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

HİPOTİROİDİ OLUŞTURULAN ADÖLESAN SIÇANLARDA YÜKSEK ŞİDDETLİ ARALIKLI EGZERSİZİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ERHAN CANER AKKAYA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2023

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

HİPOTİROİDİ OLUŞTURULAN ADÖLESAN SIÇANLARDA YÜKSEK ŞİDDETLİ ARALIKLI EGZERSİZİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ERHAN CANER AKKAYA

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. BERKANT MUAMMER KAYATEKİN
İkinci Danışman: Prof. Dr. AYFER DAYI

Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2754 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

İZMİR – 2023

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **i**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iii**

TEŞEKKÜR ..... **v**

ÖZET ..... **vi**

ABSTRACT ..... **viii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

1. 1. Giriş *1*

1. 2. Amaç *3*

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1 Tiroit Bezi ve Tiroit Hormonları *4*

2.1.1 Tiroit Bezi Anatomisi ve Histolojisi 4

2.1.2 Tiroit Hormonlarının Sentezlenmesi ve Salgılanması 4

2.1.3 Tiroit Hormonlarının İşlevleri 5

2.1.4 Tiroit Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi 7

2.2 Tiroit Bezi Hastalıkları *7*

2.2.1 Hipotiroidizm 7

2.2.1.1 Hipotiroidizm ve Kognitif Fonksiyonlar 8

2.2.2 Tirotoksikozis 11

2.3 Öğrenme ve Bellek *11*

2.3.1 Bellek 12

2.3.1.1 Kısa Süreli Bellek 12
2.3.1.2 Uzun Süreli Bellek 12
2.3.2 Bellek Oluşumunda Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar 15
2.3.2.1 Habitüasyon (Alışma) 15
2.3.2.2 Sensitizasyon (Duyarlanma) 15
2.3.2.3 Uzun Süreli Güçlenme (Long Term Potentiation=LTP) 16
2.3.2.4 Nörojenez 17
2.3.2.5 Uzun Süreli Baskılanma (Long Term Depression=LTD) 18
2.3.3 Deney Hayvanlarında Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi 19
2.3.3.1 Morris Su Labirenti Testi 19
2.3.3.2 Yeni Obje Tanıma Testi 20
2.3.3.3 Pasif Kaçınma Testi 20
2.3.3.4 Korku Koşullandırma Testi 21
2.3.3.5 Radyal Kollu Labirent Testi 21
2.4 Fiziksel Egzersiz 22
2.4.1 Egzersizin Sağlık ve Performans Üzerindeki Etkileri 23
2.4.1.1 Egzersizin Akut Etkileri 24
2.4.1.2 Egzersizin Performans Üzerine Etkileri 24
2.4.1.3 Egzersizin Sağlık Üzerine Etkileri 26
2.4.1.4 Egzersizin Kognitif Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1 Araştırmanın Tipi 30
3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı 30
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 30
3.4 Çalışma Materyali 30
3.5 Araştırmanın Değişkenleri 31
3.6 Veri Toplama Araçları 31

3.6.1 Çalışma Grupları 31
3.6.2 PTU Uygulaması 32
3.6.3 T3 Uygulaması 32
3.6.4 Yüksek Şiddetli Aralıklı Antrenman (HIIT) Uygulaması 32
3.6.5 Açık Alan Testi 33
3.6.6 Yükseltilmiş Artı Labirent Testi 34
3.6.7 Yeni Obje Tanıma Testi 34
3.6.8 Morris Yüzme Testi 34
3.6.9 Rotarod Performans Testi 35
3.6.10 Sakrifikasyon ve Doku Ayrımı 36
3.6.11 Doku Homojenatlarının Hazırlanması 36
3.6.12 Biyokimyasal İncelemeler 36
3.6.12.1 T3 ölçümü 37
3.6.12.2 TSH Ölçümü 38
3.6.12.3 BDNF Ölçümü 39
3.6.12.4 Amiloid beta 1-42 Ölçümü 40
3.6.12.5 TNFα Ölçümü 41
3.7 Verilerin Değerlendirilmesi 42
3.8 Araştırmanın Sınırlılıkları 42
3.9 Etik Kurul Onayı 42
4. BULGULAR 42
4.1 Vücut Ağırlıkları 42
4.2 Tiroit Bezi Ağırlıkları 43
4.3 Serum T3 ve TSH Seviyeleri 44
4.4 Maksimum Hız Testi Bulguları 44
4.5 Açık Alan Testi Bulguları 46
4.6 Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Bulguları 47

4.7 Morris Su Labirenti Test Bulguları *48*

4.8 Yeni Obje Tanıma Testi Bulguları *51*

4.9 Rotarod Testi Bulguları *51*

4.10 Beyin Dokularında BDNF Seviyeleri *52*

4.11 Beyin Dokularında Amiloid Beta 1-42 Seviyeleri *53*

4.12 Beyin Dokularında TNFα Seviyeleri *53*

5. TARTIŞMA **54**

5.1 Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkiler *54*

5.2 Tiroit Bezi Ağırlığı Üzerindeki Etkiler *55*

5.3 Serum T3 ve TSH Seviyeleri Üzerindeki Etkiler *56*

5.4 Egzersiz Kapasitesi Üzerindeki Etkiler *56*

5.5 Anksiyete Benzeri Davranış Üzerindeki Etkiler *57*

5.6 Öğrenme ve Bellek Üzerindeki Etkiler *59*

5.7 Motor Performans Üzerindeki Etkiler *61*

5.8 Beyin Dokularında BDNF Seviyesi Üzerindeki Etkiler *62*

5.9 Beyin Dokularında Amiloid beta (1-42) Seviyesi Üzerindeki Etkiler *63*

5.10 Beyin Dokularında TNFα Seviyesi Üzerindeki Etkiler *64*

6. SONUÇ VE ÖNERİLER **65**

7. KAYNAKLAR **67**

8. ETİK KURUL ONAYI **94**

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Araştırma Planı ve Takvimi..... 30
Tablo 2. Serum T3 ve TSH seviyeleri 44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Deneylerin zaman çizelgesi 32
Şekil 2. Maksimum hız testi uygulamasının zaman çizelgesi 33
Şekil 3. HIIT uygulaması 33
Şekil 4. Vücut Ağırlıkları 43
Şekil 5. Tiroit Bezi Ağırlıkları 43
Şekil 6. Antrenman öncesi maksimum hız ve egzersiz kapasitesi test sonuçları 45
Şekil 7. Antrenman sonrası maksimum hız ve egzersiz kapasitesi test sonuçları 46
Şekil 8. Açık alan testi bulguları 46
Şekil 9. Yükseltilmiş artı labirent testinde hareketlilik değerlendirmesi 47
Şekil 10. Yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete benzeri davranışların değerlendirme sonuçları 48
Şekil 11. Morris su labirenti testi 4 günlük platformu bulma süreleri. 49
Şekil 12. Morris su labirent testi öğrenme deneyi sonuçları 50
Şekil 13. Morris deneyi 5. gün probe testinde sıçanların platform bölgesinde bulunma süreleri 50
Şekil 14. Yeni obje tanıma testi sonucu 51
Şekil 15. Rotarod motor performans testi sonuçları 52
Şekil 16. Beyin dokularında BDNF seviyeleri 52
Şekil 17. Beyin dokularında amiloid beta (1-42) seviyeleri 53
Şekil 18. Beyin dokularında TNFα seviyeleri 54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
AMPA	A-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxa- Zoleproprionic Acid
ATP	Adenozin trifosfat
BDNF	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CaMKII	Kalsiyum kalmodülin bağımlı protein kinaz 2
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CREB	cAMP cevap elemanı bağlayıcı protein
CRP	C reaktif protein
DIT	Diiyodotirozin
EPSP	Eksisatör postsinaptik potansiyel
GABA	Gama aminobütirik asit
HIIT	Yüksek şiddetli aralıklı antrenman
IL1β	İnterlökin 1β
IL6	İnterlökin 6
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LTD	Uzun dönemli depresyon
LTP	Uzun dönemli güçlenme
MAP	Mikrotübül ilişkili protein
MCT8	Monokarboksilaz transporter 8
MICT	Orta şiddetli devamlı antrenman

MIT	Monoiyodotirozin
MİK	Maksimum istemli kontraksiyon
NIS	Sodyum iyot simporter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
NOS	Nitrik oksit sentaz
PKA	Protein kinaz A
PKC	Protein kinaz C
PTU	Propiltiourasil
TNFα	Tümor nekrozis faktör alfa
TRH	Tirotropin salgılattırıcı hormon
TSH	Tiroit stimülan hormon

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca daima yanımda olan, bilgisi ve deneyimi ile tez çalışmam süresince beni en güzel şekilde yönlendiren değerli danışmanım Prof. Dr. Berkant Muammer KAYATEKİN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yol gösteren, hoşgörü ve anlayışını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Müge KİRAY olmak üzere tüm anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Çalışmanın biyokimyasal analiz kısmındaki yardımları ve vermiş olduğu değerli bilgiler için Doç. Dr. Servet KIZILDAĞ'a ve Doç. Dr. Ferda Ulviye HOŞGÖRLER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam süresince bilgisi ve deneyimiyle çalışmanın tüm aşamalarında daima bana destek olan sevgili çalışma arkadaşım ve değerli hocam Dr. Başar KOÇ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam her aşamasında özveriyle bana yardımcı olan değerli çalışma arkadaşlarım Bahar DALKIRAN'a ve Dr. Güner ÇALIŞ'a teşekkür ederim.

Eğitim sürecinde her zaman destekçim olan ve birlikte öğrenmekten mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bölümümüzde her zaman hepimizin yardımına koşan personelimiz Ferhan ORAL'a çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan çok sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erhan Caner Akkaya

HİPOTİROİDİ OLUŞTURULAN ADÖLESAN SIÇANLARDA YÜKSEK ŞİDDETLİ ARALIKLI EGZERSİZİN KOGNİTİF FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Beyin, tiroit hormonlarının en önemli hedef organlarından biridir. Bu nedenle hipotiroidi önemli kognitif fonksiyon kayıplarına neden olabilmektedir. Tiroit hormon replasmanı, kognitif fonksiyon kayıplarında iyileşme sağlasa da tam bir iyileşme olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Günümüzde düzenli fiziksel aktivitenin kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Ancak fiziksel egzersizin beyinde tiroit hormon eksikliği şartlarındaki etkilerine dair bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, yüksek şiddetli aralıklı antrenman (HIIT) uygulamasının hipotiroidizmde kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Bu çalışmada toplam 35 adet 6 haftalık sağlıklı erkek Sprague Dawley ırkı sıçanlar kullanılmıştır. Denekler rastgele kontrol, PTU, PTU+T3, PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu hariç diğer gruplarda deneysel hipotiroidizm modeli oluşturmak için hayvanlara içme sularına karıştırılmak üzere propiltiourasil (PTU) verilmiştir. PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT gruplarına üçüncü haftanın başından itibaren dört hafta boyunca koşu bandı antrenmanı uygulanmıştır. Antrenman süreci öncesinde ve bitiminde hayvanların egzersiz kapasitesi ölçümleri yapılmıştır. PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT gruplarına çalışmanın son iki haftası boyunca günlük intraperitoneal olarak T3 uygulanmıştır. Çalışmanın son haftası davranış testleri uygulanmış olup sonrasında hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Tiroit bezleri tartılmıştır. Serumda T3 ve TSH düzeyleri ölçülmüştür. Prefrontal korteks ve hipokampüste BDNF, amiloid beta (1-42) ve TNFα düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda PTU alan grupların vücut ağırlıkları kontrole göre düşük kalmıştır. Anksiyete benzeri davranışlar açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Morris yüzme testinde öğrenme deneylerinde T3 alan gruplar ilk günden itibaren platformu daha kısa sürede bulmuştur. PTU+HIIT grubu 4.günde PTU grubuna göre

platformu daha kısa sürede bulmuştur. Morris yüzme testinin 5. gününde yapılan bellek deneyinde ve yeni obje tanıma testinde, PTU grubu kontrole göre düşük performans göstermiştir. T3 ve HIIT uygulamaları, bellek performansını kontrol seviyesine getirmiştir. BDNF düzeyleri beyin dokularında anlamlı farklılık göstermemiştir. Amiloid beta (1-42) seviyeleri, hipokampüste PTU grubunda kontrole göre anlamlı olarak artmış olup, T3 ve HIIT uygulamaları amiloid beta (1-42) seviyelerini kontrol seviyesine getirmiştir. Hipokampüste TNFα seviyeleri, PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT gruplarında PTU grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, hipotiroidi hastalarında düzenli fiziksel egzersizin kognitif fonksiyonları korumada tiroit hormon replasmanına ek olarak potansiyel faydalarının olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: hipotiroidizm, öğrenme, bellek, egzersiz, propiltiourasil

EVALUATION OF THE EFFECTS OF HIIT ON COGNITIVE FUNCTIONS IN ADOLESCENT HYPOTHYROID RATS

ABSTRACT

The brain is one of the most important target organs of thyroid hormones. Therefore, hypothyroidism can cause significant cognitive function losses. Although thyroid hormone replacement provides improvement in cognitive function losses, there are studies showing that there is no complete recovery. Today, there are many studies showing the positive effects of regular physical activity on cognitive functions. However, information on the effects of physical exercise in conditions of thyroid hormone deficiency in the brain is limited. The aim of this study is to evaluate the effect of HIIT as a training model on cognitive functions in hypothyroidism.

A total of 35 healthy 6-week-old male Sprague Dawley rats were used in this study. The subjects were randomly divided into 5 groups as control, PTU, PTU+T3, PTU+HIIT and PTU+T3+HIIT. Except for the control group, PTU was given to the animals to be mixed in their drinking water to create an experimental hypothyroidism model in the other groups. Treadmill training was applied to the PTU+HIIT and PTU+T3+HIIT groups for four weeks from the beginning of the third week. Before and after the training process, the exercise capacity measurements of the animals were made. T3 was administered intraperitoneally daily to the PTU+T3 and PTU+T3+HIIT groups during the last two weeks of the study. Behavioral tests were applied in the last week of the study, after which the animals were sacrificed. The thyroid glands were weighed. T3 and TSH levels were measured in serum. BDNF, amyloid beta (1-42) and TNFα levels were measured in the prefrontal cortex and hippocampus.

In our study, the body weights of the groups receiving PTU remained lower than the control group. There was no significant difference between the groups in terms of anxiety-like behaviors. In the Morris swimming test, the groups that received T3 in learning experiments found the platform in a shorter time from the first day. The PTU+HIIT group found the platform in a shorter time than the PTU group on the 4th day. In the new object

recognition test and the memory test performed on the 5th day of the Morris swimming test, the PTU group performed poorly compared to the control. T3 replacement and HIIT have brought memory performance to the level of control. BDNF levels did not differ significantly in brain tissues. Amyloid beta (1-42) levels were significantly increased in the hippocampus PTU group compared to the control group, and T3 replacement and HIIT brought amyloid beta (1-42) levels to the control level. TNFα levels in the hippocampus were found to be significantly lower in the PTU+HIIT and PTU+T3+HIIT groups compared to the PTU group.

Considering the results of our study, it was thought that regular physical exercise may have potential benefits in addition to thyroid hormone replacement in preserving cognitive functions in hypothyroid patients.

Keywords: hypothyroidism, learning, memory, exercise, propylthiouracil

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1. 1. Giriş

Hipotiroidizm tiroit hormon eksikliğine bağlı gelişen endokrinolojik bir hastalıktır. Tiroit bezinden tiroit hormon salgılanmasındaki eksiklik sonucu primer hipotiroidizm oluşurken, hipofizden tiroit stimülan hormonun (TSH) yetersiz salgılanmasına bağlı olarak sekonder hipotiroidizm, hipotalamustan tirotropin salgılattırıcı hormonun (TRH) yetersiz salınımına bağlı olarak ise tersiyer hipotirodizm oluşur. Hastalığın kliniği semptomsuz olabilirken multisistem organ yetmezliğine neden olan miksödem koması gibi şiddetli bir kliniğe neden olabilir (1).

Hipotiroidi; başlangıç zamanına göre konjenital ve edinilmiş olarak, bozukluğun bağlı olduğu endokrin seviyeye göre primer, sekonder ve tersiyer olarak, klinik şiddetine göre ise aşikâr ve subklinik olarak sınıflandırılır (1, 2).

Primer hipotiroidi etiyolojisinde; konjenital hipotiroidi, kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), tiroit cerrahisi, radyoablasyon, iyot eksikliği, iyatrojenik, hemokromatozis ve amiloidozis gibi durumlar bulunmaktadır (1, 3). Primer hipotiroidi, tüm hipotiroidi vakalarının yaklaşık %99'unu oluşturmaktadır. Yaşam boyu primer hipotiroidi görülme insidansı yaklaşık %5'dir. İyot açısından fakir bölgelerde en sık neden iyot eksikliği iken; iyot zengin bölgelerde en sık neden Hashimoto tiroiditidir (1, 4).

Kadınlarda primer hipotiroidi görülme oranı erkeklere göre yaklaşık 6 kat fazladır (5). Hastalar; cilt kuruması, soğuk intoleransı, bellekte zayıflama, düşünce yavaşlaması, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, kabızlık ve ses kabalaşması gibi şikayetlere sahip olabilir (6).

Aşikâr hipotiroidi, birçok kognitif fonksiyon bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında; dikkat ve konsantrasyon eksikliği, bellekte zayıflama, psikomotor fonksiyon bozuklukları, algısal ve yönetici fonksiyon bozuklukları sayılabilir (7, 8, 9). Bu kognitif bozukluklar arasında bellek sorunları en belirgin görülen bozukluktur (10). Levotiroksin tedavisiyle kognitif bozukluklarının, genellikle geri dönüşümlü olsa da tam olarak geri dönmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (11).

Konjenital hipotiroidisi olan bebeklerde, nörokognitif fonksiyon gelişiminin optimum düzeyde olabilmesi için levotiroksin tedavisinin hayatın ilk iki haftası içinde başlaması gerekmektedir. Edinilmiş hipotiroidizme sahip çocuk ve adölesanların da büyüme, gelişmenin normal seyretmesi ve kognitif fonksiyon gelişiminin sağlıklı olabilmesi için uygun levotiroksin tedavisi alması gerekmektedir (12).

Çalışmalar göstermektedir ki fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları ve genel beyin sağlığı üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Düzenli egzersizin; öğrenme ve bellek gibi kognitif fonksiyonlarda gelişme, nörodejenerasyona karşı koruma ve depresyon semptomlarını hafifletme gibi faydaları mevcuttur. Fiziksel egzersiz; sinaptik yapıyı direkt etkileyerek, sinaptik iletimi güçlendirerek ve sinaptik plastisite için destek sağlayan metabolik ve vasküler fonksiyonları arttırarak sinaptik plastisiteyi arttırmaktadır. Bu olumlu etkilerini sağlayan önemli mekanizmalardan biri, büyüme faktörleri ve büyüme faktör kaskadlarını indüklemesidir. BDNF bu büyüme faktörleri arasında bilinen en önemli proteinlerden biridir. Bunun dışında fiziksel egzersiz; diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi nörodejenerasyona neden olan periferik nedenlere karşı da koruyucudur (13, 14).

Fiziksel egzersizin, demansa karşı koruyucu olduğunu ve tedavisinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 16). Bunun dışında; öğrenme, bellek ve dikkat gibi kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri bulunduğu, çocuklarda ve adölesanlarda okul başarısını arttırdığı gösterilmiştir (17, 18).

Öğrenme ve bellekte önemli yeri olan hipokampüs, egzersizden en çok etkilenen beyin bölgesidir. Yapılan hayvan çalışmalarında, egzersizin hipokampüste hem hacim artışı hem de bölgedeki kan akımı artışı sağladığı gösterilmiştir. Hipokampüsün dentat gyrus bölgesinde nörojenezi uyarmaktadır. Dendritlerdeki morfolojik değişimleri ve sinaptik plastisiteyi uyarmaktadır. Bu etkilerin ortaya çıkmasında BDNF seviyelerindeki artışın önemli yeri bulunmaktadır (19, 20).

Yüksek şiddetli aralıklı antrenman (HIIT), son yıllarda popülaritesi artan bir antrenman çeşididir. Bu antrenman modeli; düşük yoğunluklu toparlanma egzersizlerinin,

kısa ve şiddetli egzersizler arasına dağıtılarak uygulandığı bir antrenman modelidir. Düzenli uygulandığı taktirde kardiyovasküler performansta gelişme ve metabolik aktivitede artma gibi birçok olumlu özellikleri bulunmaktadır (21). Sağlıklı çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda; düzenli yüksek şiddetli aralıklı egzersiz yapanlarda dikkat, konsantrasyon ve bellek gibi kognitif fonksiyonlarda gelişme olduğu saptanmıştır (22, 23, 24). Hipotiroidi hastalarında fiziksel egzersizin; tiroit bezini stimüle ettiği ve hipotiroidiye bağlı nöron hasarını azalttığı gösterilmiştir ancak kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisine dair bilgiler kısıtlıdır (25).

1. 2. Amaç

Çalışmanın amacı; yüksek şiddetli aralıklı antrenmanın, hipotiroidisi olan adölesanlarda kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi; hipokampüs ve prefrontal korteks dokularında BDNF, amiloid beta 1-42 ve TNFα seviyeleri üzerindeki etkilerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroit Bezi ve Tiroit Hormonları

2.1.1 Tiroit Bezi Anatomisi ve Histolojisi

Tiroit bezi boynun ön tarafında C5-T1 seviyesinde, trakea duvarına bağ dokusu ile sıkı bir biçimde bağlı bulunmaktadır. Lobus dexter ve lobus sinister olmak üzere iki lobtan oluşmaktadır. Ağırlığı yaklaşık 20 g kadar olan bir iç salgı bezidir. Tiroit bezi, kolloid yapıda salgı maddesi ile dolu olan çok sayıdaki kapalı folikülden oluşmaktadır. Bu kapalı foliküller, folikül lümenine salgı yapan kübik epitel hücreleriyle döşelidir. Kolloidin ana bileşeni, büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir. Tiroit bezinde ayrıca foliküllerin etrafında kalsitonin salgılayan C hücreleri bulunmaktadır (29).

2.1.2 Tiroit Hormonlarının Sentezlenmesi ve Salgılanması

Tiroit hormonları iyot bağlanmış tirozinlerdir. Triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4), başlıca tiroit hormonlarıdır. Tiroksin dört, triiyodotironin üç iyot elementi taşıyan aminoasitlerdir. İyot elementi, tiroit hormonlarının kritik yapısal bileşenidir. Tiroit hormonlarının normal seviyelerde üretimi için haftalık 1 mg iyot alımı gereklidir. Sindirim sisteminden emilen iyodürün normalde çoğu böbreklerden hızla atılır. Emilen iyodürün yaklaşık beşte biri tiroit bezi folikül hücreleri tarafından emilerek tiroit hormon sentezinde kullanılır. Tiroit bezinden salgılanan tiroit hormonlarının yaklaşık %93'ü T4 formunda olup, %7'si ise T3 formundadır. Dolaşımdaki T4'ün hemen hepsi dokularda T3'e çevrilir (29).

Tiroit hormon sentezinde ilk aşama dolaşımdaki iyodürün tiroit epitel hücrelerine ve buradan da foliküle taşınmasıdır. İyodürün hücre içine taşınması basolateral membranda bulunan NIS (sodyum iyodür birlikte taşıyıcısı) aktivitesiyle gerçekleşir. Bu pompanın aktivitesiyle tiroit epitel hücresindeki iyodür yoğunluğu kandakinin 30 katına kadar çıkar. Bu durum tiroit bezinin en aktif dönemlerinde 250 kata kadar çıkabilir. Kandaki TSH, NIS aktivitesinin en önemli uyarıcısıdır. Tiroit epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan pendrin taşıyıcısı, kloru hücre içine taşırken iyodürü kolloide taşır (29).

Tiroit bezi folikül hücrelerinde endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı aracılığıyla tiroglobulin adı verilen bir glikoprotein sentezlenir ve folikül lümenine salgılanır. Bu molekülün üzerinde yaklaşık 70 adet tirozin aminoasidi bulunur. Tiroit hormonlarının sentezi, tiroglobulin molekülünün üzerinde gerçekleşir. Tiroit hormonun sentezlenebilmesi için iyodür iyonunun, okside ham iyot formuna dönüşmesi gereklidir. Bu formlarda tirozin aminoasidine bağlanabilir. İyodürün oksitlenmesi, epitel hücrenin apikal membranında bulunan peroksidaz enzimiyle sağlanır. İyotun tiroglobulin üzerindeki tirozin aminoasitlerine bağlanması organifikasyon olarak isimlendirilir. Bu bağlanma kendiliğinden gerçekleşebilse de tiroit peroksidaz enziminin aktivitesiyle birlikte hızlanır. Tirozine bir iyot bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT) oluşur. Daha sonra bir iyot daha eklenerek diiyodotirozin (DIT) molekülü oluşur. Tiroglobulin molekülünün kendi üzerindeki katlanmalarıyla DIT'lar birleşerek T4'ü, MIT ve DIT'lar birleşerek T3'ü oluşturur. Tiroit hormonları, tiroglobulin molekülü üzerinde folikül içerisinde depolanır. Tiroit bezi, normal şartlarda vücudun 2-3 aylık tiroit hormonu ihtiyacını karşılayacak kadar tiroit hormonu depolar (29).

Tiroit hormonlarının kana salgılanabilmesi için öncelikle tiroglobulin molekülü tiroit hücresine alınır. Bu işlem kolloidin bir kısmını içine alacak şekilde epitel hücrelerinin yalancı ayaklar uzatmasıyla sağlanır. Hücre içine alınan kolloid pinositik veziküller şeklindedir. Sitoplazmadaki lizozomlar pinositik veziküllerle birleşerek sindirim veziküllerini oluşturur. Sindirim emzimleri; tiroglobulin molekülünden T3, T4, MIT ve DIT moleküllerini ayırır. Açığa çıkan MIT ve DIT moleküllerinden deiyonidaz enzimiyle iyot ve tirozin molekülleri açığa çıkar. Bunlar yeniden kullanılmak üzere folikül lümenine tekrar salgılanır. Oluşan T3 ve T4 molekülleri ise difüzyonla kana geçerler (29).

2.1.3 Tiroit Hormonlarının İşlevleri

Tiroit hormonları etkileri yavaş başlayıp uzun süren hormonlardandır. Tek dozluk T4 enjeksiyonundan sonra T4'ün etkileri 2-3 gün sonra başlar ve 10-12 gün sonra en yüksek aktivite düzeyine ulaşır. Sonrasında ise yaklaşık 10-15 günlük bir yarı ömürle azalır. T3'ün etkileri ise T4'e göre yaklaşık 4 kat hızlı oluşur. En yüksek hücresel aktivitesine ise 2-3 günde ulaşır (29).

Tiroit hormonları etkilerini nükleer reseptörler üzerinden gen transkripsiyonu etkileyerek gösterir. Periferik dokularda bulunan deiyonidaz enzimleriyle dokuya ulaşan T4 'ün büyük bir kısmı T3'e dönüştürülür. Nükleer tiroit hormon reseptörlerinin ilgisi T3'e çok yüksektir. Sonuçta tiroit hormon reseptörlerine bağlanan tiroit hormonlarının %90'ı T3'tür. DNA üzerinde bulunan tiroit hormon yanıt biriminde, tiroit hormon reseptörü ve retinoid X reseptörü (RXR) bir heterodimerik yapı oluşturur. Tiroit hormon reseptörünün uyarılması birçok genin transkripsiyonunu aktifler. Sonuç olarak, tiroit hormonları temel etkilerini protein sentezini arttırarak gösterir. Tiroit hormonlarının genlerden bağımsız (nongenomik), hızlı görülen etkileri de bulunmaktadır. Bu etkilerini; iyon kanalları, oksidatif fosforilasyonun düzenlenmesi ve cAMP gibi hücre içi sinyal ileti yolakları üzerinden gösterir (29).

Tiroit hormonları, hemen hemen bütün dokularda metabolik aktiviteyi arttırır. Hücresel düzeyde bakıldığında, mitokondri sayısını ve büyüklüğünü arttırır. Na+/K+-ATPaz aktivitesini arttırır. Bu pompanın aktivitesindeki artış, tiroit hormonlarının vücut sıcaklığını arttırıcı etkisini açıklayan mekanizmalardan birisidir. Çocuklarda büyüme üzerine etkisi belirgindir. Hipotiroidisi olan çocuklarda büyüme geri kalır. Hipertiroidisi olan çocuklarda ise büyüme çok hızlı olur ancak epifizlerin erken kapanmasına yol açacağından erişkin boyu kısa kalır. Hem doğum öncesi hem de doğum sonrasında beynin büyüme gelişmesi açısından tiroit hormonları son derece önemlidir. Tiroit hormonları hücre içine glikoz alınımını arttırır. Glikoneogenez ve glikolizde artışa neden olur. Lipitlerin yağ dokusundan mobilize olmasını uyarırlar. Hücrelerde yağ asidi oksidasyonunu büyük ölçüde uyarırlar. Tiroit hormonları karaciğerde LDL reseptör sayısını ve etkinliğini arttırarak plazma kolesterol seviyelerini azaltır. Kolesterolün safrayla atılımını arttırır. Dokularda artan metabolik aktivite, metabolik artıkları arttırır. Bu metabolik artıklar, vazodilatasyona ve kan akımında artışa neden olur. Buna paralel olarak kalp debisinde artış olur. Tiroit hormonları ayrıca kalbin uyarılabilirliğini direkt olarak arttırır ve kalp hızında artışa neden olur. Metabolik hızdaki artışa bağlı olarak dokularda CO2 seviyeleri ve O2 kullanımı artar. Bu durum solunum hızını ve derinliğini uyarır. Sindirim sisteminde motiliteyi ve sindirim enzimlerinin salgılanma hızını arttırır.

Tiroit hormonları beyinde genel aktivite artışı sağlar. Hipertiroidide anksiyete ve paranoya gibi psikonörotik durumlar gözlenirken; hipotiroidide letarji görülebilir. Cinsel işlevlerin normal olabilmesi tiroit hormonlarının normal seviyelerde olması gereklidir. Hipotiroidide erkeklerde libido kaybı, kadınlarda ise menoraji ve polimenore görülebilir. Hipertiroidide ise erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda ise oligomenore ve amenore durumları görülebilir (29).

2.1.4 Tiroit Hormon Salgılanmasının Düzenlenmesi

Tiroit hormon salgısının düzenlenmesi; hipotalamus, ön hipofiz ve tiroit bezi arasındaki geri bildirim mekanizmalarıyla sağlanmaktadır. Hipotalamustan salınan TRH, ön hipofizden TSH salgısını arttırır. Glikoprotein yapıda bir hormon olan TSH, tiroit bezinde tiroglobulin proteolizini arttırarak kana tiroit hormonu salgılanmasını arttırır. Ayrıca iyodür pompa aktivitesini arttırarak tiroit bezine iyodür alınımını arttırır. Tiroit epitel hücrelerinin sayısını ve büyüklüğünü arttırır. TSH etkilerini tiroit epitelindeki kendi reseptörlerine bağlandıktan sonra cAMP üzerinden gerçekleştirir. Kanda artan tiroit hormon seviyeleri, TRH ve TSH salınımını baskılar. Tiyosiyanat, propiltiourasil ve yüksek konsantrasyonlarda inorganik iyodür tiroit bezini baskılayan antitiroit ilaçlardır. Tiyosiyanat, tiroit epitel hücrelerine kandan iyodür taşınmasını yarışmalı olarak baskılar. Propiltiourasil, tirozin moleküllerine iyot bağlanmasını ve tirozinlerin birbirine kenetlenmesini engelleyen bir ilaçtır. Yüksek konsantrasyondaki inorganik iyödür, tiroit bezi aktivitesini baskılar. Bu etki, epitel hücrelerine iyodür alınımının azalmasıyla ve kolloidin epitel hücrelerine alınımının baskılanmasıyla gerçekleşir (29).

2.2 Tiroit Bezi Hastalıkları

2.2.1 Hipotiroidizm

Tiroit hormon eksikliğiyle giden durumlar hipotiroidizm olarak adlandırılır. Bu durum tiroit bezi patolojileri nedeniyle ortaya çıkıyorsa primer hipotiroidizm, hipofiz ya da hipotalamus kaynaklıysa sekonder ya da tersiyer hipotiroidizm olarak sınıflandırılır. Hipotiroidizm vakalarının yaklaşık %99'u primer hipotiroidizmdir. Yaşam boyu primer hipotiroidizm görülme insidansı yaklaşık %5'tir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre çok daha fazladır. İyot eksikliği olan bölgelerde primer hipotiroidizmin en sık nedeni

iyot eksikliğiyken, gelişmiş ülkelerde en sık neden otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroititidir. Primer hipotiroidinin diğer nedenleri arasında; konjenital hipotiroidi, tiroit cerrahisi, tiroit radyoablasyon tedavisi, hemokromatozis, amiloidozis, skleroderma ve çeşitli ilaçlar (amiodaron, lityum) sayılabilir. Sekonder hipotiroidizm nedenleri arasında; hipofiz tümörleri, hipofiz inflamasyonu (sarkoidozis, vaskülit), hipofize bası yapan lezyonlar, Sheehan sendromu, radyasyon, hipofiz cerrahisi ve hipofiz infiltrasyonu yapan hemokromatozis gibi durumlar sayılabilir (1).

Hipotiroidizm semptomları arasında; letarji, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, miyalji, soğuk intoleransı, egzersiz intoleransı, depresyon, kilo alımı, artralji, konstipasyon, kuru cilt, parestezi ve saç dökülmesi gibi durumlar bulunmaktadır. Kadınlarda amenore, menoraji ve galaktore görülebilir. Kognitif değişiklikler; hafif bellek kayıplarından deliryuma, demansa ve nöbetlere kadar değişkenlik gösterebilir. Fiziksel bulgular; yaşa, cinsiyete ve klinik şiddete göre değişkenlik gösterebilir. Çocuklarda kilo alımına rağmen büyüme gelişme geriliği görülebilir. Bunun dışında, gecikmiş puberte ve kas psödohipertrofisi görülebilir. Erişkinlerde; bradikardi, hipotermi ve diyastolik hipertansiyon olabilir. Periferik vazokonstriksiyona bağlı olarak cilt kuru ve soğuktur. Altta yatan patolojiye bağlı olarak tiroit bezi; büyümüş, normal boyutta ya da atrofik olabilir (1).

Yüksek TSH ile birlikte düşük fT4 aşikâr primer hipotiroidi lehine yorumlanır. TSH seviyesi yüksekken normal seviyede fT4 subklinik primer hipotiroidi olarak yorumlanır. TSH seviyeleri normal ya da düşük iken fT4 seviyesi düşükse bu durum sekonder ya da tersiyer hipotiroidizm olarak yorumlanır. Hipotiroidizm bunun dışında klinik olarak genellikle iki duruma ayrılır. Aşikâr hipotiroidizm, düşük serbest tiroksin seviyesi ile birlikte yükselmiş serum tiroit uyarıcı hormon (TSH) seviyesi olarak tanımlanır. Hafif veya subklinik hipotiroidizm ise normal serbest tiroksin ile birlikte yüksek TSH olarak tanımlanır (1).

2.2.1.1 Hipotiroidizm ve Kognitif Fonksiyonlar

Beyin, tiroit hormonları için önemli bir hedef organdır. Bu nedenle, adolesan ve erişkin başlangıçlı hipotiroidizmin kognitif ve psikiyatrik fonksiyonlar üzerinde önemli

etkileri bulunmaktadır (145). Aşikâr hipotiroidizm, birçok kognitif fonksiyonu etkileyebilir (146, 147, 148, 149). Çalışmalar; genel zekâ, konsantrasyon, bellek, algılama, dil, psikomotor işlev ve yürütme işlevi gibi kognitif alanlarda azalmalar bildirmektedir. En belirgin bozulmalar bellek fonksiyonlarında görülmektedir (149, 150, 151). Levotiroksin tedavisi genellikle bu bozulmaların tedavisinde etkilidir ancak her zaman tam bir geri dönüş olmayabilir (146, 147). Aşikâr hipotiroidi hastalarında yapılan görüntüleme çalışmalarında; azalmış hipokampüs hacmi ve çeşitli kognitif fonksiyonlarla yakından ilişkili çeşitli beyin bölgelerinde azalmış kan akımı gibi bulgular tespit edilmiştir (152, 153, 154).

Subklinik hipotiroidizm, özellikle yaşlı erişkinlerde yaygın görülen bir bozukluktur ve hipotiroidizmin klinik semptomlarının yanı sıra duygudurumda ve kognitif fonksiyonlarda görülen bozukluklarla ilişkili olabilir. Bu bozukluklar aşikâr hipotiroidide olduğu kadar şiddetli olmasa da tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidi, tedavi ile iyileştirilebilecek önemli uzun vadeli zihinsel ve fiziksel sağlık etkilerine neden olabilir (155). Subklinik hipotiroidi üzerine yapılan bir çalışmada, subklinik hipotiroidizmi olan katılımcıların sözel ve uzamsal çalışma belleğinde bozulma ve frontal beyin bölgelerinde anormal fMRI sonuçları olduğu tespit edilmiştir. Katılımcılardan bazıları 6 ay boyunca levotiroksin ile tedavi edildiğinde ise sözel ve uzamsal çalışma belleğinde ve fMRI bulgularında normale dönüş sağlanmıştır (156).

Konjenital hipotiroidi, doğumda mevcut olan tiroit hormon eksikliği olarak tanımlanır. Tedavide gecikme geri dönüşü olmayan nörolojik defisitlere yol açabileceğinden tanısı hemen konulmalıdır. Yenidoğan tarama programından önce konjenital hipotiroidi, zihinsel engelliliğin en yaygın önlenebilir nedenlerinden biriydi. Yenidoğan tarama programları, konjenital hipotiroidinin daha erken teşhis ve tedavisine sağlayarak nörogelişimsel sonuçların iyileşmesini sağlamıştır. Tiroit hormonları; doğum öncesi dönemde ve yenidoğan döneminde nöronal farklılaşma, sinaps gelişimi ve miyelinasyon üzerinde etki ederek merkezi sinir sistemi gelişimini düzenler. Dolayısıyla bu hormonların doğumsal eksikliğinin tedavisinde geç kalınması çok ciddi kognitif bozuklukları da beraberinde getirmektedir. Yaşamın 2. haftasından önce erken ve yeterli

levotiroksin tedavisi, genel zekâ seviyesinde normale yakın bir gelişim sağlar. Bununla birlikte, özellikle şiddetli konjenital hipotiroidisi olanlarda hormon replasmanına rağmen; sözel becerilerde, dikkatte, motor gelişimde, öğrenme ve bellekte hafif kusurlar gözlemlenebilir. Konjenital hipotiroidinin şiddeti ve tedavi öncesi T4 seviyesi, olumsuz bilişsel ve motor sonuçların önemli belirleyicileridir (157). 7 çalışmayı içeren bir meta-analizde, konjenital hipotiroidili hastalarda erken tanı ve tedaviye rağmen zekâ eksikliği olduğu saptanmıştır (159).

Normal tiroit bezi işlevi, çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca da büyüme ve gelişmenin yanı sıra erken nörobilişsel gelişim için kritik öneme sahiptir. Çocuklarda ve ergenlerde tiroit hastalığının erken teşhisi ve tedavisi, büyüme ve gelişmeyi optimize etmek için kritik öneme sahiptir. Otoimmün hipotiroidizm (Hashimoto tiroiditi); çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde edinilmiş hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Çocuklukta otoimmün hipotiroidizm prevalansı, 4:1 kadın baskınlığı ile tahminen %1 ila %2 arasındadır. Hipotiroidizmin en yaygın semptomları; yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık ve adet düzensizlikleridir. Çocuklarda, puberte gecikmesi veya uzun süredir devam eden ciddi hipotiroidizm vakalarında erken puberte görülebilir. Hipotiroidizm, büyüme geriliğine neden olabilir ve teşhis edilmezse yetişkin boyu kısa kalabilir (158). Doğum öncesi ve sonrası dönemlerde olduğu gibi çocukluk ve adolesan dönemde de kognitif fonksiyonların sağlıklı gelişebilmesi için tiroit hormonlarına ihtiyaç vardır. Bu dönemde görülen subklinik hipotiroidinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada; subklinik hipotiroidi hastaları ile kontrol grubu arasında genel zekâ düzeyinde fark bulunmamıştır. Ancak subklinik hipotiroidi grubundaki çocuklar, dikkat ile ilgili WISC-R'nin Rakam Dizisi ve Stroop alt testinde kontrol grubuna göre daha düşük puan almışlardır (160). Yine adolesanlarda yapılan bir çalışmada serum T3, T4 ve TSH ile kognitif fonksiyonlar arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Subklinik hipotiroidili çocuklar, ötiroid çocuklara kıyasla test edilen dört alanın hepsinde (dil, aritmetik, görsel-uzamsal, bellek) yapılan hatalarda daha yüksek ortalama ve medyan puanlar göstermiştir (161).

2.2.2 Tirotoksikozis

Tirotoksikozis, dolaşımda yüksek seviyelerde seyreden tiroit hormon seviyelerini ifade eden klinik bir sendromdur. Bu durum, tiroit bezinin normalden fazla tiroit hormon sentezlemesine bağlı olarak ya da başka sebeplerle gerçekleşebilir. Tiroit bezinden sentezin artmasına bağlı olarak ortaya çıkan tirotoksikoz durumu hipertiroidizm olarak sınıflandırılır. TSH reseptörlerine bağlanan otoantikorların olduğu bir hastalık olan Graves hastalığı, hipertiroidinin en sık nedenidir. Bunun dışındaki hipertiroidizm nedenleri arasında; toksik multinodüler guatr, toksik adenom, TSH salgılayan hipofizer adenom ve struma ovarii sayılabilir. Hipertiroidiye bağlı olmayan tirotoksikoz nedenleri arasında ise; ekzojen tiroit hormon kullanımı ve tiroit bezinde inflamasyona neden olan durumlar bulunmaktadır (1).

Tirotoksikoz semptomları arasında; anksiyete, uykusuzluk, kilo kaybı, sıcak intoleransı, tremor, dispne ve çarpıntı bulunur. Klinik bulgular; taşikardi, sistolik hipertansiyon, artmış nabız basıncı, sıcak ve nemli deri, onikoliz, proksimal kas güçsüzlüğü ve artmış derin tendon refleksi olarak sayılabilir. Graves hastalığında tiroit bezi diffüz olarak büyümüştür. Tiroit oftalmopatisi ve dermopatisi eşlik edebilir. Toksik multinodüler guatrda ise nodüler yapılar palpe edilebilir. Subakut tiroiditte tiroit bezi hafif büyük, sert ve hassastır (1).

Tirotoksikozdan şüphenilen durumlarda, TSH ve serbest T4 ölçümleri yapılır. TSH seviyeleri düşükken fT4 seviyelerinin yüksek bulunması tirotoksikoz tanısı koydurur. Ancak fT4 seviyeleri yüksekken TSH normal ya da yüksek tespit edilmişse tirotoksikoz sebebi olarak TSH salgılayan hipofizer adenom ya da tiroit hormon rezistans sendromu lehine yorumlanır. Tiroit hormon seviyeleri normal iken TSH'ın baskılandığı durumlar subklinik tirotoksikoz olarak sınıflandırılır. Tirotoksikozun altta yatan nedeninin tanısında USG, EKG, sintigrafi ve TSH reseptör otoantikor tespiti önemli yer almaktadır (1).

2.3 Öğrenme ve Bellek

Öğrenme ve bellek, deneyim ve duyularımız sonucunda çevreye uyum sağlamamızı sağlayan en önemli beyin işlevleridir. Öğrenme, deneyimlerimiz sonucunda organizmanın

davranışsal değişikliklerini ifade eden nöral bir mekanizmadır. Bellek ise öğrenilen bilgiyi zihinde saklama ve hatırlama yeteneğidir (30).

2.3.1 Bellek

Yaygın olarak kullanılan bellek sınıflandırmalarından biri; kısa süreli bellek, orta-uzun süreli bellek ve uzun süreli bellek şeklindedir. Kısa süreli bellek, uzun süreli belleğe dönüştürülmediği sürece saniyeler ya da dakikalar süren bellek türüdür. Orta-uzun süreli bellek, günler ya da haftalar sürüp kaybolan bellektir. Uzun süreli bellek ise yıllarca hatta bir ömür boyu depolanan bellektir (29). Bellek yaşanan deneyimlerin birebir kopyasının kaydedilmesinden ziyade anı parçalarının depolanmasını ifade eder. Anımsama sırasında bu parçalar bir araya çeşitli ip uçları, deneyimler, tahminler ve varsayımlarla bir araya getirilir (34).

2.3.1.1 Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek; yeni protein sentezinin olmadığı, ikincil mesajcı aracılı sinir hücrelerinde ve sinaptik aralıklardaki modülasyona bağlı kalıcı olmayan değişikliklerle gerçekleşen bellek türüdür. Presinaptik hücreden salınan nörotransmitterler aracılığıyla artan hücre içi reseptör aracılı ikincil mesajcılar, postsinaptik hücrede çeşitli protein kinazları aktifleyerek plastisite ilişkili proteinlerin fosforillenmesine neden olur. Nöronal plastisite ilişkili proteinlerdeki bu modifikasyonlar saatler süren kısa süreli belleğin ve öğrenmenin başlangıç aşamasının temelini oluşturur (29, 31).

2.3.1.2 Uzun Süreli Bellek

Uzun süreli bellek, moleküler açıdan gen ekspresyonunu ve yeni protein sentezini kapsayan ve uzun yıllar depolanan bellek tipidir (32, 33). Bu kalıcı moleküler değişimler kısa süreli bellekteki bilgilerin pekiştirilmesiyle gerçekleşir. Bu işleme konsolidasyon da denir ve büyük ölçüde medial temporal lob tarafından gerçekleştirilir. Bu yapıdaki hasarlarda kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe aktarımı bozulur ve anterograd amnezi ortaya çıkar. Beyinde konsolidasyon işlemi saatler içerisinde gerçekleşen bazı sinaptik/hücresel değişimleri ve aylar, yıllar sürebilecek sistemik değişimleri içermektedir. Bu sinaptik değişimler; nörotransmitter salınımında artışı, presinaptik terminal sayısında artışı ve sinaptik aralıkta daha güçlü sinyal iletimi sağlayan dentritik

çıkıntıların yapısal değişimlerini kapsamaktadır (29, 32, 35). Sistemik konsolidasyon ise tekrarlayan sinaptik konsolidasyon dalgalarının yeni beyin bölgelerinde yeni bilgilerin pekiştirilmesi ve uzun süreli belleğe kaydedilmesi şeklindedir (32, 36).

Uzun süreli bellek, açık (eksplisit bellek) ve örtülü bellek (implisit bellek) olarak sınıflandırılır. Açık bellek; olaylar, gerçekler, insanlar, yerler ve nesnelerle ilgili bilgilerin bilinçli olarak hatırlanmasını kapsar. Örtülü bellek ise algısal ve motor becerilerle ilgili bilgilerin bilinçsiz belleğidir (34).

2.3.1.2.1 Açık Bellek (Eksplisit Bellek)

Açık bellek, belirli yer ve zamanda meydana gelen olaylar ve gerçeklerin bilinçli olarak hatırlandığı bellektir. Açık belleğin oluşumunda medial temporal lob yapıları önemli rol almaktadır. Özellikle hipokampüs, açık belleğin oluşumunda multimodal duyusal girdileri alarak bunların çeşitli beyin bölgelerinde kodlanmasında önemli görev alır. Bu işlemin gerçekleşebilmesi, belirli bir düzeyde seçici dikkatin ve uyanıklık düzeyinin varlığına bağlıdır. Açık belleğin önemli özelliklerinden birisi de bu kodlanan bilgilerin beynin çeşitli bölgelerinde depolanarak daha sonra bilinçli bir şekilde geri çağırılabilmesidir (37, 38). Açık bellek, Endel Tulving tarafından hatırlamak ve bilmek arasındaki kavramsal fark göz önünde tutularak epizodik bellek ve semantik bellek olarak ikiye ayrılmıştır (39). Epizodik bellek, anıların ve kişisel deneyimlerin belleğidir. Epizodik bellek, belirli bir yer ve zamanda olan olaylar ve durumların bilinçli olarak hatırlanmasıdır. Buna örnek olarak kişinin mezuniyet törenini ayrıntılı olarak hatırlaması verilebilir. Epizodik bellek, bir hayvan tarafından saldırıya uğrayan kişinin o hayvandan korkması gibi davranışsal değişikliklere neden olabilir (40). Semantik bellek ise kavramsal bilgilerin edinilmesi ve hatırlanması ile ilgilidir. Kişinin yaptığı tatilin nerede ne zaman yapıldığı ile bilgiler epizodik bellekte saklanırken, tatil yapılan yerin tarihi ile ilgili bilgiler ise semantik bellekte saklanır (41).

2.3.1.2.2 Örtük Bellek (İmplisit Bellek)

Örtük bellek, alışkanlıklarımız ve motor becerilerimiz ile ilgili bilinçsiz davranışlarımıza ait bilgilerin depolandığı bellektir. Non-deklaratif bellek ya da implisit

bellek olarak ta bilinir. Örtük bellek ile ilgili nöral devreler açık bellekten sorumlu medial temporal lobtan bağımsızdır. Örtük bellek; priming, prosedürel bellek, asosiyatif bellek ve non-asosiyatif bellek gibi alt başlıklara ayrılır. Priming, bir sözcüğü ya da nesneyi daha önceki karşılaşma sonucunda tespit etme, üretme ve sınıflandırma yeteneğidir. Buna göre; bir kişi bir nesneyle tanıştıktan sonra tanıştığını bilinçli olarak hatırlamasa bile ikinci karşılaşmasında o nesneyi daha hızlı tanır. Priming, büyük oranda neokortekste gerçekleşir. Prosedürel bellek, beceri ve alışkanlık belleği olarak ta bilinir ve nöral devreleri büyük oranda neostriatumda yer alır. Beceri ve alışkanlıklarımızla ilgili motor ve bilişsel yetenekler tekrarlarla ve kademeli olarak öğrenilir ve pekiştirilir. Prosedürel bellekteki bilgiler öğrenme sürecinin başında açık belleğe alınırken daha sonra davranışlar otonom hale geldikçe örtük bellekte depolanır. Asosiyatif bellek, uyaranlar arasındaki ilişkiye ait bilgilerin depolandığı örtük bellek türüdür. Klasik ve operant şartlanma olarak ikiye ayrılır. Klasik şartlanma, koşullu ve koşulsuz uyaranların birlikte verildiği durumlarda bir süre sonra koşullu uyaranın tek başına koşulsuz uyaran gibi cevap oluşturmasıdır. Pavlov'un köpeklerde yaptığı deneylerde zil çalması koşullu uyaran, köpeklere et vermesi ise koşulsuz (doğal) uyarandır. Bu çalışmada bir süre sonra et verilmeden sadece zil çalındığında da köpeğin salya akıtması klasik koşullanmaya örnektir. Operant koşullanma ise özgül bir uyarandan ziyade canlının rastgele davranışları sonucu gerçekleşen öğrenmedir. Canlılar belirli bir davranışından ötürü ortaya çıkan sonuç doğrultusunda o davranışı öğrenir. Eğer ortaya çıkan sonuç olumlu ise canlının bu davranışa olan eğilimi artar. Eğer olumsuz sonuçlar ortaya çıkıyorsa canlılar bu sonucu oluşturan davranıştan kaçınır. Asosiyatif bellekteki bilgiler sonucu ortaya çıkan emosyonel yanıtlarla ilgili nöral devreler amigdala tarafından yönetilirken, iskelet kaslarıyla gerçekleşen refleks yanıtların kontrolü serebellumdadır. Non-asosiyatif bellek, habituasyon (alışma) ve sensitizasyon (duyarlanma) sonucunda uyarıya verilen cevabın değişmesidir. Habituasyon, uyaranın tekrarlı bir şekilde verildiği durumda devam eden uyarılara verilen yanıtların gittikçe azalmasıdır. Sensitizasyon ise tekrarlayan uyarılara karşı organizmanın duyarlılığının ve uyarılabilirliğinin artmasıdır (37, 42, 43, 44).

2.3.2 Bellek Oluşumunda Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar

2.3.2.1 Habitüasyon (Alışma)

Habituasyon, yeni bir uyaranın tekrarlı bir şekilde uygulanması durumunda ortaya çıkan yanıtın giderek azalmasıdır. Alışmanın moleküler temelleri Eric Kandel tarafından aplysia modelinde geri çekme refleksi ile incelenmiştir. Aplysia, atıklarını atmak için sifon isminde bir açıklık kullanır ve bunu geri çekmek için defansif reflekse sahiptir. Sifona verilen uyarı hayvanın hem sifonda geri çekilme refleksine neden olur. Tekrarlı zararsız uyarılar verilmesi durumunda bu reflekste habitüasyon görülür. Duyusal nöronlar uyarıldıklarında sinaptik aralığa salgıladıkları glutamat ile hem internöronlar hem de motor nöronlarda EPSP'ye neden olurlar. EPSP'ler motor nöronlar üzerinde oluşturdukları sumasyona ile solungacın geri çekilmesine neden olur. Eğer stimulus tekrarlanırsa presinaptik nöronda Ca+2 kanalları inaktive olur ve glutamat salınımı azalır. Bu durum nedeniyle oluşan EPSP'ler azalır ve oluşan cevapta azalma olur (44, 45).

2.3.2.2 Sensitizasyon (Duyarlanma)

Duyarlanma, alışmada görülen zararsız uyarıların tekrarlanması durumunda görülen nöral yolakların depresyonunun aksine güçlü ve zararlı olabilecek bir uyaranın tekrarlı bir şekilde verilmesiyle uyarana duyarlılığın artması durumudur. Sensitizasyonun gerçekleşebilmesi için bir internöron gereklidir. Bu serotonerjik ara nöronlar, duyusal nöronlarla pek çok noktada sinaps yaparlar. Gelen uyarıya bağlı olarak internöronlardan salınan serotonin, G proteinine bağlanır ve adenilat siklazı siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşturmak için aktive eder. cAMP artışı, cAMP bağımlı protein kinaz A (PKA)'yı aktive eder. Serotonin bunun dışında fosfolipaz C'yi de aktive eder. Fosfolipaz C de protein kinaz C (PKC)'yi aktive etmektedir. PKA ve PKC aracılığıyla protein fosforilasyonu duysal nöronlardan nörotransmitter salınması artar. PKA, K^+ kanallarını fosforile ederek bu kanalların kapanmasına ve aksiyon potansiyelinin devam etmesine neden olur. Bu şekilde voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarıyla hücre içerisine Ca^{+2} akışını arttırarak salınan transmitter miktarını artırmaktadır. Buna presinaptik fasilitasyon (kolaylaştırma) denir ve birkaç dakika sürer ancak tekrarlı kolaylaştırıcı uyarı verilmesi bağlantıda günler süren bir güçlenmeye neden olur. Presinaptik fasilitasyon kısa dönemde

yeni protein sentezi gerektirmeyen sinaptik bir modülasyondur. Ancak uyarıların tekrarlı ve uzun süre sürdüğü durumlarda presinaptik fasilitasyon, yeni protein sentezi ve gen ekspresyonundaki değişiklerle uzun dönemli bellekte yer edinir (46,47).

2.3.2.3 Uzun Süreli Güçlenme (Long Term Potentiation=LTP)

Hipokampüs, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe aktarılmasında en önemli merkezlerden biridir. Hipokampüste kısa süreli ve yüksek frekanslı uyarılar, uzun süreli güçlenme (LTP) sağlarlar. LTP oluşturabilen uyarılar, eksitatörik ve yüksek frekanslı olmalıdır (29).

İnsan vücudunda nöronlar birbirleriyle sinapslar aracılığıyla bağlantı kurarlar. Nöronlar aralarındaki sinaptik bağlantılarla; bilgiyi işleme, aktarma ve depolama gibi birçok işlevin gerçekleşmesini sağlarlar. Bilgi işleme yöntemine bağlı olarak sinapslar, elektriksel ve kimyasal olmak üzere ikiye ayrılırlar. Elektriksel sinapslar, hücreler arasında bulunan protein yapıdaki tübüllerden elektriksel iletinin doğrudan geçtiği sinapslardır. Kimyasal sinapslar ise nöronlar arasında bulunan sinaptik boşluğa salınan eksitatör veya inhibitor özellikte nörotransmitterler aracılığıyla olan sinapstır. Eksitatör özellikteki nörotransmitterler arasında; glutamat, aspartat, norepinefrin ve epinefrin sayılabilir. İnhibitör özellikte nörotransmitterler arasında ise GABA ve glisin bulunmaktadır. Glutamat, merkezi sinir sistemindeki en yaygın eksisatör nörotransmitterdir. Glutamat reseptörlerinin hem iyonotropik hem metabotropik nitelikte reseptörleri bulunmaktadır. Metabotropik glutamat reseptörleri, G-protein kenetli reseptörlerdir. İyonotropik glutamat reseptörleri ise ligand kapılı iyon kanallarıdır ve AMPA, NMDA, kâinat reseptörleri olarak alt birimlere ayrılır. Öğrenme ve bellek süreçlerinde LTP'nin gerçekleşebilmesi eksitatör özellikte nörotransmitterlerden olan glutamat ve onun iyonotrofik reseptörlerine bağlıdır (48, 49, 50, 51).

LTP, protein sentezinden bağımsız sinaptik modülasyonla gerçekleşen erken dönem LTP ile gen modülasyonu ve yeni protein sentezi gerektiren geç dönem LTP olarak fazlara ayrılmaktadır. Hipokampüsün CA3 ve CA1 bölgeleri arasında bulunan sinaptik aralığa CA3 bölgesindeki presinaptik hücreden salınan glutamat, CA1 bölgesinde bulunan postsinaptik hücrenin sinaptik membranındaki NMDA ve AMPA reseptörlerini uyarır.

Başlangıçta NMDA aktivasyonu magnezyum blokajı nedeniyle membran potansiyelinde değişiklik oluşturmamaktadır. AMPA reseptörlerinin uyarılması eğer bir aksiyon potansiyeli oluşturursa NMDA reseptörleri üzerindeki voltaj bağımlı magnezyum blokajını kaldırır. NMDA reseptörleri, AMPA reseptörlerine göre Ca2+'ye çok daha fazla geçirgendir. NMDA aktivasyonu hücre içi Ca2+ artışı ile Ca2+/kalmodulin yolağı üzerinden hem presinaptik hücreden glutamat salınımını arttırır hem de postsinaptik hücrede yanıtı arttırır. Bu etkilerini; kalmodulin bağımlı protein kinaz 2 (CaMKII), protein kinaz C (PKC), tirozin kinaz ve nitrik oksit sentaz (NOS) gibi enzimlerin aktivitesini arttırarak yapmaktadır. CaMKII, postsinaptik hücre membranındaki AMPA reseptör aktivitesini arttırmaktadır. PKC, endozomal AMPA reseptörlerini fosforilleyerek bu reseptörlerin postsinaptik membranda yerleşmesini sağlamaktadır. Artan NOS aktivitesine bağlı olarak seviyeleri artan nitrik oksit, membranlardan kolayca difüze olarak presinaptik hücreden glutamat salınımını arttırmaktadır. Bütün bu süreçler bir ile üç saat arasında sürmekte olup LTP'nin erken fazını oluşturmaktadır (29, 52, 53, 54).

LTP'nin geç dönem fazı ise 24 saatten uzun sürmekte olup gen ifadesinde değişiklik ve yeni protein sentezi gerektirmektedir. Erken LTP döneminde görülen değişikliklerin tekrarlı olması durumunda adenilat siklaz yolağı da etkinleşir. Bu yolak MAP kinaz üzerinden CREB1 dimerizasyonuna neden olur. Buna bağlı olarak, mRNA sentezi ve yeni birçok yapısal proteinin sentezi artar. Bu durum yeni sinaptik alanların oluşumu ve reseptör seviyelerindeki artışla birlikte geç dönem LTP'nin temelini oluşturmaktadır (29, 55, 56, 57).

2.3.2.4 Nörojenez

Erişkin dönemde nörojenez, serebral korteks subventriküler zonda ve hipokampüste dentat girusun eksitatörik granül hücrelerinde gösterilmiştir. Dentat girus, çevreden gelen bilgilerin ön işlemesinin yapılarak hipokampüse aktarıldığı ve hipokampal öğrenme açısından önemli görevleri olan bir bölgedir. Bu bölgedeki nörojenez baskılandığında hipokampal öğrenmede bozulmalar görülür. Dentat girustaki granül hücreleri, entorinal korteksten inhibitörik uyarılar alır ve yosunsu lifler aracılığıyla hipokampüsün CA3 bölgesine eksitatörik uyarılar yollar. Dentat girusta yeni oluşan

granül hücreleri; matür granül hücrelerinden, hipokampüsün CA3 bölgesinden ve entorinal korteksten gelen uyarıları alarak hipokampal nöral devrelere entegre olurlar. Bu entegrasyonun öğrenme ve bellek ile ilgili önemli görevleri olduğu düşünülmektedir (58, 59, 60).

2.3.2.5 Uzun Süreli Baskılanma (Long Term Depression=LTD)

Öğrenme ve bellek, canlılar açısından ömür boyu devam eden kognitif fonksiyonlardır. Öğrenme ve belleğin devamlılığının sağlanabilmesi sadece yeni sinaptik bağlantıların oluşmasına değil aynı zamanda daha önce oluşmuş sinaptik bağlantıların kaybına da bağlıdır. Uzun süreli baskılanma (LTD), oluşmuş sinaptik bağlantıların kaybında görülen en önemli mekanizmalardan birisidir (53).

Koşullu uyaranla indüklenen LTD homosinaptik, koşulsuz uyaranla indüklenen LTD heterosinaptik olarak kategorilendirilir. Bunlar da de novo ve LTP'yi takiben indüklenen (depotansiyalizasyon) olarak alt formlara ayrılır. LTD'nin bu farklı biçimleri, farklı moleküler mekanizmalar kullanırlar ve muhtemelen farklı işlevlere sahiptirler. LTD; uzun süreli düşük frekanslı uyarımlarla bazal sinaptik uyarımı depolarizasyonla eşleştirerek, uygun zamanlanmış geri yayılma aksiyon potansiyelleri veya uygun bir reseptör agonistinin uygulanmasıyla indüklenebilir (53, 61).

LTD, nörotransmitter olarak LTP gibi glutamat kullanır. LTD'de görev alan reseptörler; NMDA, AMPA, kâinat ve metabotropik glutamat reseptörleridir. LTD oluşabilmesi için LTP'nin aksine düşük frekanslı uyarılar gerekmektedir. Düşük frekanslı uyarılar postsinaptik hücredeki NMDA reseptörlerini kısmen aktive ettiğinden kalsiyum seviyeleri LTP'de olduğu kadar yükselmez. Postsinaptik hücrede artan kalsiyum seviyeleri belirli bir eşik değeri altında kaldığından Ca2+/kalmodulin yolağı aktifleşmez. Ancak aktifleşen kalsinörin AMPA reseptör etkinliğini azaltarak oluşan EPSP'lerin boyutlarını azaltmaktadır. LTD, hem presinaptik hem de postsinaptik bazı faktörleri etkileyerek sinaptik depresyon oluşturmaktadır. Bu sinaptik depresyonu temel olarak glutamat salınımını ve postsinaptik reseptör sayısını azaltarak yapmaktadır. Günümüzde LTD'nin sadece LTP için baskılayıcı bir mekanizma olduğu değil, öğrenme ve bellek ile ilgili olarak doğrudan rolü olduğu düşünülmektedir (61, 62).

2.3.3 Deney Hayvanlarında Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

2.3.3.1 Morris Su Labirenti Testi

Morris su labirenti, uzaysal veya yer öğrenimini değerlendirmek için bir yöntem olarak Richard Morris tarafından tasarlanmıştır. Richard Morris, temel prosedürleri 1984'te tanımladıktan sonra öğrenme ve bellek biçimlerini değerlendirmek için çeşitli ayrıntılar ve prosedürler ekledi. Ön eğitim gerektirmemesi, yüksek güvenirliği ve hipokampal spasyal bellek değerlendirmede geçerliliğinin kapsamlı kanıtları; Morris su labirenti testinin sık kullanılan bir kognitif fonksiyon testi olmasını sağlayan nedenlerdendir (63).

Morris su tankı, yaklaşık 60 cm yükseklikte ve 120 – 210 cm çapında yaklaşık yarısı su ile dolu açık daire şeklinde bir havuzdur. Gizli bir platform su yüzeyinin altına sabit bir yerde bulunur. Labirentin iki ana ekseni bulunur ve bu eksenler labirenti birbirine dik olarak ikiye bölerek hayali bir '+' oluşturur. Her eksenin sonunda dört ana nokta belirlenir: Kuzey (K), Güney (G), Doğu (D) ve Batı (W). S deneycinin konumunu, N deneycinin zıt konumunu, E deneycinin sağını ve W deneycinin solunu belirtir. Labirenti bu şekilde dört eşit kadrana ayrılır. Platform, kadranlardan birinin ortasına yerleştirilmiştir (63).

Spasyal öğrenme, en temel Morris su tankı testi prosedürüdür. Buna göre; hayvan, tankın çevresinde rastgele konumlardan başlatıldığında, hayvanın gizli platforma giden doğrudan bir yolda gezinmek için uzak ipuçlarını kullanmayı öğrenmesi beklenir. Öğrenme deneyleri, günde 5 deneme ile 4 gün boyunca gerçekleştirilir. Denemeler arasındaki aralık 10 saniyeden 15 dakikaya kadar değişebilir. Bir hayvan belirlenen süre içinde platformu bulamazsa genellikle yaklaşık 15 saniye boyunca alınır ve platforma yerleştirilir. Öğrenmenin sonunda referans belleği değerlendirmek için bir probe test yapılır. En yaygın olarak son öğrenme deneyi gününden 24 saat sonra yapılır. Probe testte platform tankın içinden alınır ve hayvanların öğrenme deneyleri sırasında platformun bulunduğu kadrandaki bulunma süreleri kaydedilir (63, 64).

Morris su labirenti testi, temel olarak uzamsal öğrenme ve referans bellek testidir. Çalışmalar hayvanların, havuz duvarından ayrılma açıları ve duvara olan mesafe gibi bazı ipuçlarını kullanarak görevi çözebileceğini göstermiştir. Morris su labirenti testinin, test

uygun kontrol prosedürleri ile yapılandırıldığında ve kullanıldığında hayvanların öğrenme ve bellek fonksiyonlarını değerlendirmede en önemli testlerden biri olduğu gösterilmiştir (63 ,64, 65).

2.3.3.2 Yeni Obje Tanıma Testi

Yeni obje tanıma testinde hayvanlar, yeni ya da tanıdık nesnelerin keşif süresindeki farklılıklar ile değerlendirilir. Uygulaması bir araştırma alanıyla sınırlı değildir. Öğrenme ve bellek, yeniliği tercih etme, farklı beyin bölgelerinin tanıma sürecindeki etkisi ve farklı ilaçların incelenmesi gibi çeşitli konuların çalışılabilmesini sağlar. Yeni obje tanıma testi, kemirgenlerin çevredeki yeni bir nesneyi tanıma yeteneklerini değerlendirir. Temel olarak deneyde olumlu veya olumsuz pekiştireç yoktur. Kemirgenler tarafından sergilenen yeni nesneler için doğal tercih değerlendirilir. Görev prosedürü üç aşamadan oluşur: alışma, tanıma ve test aşaması. Alışma aşamasında, her hayvanın nesnelerin yokluğunda açık alanı özgürce keşfetmesine izin verilir. Tanıma aşaması sırasında, birkaç dakika boyunca iki özdeş örnek nesneyi içeren açık alan arenasına tek bir hayvan yerleştirilir. Kemirgenler, nesneleri keşfetmeye zorlamayı önlemek için sırtları nesnelere dönük olarak karşı duvarın merkezine doğru serbest bırakılır. Test aşamasında ise hayvan, biri tanıma aşamasındaki obje ile aynı, diğeri yeni olan iki obje ile açık alana bırakılır. Hem alışma hem de test aşamasında, nesneler arenanın karşıt ve simetrik köşelerine yerleştirilir. Bu aşamaların süresi ve aşamalar arasında geçen zamanlar, çalışmanın içeriğine göre değişebilmektedir. Hayvanın tanıma aşamasında objeleri keşfetmek için harcadığı zaman, test aşamasında hayvanın her iki objeyi de keşfetmesi için harcadığı toplam süre ve test aşamasında yeni ve tanıdık nesneleri keşfetmek için harcanan zaman arasındaki fark kaydedilerek sonuçlar değerlendirilir (65, 66, 164).

2.3.3.3 Pasif Kaçınma Testi

Pasif kaçınma testi, kemirgenlerde korku aracılığıyla öğrenmeyi ve belleği değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Bu testte denekler, daha önce caydırıcı bir uyaranın (ayak şoku gibi) verildiği bir ortamdan kaçınmayı öğrenirler. Platform; aralarında bir kapı bulunan, aydınlık ve karanlık bölmelere bölünmüştür. Hayvan, kutunun aydınlık tarafına yerleştirilir ve hayvanın karanlık tarafa ne kadar sürede geçtiği ölçülür.

Karanlık odaya girdikten sonra, hayvan hafif (0,4–1,6 mA) bir ayak şoku alır ve kutudan çıkarılır. Tipik olarak 24 saatlik bir sürenin ardından hayvan tekrar aydınlık bölmeye yerleştirilir. Normal öğrenmeye ve belleğe sahip fareler, daha önce şoka maruz kaldıkları odaya girmekten kaçınırlar. Buna bağlı olarak hayvanın karanlık bölmeye geçişindeki gecikme süresi ölçülür. Bu davranış, normal olarak nötr bir ortam ile caydırıcı bir uyaran arasındaki ilişkiyi gerektirir ve hipokampal öğrenmeye bağlıdır (67).

2.3.3.4 Korku Koşullandırma Testi

Korku koşullandırma testi, kemirgenlerde korkuyu öğrenmeyi ve buna bağlı olarak belleği değerlendirmek için kullanılan davranışsal bir testtir. Bu test, transgenik ve nakavt farelerde korkuyu öğrenmenin ve belleğin nörobiyolojik mekanizmalarını anlamak için yaygın olarak kullanılmıştır. Nefes alma dışında tam hareketsizlik olarak tanımlanan donma davranışı, korkulu durumlarda kemirgenler tarafından verilen yaygın bir tepkidir. Bu davranışta hayvanlar bağlamsal ve işitsel bir ipucu ile elektrik ayak şokunun eşleşmesine maruz kaldıktan sonra korku üreten uyarana karşı, korkuyu öğrenmenin ve belleğin bir göstergesi olarak ölçülen donma davranışı göstererek tepki verirler. Bağlamsal/işitsel uyaran ve ayak şokunun tek bir eşleşmesinden sonra bile hayvanlar, bağlam veya işaretle karşı karşıya kaldıklarında uzun süreli donma sergilerler. Bu testte, donma davranışı korku belleğinin bir göstergesi olarak kullanılır (68).

2.3.3.5 Radyal Kollu Labirent Testi

Radyal kollu labirent, 1976'da Olton ve Samuelson tarafından sıçanlarda uzamsal öğrenme ve belleği ölçmek için tasarlandı. Orijinal labirent, tümü küçük dairesel bir merkezi platformdan yayılan sekiz eşit aralıklı koldan oluşur. Daha sonraki modifiye edilmiş versiyonlarda bu labirent en az 3 ve en fazla 48 kola kadar kullanılmıştır. Negatif pekiştirme (suya daldırma) kullanan Morris su labirenti testinin aksine radyal kollu labirent testi, görsel-uzaysal öğrenmeyi ve belleği test etmek için pozitif pekiştirici (yem) kullanır. Labirentin her kolunun sonunda bir yiyecek ödülü içeren veya içermeyen bir kap bulunur. Hayvanlar, öncelikle kollardan sadece bazılarının yiyecek içerdiğini fark edecek şekilde yaklaşık bir hafta boyunca eğitilir. Hayvan her bir kolun ucundaki yiyecek kabını kontrol ettikten sonra merkezi platforma geri alınır. Bu şekilde eğitim süreci

tamamlandıktan sonra deney aşamasına geçilir. Deney, hayvan tüm kollara girdiğinde veya bir zaman sınırı geçtiğinde sona erer. Radyal kollu labirent testinde hem çalışma hem de referans belleği test edilebilir. Yemsiz bir kola giriş, bir referans (uzun süreli) bellek hatasıdır. Yemli bir kola yeniden girişler ise çalışan (kısa süreli) bellek hatası olarak kabul edilir çünkü hayvan yiyeceği daha öne yemiştir ve kolun durumu, yemli durumdan yemsiz olarak değişmiştir. Deney sonunda hayvanın labirentte geçirdiği toplam süre, hatalı bir giriş yapana kadar girdiği toplam kol sayısı ve girilen toplam kol sayısı gibi veriler toplanarak analiz yapılır (69, 70).

2.4 Fiziksel Egzersiz

Enerji harcanmasına neden olan ve iskelet kasları tarafından meydana getirilen herhangi bir vücut hareketi, fiziksel aktivite olarak tanımlanır. Günlük yaşamda her türlü vücut hareketi fiziksel aktivite olarak tanımlanabilir. Egzersiz; planlı, yapılandırılmış, tekrarlayan ve amacı fiziksel kondisyonun iyileştirilmesi veya sürdürülmesi olan fiziksel aktivite olarak tanımlanmaktadır (71).

Egzersiz biçimleri sınıflandırılırken temel olarak aerobik ve anaerobik olmak üzere sınıflandırılır. Aerobik egzersiz, büyük kas gruplarının dahil olduğu ve bedenin istirahat halinde olduğundan daha fazla oksijen tüketmesine neden olan egzersizlerdir. Aerobik egzersizde beden; egzersizde kullanacağı ATP'yi üretmede oksijenin kullanıldığı metabolik yolları kullanmaktadır. Aerobik egzersizde temel amaç, kardiyovasküler dayanıklılığı artırmak olup; bu tip egzersize verilebilecek örnekler arasında koşma, bisiklete binme, yüzme, tempolu yürüyüş, ip atlama ve kürek çekme bulunmaktadır. Anaerobik egzersizde ise iskelet kasları kullanacağı enerjiyi oksijenin kullanılmadığı metabolik yolaklardan sağlamaktadır. Buna göre genel olarak yüksek şiddetli ve kısa süreli egzersizler anaerobik egzersiz olarak sınıflandırılmaktadır. Anaerobik egzersizde temel amaç; kas dayanıklılığını, kas gücünü ve kas kütlesini artırmaktır. Ağırlık kaldırma, sprint ve sıçrama egzersizleri anaerobik egzersiz örnekleridir (71, 72).

Günümüzde farklı egzersiz protokollerinin, sağlık üzerine etkileri ve bu etkilerini hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği önemli bir araştırma konusudur. Son yıllarda popülaritesi artan bir antrenman modeli olan HIIT (high intensity interval

training), araştırmacılar tarafından sıklıkla çalışılmakta olup MICT (moderate intensity continuous training) ile etkileri açısından karşılaştırılmaktadır. HIIT, yüksek şiddetli egzersizi düşük şiddetli egzersizin takip ettiği ve bunun setler halinde tekrarlandığı bir antrenman modelidir. Temel olarak anaerobik metabolizma aktif olsa da aerobik komponenti de olan bir modeldir. Hem kardiyovasküler aktivite hem de direnç antrenmanı ile ilgili egzersizleri içerebilen HIIT antrenmanların çeşitli biçimleri olmasına rağmen, HIIT modelinin temel özelliği olan maksimum eforun dinlenme periyotları ile devam etmesi onu temelde bir kardiyovasküler antrenman biçimi olan MICT modelinden farklı kılar. MICT, orta şiddetli egzersizin devamlı olarak uzun periyotlar boyunca yapıldığı aerobik egzersizlerden oluşan bir antrenman modelidir ve temelde kardiyovasküler dayanıklılığın artışı hedeflenmektedir. HIIT ise hem kardiyovasküler dayanıklılık hem de kas gücü artışı hedeflenen bir antrenman modelidir (74, 75).

2.4.1 Egzersizin Sağlık ve Performans Üzerindeki Etkileri

Günümüzde kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite ve kanser gibi hastalıklar tüm dünya genelinde tüm ölümlerin %70'inden fazlasıyla ilişkilidir. Bu hastalıklar büyük oranda ortaya çıkmadan önlenebilir hastalıklardır. Sağlıksız beslenme, tütün ve alkol kullanımı gibi düşük fiziksel aktivite de bu hastalıkların gelişimi açısından çok önemli bir risk faktörüdür. Sadece hareketsiz davranışa atfedilen hastalıkların maliyetinin dünya genelinde yılda yaklaşık 54 milyar dolar olduğu tahmin ediliyor. Düzenli fiziksel aktivite; fiziksel performansı iyileştirmede, fiziksel ve zihinsel sağlığın iyileştirilmesinde ve kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon gibi hastalıkların önlenmesinde etkili bir yaşam tarzı değişikliğidir. İlaç tedavisinin aksine fiziksel egzersizin olumsuz bir yan etkisi yoktur. Ayrıca fiziksel egzersiz maliyeti açısından etkin ve aynı anda birçok sağlık sorununun hedeflenebildiği bir yaklaşımdır (76, 77).

Egzersizin sağlık üzerindeki etkisinin büyüklüğü; egzersizin türü, sıklığı, süresi ve yoğunluğu ile yakından ilişkilidir (78). Çok sayıda büyük kas grubunun aktif olduğu, yoğun ve uzun süreli egzersizlerde; enerji harcaması daha yüksek olur ve egzersizin etkileri artar (79).

2.4.1.1 Egzersizin Akut Etkileri

İskelet kasının kullanabileceği tek enerji kaynağı, adenozin trifosfatta (ATP) depolanan enerjidir. ATP'nin adenozin difosfat (ADP) ve fosfata hidrolizi kas kasılmaları için kullanılan enerjiyi serbest bırakır (80). Kaslarda sınırlı miktarda ATP bulunduğundan, vücut bu ADP'yi, ATP'nin yeniden sentezinde kullanır. ATP sentezi enerji gerektirir ve bu enerji normalde fosfokreatin yıkımı, anaerobik glikoliz, aerobik glikoliz ve yağ oksidasyonu ile sağlanır (81). Kasta, bu enerji substratları sınırlı miktarlarda bulunur. Bu nedenle uzun süreli egzersiz sırasında enerji substratlarının çalışan kaslara taşınması gerekir. Ek olarak kaslar, akciğerlerden taşınması gereken oksijene de ihtiyaç duyar. Benzer şekilde, enerji substratı parçalanmasının yan ürünleri (karbon dioksit veya laktat gibi) kastan uzaklaştırılmalıdır (82). Egzersiz sırasında iskelet kasındaki artan bu ihtiyaçlar nedeniyle kastaki kan akımında artış olur (83). Kardiyak debi ve kalp hızında artış olur. Kan akışındaki bu artışla eş zamanlı olarak, yüksek solunum gaz difüzyonu sağlamak için solunum hızı ve derinliği de artar. Sağlıklı yetişkinlerde dakikada yaklaşık 6 L olan dinlenme değerleriyle karşılaştırıldığında, yorucu egzersiz sırasında ventilasyon dakikada yaklaşık 100 L'ye kadar yükselebilir (84).

2.4.1.2 Egzersizin Performans Üzerine Etkileri

Egzersiz performansıyla ilgili en önemli parametrelerden birisi dayanıklılıktır. Dayanıklılık, bir fiziksel aktiviteyi uzun bir süre boyunca yapabilmeyi ifade eder. Dayanıklılığın en önemli göstergelerinden birisi VO_2max değeridir. Bu değer, maksimum performansta vücut ağırlığına göre kilogram başına bir dakikada tüketilebilecek maksimum oksijen hacmidir (85). Uzamış egzersizlerde gerekli enerji temel olarak aerobik metabolizma üzerinden sağlanır. Bu nedenle iskelet kasında yeterli karbonhidrat ve yağ oksidasyonu gerçekleşebilmesi için iskelet kasına yeterli miktarda oksijen ulaşması gerektiği gibi aynı zamanda iskelet kasında yeterli oksijen kullanabilme kapasitesi olmalıdır. Bu iki faktör aerobik egzersizde dayanıklılık ile ilgili temel sınırlayıcı faktörlerdir (85, 86). Egzersizde iskelet kasına oksijen taşınmasıyla ilgili olarak temel belirleyici unsurlar; kardiyak output ve kırmızı kan hücrelerinin oksijen taşıma kapasitesidir (87). İskelet kasına ulaşan oksijenin iskelet kasında etkin bir şekilde

kullanılabilmesi de dayanıklılık üzerinde etkilidir. İskelet kasının kapiller dansitesi ve kastaki kan akımı, kasa ulaşan oksijenin etkin bir şekilde kullanılmasında önemlidir. Dayanıklılık antrenmanlarının kapiller dansiteyi arttırdığını ve kapiller dansiteyle VO_2max değeri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (88, 89). İskelet kasının mitokondriyal içeriği de dayanıklılık üzerinde önemli bir parametredir. Dayanıklılık antrenmanıyla mitokondriyal fonksiyonda artış görülür (90).

Dayanıklılık performansının geliştirilmesinde birden fazla yol vardır. Bu konudaki geleneksel yaklaşım; en az 30 dakika süren, VO_2max %50-60 şiddetindeki egzersizlerden oluşan MICT programlarıyla kardiyovasküler dayanıklılık ve VO_2max değerlerinde artış sağlanması şeklindedir (91). Bu geleneksel yaklaşım dışında son yıllarda popülaritesi artan HIIT modeli de kardiyovasküler dayanıklılığın iyileştirilmesinde etkindir. HIIT, aktif veya pasif dinlenme periyotları ile genellikle maksimum kalp atış hızının %80'inden fazlasında yüksek yoğunluklu egzersiz periyotlarının setler halinde birleştirildiği bir antrenman modeli olarak tanımlanabilir. Çalışma aralıklarının süresi 20 s kadar kısa olabilir ve özellikle yorucu HIIT formlarında 10 s kadar kısa dinlenme aralıkları ile birleştirilebilir (92). HIIT modelinin hem etkili hem de verimli bir dayanıklılık antrenmanı türü olduğu belirlendikten sonra, araştırmacılar HIIT ve MICT modellerini karşılaştırmaya başladılar. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda; HIIT modelinin esas olarak atım hacminde ve mitokondriyal işlevde artışa yol açma eğiliminde olduğu, buna karşın MICT modelinde ise tipik olarak iskelet kası kapiller dansitesi üzerindeki olumlu etkinin daha fazla olduğu görülmektedir (94, 95, 96). VO_2max ve dayanıklılık performansındaki gelişmeler açısından; HIIT modelinin en az MICT kadar etkili olduğu gösterilmiştir (97, 98).

Maksimum kas kuvveti, genellikle bir kişinin belirli bir kas grubuyla uygulayabileceği maksimum kuvvet olan maksimum istemli kontraksiyon (MİK) kavramıyla tanımlanır. MİK; tipik olarak statik bir pozisyonda ve tanımlanmış eklem açılarında test edilir çünkü kasların kuvvet çıktıları uzunluklarına bağlı olarak değişir. Örneğin; diz ekstansiyonu için MİK, genellikle diz ekstansörlerinde en yüksek kuvvet çıktısı elde edilen 60-70° diz açısında değerlendirilir (99). MİK değeri esas olarak kas

kütlesine, hacmine ve kesit alanına bağlıdır (100). Geleneksel kuvvet antrenmanı, ağır direnç egzersizlerinden yani dambıl veya halter gibi ağırlıkların hareket ettirilmesinden veya örneğin elastik kayışlar tarafından sağlanan bir dirence karşı yapılan egzersizlerden oluşur. Kas kuvvetinin gelişiminde, esas olarak iki yaklaşım bulunmaktadır. Birincisi, kas kütlesini artırmak için özellikle vücut geliştiriciler tarafından sıklıkla kullanılan bir yöntem olan hipertrofi antrenmanı olarak bilinir. İkincisi ise maksimum kuvveti artırmaya yönelik yapılan antrenmanlardır (102).

2.4.1.3 Egzersizin Sağlık Üzerine Etkileri

Dünya çapındaki tüm ölümlerin yaklaşık %70'inden, bulaşıcı olmayan hastalıklar sorumludur ve kardiyovasküler hastalıklar bu ölümlerin %44'ünden sorumludur. Bu da kardiyovasküler hastalıkların dünya genelindeki tüm ölümlerin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu anlamına gelmektedir (76). Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri arasında yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol, tütün kullanımı, diyabet, aşırı alkol tüketimi, obezite ve yetersiz fiziksel aktivite yer alır (103). Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde genel olarak dayanıklılık antrenmanları direnç antrenmanlarına oranla daha etkin bir yaklaşımdır (104). American College of Sports Medicine (ACSM), kardiyovasküler hastalıklar için haftada beş veya daha fazla gün, seans başına 30-60 dakikalık orta yoğunlukta aerobik egzersiz veya seans başına 20-60 dakikalık üç veya daha fazla şiddetli yoğunlukta egzersiz seansı önermektedir (105). Kardiyak rehabilitasyon programlarında genel olarak MICT modeli tercih edilmektedir. Ancak son yıllardaki çalışmalar, HIIT gibi yüksek şiddetli egzersiz içeren antrenman modellerinin de kardiyak rehabilitasyon programlarında etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir (106, 107).

Obezite (BMI 30 veya daha fazla), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri, yüksek serum trigliserit seviyesi ve düşük serum HDL kriterlerinden en az üçünün bulunduğu durumlarda tanısı konan metabolik sendrom; özellikle sedanter toplumlarda çok yaygın olarak görülen bir tablodur (108). Düzenli aerobik egzersiz; vücut kütle indeksinin azaltılmasındaki, insülin direncinin azaltılmasındaki, kan basıncının düzenlenmesindeki ve lipit profilini iyileştirmedeki olumlu etkileri nedeniyle metabolik sendromun

tedavisinde etkin bir yaklaşımdır (109). Orta yoğunlukta egzersiz bu konuda etkili olsa da bazı çalışmalar yüksek şiddetli egzersizlerin daha da iyi sonuçlar verebileceğini göstermektedir (110, 111, 112). Sonuç olarak metabolik sendrom ile ilgili parametrelerin iyileştirilmesinde düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı bir diyet ile birleştirildiğinde çok etkili bir yaklaşımdır (113).

Kas iskelet sistemi hastalıklarıyla ilgili olarak, normalde yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan ancak aynı zamanda düzenli egzersiz eksikliğiyle bağlantılı görünen bulgular temel olarak sarkopeni ve osteopenidir. Sporcular üzerinde yapılan çalışmalar göstermektedir ki hayat boyu düzenli fiziksel aktivite yapanlarda yaşlılıkta kas kuvveti, kas gücü ve kemik mineral dansitesi yüksek seviyelerini korumaktadır (114, 115, 116). Egzersiz programlarının yaşlılıkta fiziksel performansı önemli ölçüde artırabildiğini gösteren çok sayıda antrenman çalışması vardır (117, 118, 119). Kas kütlesini, kuvvetini ve gücünü artıran antrenman programları açısından, yaşlılarda genel popülasyon için geçerli olan aynı ilkeler geçerlidir. Birçok çalışma, yaşlılarda antrenmana bağlı performans iyileşmelerinin genellikle genç ve orta yaşlı popülasyonlarda gözlemlenen gelişmelerle yakın olduğunu göstermiştir (120, 121). Egzersizin kemik mineral dansitesi üzerindeki etkileri inceleyen çalışmalarda koşma ve atlama gibi egzersizler yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilendirilirken, yüzme veya bisiklet gibi egzersizlerin kemik mineral dansitesi üzerinde etkisi gösterilememiştir. Buna ek olarak direnç egzersizlerinin dayanıklılık egzersizlerine oranla kemik mineral dansitesini daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (122, 123).

Depresyon günümüzde en sık görülen psikolojik bozukluktur. Majör depresif bozukluk; yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler, uyku bozuklukları, yorgunluk, intihar düşünceleri veya konsantrasyon bozukluğu gibi birkaç ek semptomun eşlik ettiği depresif duygudurum veya iki hafta veya daha uzun süre aktivitelere ilgi kaybı ile karakterize klinik bir tablodur (124). Fiziksel aktivitenin depresyon riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna göre düzenli fiziksel aktivite depresyonu karşı korunmada etkin bir yaklaşımdır (125, 126). Hafif ila orta dereceli depresyon için egzersizin etkisi; muhtemelen beden imajı, sorunlarla başa çıkma yeteneği, öz yeterlilik ve yaşam kalitesi

üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle antidepresan ilaçlar ve psikoterapi kadar faydalı olabilmektedir. Şiddetli depresyon formlarına bakıldığında ise egzersiz, ilaç veya terapiye ek olarak tavsiye edilir (127, 128). Tedavi etkilerine ek olarak, ilaç tedavisine kıyasla egzersiz ile nüks oranlarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (129). Depresyon tedavisinde hem dayanıklılık egzersizlerinin hem de direnç egzersizlerinin benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiştir (130).

2.4.1.4 Egzersizin Kognitif Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri

Günümüzde yaşam süresinin ve yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak demans ve diğer bilişsel bozuklukların prevalansının da kademeli olarak artması beklenmektedir. Normal yaşlanmaya beyin yapısı, işlevindeki değişiklikler ve buna bağlı kognitif değişiklikler eşlik eder. Epidemiyolojik çalışmalar, daha yüksek düzeyde fiziksel aktivite sürdüren yaşlı erişkinlerde kognitif bozukluk ve demans riskinin azaldığını göstermektedir. Fiziksel egzersiz, fiziksel işlevin ve fizyolojik sağlığın korunmasında gerekli olduğu gibi, beyin sağlığının ve kognitif performansın korunmasında da son derece önemlidir (131).

İnsan beyninde yaşamın üçüncü on yılında atrofi görülmeye başlar (132). Yürütücü işlevlerdeki yaşa bağlı değişiklikler arasında; dikkat eksikliği, günlük yaşamsal faaliyetlerde zorlanma, uyarana karşı tepki sürelerinde uzama ve bilgi işleme hızında azalma gibi durumlar bulunmaktadır. Ayrıca okunanı anlama ve işleme gibi fonksiyonlar da yaşlanma ile birlikte zayıflayan çalışma belleğine bağlıdır (133). Ancak bu gibi bulguların görüldüğü hafif veya orta şiddetli kognitif fonksiyon kayıplarında beyinde atrofi hafif şiddetli olabilirken şiddetli kognitif fonksiyon kayıpları görülen Alzheimer hastalığı gibi durumlarda kısa ve uzun süreli bellek oluşumundaki temel yapılardan biri olan hipokampüste atrofi belirgindir (134, 135). Yaşa bağlı veya hastalıkla ilişkili beyin atrofisi görülen bölgelerin, orta düzeyde aerobik egzersize yanıt olarak yapı ve işlevlerinde değişiklikler görülmüştür. Bu da fiziksel egzersizin beyin sağlığını iyileştirebileceğini ve kognitif performansta iyileşmelere aracılık edebileceğini düşündürmektedir (136, 137).

Egzersizin beyin yapıları üzerindeki koruyucu ve nöroplastisite etkilerinden muhtemelen birçok fizyolojik mekanizma sorumludur. Birçok kardiyovasküler risk faktörü, kognitif performans ve kognitif gerileme riski ile ilişkilidir. Bu nedenle egzersizin sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkilerindeki mekanizmalardan birisinin egzersizle azalan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (138). Egzersiz aracılı koruyucu etkiler arasındaki diğer mekanizmalar; egzersizle beyinde artan nörotrofin seviyeleri, artan vaskülarizasyon, sinaptogenezde artış ve hatalı katlanmış protein birikiminde azalma olarak sayılabilir (139, 140).

BDNF, NGF ve IGF-1 gibi nörotrofinlerin, hipokampüs dahil olmak üzere beynin bazı bölgelerinde plastisiteyi kolaylaştırdığı ve nörovasküler yapıyı arttırdığı gösterilmiştir (141). Düzenli egzersizin, beyindeki kognitif işlevler üzerindeki olumlu etkilerinin bu nörotrofinlerin beyindeki seviyelerini artırarak yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (142, 143). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), nöronal büyümeyi ve farklılaşmayı destekleyen bir nörotrofindir. 6 aylık orta ila yüksek seviyelerde direnç egzersizinden sonra yaşlı erişkinlerde artan IGF-1 serum seviyeleri bildirilmiştir (144). Yetişkin beynindeki nöronların büyümesinde ve hayatta kalmasını düzenlemede önemli rol oynadığı bilinen BDNF, kısa süreli veya uzun süreli aerobik egzersiz yapan genç yetişkinlerin kanında artış gösterir. 3 aylık dayanıklılık antrenmanı yapan deneklerde, dinlenme BDNF seviyeleri yaklaşık dört kat artmıştır (142, 143).

Özetle, kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasına katkıda bulunan fiziksel egzersiz, beyin sağlığının göstergeleri ve gelişmiş kognitif performans ile pozitif olarak ilişkilidir. Fiziksel egzersiz, anormal protein birikimini etkileyerek, nörotrofinleri artırarak, serebral kan akışını iyileştirerek ve sistemik inflamasyonu azaltarak yaşlanma ve nörodejeneratif hastalık ile ilişkili dejeneratif beyin değişikliklerine karşı koruma sağlayabilir (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Araştırmanın tipi deneyseldir.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Eylül 2021 – Haziran 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Deneylerin tamamı, Aralık 2022 – Ocak 2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırma Planı ve Takvimi

Projenin planlanması	Eylül 2021 – Ekim 2021
Etik kurul onayı	Ekim 2021- Kasım 2021
BAP sistemine giriş ve onay	Aralık 2021 – Mart 2022
Gerekli malzemelerin temini	Mart 2022 – Kasım 2022
Deneylerin uygulanması	Aralık 2022 – Ocak 2023
Biyokimyasal ölçümler	Ocak 2023 – Şubat 2023
Verilerin değerlendirilmesi ve istatistiksel analizleri	Ocak 2023 – Şubat 2023
Tez yazımı ve sunumu	Mart 2023 – Nisan 2023
Makale yazımı	Mayıs 2023 – Haziran 2023

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma deney hayvanları ile yapılmıştır. Bu nedenle, araştırmanın evreni ve örneklemi yoktur.

3.4 Çalışma Materyali

Bu çalışmada 35 adet 6 haftalık erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Bütün hayvanlar; 24±1°C oda sıcaklığı oluşturulan, 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü bulunan, kafeslerde 3-4 denek bulunan, standart pelet yemlerine ve suya serbest şekilde ulaşabilecekleri bir ortamda bulundurulmuştur. Deneylerin yapılabilmesi amacıyla 5 deney grubu oluşturulmuştur. Grupları oluşturmak için denek seçimi, 35 hayvan arasından rastgele yapılmıştır. Kafeslere ayrılan bu sıçanların birbirlerine alışmaları için 14 gün

beklenmiştir. Bu 14 gün boyunca her sıçan her gün beş dakika ele alınmıştır (handling). Gruptaki deneklerin ağırlıkları her hafta ölçülerek takip edilmiştir. İçme suları günlük olarak takip edilmiş olup her grubun günlük su içme miktarları kaydedilmiştir.

3.5 Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişkenler:

1.Deney hayvanlarındaki öğrenme ve bellek performansı

2.Deneklerin beyin dokularındaki BDNF, amiloid beta 1-42 ve TNFα ölçümleri

3.Deney hayvanlarının serumunda T3 ve TSH ölçümleri

Bağımsız değişkenler:

1.İçme suyuyla PTU uygulaması

2.Yüksek şiddetli aralıklı antrenman uygulaması

3.İntraperitoneal T3 uygulaması

3.6 Veri Toplama Araçları

3.6.1 Çalışma Grupları

Araştırmadaki deneylerin uygulanabilmesi için, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 24/11/2021 tarihinde 65/2021 protokol numarasıyla etik açıdan uygundur onayı alınmıştır. Araştırma, Sprague Dawley erkek sıçanlar kullanılarak yapılmış olup sıçanlar aşağıda belirtildiği şekilde 5 grupta incelenmiştir. Şekil 1'de belirtildiği şekilde deney toplam 7 hafta sürmüştür.

Gruplar:

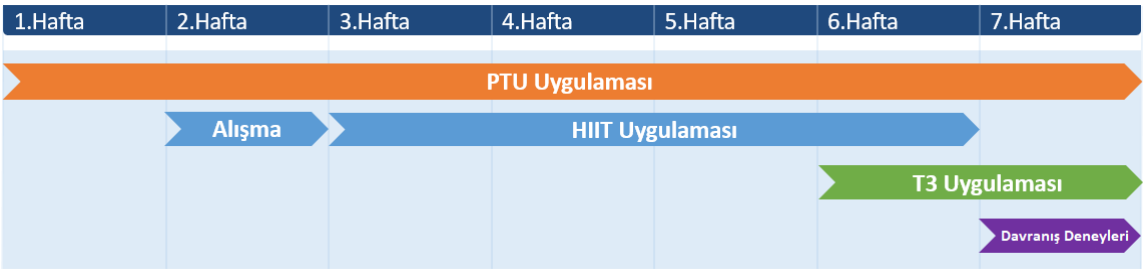
Grup 1. Kontrol grubu (n=7)

Grup 2. PTU grubu (n=7)

Grup 3. PTU+T3 grubu (n=7)

Grup 4. PTU+HIIT grubu (n=7)

Grup 5. PTU+T3+HIIT grubu (n=7)



Şekil 1. Deneylerin zaman çizelgesi

3.6.2 PTU Uygulaması

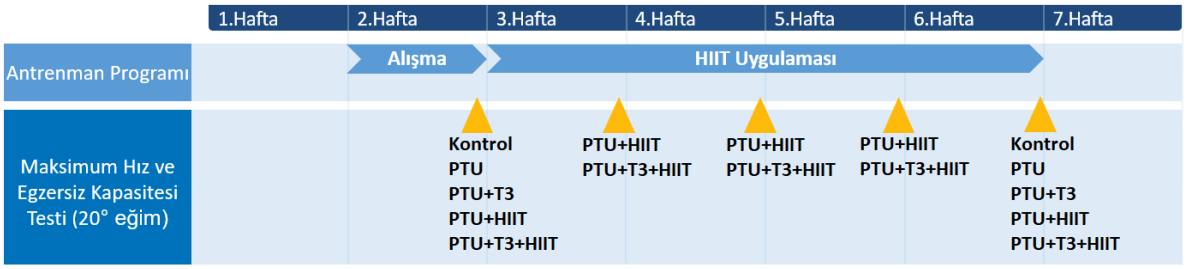
Hipotiroidi modeli oluşturmak için kontrol grubu hariç bütün gruplara 7 hafta boyunca içme sularına karıştırılmak üzere %0,05 6-propyl-2-thiouracil (Bldpharm, BD3813) kullanılmıştır. Bütün gruplar için her gün içilen miktarlar kaydedilmiştir (26).

3.6.3 T3 Uygulaması

PTU uygulamasının son iki haftası boyunca her gün PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT grubuna intraperitoneal olarak T3 (Cayman, Item No.16028), 150 µg/kg dozunda uygulanmıştır. Diğer gruplara intraperitoneal olarak serum fizyolojik uygulanmıştır (26).

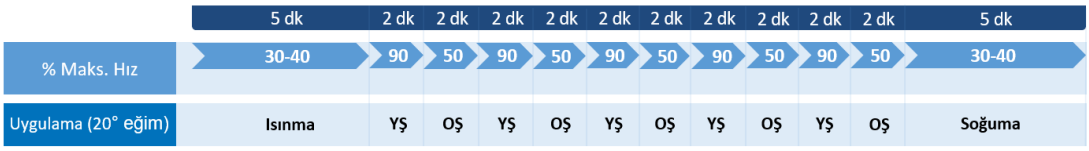
3.6.4 Yüksek Şiddetli Aralıklı Antrenman (HIIT) Uygulaması

Literatürde deney hayvanlarında uygulanan HIIT protokollerine göre uygulama başlamadan önce bir hafta boyunca 5 gün süreyle bütün hayvanlara koşu bandı (May time 0804 Animal treadmill) tanıtılmıştır. Buna göre; kontrol, PTU ve PTU+T3 grupları koşu bandı kapalıyken 10 dk koşu bandı içinde tutulmuştur. PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT grupları ise 10 m/dk hızda 10 dk koşturulmuştur. Alıştırma sürecinin ardından her hafta başında HIIT uygulanacak gruplardaki hayvanların maksimum hız ve egzersiz kapasitesi ölçümü yapılmıştır. Ayrıca çalışmanın 2.haftasının ve 6.haftasının sonunda tüm grupların maksimum hız ve egzersiz kapasitesi ölçümleri yapılmıştır (Şekil 2). Maksimum hız ve egzersiz kapasitesi testinde; 20 derecelik eğimde 6 m/dk hızda 5 dk ısınma sürecinin ardından her 2 dakikada hız 2 m/dk arttırılmıştır. Hayvan, elektrik ızgarada 5 saniyeden uzun süre kalmasına rağmen koşmaya devam etmeyene kadar bu süreç devam ettirilmiştir. Hayvanın koşabildiği son hız maksimum hız olarak belirlenmiştir. Bu testte katedilen mesafeler hayvanların egzersiz kapasiteleri olarak değerlendirilmiştir (27).



Şekil 2. Maksimum hız testi uygulamasının zaman çizelgesi

2. haftanın sonundaki ilk ölçümlerden sonra Şekil 3'te gösterildiği üzere 4 haftalık haftada 5 gün HIIT uygulaması başlamıştır. PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT gruplarındaki hayvanlar öncelikle 20 derecelik eğimde 5 dk boyunca maksimum hızın %30-40'ı seviyesinde koşturularak ısınma süreci tamamlanmıştır. Daha sonra 2 dk maksimum hızın %90'ı hızda koşturulup 2 dk maksimum hızın %50'si hızda aktif dinlendirme yapılmıştır. Bu işlem 5 kere tekrarlanmıştır. Daha sonra 5 dk maksimum hızın %30-40'ı seviyesinde koşturularak hayvanlar soğutulmuştur ve egzersiz toplamda 30 dk'da tamamlanmıştır (28).



Şekil 3. HIIT uygulaması (YŞ: Yüksek şiddetli, OŞ: Orta şiddetli)

3.6.5 Açık Alan Testi

Açık alan testi için kare şeklinde 1 metrekarelik bir alan kullanılmıştır. Bu alan 35 lüks gücünde bir lamba ile aydınlatılmıştır. Denek bu açık alanın merkezine konulmuş ve 5 dk süren test boyunca alan içindeki davranışları kamera ile kaydedilmiştir. Deney düzeneği her testten sonra %70'lik alkol solüsyonu ile temizlenmiştir. Bu testte 16 kareye ayrılan zeminin; 12 karesi (%75) kenar alanı ve 4 karesi (%25) merkez alanı oluşturmaktadır. Hayvanların alan içerisinde gezindikleri toplam mesafe, orta ile kenar

alanlarda bulunma süreleri, orta ile kenar alanlara toplam giriş sayıları Noldus Ethovision XT yazılımı aracılığıyla kaydedilmiştir (162).

3.6.6 Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi için kullanılan platformun yüksekliği 50 cm'dir. Bu deney düzeneği, merkezde yatay düzlemde 10x10 cm'lik kare şeklinde bir alan ile bu alanın kenarlarından uzanan 50 cm uzunluğa ve 10 cm genişliğe sahip, 1 cm yüksekliğe sahip kenarlığı bulunan açık iki koldan ve 50 cm uzunluğa ve 10 cm genişliğe sahip, 50 cm yüksekliği bulunan duvarları olan kapalı iki koldan oluşmaktadır. Denek, açık kollardan birine bakacak şekilde merkez platformun ortasına bırakılmıştır ve 5 dakika süresince kamera ile izlenmiştir. Kollara olan toplam giriş sayıları ve kollarda geçirilen toplam süreler Noldus Ethovision XT yazılımı aracılığıyla kaydedilmiştir (165).

3.6.7 Yeni Obje Tanıma Testi

Bu test için 50 x 50 x 35 cm ölçülerinde etrafı kapalı, üstü açık siyah renkli bir düzenek kullanılmıştır. Sıçanlar test başlamadan önceki gün 3 dakika süre ile düzenekte vakit geçirerek düzeneğe alışması sağlanmıştır. Alışma aşamasından 24 saat sonra, birbirinin aynısı olan iki nesne düzeneğin arka sağ ve arka sol köşelerine konularak testler yapılmıştır. Testlerde sıçanlar yüzü karşı duvara bakacak şekilde düzeneğe bırakılıp 3 dakika platformda tutulmuştur. 1 saat sonra nesnelerden birisi farklı bir nesne ile değiştirilmiş ve sıçan 3 dakika süre ile yüzü karşı duvara bakacak şekilde düzeneğe bırakılmıştır. Sıçanın eski ve yeni nesneyi inceleme zamanları kayıt edilmiştir (66, 164).

3.6.8 Morris Yüzme Testi

Morris su tankı; çapı 140 cm olan, derinliği ve yerden yüksekliği 75 cm olan, ışığı yansıtmayan materyalden yapılmış siyah renkli daire şeklinde bir havuzdan oluşmaktadır. Tank içerisi 50 cm seviyeye kadar 24 ^{o}C (±2 ^{o}C) suyla doldurulur ve su seviyesinden daha aşağı seviyede gizlenmiş, 10 cm çapında silindirik bir platform yerleştirilir. Havuzun bulunduğu ortamın etrafına deneğin görüş alanında bulunacak şekilde, yön bulmalarında kullanabilecekleri çeşitli renkli ve ışıklı objeler yerleştirilmiştir. Deneklerin bu objeleri

ipucu olarak kullanarak sudan kurtulmak için platformu bulmaları sağlanmaktadır. Deneklerin tanka bırakılmalarından gizli platformu bulmalarına kadar geçen süre, bu süre içinde katettikleri mesafe ve sergiledikleri davranışlar; tankın ortasından yaklaşık 2 m yükseklikte bulunan bir video kamera sistemi ile izlenerek kaydedilmiştir. Morris su tankı; birbirini tankın tam ortasında, bir artı şekli oluşturacak şekilde dik kesen 2 çizgi ile güney doğu (GD), güney batı (GB), kuzey doğu (KD), kuzey batı (KB) olmak üzere dört eşit kadrana bölündü. Artı şeklinin tankın duvarlarını kestiği noktalar ise kuzey, güney, doğu ve batı yönü olarak belirlenmiştir. Platformun güney-batı kadranına, su yüzeyinin 1-2 cm altında olacak şekilde yerleştirilerek öğrenme deneyleri süresince yeri değiştirilmedi. Denekler, her gün faklı bir noktadan olmak üzere; sırasıyla kuzey, doğu, güney ve batı yönlerinden yüzleri tankın kenarlarına bakacak şekilde suya bırakıldı. Denek havuza bırakıldıktan sonra deneğin, 60 sn içinde platformu bulması beklendi. 60 sn içinde denek gizli platformu bulamazsa, platform üzerine konarak çevreyi tanıması için 30 sn beklendi, ardından kafesine alındı. Bu yöntemle öğrenme deneyleri günde 5 kere 4 gün boyunca devam etti. Öğrenme deneyleri bittikten 1 gün sonra, her bir deney hayvanına hatırlama deneyi (probe trial) yapıldı. Hatırlama deneyinde platform tanktan çıkarılarak deneğin 60 sn serbest şekilde yüzmesine izin verildi. Deneğin her bir kadranda geçirdiği süre ve toplam hareket mesafesi kaydedildi. Platformun öğrenme deneyleri sırasında bulunduğu kadranda geçirdiği süre tespit edildi. Deneklerin davranışsal verileri, Noldus Ethovision video tracking sistemi kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede; toplam yüzme mesafesi, platformu bulana kadar geçen süre, kadranlarda geçirilen süreler, her kadrandaki toplam yüzme mesafesi ve ortalama yüzme hızı hesaplanarak değerlendirildi. Beş gün boyunca denekler hep aynı araştırmacı tarafından tanka bırakıldı ve deney koşullarında standardizasyon sağlanmaya çalışıldı (63).

3.6.9 Rotarod Performans Testi

Sıçanların motor fonksiyonlarının ve dengelerinin değerlendirilmesi için rotarod performans testi uygulandı. Kullanılan rotarod cihazı; duvar yüksekliği 50 cm, genişliği 15 cm ve derinliği 30 cm olan yan yana bitişik beş eş kabinden oluşmaktadır. Her kabinin ortasında beş dakika boyunca sabit ivmeli, hızı düzenli olarak 4 rpm'den 40 rpm'e kadar

artırılabilen, tırtıklı yüzeyi bulunan bir mil bulunmaktadır. Bu mil üzerine yerleştirilen sıçanların aşağıya düşmemek için milin tersi yönünde yürümeleri gerekmektedir. Test süresi maksimum beş dakika olarak uygulandı ve üç kez tekrar edildi. Her sıçan için tekrarlayan ölçümler arasında 10-15 dakika beklendi ve ortalama değerler alındı. Sıçanların dengesini kaybedip düştüğü maksimum hız ve süre kaydedildi (163).

3.6.10 Sakrifikasyon ve Doku Ayrımı

Denekler, karbondioksit anestezisi altındayken sol kardiyak ventrikülden hayvanın tüm kanı enjektöre çekilerek yaşamı sonlandırılmıştır. Tiroit dokuları ayrılarak hassas doku tartısı ile tartılmıştır. Beyin bölgelerinden; hipokampüs ve prefrontal korteks ayrılmıştır. Ölçümler yapılana kadar serum ve doku örnekleri medikal derin dondurucuda -80°C'de saklanmıştır.

3.6.11 Doku Homojenatlarının Hazırlanması

Sakrifikasyon işlemi ardından, kalpten alınan kanlar 1000xg'de, 20 dk boyunca, +4°C'de santrifüj işlemi uygulanarak serumları ayrılmıştır. Ayrıştırılan serumlar yapılacak ıslak laboratuvar işlemlerine kadar medikal derin dondurucuda -80°C'de saklanmıştır.

Sakrifikasyon sonrası medikal derin dondurucuda -80°C' de tutulan hipokampüs ve prefrontal korteks dokukarı, hassas doku tartısı ile tartıldı. Ardından dokular, çelik bilyeler kullanılarak Doku ağırlığı (g): PBS hacmi (ml) oranı 1:9 olacak şekilde doku üzerine PBS eklendikten sonra Biospec MiniBeadbeater-16 (BioSpec Products Inc.) cihazı ile homojenize edildi. Homojenatlara daha sonra 5000g'de 15 dakika boyunca 4°C'de santrifüj işlemi uygulandı. Elde edilen süpernatanlar tüm biyokimyasal incelemelerde kullanıldı.

3.6.12 Biyokimyasal İncelemeler

Kit protokolüne uygun olarak ELISA yöntemiyle serum T3 ve TSH düzeylerine; hipokampüste ve prefrontal kortekste ise BDNF, amiloid beta (1-42) ve TNFα düzeylerine

bakılmıştır. Bütün kimyasal analizler, ELISA kitlerinin içeriğinde bulunan kılavuzların yönergelerine uygun şekilde yapılmıştır.

3.6.12.1 T3 ölçümü

Sıçan serumlarında ve beyin dokularında T3 analizleri, BT-LAB Rat T3 ELISA kiti (katalog no: EA0042Ra) kullanılarak yapıldı. Kit duyarlılığı 0.026 ng/mL, standart ölçüm aralığı ise 0.05-18 ng/mL'dir. Analizin yapılış aşamaları aşağıdaki gibidir:

1- Analize başlamadan önce tüm materyaller oda sıcaklığına getirildi.
2- 19,2 ng/mL'lik bir standart stok solüsyonu oluşturmak için bir standart flakonu 150 µl standart seyreltici ile seyreltildi. 9,6 ng/mL, 4,8 ng/mL, 2,4 ng/mL, 1,2 ng/mL ve 0,6 ng/mL çözeltiler üretmek için standart stok solüsyonu seyreltici ile uygun oranlarda seyreltildi.
3- Biyotinize tespit antikoru solüsyonu hazırlamak için öncelikle konsantre biyotinize tespit antikoru santrifüjlendi. Daha sonra antikora 1 ml biyotinize antikor dilüsyon çözeltisi eklendi ve iyice karıştırıldı. Sonrasında bu solüsyon biyotinize antikor dilüsyon çözeltisi şişesine eklenerek 6 ml stok solüsyonu oluşturuldu.
4- Avidin-HRP solüsyonu oluşturmak amacıyla avidin-HRP solüsyonu öncelikle düşük hızda kısaca santrifüjlendi. Daha sonra bu sölüsyonun tamamı avidin-HRP dilüsyon çözeltisine eklenerek 6 ml stok solüsyonu hazırlandı.
5- Yıkama solüsyonu oluşturmak amacıyla 20 ml konsantre yıkama solüsyonu 480 ml distile su ile karıştırıldı.
6- Öncelikle ELISA plağındaki kuyucuklara 50 µl standartlar ve 50 µl blank yerleştirildi. Diğer kuyucuklara 50 µl örnekler koyuldu. 50 µl hacminde seyreltilmiş biyotinize antikor kuyucuklara koyuldu. Sonrasında plağın üzeri kapatıldı ve 37 °C'deki inkübatörde 60 dk inkübasyona bırakıldı.
7- İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki solüsyon döküldü ve ardından yıkama işlemine geçildi. Bütün kuyucuklara 300 µl hacminde yıkama solüsyonu koyuldu ve 1 dk beklendi, ardından döküldü. Bu yıkama işlemi beş kez tekrarlandıktan sonra yıkama işlemi sonlandırıldı.

8- Bütün kuyucuklara 50 µl avidin-HRP konjugat çalışma solüsyonu koyuldu. Plak üzeri kapatılarak 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
9- İnkübasyon işlemi ardından bütün kuyucuklardaki solüsyon dökülerek ve ikinci basamakta açıklanan yıkama işlemi beş kez olmak üzere uygulandı.
10- Bütün kuyucuklara 50 µl hacminde substrat reaktif madde A ve ardından 50 µl hacminde substrat reaktif madde B koyuldu. Sonrasında plak üzeri kapatılmak üzere 37 °C'de 10 dk inkübe edildi.
11- Ardından her kuyucuğa 50 µl reaksiyon durdurma solüsyonu koyuldu.
12- Sonrasında 10 dk içerisinde, Biotek marka ELX800 plak okuyucu cihazında 450 nm'de okutuldu ve analiz edildi. Değerler ng/ml olarak hesaplandı.

3.6.12.2 TSH Ölçümü

Sıçan serumlarında TSH analizleri BT-LAB Rat TSH ELISA kiti (katalog no: E0180Ra) kullanılarak yapıldı. Kit duyarlılığı 0.05mIU/ml, standart ölçüm aralığı ise 0.1-30mIU/ml'dir. Analizin yapılış aşamaları aşağıdaki gibidir:

1- Analize başlamadan önce tüm materyaller oda sıcaklığına getirildi.
2- 16 mIU/ml'lik bir standart stok solüsyonu oluşturmak için 32mIU/ml'lik 120 µl standart, 120 µl standart seyreltici solüsyonu ile seyreltildi. Daha sonra 8 mIU/ml, 4 mIU/ml, 2 mIU/ml ve 1 mIU/ml çözeltiler üretmek için standart stok solüsyonu seyreltici ile uygun oranlarda seyreltildi.
3- Yıkama solüsyonu oluşturmak amacıyla 20 ml konsantre yıkama solüsyonu 480 ml distile su ile karıştırıldı.
4- Öncelikle ELISA plağındaki kuyucuklara 50 µl standartlar ve 50 µl blank yerleştirildi. Diğer kuyucuklara 40 µl örnekler koyuldu. Ardından 10 µl anti-TSH antikoru eklendi. Daha sonra blank hariç bütün kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Sonrasında plağın üzeri kapatıldı ve 37 °C'deki inkübatörde 60 dk inkübasyona bırakıldı.
5- İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki solüsyon döküldü ve ardından yıkama işlemine geçildi. Bütün kuyucuklara 300 µl hacminde yıkama solüsyonu

koyuldu ve 1 dk beklendi, ardından döküldü. Bu yıkama işlemi beş kez tekrarlandıktan sonra yıkama işlemi sonlandırıldı.

6- Bütün kuyucuklara 50 µl hacminde substrat reaktif madde A ve ardından 50 µl hacminde substrat reaktif madde B koyuldu. Sonrasında plak üzeri kapatılmak üzere 37 °C'de 10 dk inkübe edildi.
7- Ardından her kuyucuğa 50 µl reaksiyon durdurma solüsyonu eklendi.
8- Sonrasında 10 dk içerisinde, Biotek marka ELX800 plak okuyucu cihazında 450 nm'de okutuldu ve analiz edildi. Değerler mIU/ml olarak hesaplandı.

3.6.12.3 BDNF Ölçümü

Sıçan hipokampüs ve prefrontal korteks dokularında BDNF analizleri BT-LAB Rat BDNF ELISA kiti (katalog no: E0476Ra) kullanılarak yapıldı. Kit duyarlılığı 0.01 ng/ml, standart ölçüm aralığı ise 0.05-10 ng/ml'dir. Analizin yapılış aşamaları aşağıdaki gibidir:

1- Analize başlamadan önce tüm materyaller oda sıcaklığına getirildi.
2- Standart çalışma solüsyonu hazırlamak amacıyla 120µl referans standardına 120µl standart diluenti eklenip 6.4 ng/ml standart stok solüsyonu elde edildi. Dilüsyon yapılmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dk beklenildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.
3- Yıkama solüsyonu hazırlamak amacıyla 20 ml konsantre yıkama solüsyonuna 480 ml distile su eklendi.
4- Öncelikle ELISA plağındaki kuyucuklara 50 µl standartlar ve 50 µl blank yerleştirildi. Diğer kuyucuklara 40 µl örnekler koyuldu. Ardından 10 µl anti-BDNF antikoru eklendi. Daha sonra blank hariç bütün kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Sonrasında plağın üzeri kapatıldı ve 37 °C'deki inkübatörde 60 dk inkübasyona bırakıldı.
5- İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki solüsyon döküldü ve ardından yıkama işlemine geçildi. Bütün kuyucuklara 300 µl hacminde yıkama solüsyonu koyuldu ve 1 dk beklendi, ardından döküldü. Bu yıkama işlemi beş kez tekrarlandıktan sonra yıkama işlemi sonlandırıldı.

6- Bütün kuyucuklara 50 µl hacminde substrat reaktif madde A ve ardından 50 µl hacminde substrat reaktif madde B koyuldu. Sonrasında plak üzeri kapatılmak üzere 37 °C'de 10 dk inkübe edildi.
7- Ardından her kuyucuğa 50 µl reaksiyon durdurma solüsyonu eklendi.
8- Sonrasında 10 dk içerisinde, Biotek marka ELX800 plak okuyucu cihazında 450 nm'de okutuldu ve analiz edildi. Değerler ng/ml olarak hesaplandı.

3.6.12.4 Amiloid beta 1-42 Ölçümü

Sıçan hipokampüs ve prefrontal korteks dokularında amiloid beta analizleri BT-LAB Rat Amyloid beta peptide ELISA kiti (katalog no: E0093Ra) kullanılarak yapıldı. Kit duyarlılığı 2.52 pg/ml, standart ölçüm aralığı ise 5-2000 pg/ml'dir. Analizin yapılış aşamaları aşağıdaki gibidir:

1- Analize başlamadan önce tüm materyaller oda sıcaklığına getirildi.
2- Standart çalışma solüsyonu hazırlamak amacıyla 120µl referans standardına 120µl standart diluenti eklenip 1200 pg/ml standart stok solüsyonu elde edildi. Dilüsyon yapılmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dk beklenildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.
3- Yıkama solüsyonu hazırlamak amacıyla 20 ml konsantre yıkama solüsyonuna 480 ml distile su eklendi.
4- Öncelikle ELISA plağındaki kuyucuklara 50 µl standartlar ve 50 µl blank yerleştirildi. Diğer kuyucuklara 40 µl örnekler koyuldu. Ardından 10 µl anti-Aβ1-42 antikoru eklendi. Daha sonra blank hariç bütün kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Sonrasında plağın üzeri kapatıldı ve 37 °C'deki inkübatörde 60 dk inkübasyona bırakıldı.
5- İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki solüsyon döküldü ve ardından yıkama işlemine geçildi. Bütün kuyucuklara 300 µl hacminde yıkama solüsyonu koyuldu ve 1 dk beklendi, ardından döküldü. Bu yıkama işlemi beş kez tekrarlandıktan sonra yıkama işlemi sonlandırıldı.

6- Bütün kuyucuklara 50 µl hacminde substrat reaktif madde A ve ardından 50 µl hacminde substrat reaktif madde B koyuldu. Sonrasında plak üzeri kapatılmak üzere 37 °C'de 10 dk inkübe edildi.
7- Ardından her kuyucuğa 50 µl reaksiyon durdurma solüsyonu eklendi.
8- Sonrasında 10 dk içerisinde, Biotek marka ELX800 plak okuyucu cihazında 450 nm'de okutuldu ve analiz edildi. Değerler ng/ml olarak hesaplandı.

3.6.12.5 TNFα Ölçümü

Sıçan hipokampüs ve prefrontal korteks dokularında TNFα analizleri BT-LAB Rat TNFα ELISA kiti (katalog no: E0764Ra) kullanılarak yapıldı. Kit duyarlılığı 2.51 ng/l, standart ölçüm aralığı ise 5-1000 ng/l'dir. Analizin yapılış aşamaları aşağıdaki gibidir:

1- Analize başlamadan önce tüm materyaller oda sıcaklığına getirildi.
2- Standart çalışma solüsyonu hazırlamak amacıyla 120µl referans standardına 120µl standart diluenti eklenip 640 ng/l standart stok solüsyonu elde edildi. Dilüsyon yapılmadan önce standart hafifçe çalkalanarak 15 dk beklenildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.
3- Yıkama solüsyonu hazırlamak amacıyla 20 ml konsantre yıkama solüsyonuna 480 ml distile su eklendi.
4- Öncelikle ELISA plağındaki kuyucuklara 50 µl standartlar ve 50 µl blank yerleştirildi. Diğer kuyucuklara 40 µl örnekler koyuldu. Ardından 10 µl anti-TNFα antikoru eklendi. Daha sonra blank hariç bütün kuyucuklara 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Sonrasında plağın üzeri kapatıldı ve 37 °C'deki inkübatörde 60 dk inkübasyona bırakıldı.
5- İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki solüsyon döküldü ve ardından yıkama işlemine geçildi. Bütün kuyucuklara 300 µl hacminde yıkama solüsyonu koyuldu ve 1 dk beklendi, ardından döküldü. Bu yıkama işlemi beş kez tekrarlandıktan sonra yıkama işlemi sonlandırıldı.
6- Bütün kuyucuklara 50 µl hacminde substrat reaktif madde A ve ardından 50 µl hacminde substrat reaktif madde B koyuldu. Sonrasında plak üzeri kapatılmak üzere 37 °C'de 10 dk inkübe edildi.

7- Ardından her kuyucuğa 50 µl reaksiyon durdurma solüsyonu eklendi.
8- Sonrasında 10 dk içerisinde, Biotek marka ELX800 plak okuyucu cihazında 450 nm'de okutuldu ve analiz edildi. Değerler ng/l olarak hesaplandı.

3.7 Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler GraphPad Prism 9 programı kullanılarak tek yönlü ve çift yönlü ANOVA ile analiz edildi. Gruplar arası farklılıklar post hoc Tukey testiyle incelendi. Veriler ortalama +/- standart hata olarak eklendi. Anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir.

3.8 Araştırmanın Sınırlılıkları

Metabolik kafeslerde takibi yapılamayan hayvanların idrar ve gaita miktarları takip edilemedi.

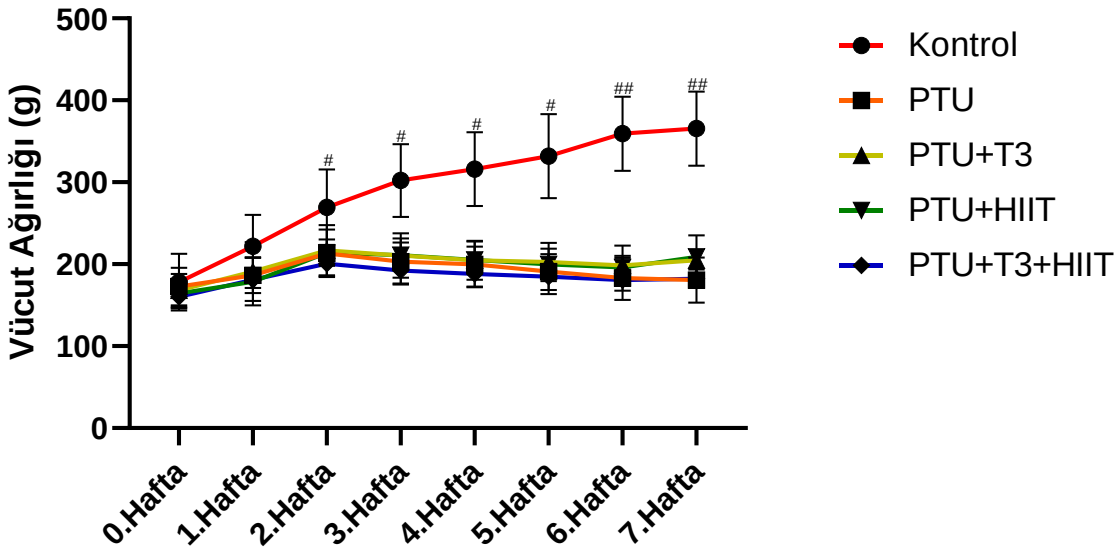
3.9 Etik Kurul Onayı

Bu araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 24.11.2021 tarihli ve 65/2021 protokol numarası ile "Hipotiroidi Oluşturulan Adolesan Sıçanlarda Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" olarak kabul edilmiş ve bu çalışmaya onay verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Vücut Ağırlıkları

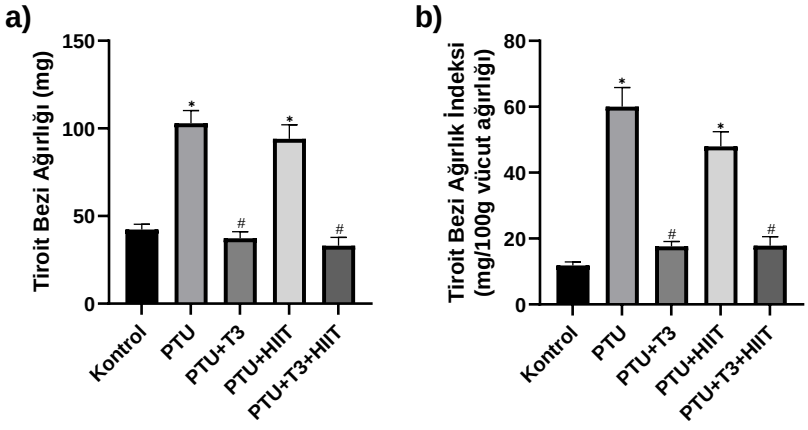
Çalışmanın başlangıcında vücut ağırlıkları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İkinci haftanın sonundan itibaren yapılan bütün ölçümlerde vücut ağırlıkları kontrol grubunda, PTU grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. 7 hafta boyunca yapılan ölçümlerde, PTU verilen dört grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Vücut Ağırlıkları (PTU verilen bütün gruplara göre; #p<0.01, ##p<0.001)

4.2 Tiroit Bezi Ağırlıkları

Tiroit bezi ağırlıkları ve tiroit bezi ağırlıklarının 100 g vücut ağırlığına oranları değerlendirildiğinde, PTU ve PTU+HIIT grubunda kontrole göre anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (p<0.0001) (Şekil 5a, 5b). PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT gruplarında ise PTU grubuna göre anlamlı düşüklük tespit edilmiştir (p<0.0001) (Şekil 5a, 5b).



Şekil 5. Tiroit Bezi Ağırlıkları (Kontrol grubuna göre *p<0.0001, PTU grubuna göre #p<0.0001)

4.3 Serum T3 ve TSH Seviyeleri

Serumda T3 ve TSH seviyeleri Tablo 2'de gösterildiği gibidir.

Tablo 2. Serum T3 ve TSH seviyeleri (Kontrol grubuna göre *p<0.05, **p<0.01; PTU grubuna göre #p<0.05, ##p<0.01; Veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir)

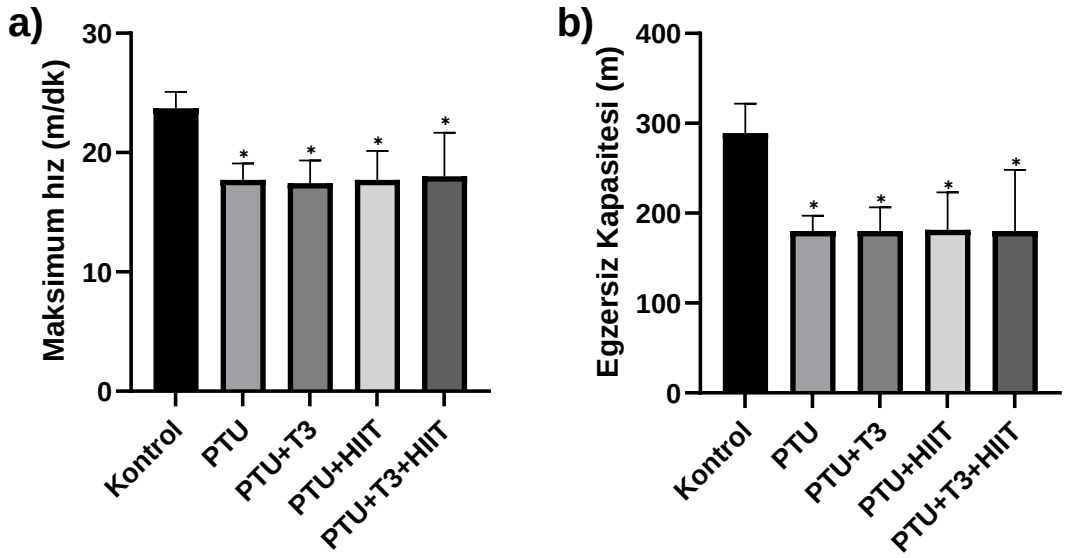
	T3 (ng/ml)	TSH (mIU/ml)
Kontrol	0.244 ± 0.02	4.288 ± 0.78
PTU	0.146 ± 0.03 **	5.297 ± 0.55 **
PTU+T3	0.225 ± 0.04 ##	4.235 ± 0.28 ##
PTU+HIIT	0.134 ± 0.02 **	4.726 ± 0.48
PTU+T3+HIIT	0.217 ± 0.01 #	4.430 ± 0.38 #

Serum seviyelerine bakıldığında T3, PTU ve PTU+HIIT grubunda kontrole göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT gruplarında, T3 seviyeleri PTU grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Serum TSH seviyesi, PTU grubunda kontrole göre anlamlı olarak artmıştır. PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT gruplarında, TSH seviyeleri PTU grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır.

4.4 Maksimum Hız Testi Bulguları

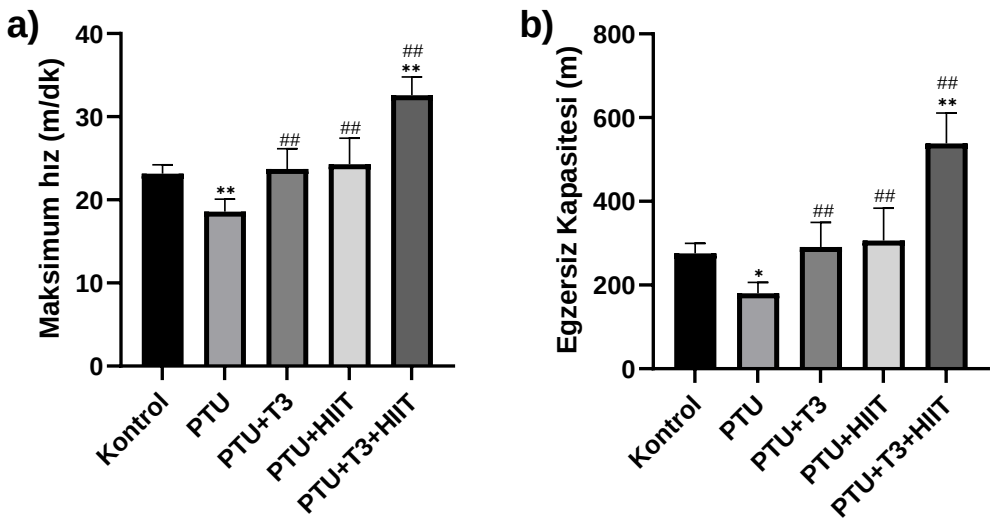
Antrenman öncesi maksimum hız ve egzersiz kapasitesi testi sonuçları Şekil 6'da verilmiştir. Maksimum hız testi ölçüm sonuçlarına göre antrenman süreci başlamadan önceki yapılan ölçümlerde kontrol grubuna göre PTU verilen diğer grupların hepsinde maksimum hız anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p<0.001$) (Şekil 6a). PTU verilen gruplar arasında maksimum hız açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 6a). Antrenman süreci öncesi egzersiz kapasiteleri incelendiğinde kontrol grubuna göre, PTU verilen

grupların hepsinde egzersiz kapasitesi anlamlı olarak düşük çıkmıştır ($p<0.001$) (Şekil 6b). PTU verilen gruplar arasında egzersiz kapasitesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 6b).



Şekil 6. Antrenman öncesi maksimum hız ve egzersiz kapasitesi testi sonuçları (Kontrol grubuna göre *$p<0.01$)

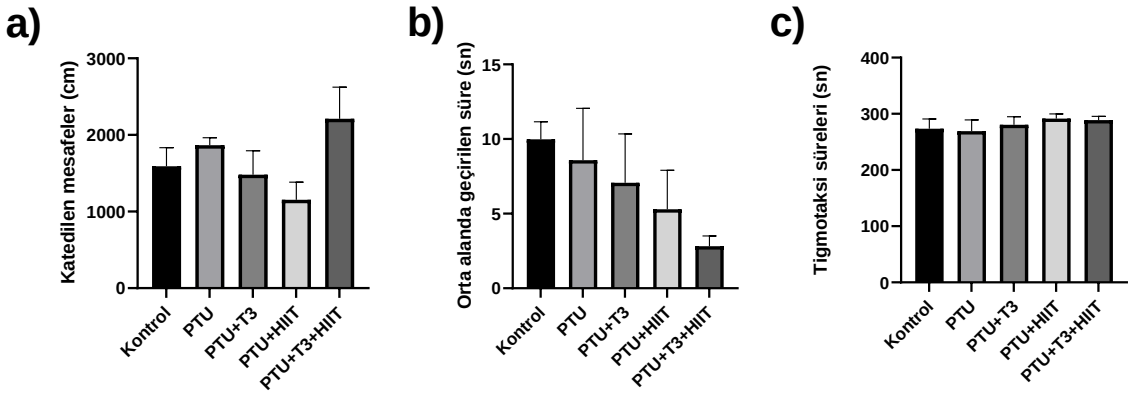
Antrenman sonrası maksimum hız ve egzersiz kapasitesi testi sonuçları Şekil 7'de verilmiştir. PTU grubunda kontrol grubuna göre anlamlı seviyede düşüklük tespit edilmiştir. PTU+T3+HIIT grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. PTU+T3, PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT gruplarının hepsi, PTU grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0.01$) (Şekil 7a). Antrenman süreci sonundaki egzersiz kapasiteleri değerlendirildiğinde PTU grubunda kontrole göre anlamlı seviyede düşüklük tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 7b). PTU+T3+HIIT grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. PTU+T3, PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT gruplarının hepsi, PTU grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0.01$) (Şekil 7b).



Şekil 7. Antrenman sonrası maksimum hız ve egzersiz kapasitesi testi sonuçları (Kontrol grubuna göre *p<0.05, **p<0.01; PTU grubuna göre #p<0.05, ##p<0.01)

4.5 Açık Alan Testi Bulguları

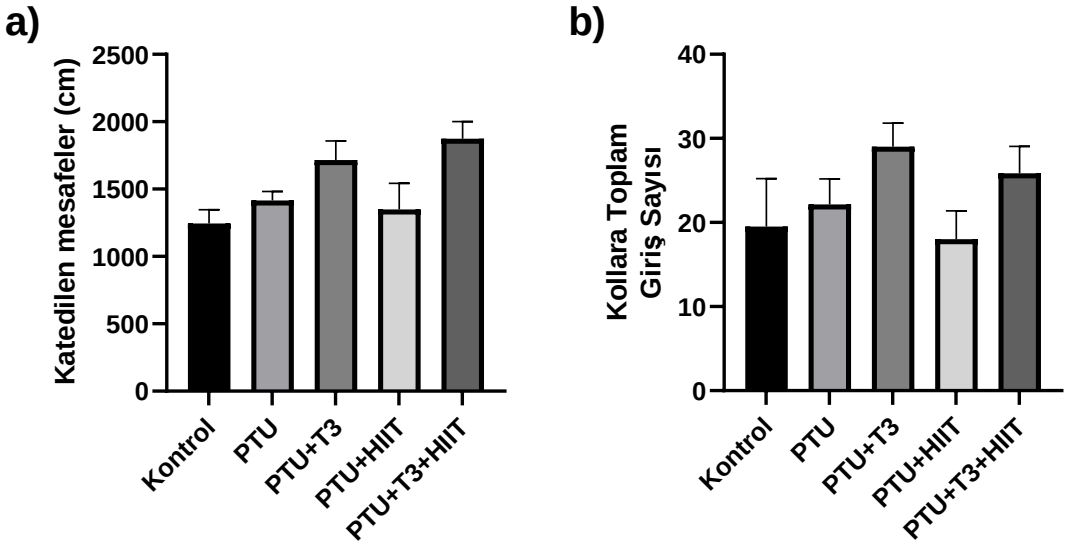
Açık alan testinde; tigmotaksi süreleri, orta alanda geçirilen süreler ve toplam katedilen mesafeler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 8a, 8b, 8c)



Şekil 8. Açık alan testi bulguları

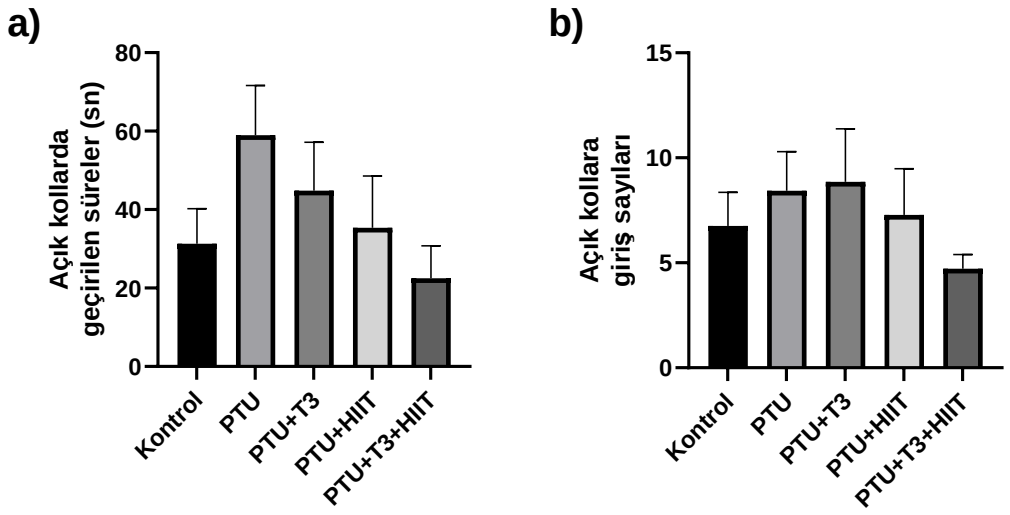
4.6 Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Bulguları

Yükseltilmiş artı labirent testinde; hayvanların platformdaki hareketliliğini değerlendirmek için yapılan toplam katedilen mesafenin ve kollara toplam giriş sayısının istatistiksel analizi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Şekil 9).



Şekil 9. Yükseltilmiş artı labirent testinde hareketlilik değerlendirmesi

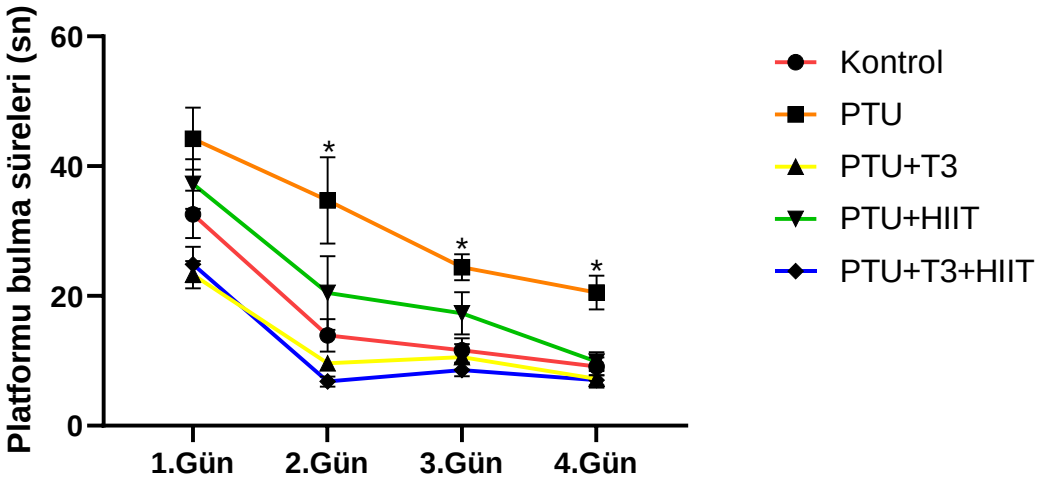
Yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete benzeri davranışların değerlendirilmesi amacıyla açık kolda geçirilen süreler ve açık kollara giriş sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 10).



Şekil 10. Yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete benzeri davranışların değerlendirme sonuçları

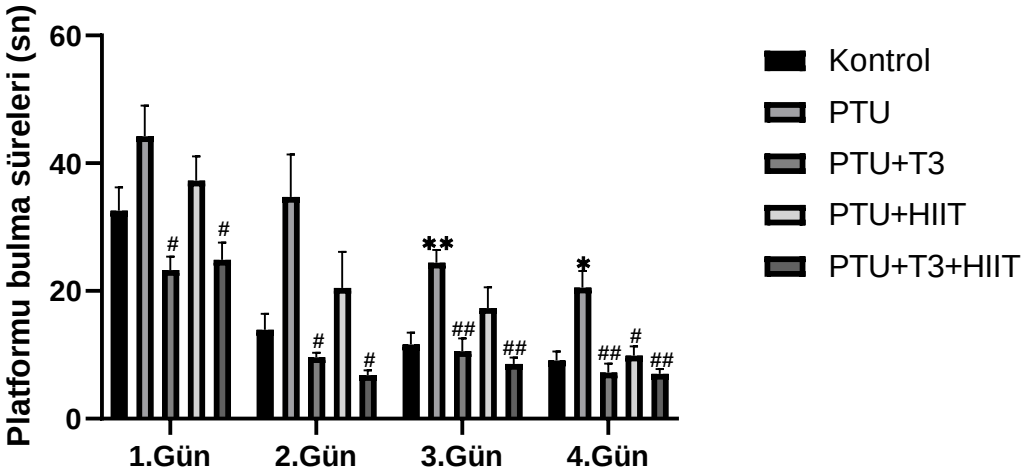
4.7 Morris Su Labirenti Test Bulguları

Morris yüzme testi günlere göre platformu bulma sürelerine değerlendirildiğinde; platformu bulma süreleri ilk güne göre ilerleyen günlerde tüm gruplarda azalmıştır ($p<0.05$) (Şekil 11).



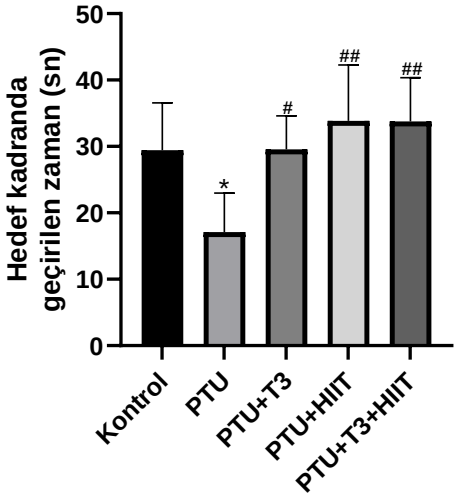
Şekil 11. Morris su labirenti testi 4 günlük platformu bulma süreleri (Tüm gruplarda 1.güne göre *p<0.05)

Morris su labirent testi öğrenme deneyi sonuçları Şekil 12'de verilmiştir. Morris su labirenti testinde ilk iki gün PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT grubu, PTU grubuna göre platformu anlamlı olarak daha kısa sürede buldu ($p<0.05$). Morris su labirenti testinde üçüncü gün PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT grubu, PTU grubuna göre platformu anlamlı olarak daha kısa sürede buldu ($p<0.01$). Ayrıca PTU grubu kontrol grubuna göre platformu daha uzun sürede bulmuştur ($p<0.01$). Morris su labirenti testinde dördüncü gün PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT grubu, PTU grubuna göre platformu anlamlı olarak daha az sürede buldu ($p<0.01$). Ayrıca PTU+HIIT ve kontrol grubu, PTU grubuna göre platformu daha kısa sürede bulmuştur ($p<0.05$) (Şekil 12).



Şekil 12. Morris su labirent testi öğrenme deneyi sonuçları (Kontrol grubuna göre *p<0.05, **p<0.01; PTU grubuna göre #p<0.05, ##p<0.01)

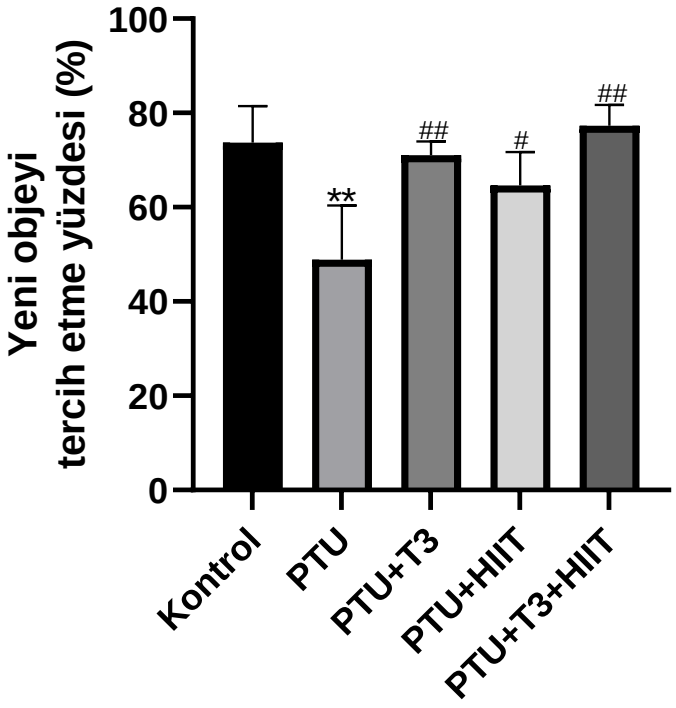
Morris yüzme testinde belleğin değerlendirildiği probe testinde kontrol ve PTU+T3 grubu, PTU grubuna göre hedef kadranda daha uzun süre vakit geçirmiştir (p<0.05). PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT grupları da PTU grubuna göre hedef kadranda daha fazla zaman geçirmiştir (p<0.01) (Şekil 13).



Şekil 13. Morris deneyi 5. gün probe testinde sıçanların platform bölgesinde bulunma süreleri (Kontrol grubuna göre *p<0.05; PTU grubuna göre #p<0.05, ##p<0.01)

4.8 Yeni Obje Tanıma Testi Bulguları

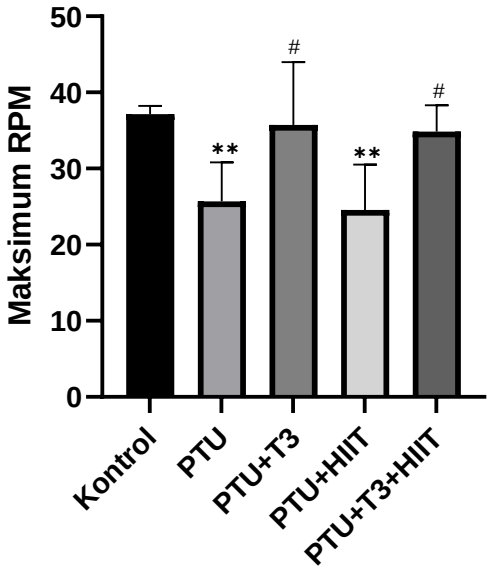
Yeni obje tanıma testinde hayvanların yeni objeyle ilgilenme süresinin yeni ve eski objeyle toplam ilgilenme süresine oranı değerlendirilmiştir. Buna göre; kontrol, PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT grubu PTU grubuna göre yeni objeyle anlamlı olarak daha fazla ilgilenmiştir ($p<0.01$). PTU+HIIT grubu da PTU grubuna göre yeni objeyle daha uzun süre ilgilenmiştir ($p<0.05$) (Şekil 14).



Şekil 14. Yeni obje tanıma testi sonucu (Kontrol grubuna göre **p<0.01; PTU grubuna göre #p<0.05, ##p<0.01)

4.9 Rotarod Testi Bulguları

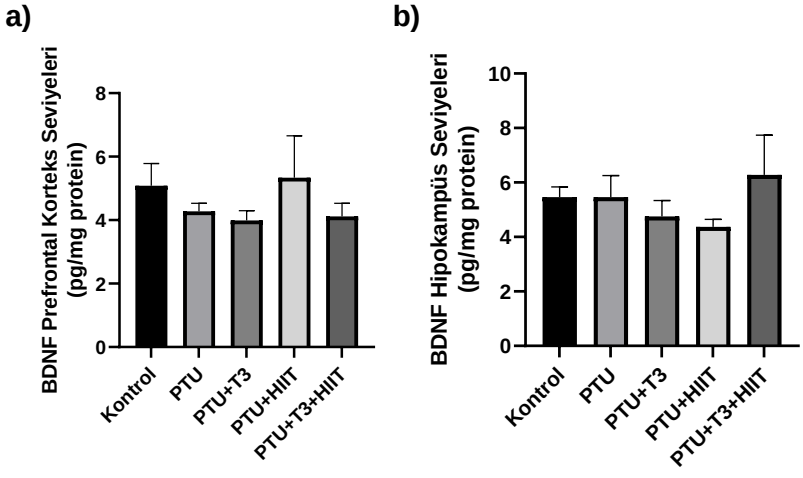
Motor performans testinde PTU ve PTU+HIIT grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük performans göstermiştir ($p<0.01$). PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT grubu, PTU grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek performans göstermiştir ($p<0.05$) (Şekil 15).



Şekil 15. Rotarod motor performans testi sonuçları (Kontrol grubuna göre **p<0.01; PTU grubuna göre #p<0.05)

4.10 Beyin Dokularında BDNF Seviyeleri

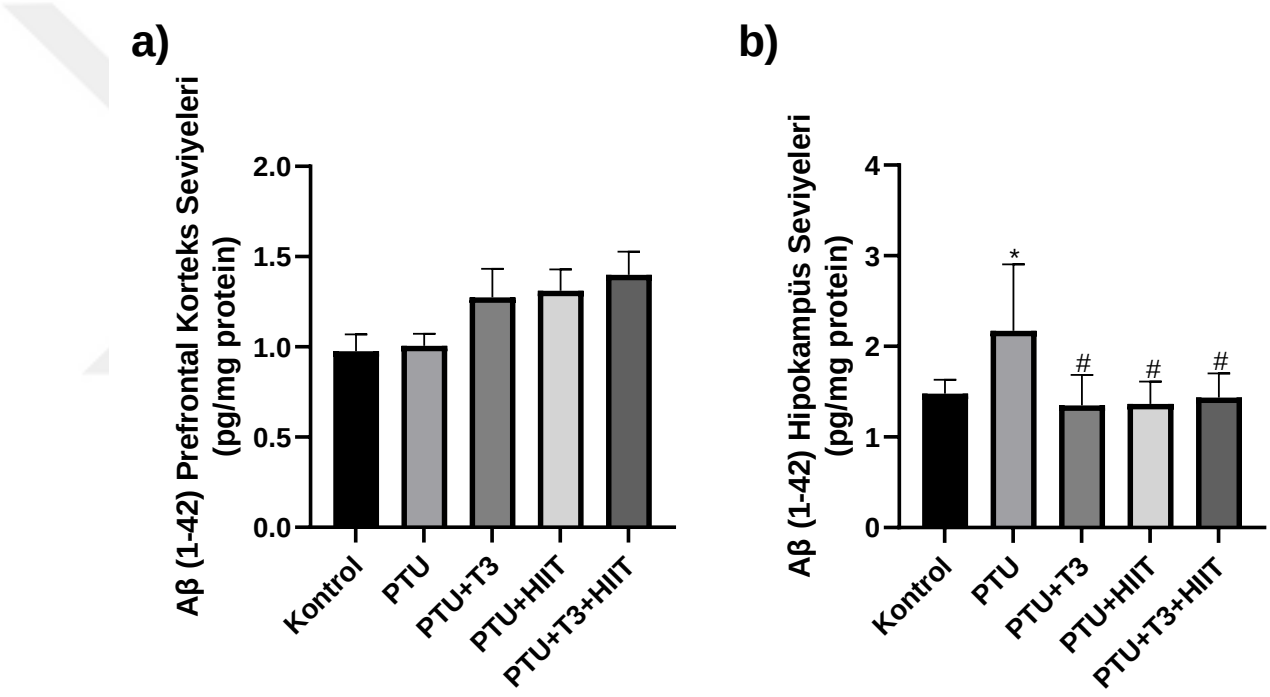
Prefrontal korteks ve hipokampüs BDNF düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 16).



Şekil 16. Beyin dokularında BDNF seviyeleri

4.11 Beyin Dokularında Amiloid Beta 1-42 Seviyeleri

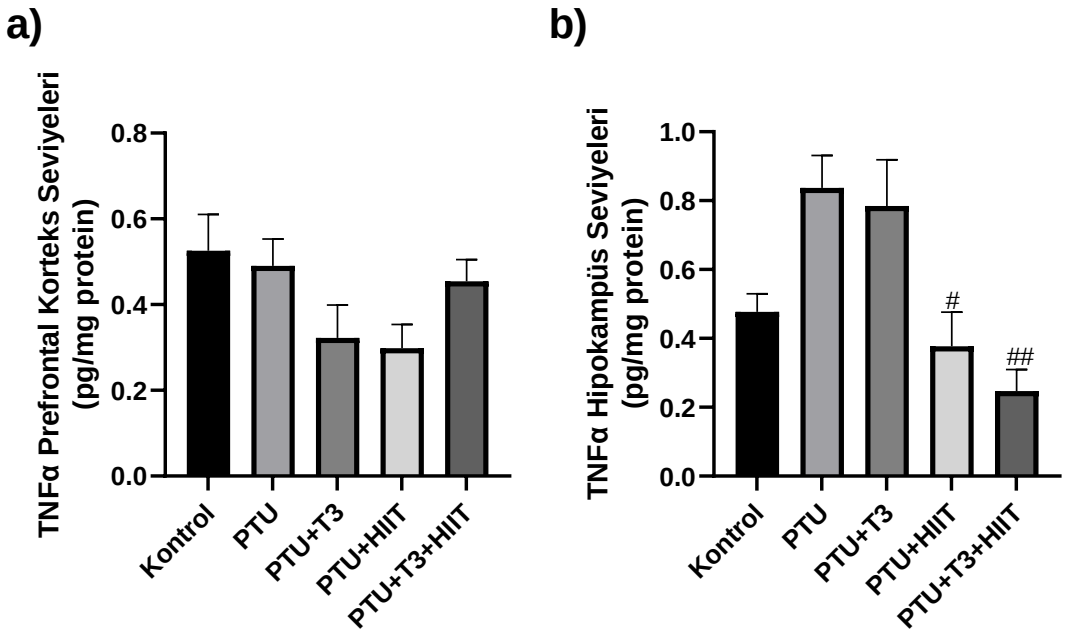
Prefrontal kortekste amiloid beta (1-42) düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 17a). Hipokampüste amiloid beta (1-42) düzeyleri incelendiğinde PTU grubu seviyesi, kontrole göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. PTU+T3, PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT gruplarında ise PTU grubuna göre anlamlı düşüklük tespit edilmiştir ($p<0.05$) (Şekil 17b).



Şekil 17. Beyin dokularında amiloid beta (1-42) seviyeleri (Kontrol grubuna göre *$p<0.05$; PTU grubuna göre #$p<0.05$)

4.12 Beyin Dokularında TNFα Seviyeleri

Prefrontal kortekste TNFα seviyeleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 18a). Hipokampüste TNFα seviyeleri PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT gruplarında, PTU grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (Şekil 18b).



Şekil 18. Beyin dokularında TNFα seviyeleri (PTU grubuna göre #p<0.05, ##p<0.01)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan hipotiroidizm modelinde, T3 ile yapılan hormon replasman tedavisine göre bir fiziksel antrenman modeli olan HIIT uygulamasının kronik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

5.1 Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkiler

Çalışmanın başlangıcında bütün gruplarda vücut ağırlıkları açısından anlamlı farklılık yoktu. İkinci haftanın sonunda vücut ağırlığı, PTU verilen grupların hepsinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük kalmıştır. Daha sonraki haftalarda yapılan ölçümlerde bu durum devam etmiştir. Yapılan bütün ölçümlerde PTU verilen dört grup arasında vücut ağırlığı açısında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Vücut ağırlığı, adölesan sıçanlarda büyümeyi durdurduğu bilinen PTU tedavisinin etkinliğinin genel bir göstergesi olarak kullanılmıştır (166). Geçmişte yapılan çalışmalarda PTU ile oluşturulan hipotiroidizm modellerinde, ikinci haftanın sonunda PTU verilen grupların ötiroit kontrol gruplarına göre vücut ağırlıklarının düşük olduğu gösterilmiştir (167, 168). Bizim çalışmamızda da geçmiş çalışmalardakine benzer şekilde ikinci haftanın sonunda bu düşüş tespit edilmiş olup HIIT uygulamasına üçüncü haftanın başında başlanmıştır. HIIT uygulaması, vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

Chaalal ve ark., sıçanlarda oluşturdukları hipotiroidizm modelinde iki haftalık T3 replasmanı uygulamışlardır (26). Çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da iki haftalık T3 tedavisinin vücut ağırlığı üzerine etkisi olmamıştır. Bu durum hipotiroidizmde görülen büyüme ve gelişmedeki duraksama üzerinde, iki haftalık hormon replasmanının yeterli etkinlik göstermediğini düşündürmüştür.

5.2 Tiroit Bezi Ağırlığı Üzerindeki Etkiler

Tiroit bezi ağırlıkları ve tiroit bezi ağırlıklarının 100 g vücut ağırlığı başına oranları değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre tiroit bezi ağırlığı, PTU ve PTU+HIIT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT gruplarında tiroit bezi ağırlığı PTU grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir.

Hood ve ark.; hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda, serum TSH seviyeleri ile tiroit bezi ağırlığı arasındaki korelasyonu ortaya koymuştur (169). Çalışmamızda hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda, HIIT uygulaması tek başına tiroit bezi ağırlığında bir değişiklik oluşturmamıştır. İki haftalık T3 hormon replasmanı, tiroit bezi ağırlığını kontrol seviyesine getirmiştir.

5.3 Serum T3 ve TSH Seviyeleri Üzerindeki Etkiler

Geçmiş çalışmalarda deney hayvanlarında oluşturulan hipotiroidi modellerinde kanda artan TSH ve azalan T3 seviyelerinin; T3 replasmanıyla hızlı bir şekilde normal seviyelerine döndüğü gösterilmiştir (26, 181).

Egzersizin endokrin metabolizmayı etkilediği bilinmektedir. Tiroit hormonları, organizmaların fiziksel egzersize adaptasyonunda önemli bir rol oynar (198). İnsanlarda orta şiddette egzersizin TT3, TT4, FT3, FT4 ve TSH düzeylerini; yüksek yoğunluklu egzersizin ise TT4, FT4 ve TSH düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (199).

Çalışmamızda serumda T3 ve TSH seviyelerine bakıldığında, PTU grubunda kontrole göre serum T3 seviyeleri düşmüş olup, serum TSH seviyesi artmıştır. PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT gruplarında serum T3 düzeyleri PTU grubuna göre artmış olup, serum TSH seviyeleri düşmüştür. Hipotiroidi şartlarında HIIT uygulaması, tek başına serum T3 düzeylerini değiştirmemiştir. Hayvanların vücut ağırlıkları, tiroit bezi ağırlıkları, serum T3 ve TSH düzeyleri; çalışmamızda PTU ile deneysel hipotiroidi modelinin başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir.

5.4 Egzersiz Kapasitesi Üzerindeki Etkiler

Zarzeczny ve ark.; hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda kontrole göre hayvanların maksimum hızlarında ve laktat eşiğindeki hızlarında düşüş tespit etmişlerdir. Ayrıca hipotiroidi oluşturulan sıçanlara üç günlük T3 enjeksiyonu uyguladıklarında bu değerleri anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada, hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda dayanıklılık antrenmanı da hayvanların maksimum hızını ve laktat eşiğindeki hızını anlamlı olarak artırmıştır. Sonuç olarak, dayanıklılık antrenmanı veya T3'ün hipotiroit sıçanlara uygulanması, egzersiz performanslarını ve laktat eşiğindeki hızlarını önemli ölçüde artırmıştır (170).

Çalışmamızda HIIT uygulaması öncesi yapılan egzersiz kapasitesi ölçümlerinde iki haftalık PTU uygulaması, bütün PTU uygulanan gruplarda hem maksimum hızları hem de egzersiz kapasitelerini kontrole göre anlamlı olarak düşürmüştür.

HIIT uygulaması sonrasındaki yapılan ölçümlerde, PTU+T3 ve PTU+HIIT gruplarının maksimum hız ve egzersiz kapasiteleri PTU grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca bu iki grubun kontrol grubuyla arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hipotiroidide, T3 tedavisi ve HIIT uygulaması bu açıdan bakıldığında tek başlarına benzer etkiler göstermiş olup egzersiz kapasitesini kontrol seviyesine getirmiştir. PTU+T3+HIIT grubu ise hem kontrol hem de PTU grubuna göre maksimum hız ve egzersiz kapasiteleri açısından anlamlı olarak yüksekti. Bu açıdan bakıldığında T3 replasmanı ve HIIT birlikte uygulandığında, hipotiroidizmde egzersiz kapasitelerini iyileştirmede tek başlarına ayrı ayrı uygulanmalarına göre çok daha fazla etkili olduğu söylenebilir.

5.5 Anksiyete Benzeri Davranış Üzerindeki Etkiler

Tiroit hormonlarının duygudurum üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Depresyon sıklıkla subklinik hipotiroidizm ile ilişkilendirilmektedir ve bu hastalarda tiroit hormonları antidepresan tedavisinin etkinliğini artırmak için başarıyla kullanılmaktadır. Buna karşılık, anksiyete bozukluklarında tiroit disfonksiyonunun etkilerinin boyutu yeterince net değildir.

Fischer ve ark.; tiroit ve anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştırdıkları derlemelerinde, tiroit disfonksiyonun anksiyete bozukluklarıyla komorbidite gösterdiğini ortaya koymuştur. Toplam yirmi çalışmanın değerlendirildiği bu incelemede, hastalarda herhangi bir tiroit bozukluğu prevalansının %2,2'den %39,3'e kadar değiştiği gösterilmiştir (171). Subklinik hipotiroidisi olan genç majör depresif bozukluk hastalarında yapılan bir çalışmada HAM-A skoruna göre hastaların %15.8'inde anksiyete tespit edilmiş olup bu hastalarda TSH seviyeleri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (172). Levotiroksin tedavisi alan 153 kadın hipotiroidi hastası ve 240 sağlıklı kadının karşılaştırıldığı bir çalışmada, levotiroksin grubunda depresyon ve anksiyete skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna göre araştırmacılar levotiroksinin tek başına, depresyon ve anksiyete tedavisinde yeterli olmayabileceği kanısına varmışlardır (173). Otoimmün tiroiditin, depresyon ve anksiyete üzerindeki etkisini araştıran bir meta-

analizde otoimmün tiroidit hastalarının sağlıklı kontrole göre depresyon ve anksiyete semptomları gösterme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna göre otoimmün tiroidit hastalarında depresyon ve anksiyetenin ABD'deki yıllık prevelansı sırasıyla %23.8 ve %41.6'dır (174).

Deney hayvanlarında, anksiyete benzeri davranışların değerlendirilmesi amacıyla açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi uzun süredir sıklıkla uygulanan testlerdir. Kemirgenler; filogenetik olarak açık, iyi aydınlatılmış ve yüksek alanlardan kaçınma davranışı gösterirler. Açık alan testinde, hayvanların açık alandan kaçınma eğilimi sayesinde anksiyete benzeri davranışları değerlendirilir. Yükseltilmiş artı labirent testinde ise hayvanların hem açık alandan hem de yüksekten kaçınma eğilimi, anksiyete benzeri davranışların değerlendirilebilmesini sağlar (175, 176).

Literatürde deney hayvanlarında oluşturulan hipotiroidi modellerinin, anksiyete benzeri davranışlar üzerindeki etkileri değişkenlik göstermektedir. Deney hayvanlarında yapılan çeşitli hipotiroidi araştırmalarında, PTU uygulamasının ve PTU uygulamasında T3 replasmanının yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda geçirilen süre ve açık kollara giriş sayılarında anlamlı farklılık oluşturmadığı rapor edilmiştir (26, 168, 181). Buna karşın yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen sürelerin; hipotiroidi oluşturan hayvanlarda arttığı, hipertiroidi oluşturulan hayvanlarda ise azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu durumu araştırmacılar; deney hayvanlarında hipotiroidinin anksiyolitik etki gösterirken, hipertiroidinin anksiyete benzeri davranışı artırdığı şeklinde yorumlamışlardır (177, 178). Ancak hipotiroidinin deney hayvanlarında anksiyete benzeri davranışları artırdığı yönünde bulgular da rapor edilmiştir (179, 180). Literatürde deney hayvanlarında tiroit disfonksiyonun anksiyete benzeri davranışlar üzerinde gösterdiği heterojen sonuçlar; hayvan türü, hastalık modelindeki kullanılan yöntem farklılıkları ve tiroit disfonksiyonun lokomotor aktivite üzerindeki etkileriyle ilgili olabilir.

Anksiyete benzeri davranışlar üzerinde fiziksel egzersizin etkilerine bakıldığında sonuçlar çelişkilidir. Literatürde deney hayvanlarında yapılan egzersiz çalışmalarında, açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testi sonuçlarına bakıldığında egzersizin anksiyete benzeri davranışları azalttığı, artırdığı veya etkilemediği gösterilmiştir (182, 183, 184,

185). Çalışmalar arasındaki farklılıklar egzersiz protokollerinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda anksiyete benzeri davranışların değerlendirilmesi amacıyla açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testi uygulanmıştır. Açık alan testinde; katedilen mesafeler, tigmotaksi süreleri ve orta alanda geçirilen süreler gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Yükseltilmiş artı labirent testinde; katedilen mesafeler, kollara toplam giriş sayısı, açık kollarda geçirilen süreler ve açık kollara olan toplam giriş sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Buna bağlı olarak çalışmamızda PTU, T3 ve HIIT uygulamalarının, anksiyete benzeri davranışlar üzerinde etki göstermediği söylenebilir. Bu durum önceki çalışmalarda, yedi haftalık PTU uygulamasıyla oluşturulan hipotiroidi modelindeki bulgularla uyumluluk göstermektedir (26, 168).

5.6 Öğrenme ve Bellek Üzerindeki Etkiler

Tiroit hormonları beyin gelişimi için çok önemlidir ve yaşam boyunca beyin fonksiyonlarını etkiler. Fetal ve postnatal dönemde tiroit hormonu eksikliği; geri dönüşü olmayan beyin hasarlarına neden olabilir ve bunun sonuçları eksikliğin ciddiyetine, süresine ve en önemlisi de başlangıç zamanına bağlıdır. Perinatal dönemde hipotiroidizm, miyelinizasyonun azalmasına ve beyinde çeşitli yapısal kusurlara neden olur. Olfaktör bulb, hipokampus ve serebellumun granüler tabakaları gibi postnatal dönemin ilk haftalarının önemli nörojenez bölgelerinde toplam hücre sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kolinerjik hücreler, serebellar purkinje hücreleri ve korteksteki piramidal hücrelerde dendritik ve/veya aksonal büyüme ve olgunlaşmanın geri kaldığı gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir tiroit hormon taşıyıcısı olan MCT8 defektine sahip fetus beyini incelendiğinde; neokorteks ve serebellumda gecikmiş olgunlaşma, nöron hücrelerinde azalmış diferansiyasyon ve azalmış sinaptofizin ekspresyonuyla birlikte sinaptogenezde azalma olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak tiroit hormonlarının beyinde; hücre göçü, hücre diferansiyasyonu, miyelinizasyon, nörojenez ve sinaptogenez üzerinde kritik öneme sahip hormonlar olduğu söylenebilir (186).

Hipotiroidizm, deney hayvanlarında öğrenme ve belleğin değerlendirildiği davranış deneylerinde performansı belirgin şekilde düşürmektedir (26, 168, 187). Deney hayvanlarında yapılan elektrofizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar; hipotiroidizmde görülen bellek disfonksiyonunun, hipokampüsün CA1 bölgesindeki uzun süreli güçlenmenin (LTP) bozulmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hipotiroidizmde beyinde artan oksidatif stres ve antioksidan sistemdeki bozulmalar, hücre çoğalması ve hücre ölümü ile ilgili sinyal yollarının düzenlenmesindeki kayıplarla birlikte öğrenme ve bellek bozukluklarıyla ilişkili olabilir (8, 188). Hipotiroidizmde tiroit hormon replasmanı, deney hayvanlarında öğrenme ve bellek deneylerindeki performansı hızlı bir şekilde arttırmaktadır (26, 189). PTU ile oluşturulan hipotiroidi modelinde T3 replasmanı; hipokampüste T3 sinyal iletimini, amiloid beta birikimini, beyinde proinflamatuar sitokin seviyelerini ve hipokampüste sinaptik plastisiteyi davranış deneylerindeki artan öğrenme ve bellek performansıyla paralel olarak kontrol seviyelerine getirmiştir (26). İnsanlarda konjenital hipotiroidinin şiddeti ve tedavi öncesi T4 seviyesi, hormon replasmanının bilişsel ve motor sonuçları üzerindeki en önemli belirleyicileridir. Ancak uygun replasmana rağmen kognitif fonksiyonlar da tam bir iyileşme olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (157, 159). İnsanlarda erişkin başlangıçlı aşikâr hipotiroidilerde hormon replasmanı kognitif fonksiyon kayıplarında büyük oranda iyileşme sağlasa da tam bir iyileşme sağlamadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bjerke ve ark.; dört hipotiroidizm vakasında depresif duygudurumun ve bozulmuş kısa süreli belleğin, tiroit hormon replasmanıyla tam olarak iyileşmediğini göstermiştir (190). Samuels ve ark.; T4 ile tedavi edilen 34 hipotiroidi hastasından oluşan bir grubun, ötiroid deneklere kıyasla bozulmuş duygudurum, çalışma belleğinde ve motor öğrenmede azalma olduğunu rapor etmişlerdir (191). Correia ve ark., aşikâr hipotiroidide L-T4 replasmanından sonra bellek bozukluklarının devam edebileceğini bildirmiştir (192). Bu noktadan hareketle çalışmamızda; hipotiroidide hormon replasmanına ek olarak fiziksel egzersizin, bozulan kognitif fonksiyonları iyileştirmede ek bir katkı oluşturup oluşturmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda deney hayvanlarında öğrenme ve belleği değerlendirmek amacıyla Morris su labirenti testi ve yeni obje tanıma testi uygulanmıştır. Morris su labirenti testi sonuçlarına göre; ilk güne göre ilerleyen günlerde bütün gruplarda platformu bulma süreleri azalmıştır. Üçüncü ve dördüncü günlerdeki öğrenme deneylerinde PTU grubu kontrole göre platformu anlamlı olarak daha uzun sürede bulmuştur. Buna göre PTU kullanarak oluşturduğumuz hipotiroidinin, öğrenme üzerinde olumsuz etkisi olduğu söylenebilir. Dört gün boyunca her gün PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT grubu, PTU grubuna göre platformu anlamlı olarak daha kısa sürede buldu. Buna göre; T3 hormon replasmanın hızlı bir şekilde kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı söylenebilir. PTU+HIIT grubu dördüncü günde platformu PTU grubuna göre anlamlı olarak daha kısa sürede bulmuştur. Beşinci günde yapılan bellek deneyinde PTU grubu kontrole göre önceki günlerde platformun bulunduğu kadranda daha az süre geçirmiştir ve bu durum T3, HIIT ve T3+HIIT uygulamalarıyla kontrol seviyesine gelmiştir. Yeni obje tanıma testinde hayvanların bir saatlik süre sonrasında eski objeyi hatırlaması ve yeni objeyle vakit geçirmesi beklenmiştir. Sonuçlar Morris su labirenti testinin beşinci günündeki bellek deneyiyle paralel şekilde olmuştur. PTU grubu kontrole yeni obje ile anlamlı olarak daha az süre ilgilenmiştir ve bu durum T3, HIIT ve T3+HIIT uygulamalarıyla kontrol seviyesine gelmiştir. Morris su labirenti testi ve yeni obje tanıma testinde, HIIT hormon replasmanı olmadan tek başına bile uygulansa öğrenme ve bellek performansını artırmıştır. Bu durum fiziksel egzersizin hormon replasmanına ek olarak öğrenme ve bellek üzerinde potansiyel faydalarının olabileceğini göstermektedir.

5.7 Motor Performans Üzerindeki Etkiler

Hipotiroidizmin motor performans üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Smith ve ark., aşikâr hipotiroidi hastalarında ellerdeki ince motor performansta bozulma ve reaksiyon zamanlarında artış tespit etmişlerdir (193). Konuyla ilgili yapılan bir kohort çalışmasında yeni tanı almış hipotiroidi hastalarının tanı sırasında ve bir yıllık tedavi sonrasında kas güçleri değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların %79'unda güçsüzlük, halsizlik, kas ağrıları ve krampları gibi şikayetleri olduğu tespit edilmiştir. Yapılan ölçümlerde hastaların %37,5'inde kas kuvvetinin klinik olarak azaldığı tespit edilmiştir.

Hastaların %25'inde karpal tünel sendromu görülmüştür. Bir yıllık tedavi sonrasında kas şikayetleri olan hastaların oranı %21'e gerilemiştir. Yapılan kas kuvveti ölçümlerinde klinik kas güçsüzlüğü olan hastaların oranı %13'e gerilemiştir (194). Kul ve ark., hipotiroidizm olgularında postüral stabilitenin etkilendiğini, dengenin bozuklukları görüldüğünü ve düşme riskinin arttığı rapor etmişlerdir (195). Alves ev ark.; gebe sıçanlarda oluşturdukları deneysel hipotiroidizm modelinde yavruların, postnatal 60. günde yapılan rotarod performans testinde ve 120. günde yapılan kavrama gücü testinde anlamlı olarak düşük performans gösterdiğini rapor etmişlerdir (196). MCT8 ve D2 defekti oluşturulan bir fare çalışmasında yapılan kavrama gücü ve rotarod testlerinde, beyin dokularında azalan tiroit hormon seviyelerine bağlı olarak kavrama gücünün azaldığını ve motor koordinasyonda bozulma tespit etmişlerdir (197).

Çalışmamızda hayvanların motor performansı rotarod testi uygulanarak değerlendirilmiştir. PTU grubu kontrole göre anlamlı olarak düşük motor performans göstermiştir. PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT grubunda motor performans, PTU grubuna göre anlamlı olarak artmış ve kontrol seviyesine gelmiştir. Ancak PTU+HIIT grubunda anlamlı bir artış olmamıştır ve kontrol seviyesine göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. HIIT, hipotiroidide tek başına motor performansı iyileştirmede fayda sağlamamıştır.

5.8 Beyin Dokularında BDNF Seviyesi Üzerindeki Etkiler

Birçok çalışma, egzersizin normal koşullar altında belleği ve sinaptik plastisiteyi geliştirdiğini ortaya koymuştur (200, 201, 202). BDNF; öğrenme, bellek ve sinaptik plastisite ile yakından ilişkili bir nörotrofindir. Etkilerini tirozin kinaz B'ye bağlanarak gösterir. Nöronlarda hücresel hayatta kalma fonksiyonlarını artırma ve apoptozisi baskılama gibi özellikleri bulunmaktadır. Düzenli fiziksel egzersizde beyin dokularında BDNF seviyelerinin arttığı ve egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (203, 204, 205). Konjenital hipotiroidizm çalışmalarında fetal dönemde tiroit hormon eksikliğine maruz bırakılan sıçanların spasyal bellek performanslarının ve hipokampal BDNF düzeylerinin düştüğü gösterilmiş olup; egzersizin bu parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir (207, 208). Ancak adölesan/erişkin

dönem başlangıçlı hipotiroidizmde düzenli egzersizin, kognitif fonksiyonları ve beyinde BDNF düzeylerini nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Çalışmamızda prefrontal korteks ve hipokampüs dokularında BDNF seviyelerini inceledik. Bu beyin dokularında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Fetal ve neonatal dönemde gelişimsel olarak tiroit hormon eksikliğinin beyinde BDNF seviyelerini olumsuz etkileri bilinmektedir. Ancak çalışmamızda adölesan dönem başlangıçlı tiroit hormon eksikliği ve uygulanan tedaviler BDNF seviyelerini etkilememiştir. Bu durum tiroit hormonlarının BDNF seviyeleri üzerindeki etkilerinin beyin gelişiminin hızlı olduğu fetal ve perinatal dönemlerde daha belirgin olduğunu düşündürmüştür.

5.9 Beyin Dokularında Amiloid beta (1-42) Seviyesi Üzerindeki Etkiler

PTU tedavisi tarafından indüklenen yetişkin başlangıçlı hipotiroidizmin; Alzheimer hastalığının erken döneminde beyinde görülen ve kognitif bozukluklarla ilişkilendirilmiş serebral hacimde azalma, anormal tau fosforilasyonu, amiloid beta birikimi ve nöroinflamasyon gibi bulgulara neden olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, hipotiroidizmin yaşlanmayla birlikte sporadik Alzheimer hastalığı formları geliştirme riskini etkileyen potansiyel bir faktör olarak değerlendirilmesine yönelik hipotezi güçlendirmektedir (168). Chaalal ve ark., PTU ile indüklenen hipotiroidizmde T3 replasmanın hipokampüste artan amiloid beta birikimini azaltarak kontrol seviyelerine getirdiğini göstermiştir (26).

Günümüzde Alzheimer hastalığı ile ilişkili risk faktörleri arasında düşük fiziksel aktivitenin önemli olduğu bilinmektedir. 160.000'den fazla katılımcıyla yapılan 16 çalışmayı içeren bir meta-analiz, düzenli fiziksel aktiviteye bağlı olarak Alzheimer gelişme riskinde %45'lik bir azalma bulmuştur (209). Deney hayvanlarında yapılan Alzheimer hastalığı modellerinde fiziksel egzersizin hipokampüste, amiloid beta ve hiperfosforile tau birikimini azalttığı gösterilmiştir (210, 211). Ancak hipotiroidizmde görülen amiloid beta birikimi üzerinde egzersizin etkileri bilinmemektedir.

Çalışmamızda hipokampüs ve prefrontal korteksteki amiloid beta (1-42) seviyeleri değerlendirilmiştir. Prefrontal korteks dokularında amiloid beta seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmasa da hipokampüste amiloid beta seviyeleri PTU grubunda kontrole göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. T3, HIIT ve T3+HIIT uygulamaları ise hipokampüste artan amiloid beta seviyelerini kontrol seviyelerine getirmiştir. Dolayısıyla çalışmamız hipotiroidide hipokampüste artan amiloid beta seviyeleri iyileştirmede, hormon replasmanına ek olarak düzenli egzersizin potansiyel etkileri olabileceğini göstermiştir.

5.10 Beyin Dokularında TNFα Seviyesi Üzerindeki Etkiler

Beyin dokularında tiroit hormon seviyeleriyle nöroinflamasyon arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Hipokampüste düşük tiroit hormon seviyelerinin; IL1β, IL6, TNFα, CRP seviyelerini artırdığı ve T3 replasmanının bu proteinlerin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (26). Hipotiroidi; bazı proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu yoluyla hipokampal otofaji mekanizmalarını uyararak hipokampal nöronal kayba ve öğrenme-bellek bozukluklarına neden olur (206).

Egzersiz, çeşitli beyin bölgelerindeki sinaptik yapı ve işlevi değiştirerek nöroplastisiteyi geliştirmenin yanı sıra, nöroinflamasyonu ve glial aktivasyonu modüle eder (212). Düzenli fiziksel egzersizin, hipokampüste IL-1β ve TNFα gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerini baskıladığı gösterilmiştir (213, 214).

Çalışmamızda nöroinflamasyonu değerlendirmek amacıyla, prefrontal korteks ve hipokampüste TNFα seviyeleri incelenmiştir. Prefrontal kortekste TNFα seviyelerinde farklılık olmasa da hipokampüste HIIT ve T3+HIIT uygulaması, TNFα seviyelerini düşürmüştür. Çalışmamız egzersizin nöroinflamasyonu hipotiroidi şartlarında da baskıladığını göstermiştir. Geçmiş çalışmalardan farklı olarak T3 replasmanı, hipokampüste TNFα seviyelerini baskılamada yetersiz kalmıştır. Bu açıdan daha uzun süreli T3 replasmanının hipokampüste TNFα seviyelerini baskılamada daha etkili olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sıçanlarda PTU ile oluşturulan hipotiroidi modelinde T3 replasmanı ve HIIT uygulamasının; öğrenme ve bellek, anksiyete benzeri davranışlar, motor performans, egzersiz kapasitesi, serumda tiroit hormon düzeyleri, beyinde inflamasyon düzeyleri, beyinde BDNF ve amiloid beta (1-42) üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada;

- PTU verilen bütün gruplarda büyüme ve gelişme geriliğine bağlı olarak vücut ağırlığı kontrole göre düşük seyretmiştir. Dört haftalık HIIT uygulaması ve iki haftalık T3 replasmanı vücut ağırlığı üzerine etki etmemiştir.
- Tiroit bezi ağırlıkları, PTU ve PTU+HIIT grubunda kontrole göre anlamlı yüksek çıkmıştır. T3 alan gruplarda tiroit bezi ağırlığı kontrol seviyesinde bulunmuştur.
- Serum T3 ölçümü sonuçlarına bakıldığında, PTU ve PTU+HIIT grubunda T3 seviyeleri kontrole göre düşük çıkmıştır. Serum TSH düzeyleri, PTU grubunda kontrole göre anlamlı olarak yükselmiştir. Serum TSH düzeyleri, PTU+T3 ve PTU+T3+HIIT gruplarında PTU grubuna göre anlamlı olarak düşüktür.
- PTU grubunda egzersiz kapasitesi kontrole göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır. HIIT uygulaması ve T3 replasmanı egzersiz kapasitesini kontrol seviyesine getirmiştir. PTU+T3+HIIT grubunun egzersiz kapasitesi bütün gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- Anksiyete benzeri bulgular açısından değerlendirmemiz gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya koymamıştır.
- Morris su labirenti testi sonuçlarına bakıldığında; hipotiroidi ile oluşan öğrenme bozukluğu, T3 replasmanı ile hızlı bir şekilde düzelmiştir. Morris su labirenti testinin dördüncü gün sonuçları değerlendirildiğinde, HIIT uygulamasının tek başına öğrenme fonksiyonlarında iyileşme sağladığı görülmüştür. Morris su labirentinde beşinci gün yapılan bellek deneyi ve yeni obje tanıma testi benzer sonuçlar vermiştir. Hipotiroidi, bellek performansını belirgin düşürmüştür. T3,

HIIT ve T3+HIIT uygulaması, bellek performansını kontrol seviyesine getirmiştir.

- Rotarod testine göre hipotiroidi motor performansı olumsuz etkilemiştir. T3 replasmanı motor performansta hızlı bir şekilde iyileşme sağlamıştır. Ancak dört haftalık HIIT uygulaması motor performansta bir iyileşme sağlamamıştır.
- Prefrontal korteks ve hipokampüsteki BDNF seviyeleri üzerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.
- Prefrontal kortekste amiloid beta (1-42) seviyeleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Hipokampüste amiloid beta (1-42) seviyeleri, PTU grubunda kontrole göre artmıştır. T3, HIIT ve T3+HIIT uygulamaları; hipokampüste amiloid beta seviyelerini kontrol düzeyine getirmiştir.
- Prefrontal korteks ve hipokampüsteki nöroinflamasyonu değerlendirmek amacıyla TNFα seviyeleri incelenmiştir. Prefrontal korteksteki TNFα seviyelerinde farklılık olmasa da hipokampüste PTU+HIIT ve PTU+T3+HIIT gruplarında, PTU grubuna göre TNFα seviyeleri düşük saptanmıştır. Çalışmamız bu bulgularıyla, egzersizin nöroinflamasyonu hipotiroidi şartlarında da baskılayabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde fiziksel egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri ve beyinde oluşturduğu biyokimyasal ve yapısal değişiklikler çokça araştırılmıştır. Ancak fiziksel egzersizin beyin dokusunda tiroit hormon eksikliği olduğu durumlarda beyin dokularını nasıl etkilediğine dair çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamız bu konudaki bulgularıyla literatüre katkı sağlayabilecektir.

İleriki çalışmalarda fiziksel egzersizin hipotiroidi şartlarında beyinde nörojenez, sinaptik plastisite ve nöron diferansiyasyonu üzerindeki etkilerinin biyokimyasal ve histolojik incelemesi konunun aydınlanması açısından yarar sağlayacaktır. Hipotiroidide fiziksel egzersizin; kognitif fonksiyonlarla ilişkili BDNF dışında diğer nörotrofik faktörler üzerindeki etkisi ve nöroinflamasyon açısından TNFα dışındaki diğer sitokinlerin değerlendirilmesi de literatüre katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Goldman L, I. Schafer A. Goldman-Cecil Medicine 26th Edition. Elsevier; 2020
2. Michael T McDermott. Hypothyroidism. Ann Intern Med 2020;173(1):ITC1-ITC16.
3. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. Med Clin North Am. 2012;96(2):203-221. doi:10.1016/j.mcna.2012.01.005
4. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18
5. Nygaard B. Hypothyroidism (primary). BMJ Clin Evid. 2014 Feb 21;2014:0605. PMID: 24807886; PMCID: PMC3931439.
6. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. Adv Ther. 2019;36(Suppl 2):47-58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8
7. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. Minerva Endocrinol. 2007;32(1):49-65.
8. Baghcheghi Y, Salmani H, Beheshti F, Hosseini M. Contribution of Brain Tissue Oxidative Damage in Hypothyroidism-associated Learning and Memory Impairments. Adv Biomed Res. 2017;6:59. Published 2017 May 22. doi:10.4103/2277-9175.206699
9. Xu YX, Sun Y, Cheng J, Xia Q, Liu TT, Zhu DF, Xu Q. Genetic Difference of Hypothyroidism-Induced Cognitive Dysfunction in C57BL/6j and 129/Sv Mice. Neurochem Res. 2019 Aug;44(8):1999-2006. doi: 10.1007/s11064-019-02836-y. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31325154.
10. Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, Toczek T, DeKosky ST, Nebes RD. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. Thyroid. 2001 Dec;11(12):1177-85. doi: 10.1089/10507250152741037. PMID: 12186506.

11. Uma D, Rabbani R, Lee JH, Gavini DR, Shah PH, Hamid P. Does Hormone Supplementation With Levothyroxine Improve Hypothyroid Impaired Cognitive Dysfunction? Cureus. 2021 Sep 11;13(9):e17885. doi: 10.7759/cureus.17885. PMID: 34660084; PMCID: PMC8503702.
12. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. World J Pediatr. 2019 Apr;15(2):124-134. doi: 10.1007/s12519-019-00230-w. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30734891.
13. Mandolesi L, Polverino A, Montuori S, Foti F, Ferraioli G, Sorrentino P, Sorrentino G. Effects of Physical Exercise on Cognitive Functioning and Wellbeing: Biological and Psychological Benefits. Front Psychol. 2018 Apr 27;9:509. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00509. PMID: 29755380; PMCID: PMC5934999.
14. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. Br J Sports Med. 2018 Feb;52(3):154-160. doi: 10.1136/bjsports-2016-096587. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28438770.
15. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, Dosanjh S, Slowther AM, Khan I, Petrou S, Lall R; DAPA Trial Investigators. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. BMJ. 2018 May 16;361:k1675. doi: 10.1136/bmj.k1675. PMID: 29769247; PMCID: PMC5953238.
16. Alty J, Farrow M, Lawler K. Exercise and dementia prevention. Pract Neurol. 2020 May;20(3):234-240. doi: 10.1136/practneurol-2019-002335. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31964800.
17. Herting MM, Chu X. Exercise, cognition, and the adolescent brain. Birth Defects Res. 2017 Dec 1;109(20):1672-1679. doi: 10.1002/bdr2.1178. PMID: 29251839; PMCID: PMC5973814.
18. Hueston CM, Cryan JF, Nolan YM. Stress and adolescent hippocampal neurogenesis: diet and exercise as cognitive modulators. Transl Psychiatry. 2017

Apr 4;7(4):e1081. doi: 10.1038/tp.2017.48. PMID: 28375209; PMCID: PMC5416690.

19. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. Front Neurosci. 2018 Feb 7;12:52. doi: 10.3389/fnins.2018.00052. PMID: 29467613; PMCID: PMC5808288.
20. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb 15;108(7):3017-22. doi: 10.1073/pnas.1015950108. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21282661; PMCID: PMC3041121.
21. Grace F, Herbert P, Elliott AD, Richards J, Beaumont A, Sculthorpe NF. High intensity interval training (HIIT) improves resting blood pressure, metabolic (MET) capacity and heart rate reserve without compromising cardiac function in sedentary aging men. Exp Gerontol. 2018 Aug;109:75-81. doi: 10.1016/j.exger.2017.05.010. Epub 2017 May 13. PMID: 28511954.
22. Mezcua-Hidalgo A, Ruiz-Ariza A, Suárez-Manzano S, Martínez-López EJ. 48-Hour Effects of Monitored Cooperative High-Intensity Interval Training on Adolescent Cognitive Functioning. Percept Mot Skills. 2019 Apr;126(2):202-222. doi: 10.1177/0031512518825197. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30665339.
23. Ruiz-Ariza, Alberto. 24 sessions of monitored cooperative high-intensity interval training improves attention-concentration and mathematical calculation in secondary school. Journal of Physical Education and Sport 2018.
24. Tottori N, Morita N, Ueta K, Fujita S. Effects of High Intensity Interval Training on Executive Function in Children Aged 8-12 Years. Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct 26;16(21):4127. doi: 10.3390/ijerph16214127. PMID: 31717739; PMCID: PMC6862681.
25. Martínez-Salazar C, Villanueva I, Pacheco-Rosado J, Alva-Sánchez C. Moderate exercise prevents the cell atrophy caused by hypothyroidism in rats. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2020;80(1):47-56. PMID: 32214274.

26. Chaalal A, Poirier R, Blum D, Laroche S, Enderlin V. Thyroid Hormone Supplementation Restores Spatial Memory, Hippocampal Markers of Neuroinflammation, Plasticity-Related Signaling Molecules, and β-Amyloid Peptide Load in Hypothyroid Rats. Mol Neurobiol. 2019 Jan;56(1):722-735. doi: 10.1007/s12035-018-1111-z. Epub 2018 May 23. PMID: 29796989.
27. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Dec;14(6):753-60. doi: 10.1097/HJR.0b013e3281eacef1. PMID: 18043295.
28. Ramez M, Ramezani F, Nasirinezhad F, Rajabi H. High-intensity interval training increases myocardial levels of Klotho and protects the heart against ischaemia-reperfusion injury. Exp Physiol. 2020 Apr;105(4):652-665. doi: 10.1113/EP087994. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32052504.
29. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th ed. Elsevier; 2021.
30. Koeppen BM, Stanton BA. Berne and Levy Physiology, 7th ed. Elsevier; 2018.
31. Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER. The long and the short of long-term memory--a molecular framework. Nature. 1986 Jul 31-Aug 6;322(6078):419-22. doi: 10.1038/322419a0. PMID: 2874497.
32. Asok A, Leroy F, Rayman JB, Kandel ER. Molecular Mechanisms of the Memory Trace. Trends Neurosci. 2019 Jan;42(1):14-22. doi: 10.1016/j.tins.2018.10.005. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30391015; PMCID: PMC6312491.
33. Kandel ER, Pittenger C. The past, the future and the biology of memory storage. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999;354(1392):2027-2052. doi:10.1098/rstb.1999.0542
34. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. Neurobiol Learn Mem. 2004 Nov;82(3):171-7. doi: 10.1016/j.nlm.2004.06.005. PMID: 15464402.

35. Dudai Y, Karni A, Born J. The Consolidation and Transformation of Memory. Neuron. 2015 Oct 7;88(1):20-32. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.004. PMID: 26447570.
36. Dudai Y. The restless engram: consolidations never end. Annu Rev Neurosci. 2012;35:227-47. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150500. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22443508.
37. Squire LR, Dede AJ. Conscious and unconscious memory systems. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015;7(3):a021667. Published 2015 Mar 2. doi:10.1101/cshperspect.a021667
38. Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. Cell. 2014 Mar 27;157(1):163-86. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.001. PMID: 24679534.
39. Clayton NS, Salwiczek LH, Dickinson A. Episodic memory. Curr Biol. 2007 Mar 20;17(6):R189-91. doi: 10.1016/j.cub.2007.01.011. PMID: 17371752.
40. Tulving, E. (1984). Précis of Elements of episodic memory. Behavioral and Brain Sciences, 7(2), 223-238. doi:10.1017/S0140525X0004440X
41. Saumier D, Chertkow H. Semantic memory. Curr Neurol Neurosci Rep. 2002 Nov;2(6):516-22. doi: 10.1007/s11910-002-0039-9. PMID: 12359106.
42. Lovibond PF, Siddle DA, Bond N. Insensitivity to stimulus validity in human Pavlovian conditioning. Q J Exp Psychol B. 1988 Nov;40(4):377-410. PMID: 3212214.
43. Staddon JE, Cerutti DT. Operant conditioning. Annu Rev Psychol. 2003;54:115-44. doi: 10.1146/annurev.psych.54.101601.145124. Epub 2002 Jun 10. PMID: 12415075; PMCID: PMC1473025.
44. Kandel ER, Hawkins RD. The biological basis of learning and individuality. Sci Am. 1992 Sep;267(3):78-86. doi: 10.1038/scientificamerican0992-78. PMID: 1502526.
45. Castellucci VF, Kandel ER. A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia. Proc Natl Acad

Sci U S A. 1974 Dec;71(12):5004-8. doi: 10.1073/pnas.71.12.5004. PMID: 4373738; PMCID: PMC434028.

46. Byrne JH, Kandel ER. Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. J Neurosci. 1996 Jan 15;16(2):425-35. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-02-00425.1996. PMID: 8551327; PMCID: PMC6578640.
47. Abrams TW. Activity-dependent presynaptic facilitation: an associative mechanism in Aplysia. Cell Mol Neurobiol. 1985 Jun;5(1-2):123-45. doi: 10.1007/BF00711089. PMID: 2411403.
48. Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA. The Human Nervous System Structure and Function. Springer; 2005.
49. Willard SS, Koochekpour S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways. Int J Biol Sci. 2013 Sep 22;9(9):948-59. doi: 10.7150/ijbs.6426. PMID: 24155668; PMCID: PMC3805900.
50. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function [published correction appears in Pharmacol Rev. 2014 Oct;66(4):1141]. Pharmacol Rev. 2010;62(3):405-496. doi:10.1124/pr.109.002451
51. Bliss TV, Collingridge GL. Expression of NMDA receptor-dependent LTP in the hippocampus: bridging the divide. Mol Brain. 2013 Jan 22;6:5. doi: 10.1186/1756-6606-6-5. PMID: 23339575; PMCID: PMC3562207.
52. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. Physiol Rev. 2004 Jan;84(1):87-136. doi: 10.1152/physrev.00014.2003. PMID: 14715912.
53. Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(6):a005710. Published 2012 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect.a005710
54. Sweatt JD. Toward a molecular explanation for long-term potentiation. Learn Mem. 1999 Sep-Oct;6(5):399-416. doi: 10.1101/lm.6.5.399. PMID: 10541462.

55. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. Cell. 1996 Dec 27;87(7):1327-38. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81827-9. PMID: 8980238.
56. Baltaci SB, Mogulkoc R, Baltaci AK. Molecular Mechanisms of Early and Late LTP. Neurochem Res. 2019 Feb;44(2):281-296. doi: 10.1007/s11064-018-2695-4. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30523578.
57. Sacktor TC, Fenton AA. What does LTP tell us about the roles of CaMKII and PKMζ in memory? Mol Brain. 2018 Dec 28;11(1):77. doi: 10.1186/s13041-018-0420-5. PMID: 30593289; PMCID: PMC6309091.
58. Jonas P, Lisman J. Structure, function, and plasticity of hippocampal dentate gyrus microcircuits. Front Neural Circuits. 2014;8:107.
59. Vivar C, van Praag H. Functional circuits of new neurons in the dentate gyrus. Front Neural Circuits. 2013 Feb 25;7:15. doi: 10.3389/fncir.2013.00015. PMID: 23443839; PMCID: PMC3580993.
60. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell. 2008 Feb 22;132(4):645-60. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.033. PMID: 18295581.
61. Collingridge GL, Peineau S, Howland JG, Wang YT. Long-term depression in the CNS. Nat Rev Neurosci. 2010 Jul;11(7):459-73. doi: 10.1038/nrn2867. PMID: 20559335.
62. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron. 2004 Sep 30;44(1):5-21. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.012. PMID: 15450156.
63. 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. doi: 10.1038/nprot.2006.116. PMID: 17406317; PMCID: PMC2895266.
64. Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT. Morris water maze: a versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. Exp Anim. 2022 Aug 5;71(3):264-280. doi: 10.1538/expanim.21-0120. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35314563; PMCID: PMC9388345.

65. Lissner LJ, Wartchow KM, Toniazzo AP, Gonçalves CA, Rodrigues L. Object recognition and Morris water maze to detect cognitive impairment from mild hippocampal damage in rats: A reflection based on the literature and experience. Pharmacol Biochem Behav. 2021 Nov;210:173273. doi: 10.1016/j.pbb.2021.173273. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34536480.
66. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. Cogn Process. 2012 May;13(2):93-110. doi: 10.1007/s10339-011-0430-z. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22160349; PMCID: PMC3332351.
67. Eagle AL, Wang H, Robison AJ. Sensitive Assessment of Hippocampal Learning Using Temporally Dissociated Passive Avoidance Task. Bio Protoc. 2016;6(11):e1821. doi:10.21769/BioProtoc.1821
68. Shoji H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T. Contextual and cued fear conditioning test using a video analyzing system in mice. J Vis Exp. 2014 Mar 1;(85):50871. doi: 10.3791/50871. PMID: 24637495; PMCID: PMC4122439.
69. Lanke J, Månsson L, Bjerkemo M, Kjellstrand P. Spatial memory and stereotypic behaviour of animals in radial arm mazes. Brain Res. 1993 Mar 12;605(2):221-8. doi: 10.1016/0006-8993(93)91744-d. PMID: 8481771.
70. Crystal JD. Elements of episodic-like memory in animal models. Behav Processes. 2009 Mar;80(3):269-77. doi: 10.1016/j.beproc.2008.09.009. Epub 2008 Oct 4. PMID: 18950694.
71. 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):126-131.
72. 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. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101151. PMID: 21128761.
73. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. Exerc Sport Sci Rev. 2002 Apr;30(2):75-9. doi: 10.1097/00003677-200204000-00006. PMID: 11991541.

74. Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, Yamamoto K. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO2max. Med Sci Sports Exerc. 1996 Oct;28(10):1327-30. doi: 10.1097/00005768-199610000-00018. PMID: 8897392.
75. Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. Sports Med. 2002;32(1):53-73. doi: 10.2165/00007256-200232010-00003. PMID: 11772161.
76. Kramer A. An Overview of the Beneficial Effects of Exercise on Health and Performance. Adv Exp Med Biol. 2020;1228:3-22. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_1. PMID: 32342447.
77. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, Pratt M; Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. Lancet. 2016 Sep 24;388(10051):1311-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30383-X. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27475266.
78. Moore DR, Burd NA. Exercise intensity matters for both young and old muscles. J Physiol. 2009;587(3):511-512. doi:10.1113/jphysiol.2008.166744
79. Blair SN. Exercise Prescription for Health, Quest. 1995; 47:3, 338-353, DOI: 10.1080/00336297.1995.10484162
80. Krans J. The sliding filament theory of muscle contraction. Nature Education. 2010; 3(9):66
81. Gastin PB. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. Sports Med. 2001;31(10):725-41. doi: 10.2165/00007256-200131100-00003. PMID: 11547894.
82. Mairbäurl H, Weber RE. Oxygen transport by hemoglobin. Compr Physiol. 2012 Apr;2(2):1463-89. doi: 10.1002/cphy.c080113. PMID: 23798307.

83. Delp MD, Laughlin MH. Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. Acta Physiol Scand. 1998 Mar;162(3):411-9. doi: 10.1046/j.1365-201X.1998.0324e.x. PMID: 9578387.
84. Blackie SP, Fairbarn MS, McElvaney NG, Wilcox PG, Morrison NJ, Pardy RL. Normal values and ranges for ventilation and breathing pattern at maximal exercise. Chest. 1991 Jul;100(1):136-42. doi: 10.1378/chest.100.1.136. PMID: 1905613.
85. A. V. Hill, Hartley Lupton, Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilization of Oxygen, QJM: An International Journal of Medicine, Volume os-16, Issue 62, January 1923, Pages 135–171.
86. Wilmore JH, Costill DL, Kenney WL. Physiology of sport and exercise. Human Kinetics, 1994.
87. Bassett DR Jr, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. Med Sci Sports Exerc. 2000 Jan;32(1):70-84. doi: 10.1097/00005768-200001000-00012. PMID: 10647532.
88. Andersen P, Henriksson J. Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. J Physiol. 1977 Sep;270(3):677-90. doi: 10.1113/jphysiol.1977.sp011975. PMID: 198532; PMCID: PMC1353538.
89. Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P, Jansson E. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. Ann N Y Acad Sci. 1977;301:3-29. doi: 10.1111/j.1749-6632.1977.tb38182.x. PMID: 73362.
90. Davies KJ, Packer L, Brooks GA. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. Arch Biochem Biophys. 1981 Jul;209(2):539-54. doi: 10.1016/0003-9861(81)90312-x. PMID: 7294809.
91. Jones AM, Carter H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. Sports Med. 2000 Jun;29(6):373-86. doi: 10.2165/00007256-200029060-00001. PMID: 10870864.

92. Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, Yamamoto K. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO2max. Med Sci Sports Exerc. 1996 Oct;28(10):1327-30. doi: 10.1097/00005768-199610000-00018. PMID: 8897392.
93. Gibala MJ, McGee SL. Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain? Exerc Sport Sci Rev. 2008 Apr;36(2):58-63. doi: 10.1097/JES.0b013e318168ec1f. PMID: 18362686.
94. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. J Physiol. 2017 May 1;595(9):2915-2930. doi: 10.1113/JP273196. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27748956; PMCID: PMC5407969.
95. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, Simonsen T, Helgesen C, Hjorth N, Bach R, Hoff J. Aerobic high-intensity intervals improve VO2max more than moderate training. Med Sci Sports Exerc. 2007 Apr;39(4):665-71. doi: 10.1249/mss.0b013e3180304570. PMID: 17414804.
96. Laursen PB. Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? Scand J Med Sci Sports. 2010 Oct;20 Suppl 2:1-10. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01184.x. PMID: 20840557.
97. Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO2max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. Sports Med. 2015 Oct;45(10):1469-81. doi: 10.1007/s40279-015-0365-0. PMID: 26243014.
98. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol. 2012 Mar 1;590(5):1077-84. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224725. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22289907; PMCID: PMC3381816.
99. Ichinose Y, Kawakami Y, Ito M, Fukunaga T. Estimation of active force-length characteristics of human vastus lateralis muscle. Acta Anat (Basel). 1997;159(2-3):78-83. doi: 10.1159/000147969. PMID: 9575357.

100. Fukunaga T, Miyatani M, Tachi M, Kouzaki M, Kawakami Y, Kanehisa H. Muscle volume is a major determinant of joint torque in humans. Acta Physiol Scand. 2001 Aug;172(4):249-55. doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00867.x. PMID: 11531646.
101. Fitts RH, McDonald KS, Schluter JM. The determinants of skeletal muscle force and power: their adaptability with changes in activity pattern. J Biomech. 1991;24 Suppl 1:111-22. doi: 10.1016/0021-9290(91)90382-w. PMID: 1791172.
102. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. Med Sci Sports Exerc. 2009 Mar;41(3):687-708. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181915670. PMID: 19204579.
103. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation. 2001 Nov 27;104(22):2746-53. doi: 10.1161/hc4601.099487. PMID: 11723030.
104. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2007 Jul 31;116(5):572-84.
105. 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. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb. PMID: 21694556.

106. Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. Sports Med. 2012 Jul 1;42(7):587-605. doi: 10.2165/11631910-000000000-00000. PMID: 22694349.
107. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Heart Lung Circ. 2015 Feb;24(2):149-57. doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.001. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25306500.
108. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002 Jan 16;287(3):356-9. doi: 10.1001/jama.287.3.356. PMID: 11790215.
109. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. Compr Physiol. 2013 Jan;3(1):1-58. doi: 10.1002/cphy.c110062. PMID: 23720280; PMCID: PMC4129661.
110. Swain DP, Franklin BA. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. Am J Cardiol. 2006 Jan 1;97(1):141-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.130. Epub 2005 Nov 16. PMID: 16377300.
111. Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA, Bales CW, Johnson JL, Tanner CJ, Duscha BD, Kraus WE. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. J Appl Physiol (1985). 2005 Oct;99(4):1613-8. doi: 10.1152/japplphysiol.00124.2005. Epub 2005 Jul 7. PMID: 16002776.
112. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neufer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. J Appl Physiol (1985). 2006 Jan;100(1):142-9. doi: 10.1152/japplphysiol.00474.2005. Epub 2005 Sep 1. PMID: 16141382.
113. Pitsavos C, Panagiotakos D, Weinem M, Stefanadis C. Diet, exercise and the metabolic syndrome. Rev Diabet Stud. 2006;3(3):118-126. doi:10.1900/RDS.2006.3.118

114. Suominen, H. Ageing and maximal physical performance. Eur Rev Aging Phys Act 8, 37–42 (2011).
115. Tanaka H, Seals DR. Invited Review: Dynamic exercise performance in Masters athletes: insight into the effects of primary human aging on physiological functional capacity. J Appl Physiol (1985). 2003 Nov;95(5):2152-62. doi: 10.1152/japplphysiol.00320.2003. PMID: 14555676.
116. Wilks DC, Winwood K, Gilliver SF, Kwiet A, Chatfield M, Michaelis I, Sun LW, Ferretti JL, Sargeant AJ, Felsenberg D, Rittweger J. Bone mass and geometry of the tibia and the radius of master sprinters, middle and long distance runners, race-walkers and sedentary control participants: a pQCT study. Bone. 2009 Jul;45(1):91-7. doi: 10.1016/j.bone.2009.03.660. Epub 2009 Mar 28. PMID: 19332164; PMCID: PMC2832729.
117. McCartney N, Hicks AL, Martin J, Webber CE. Long-term resistance training in the elderly: effects on dynamic strength, exercise capacity, muscle, and bone. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995 Mar;50(2):B97-104. doi: 10.1093/gerona/50a.2.b97. PMID: 7874586.
118. Chin A Paw MJ, van Uffelen JG, Riphagen I, van Mechelen W. The functional effects of physical exercise training in frail older people : a systematic review. Sports Med. 2008;38(9):781-93. doi: 10.2165/00007256-200838090-00006. PMID: 18712944.
119. Latham NK, Bennett DA, Stretton CM, Anderson CS. Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004 Jan;59(1):48-61. doi: 10.1093/gerona/59.1.m48. PMID: 14718486.
120. Häkkinen K, Kallinen M, Izquierdo M, Jokelainen K, Lassila H, Mälkiä E, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. J Appl Physiol (1985). 1998 Apr;84(4):1341-9. doi: 10.1152/jappl.1998.84.4.1341. PMID: 9516202.

121. Häkkinen K, Newton RU, Gordon SE, McCormick M, Volek JS, Nindl BC, Gotshalk LA, Campbell WW, Evans WJ, Häkkinen A, Humphries BJ, Kraemer WJ. Changes in muscle morphology, electromyographic activity, and force production characteristics during progressive strength training in young and older men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1998 Nov;53(6):B415-23. doi: 10.1093/gerona/53a.6.b415. PMID: 9823737.
122. Tenforde AS, Fredericson M. Influence of sports participation on bone health in the young athlete: a review of the literature. PM R. 2011 Sep;3(9):861-7. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.05.019. PMID: 21944303.
123. Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievänen H, Haapasalo H, Mänttäri A, Vuori I. Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. Bone. 1995 Sep;17(3):197-203. doi: 10.1016/8756-3282(95)00151-3. PMID: 8541131.
124. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. JAMA. 1994;272(10):828–829. doi:10.1001/jama.1994.03520100096046
125. Taliaferro LA, Rienzo BA, Pigg RM Jr, Miller MD, Dodd VJ. Associations between physical activity and reduced rates of hopelessness, depression, and suicidal behavior among college students. J Am Coll Health. 2009 Jan-Feb;57(4):427-36. doi: 10.3200/JACH.57.4.427-436. PMID: 19114382.
126. Mammen G, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. Am J Prev Med. 2013 Nov;45(5):649-57. doi: 10.1016/j.amepre.2013.08.001. PMID: 24139780.
127. Knapen J, Vancampfort D, Moriën Y, Marchal Y. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with major depression. Disabil Rehabil. 2015;37(16):1490-5. doi: 10.3109/09638288.2014.972579. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25342564.
128. Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM. Exercise for the treatment of depression and anxiety. Int J Psychiatry Med. 2011;41(1):15-28. doi: 10.2190/PM.41.1.c. PMID: 21495519.

129. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldewicz TT, Krishnan KR. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. Psychosom Med. 2000 Sep-Oct;62(5):633-8. doi: 10.1097/00006842-200009000-00006. PMID: 11020092.
130. Martinsen EW, Hoffart A, Solberg O. Comparing aerobic with nonaerobic forms of exercise in the treatment of clinical depression: a randomized trial. Compr Psychiatry. 1989 Jul-Aug;30(4):324-31. doi: 10.1016/0010-440x(89)90057-6. PMID: 2667882.
131. Kirk-Sanchez NJ, McGough EL. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. Clin Interv Aging. 2014;9:51-62. doi: 10.2147/CIA.S39506. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24379659; PMCID: PMC3872007.
132. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, Hesselink JR. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. Neurobiol Aging. 2001 Jul-Aug;22(4):581-94. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00217-2. PMID: 11445259.
133. Glisky EL. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: Riddle DR, editor. Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007. Chapter 1. PMID: 21204355.
134. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, Dale AM, Stern CE, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. Ann Neurol. 2004 Jul;56(1):27-35. doi: 10.1002/ana.20163. PMID: 15236399; PMCID: PMC4335689.
135. Dickerson BC, Sperling RA. Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. Neuropsychologia. 2008;46(6):1624-35. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.030. Epub 2007 Dec 8. PMID: 18206188; PMCID: PMC2760288.

136. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Nov;61(11):1166-70. doi: 10.1093/gerona/61.11.1166. PMID: 17167157.
137. Erickson KI, Gildengers AG, Butters MA. Physical activity and brain plasticity in late adulthood. Dialogues Clin Neurosci. 2013;15(1):99-108. doi:10.31887/DCNS.2013.15.1/kerickson
138. Grodstein F. Cardiovascular risk factors and cognitive function. Alzheimers Dement. 2007 Apr;3(2 Suppl):S16-22. doi: 10.1016/j.jalz.2007.01.001. PMID: 19595969.
139. 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(3):777-83. doi: 10.3233/JAD-2010-091531. PMID: 20182027.
140. Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2013 Sep;57:47-55. doi: 10.1016/j.nbd.2012.06.011. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22750524.
141. 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 Dec;19(4):283-95. doi: 10.1177/1545968305280753. PMID: 16263961.
142. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK, Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. Exp Physiol. 2009 Oct;94(10):1062-9. doi: 10.1113/expphysiol.2009.048512. Epub 2009 Aug 7. PMID: 19666694.
143. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, Adser H, Jakobsen AH, Pilegaard H, Nielsen HB, Secher NH. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010 Feb;298(2):R372-7. doi: 10.1152/ajpregu.00525.2009. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19923361.

144. Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, Mello MT. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. Med Sci Sports Exerc. 2007 Aug;39(8):1401-7. doi: 10.1249/mss.0b013e318060111f. PMID: 17762374.
145. Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(5):377-383. doi:10.1097/MED.0000000000000089
146. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. . Minerva Endocrinol. 2007 Mar;32(1):49-65. PMID: 17353866.
147. Constant EL, Adam S, Seron X, Bruyer R, Seghers A, Daumerie C. Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. J Int Neuropsychol Soc. 2005 Sep;11(5):535-44. doi: 10.1017/S1355617705050642. PMID: 16212680.
148. Engum A, Bjøro T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? Acta Psychiatr Scand. 2002 Jul;106(1):27-34. doi: 10.1034/j.1600-0447.2002.01250.x. PMID: 12100345.
149. Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, Fitzgibbon M, Boran G, O'Mara S, Gibney J. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94(10):3789-97. doi: 10.1210/jc.2008-2702. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19584178.
150. Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, Van Herle K, Rasgon N, Van Herle A, Martinez D, Silverman DH, Bauer M. Verbal memory retrieval deficits associated with untreated hypothyroidism. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007 Spring;19(2):132-6. doi: 10.1176/jnp.2007.19.2.132. PMID: 17431058.
151. Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, Toczek T, DeKosky ST, Nebes RD. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. Thyroid. 2001 Dec;11(12):1177-85. doi: 10.1089/10507250152741037. PMID: 12186506.

152. Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K, Rasgon N, Martinez D, Miller K, van Herle A, Berman SM, Phelps ME, Whybrow PC. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2922-9. doi: 10.1210/jc.2008-2235. Epub 2009 May 12. PMID: 19435829.
153. Lass P, Slawek J, Derejko M, Rubello D. Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions. The role of nuclear medicine: SPECT and PET imaging. Minerva Endocrinol. 2008 Jun;33(2):75-84. Epub 2008 Apr 4. PMID: 18388853.
154. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, Seghers A, Cosnard G, Melin J, Daumerie C. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Aug;86(8):3864-70. doi: 10.1210/jcem.86.8.7749. PMID: 11502825.
155. Joffe RT, Pearce EN, Hennessey JV, Ryan JJ, Stern RA. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: a review. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(2):111-118. doi:10.1002/gps.3796
156. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, Chen XC, Zhou JN. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. Brain. 2006 Nov;129(Pt 11):2923-30. doi: 10.1093/brain/awl215. Epub 2006 Aug 18. PMID: 16921178.
157. Bowden SA, Goldis M. Congenital Hypothyroidism. 2022 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32644339.
158. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. JAMA Pediatr. 2016 Oct 1;170(10):1008-1019. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486. PMID: 27571216.
159. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. Pediatr Res. 1996 Mar;39(3):561-6. doi: 10.1203/00006450-199603000-00028. PMID: 8929881.

160. Ergür AT, Taner Y, Ata E, Melek E, Bakar EE, Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012;4(1):21-24. doi:10.4274/Jcrpe.497
161. Somashekar, A. , Girish, V. , Rao, C. and Murthy, N. (2014) Correlation of Cognitive Performance and Thyroid Hormone Levels in Adolescents with Subclinical Hypothyroidism. Open Journal of Pediatrics, 4, 169-175. doi: 10.4236/ojped.2014.42023.
162. Carter M, Shieh J. Chapter 2 - Animal Behavior. In: Carter M, Shieh J, editors. Guide to Research Techniques in Neuroscience (Second Edition) [Internet]. Second Edi. San Diego: Academic Press; 2015. p. 39–71.
163. Fujimoto ST, Longhi L, Saatman KE, Conte V, Stocchetti N, McIntosh TK. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury. Neurosci Biobehav Rev. 2004 Jul;28(4):365-78. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.06.002. Erratum in: Neurosci Biobehav Rev. 2005 Jan;28(8):877.
164. Mathiasen JR, DiCamillo A. Novel object recognition in the rat: a facile assay for cognitive function. Curr Protoc Pharmacol. 2010 Jun;Chapter 5:Unit 5.59. doi: 10.1002/0471141755.ph0559s49. PMID: 22294372.
165. Deacon RM, Rawlins JN. T-maze alternation in the rodent. Nat Protoc. 2006;1(1):7-12. doi: 10.1038/nprot.2006.2. PMID: 17406205.
166. Sui L, Wang F, Li BM. Adult-onset hypothyroidism impairs paired-pulse facilitation and long-term potentiation of the rat dorsal hippocampo-medial prefrontal cortex pathway in vivo. Brain Res. 2006 Jun 22;1096(1):53-60. doi: 10.1016/j.brainres.2006.04.042. Epub 2006 May 24. PMID: 16725120.
167. Ghenimi N, Alfos S, Redonnet A, Higueret P, Pallet V, Enderlin V. Adult-onset hypothyroidism induces the amyloidogenic pathway of amyloid precursor protein processing in the rat hippocampus. J Neuroendocrinol. 2010 Aug;22(8):951-9. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02002.x. Epub 2010 Apr 9. PMID: 20403092.

168. Chaalal A, Poirier R, Blum D, Gillet B, Le Blanc P, Basquin M, Buée L, Laroche S, Enderlin V. PTU-induced hypothyroidism in rats leads to several early neuropathological signs of Alzheimer's disease in the hippocampus and spatial memory impairments. Hippocampus. 2014 Nov;24(11):1381-93. doi: 10.1002/hipo.22319. Epub 2014 Jul 22. PMID: 24978200.
169. Hood A, Liu YP, Gattone VH 2nd, Klaassen CD. Sensitivity of thyroid gland growth to thyroid stimulating hormone (TSH) in rats treated with antithyroid drugs. Toxicol Sci. 1999 Jun;49(2):263-71. doi: 10.1093/toxsci/49.2.263. PMID: 10416271.
170. Zarzeczny R, Pilis W, Langfort J, Kaciuba-Uściłko H, Nazar K. Influence of thyroid hormones on exercise tolerance and lactate threshold in rats. J Physiol Pharmacol. 1996 Sep;47(3):503-13. PMID: 8877906.
171. Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. Depress Anxiety. 2018 Jan;35(1):98-110. doi: 10.1002/da.22692. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29064607.
172. Yang R, Du X, Li Z, Zhao X, Lyu X, Ye G, Lu X, Zhang G, Li C, Yue Y, Wu Y, Peng R, Zhou Y, Wang H, Wu S, Ganapathi PB, Wu HE, Zhang X. Association of Subclinical Hypothyroidism With Anxiety Symptom in Young First-Episode and Drug-Naïve Patients With Major Depressive Disorder. Front Psychiatry. 2022 Jun 24;13:920723. doi: 10.3389/fpsyt.2022.920723. PMID: 35815037; PMCID: PMC9263214.
173. Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, Notario-Pacheco B, Cobo-Cuenca AI. Mood Disorders in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(23):4776. Published 2019 Nov 28. doi:10.3390/ijerph16234776
174. Siegmann EM, Müller HHO, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2018 Jun 1;75(6):577-584. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0190. Erratum in: JAMA Psychiatry. 2019 Jun 19;: PMID: 29800939; PMCID: PMC6137529.

175. Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. J Vis Exp. 2015 Feb 6;(96):e52434. doi: 10.3791/52434. PMID: 25742564; PMCID: PMC4354627.
176. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. Nat Protoc. 2007;2(2):322-8. doi: 10.1038/nprot.2007.44. PMID: 17406592; PMCID: PMC3623971.
177. Sala-Roca J, Martí-Carbonell MA, Garau A, Darbra S, Balada F. Effects of dysthyroidism in plus maze and social interaction tests. Pharmacol Biochem Behav. 2002 Jun;72(3):643-50. doi: 10.1016/s0091-3057(02)00718-9. PMID: 12175461.
178. Yu D, Zhou H, Yang Y, Jiang Y, Wang T, Lv L, Zhou Q, Yang Y, Dong X, He J, Huang X, Chen J, Wu K, Xu L, Mao R. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats. Horm Behav. 2015 Mar;69:106-15. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.01.003. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25623236.
179. Buras A, Battle L, Landers E, Nguyen T, Vasudevan N. Thyroid hormones regulate anxiety in the male mouse. Horm Behav. 2014 Feb;65(2):88-96. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.11.008. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24333846.
180. Vasilopoulou CG, Constantinou C, Giannakopoulou D, Giompres P, Margarity M. Effect of adult onset hypothyroidism on behavioral parameters and acetylcholinesterase isoforms activity in specific brain regions of male mice. Physiol Behav. 2016 Oct 1;164(Pt A):284-91. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.06.016. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27317840.
181. Vallortigara J, Alfos S, Micheau J, Higueret P, Enderlin V. T3 administration in adult hypothyroid mice modulates expression of proteins involved in striatal synaptic plasticity and improves motor behavior. Neurobiol Dis. 2008 Sep;31(3):378-85. doi: 10.1016/j.nbd.2008.05.015. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18585460.
182. Koyuncuoğlu T, Sevim H, Çetrez N, Meral Z, Gönenç B, Kuntsal Dertsiz E, Akakın D, Yüksel M, Kasımay Çakır Ö. High intensity interval training protects

from Post Traumatic Stress Disorder induced cognitive impairment. Behav Brain Res. 2021 Jan 15;397:112923. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112923. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32976860.

183. Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, Wilson MA. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. Brain Res. 2004 Sep 3;1019(1-2):84-96. doi: 10.1016/j.brainres.2004.05.086. PMID: 15306242.
184. Pietropaolo S, Feldon J, Alleva E, Cirulli F, Yee BK. The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. Behav Neurosci. 2006 Aug;120(4):787-803. doi: 10.1037/0735-7044.120.4.787. PMID: 16893285.
185. Hicks JA, Hatzidis A, Arruda NL, Gelineau RR, De Pina IM, Adams KW, Seggio JA. Voluntary wheel-running attenuates insulin and weight gain and affects anxiety-like behaviors in C57BL6/J mice exposed to a high-fat diet. Behav Brain Res. 2016 Sep 1;310:1-10. doi: 10.1016/j.bbr.2016.04.051. Epub 2016 May 3. PMID: 27154535.
186. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. Endotext 2022
187. Babur E, Canöz Ö, Tan B, Süer C, Dursun N. Effect of sodium selenite on synaptic plasticity and neurogenesis impaired by hypothyroidism. Int J Neurosci. 2022 Jul;132(7):662-672. doi: 10.1080/00207454.2020.1835898. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33169646.
188. Gerges NZ, Alkadhi KA. Hypothyroidism impairs late LTP in CA1 region but not in dentate gyrus of the intact rat hippocampus: MAPK involvement. Hippocampus. 2004;14(1):40-5. doi: 10.1002/hipo.10165. PMID: 15058481.
189. Alzoubi KH, Gerges NZ, Alkadhi KA. Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of LTP of hippocampal CA1: electrophysiological and molecular studies. Exp Neurol. 2005 Oct;195(2):330-41. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.05.007. PMID: 16004982.
190. Bjerke SN, Bjøro T, Heyerdahl S. Psykiatriske og kognitive aspekter ved hypotyreose [Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2001 Aug 30;121(20):2373-6. Norwegian. PMID: 11603044.

191. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. Thyroid. 2007 Mar;17(3):249-58. doi: 10.1089/thy.2006.0252. PMID: 17381359.
192. Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, Fitzgibbon M, Boran G, O'Mara S, Gibney J. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94(10):3789-97. doi: 10.1210/jc.2008-2702. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19584178.
193. Smith CD, Grondin R, LeMaster W, Martin B, Gold BT, Ain KB. Reversible cognitive, motor, and driving impairments in severe hypothyroidism. Thyroid. 2015 Jan;25(1):28-36. doi: 10.1089/thy.2014.0371. PMID: 25381990.
194. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2000;68:750-755.
195. Kul A, Bilen A, Bilge N, Sarıhan K, Uzkeser H, Dayanan R, Baygutalp F. Balance disorders and hypothyroidism: A rare cause worth remembering. ENT Updates 2019;9(3): 172-179.
196. Alves IG, da Cruz KM, Mota CM, de Santana DS, Gaujac DP, de Carvalho VC, Reis LC, Sluka KA, Quintans-Junior LJ, Antoniolli AR, Desantana JM, Badauê-Passos D Jr, de Santana-Filho VJ. Experimental hypothyroidism during pregnancy affects nociception and locomotor performance of offspring in rats. Eur J Pain. 2013 Oct;17(9):1291-8. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00306.x. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23536325.
197. Bárez-López S, Grijota-Martínez C, Ausó E, Fernández-de Frutos M, Montero-Pedrazuela A, Guadaño-Ferraz A. Adult Mice Lacking Mct8 and Dio2 Proteins Present Alterations in Peripheral Thyroid Hormone Levels and Severe Brain and Motor Skill Impairments. Thyroid. 2019 Nov;29(11):1669-1682. doi: 10.1089/thy.2019.0068. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31359845.

198. Rone JK, Dons RF, Reed HL. The effect of endurance training on serum triiodothyronine kinetics in man: physical conditioning marked by enhanced thyroid hormone metabolism. Clin Endocrinol (Oxf). 1992 Oct;37(4):325-30. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02332.x. PMID: 1483287.
199. Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, Ilhan N, Saygin O, Ozmerdivenli R. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. Neuro Endocrinol Lett. 2005 Dec;26(6):830-4. Erratum in: Neuro Endocrinol Lett. 2006 Jun;27(3):292. PMID: 16380698.
200. O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. Behav Brain Res. 2007 Jan 25;176(2):362-6. doi: 10.1016/j.bbr.2006.10.018. Epub 2006 Nov 20. PMID: 17113656.
201. Vasuta C, Caunt C, James R, Samadi S, Schibuk E, Kannangara T, Titterness AK, Christie BR. Effects of exercise on NMDA receptor subunit contributions to bidirectional synaptic plasticity in the mouse dentate gyrus. Hippocampus. 2007;17(12):1201-8. doi: 10.1002/hipo.20349. PMID: 17879376.
202. Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. Neuroscience. 2004;124(1):71-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.09.029. PMID: 14960340.
203. Li M, Dai FR, Du XP, Yang QD, Zhang X, Chen Y. Infusion of BDNF into the nucleus accumbens of aged rats improves cognition and structural synaptic plasticity through PI3K-ILK-Akt signaling. Behav Brain Res. 2012 May 16;231(1):146-53. doi: 10.1016/j.bbr.2012.03.010. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22446058.
204. Kim SE, Ko IG, Kim BK, Shin MS, Cho S, Kim CJ, Kim SH, Baek SS, Lee EK, Jee YS. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. Exp Gerontol. 2010 May;45(5):357-65. doi: 10.1016/j.exger.2010.02.005. Epub 2010 Feb 13. PMID: 20156544.

205. 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. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x. PMID: 15548201.
206. Mishra J, Vishwakarma J, Malik R, Gupta K, Pandey R, Maurya SK, Garg A, Shukla M, Chattopadhyay N, Bandyopadhyay S. Hypothyroidism Induces Interleukin-1-Dependent Autophagy Mechanism as a Key Mediator of Hippocampal Neuronal Apoptosis and Cognitive Decline in Postnatal Rats. Mol Neurobiol. 2021 Mar;58(3):1196-1211. doi: 10.1007/s12035-020-02178-9. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33106949.
207. Shafiee SM, Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Effects of maternal hypothyroidism during pregnancy on learning, memory and hippocampal BDNF in rat pups: Beneficial effects of exercise. Neuroscience. 2016; 329:151-161. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.04.048
208. Rashidy-Pour A, Derafshpour L, Vafaei AA, Bandegi AR, Kashefi A, Sameni HR, Jashire-Nezhad N, Saboory E, Panahi Y. Effects of treadmill exercise and sex hormones on learning, memory and hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels in transient congenital hypothyroid rats. Behav Pharmacol. 2020 Oct;31(7):641-651. doi: 10.1097/FBP.0000000000000572. PMID: 32826427.
209. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. J Sport Health Sci. 2020;9(5):394-404. doi:10.1016/j.jshs.2020.01.004
210. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2005;25(17):4217-4221. doi:10.1523/JNEUROSCI.0496-05.2005
211. Ohia-Nwoko O, Montazari S, Lau YS, Eriksen JL. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. Mol Neurodegener. 2014;9:54. Published 2014 Nov 28. doi:10.1186/1750-1326-9-54
212. Mee-Inta O, Zhao ZW, Kuo YM. Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. Cells. 2019;8(7):691. Published 2019 Jul 9. doi:10.3390/cells8070691

213. Zhang X, He Q, Huang T, et al. Treadmill Exercise Decreases Aβ Deposition and Counteracts Cognitive Decline in APP/PS1 Mice, Possibly via Hippocampal Microglia Modifications. Front Aging Neurosci. 2019;11:78. Published 2019 Apr 5. doi:10.3389/fnagi.2019.00078
214. Kang EB, Koo JH, Jang YC, et al. Neuroprotective Effects of Endurance Exercise Against High-Fat Diet-Induced Hippocampal Neuroinflammation. J Neuroendocrinol. 2016;28(5):10.1111/jne.12385. doi:10.1111/jne.12385

8. ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 4122234

Gündem No/Toplantı No/Yıl : 04/19/2021
Toplantı Tarihi : 24 Kasım 2021

Sayın, Prof. Dr. Berkant Muammer KAYATEKİN
DEÜ Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı

65/2021 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz " **Hipotiroidi Oluşturulan Adölesan Sıçanlarda Yüksek Şiddetli Aralıklı Egzersizin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi** " isimli, Erhan Caner AKKAYA, Talha Başar KOÇ, Güner ÇALIŞ, Bahar DALKIRAN'ın araştırıcı olduğu, 35 adet Spraque-Dawley erkek sıçan talep edilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.