et al. 2005, Carmichael MD, Davis JM, Murphy EA, Brown AS, Carson JA, Mayer E, Ghaffar A. Recovery of running performance following muscle-damaging exercise: relationship to brain IL-1 β . *Brain Behav Immun.* 2005 Sep;19(5):445-52.
249. Carmichael et al. 2010; Carmichael MD, Davis JM, Murphy EA, Carson JA, Van Rooijen N, Mayer E, Ghaffar A. Role of brain macrophages on IL-1 β and fatigue following eccentric exercise-induced muscle damage. *Brain Behav Immun.* 2010 May;24(4):564-8. Epub 2010 Jan 4.
250. Chennaoui et al. 2008 Chennaoui M, Drogou C, Gomez-Merino D. Effects of physical training on IL-1 β , IL-6 and IL-1 α concentrations in various brain areas of the rat. *Eur Cytokine Netw.* 2008 Mar;19(1):8-14. Epub 2008 Feb 26.
251. Hagberg H, Mallard C. Effect of inflammation on central nervous system development and vulnerability. *Curr Opin Neurol.* 2005 Apr;18(2):117-23. Review.
252. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. *Neuron.* 2009 Oct 15;64(1):61-78. Review.
253. Gomes da Silva S, Araujo BH, Cossa AC, Scorza FA, Cavalheiro EA, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Arida RM. Physical exercise in adolescence changes CB1 cannabinoid receptor expression in the rat brain *Neurochem Int.* 2010 Nov;57(5):492-6.
254. Lou SJ, Liu JY, Yang RY, Chen PJ. [Treadmill running enhances the ability of learning in young rats.]. *Sheng Li Xue Bao.* 2006 Aug 25;58(4):365-9. Chinese.
255. Herting MM, Nagel BJ. Aerobic fitness relates to learning on a virtual Morris Water Task and hippocampal volume in adolescents. *Behav Brain Res.* 2012 Aug 1;233(2):517-25.
256. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982 Jun 24;297(5868): 681-3.
257. Ozdemir D, Baykara B, Aksu I, Kiray M, Sisman AR, Cetin F, Dayi A, Gurpinar T, Uysal N, Arda MN. Relationship between circulating IGF-1 levels and traumatic brain injury-induced hippocampal damage and cognitive dysfunction in immature rats. *Neurosci Lett.* 2012 Jan 17;507(1):84-9.

258. Berg U, Bang P. Exercise and circulating insulin-like growth factor I. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1: 50 -8. Review.
259. Rosendal L, Langberg H, Flyvbjerg A, Frystyk J, Ørskov H, Kjaer M. Physical capacity influences the response of insulin-like growth factor and its binding proteins to training. *J Appl Physiol.* 2002 Nov;93(5):1669-75.
260. Eliakim A, Brasel JA, Mohan S, Wong WL, Cooper DM. Increased physical activity and the growth hormone-IGF-I axis in adolescent males. *Am J Physiol.* 1998 Jul;275(1 Pt 2):R308-14.
261. Mitschelen M, Yan H, Farley JA, Warrington JP, Han S, Hereñú CB, Csiszar A, Ungvari Z, Bailey-Downs LC, Bass CE, Sonntag WE. Long-term deficiency of circulating and hippocampal insulin-like growth factor I induces depressive behavior in adult mice: a potential model of geriatric depression. *Neuroscience* 2011; 185: 50-60.
262. Wuarin L, Namdev R, Burns JG, Fei ZJ, Ishii DN. Brain insulin-like growth factor-II mRNA content is reduced in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Neurochem* 1996; 67(2): 742–51.
263. Busiguina S, Fernandez AM, Barrios V, Clark R, Tolbert DL, Berciano J, Torres-Aleman I. Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. *Neurobiol Dis* 2000; 7(6 Pt B): 657-65.
264. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005 Mar 10;1037(1-2):204-8.
265. Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, Kling MJ, Bero AW, Holtzman DM, Timson BF, Csernansky JG. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2009; 35: 426–432.
266. McCarthy T.L., Centrella M., Canalis E., Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells. *Endocrinology*, 126 (1990), pp. 1569–1575.
267. Hellsten Y, Apple FS, Sjödin B. Effect of sprint cycle training on activities of antioxidant enzymes in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1996 Oct;81(4):1484-7.
268. Zanconato S, Moromisato DY, Moromisato MY, Woods J ve arkadaşları. Effect of training and growth hormone suppression on insulin-like growth factor I mRNA in young rats. *J Appl Physiol.* 1994 May;76(5):2204-9.

269. Smith AT, Clemmons DR, Underwood LE, Ben-Ezra V, McMurray R. The effect of exercise on plasma somatomedin-C/insulinlike growth factor I concentrations. *Metabolism*. 1987 June;36(6): 533-537.

270. Bondy C, Werner H, Roberts CT Jr, LeRoith D. Cellular pattern of type-I insulin-like growth factor receptor gene expression during maturation of the rat brain: Comparison with insulin-like growth factors I and II. *Neuroscience*. 1992;46(4):909-23.