

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

RATLARA HİPERBARİK OKSİJEN UYGULANMASININ
HİPOKAMPAL UDG AKTİVİTESİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
ÖZLEM ÇALIK

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif BAKTİR

Yüksek Lisans Tezi

Şubat 2025
KAYSERİ

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

RATLARA HİPERBARİK OKSİJEN UYGULANMASININ
HİPOKAMPAL UDG AKTİVİTESİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI
Yüksek Lisans Tezi

Hazırlayan
Özlem ÇALIK

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif BAKTİR

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2023-13041 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Şubat 2025
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Özlem ÇALIK

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Ratlara Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Hipokampal UDG Aktivitesine Etkisinin Araştırılması” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Özlem ÇALIK

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif BAKTİR

Anabilim Dalı Başkanı

TEZ KABUL SAYFASI

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Akif BAKTİR danışmanlığında **Özlem ÇALIK** tarafından hazırlanan **“Ratlara Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Hipokampal UDG Aktivitesine Etkisinin Araştırılması”** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

.../.../2025

JÜRİ

İmza

Danışman : Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Akif BAKTİR

Üye : Prof. Dr. Cem SÜER

Üye : Doç. Dr. Onur ELMAS

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

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

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim süresince, hiçbir konuda desteğini esirgmeden, bilgi ve deneyimini tüm iyi niyetiyle paylaşan, değerli danışman hocam, Sayın **Dr.Öğr.Üyesi M. Akif BAKTİR**'a

Hoşgörü ve sabrı ile her konuda bilgi aktarımını esirgemeyen çok değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Cem SÜER**'e, bu süreçte gerek çalışma ortamında, gerek bilgi paylaşımında tüm iyi niyetiyle destek olan, **Doç. Dr. Burak TAN** ve **Öğr. Grv. Dr. Bilal KOŞAR** hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum İrem KOL ve Batsaikhan BAATAR arkadaşlarıma, bu süreçte beni destekleyen fizik tedavi ekip arkadaşlarıma, hayatım boyunca her daim bana destek olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2023-13041 kodlu proje ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

RATLARA HİPERBARİK OKSİJEN UYGULANMASININ HİPOKAMPAL UDG AKTİVİTESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Özlem ÇALIK

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Yüksek Lisans Tezi, Şubat 2025
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Akif BAKTİR**

ÖZET

Ratlara hiperbarik oksijen uygulanmasının hipokampal UDG aktivitesine etkisi üzerine yapılan araştırmalar, önemli bulgular ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar, hiperbarik oksijen uygulamasının hipokampal sinaptik plastisiteyi arttırdığını ve uzun süreli potansiyasyonu (UDG) desteklediğini göstermektedir. Bu durum, hiperbarik oksijenin nörolojik işlevler üzerindeki olumlu etkilerini vurgulamaktadır. Hipokampal UDG aktivitesinin artması, öğrenme ve bellek süreçlerinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla, hiperbarik oksijen uygulamasının bu süreçleri destekleyici etkisi, nörolojik rehabilitasyon ve tedavi yöntemleri açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, hiperbarik oksijen uygulamasının hipokampal UDG aktivitesine etkisinin daha detaylı şekilde incelenmesi, nörolojik hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu konuda yapılacak ileri araştırmaların, hiperbarik oksijenin nörolojik işlevler üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına ve klinik uygulamalara yansıtılmasına yardımcı olması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperbarik Oksijen; Hipokampus; Nörogenez.

**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN
APPLICATION TO RATS ON HIPOCAMAL UDG ACTIVITY**

Ozlem CALIK

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Physiology,

Master's Thesis, February 2025

Advisor: Dr. Lecturer Member Akif BAKTIR

ABSTRACT

Studies on the effect of hyperbaric oxygen administration to rats on hippocampal LTP activity have yielded important findings. Studies show that hyperbaric oxygen administration increases hippocampal synaptic plasticity and promotes long-term potentiation (LTP). This highlights the positive effects of hyperbaric oxygen on neurological functions. Increased hippocampal LTP activity plays an important role in the development of learning and memory processes. Therefore, the supportive effect of hyperbaric oxygen administration on these processes is of great importance in terms of neurological rehabilitation and treatment methods. In this context, more detailed investigation of the effect of hyperbaric oxygen administration on hippocampal LTP activity may contribute to the development of new approaches in the treatment of neurological diseases. Further research on this subject is expected to help understand the effects of hyperbaric oxygen on neurological functions and to reflect them in clinical practice.

Keywords: Hyperbaric Oxygen; Hippocampus; Neurogenesis.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	ii
TEZ KABUL SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ÖĞRENME VE BELLEK	4
2.1.1. Öğrenme	4
2.1.2. Bellek	6
2.1.2.1. Belleğin sınıflandırılması	6
2.1.3. Öğrenme ve Belleğin Oluşumunda Rol Alan Nöromediyatör Sistemler	8
2.1.4. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	10
2.1.4.1. T-Maze Testi	10
2.1.4.2. Yükseltilmiş Plus Maze Testi	11
2.1.4.3. Ayak Şoku Duyusal Testi	12
2.1.4.4. Dört Levha Testi	13
2.1.4.5. Merdiven Testi	13
2.1.4.6. Pasif Kaçınma Testi	14
2.1.4.7. Morris Su Tankı Testi	14
2.2. HİPOKAMPÜS	16
2.2.1. Hipokampus Anatomisi	17
2.2.2. Hipokampus Fizyolojisi	18
2.2.3. Hipokampüste Bilgi Akışı	19

2.2.4. Öğrenme ve Bellekte Hipokampusün Rolü	21
2.3. SİNAPTİK PLASTİSİTE	22
2.3.1. Nöronal Plastisite ve Hebb Kuramı	24
2.4. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME	24
2.4.1. Uzun Dönemli Güçlenmenin Evreleri	26
2.4.2. Uzun Dönemli Güçlenmenin Moleküler Temeli	26
2.4.3. Uzun Dönemli Güçlenme ve Gözlendiği Beyin Bölgeleri	29
2.4.4. Dentat Girusta Uzun Dönemli Güçlenme	30
2.4.5. Eksitator Postsinaptik Potansiyel-Spike Potensiyalizasyon	30
2.4.6. Uzun Dönemli Güçlenmenin Öğrenme ve Bellek İle İlişkisi	31
2.5. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ	31
2.5.1. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Tanımı	31
2.5.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Tarihsel Gelişimi	35
2.5.3. Hiperbarik Oksijenin Fizyolojik Rolü	37
2.5.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Prensipleri	38
2.5.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Uygulanması	40
2.5.6. HBO Tedavisinin Kontraendikasyonları	43
2.5.7. HBO Tedavisinin Komplikasyonları	45
2.5.8. HBO Tedavisi ve Nörojeniz	49
2.5.9. HBO Etki Mekanizmaları	51
2.5.9.1. Fiziksel Etki Mekanizmaları	52
2.5.9.1.1. Boyle Gaz Kanunu	52
2.5.9.1.2. Henry Gaz Kanunu	53
2.5.9.1.3. Dalton Gaz Kanunu	53
2.5.9.1.4. Charles ve Gay Lussac Gaz Kanunları	53
2.5.9.2. Fizyolojik Etki Mekanizmaları	54
2.5.9.2.1. Doğrudan Basınç Etkisi	54
2.5.9.2.2. Yüksek Parsiyel Oksijen Basıncının Etkileri	54
2.5.9.2.3. Antihipoksik Etkileri	55
2.5.10. HBO'nun Yara İyileşmesine Etkisi	55
2.5.11. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan Etkileri	56

2.5.12. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Mekanizmaları.....	58
2.5.12.1. Oksijen Çözünürlüğünün Artması	58
2.5.12.2. Gaz Kabarcıklarının Küçülmesi.....	59
2.5.12.3. Karbonmonoksit Antagonizması.....	59
2.5.12.4. İyileşmeyi Hızlandırması	60
2.5.13. HBO Tedavisinin Klinik Uygulamaları	60
2.5.13.1. Siyanid veya Karbonmonoksit Zehirlenmesi	61
2.5.13.2. Hava Embolisi.....	61
2.5.13.3. Termal Hasarlanma	62
2.5.13.4. Enfeksiyon	62
2.5.14. Hipokampal UDG Aktivitesi.....	63
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	66
4. BULGULAR	70
4.1. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYDI BULGULARI	70
4.1.1.Farklı Uyaran Şiddetlerine Karşı Oluşan Populasyon Spike Genlik Değerleri Ve EPSP Değişimi için Eğim Değerleri.....	70
4.1.2.İndüksiyon Dönemi ve İdame Dönemi Uzun Dönemli Güçlenme Bulguları	72
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	88
6. KAYNAKLAR.....	94
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

ATA	: Atmosfer Absolut-Mutlak Atmosfer
CO	: Karbonmonoksit
CO2	: Karbondioksit
ECHM	: Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi
GABA	: Gamma-aminobütrik asit
HBO	: Hiperbarik Oksijen
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HDAC	: Histon Deasetilazlar
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
O2	: Oksijen
RNS	: Reaktif Nitrojen türleri
UHMS	: Undersea & Hyperbaric Medical Societ

TABLO LİSTESİ

- Tablo 4.1.** K ve HB grubu sıçanlarda 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP değişimlerinin eğim (mV/ms) değerleri 71
- Tablo 4.2.** K ve HB grubu sıçanlarda 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin değerleri (mV) 72
- Tablo 4.3.** K ve HB grubu sıçanlarda indüksiyon ve İdame Dönemleri için belirlenen PS genliği ve EPSP eğimi ortalama değerler 72



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Hipokampus Anatomisi	18
Şekil 2.2.	Hipokampus Yapısı	19
Şekil 2.3.	Hiperbarik Oksijen Kabinleri	35
Şekil 2.4.	Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları.....	38
Şekil 2.5.	Basınç ile Oksijen İlişkisi	55
Şekil 3.1.	Örnek bir deneyde elde edilen tipik bir elektriksel aktivite kaydı.....	68
Şekil 3.2.	UDG kaydı deney protokolü şeması.....	69
Şekil 4.1.	Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyaran şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi değerlerinin değişimleri.	70
Şekil 4.2.	Kontrol ve deney grubu ratlarda UDG kaydı indüksiyon dönemlerinde populasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları.....	73
Şekil 4.3.	Kontrol ve deney grubu ratlarda UDG kaydı indüksiyon dönemlerinde populasyon spike..... (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları.....	74
Şekil 4.4.	Populasyon Spike genlik değerleri: Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait PS genliklerinin ortalamaları(her bir grup için n=8).	75
Şekil 4.5.	Kontrol ve deney grubu ratlarda UDG yanıtlarının indüksiyon dönemlerindeki ortalama EPSP eğim değerleri.	75
Şekil 4.6.	Kontrol ve deney grubu ratlarda UDG yanıtlarının idame dönemlerindeki EPSP eğimi değerleri.	76
Şekil 4.7.	Eksitator Postsinaptik Potansiyel eğimi değerleri: Kontrol ve deney gruplarına ait Uzun Dönemli Güçlenme kayıtlarında EPSP eğimlerinin ortalamaları (her bir grup için n=8).	87

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Öğrenme canlının davranışlarında tekrarlar ya da yaşantıları yoluyla kalıcı değişiklikler meydana getirme sürecidir (Lynch, 2004) Öğrenme ve bellek sürecinin altında yatan temel elektrofizyolojik mekanizmanın Uzun Dönemli Güçlenme (UDG) olduğu kabul edilir (Roger ve ark., 2017) UDG, yüksek frekanslı aferent uyarı uygulanması sonrasında, saatlerce süren bir dönemde sinaptik etkinlikteki güçlenme durumu olarak bildirilmiştir.

Öğrenme ve özellikle belleğin oluşabilmesi için nöronlarda UDG oluşması gerekmektedir. UDG'nin oluşması nöroplastisite veya sinaptik plastisite ile ilişkili adaptif bir yanıttır (Lynch, 2004). Bellek oluşumunun, nöronlar arasındaki bağlantıların güçlendirilmesine olanak veren sinaptik etkinlikteki değişikliklere bağlı olduğu kabul edilmektedir. Gerçekten de, bellek oluşumu sırasında özelleşmiş sinapslarda gerçekleşen sinaptik plastisiteye bağlı aktivite, bilginin depolanması için yeterli ve gereklidir (Bear ve ark., 2017). Bilgi depolama işlevinin, aktif olan nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların gücündeki değişikliklere dayandığı varsayılmıştır. Bu varsayım başka araştırmacılar tarafından desteklenerek ve iki nöronun aynı anda aktif olduğu durumda, özelleşmiş sinapsta sinaptik etkinliğin güçleneceğini bu hipoteze eklenmiştir (Şti, 2007).

UDG oluşumunun temelinde yatan anahtar moleküler mekanizma NMDA tipi glutamat reseptörlerinin aktivasyonudur (Lynch, 2004) Bu reseptörler glutamat ile aktive olan ve ancak postsinaptik hücre membranı depolarize olduğu zaman açılan Na/Ca kanallarıdır; bu kanallara sadece glutamatın bağlanması iyon akışına neden olmaz. Bu kanalın açılması ile hücre içi Ca düzeyi yükselince CaMKII otofosforillenerek diğer protein kinazları (ERK) fosforiller (Elgersma ve ark., 1999). Sitoplazmik tepkime zinciri

aktive olan bazı protein kinazların diğer ekstrasellüler sinyal ilişkili kinazları (ERK) aktive etmesi ile devam eder ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunun neden olduğu gen transkripsiyonu ve protein sentezi ile sonuçlanır (Nicol ve ark., 1999). Bu protein kinazlar arasında UDG oluşumu ile ilgili olanları MAP kinaz, PI3 kinaz, tirozin kinaz, PKC ve CAMKIV olarak sayılabilir (Redondo ve ark., 2010). Sayılan bu proteinler ise kısa ve uzun süreli mekanizmaları oluşturacak olan karmaşık bir moleküler yanıtı tetikler. CREB gibi transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu belirli genlerin nükleer transkripsiyonuna ve yeni protein sentezine neden olur (Sheng ve ark., 2002). Bu yeni sentezlenen proteinler, sinaptik etkinliğin güçlenmesine neden olacak şekilde taşınırlar ve sinapsın şekli değişir, sayısı ve büyüklüğü artar. MAPK'ın hipokampal sinapslarda UDG indükleyen uyarılarla aktive olduğu bilinmektedir (Eichenbaum, 1999; Joel, 2003).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), hastaların 1 mutlak atmosferden (ATA) daha fazla basınçlandırılmış bir hiperbarik oda içindeki bir baş çadırı, maske veya endotrakeal tüp aracılığıyla %100 oksijen soluduğu bir tedavi yöntemidir. HBOT tipik olarak birden fazla ve üçten az ATA'da uygulanır ve mekanik ve fizyolojik etkilere neden olan artan bir basınç ve hiperoksi durumuna neden olur. HBOT, 40 yılı aşkın bir süredir çeşitli koşullar için önerilmektedir (Grim ve ark., 1990). Başlangıçta dalgıçlarda dekompresyon hastalığını tedavi etmek için kullanıldı. Bununla birlikte, yıllar içinde geniş kapsamlı potansiyeli fark edildi ve karbon monoksit (CO) zehirlenmesi, dekompresyon hastalığı ve gaz embolisi, sorunlu yara iyileşmesi, gecikmiş radyasyon yaralanmaları, ani sağırlık gibi durumlarda kullanıldı. (Marcinkowska ve ark., 2022) Son yıllarda ise artan oranda Alzheimer hastalığında kullanılmıştır. Alzheimer hastalığının çeşitli tedavileri arasında, basınçlı hiperbarik bir odada %100 saf oksijen soluyan hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), non-invaziv ve ağrısız bir tedavi olduğu için ilgi odağı haline gelmiştir. Önceki çalışmalar ayrıca HBOT'nin Alzheimer modelinde antioksidanları artırdığını, oksidatif stresi ve mikroglia sayısını azalttığını göstermiştir. HBOT'nin, D- galaktoz kaynaklı yaşlanmada oksidatif stresi, mikroglia hiperaktivasyonunu, otofajik bozulmayı, apoptozu, sinaptik displastisiteyi ve bilişsel bozukluğu azalttığını göstermiştir (Shwe ve ark., 1990).

Bununla birlikte bu etkinin mekanizmasını açıklamak yönünden, hipokampus düzeyinde UDG aktivasyonu ile ilişkisini gösteren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla yapılmamıştır. Bu yönde yapılacak bir çalışma literatüre katkı sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Öğrenme Ve Bellek

Öğrenme ve bellek, bireylerin bilgi edinme, bu bilgiyi işleme ve saklama süreçlerini kapsayan temel bilişsel işlevlerdir. Öğrenme, deneyimler yoluyla bilgi ve becerilerin kazanılmasını ifade ederken, bellek bu bilgilerin depolanması ve gerektiğinde geri çağrılmasını sağlar.

Bellek, işlevsel açıdan kısa süreli ve uzun süreli bellek olarak ikiye ayrılır. Kısa süreli bellek, bilginin geçici olarak saklandığı ve işlem gördüğü bir depodur. Uzun süreli bellek ise, bilginin daha kalıcı olarak depolandığı ve gerektiğinde geri çağrıldığı bir sistemdir. Uzun süreli belleğin oluşumunda, nöronlar arasındaki bağlantılarda yapısal değişiklikler meydana gelir; sinapslar güçlenir veya yeni bağlantılar oluşur. Bu süreç, bilginin uzun süreli bellekte kalıcı olarak saklanmasını sağlar (Çalapoglu ve ark., 2008).

2.1.1. Öğrenme

Öğrenme bireyin çevresinden gelen dış uyarılar ile nöronlardaki kimyasal, elektriksel ve yapısal değişiklikler sonucunda oluşan yeni sinaptik bağlar ile gerçekleştirilir. Oluşan nöronlar arası bağlar ile gerçekleşen öğrenme tekrarlar ve deneyimler ile kuvvetlenir ve bellek, sinirsel aktivite sonucunda nöronlar arasında sinaptik ileti kapasitesinde meydana gelen güçlenmeden kaynaklanır. Bir organizmanın deneyimlerle bilgi ve beceri edinme; bilgiyi kodlama, depolama ve geri çağırma şeklindeki öğrenme yeteneği, adapte olmak ve hayatta kalmak açısından önem taşır (Hatipoğlu, 2007).

Literatürde farklı öğrenme tipleri tanımlanmaktadır.

1. Asosiyatif Öğrenme

Asosiyatif öğrenme, bir canlının belirli bir uyarıyı başka bir uyarı ile ilişkilendirerek gerçekleştirdiği öğrenme türüdür. Bu öğrenme türü, klasik koşullanma ve operan şartlandırma olarak iki temel kategoriye ayrılır.

a. Şartlı Refleks (Klasik Koşullanma):

Bu öğrenme türünde, daha önce tepki oluşturmeyen bir uyarı, doğal olarak tepki oluşturan başka bir uyarı ile eşleştirilir. Bu süreç tekrarlanarak, tepki oluşturmeyen uyarı bir süre sonra tek başına tepki üretmeye başlar. (Carew ve ark., 1983) Örneğin, Ivan Pavlov'un köpeklerle yaptığı deneylerde, zil sesinin ardından yiyecek verilmesi ile salya tepkisi şartlandırılmıştır. Tekrar eden uygulamalardan sonra yalnızca zil sesi, yiyecek olmadan da salya salgısını tetiklemiştir. Bu süreçte, iki uyarı arasındaki zamanlama kritik bir rol oynar; şartlı uyarının şartsız uyarıdan önce gelmesi ve aralarındaki sürenin 0.5 saniye civarında olması idealdir (Yiğit, 2007).

b. Operan Şartlandırma (Enstrümantal Koşullanma):

Operan şartlandırma, davranışların sonuçlarına bağlı olarak şekillendiği bir öğrenme türüdür. Davranış, bir ödül veya ceza ile pekiştirildiğinde, birey davranışı sürdürme veya bırakma eğilimi gösterir. Olumlu pekiştirme, bir davranışın ödüllendirilmesi yoluyla gerçekleşirken, olumsuz pekiştirme genellikle ceza veya rahatsız edici bir durumla ilişkilendirilir. Örneğin, kronik alkolizm tedavisinde, alkolle birlikte mide bulantısı yapan bir ilaç verilir. Bu yöntemle, alkol tüketimi hoş olmayan bir deneyimle ilişkilendirilerek kişinin bu davranışı bırakması sağlanabilir (Agras, 2000).

2. Non-Asosiyatif Öğrenme

Non-asosiyatif öğrenme, bir canlının yalnızca tek bir uyarı ile tekrarlanan etkileşimleri sonucunda davranışında değişiklik meydana gelmesidir. Bu öğrenme türü, habitüasyon (alışma) ve duyarlılaşma olmak üzere ikiye ayrılır.

a. Habitüasyon (Alışma):

Habitüasyon, sürekli tekrarlanan ve önemli bir etkisi olmayan uyarılara karşı tepkinin

zamanla azalmasıdır. Örneğin, düşük yoğunluklu bir sesin sürekli olarak duyulması, bir süre sonra bu sese tepki verilmemesine yol açar. Bu durum, sinir hücrelerindeki kalsiyum kanallarının daha az açılması ve nörotransmitter salınımının azalması ile ilişkilidir.

b. Duyarlılaşıma (Sensitizasyon):

Duyarlılaşıma, genellikle canlının bir uyarının etkisini başka bir uyarı ile ilişkilendirmesi sonucunda oluşur. Örneğin, bir annenin uykudayken genel seslere tepki vermemesi ancak bebeğinin ağlamasına hemen yanıt vermesi, duyarlılaşmaya bir örnektir.

3. Refleksif Öğrenme

Refleksif öğrenme, sembolik veya sözel zeka gerektirmeyen, yalnızca fiziksel becerilerin geliştirilmesiyle gerçekleşen öğrenme türüdür (Ganong, 2011). Örneğin, el becerilerinin geliştirilmesiyle bir enstrümanın çalınmayı öğrenilmesi bu kategoride değerlendirilebilir.

2.1.2. Bellek

Biliş (Kognisyon), bilginin toplanması, depolanması, geri çağırılması ve kullanılmasını içeren bir fizyolojik süreci ifade eder. Bu süreç, bellek, hayal etme, konuşma, akıl yürütme, problem çözme ve karar verme gibi farklı mental süreçleri kapsamaktadır. Bellek, bilgilerin depolanması, çağırılması ve geçmişteki anıların veya olayların bilinçli ya da bilinçsiz olarak yeniden hatırlanması yeteneği olarak tanımlanabilir. Depolama işlevi, bilginin öğrenilmesinden hemen sonra başlar ve saatler hatta günler sürebilir. Bu işlevin temel mekanizması, beyindeki elektriksel ve kimyasal olaylar arasındaki etkileşimlerin yanı sıra yeni internöral bağlantıların oluşumudur ve bu süreç zaman alabilir. Öğrenilen bilginin depolanması sırasında bilginin %1'i seçilir, ancak beynin bilgi depolama kapasitesi sınırsızdır. Depolanan bilgiler için öncelik sırası kişiden kişiye farklılık gösterir (Ganong, 2011).

2.1.2.1. Belleğin sınıflandırılması

Bellek, bireyin deneyimlerini, bilgilerini ve olaylarını zihninde saklama süresine göre sınıflandırılabilir. Bazı bilgiler yalnızca birkaç saniye boyunca zihinde tutulurken,

bazıları ise yıllarca korunabilir. Bu temel doğrultuda bellek genellikle üç kategoriye ayrılır: kısa süreli bellek, orta süreli bellek ve uzun süreli bellek (Guyton, 2010).

1. Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek, bilgilerin saniyelerden dakikalara kadar çok kısa bir zaman diliminde akılda tutulduğu bellek türüdür. Örneğin, bir telefon numarasındaki rakamları arama sırasında geçici olarak hatırlama bu belleğin bir örneğidir. Kısa süreli belleğin nörofizyolojik mekanizması, presinaptik nöronlar üzerindeki geçici modülasyonlara dayanmaktadır. Presinaptik sinir uçlarından salınan nörotransmitterler, sinapsların iletişim gücünü artırarak ya da azaltarak kısa süreli belleğin oluşumunda rol oynar. Bu etkileşimlerin süresi genellikle birkaç saniyeden dakikalara kadar sınırlıdır (Guyton, 2010).

2. Orta Süreli Bellek

Orta süreli bellek, bilgilerin birkaç dakikadan haftalara kadar uzanan bir zaman dilimi boyunca saklandığı bir bellek türüdür. Bu tür bellek, kalıcı belleğe dönüşmediği takdirde zamanla kaybolma eğilimindedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, orta süreli belleğin, sinir hücreleri arasında meydana gelen kimyasal ve fiziksel değişimlerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu değişimler, sinirsel iletişimde geçici olarak güçlenme ya da zayıflama şeklinde ortaya çıkabilir (Guyton, 2010).

3. Uzun Süreli Bellek

Uzun süreli bellek, belirli bir bilginin ya da deneyimin sinirsel sistemde kalıcı olarak kodlandığı ve yıllarca saklanabildiği bellek türüdür. Bu süreçte, sinapslar arasında yapısal değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler sinyal iletimini güçlendirir ya da baskılar. Araştırmalar, uzun süreli belleğin oluşumunda sinapsların yeniden yapılanmasının önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Sinir hücreleri arasında fiziksel bağlantıların yeniden düzenlenmesi, bilgilerin daha uzun süre saklanmasını mümkün kılar.

Belleğin uzun süreli olarak saklanabilmesi, sinir hücreleri arasında meydana gelen yapısal değişikliklerle ilişkilidir. Bu fiziksel yeniden yapılanmalar, sinapsların işlevselliğini artırarak bilginin uzun süreli depolanmasını sağlar. Uzun süreli belleğin

oluşumunda önemli olan başlıca fiziksel değişiklikler şunlardır:

Nörotransmitter Salgısını Artıran Mekanizmalar: Sinapslarda nörotransmitterlerin serbestlenme bölgelerinde artış meydana gelir. Bu, bilgi aktarımını güçlendiren önemli bir mekanizmadır.

Vezikül Sayısındaki Artış: Sinapslarda nörotransmitter taşıyan veziküllerin sayısının artması, sinirsel iletişimin daha etkin hale gelmesini sağlar.

Presinaptik Sonlanma Sayısının Artışı: Sinir hücreleri arasındaki bağlantı noktalarının sayısında artış, sinaptik iletişimin sürekliliğini ve gücünü artırır.

Dendrit Dikenlerindeki Yapısal Değişiklikler: Dendritlerde meydana gelen yapısal değişiklikler, daha güçlü sinyal iletimi için uygun bir ortam oluşturur.

Belleğin kodlanması, farklı beyin bölgelerinin iş birliğini gerektirir. Kısa süreli bellekte bilgilerin işlenmesi hipokampus tarafından gerçekleştirilirken, uzun süreli bellek için neokorteksin farklı bölümleri devreye girer. Örneğin, görsel, işitsel veya kokusal bilgilerle ilgili anılar, neokorteksin bu işlevlere özgü alanlarında depolanır. Bellek devreye girdiğinde, bu farklı kortikal bölgeler sinapslardaki iletimin gücünde uzun süreli değişiklikler yaparak birbiriyle bağlantı kurar. Böylece, bilince çıkan bir anı tüm bileşenleriyle birlikte hatırlanabilir.

Uzun süreli belleğin bir diğer dikkat çekici özelliği, bir kez yerleştikten sonra çeşitli bilgiler arasında bağlar kurabilme yeteneğidir. Örneğin, canlı bir manzaranın anısı yalnızca bu manzaraya benzeyen bir başka görsel ile değil, aynı zamanda bu manzaraya eşlik eden bir koku, bir ses ya da belirli bir kavram ile ilişkilendirilebilir. Bellekte depolanan her bilgiye ulaşmayı sağlayan birden fazla yol ya da "anahtar" mevcuttur.

Duygusal bileşenler de belleğin bütünleşmesinde önemli bir rol oynar. Pek çok anının duygusal bir tonu veya "rengi" bulunur (Ganon, 2011). Bu özellik, bilginin daha kolay hatırlanmasını sağlayarak anının yoğunluğunu artırır.

2.1.3. Öğrenme ve Belleğin Oluşumunda Rol Alan Nöromedyatör Sistemler

Öğrenme ve bellek süreçlerinin temelinde, sinir hücreleri arasındaki bağlantıların güçlenmesi veya zayıflaması olarak tanımlanan nöronal plastisite yer alır. Bu süreçte katekolaminler, opioidler ve kanabinoidler gibi nöromodülatörlerin önemli bir rol

oynadığı düşünülmektedir. 1970'lerde Seymour Kety, biyogenik aminlerden katekolaminler ve serotonin (5-HT) gibi bazı nöromodülatörlerin çevresel uyaranlara adaptasyon sırasında bellek oluşumunda diğer maddelerden daha etkili olduğunu öne sürmüştür (Kety, 1970). Bu bulgular, bireyin uyarılma durumunun bellek oluşumunun hassasiyetini ve gücünü etkileyebileceği fikrine dayanmaktadır. Özellikle duygusal durumların, nöromodülasyon yoluyla belleği nasıl şekillendirdiği konusuna ışık tutmaktadır.

Bellek oluşumunda etkili olan birçok nöromediyatör madde tanımlanmıştır. Protein kinaz- C (PKC), siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz-A (PKA) gibi maddeler öğrenme süreçlerini desteklerken (Blnk ve ark., 2005; Takeo ve ark., 2003), caerulein (CER) ve PKC inhibitörleri gibi maddeler bazı bellek bileşenlerini baskılayabilir (Takshima ve ark., 1991). Ayrıca glutamat, gama aminobütirik asit (GABA), dopamin, asetilkolin, serotonin ve norepinefrin (NE) gibi nöromediyatörlerin öğrenme ve uzamsal bellek süreçlerinde kritik roller üstlendiği gösterilmiştir (Myhrer, 2003).

Glutamaterjik sinapslar, öğrenme ve belleğin fizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Glutamat, sinaptik plastisitenin farklı türlerini başlatmada hem iyonotropik hem de metabotropik reseptörler üzerinden etkili olur. AMPA reseptörleri, postsinaptik membranın hızlı depolarizasyonunu sağlarken, NMDA reseptörleri daha yavaş ve uzun süreli sinaptik değişimlerin oluşmasında rol oynar (Takeo ve ark., 2003). NMDA reseptörlerinin aktive olabilmesi için hem glutamat bağlanması hem de postsinaptik membranın depolarize olması gerekir. Bu durum, Mg^{2+} blokajının kalkmasıyla mümkün hale gelir ve bu reseptörlerin plastisite mekanizmalarına olan katkısını belirler.

Hipokampus, öğrenme ve bellek süreçlerinde temel bir rol oynar. Bu bölge, glutamaterjik N-metil D-aspartat (NMDA) ve serotonerjik reseptörlerin yoğun olarak bulunduğu bir alandır. Serotonin içeren nöronlar, beyin sapındaki rafe çekirdeklerinden hipokampus, serebral korteks ve hipotalamus gibi bölgelere uzanır. Araştırmalar, serotonerjik innervasyonun hipokampusün eksitabilitesinin düzenlenmesinde ve kısa süreli görsel bellek süreçlerinde kritik bir rol oynadığını göstermiştir. (Myhrer, 2003). Ayrıca, norepinefrin içeren nöronların lokus seruleus, pons ve medulladan hipokampüse

kadar geniş bir alanda dağıldığı bilinmektedir.

Deneysel çalışmalar, serotonin içeriği azalmış sıçanlarda öğrenme yeteneğinin zayıfladığını ve uyarılabilirliğin arttığını göstermiştir. Serotonin uygulanması ise yaşlı sıçanlarda yer belleğini güçlendirmiştir. Bu bulgular, nöromodülatörlerin bellek oluşumu üzerindeki etkisini doğrulamaktadır (Durmuş, 2004).

Bellek süreçlerini anlamada, hipokampus üzerinde yapılan hayvan modelleri ve lezyon çalışmaları büyük katkılar sağlamıştır. Örneğin, dorsal hipokampüste oluşturulan bölgesel lezyonların uzamsal bellek üzerinde etkili olduğu, ancak bu etkinin bellek depolama ve geri çağırma süreçlerinde ekstra-hipokampal yapıların devreye girdiği anlaşılmıştır. Hipokampus, yeni bilgilerin kodlanması sırasında aktif rol oynarken, zamanla bu bilgiler kortekse aktarılır ve hipokampüse olan bağımlılık azalır (Frankland ve ark., 2005).

Sonuç olarak, öğrenme ve bellek süreçlerinde nöromodülatörlerin rolü, sinaptik plastisite ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle hipokampus ve kortikal bölgeler arasındaki sinaptik bağlantılar, belleğin oluşumu ve depolanmasında temel mekanizmalardır.

2.1.4. Öğrenme ve Belleğin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

2.1.4.1. T-Maze Testi

T-maze testi, belirli ölçülere sahip, T şeklinde tasarlanmış üç kollu bir labirent kullanılarak gerçekleştirilir. Bu kolların kenarlarında yükselti bulunur ve kollardan biri başlangıç kolu olarak kullanılır. Labirentte, başlangıç kolu ile diğer kolların uçlarında çıkarılabilir kapılar yer alır. Her bir kolun sonunda, zeminin altına yerleştirilmiş, yiyecek konulabilen kaplar bulunur. Bu düzenleme, sıçanların yiyecekleri doğrudan görmesini engellemek için yapılmıştır. Labirentin zemini, kenar yükseltileri ve kapıları siyah renkte tasarlanmıştır.

Bu test; habitüasyon, tek kol adaptasyonu, değiştirme denemeleri ve gecikmiş yanıt denemeleri olmak üzere dört aşamadan oluşur.

Habitüasyon Aşaması:

Bu aşamada sıçanlar, başlangıç koluna yerleştirilir ve her iki kola da yerleştirilen yiyecekleri bulmaları sağlanır. Bu süreç, sıçanların labirent ortamına alışmasını amaçlar.

Tek Kol Adaptasyonu Aşaması:

Bu aşamada yalnızca tek bir kola yiyecek yerleştirilir ve sıçanın bu kolu öğrenmesi sağlanır.

Değiştirme Denemeleri:

Bu aşama, bilgi edinme ve seçim olmak üzere iki kısımdan oluşur:

Bilgi Edinme: Sıçanın yiyecek bulunan kola ulaşması sağlanır.

Seçim: Sıçan, daha önce girmedığı kola yiyecek yerleştirilerek test edilir.

Değiştirme denemeleri, iki gün boyunca devam eder ve sıçanların %75-80'i doğru kolu seçtiğinde sonlandırılır.

Gecikmiş Yanıt Denemeleri:

Bu denemeler, değiştirme denemeleriyle benzer şekilde gerçekleştirilir; ancak burada, bilgi edinme ve seçim aşamaları arasında sıçanlar 30, 60 veya 90 saniye süreyle farklı bir kafese yerleştirilir. T-maze testi, sıçanların çalışan bellek performansını değerlendirmek için kullanılan etkili bir yöntemdir (Clinton ve ark., 2006).

2.1.4.2. Yükseltilmiş Plus Maze Testi

Yükseltilmiş Plus Maze testi, hayvanların anksiyete düzeylerini ve uzun süreli uzamsal belleklerini değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu testte kullanılan düzenek, fareler ve sıçanlar için farklı ölçülerde tasarlanır:

Fareler İçin: İki açık kol (16x5 cm) ve iki kapalı kol (16x5x12 cm) ile yerden yüksekliği 25 cm olan bir yapı kullanılır.

Sıçanlar İçin: İki açık kol (50x10 cm) ve iki kapalı kol (50x10x40 cm) ile yerden yüksekliği 50 cm olan bir düzenek tercih edilir.

Test Prosedürü:**Birinci Gün:**

Hayvanlar, açık kollardan birinin ucuna bırakılır ve açık koldan bir kapalı kola geçmeleri için geçen süre kaydedilir. Bu süre Geçiş Süresi 1 (GS1) olarak adlandırılır. Kapalı kola geçen hayvanın çevresini incelemesi için 20 saniyelik bir süre tanınır.

İkinci Gün:

24 saat sonra, aynı prosedür tekrarlanarak hayvanın açık koldan kapalı kola geçiş süresi yeniden ölçülür. Bu ölçüm Geçiş Süresi 2 (GS2) olarak kaydedilir. Test sonuçlarına göre, öğrenmenin gerçekleştiği durumlarda GS2'nin, GS1'e kıyasla anlamlı bir şekilde daha kısa olması beklenir (Kulkarni ve ark., 1993; Kumar ve ark., 2009).

2.1.4.3. Ayak Şoku Duyusal Testi

Ayak şoku duyusal testi, farelerin belirli elektriksel uyarılara verdiği davranışsal tepkileri ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Test sırasında fareler, şeffaf duvarlı ve ızgara tabanlı bir kafese yerleştirilir.

Kafes Özellikleri:

Ölçüler: 32x22x22 cm Zemin: 0,4 cm çapında ve 1 cm aralıklarla yerleştirilmiş 28 adet paslanmaz çelik çubuktan oluşur.

Çubuklar bir jeneratöre bağlıdır ve elektrik akımı ile uyarım sağlanır.

Test Prosedürü:

Kafesin önüne bir video kamera yerleştirilerek farelerin davranışları kaydedilir.

Uzaktan kumanda sistemi, farklı bir odadan çubuklara elektrik akımı gönderilmesini sağlar. Her fare, teste başlamadan önce 5 dakika boyunca kafeste tutulur.

Test sürecinde, 30 saniye aralıklarla her biri 2 saniye süren ve 1,0 mA şiddetinde 5 elektrik şoku uygulanır.

Değerlendirme:

Farelerin şoklara verdiği davranışsal tepkiler analiz edilir. Tepkiler genellikle iki kategoriye ayrılır: Zıplama - Sıçrama

Bu tepkilerin sayısı kaydedilerek değerlendirme yapılır (Hayashi ve ark., 2006).

2.1.4.4. Dört Levha Testi

Dört levha testi, farelerin belirli çevresel koşullara ve elektriksel uyarılara verdiği tepkileri ölçmek amacıyla kullanılan bir davranış testi yöntemidir.

Test Aparatı:

Test kafesi 25x18x16 cm ölçülerinde olup, opak plastikten yapılmıştır. Kafesin tabanında 11,3x7,7 cm ölçülerinde dikdörtgen şeklinde dört metal levha bulunmaktadır.

Test Süreci:

Fareler, teste başlamadan önce kafese tek tek yerleştirilir. Hayvanların çevreyi incelemeleri için 15 saniyelik bir adaptasyon süresi verilir. Adaptasyon süresinin ardından, maksimum 0,5 saniye süren ve 2 mA şiddetinde bir elektrik şoku uygulanır. Fare, bir levhadan diğerine geçtiğinde, her geçişte elektrik şoku tekrarlanır. Test süresi toplamda 60 saniye olarak belirlenmiştir.

Değerlendirme:

Farelerin test sırasında levhalar arasında gerçekleştirdiği geçiş sayısı kaydedilerek değerlendirme yapılır (Tatrczynska ve ark., 2001).

2.1.4.5. Merdiven Testi

Merdiven testi, farelerin motor becerilerini, duyuusal kapasitelerini ve ince motor koordinasyonlarını değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir.

Test Aparatı:

Siyah pleksiglastan yapılmış, her biri 2,5x10x12,5 cm ölçülerinde beş ardışık adımdan oluşan bir merdiven kullanılır. Merdiven, 12,5 cm yüksekliğinde yan duvarlarla çevrilidir.

Test Prosedürü:

Test, farelerin merdivenin en alt basamağına yerleştirilmesiyle başlar. Hayvana, merdiven basamaklarını tırmanması için 3 dakika süre tanınır. Bu süre zarfında, farelerin toplam tırmanma hareketleri ve şaşlanma davranışlarının sayısı kaydedilir (Zohar ve ark., 2011).

Değerlendirme Kapsamı:

Merdiven testi, farelerin ön ayaklarının ulaşma kapasitesini, duyuşal yetilerini ve ince motor koordinasyonlarını değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır (Hobbs ve ark., 2008; Schaar ve ark., 2010).

2.1.4.6. Pasif Kaçınma Testi

Pasif kaçınma testi, basit, hızlı uygulanabilen ve bellek değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Test Aparatı:

Test, 20,3x15,9x21,3 cm boyutlarında, paslanmaz çelik telden yapılmış zeminlere sahip bir cihazda gerçekleştirilir. Teller, 8 mm aralıklarla yerleştirilmiş olup, çapları 3,175 mm'dir ve elektrik kaynağına bağlanmıştır. Aparat, bir kapı ile ayrılmış aydınlık ve karanlık olmak üzere iki bölmeden oluşur.

Prosedür:

Birinci Gün – Öğrenme Aşaması: Fare aydınlık bölmeye yerleştirilir. Hayvan karanlık bölmeye tamamen geçtiğinde, zemindeki elektrikli ızgaradan 3 saniye süreyle 1 mA şiddetinde elektrik şoku uygulanır.

İkinci Gün – Test Aşaması: Fare yeniden aydınlık bölmeye yerleştirilir. Hayvan, 300 saniye içinde karanlık bölmeye geçmezse test sonlandırılır. Fare, karanlık bölmeye geçmekten kaçındığında, bu durum öğrenmeye bağlı olarak pasif kaçınma davranışı sergilediği şeklinde yorumlanır.

Değerlendirme:

Normal koşullarda fareler, aydınlık bölmeden karanlık bölmeye geçme eğilimindedir. Ancak, öğrenme gerçekleştiğinde hayvan, karanlık bölmeyi tercih etmeyerek şok deneyiminden kaçınır. Bu davranış, bellek ve öğrenme süreçlerinin bir göstergesi olarak değerlendirilir (Lee ve ark., 2008).

2.1.4.7. Morris Su Tankı Testi

Morris Su Tankı testi, hipokampusu bağlı öğrenme ve bellek performansını değerlendirmek amacıyla sıklıkla kullanılan ve bu amaca özel olarak geliştirilmiş bir

yöntemdir. Test protokolü, deneme tekrarı yoluyla su tankına gizlenmiş bir platformun yerinin öğrenilmesine ve bu bilginin daha sonra hatırlanmasına dayanır. Gizli platformun yerini öğrenmek, kavramsal düşünmeyi ve görsel ipuçlarına dayalı bir bilişsel stratejiyi kullanmayı gerektirir. Bu nedenle, tankın çevresine görsel ipuçları yerleştirilir.

Aparat ve Düzenek:

Tank:Test sıçanlar için, 1,83 m çapında ve 75 cm derinliğinde paslanmaz çelikten yapılmış dairesel bir tankta gerçekleştirilir.

Su: Tank, 22±2°C sıcaklıkta, toksik olmayan bir boya ile opaklaştırılmış ve 50 cm derinliğe kadar su ile doldurulur.

Platform: Tankın dört kadrana bölünmüş düzeni içinde, su yüzeyinin 1,0 cm altında kalacak şekilde gizli bir platform yerleştirilir.

İpuçları: Çevrede, hayvanların platformu bulmalarını kolaylaştıracak görsel ipuçları yer alır.

Protokol:

Öğrenme Periyodu (İlk 4 Gün): Sıçan, platformun bulunmadığı bir noktadan, yüzü tankın duvarına dönük olacak şekilde suya bırakılır. Yüzdürme işlemi, her gün 20 dakikalık aralıklarla dört kez tekrarlanır. Denemeler sonucunda, hayvanın gizli platformu daha kısa sürede ve daha az mesafe katederek bulması beklenir.

Test Periyodu (5. Gün): Beşinci gün, gizli platform tanktan çıkarılır. Hayvanın platformun bulunduğu alanda daha fazla zaman geçirmesi, öğrendiği yer bilgisini hatırladığının bir göstergesi olarak değerlendirilir.

Değerlendirme Kriterleri: Platformu bulma süresi Yüzülen mesafe

Yüzme hızı

Test periyodunda platformun bulunduğu alanda geçirilen süre

Tüm süreç, kamera sistemi ile kayıt altına alınır ve analiz edilir. Tekrarlayan denemeler sonucunda hayvanın platformu daha etkin şekilde bulması, öğrenme ve uzamsal bellek kapasitesinin bir göstergesi olarak yorumlanır (Eşsizoglu ve ark., 2009; Grace ve ark.;

2009).

2.2. HİPOKAMPÜS

Bellek süreçlerinde önemli bir rol oynayan beyin bölgelerinin mediyal temporal lobda yer aldığı, özellikle hipokampal formasyonun bu süreçte belirleyici olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu durum, cerrahi müdahaleler sonucu mediyal temporal lobun çıkarılmasıyla hastalarda gözlemlenen amnezik semptomlar sayesinde anlaşılmıştır. (Herron ve ark., 1986). Hipokampal formasyon, serebral korteksin mediyal temporal lobunda yer alan ve limbik sistemin kritik bir bileşeni olan bir yapıdır.

Hipokampüs, yapısal olarak kavisli bir tüp, denizati veya koç boynuzu şeklinde tanımlanabilir ve ventral ile dorsal olmak üzere iki bölüme ayrılır. Bu bölümler, benzer kompozisyonlara sahip olmalarına rağmen nöronal döngü açısından farklılık gösterirler. (Burgard ve ark., 1989). Bu organizasyon, kemirgenlerden insanlara kadar tüm memeli türlerinde ortak bir yapı özelliği taşır (Blitzer ve ark., 1995). Hipokampüs, basit ve düzenli bir hücresel organizasyona sahip olması, belirgin laminar yapısı ve girdilerinin yoğun dağılımı nedeniyle öğrenme ve bellek süreçlerinin araştırılması için ideal bir model sunar.

Hipokampüs, özellikle temporal lobun yan tarafında yer alan entorinal korteks (EC) ile güçlü bir bağlantıya sahiptir. Entorinal korteksin yüzeyel tabakaları hipokampüse bilgi girişini sağlarken, derin tabakaları hipokampüsten bilgi çıkışını gerçekleştirir. Bu organizasyon, hipokampüsün bilgiyi hızlı bir şekilde kazanmasına ve geçici olarak depolamasına olanak tanır (Nguyen, 1996).

Hipokampüs, öğrenme ve bellek süreçlerinin temel mekanizması olarak kabul edilen yapısal plastisitede kritik bir role sahiptir. Hipokampal sinapslar, bu süreçlerin temel hücresel birimlerini oluşturur. Hipokampüs ve amigdala gibi temporal lob yapılarında meydana gelen lezyonlar, yeni bellek oluşumunda ciddi bozukluklara (anterograd amnezi) ve lezyondan hemen önceki döneme ait geçici bellek kaybına (retrograd amnezi) yol açabilir. Bu durum, hipokampüs ve ilgili yapıların bellek süreçlerinde yeni bilgilerin depolanması için hayati öneme sahip olduğunu göstermektedir (Blitzer ve ark., 1998).

2.2.1. Hipokampus Anatomisi

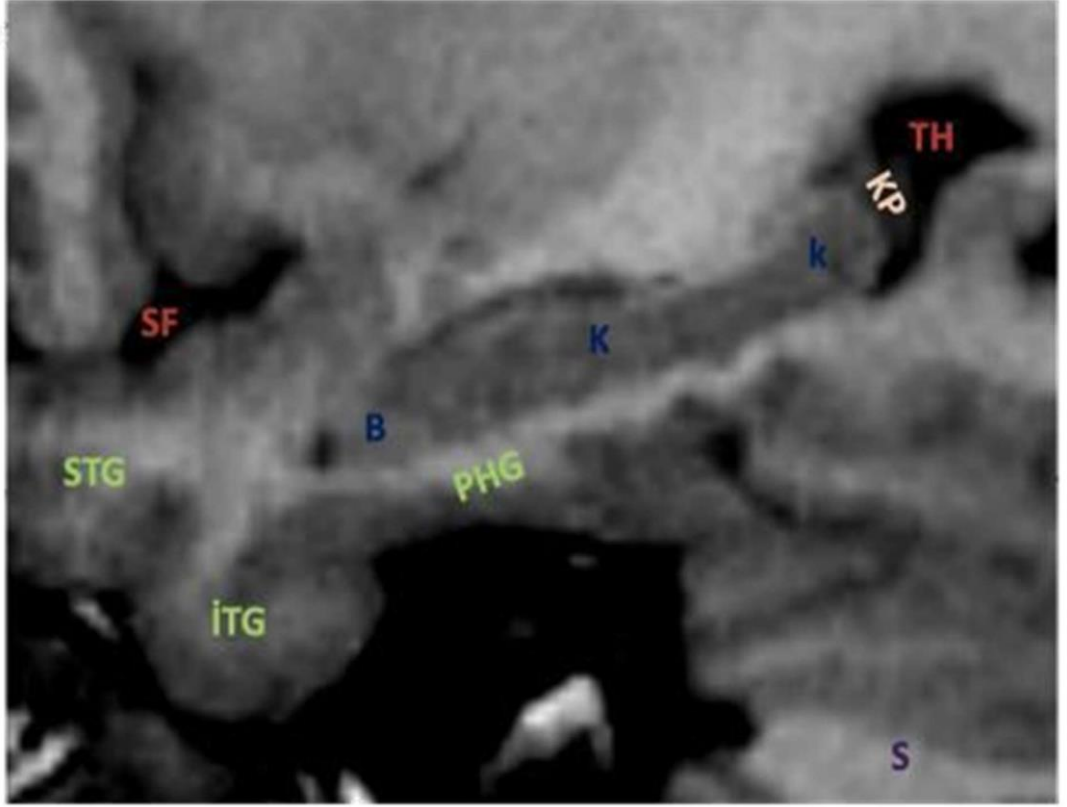
Hipokampus, insan beyninin koronal kesitinde denizati şeklindeki yapısal benzerliği nedeniyle Yunanca "hippokampos" (denizati) kelimesinden adını almıştır. Hipokampus, temel olarak üç ana bölgeden oluşan trisinaptik bir döngüyle karakterize edilir: dentat girus (DG), CA3 ve CA1 bölgeleri. "CA" terimi, Latince "koç boynuzu" anlamına gelen Cornu Ammonis ifadesini temsil eder. Bu bölgeler arasında ana bağlantı yolları şunlardır:

- Perforan yolak, entorinal korteksten (EC) DG'ye uzanır.
- Yosunsu lifler, DG granül hücrelerinden CA3 bölgesine bağlantı sağlar.
- Schaffer kollateralleri, CA3 bölgesinden CA1 bölgesine sinyal taşır.

Hipokampusün yapısı, tabakalı bir organizasyona sahip olan üç ana alt bölgeden meydana gelir. Bu tabakalar, hipokampusün ön-arka eksenini boyunca katlanmış bir biçimde devam eder (Amaral ve ark., 1989). Dentat girusun esas hücreleri granül hücreleri olarak bilinirken, CA3 ve CA1 bölgeleri uzun piramidal hücrelerden oluşur.

Hipokampusün kortikal bağlantıları büyük ölçüde perforan yolak üzerinden sağlanır. Perforan yolak, EC'nin yüzeyel tabakalarından (özellikle Tabaka II) DG'ye doğru uzanır.

Tabaka II ayrıca CA3 bölgesine bağlantılar kurar ve Tabaka III, CA1 bölgesine ve subikuluma sinyaller iletir (Steward ve ark., 1976). Hipokampus sisteminin ana çıkışı ise CA1 bölgesinden gerçekleşir. Bu çıktılar, subikulum üzerinden EC'ye ulaşır ve ağına geri beslemeli bir döngü şeklinde EC'de sonlanmasını sağlar. CA1'in ayrıca doğrudan EC'ye projeksiyonlar gerçekleştirdiği bilinmektedir (Witter ve ark., 2000).

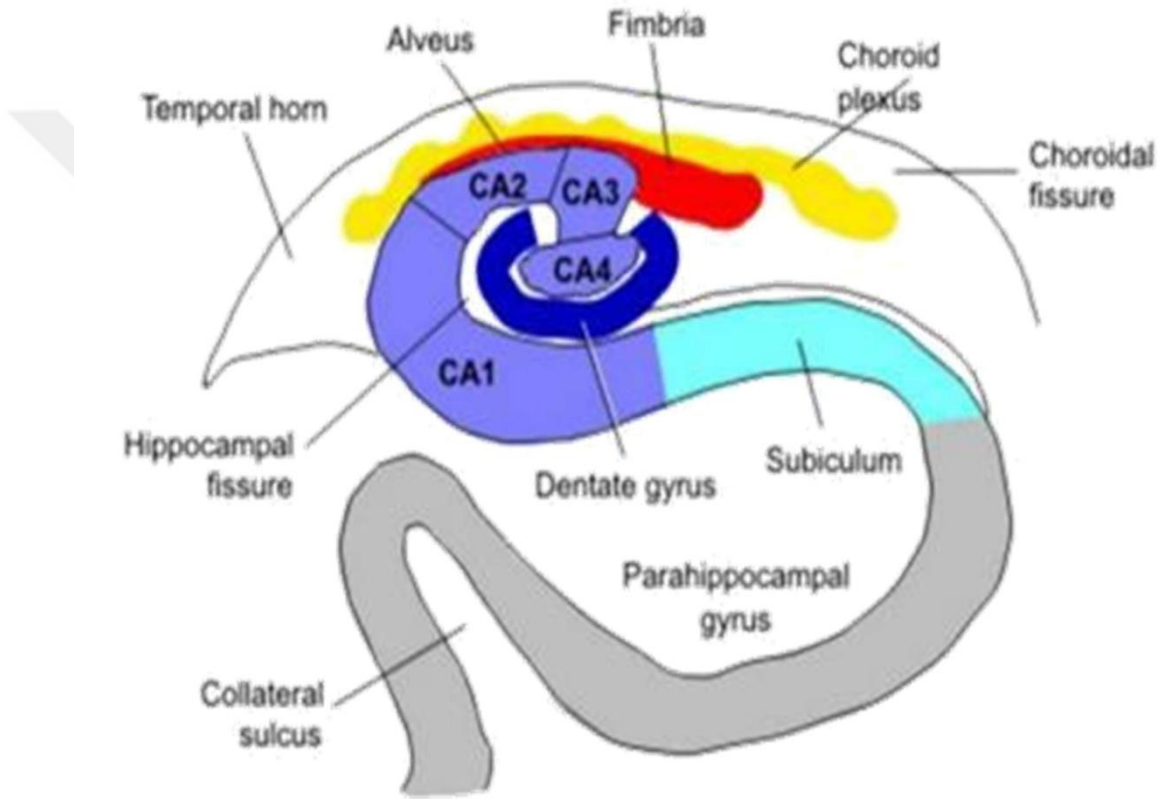


Şekil 2.1. Hipokampus Anatomisi

2.2.2. Hipokampus Fiziyojisi

Hipokampus, limbik sistemin bir parçası olarak öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik bir rol oynar. Bilginin hafızada pekiştirilmesi, uzun süreli hafıza oluşumu ve gerektiğinde bu bilgilere erişim sağlanması hipokampusün temel işlevlerindendir. Bu bölgenin önemi, epilepsi tedavisi için hipokampusü çıkarılan hastalarda gözlemlenmiştir. Bu bireyler, geçmiş anılarını hatırlayabilmekte, ancak yeni bilgiler öğrenmekte başarısız olmaktadır. Örneğin, her gün karşılaştıkları insanların isimlerini dahi öğrenememeleri, anterograt amnezi olarak adlandırılan bir durumdur. Önceden öğrenilen bilgilerin kaybına ise retrograt amnezi denir. Hipokampus hasarlarında anterograt amneziye ek olarak, son birkaç yıla ait anıların kaybolduğu retrograt amnezi de sıklıkla görülür. Ancak daha eski anılar genellikle korunur. Bu durum, önceki anıların tekrarlanma yoluyla beyindeki yaygın alanlarda daha derin izler bırakmasından kaynaklanır.

Talamusun belirli bölgelerinde meydana gelen lezyonlar ise, genellikle ciddi bir anterograt amneziye yol açmadan retrograt amneziye neden olabilir. Bu durum, talamusun hafıza deposunu tarama ve geçmiş anılara erişim sağlama gibi işlevler üstlenmesiyle açıklanabilir. Hafıza mekanizmaları yalnızca bilgilerin depolanmasını değil, aynı zamanda daha sonraki bir zaman diliminde bu bilgilerin aranıp bulunmasını da içerir. Hipokampus, öğrenme ve hafızanın hem depolanmasında hem de geri çağrılmasında merkezi bir rol oynar ve bu süreçler farklı beyin bölgelerinin uyum içinde çalışmasını gerektirir (Köylü, 2014).



Şekil 2.2. Hipokampus Yapısı

2.2.3. Hipokampüste Bilgi Akışı

Hipokampus, bilgi akışının genellikle tek yönlü olduğu bir yapıdır ve bu akış trisinaptik devre olarak bilinen bir sistem aracılığıyla gerçekleşir (Anderson ve ark., 1971). Bu devre, kortikal bilginin hipokampüse iletilmesi ve işlenmesi için önemli bir yol sunar. Trisinaptik devredeki ana bileşenler ve yollar şunlardır:

EC'den DG'ye Bağlantı (Perforan Yolak): İlk bağlantı, entorhinal korteks (EC) tabaka-II'den başlar ve perforan yolak aracılığıyla dentat girus (DG) bölgesine ulaşır. Bu bağlantı, kortikal bilgilerin hipokampüse girmesini sağlar. Perforan yolak, iki alt bölüme ayrılır: mediyal perforan yolak (MPY) ve lateral perforan yolak (LPY). Her iki yolak da DG'ye eksitator girdiler sağlar, ancak fizyolojik özellikleri farklıdır ve çeşitli plastisite özelliklerine sahiptir (Colino ve ark., 1993; McNaughton, 1980).

DG'den CA3'e Bağlantı: DG hücrelerinin aksonları, hipokampüsün CA3 bölgesine ulaşır. Bu bağlantı, miyelinsiz aksonlar aracılığıyla gerçekleşir ve bu aksonlar "yosunsu lifler" olarak adlandırılır. DG ve CA3 arasındaki bağlantılar, doğrudan yoğun sinaptik bağlarla sınırlı olmakla birlikte, bu özelliğin hipokampüsün çeşitli fonksiyonlarıyla uyumlu olduğu düşünülmektedir.

CA3'ten CA1'e Bağlantı (Schaffer Kollateralleri): CA3 bölgesinden çıkan aksonlar, CA1 bölgesine ulaşarak, CA1'in striatum radiatum ve striatum oriens bölgelerindeki piramidal hücrelerini inerve eder. CA3-CA1 bağlantısı, MSS'yi anlamada kritik bir rol oynar ve sinaptik iletim ve plastisite açısından oldukça çalışılmış bir yolaktır.

CA1'den Subikulum'a Bağlantı: CA1 bölgesi, işlenen bilgiyi subikulum'a gönderir. Hem CA1 hem de subikulum lifleri, EC'nin tabaka-V ve tabaka-VI bölgelerine geri döner ve böylece kortikal bilgi döngüsünü tamamlar (Naber ve ark., 2001).

Hipokampüs, aynı zamanda inhibitör GABA'erjik internöronlarla da düzenlenir. Bu internöronlar, GABAA reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla eksitator hücrelerin aktivitesini kontrol eder. GABA'nın etkisiyle hücreler hiperpolarize olur ve aksiyon potansiyellerinin yayılımı engellenir. İnternöronlar, perforan yolak ve yosunsu liflerin aktivitesini kontrol eder ve bu mekanizmaların bozulması, epileptiform aktiviteye yol açabilir (Danglot ve ark., 2006).

Bu trisinaptik devre, özellikle öğrenme, bellek ve sinaptik plastisite gibi nörobiyolojik süreçlerle ilişkilidir ve hipokampüsün bilişsel fonksiyonlarındaki kritik rolünü anlamamıza yardımcı olur (Anderson ve ark., 1971).

2.2.4. Öğrenme ve Bellekte Hipokampüsün Rolü

İlk zamanlarda hipokampüsün koku duyusu (Brodal, 1947) ya da duygularla (Papez, 1937) bağlantılı olduğu düşünülmekteydi. Ancak Dr. William Scoville'in (Scoville ve ark., 1957) Henry Molaison (H.M.) üzerinde gerçekleştirdiği cerrahi müdahale, hipokampüsün bellek ve öğrenme üzerindeki etkisini net bir şekilde ortaya koymuştur. Scoville, H.M.'nin epilepsi nöbetlerini kontrol altına almak amacıyla, hipokampüs, amigdala, kollateral sulkus, peririnal korteks, entorinal korteks (EC) ve medial mamillar çekirdek gibi beyin bölgelerini çıkarmıştır (Corkin ve ark., 1997).

Ameliyat sonrasında H.M.'nin nöbetleri sona ermiş ancak ciddi hafıza sorunları ortaya çıkmıştır. Yeni bilgilerin ve olayların uzun süreli belleğe aktarımı ve depolanmasında sorunlar yaşanırken; algı, düşünme ve çalışma belleği gibi diğer bilişsel işlevler korunmuştur. Bu durum, hipokampüsün özellikle uzun süreli bellek oluşturma ve depolamada merkezi bir rol oynadığını göstermektedir.

1980'li yıllarda Dr. Richard Morris (Morris ve ark. 1982), hipokampüsün öğrenme süreçlerindeki işlevini test etmek için bir deney tasarlamıştır. Morris su tankı testi olarak bilinen bu deney, kemirgenlerin bulanık su altındaki bir platformun yerini öğrenme yeteneğini incelemiştir. Deneyler, hipokampüs lezyonlarının uzamsal öğrenme yeteneğini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bugün yapılan birçok araştırma, hipokampüsün uzamsal bellek oluşumu ve korunmasındaki önemini doğrulamaktadır (O'Reilly ve ark., 2002; Vargha ve ark., 1997) .

Hipokampüste "yer hücreleri" olarak adlandırılan özel nöronlar bulunmaktadır. Bu hücreler, beynin mekânsal bilgi düzenleme ve depolama işlevlerinde önemli rol oynadığına işaret etmiş ve hipokampüsle ilişkili bilişsel harita teorisinin gelişmesine katkı sağlamıştır (O'Keefe ve ark., 1971; O'Keefe ve ark., 1978) .

Hipokampüsün farklı bölgelerinin uzamsal bellek süreçlerindeki rolleri şunlardır:

CA3 bölgesi, geçmişte depolanan bilgilere eksik ya da kısmi girdilerle ulaşmayı ve bu bilgilerin tamamlanmasını sağlar. CA3 bölgesinde NMDA reseptörü bulunmayan farelerle yapılan deneyler, bu bölgenin çevresel değişimlere adapte olma kapasitesinin önemli olduğunu göstermiştir (Kesner, 2007).

CA1 bölgesi, olayların zamansal sırasını işlemek ve olayları zamanla ayrıştırarak kodlamak gibi işlevlere sahiptir. Bu, olayların sıralı bir şekilde düzenlenmesi açısından önemlidir.

Dentat girus (DG) ise yapıların ayrıştırılması ve bilgilerin hassas şekilde kodlanmasıyla ilişkilidir.

Hipokampusun bu üç bölgesi (DG, CA3 ve CA1), uzamsal belleği kodlamak için birlikte çalışır. Her bölge, bu süreçte kendine özgü bir rol üstlenir. Sonuç olarak, hipokampus; bellek oluşturma, bilgiyi depolama ve gerektiğinde geri çağırma gibi karmaşık işlevleri uyum içinde yerine getiren kritik bir beyin yapısıdır (Nakazawa ve ark., 2002).

2.3. SİNAPTİK PLASTİSİTE

Sinaptik plastisite, bir sinapsın önceki aktivitesine bağlı olarak işlevinde meydana gelen değişiklikleri ifade eder. Bu değişimler kısa süreli (saniyeler veya dakikalar süren) ya da uzun süreli (saatler hatta günler boyunca devam eden) olabilir. Sinapsların bu adaptasyon yeteneği, öğrenme ve bellek süreçlerinde temel bir rol oynar. Sinaptik plastisitenin özellikleri, ilgili sinir hücrelerinin türüne, değişimin süresine, yönüne ve yer aldığı beyin bölgesine göre farklılık gösterir.

En çok incelenen sinaptik plastisite türü olan Uzun Dönemli Güçlenme (UDG), 1973 yılında keşfedilmiştir (Bliss ve ark., 1973). Bu süreç, hipokampüste yapılan deneylerde, tekrarlayan yüksek frekanslı uyarıların sinaptik yanıtları artırdığının gözlemlenmesiyle tanımlanmıştır. Sinaptik yanıtların bu şekilde güçlenmesi 30 dakika ila 10 saat arasında sürebilir. UDG, presinaptik bir hücreye yüksek frekanslı tetanik uyarılar uygulandığında, postsinaptik hücrede uzun süreli bir yanıt artışı olarak ortaya çıkar (Malenka ve ark., 2004).

Sinir sistemi, sinaptik plastisitedeki değişimler yoluyla bilgiyi uzun süreli olarak depolayabilir (Rygh ve ark., 2002). UDG'nin farklı aşamaları, çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmalar tarafından yönlendirilir. UDG'nin başlatılabilmesi için postsinaptik Ca^{2+} akışı ve protein kinaz aktivasyonu gereklidir (Jones ve ark., 2001). Daha ileri aşamalarda ise gen transkripsiyonu ve protein sentezi gibi uzun süreli

değişiklikler devreye girer . Bu süreçler, iyon kanallarının aktivasyonu ile birlikte başlar ve hücrel sinyal proteinlerinin fosforilasyonuna yol açarak gen ekspresyonunu düzenler (Platen'k ve ark., 2000).

UDG gibi sinaptik güçlenme süreçleri öğrenme ve bellek oluşumu için hayati öneme sahip olsa da, sinaptik bağlantıların güçlenmesinin dengelenmesi adına Uzun Dönemli Baskılanma (UDB) gibi süreçler de gereklidir. UDB, belirli uyarım paradigmalarından sonra sinaptik yanıtların kalıcı bir şekilde azalmasıdır. UDB, iki temel mekanizma ile tanımlanabilir: İlki, UDG'nin depotansiyasyon ile tersine çevrildiği ve sinaptik iletimin bazal seviyelere geri döndüğü durumdur (Barrionuevo ve ark., 1980; Staubli ve ark., 1990). İkincisi ise, düşük frekanslı uyarımların bazal sinaptik yanıtları baskıladığı durumlardır (Dudek ve ark., 1992).

UDG ve UDB, öğrenme ve bellek için kritik olan hipokampus, korteks ve serebellum gibi beyin bölgelerinde gözlemlenmiştir. Bu süreçler, öğrenme ve bellek performansını etkileyen faktörlerin incelenmesinde de önemli birer model sunmaktadır.

Kısa dönemli plastisite ise farklı mekanizmalarla çalışır ve iki ana türü bulunur: inhibisyonun baskılanması ile indüklenen depolarizasyon (DSI) ve eksitasyonun baskılanması ile indüklenen depolarizasyon (DSE). DSI ve DSE, sırasıyla GABA veya glutamat salınımının, kısa bir postsinaptik depolarizasyon sonrası geçici olarak inhibe edilmesiyle meydana gelir. DSI, serebellumda (Llano ve ark., 1991) ve hipokampüste bağımsız olarak gösterilmiş (Pitler ve ark., 1992), DSE ise 2001 yılında keşfedilmiştir. DSE'nin indüksiyon mekanizmaları DSI'ye benzerdir, ancak glutamaterjik girdilerde CB1 reseptörleri hedef alınır (Kreitzer ve ark., 2001).

Hipokampüste NMDA reseptörünün bloklanması, UDG'yi inhibe eder ve gen ekspresyonunda azalmaya yol açar. Ca^{2+} bağımlı yollar, sinaptik işlevde uzun süreli değişikliklerin belirli formlarının indüklenmesi için kritik görünmektedir. NMDA reseptörlerinin işlev bozukluğu, hipokampüste öğrenme süreçlerini olumsuz etkileyebilir ve sinaptik plastisite mekanizmalarını açıklar (Elgersma ve ark., 1999).

2.3.1. Nöronal Plastisite ve Hebb Kuramı

Nöronlar, aksiyon potansiyelleri (AP) oluşturarak iletişim kurar ve bu süreç, sinaptik bağlantılar üzerinden aksonlar ve dendritler arasında gerçekleşir. Ancak algı, duygu, motor aktivite ve bellek gibi karmaşık nöronal ağların bu bağlantıları nasıl şekillendirdiği hala çözülmesi gereken bir sorudur. Özellikle bellek süreçleri açısından, nöronal ağlarda meydana gelen kalıcı değişiklikler temel mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu genel teoriyi daha ayrıntılı incelemek ve belleğin nasıl düzenlendiğini veya yeniden kazanıldığını anlamak oldukça zordur.

1949 yılında Kanadalı nörobilimci Donald O. Hebb (Morris, 1999), sinaptik plastisiteye dair aktiviteye bağımlı bir mekanizma önererek bu konuyu derinleştirmiştir. Hebb kuramı olarak adlandırılan bu yaklaşımın temelinde, presinaptik nöronların tekrarlayan aktivitelerinin postsinaptik hücrelerde sürekli bir ateşleme etkisi yaratabileceği fikri yer alır. Bu mekanizma, postsinaptik bir hücrenin sinaptik güçlenmenin gerçekleşmesi için aktif olmasını gerektirir. Böylece deneyimlere bağlı olarak, nöronal ağlarda aktivite izleri oluşur ve bu izler belleğin depolanması için temel oluşturur.

Hebb kuramı, hem teorik açıklamalar hem de deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. (Bliss ve ark., 1973), uzun dönemli güçlenme (UDG) fenomenini tanımlayarak bu kuramı önemli ölçüde doğrulamıştır. UDG, Hebb kuramının iki önemli özelliği olan ilişkilendirilebilirlik ve girdi seçiciliği ile uyum göstermektedir.

İlişkilendirilebilirlik: UDG indüksiyonu sırasında aktif olan tüm sinapslar potansiyasyona uğrar.

Girdi Seçiciliği: UDG esnasında aktif olmayan sinapslar ise potansiyasyona uğramaz.

Bu bulgular, Hebb kuramının bellek süreçlerindeki mekanizmaları açıklamak için güçlü bir temel sunduğunu ortaya koymaktadır.

2.4. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME

Uzun Dönemli Güçlenme (UDG), sinaptik etkinlikteki uzun süreli artışı tanımlar ve ilk olarak 1966'da, ardından 1973 yılında Bliss ve Lømo (Bliss ve ark., 1973) tarafından detaylı bir şekilde incelenmiştir. Sinaptik gücün kalıcı bir şekilde artması, duysal bilgilerin hücresel düzeyde depolanmasının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

UDG, tetanik (yüksek frekanslı) elektriksel uyarımların ardından sinaptik bağlantıların uzun süreli güçlenmesiyle gerçekleşir ve nörobilimde belleğin hücrel temeli olarak önemli bir mekanizma olarak kabul edilir (Bliss, 1993). İlk defa tavşan hipokampusunda yapılan in vitro çalışmalarda tanımlanmıştır. Bliss ve arkadaşları, 1973'te yaptıkları deneylerde, hipokampusun dentat girus alanında, yüksek frekanslı tekrarlayan elektriksel uyarımlar sonrasında sinaptik yanıtlarda uzun süreli bir artış gözlemlemişlerdir (Bliss ve ark., 1973). Bu artış, anestezi altında 10 saate kadar, anestezi altında olmayan hayvanlarda ise 16 haftaya kadar devam etmiştir.

Araştırmalar, UDG'nin tek bir fenomen olmadığını ve farklı formları bulunduğunu göstermektedir (Cooke ve ark., 2006). Bu formlar tipik olarak NMDA-reseptörlerine bağlı (örneğin mediyal-perforan ve Schaffer-kollateral/CA1 yollarında) ve NMDA-bağımsız (örneğin yosunsu lifler, serebellar paralel lifler) türler olarak ayrılmaktadır.

Uzun dönemli güçlenmenin belirli özellikleri, bilgi kodlama ve depolama süreçlerinde nasıl rol oynadığını açıklar. Postsinaptik depolarizasyondan önce gerçekleşen presinaptik aktivite, sinaptik güçlenmeyi artırırken, presinaptik aktiviteden önce gelen postsinaptik depolarizasyon ise sinaptik güçlenmenin azalmasına (UDB) yol açar (Dan, 2006; McNaughton, 1982; Wilson ve ark., 1979). Bu pre- ve post-sinaptik etkinliklerin ilişkili olması, hücrel düzeyde öğrenmenin ve belleğin temel mekanizmasını oluşturur. UDG, girdi-özümlülüğüne sahiptir; yani uyarım anında etkin olmayan girdiler, yüksek frekanslı uyarılarla potansiyalize edilmezler. Bu durum, sinaptik etkinlik değişikliklerinin öğrenme ve bellek süreçlerinin altında yatan temel mekanizmaları oluşturduğunu ve UDG'nin araştırmalarda temel sinaptik model olarak kabul edildiğini gösterir (White ve ark., 1988).

UDG'nin mekanizmaları, farklı dokularda birbirinden farklı olabilir. Örneğin, hipokampüste A δ -liflerinin düşük frekanslı uyarımı, UDG'yi tersine çevirirken, spinal kordda bu etkiyi azaltır. Bu gözlemler, hipokampus ve spinal kordda farklı mekanizmaların etkili olabileceğini ortaya koymaktadır (Liu ve ark., 1997; Teyler ve ark., 2005).

Uzun Dönemli Güçlenme, pekişme, girdi-özümlülüğü ve birleşme gibi özellikleri içerir. Pekişme, belirli bir sinapta UDG'yi indüklemek için yeterli sayıda afferent lifin

eşzamanlı olarak aktif hale gelmesini ifade eder. Başka bir deyişle, uyarımın belirli bir eşik seviyesini aşması gerekmektedir (Cooke ve ark., 2006). UDG ayrıca girdi-özellikliğini gösterir; yani bir sinapta UDG oluştuğunda, bu yalnızca o sinapta aktive olmuş olan girdilere özgüdür. Bunun sonucunda yalnızca bu sinapslar bilgi depolayabilir. Eğer belirli bir sinapta UDG indüklenirse, yakınındaki sinapslarda zayıf aktivasyonları kolaylaştırabilir, ancak zayıf uyarımlar kendi başlarına UDG'yi indükleyemezler. Bu mekanizma, beynin anıları birleştirme yeteneğini artırabilir (Bliss, 1993).

2.4.1. Uzun Dönemli Güçlenmenin Evreleri

Uzun dönemli güçlenme (UDG) yaklaşık üç temel evreden oluşur (Bliss ve ark., 1973; Reymann ve ark., 2007; Teyler ve ark., 1987). İlk evre, kısa süreli güçlenme (KSG) olarak adlandırılır ve genellikle 15-30 dakika kadar sürer (Racine ve ark., 1983; Malenka, 1991; Teyler ve ark., 1987). Bu evreyi erken UDG takip eder ve yaklaşık 1-3 saat devam eder. Daha sonra ise geç UDG gelir ve bu evre, birkaç saatten günler veya haftalar boyunca sürebilir (Soderling ve ark., 2000; Reymann ve ark., 2007; Kelleher ve ark., 2004). Bazı araştırmalar, UDG'nin indüksiyonu sonrasında bir yıla kadar stabil kalabildiğini öne sürmektedir (Abraham ve ark., 2002). Her bir evre, kendine özgü hücresel süreçlerle tanımlanır.

Kısa Süreli Güçlenme (KSG): NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna ve kalsiyum (Ca^{2+}) /kalmodulin (CaM) etkileşimine bağlıdır.

Erken UDG: Protein kinazların fosforilasyonuna dayalıdır.

Geç UDG: Protein sentezi ve gen ekspresyonuna bağlı olarak gerçekleşir (Reymann ve ark., 2007; Kelleher ve ark., 2004; Frey ve ark., 1988; Krug ve ark., 1984). Ek olarak, erken ve geç UDG evreleri, UDG1 (erken UDG), UDG2 (geç UDG), ve UDG3 (uzun süreli geç UDG; günlerce veya daha uzun süren ve gen ekspresyonuna bağlı olan evre) olarak sınıflandırılmıştır (Nguyen ve ark., 1994; Raymond, 2007).

2.4.2. Uzun Dönemli Güçlenmenin Moleküler Temeli

UDG'nin farklı evrelerini ve fonksiyonel ilişkilerini daha iyi anlamak, bu sürecin moleküler temelini detaylı bir şekilde ele almayı gerektirir. UDG, post-sinaptik NMDA

reseptörlerinin aktivasyonu ile başlar. NMDA reseptörleri glutamat reseptörlerinin bir alt grubunu oluşturmalarına rağmen, yalnızca glutamat bağlanması bu reseptörlerin etkinleşmesi için yeterli değildir. Bunun sebebi, hücre membran potansiyeli dinlenme düzeyindeyken, magnezyum iyonlarının (Mg^{2+}), NMDA reseptör kanalı içerisindeki iyon akışını engellemesidir (Nowak ve ark., 1984).

NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, önceden α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionat (AMPA) reseptörlerinin etkinleşmesine bağlıdır. Bu reseptörler, NMDA reseptörlerine yakın konumlanmıştır. AMPA reseptörleri aktive olduğunda, hücre içine sodyum iyonlarının (Na^+) girişine olanak tanır ve post-sinaptik membranın depolarizasyonunu sağlar. Bu depolarizasyon, NMDA reseptör kanallarında Mg^{2+} iyonlarının engelleyici etkisini ortadan kaldırır. Böylece, membranın sonraki aktivasyonlarında kalsiyum (Ca^{2+}) ve sodyum (Na^+) iyonlarının hücre içine akışı mümkün hale gelir.

Tekrarlanan aktivasyonlar sonucunda, hücre içi Ca^{2+} seviyeleri artar ve UDG sürecini başlatmak için gereken eşik değere ulaşır (Lynch ve ark., 1983; Malenka ve ark., 1988).

Yukarıda belirtilen model, büyük ölçüde kabul görmüş olmasına rağmen, intrasellüler Ca^{2+} seviyesindeki artıştan sonra başlayan mekanizmalar daha az benimsenmiştir. Bu mekanizmaların pre-sinaptik mi yoksa post-sinaptik mi olduğuna dair tartışmalar sürmüştür. Pre-sinaptik etkiler, nörotransmitter salınımında artışla ilişkili olarak araşidonik asit (AA), nitrik oksit (NO) ve potasyum (K^+) gibi retrograd habercilerin yanı sıra pre-sinaptik metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluRs) aktivasyonu ile başlatılmış olsa da (Bliss, 1993; Larkman ve ark., 1995). çoğu araştırma UDG'nin esas olarak post-sinaptik değişiklikler aracılığıyla ifade edildiğini göstermektedir (Malenka, 2004; Lynch ve ark., 1983; Soderling, 2000).

Ca^{2+} iyonlarının hücre içine akışı, post-sinaptik hücrede Ca^{2+} /CaM-bağımlı enzimlerin aktivasyonunu başlatır. Bu, Ca^{2+} /CaM-bağımlı protein kinaz II (CaMKII), protein kinaz C (PKC) ve adenilat siklaz enzimi gibi protein kinazların fosforilasyonunu içerir. Fosforilasyon sonucu, siklik adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP) üretimi gibi moleküller de etkinleşir (Akers ve ark., 1986; Fukunaga ve ark., 1993; Malenka ve ark., 1988). Ayrıca PKC'nin fosforilasyonunun, post-sinaptik mGluRs aracılığıyla

intrase   ler Ca^{2+} depolarına bağlı olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (Anwyl,1999; Behnisch ve ark., 1993).

PKC ve CaMKII'nin, UDG'nin erken evresi ile ilişkili olduğu görülmektedir (Reymann ve ark., 2007). PKC'nin aktivasyonu, NMDA kanallarını fosforile ederek Ca^{2+} girişini artırırken (Ben-Ari ve ark., 1992; Fitzjohn ve ark., 1996)., CaMKII, UDG'nin ardından AMPA reseptörlerini fosforile ederek kanal iletkenliğini artırır (Barria ve ark., 1997; Derkacharria ve ark., 1999). Ayrıca, UDG'nin erken evresi, sinapsa yeni AMPA reseptörlerinin taşınmasıyla da ilişkilidir.

Diğer taraftan, cAMP aktivasyonu, protein kinaz A (PKA), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu ve cAMP-yanıt element-bağlayan (CREB) proteininin fosforilasyonu aracılığıyla bir sinyal kaskadının başlatılmasına yol açar. Bu süreçlerin, UDG'nin geç fazının altında yatan yeni protein sentezi ve gen ekspresyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Fawcett ve ark., 1997; Frey ve ark., 1988; Roseblom ve ark., 2000; Waltereit ve ark., 2003).

Uzun dönemli güçlenme ile ilişkili bir diğer önemli molekül, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) proteinidir. BDNF, glutamaterjik nöronlarda hem pre-sinaptik hem de post- sinaptik bölgelerde depolanır (Fawcett ve ark., 1997; Murer ve ark., 2001). Yüksek frekanslı veya ilişkisel nöral ateşleme, sinapsın içine BDNF salgılanmasına yol açar ve bu molekül, pre-sinaptik ve post-sinaptik hücre membranlarındaki tirozin-ilişkili kinaz B (TrkB) reseptörlerine bağlanır (Drake ve ark., 1999).

BDNF'nin presinaptik bağlanması, terminal bölgede artmış mobilizasyon ve nörotransmitter kesecikleri ile kenetlenmesi sonucu nörotransmitter salınımında artışa yol açar

(Gottschalk ve ark., 1998; Pozzo ve ark., 1998). Post-sinaptik olarak, TrkB reseptörlerinin BDNF ile aktive edilmesi, NMDA reseptörlerinin uyarılmasına sebep olur (Finkbeiner ve ark., 1997; Levive ve ark., 2000). Bununla birlikte, PKC, MAPK ve CREB gibi pek çok farklı protein kinaz sinyal yolaklarının fosforilasyonu ve akış yönünde aktivasyonu da sağlanır (Donavanve ark., 1995; Suenr ve ark., 1997).

BDNF'nin mevcut aktivasyonel etkilerinin erken UDG için önemli olabileceği düşünülmektedir (Lu ark., 2008). Ancak, UDG indüksiyonu ayrıca BDNF'in post-sinaptik sentezini uyarır (Hughes ark., 1993; Patterson ark., 1992), bu da UDG'nin geç fazıyla ilişkilendirilen bir süreç gibi görünmektedir

(Kang ark., 1997; Pang ark., 2004). Bu, potansiyel olarak sinaptik ve dendritik morfolojinin değiştirilmesi yoluyla gerçekleşmektedir (Rex ark., 2007; Poo ark., 2001) (Tyler ark., 2003). Pang ve arkadaşları (Pang ark., 2004), protein sentezi inhibitörü anizomisin ile baskılanan UDG'nin, BDNF ile tekrar geri döndürüldüğünü göstermiş ve bu şekilde BDNF'in protein sentezindeki anahtar rolü vurgulanmıştır.

2.4.3. Uzun Dönemli Güçlenme ve Gözlendiği Beyin Bölgeleri

Uzun dönemli güçlenme (UDG) ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarının çoğunluğu, özellikle hipokampusun CA1 bölgesine odaklanmıştır. Bunun başlıca nedeni, in-vitro hipokampal kesitlerin hazırlanmasındaki manipülasyon ve kayıt kolaylıkları ile bellek için Hebb kuramına dayalı UDG'nin büyük ilgi görmesidir (Cooke ve ark., 2006). Ancak, korteksin diğer bölgelerinde de UDG'nin oluşabileceği hakkında pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu bölgeler arasında görsel (Artola ark., 1987; Hirsch ark., 1993), motor (Aroniadou ve ark., 1995; Floc ve ark., 2000), işitsel (Kudoh ark., 1994) ve somatosensorial korteksler (Crair ark., 1995; Kitagawa ve ark., 1997), amigdala (Fawcett ve ark., 1997; Racine ve ark., 1983) ve medial genikulat nukleus (Green ve ark., 1983) yer almaktadır.

Bu bölgelerdeki UDG, hipokampal UDG ile karşılaştırıldığında bazı farklılıklar göstermektedir. Örneğin, neo-kortikal UDG'yi indüklemek çoğu zaman daha zordur; buna karşın hipokampüste UDG'nin oluşumu, doyumluğa ulaşmadan önce tekrarlayan devreler veya denemeler gerektirebilir (Racine ark., 1983; Trepel ark., 1998). Bu farklılıklara rağmen, UDG yalnızca bellek için hipokampal bir nöral mekanizma olarak görünmemektedir. Aksine, korteksin geri kalan kısmı boyunca da sinaptik modifikasyon aracılığıyla deneyim-bağımlı gelişim için daha genel bir mekanizma olarak işlev görmektedir (Brearl ve ark., 1987; Brearl ve ark., 1996; Kirkwood ve ark., 1996).

Buna ek olarak, duysal deneyimin görsel korteksin gelişimsel değişikliklerine katkı sağladığı düşünülmektedir ve bunun temelinde UDG'nin yer aldığı öne sürülmektedir

(Fregnac ve ark., 1984; Sherman ve ark., 1982). Ayrıca, UDG'nin, hayvanlarda (İkeda ark., 1993; Randic ve ark., 1993) ve insanlarda (Lang ve ark., 2007) nosiseptif ağrı yolunun modülasyonu ile ilişkili mekanizmalardan biri olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır.

2.4.4. Dentat Girus'ta Uzun Dönemli Güçlenme

Dentat Girus'ta (DG) Uzun Dönemli Güçlenme (UDG), entorinal korteksten (EC) DG'ye uzanan Medial Perforant Pathway (MPY) veya Lateral Perforant Pathway (LPY) aracılığıyla ölçülebilir. EC'nin piramidal hücre aksonları, DG dendritleri ile sinaps yapar ve bu sinapslar, DG hücrelerini glutamat salınımı ile uyarır. Sinaptik plastisitenin bu formu, NMDA-bağımlı plastisite olarak tanımlanır ve bu süreç, CaMKII (Ca²⁺/CaM-bağımlı protein kinaz II) ve PKA (protein kinaz A) gibi farklı sinyal yollarını içerir (Wu ve ark., 1995).

2.4.5. Eksitatör Postsinaptik Potansiyel-Spike Potensiyalizasyon

Eksitatör Postsinaptik Potansiyel-Spike Potensiyalizasyon (EPSP-Spike Potensiyalizasyon, E-S Potensiyalizasyon), uzun dönemli güçlenme (UDG) sürecinde önemli bir fenomendir. Bliss ve Lomo, popülasyon spike amplitüdündeki artışın tamamıyla EPSP'deki artışla açıklanamayacağını belirtmişlerdir. Bu durum, EPSP-spike potensiyalizasyonu olarak adlandırılan fenomenin temel özelliğidir. Norepinefrin ile indüklenen UDG (NE-UDG) çalışmalarında ve diğer UDG çalışmalarında da benzer gözlemler yapılmıştır.

Harley ve Neuman (Neuman ark., 1983), EPSP eğiminde anlamlı bir artış gözlenmediği halde, spike (nöronal aksiyon potansiyel) eğrisinde bir artış tespit etmişlerdir. İn vitro (canlı dışı) hazırlıklarla yapılan çalışmalarda, EPSP ve spike'in birlikte artışı tipik olarak gözlemlenmiş (Lacaille ark., 1985) olsa da, Stanton ve Sarvey (Stanton ve ark., 1985) EPSP'deki artışın, popülasyon spike'daki artışın yalnızca %47'sini açıkladığını bildirmiştir.

Bu tür çalışmalarda, EPSP'nin artışı ile spike'lar arasındaki ilişki dikkatlice analiz edilmiştir. Spike'lar, nöronun aksiyon potansiyelinin bir göstergesi olarak kabul edilirken, EPSP (postsinaptik hücrede meydana gelen elektriksel değişiklikler)

sinapsların kuvvetinin artışıyla ilişkilidir. E-S potensiyalizasyonu, bu iki bileşenin sinaptik plastisitenin farklı boyutlarını temsil eder.

2.4.6. Uzun Dönemli Güçlenmenin Öğrenme ve Bellek İle İlişkisi

Uzun dönemli güçlenme (UDG) ve öğrenme/bellek arasındaki bağlantı, 1986 yılında Richard Morris ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmayla daha belirgin hale gelmiştir. Bu çalışmada, NMDA reseptör antagonisti 2-amino-5-fosfonopentanoik asit (APV) farelere uygulandı ve hem UDG indüksiyonunun hem de Morris su labirenti performansının bozulduğu gözlemlendi (Morris ve ark., 1986). Bu bulgu, UDG'nin öğrenme ve bellek süreçleriyle doğrudan ilişkili olduğunu gösterdi.

Morris'in bu çalışması, UDG'nin sadece sinaptik plastisiteyi değil, aynı zamanda öğrenme ve bellekle ilgili süreçleri de etkileyebileceğini ortaya koydu. Bu bağlamda, NMDA reseptörlerinin rolü vurgulandı; çünkü NMDA reseptörleri, UDG'nin indüksiyonunda kritik bir rol oynar ve bu reseptörlerin antagonistleri, hem UDG'nin hem de öğrenme/bellek görevlerinin bozulmasına yol açar.

Sonraki yıllarda yapılan birçok çalışmada, UDG ile öğrenme ve bellek arasındaki bağlantıyı pekiştiren kanıtlar bulunmuştur (Morris ve ark., 1986; Korol ve ark., 1993). Özellikle, hipokampus ve diğer beyin bölgelerindeki sinaptik plastisitenin, belleğin depolanması ve hatırlanması için temel bir süreç olduğu anlaşılmıştır (Chapman ve ark., 1999).

Bu bulgular, UDG'nin öğrenme ve bellekle olan ilişkisini anlamamıza önemli katkılar sağlamış ve bu mekanizmanın nörobilim alanında daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesine olanak tanımıştır.

2.5. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

2.5.1. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Tanımı

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), vücuda yüksek basınç altında saf oksijen verilerek yapılan bir tıbbi tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi, hastanın solunum sistemi aracılığıyla normal atmosfer basıncından daha yüksek bir basınç altında oksijen almasını sağlar. Hiperbarik oksijen tedavisi genellikle bir hiperbarik oksijen odasında uygulanır, bu odalar yüksek basınçlı oksijen sağlayarak tedavinin etkinliğini artırır.

Hiperbarik oksijen tedavisi, çeşitli tıbbi durumların tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu durumlar arasında doku iyileşmesinin hızlandırılması, enfeksiyonların tedavisi, yanık yaralarının iyileştirilmesi, radyasyon hasarının azaltılması ve karbon monoksit zehirlenmesinin tedavisi bulunmaktadır (Çişt ve ark., 2009). Ayrıca, bazı kronik yara iyileşme sorunları, gangren, beyin abseleri ve diğer enfeksiyonlar gibi durumların tedavisinde de hiperbarik oksijen tedavisi kullanılabilir. Hiperbarik oksijen tedavisinin temel prensibi, vücuda yüksek basınç altında verilen oksijenin dokulara daha fazla oksijen taşıması ve bu sayede dokuların iyileşme sürecini hızlandırmasıdır. Yüksek basınç altında alınan oksijenin kanın plazmasına çözünmesi, doku ve organlara daha fazla oksijen taşınmasını sağlar. Bu durumda, doku iyileşmesi için gereken oksijen miktarı artar ve iyileşme süreci hızlanır. Hiperbarik oksijen tedavisi genellikle birkaç seans halinde uygulanır. Her seans genellikle 1 ila 2 saat sürer ve hastanın durumuna göre farklılık gösterebilir. Tedavi süreci boyunca hastanın kan basıncı, nabız ve oksijen seviyeleri düzenli olarak izlenir ve tedaviye yanıtı değerlendirilir. Uygulanan seans sayısı ve süresi, hastanın durumuna ve tedavinin amacına bağlı olarak değişebilir. Hiperbarik oksijen tedavisi genellikle güvenli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Ancak, bazı durumlarda yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler arasında kulakta basınç değişikliklerine bağlı olarak kulak ağrısı, sinüzit, göz içi basınç artışı, akciğer hasarı ve nöbetler bulunmaktadır. Bu nedenle, hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmadan önce hastanın durumu detaylı bir şekilde değerlendirilmeli ve tedavinin potansiyel riskleri ve faydaları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bağlamda hiperbarik oksijen tedavisi, vücuda yüksek basınç altında saf oksijen verilerek yapılan bir tıbbi tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi, çeşitli tıbbi durumların tedavisinde kullanılabilir ve dokuların iyileşme sürecini hızlandırabilir. Ancak, tedavinin potansiyel riskleri ve faydaları dikkate alınarak dikkatlice uygulanmalıdır. HBOT, kapalı bir basınç odasında maske, başlık veya endotrakeal tüp kullanılarak 1 ATA veya daha yüksek basınçta aralıklı/sürekli O₂ solunmasını içeren bir tedavidir. HBOT tedavisinin süresi ve basıncı hastaya ve hastalığa göre değişmektedir. Ayrıca 1 ATA 'te (normobarik oksijen) 0 O₂'nin solunması veya vücudun belirli bölgelerini 0 O₂'ye maruz bırakan topikal O₂ uygulaması HBOT olarak kabul edilemez. Tedavinin HBOT olarak değerlendirilebilmesi için minimum 1,4 ATA veya daha yüksek bir basıncın

uygulanması gerektiğini birçok çalışma bildirmiştir (Çiştirve ve ark., 2009). HBOT, yalnızca bir hastayı tedavi edebilen tek kişilik basınç odasında veya aynı anda birden fazla hastayı tedavi edebilen çok kişili basınç odasında kullanılabilir (Jainve ark., 2017). Tek kişilik basınç odalarında hasta, maske kullanarak veya doğrudan ortamdan O₂ soluyabilir. Çok kişilik basınç odasında, ortam atmosferik hava ile basınçlandırılır. Hastalar bir maske, başlık veya endotrakeal tüp yoluyla O₂'yi solurlar (Kemmer ve ark., 2006).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO), hastaların yüksek basınç altında saf oksijen solumasını sağlayan bir tıbbi uygulamadır. Bu tedavi yöntemi, çeşitli tıbbi durumların yönetimi ve tedavisinde kullanılan alternatif bir yaklaşım olarak önemli bir yere sahiptir. Hiperbarik ortam, oksijenin solunması sırasında atmosferik basıncın iki katından fazla bir seviyeye ulaşmasını sağlar. Bu basınç altında, oksijenin dokulara çözünürlük oranı artar ve böylece hücrel metabolizmayı destekler. HBO tedavisinin temel mekanizması, yüksek basınç altında solunan saf oksijenin, vücutta hemoglobinle taşınmasının yanı sıra plazmada da çözünmesini sağlamasıdır. Bu durum, oksijenin dokulara ulaşmasını artırarak, oksijen yetersizliğinden kaynaklanan hasarların onarımına yardımcı olur. Oksijenin yüksek konsantrasyonları, hücrel metabolizma üzerinde uyarıcı bir etki yaratarak, yaralanmış dokuların iyileşme süreçlerini hızlandırır. Ayrıca, HBO tedavisinin bazı durumlarda anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkileri olduğu da bilinmektedir. HBO tedavisi, özellikle de kompresyon hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi ve gaz embolisi gibi durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi, çeşitli endikasyonlarla birlikte, iyileşme sürecini hızlandırmak için özellikle yaraların iyileşmesi, kemoterapi sonrası doku onarımı ve çeşitli enfeksiyonların tedavisinde etkili olabilir. Örneğin, diyabetik ayak yaraları gibi tedaviye dirençli yaraların tedavisinde HBO'nun etkili olduğu gösterilmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisinin uygulanabilmesi için özel olarak tasarlanmış hiperbari odaları kullanılmaktadır. Bu odalar, basıncı artırabilen ve hastaların güvenli bir şekilde oksijen almasını sağlayan gelişmiş teknolojilere sahiptir.

Tedavi süresi, genellikle 60 dakika ile 120 dakika arasında değişmektedir ve tedavi seansları hastanın durumuna göre belirlenir. Ayrıca, HBO tedavisi sırasında hastaların gözlem altında tutulması ve olası yan etkilerin izlenmesi büyük önem taşımaktadır.

HBO tedavisinin yan etkileri nadir olmakla birlikte, basınç değişimlerine bağlı olarak bazı komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu komplikasyonlar arasında barotravma, oksijen toksisitesi ve sinüs ve kulak rahatsızlıkları yer alır. Bu nedenle, tedavi öncesinde hastaların detaylı bir muayeneden geçirilmesi ve uygunluklarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, tedavi süresince hastaların rahatsızlık hissetmeleri durumunda sağlık personeline bildirmeleri önemlidir. Günümüzde HBO tedavisi, yalnızca belirli tıbbi durumların tedavisinde değil, aynı zamanda sporcuların performans iyileştirmesi ve hızlı iyileşme süreçleri için de kullanılmaktadır. Spor dünyasında, HBO'nun kas yaralanmalarının ve yorgunluğun azaltılmasındaki rolü üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Hiperbarik oksijenin, kasların oksijenlenmesini artırması, metabolizmayı hızlandırması ve laktik asit birikimini azaltması, sporcular arasında bu yöntemin popülaritesini artırmıştır (Tibles ve ark., 1996). HBO tedavisinin araştırma alanları genişlemekte ve yeni uygulama alanları keşfedilmektedir. Son yıllarda, Alzheimer hastalığı, beyin hasarı ve depresyon gibi nörolojik durumların tedavisinde HBO'nun potansiyel etkileri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu alandaki araştırmalar, HBO tedavisinin nöroprotektif etkilerini ve sinir hücreleri üzerindeki iyileştirici etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Nitekim hiperbarik oksijen tedavisi, yüksek basınç altında saf oksijen solunumu yoluyla vücuttaki oksijen seviyelerini artırmayı hedefleyen etkili bir tıbbi uygulamadır. Çeşitli tıbbi durumların tedavisinde, özellikle de yaralanmalar ve oksijen yetersizliği ile ilişkili hastalıkların yönetiminde önemli bir yer tutmaktadır. Ancak, bu tedavi yönteminin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için uzmanlık ve dikkat gerektiren bir süreç olduğu unutulmamalıdır.

Hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği ve güvenliği üzerine yapılan araştırmaların devam etmesi, bu alandaki bilgi birikiminin artmasına ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine katkı sağlayacaktır.



Şekil 2.3. Hiperbarik Oksijen Kabinleri

2.5.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Tarihsel Gelişimi

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), yüksek basınç altında saf oksijenin solunması yoluyla uygulanan bir tıbbi tedavidir. Bu tedavi yöntemi, zaman içinde farklı tıbbi alanlarda kullanılmış ve geliştirilmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisinin tarihsel gelişimi, bu tedavinin bugünkü kullanım alanlarını ve etkilerini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin tarihi, 17. yüzyıla kadar uzanmaktadır. İlk kez 1662 yılında İngiliz doktor Henshaw tarafından geliştirilen bir cihazla uygulanan hiperbarik oksijen tedavisi, o dönemde kömür gazı zehirlenmesi ve diğer zehirlenmelerin tedavisinde kullanılmıştır. Ancak, bu erken dönem uygulamalarında hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli bilimsel veri bulunmamaktaydı (Jain ve ark., 2017). 20. yüzyılın başlarına gelindiğinde, hiperbarik oksijen tedavisi daha geniş bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle I. Dünya Savaşı sırasında gaz zehirlenmesi ve yaralanmaların tedavisinde kullanılan hiperbarik oksijen tedavisinin etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu tedavinin doku iyileşmesini hızlandırdığını ve enfeksiyon riskini azalttığını göstermiştir. Günümüzde hiperbarik oksijen tedavisi, çeşitli tıbbi durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle doku hasarı, yanıklar, kritik iskemiler, gaz gangreni, radyasyon yan etkileri gibi durumların tedavisinde HBOT'nin etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bazı nörolojik hastalıkların tedavisinde de

hiperbarik oksijen tedavisinin olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinin tarihsel gelişimi, bu tedavinin günümüzdeki kullanım alanlarını ve etkilerini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Ancak, hala daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır ve hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği konusunda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, hiperbarik oksijen tedavisinin tarihsel gelişimi üzerine yapılan araştırmaların devam etmesi ve bu alandaki bilimsel verilerin artması önem taşımaktadır. HBO terapisi ilk kez 1662 yılında İngiliz rahip Henshaw tarafından uygulandı.

Henshaw, vantilatör kullanarak domicillium adı verilen bir barakaya hava enjekte ederek basınçlı bir ortam yarattı (Kidwallve ark., 1999). Oksijen 1770'lerde keşfedildi ve oksijen tedavisi Karl Wilhelm Scheele ve İngiliz Joseph Priestley (Kidwall ve ark., 1999) tarafından kullanıldı. 1830'larda Juneau, Pravas ve Tabary çeşitli hastalıkları hiperbarik odalarda tedavi ederek bu terapiyi yeniden araştırmaya başladılar (Pınar ark., 2015). 1840'lı yıllarda Trigger, quezon olarak bilinen basınçlı hava tünellerinde uzun saatler çalışan işçilerde eklem ağrısı ve merkezi sinir sistemi (CNS) semptomları keşfetti ve bu bulgular daha sonra dekompresyon hastalığının semptomları olarak sınıflandırıldı (Edmonds ve ark., 1984). 1850'li yıllardan sonra hiperbarik tıpla ilgili en önemli çalışma Paul Burt tarafından yapılmıştır. Paul Burt yaptığı araştırmada basınç ile gaz çözünmesi, kabarcık oluşumu arasındaki ilişkiyi ve hastalığın gelişiminde serbest gaz miktarının çözünmüş gaz miktarından daha önemli olduğunu keşfetti.

Paul Burt yaptığı araştırmada dekompresyon hastalığının nedeninin Quezon havasındaki nitrojen olduğunu keşfetti ve dekompresyon sırasında geçirilen sürenin artmasının nitrojen atılımını artırdığını ve dekompresyon semptomlarını azalttığını gösterdim. Terapide oksijenin kullanımından ilk bahseden Paul Burt'du. Ayrıca, yeniden kompresyon yoluyla dekompresyon patolojisini ortadan kaldırmayı amaçlayan “dekompresyon beklemesi” terimini ilk kullanan o olmuştur (Edmonds ve ark., 1896). Hiperbarik oksijen tedavisi tıpta ilk kez 1937'de Behnke ve Shaw tarafından dekomprese hastaların tedavisinde kullanıldı. 1938'de Almeida ve Costa, cüzzamı tedavi etmek için HBO'yu kullandı. 1942'de End ve Long, hayvan deneylerinde karbon monoksit (CO) zehirlenmesini HBO ile tedavi etti. Sharp ve Smith, HBO tedavisini insanlarda CO zehirlenmesi için ilk kez 1960 yılında kullanmışlardır (Hiperbarik ve

ark., 2009). Modern tıpta kullanılan modern HBO tedavisine yönelik araştırmalar 1950'den sonra başlamıştır. Churchill-Davidson tümörlerde radyoterapi duyarlılığı ile HBO arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapmıştır (Dawidson ve ark., 1955). Boerema ayrıca kardiyovasküler araştırmalarda HBO tedavisini kullandı. Ancak 1960 yılında Boerema, hemoglobın düzeyi çok düşük olan domuzların basınç odasında yaşatılarak hayatta kalabileceğini gösterdi ve Kansız Hayat (Boereome ve ark., 1960) adlı kitabını yayınladı. 1960'lı yıllardan itibaren HBO ile ilgili araştırmalar artmış ve 1963 yılında HBO'nun çeşitli hastalıklarda kullanılmasının sonuçlarını tartışmak üzere hiperbarik tıp üzerine ilk uluslararası konferans Amsterdam'da düzenlenmiştir. Ancak bu süreci birçok hastalığın hiperbarik odacıklarla tedavi edilmesi girişimleri takip etmiş ve bu durum HBO tedavisinin gelişmesinde aksamaya yol açmıştır (Boereome ark., 1960). Bu gerilemeyi önlemek amacıyla, Avrupa Sualtı Barometri Derneği (EUBS) ve Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (ECHM) tarafından HBO tedavisi endikasyonlarının açıklığa kavuşturulması amacıyla yapılan yeni bir çalışma çerçevesinde, Avrupa'da HBO tedavisine ilişkin ortak bir karar alındı (Kidwall ve ark., 1999). 1994 yılında ECHM, HBO tedavisi endikasyonlarına ilişkin ilk fikir birliği bildirisini yayınladı.

2.5.3. Hiperbarik Oksijenin Fizyolojik Rolü

Hücresel solunumun desteklenmesi ve hücelere enerji sağlanması için oksijene ihtiyaç vardır. Azalan oksijen kaynağı hücrenin hayatta kalmasını olumsuz yönde etkileyebilir (Edwars ark., 2010). O₂ vücudumuza iki farklı yoldan girer. Biri, çevreden gelen gazın bronş ağacına taşındığı havalandırma yoluyla, diğeri ise alveolar boşluklar ile kan arasında O₂ dağılımı dengesinin sağlandığı difüzyon yoluyladır (Ortega ve ark., 2021).

Yaralanma veya hastalık vücudun oksijeni dokulara taşıma yeteneğini azaltır ve oksijen gereksinimlerini artırır. Oksijenin kılcal damarlardan hücelere kadar kat ettiği mesafearttırılabilir. Enfeksiyon ve doku iyileşmesi oksijen ihtiyaçını artırabilir. Ödem, azalan kan akışı ve mikrotromboz, oksijenin kılcal damarlardan hücelere gitmesi gereken mesafeyi etkileyebilir (Edwars ve ark., 2010).

Hava veya gaz embolisi
Dekompresyon hastalığı
Karbonmonoksit zehirlenmesi ve siyanid zehirlenmesi
Ezilme (Crush) yaralanması, kompartman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
Klostridial miyonekroz (gazlı gangren)
Santral retinal arter oklüzyonu
Refrakter osteomyelit
Termal yanıklar
Seçilmiş problemlili yaralarda iyileşmenin artırılması
Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları (deri altı doku, kas veya fasya)
Radyasyon dokusu hasarı (osteoradyonekroz)
Intrakranial apse
Tutması şüpheli deri greftleri ve flepler
İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı
Kan kaybından kaynaklanan istisnai anemi

Şekil 2.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları

2.5.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Prensipleri

Hiperbarik oksijen tedavisi, vücuda yüksek basınç altında saf oksijen verilerek yapılan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi, vücut dokularına daha fazla oksijen taşınmasını sağlayarak çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılır. Hiperbarik oksijen tedavisinin prensipleri, basınç altında oksijenin dokulara daha etkili bir şekilde taşınmasını sağlamak ve bu sayede iyileşme sürecini hızlandırmaktır. Bu tedavi yöntemi genellikle hava basıncının deniz seviyesinden daha yüksek olduğu özel odalarda uygulanır (Ortega ve ark., 2021). Hastalar, bu odalara girerek belirli bir süre boyunca yüksek basınç altında saf oksijen solurlar. Bu sayede vücutlarına daha fazla oksijen alırlar ve bu oksijen, kanları aracılığıyla vücutlarının çeşitli dokularına taşınarak iyileşmeyi destekler. Hiperbarik oksijen tedavisinin prensipleri arasında, oksijenin hücrelere daha etkili bir şekilde ulaştırılması, iltihaplı dokuların iyileşme sürecinin

hızlandırılması ve enfeksiyonların kontrol altına alınması yer alır. Ayrıca, bu tedavi yöntemi kan dolaşımını artırarak vücuttaki hasarlı dokuların onarılmasını destekler. Hiperbarik oksijen tedavisi, çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılan etkili bir yöntemdir. Yara iyileşmesi, yanık tedavisi, doku nakli sonrası iyileşme süreci, karbon monoksit zehirlenmesi gibi durumlarda bu tedavi yönteminden faydalanılır. Ayrıca, bazı enfeksiyonların tedavisinde de hiperbarik oksijen tedavisinin olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, hiperbarik oksijen tedavisinin prensipleri vücuda yüksek basınç altında saf oksijen verilerek dokulara daha fazla oksijen taşınmasını sağlamak ve bu sayede iyileşme sürecini desteklemektir. Bu tedavi yöntemi, çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmakta olup, uzmanlar tarafından önerilen bir tedavi seçeneğidir. HBOT, basınç altında saf oksijenin uygulanmasından oluşur (Ortega ve ark., 2021). Hiperbarik oksijenasyonun terapötik temelini üç ana faktör oluşturur.

Birincisi, %100 O₂'nin solunması, hiperoksik akciğerlerden hipoksik dokuya difüzyonu kolaylaştıran pozitif bir gradyan yaratır. İkincisi, yüksek basınç, Henry kanununa göre kandaki O₂ konsantrasyonunu artırır. Üçüncüsü, Boyle-Marriott yasası ve Henry yasasına göre kandaki hava kabarcıklarının boyutu azalır (Jones ve ark., 2019). Saf oksijenle hiperbarik bir ortamın yaratılması, Hb'nin katkısı olmadan kan (hiperoksemi) ve doku (hiperoksi) oksijenlenmesini önemli ölçüde artırır. Bu şekilde HBOT, organizmanın doku hipoksisini ve kronik durumları düzeltmesine ve iyileştirmesine olanak tanır. Hipoksemi, çeşitli patolojik süreçlerin tedavisini desteklemek için kullanılabilecek çeşitli etkiler sunar (Ortega ve ark., 2021).

Moleküler düzeyde, dokularda büyük miktarlarda bulunan PO₂, özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimini artırarak hücre sinyalleme üzerinde derin etkilere sahip olabilir (Thom ark., 2011). Ek olarak HBOT, HIF'yi ROS/RNS ve hücre dışı düzenlenmiş kinaz yolları aracılığıyla düzenler. Benzer şekilde hiperoksiye bağlı aşırı ROS ve RNS üretimi oksidatif strese, DNA hasarına, metabolik bozukluklara, endotel disfonksiyonuna, akut akciğer hasarına ve nörotoksiteye neden olabilir (Amir ve ark., 2020).

2.5.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Uygulanması

Hiperbarik oksijen tedavisi, hastanın solunum sistemi yoluyla normal atmosfer basıncının üzerinde bir basınçta saf oksijen solunarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi, vücuda yüksek miktarda oksijenin alınmasını sağlayarak doku iyileşmesini hızlandırmayı amaçlar. Hiperbarik oksijen tedavisi uygulama tekniği, öncelikle hastanın tıbbi geçmişi, mevcut durumu ve tedavi gereksinimleri değerlendirilerek belirlenir. Tedavi genellikle kapalı bir hiperbarik oksijen odasında veya tüpünde gerçekleştirilir (Ortega ve ark., 2021). Hastalar, belirli bir süre boyunca yüksek basınç altında saf oksijen solurlar. Tedavi sürecinde hastaların tansiyonu, nabızı ve solunumları düzenli olarak izlenir. Uygulama sırasında hastaların kulaklarındaki basınç dengelemesi için özel teknikler kullanılır. Tedavi sırasında hastalar genellikle dinlenir veya uyurlar. Hiperbarik oksijen tedavisi genellikle birkaç seans halinde uygulanır. Her seansın süresi ve sıklığı hastanın durumuna göre belirlenir. Tedavi süreci boyunca hastaların genel sağlık durumları yakından takip edilir ve tedavi planı gerektiğinde ayarlanabilir.

Hiperbarik oksijen tedavisi, karbonmonoksit zehirlenmesi, doku yaralanmaları, yanıklar, enfeksiyonlar, radyasyon hasarı gibi durumların tedavisinde etkili bir yöntem olarak kullanılır. Ayrıca dolaşım bozuklukları, yara iyileşmesi sorunları ve bazı nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde de yardımcı olabilir. Hiperbarik oksijen tedavisinin uygulama tekniği, hastaların güvenliği ve tedavi etkinliği açısından büyük önem taşır. Uygulama sırasında titizlikle belirlenen protokollere uyulması ve uzman personel tarafından yönetilmesi gerekmektedir. Ayrıca hiperbarik oksijen odalarının düzenli bakımı ve kalibrasyonu da önemlidir. Ayrıca hiperbarik oksijen tedavisi uygulama tekniği, hastaların bireysel ihtiyaçlarına ve tıbbi durumlarına uygun şekilde belirlenmeli ve yönetilmelidir. Bu tedavi yöntemi, uygun şekilde uygulandığında doku iyileşmesini hızlandırabilir ve çeşitli sağlık sorunlarının tedavisine yardımcı olabilir. Çok katlı hiperbarik odalar kritik hastaların yakından izlenmesine olanak tanır, ancak özel odalar stabil hastalar ve kronik hastalıkların tedavisi için daha uygundur (Leach ve ark., 1998). Kabin basıncı endikasyona bağlı olarak değişir ancak genellikle 2,5 ila 3,0 atmosfere ayarlanır ve tedavi süresi 45 ila 300 dakikadır. Akut tedavi bir veya iki tedavi seansını gerektirebilir ancak kronik durumlarda bu tedavi süresi 30 veya daha fazla seans olarak planlanabilir. Hiperbarik tedavi genellikle oksijen kullanılarak yapılır ancak hava

kullanılarak da yapılabilir. Özellikle 2,8 ila 3,0 atmosferin üzerindeki hiperbarik seanslara uzun süre maruz kalmak, nörolojik komplikasyon ve oksijen toksisitesi riskini önemli ölçüde artırır. Dekompresyon hastalığı vakalarında helyum ve oksijen karışımı olan helioks ve nitrojen ve oksijen karışımı olan nitroks olarak da kullanılabilir (Shupak ve ark., 1997). Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), saf oksijenin normal atmosfer basıncının üzerinde bir basınçta solutulması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi, çeşitli tıbbi durumların tedavisinde kullanılır ve oksijenin dokulara daha etkin bir şekilde ulaşmasını sağlayarak iyileşme süreçlerini hızlandırır. Oksijenin vücutta çözünme kapasitesi, basınç arttıkça yükselir ve bu da vücutta oksijenin taşınmasında rol oynayan kırmızı kan hücrelerine ek olarak plazmada da çözünmesini sağlar. Hiperbarik oksijen tedavisinin uygulanması, belirli bir protokole bağlı olarak gerçekleştirilmektedir ve bu protokol, tedavi edilecek hastalığın türüne, hastanın genel durumuna ve diğer faktörlere göre şekillenir.

Hiperbarik oksijen tedavisinde kullanılan basınç, genellikle iki ila üç atmosfer (ATA) arasında değişir. Normal atmosfer basıncında solunan oksijen, dokulara yeterli düzeyde ulaşamayabilir. Bununla birlikte, yüksek basınç altında solunan saf oksijen, hemoglobin kapasitesinin ötesinde çözünerek plazmada da çözünür ve dokulara daha yüksek miktarda oksijen taşınmasına olanak tanır. Bu süreç, oksijen eksikliğine (hipoksi) bağlı olan yaralanmaların tedavisinde kritik bir rol oynar. Oksijenin bu denli etkili bir şekilde dokulara ulaşması, hücre yenilenmesi ve inflamasyonun azalmasını sağlayarak iyileşme süreçlerini hızlandırır (Tibbles ve ark., 1996). HBOT çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır ve bu hastalıklar arasında dekompresyon hastalığı, karbon monoksit zehirlenmesi, diyabetik ayak yaraları, radyasyon hasarı ve osteomyelit gibi durumlar yer alır. Hiperbarik tedavi, aynı zamanda enfekte olmuş veya oksijen yetersizliği nedeniyle iyileşme sürecinde zorluk yaşanan yaraların tedavisinde de oldukça etkilidir. Özellikle diyabetik ayak yaralarında, yara dokusuna daha fazla oksijen ulaşması, doku iyileşmesini hızlandırarak amputasyon riskini azaltır. Ayrıca karbon monoksit zehirlenmelerinde HBOT, karboksihemoglobini hızla ayrıştırarak oksijen taşıma kapasitesini artırır ve beyin dokularını koruyarak uzun vadeli hasarları önler. Bunun yanı sıra radyasyon tedavisi sonrası ortaya çıkan dokusal hasarlar için de HBOT önemli bir tedavi seçeneğidir. Radyasyonun yol açtığı doku hasarları genellikle oksijen

yetersizliğine bağlıdır ve HBOT, bu dokuların oksijenlenmesini sağlayarak iyileşme süreçlerini hızlandırır (Shutherland ve ark., 2016).

Hiperbarik oksijen tedavisi, özel olarak tasarlanmış basınç odalarında uygulanır. Bu odalar tek kişilik (monoplace) veya çok kişilik (multiplace) olabilir. Tek kişilik odalarda hastalar genellikle yatay pozisyonda yatarken saf oksijen solurlar ve oda basıncı belirli bir seviyeye getirilir. Çok kişilik odalarda ise birden fazla hasta aynı anda tedavi edilebilir ve her birey maskeler aracılığıyla oksijen solur. Tedavi süresi genellikle 60-90 dakika arasında değişir ve günlük veya haftalık seanslar şeklinde uygulanabilir. Tedavi süresi ve seans sayısı, hastalığın türüne ve şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastanın HBOT'ye girmeden önce genel sağlık durumu değerlendirilir ve tedaviye uygun olup olmadığı belirlenir. Özellikle solunum yolu hastalıkları, pnömotoraks, bazı kalp hastalıkları ve sinüs sorunları gibi durumlar, HBOT'nin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için dikkat edilmesi gereken unsurlar arasındadır. Tedavi sırasında hastaların sürekli olarak izlenmesi, herhangi bir komplikasyon geliştiğinde müdahale edilebilmesi açısından önemlidir. HBOT'nin etkinliği, oksijenin yüksek basınç altında dokulara daha fazla çözünmesi ve oksijenin biyolojik işlevlerini optimize etmesi ile sağlanır. Yüksek basınç altında oksijen, yalnızca kırmızı kan hücreleriyle değil, aynı zamanda plazma aracılığıyla da taşınır ve bu da doku düzeyinde oksijenlenmenin artmasına yol açar. Bu durum, özellikle hipoksik yaralanmalarda önemli bir iyileşme sağlar. Ek olarak, HBOT, anjiyogenez adı verilen yeni damar oluşumunu destekler ve bu da iyileşme sürecinin hızlanmasına katkıda bulunur (Tibles ve ark., 1996).

HBOT'nin bir diğer önemli etkisi, inflamasyonu azaltıcı özelliklere sahip olmasıdır. Oksijen, inflamatuvar yanıtı düzenleyen hücresel sinyal yollarını etkileyerek, hasarlı dokularda inflamasyonun kontrol altına alınmasını sağlar. Aynı zamanda HBOT, immün sistemin etkinliğini artırarak enfeksiyonlarla savaşma kapasitesini yükseltir. Özellikle kronik yaraların tedavisinde, bu mekanizmalar hayati önem taşır. Her tıbbi tedavi yönteminde olduğu gibi, hiperbarik oksijen tedavisinde de bazı yan etkiler ve riskler söz konusudur. Tedavi sırasında en sık karşılaşılan yan etki, kulak ve sinüs basıncındaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan barotravmadır. Bu durum, basıncın hızla değişmesiyle birlikte kulak zarında ve sinüslerde rahatsızlık veya ağrı hissine neden

olabilir. Bu tür basınç değişikliklerine uyum sağlamak için hastalar tedavi sırasında yutkunma ve esneme gibi teknikleri kullanabilirler. Diğer potansiyel yan etkiler arasında oksijen toksisitesi yer alır. Yüksek basınç altında solunan oksijen, bazı hastalarda merkezi sinir sistemi üzerinde toksik etkilere yol açabilir. Bu, nöbet geçirme riskini artıran bir durumdur, ancak uygun şekilde kontrol edilen basınç ve süre ile bu risk minimumda tutulabilir. Ayrıca HBOT, uzun süreli tedavi seanslarında miyopi (yakını görme bozukluğu) gibi geçici görme sorunlarına da yol açabilir.

2.5.6. HBO Tedavisinin Kontraendikasyonları

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, yüksek basınç altında saf oksijenin solunması yoluyla uygulanan bir tıbbi tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi, birçok farklı sağlık sorununun tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, bazı durumlarda HBO tedavisi uygulanmaması gereken durumlar bulunmaktadır. Bu durumlara kontraendikasyon denir. Kontraendikasyonlar, HBO tedavisinin uygulanmasının sakıncalı veya tehlikeli olabileceği durumları ifade eder. HBO tedavisinin kontraendikasyonları şunlardır:

1. **Pnömotoraks:** Akciğerlerdeki hava kaçağına bağlı olarak oluşan pnömotoraks durumunda, HBO tedavisi uygulanmamalıdır. Yüksek basınç altında solunan oksijen, pnömotoraksın kötüleşmesine neden olabilir.
2. **Akut solunum yetmezliği:** Akut solunum yetmezliği durumunda, akciğerlerin oksijen alışverişi yetersiz olduğu için HBO tedavisi uygulanmamalıdır.
3. **İnme:** İnme sonrası ilk 24 saat içinde HBO tedavisi uygulanmamalıdır. Bu durumda, beyindeki kan damarlarının yeniden düzenlenmesi gerektiği için HBO tedavisi sakıncalı olabilir.
4. **Yüksek ateş:** Vücut sıcaklığının yüksek olması durumunda, HBO tedavisi uygulanmamalıdır. Yüksek basınç altında solunan oksijen, vücut sıcaklığının daha da artmasına neden olabilir.
5. **Kardiyovasküler hastalıklar:** Kalp ve damar hastalıkları olan kişilere HBO tedavisi uygulanmadan önce dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu hastalıkların varlığında HBO tedavisi uygulanması sakıncalı olabilir.
6. **Kulak ve sinüzit problemleri:** Kulakta veya sinüslerde enfeksiyon veya

tıkanıklık bulunan kişilere HBO tedavisi uygulanmamalıdır. Yüksek basınç altında solunan oksijen, bu problemleri kötüleştirebilir.

7. Hamilelik: Gebelik durumunda HBO tedavisi uygulanmamalıdır. Yüksek basınç altında solunan oksijenin anne ve bebek sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olabilir.

HBO tedavisinin kontraendikasyonları, bu tıbbi tedavinin dikkatlice ve uzman kontrolünde uygulanması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, HBO tedavisi düşünülen kişilerin öncelikle uzman bir sağlık profesyoneline danışmaları ve detaylı bir değerlendirmeden geçmeleri önemlidir. Bu sayede, HBO tedavisinin uygulanmasının uygun olup olmadığına karar verilebilir ve tedavinin güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesi sağlanabilir. HBO tedavisinin bilinen tek gerçek komplikasyonu tedavi edilmemiş pnömotoraktır.

Göreceli kontrendikasyonlar arasında obstrüktif akciğer hastalığı, göğüs röntgeninde asemptomatik bip sesleri veya kabarcıklar, üst solunum yolu veya sinüs enfeksiyonları, yakın zamanda geçirilmiş kulak veya göğüs ameliyatı, kontrol edilemeyen ateş ve klostrofobi yer alır (Toklu ve ark., 2008). HBOT genel olarak gebelerde kontrendike olarak kabul edilse de karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi gibi ciddi durumlarda da kullanılabilir (Ernst ve ark., 1998). Daha önce nöbetle ilişkili bozuklukları olan hasta grupları, yüksek oksijen konsantrasyonlarından dolayı merkezi sinir sistemi (CNS) toksisitesi açısından risk altındadır (Camporisi ve ark., 2014). Normal riskli hastalarda CNS komplikasyonlarının görülme sıklığı düşüktür ve uygun şekilde endike olduğunda HBO tedavisinin kullanımını sınırlamaz. Ancak daha önce geçirilmiş beyin cerrahisi veya nöbet öyküsü gibi temel riskin yüksek olduğu hasta popülasyonlarındaki riskler tam olarak anlaşılamamıştır. Bu hastalarda HBO tedavisini kullanma kararı, risk-fayda oranı dikkatli bir şekilde tartılarak ve potansiyel riskler ile faydalar birlikte değerlendirilerek vaka bazında verilmelidir (Camporisi ve ark., 2014). Çeşitli ilaçların yan etkilerinin de HBO tedavisiyle daha da kötüleştiği düşünülmektedir. Ancak bu etkilere ilişkin veriler yetersiz olup, çalışma sayısı da sınırlıdır. Örneğin bleomisin tedavisi gören hastalara HBO uygulanmasının pulmoner toksisite ile ilişkili olabileceği belirtilirken, başka bir çalışmada bleomisin tedavisi gören hastalara HBO

uygulanmasının akciğer toksisitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. HBO ve doksorubisin kombinasyonu, oksidatif stresin kardiyotoksisiteyi artırabileceği endişesi nedeniyle tedavi kontrendikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, bir sıçan modelinde, hiperbarik oksijene maruz kalmanın, kardiyak sistolik fonksiyon bozukluğunu ve doksorubisinin neden olduğu histopatolojik değişiklikleri hafiflettiği bulunmuştur (Karagöz ve ark., 2008).

2.5.7. HBO Tedavisinin Komplikasyonları

HBO (hiperbarik oksijen) tedavisi, yüksek basınç altında saf oksijen solunarak yapılan bir tıbbi tedavi yöntemidir. Bu tedavi genellikle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, her tıbbi müdahalede olduğu gibi HBO tedavisinin de bazı potansiyel komplikasyonları bulunmaktadır. HBO tedavisinin en yaygın komplikasyonlarından biri kulak barotravmasıdır. Yüksek basınç altında hızla değişen ortam basıncı, kulak içindeki basınç dengesini bozabilir ve kulak zarında hasara neden olabilir. Bu durumda hastalar kulak ağrısı, işitme kaybı ve denge problemleri yaşayabilirler (Karagöz ve ark., 2008). Bir diğer potansiyel komplikasyon ise akciğer barotravmasıdır. Yüksek basınç altında solunan oksijenin akciğerlerde basınç oluşturması sonucu akciğer dokusunda hasar meydana gelebilir. Bu durumda hastalar nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük gibi belirtilerle karşılaşabilirler. HBO tedavisinin nadir görülen ancak ciddi komplikasyonlarından biri de oksijen zehirlenmesidir. Yüksek konsantrasyonda solunan oksijen, vücutta serbest radikallerin oluşumuna neden olabilir ve bu durum hücre hasarına yol açabilir. Oksijen zehirlenmesi genellikle uzun süreli ve yüksek dozda oksijen tedavisi alan hastalarda görülür. Bunların yanı sıra, HBO tedavisinin diğer potansiyel komplikasyonları arasında göz barotravması, sinüzit, diş kökü nekrozu, nöbetler, konvülsiyonlar ve alerjik reaksiyonlar bulunmaktadır. Bu nedenle, HBO tedavisi uygulanacak hastaların öncelikle detaylı bir değerlendirmeye tabi tutulması ve tedaviye uygun olup olmadıklarının belirlenmesi önemlidir. HBO tedavisinin potansiyel komplikasyonlarına rağmen, uzman hekimler tarafından doğru şekilde uygulandığında ve hastaların durumlarına uygun dozlarda verildiğinde, bu tedavinin birçok hastalıkta olumlu sonuçlar verdiği bilinmektedir. Ancak her tıbbi müdahalede olduğu gibi, HBO tedavisinin de riskleri göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle, HBO tedavisi uygulanacak

hastaların bu tedavinin potansiyel riskleri hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilmesi ve tedavi sürecinde yakından izlenmeleri önem taşımaktadır. Yan etkilerin çoğu hafiftir ve geri dönüşümlüdür. Ciddi sonuçları olan az sayıda yan etki rapor edilmiştir (Karagöz ve ark., 2008). Hiperbarik oksijenin en sık görülen yan etkisi kulakta barotravmadır. Genellikle hafif-orta şiddette ortaya çıkan barotravmanın görülme sıklığı yaklaşık %2'dir. Bu yan etki genellikle birden fazla tedavi alan hasta gruplarında daha yaygındır (Leach ve ark., 1998). Çok nadir durumlarda, efüzyonla birlikte orta kulak enfeksiyonu ve kulak zarı yırtılması meydana gelebilir. Bu komplikasyonların genellikle %1'den az olduğu bildirilmektedir (Karagöz ve ark., 2008). Sinüslerdeki barotravma, hiperbarik oksijen tedavisinin ikinci en sık görülen komplikasyonu olarak rapor edilmektedir. Bu komplikasyon genellikle hastada üst solunum yolu enfeksiyonu veya alerjik rinit olduğunda ortaya çıkar. Bu komplikasyon, hiperbarik oksijen tedavisinden önce premedikasyon olarak dekonjestan burun spreyleri, steroidler veya antihistaminikler uygulanarak en aza indirilebilir (Karagöz ve ark., 2008). Bazı hastalarda oksijenin göz merceğine doğrudan toksisitesi nedeniyle geçici miyopluk görülebilir. Patogenezi tam olarak anlaşılamasa da genellikle son tedaviden sonraki 1 hafta içinde durum düzelir (Karagöz ve ark., 2008). Pulmoner barotravma genellikle nadir kabul edilir. Nadir de olsa pnömotoraks ve dekompresyon hastalığı öyküsü olan hastalarda da ortaya çıkabilmektedir (Leach ve ark., 1998). Akciğer ödemi CO zehirlenmesinin HBO ile tedavisi sırasında ortaya çıkabilen bir komplikasyondur (Fan ve ark., 2017). Merkezi sinir sistemi toksisitesine bağlı nöbetler nadir olmasına rağmen HBO tedavisi sırasında dramatik komplikasyonlara neden olabilirler. Ayrıca HBO seansı öncesinde hastanın merkezi sinir sistemine zarar verebilecek herhangi bir ilaç kullanmıyor olması veya HBO tedavisine bağlı nöbetlerle karıştırılabilecek herhangi bir MSS hastalığı olmaması da hipoglisemiye yatkınlıktır (Roth ve ark., 1994). Azot içeren basınçlı havayı soluyan hastalarda dekompresyon hastalığı ortaya çıkabilir. Tedavi süresinin sonunda oksijen verilmesi bu olasılığı azaltabilir. Sıfır oksijen hasta grubunda dekompresyon hastalığı görülmemektedir (Roth ve ark., 1994). Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO), çeşitli tıbbi durumların tedavisinde önemli bir araç olarak kullanılmasına rağmen, bazı komplikasyonlar ve yan etkiler ile ilişkilendirilebilir. Bu komplikasyonlar, tedavi sırasında ve sonrasında hastaların sağlık durumunu etkileyebilir

(Tibbles ve ark., 1996).

1. Barotravma

Hiperbarik ortamda meydana gelen basınç değişiklikleri, özellikle kulaklar ve sinüslerde barotravmaya neden olabilir. Barotravma, basınç farkının etkisiyle dokuların hasar görmesi anlamına gelir. Bu durum, kulak tıkanıklığı, ağrı, baş dönmesi ve işitme kaybı gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Barotravmanın önlenmesi için hastaların, tedavi öncesinde kulakların dengelenmesi (Valsalva manevrası gibi tekniklerle) konusunda bilgilendirilmesi önemlidir.

2. Oksijen Toksisitesi

Yüksek düzeyde oksijen maruziyeti, özellikle uzun süreli HBO tedavisinde oksijen toksisitesine yol açabilir. Oksijen toksisitesi, merkezi sinir sistemi ve akciğerlerde hasara neden olabilir. Bu durum, baş ağrısı, bulantı, nöbetler ve bilinç kaybı gibi ciddi belirtilerle kendini gösterebilir. Oksijen toksisitesinin önlenmesi için, tedavi süresi ve oksijen basıncı titiz bir şekilde kontrol edilmelidir.

3. Akciğer Komplikasyonları

HBO tedavisi, akciğerlerdeki hava yollarında çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Akciğerlerde meydana gelen hasar, hiperinflasyon veya akciğer dokusunda hasar gibi durumları içerebilir. Bu komplikasyonlar, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Bu nedenle, hastaların akciğer sağlığı tedavi öncesinde değerlendirilmelidir.

4. Sinüs Problemleri

Hiperbarik oksijen tedavisi sırasında, sinüslerdeki basınç değişiklikleri sinüzit veya diğer sinüs problemlerine yol açabilir. Bu durum, sinüs ağrısı, burun tıkanıklığı ve baş ağrısı gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Sinüzit riski, tedavi öncesinde sinüs sağlığı açısından dikkatli bir değerlendirme ile azaltılabilir.

5. Psikolojik Etkiler

Bazı hastalar, HBO tedavisi sırasında anksiyete, panik atak veya claustrophobia (kapalı alan korkusu) gibi psikolojik etkiler yaşayabilir. Bu tür durumlar, tedavi sırasında hasta

konforunu etkileyebilir ve tedavi sürecini zorlaştırabilir. Hastaların tedavi öncesinde psikolojik durumlarının değerlendirilmesi, gerektiğinde destek sağlanması önemlidir.

6. Görme Problemleri

Hiperbarik oksijen tedavisi, nadir durumlarda görme problemlerine neden olabilir. Bu, genellikle geçici bir durumdur ve tedavi sonrası düzelir. Ancak, bazı hastalarda görme kaybı veya bulanık görme gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonların izlenmesi ve gerektiğinde uzman bir göz doktoruna yönlendirilmesi önemlidir.

7. Enfeksiyon Riski

HBO tedavisi sırasında, hiperbari ortamında patojenlerin büyüme riski artabilir. Özellikle yaralı veya enfekte dokularda, HBO tedavisinin enfeksiyon riskini artırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, tedavi öncesinde hastaların enfeksiyon durumları değerlendirilmelidir.

8. Damar Sertleşmesi ve Tromboz

HBO tedavisi sırasında, damarların ve kan akışının etkilenmesi durumunda damar sertleşmesi ve tromboz riski artabilir. Bu durum, hastalarda venöz veya arteriyel tıkanmalara yol açabilir. Bu nedenle, tedavi öncesinde hastaların damar sağlığının değerlendirilmesi önemlidir.

9. İmmün Yanıt

Hiperbarik oksijen tedavisinin, immün yanıt üzerinde etkileri olabilir. Bazı çalışmalarda, HBO'nun inflamasyonu azaltma etkisi olduğu gösterilmiştir, ancak aşırı oksijen maruziyeti, immün sistemin baskılanmasına da yol açabilir. Bu durum, enfeksiyon riskini artırabilir. Bu nedenle, tedavi sürecinin dikkatli bir şekilde izlenmesi önemlidir.

10. Diğer Yan Etkiler

Hiperbarik oksijen tedavisi sırasında, baş ağrısı, yorgunluk, bulantı ve geçici ruh hali değişiklikleri gibi genel yan etkiler de görülebilir. Bu yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Ancak, bu durumların izlenmesi ve hastaların bilgilendirilmesi önemlidir.

11. Tedavi Prosedürü ve Önlemler

HBO tedavisinin komplikasyonlarını azaltmak için, tedavi öncesinde hastaların detaylı bir muayeneden geçirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, tedavi süresince hastaların izlenmesi ve herhangi bir olumsuz belirti durumunda hızlı müdahale yapılması büyük önem taşır. Tedavi ortamının güvenli ve konforlu hale getirilmesi, hastaların tedaviye olan uyumunu artıracaktır.

Tüm bunlar göz önüne alındığında hiperbarik oksijen tedavisi, birçok tıbbi durumun tedavisinde etkili bir yöntem olsa da bazı komplikasyon ve yan etkileri bulunmaktadır. Bu komplikasyonların bilinmesi, tedavi sürecinde daha etkili önlemler alınmasını ve hastaların güvenli bir şekilde tedavi edilmesini sağlamaktadır. HBO tedavisinin başarıyla uygulanabilmesi için multidisipliner bir yaklaşım ve hastaların durumunun titizlikle izlenmesi gerekmektedir.

2.5.8. HBO Tedavisi ve Nörogenez

HBO (hiperbarik oksijen) tedavisi, vücuda yüksek basınç altında saf oksijen verilerek uygulanan bir tıbbi tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi, hücrelerin oksijen alımını artırarak iyileşmeyi destekler ve çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılır. HBO tedavisi, özellikle doku hasarı, yanıklar, yara iyileşmesi, radyasyon yan etkileri, gaz embolisi gibi durumlarda etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Nörogenez ise sinir hücrelerinin oluşumu ve yenilenmesi sürecidir. Bu süreç, beyin ve sinir sisteminin sağlıklı işleyişi için oldukça önemlidir. Nörogenez, beyin hasarı, nörodejeneratif hastalıklar, depresyon gibi durumların tedavisinde de önemli bir rol oynamaktadır (Roth ve ark., 1994). Son yıllarda yapılan araştırmalar, HBO tedavisinin nörogenez sürecini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

HBO tedavisinin nörogenez üzerindeki etkileri, hücresel düzeyde oksijen seviyelerinin artmasıyla ilişkilidir. Yüksek basınç altında uygulanan saf oksijen, kan dolaşımı aracılığıyla vücuttaki dokulara taşınarak hücrelerin oksijen alımını artırır. Bu durum, sinir hücrelerinin yenilenme sürecini destekler ve nörogenezin olumlu yönde etkilenmesine yardımcı olur. HBO tedavisinin nörogenez üzerindeki etkileri, özellikle beyin hasarı ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut verici sonuçlar doğurmuştur. Yapılan klinik çalışmalar, HBO tedavisinin Alzheimer hastalığı,

Parkinson hastalığı, serebral palsi gibi nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Beyin hasarı sonrası rehabilitasyon sürecinde de HBO tedavisinin nöroenez sürecini desteklediği ve iyileşmeyi hızlandırdığı gözlemlenmiştir. Ancak, HBO tedavisinin nöroenez üzerindeki etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle farklı nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde HBO tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği üzerine yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır. Ayrıca, nöroenez sürecinin karmaşık yapısı ve beyin fonksiyonlarıyla olan ilişkisi göz önünde bulundurularak, HBO tedavisinin nöroenez üzerindeki etkileri daha detaylı bir şekilde incelenmelidir. Bu bağlamda HBO tedavisi nöroenez sürecini olumlu yönde etkileyebilecek potansiyele sahip bir tıbbi tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bu konudaki araştırmaların daha da derinleştirilmesi ve kapsamlı klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Nöroenez üzerindeki etkileri açısından HBO tedavisinin potansiyeli, gelecekte nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde yeni bir yaklaşım sunma potansiyeline sahip olabilir. Bu doğrultuda, HBO tedavisinin nöroenez üzerindeki etkilerini anlamak ve bu alanda daha fazla bilgi edinmek için ileri düzeyde araştırmaların yapılması gerekmektedir. Beyin hastalıklarına yönelik hayvan modellerini kullanan çalışmalar, hayvanların bilişsel yeteneklerinin geliştiğini göstermiştir. Bu HBOT'un bazı etkilerinin ardındaki mekanizmaları anlamamıza yardımcı oldu. Apoptozun engellenmesi, mitokondriyal fonksiyonun iyileştirilmesi, kök hücre proliferasyonu, antioksidan savunma aktivitesinin iyileştirilmesi, nöroinflamasyonun azaltılması ve nörokoruma dahil olmak üzere bu etkiye aracılık eden birden fazla yol bulunmuştur (Behnisch ve ark., 1993).

Bilişsel işlevi iyileştirmenin bir başka yolu da kök hücre genişlemesi olabilir. HBOT sonrası kök hücre proliferasyonu geniş çapta belgelenmiştir. Geçtiğimiz yirmi yılda, HBOT'u takip eden nöron proliferasyonuna ilişkin bilgiler elde edildi. Bir çalışmada hipoksik-iskemik neonatal sıçanlarda HBOT, SVZ ve hipokampal DG'deki 5-bromo-2'-deoksiüridin (BrdU) ve doublekortindeki artışlarla ölçülen endojen nöral kök hücre nörojenezini uyardı. Deneysel raporlar, HBOT'un travmatik beyin hasarı olan sıçanlarda uzamsal öğrenme ve hafıza yeteneklerini arttırdığını ve bunun hipokampustaki artan nöronal aktiviteyle ilişkili olduğunu gösterdi (Liu ve ark.,

2013). Bu sonuçlar ayrıca, hipokampusun DG bölgesinde artan Nestin ve BrdU seviyeleri ve SVZ bölgesinde artan Wnt-3 ve Nestin seviyeleri ile gösterildiği gibi HBOT'un nöron proliferasyonunu uyardığı başka bir çalışma ile de desteklenmektedir (Wang ve ark., 2007). Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBOT'un nöral kök hücre 'ün çoğalmasını ve lezyon bölgesine göçünü artırdığı, ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörleri VEGFR-2, Raf- 1 ve mitojenik aktivitenin protein kinaz (MEK1/2) ve fosfoekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2'nin protein seviyelerini arttırdığı bulundu. Sonuç olarak, HBOT'un muhtemelen VEGF/ERK sinyali yoluyla nöral kök hücre proliferasyonunu teşvik ettiği ve anjiyogenezi teşvik ettiği öne sürülmüştür (Yang ve ark., 2008).

2.5.9. HBO Etki Mekanizmaları

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), vücuda yüksek basınç altında saf oksijen verilerek yapılan bir tıbbi tedavi yöntemidir. HBOT'nin etki mekanizmaları, vücuttaki hücresel ve moleküler düzeyde bir dizi fizyolojik etkiden kaynaklanmaktadır. HBOT'nin etki mekanizmalarından biri, dokulara sağlanan yüksek miktarda oksijenin hipoksi durumlarını düzeltebilmesidir. Hipoksi, dokuların yetersiz oksijen alması durumudur ve birçok hastalığın temelinde yatan bir sorundur. HBOT, yüksek basınç altında verilen oksijen sayesinde hipoksiyi düzeltebilir ve dokuların iyileşmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, HBOT'nin anti- enflamatuar etkileri de etki mekanizmalarından biridir. Yüksek basınç altında verilen oksijen, vücuttaki enflamasyonu azaltabilir ve inflamatuvar süreçleri kontrol altına alabilir. Bu da birçok hastalık durumunda olumlu etkilere sebep olabilir. HBOT'nin etki mekanizmalarından bir diğeri de doku rejenerasyonunu desteklemesidir. Yüksek basınç altında verilen oksijen, doku iyileşmesini hızlandırabilir ve hasarlı dokuların yenilenmesine yardımcı olabilir. Bu özellikle yara iyileşmesi ve doku hasarı durumlarında önemli bir etkiye sahiptir. Bunların yanı sıra, HBOT'nin antimikrobiyal etkileri de etki mekanizmaları arasında yer almaktadır. Yüksek basınç altında verilen oksijen, vücuttaki mikroorganizmaların yaşam ortamlarını değiştirerek onların çoğalmasını engelleyebilir. Bu da enfeksiyonların kontrol altına alınmasına ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca hiperbarik oksijen tedavisinin etki mekanizmaları oldukça çeşitlidir ve

vücuttaki birçok fizyolojik süreci etkileyebilir. Bu nedenle, HBOT birçok farklı hastalık durumunda tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır ve etkinliği birçok klinik çalışma ile kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir.

2.5.9.1. Fiziksel Etki Mekanizmaları

Kapalı bir ortamda yüksek basınç altında oksijenin solunmasına dayanan bir tedavi olan HBO tedavisinin etki mekanizmasını anlamak için bazı gaz yasalarını bilmek faydalıdır.

2.5.9.1.1. Boyle Gaz Kanunu

Boyle Gaz Kanunu, gazların basınç, sıcaklık ve hacim ilişkisini inceleyen bir gaz yasasıdır. Bu kanun, gazların davranışını tanımlamak için kullanılır ve gazların termodinamik özelliklerini anlamak için önemlidir. Boyle Gaz Kanunu, basınç ile hacim arasındaki doğrusal ilişkiyi ifade eder. Yani, sabit sıcaklık altında bir gazın basıncı, hacmiyle ters orantılıdır. Bu kanun, gazların davranışını anlamak ve gazların farklı koşullar altında nasıl davrandığını tahmin etmek için kullanılır. Boyle Gaz Kanunu'nun formülü şu şekildedir: $P_1V_1 = P_2V_2$, burada P_1 ve V_1 başlangıç basıncı ve hacmi, P_2 ve V_2 ise son basınç ve hacmi temsil eder. Bu formül, gazların basınç ve hacim arasındaki ilişkiyi matematiksel olarak ifade eder (Wang ve ark., 2007). Boyle Gaz Kanunu'nun bir diğer önemli özelliği de ideal gazlar için geçerli olmasıdır. Ideal gazlar, moleküllerinin hacimlerinin ihmal edilebilir olduğu ve moleküller arası etkileşimin olmadığı varsayılan gazlardır. Bu nedenle, Boyle Gaz Kanunu ideal gazlar için geçerlidir ve ideal gazların davranışını tanımlamak için kullanılır. Ancak, gerçek gazlar için Boyle Gaz Kanunu bazı durumlarda tam olarak geçerli olmayabilir. Gerçek gazlar, moleküller arası etkileşimlerin olduğu ve hacimlerinin ihmal edilemeyecek kadar büyük olduğu gazlardır. Bu nedenle, gerçek gazların davranışını tam olarak tanımlamak için farklı gaz yasaları ve düzeltmeler kullanılabilir. Formülle bilinen bu yasa, sabit sıcaklıkta belirli bir gaz kütesinin hacminin basıncıyla ters orantılı olduğunu belirtir. Bu kanuna göre sabit sıcaklıkta basınç arttıkça kabarcığın hacmi azalır. Bu sayılı yasa, arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığının tedavisinde HBO kullanımının temel ilkesini temsil etmektedir. Ayrıca HBO tedavisinin en sık görülen yan etkisi olan barotravma da Boyle gaz kanunu ile açıklanmaktadır. Bu nedenle barotravma riskini azaltmak için tedavi sırasında basınç artış ve azalışlarının dikkatli ve yavaş yapılması

gerekmektedir (Wang ve ark., 2007).

2.5.9.1.2. Henry Gaz Kanunu

Bu yasa, belirli bir sıcaklıkta bir sıvı veya doku içinde çözünen gaz miktarı ile o gazın kısmi basıncı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu belirtir. Her gazın farklı sıvılarda farklı çözünürlük katsayısı vardır ve bu çözünürlük katsayısı sıcaklıkla değişir. Vücutta oksijen %98 oranında hemoglobin tarafından taşınır. %2-3'ü plazmada çözünerek dokulara taşınır (Kindwall ve ark., 2002). Deniz seviyesinde ölçülen arteriyel oksijen doygunluğu %5'tir ve 1 gram hemoglobin, 1.34 mililitre oksijenle birleşir. Sağlıklı bir insanda hemoglobin düzeyinin 15 g/dl olduğu varsayıldığında, 100 ml kanda yaklaşık 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kılcal seviyede u etrafındaki oksijen doygunluğu ölçülür, taşınan oksijen miktarı 14,5 ml'ye düşer ve venöz sisteme geçerek dokulara yaklaşık 5 ml oksijen salınarak dokulara oksijen tedariki artar. HBO tedavisi, hemoglobinden bağımsız olarak plazmadaki çözünmüş oksijen miktarını artırır. Örneğin 2,8 ATA'da O-oksijen solunduğunda 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olup, hemoglobin ile yarışmadan doku oksijen ihtiyacını karşılar (Kindwall ve ark., 2002).

2.5.9.1.3. Dalton Gaz Kanunu

Soluduğumuz havanın yaklaşık %1'i oksijen, %1'i nitrojen ve diğer gazlardan oluşmaktadır. Deniz seviyesinden 1 kg/cm² yükseklikteki atmosfer basıncı 760 mmHg veya 1 ATA'ya eşdeğerdir. Bu yasaya göre havadaki oksijenin kısmi basıncı 21/100,4 ATA olarak hesaplanır.

$PT = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$ formülü ile ifade edilmektedir.

2.5.9.1.4. Charles ve Gay Lussac Gaz Kanunları

J. Charles gaz, basınç ve sıcaklık arasındaki ilişkiyi sabit basınçta bir gazın hacmi ve sıcaklığının doğru orantılı olacağı şekilde tanımlarken, L. GayLussac gaz, basınç ve sıcaklık arasındaki ilişkiyi doğrudan orantılı olarak tanımladı. Sabit basınçta birbiriyle orantılıdır. Bu yasaya göre HBO işlemi sırasında hiperbarik odadaki basıncın ani artması ortam sıcaklığının artmasına neden olur (Jainl ve ark., 2017). Bu nedenle Hiperbarik Oksijen Tedavi Sisteminin iklimlendirmesinin sağlanması önemlidir.

$P_1 / T_1 = P_2 / T_2$ (V: sabit) P: Basınç V: Hacim T: Sıcaklık formülü ile

gösterilmektedir.

2.5.9.2. Fizyolojik Etki Mekanizmaları

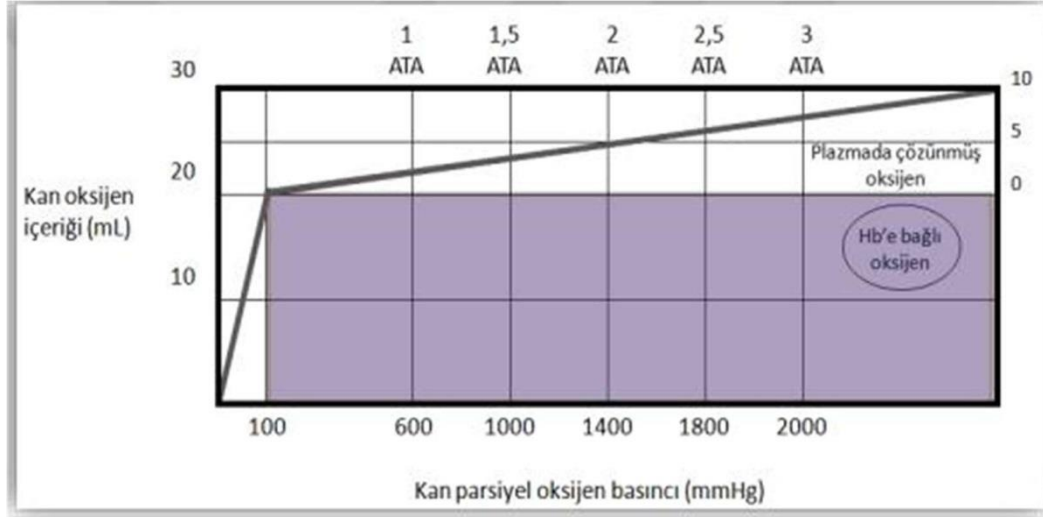
HBO'nun fizyolojik etkileri iki ana kategoriye ayrılabilir: doğrudan basınç etkileri ve artan oksijen geriliminin neden olduğu metabolik etkiler.

2.5.9.2.1. Doğrudan Basınç Etkisi

Bu etki gaz kanunu ile açıklanmaktadır. Bu yasaya göre sabit sıcaklıkta basınç arttıkça kabarcığın hacmi azalır. Dekompresyon hastalığı ve gaz embolisi gibi hastalıkların temel nedeninin dokulardaki hava kabarcıkları olduğu ve bu hastalıkların tedavisinde doğrudan basınç etkilerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Basıncın etkisi altında kabarcığın boyutu azalır, yüzey gerilimi artar, kabarcık kritik bir çapa kadar büzülür ve ardından çöker. Bu basınç etkisi aynı zamanda gazlı kangren tedavisine de olumlu etki yapmaktadır. Gazlı kangren, basıncın doğrudan etkisi nedeniyle dokulardaki gaz miktarının azalmasına neden olur, bu da etkilenen bölgedeki basıncı azaltır ve dolaşım sistemi üzerindeki yükü azaltır. Yara bölgesindeki basıncı azaltmak ve kan dolaşımını iyileştirmek ağrıyı azaltır (Hammarlund ve ark., 2002).

2.5.9.2.2. Yüksek Parsiyel Oksijen Basıncının Etkileri

Normal koşullar ve basınç altında dokulara oksijen taşıyan Hemoglobin, oksijene neredeyse tamamen doymuş olduğundan, normal basınçlı ortamda oksijenin solunması, hemoglobine bağlı oksijen miktarını önemli ölçüde artırmaz. Bu nedenle doku oksijenasyonunun artırılması, plazmada çözünmüş oksijen miktarının artırılmasını gerektirir (Hammarlund ve ark., 2002). Henry kanununa göre ortam basıncı arttıkça plazmada çözünen oksijen miktarı artar ve dolayısıyla kanda taşınan oksijen kapasitesi de artar.



Şekil 2.5. Basınç ile Oksijen İlişkisi

HBO tedavisinin bu etkisinden özellikle hemoglobinin yeterince oksijen taşıyamadığı CO zehirlenmesinde yararlanılmaktadır. HBO tedavisi plazmadaki çözünmüş oksijen miktarını artırır ve dokulardaki hipoksi ve CO₂'nin toksik etkilerini azaltır. Ayrıca HBO tedavisi aynı etki mekanizması sayesinde ciddi anemi ve hipoksinin görüldüğü diğer hastalık durumlarında da kullanılabilir (Hammarlund ve ark., 2002).

2.5.9.2.3. Antihipoksik Etkileri

HBO tedavisi kandaki çözünmüş oksijen miktarını artırarak oksijenin doku içinde gidebileceği difüzyon mesafesini artırarak hücreler arası boşluklardan daha uzak hücrelere ulaşmasını sağlar. Bu etkilerinden dolayı HBO tedavisi CO zehirlenmesi, civa zehirlenmesi ve periferik iskemik hastalık gibi doku perfüzyonunun azaldığı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Society ve ark., 1989).

2.5.10. HBO'nun Yara İyileşmesine Etkisi

Yara; kimyasal veya fiziksel nedenlerle hücre, doku veya organ bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara iyileşmesi üç aşamada gerçekleşir: inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon/olgunlaşma. Yara iyileşmesi inflamatuvar bir aşamayla başlar. Bu aşamada önce doku hasarı olan ve damar bütünlüğünün bozulduğu bölgelerde fibrin tıkaçları oluşur. Fibrin tıkaçının oluşmasından sonra kemotaktik faktörlerin etkisi, nötrofillerin ve monositlerin yaralı bölgeye göçüne neden olur. HBO tedavisi, inflamatuvar fazda rol

alan nötrofillerin hem oksidatif hem de oksidatif olmayan fonksiyonlarını artırır (Conway ve ark., 2008). Proliferatif faz, doku matrisi üretiminden ve kan damarı yenilenmesinden sorumlu olan fibroblastlara ve endotel hücrelerine odaklanır. Doku matrisinin ana unsuru, anjiyogenez olmadan oluşamayan kollajendir, ancak kollajen olmadan doku, kan damarı duvarlarını oluşturan endotel hücrelerini destekleyemez. Üçlü sarmal yapının oluşumu, hücrelerden salınması ve kolajenin stabilizasyonu için hidrosilasyon reaksiyonları gereklidir. Prolin ve lisin hidroksilasyonu sırasında meydana gelen bu reaksiyonlar oksijene bağımlıdır ve en az 30-40 mmHg'lik bir oksijen kısmi basıncı gerektirir. Bununla birlikte, yara dokusuna oksijen sağlanması tehlikeye girer ve hipoksik hale gelir; kısmi oksijen basıncı 20 mmHg'nin altına düşer. HBO'nun etkisi dokulardaki hipoksiyi düzeltir, kollajen sentezi için gerekli reaksiyonları oksijenlendirir ve kollajen üretimini destekler (Sheffield ve ark., 1985). Yara iyileşmesinin son aşaması olgunlaşma aşamasıdır (yeniden şekillenme aşaması). Bu aşamada bir önceki aşamada oluşan kolajen lifler arasında çapraz bağlantılar oluşturularak bağ dokusu güçlendirilir. Bu çapraz bağların oluşumu oksijen gerektirir ve gerekli oksijen kısmi basıncının 20 ile 60 mmHg arasında olduğu bildirilmektedir (York ve ark., 1980). HBO tedavisi sırasında artan oksijen kısmi basıncının da bu basamağa olumlu etkisi vardır. Bu aşamalardan sonra yeniden epitelizeasyon aşaması başlar. Yara bölgesindeki epitel hücrelerinin granülasyon dokusuna ilerleyip epitel dokusuyla kapanması (yeniden epitelizeasyon) sırasında da oksijene ihtiyaç duyulur.

2.5.11. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan Etkileri

Hiperbarik oksijen tedavisi, vücuda yüksek basınç altında saf oksijen verilerek uygulanan bir tıbbi tedavi yöntemidir. Bu tedavi genellikle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, hiperbarik oksijen tedavisinin bazı yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Hiperbarik oksijen tedavisinin en yaygın yan etkilerinden biri kulak ve sinüs basıncıdır. Yüksek basınç altında bulunan bir ortamda bulunan kişilerde kulak ve sinüs basıncı artabilir (Myers ve ark., 1986). Bu durumda kulakta tıkanma, basınç hissi, kulakta çınlama gibi şikayetler ortaya çıkabilir. Bu durum genellikle tedavi sonrasında kendiliğinden geçer, ancak bazı durumlarda doktor müdahalesi gerekebilir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin bir diğ er yan etkisi de akciğ er hasarı olabilir. Y uksek basınç altında uygulanan oksijenin akciğ erlere zarar verebileceğ i bilinmektedir. Bu nedenle, tedavi sırasında hastaların akciğ er fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Bu sayede olası akciğ er hasarı erken teşhis edilerek tedavi edilebilir. Bunun yanı sıra, hiperbarik oksijen tedavisinin ciltte basınç yaralarına neden olabileceğ i de bilinmektedir. Y uksek basınç altında uygulanan oksijenin ciltte baskı oluşturarak yaralara neden olabileceğ i unutulmamalıdır. Bu nedenle, tedavi sırasında hastaların cilt durumu yakından izlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Hiperbarik oksijen tedavisinin nadir görülen ancak ciddi yan etkilerinden biri de göz hasarıdır. Y uksek basınç altında bulunan bir ortamda bulunan kişilerde gözlerde tahri , kızarıklık, görme bozuklukları gibi şikayetler ortaya çıkabilir. Bu durumda derhal doktora ba vurulmalı ve gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Bu bağlamda hiperbarik oksijen tedavisi birçok hastalığın tedavisinde etkili bir yöntem olmasına rağmen, bazı yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle, bu tedavi yöntemi uygulanmadan önce hastaların detaylı bir şekilde bilgilendirilmesi ve tedavinin riskleri ile faydaları hakkında bilinçli bir şekilde karar vermeleri önemlidir. Ayrıca, tedavi sırasında hastaların yakından takip edilmesi ve olası yan etkilerin erken teşhis edilerek tedavi edilmesi gerekmektedir. Barotravma, basınç nedeniyle vücuttaki hava dolu boşlukların hasar görmesidir ve Boyle gaz kanunu ile tanımlanır.

HBO tedavisinin en sık görülen yan etkisi barotravmadır, en sık görüleni ise orta kulak barotravmasıdır. Orta kulak barotravması genellikle ilk seansta ortaya çıkar. Orta kulakta barotravmayı önlemek için, özellikle basıncın erken evrelerinde, basınç y ukseldiğinde havanın  staki borusu yoluyla orta kulağa girmesine izin verecek şekilde hastalara kulak dengeleme tekniklerini öğretilmektedir. Bunu yapmanız gerektiğini size bildirmeniz önemlidir. Hiperbarik oksijen kabinindeki yavaş basınçlandırma da orta kulak travmasını önlemenin bir yoludur. Orta kulak barotravması çoğu hastada yalnızca bir kez meydana gelir ve bir ak gün boyunca tedavi gerektirmeden kendi kendine düzelir. Çok şiddetli g l travması nadiren kulak zarı yırtılmasına neden olabilir. Kulak zarı enfekte olamazsa bu durum oranında kendiliğinden düzelir (Myers ve ark., 1986). Sinüsler aynı zamanda barotravmanın oluşabileceği alanlardır. Valsalva manevrası ile burun boşluğuna bağlanan sinüslerin barotravması  nlenebilir. Ancak alerjik rinit, üst

solunum yolu enfeksiyonları, burun polipleri, kitleler (mukus kistleri gibi) veya burun boşluğuna giden kanalların tıkanmasına neden olabilecek deviasyonlarda barotravma oluşmaya yatkın olabilir. Ayrıca nadir durumlarda, güçlü bir Valsalva manevrası yapıldığında iç kulakta barotravma meydana gelebilir ve dış işitsel kanalın obstrüktif patolojisi (kulak memesi, kitle vb.) varlığında dış kulakta barotravma meydana gelebilir (Mathiue ve ark., 2017). Barotravmalar arasında pulmoner barotravma en ciddi ve ölümcül olanıdır. Akciğer elastik yapıya sahip bir organdır. Ancak akciğerlerde bronş tıkanıklığı veya hava cebi (mesane, kabarcık, kist) olduğunda ve basınçtaki bir değişiklik veya düşüşün akciğerleri kapasitesinin ötesinde zorlaması durumunda alveoler hasar meydana gelir. Bu hasar, arteriyel gaz embolisi, pnömotoraks, pnömomediastinum ve cilt altı amfizemi gibi acil tedavi gerektirebilecek ciddi yan etkilere yol açabilmektedir (Kidwall ve ark., 2002). Oksijen toksisitesi HBO tedavisinin ölümcül olabilen bir diğer önemli yan etkisidir. HBO tedavisinin 3 ATA'dan yüksek basınçlarda uygulanması CNS oksijen toksisitesine neden olabilir. Bu nedenle standart HBO işleme 3 ATA'dan daha düşük basınçlarda çalışır. Bununla birlikte, epilepsi öyküsü gibi CNS bozuklukları olan kişilerde standart terapötik basınçlarda bile oksijen toksisitesi gözlemlenebilir. Uzun süreli HBO tedavisi alan hastalarda, örneğin: Dekompresyon hastalığı veya kronik osteomyelit vakalarında, öksürük, nefes darlığı ve substernal ağrı gibi semptomlarla kendini gösteren pulmoner toksisite gözlemlenebilir. Oksijen solunumu durdurulduğunda zehirlenme belirtileri ortadan kalkar (Kidwall ve ark., 2002).

2.5.12. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Mekanizmaları

Hiperbarik oksijen tedavisinin canlı organizmalar üzerindeki yararlı etkilerinin çoğu, gaz konsantrasyonu, hacim ve basınç arasındaki basit ilişkiyle belirlenir. HBO çoğunlukla doku hipoksisi, gaz embolisi ve dokuya kan akışının herhangi bir nedenle engellendiği dekompresyon hastalığı için birincil tedavi veya birincil tedaviye yardımcı olarak kullanılır (Karagöz ve ark., 2008).

2.5.12.1. Oksijen Çözünürlüğünün Artması

Henry yasası, bir çözültide çözünen gaz miktarının kısmi basıncıyla doğru orantılı olduğunu belirtir. Deniz seviyesinde 1 atm'de plazmadaki çözünmüş oksijen

konsantrasyonu 0,3 ml/dl'dir.

Normal kan akışına sahip dokular, dinlenme halindeki 100 ml kandan 5 ila 6 ml oksijen tüketir. Deniz seviyesinde oksijen solumak kanınızdaki çözünmüş oksijen miktarını beş kat (1,5 ml/dL) artırabilir. 3 atmosferdeki hiperbarik oksijende plazmadaki çözünmüş oksijen miktarı 6 ml/dl'ye kadar çıkabilmektedir. Bu fizyolojik durumda, hemoglobin oksijen havuzuna bağımlıdır, dolayısıyla hemoglobin tek başına dinlenme dokularını oksijenlendirmek için yeterlidir. HBO'nun bu oksijen seviyesini arttırması ve istirahat dokularının oksijen ihtiyacını tek başına karşılayabilmesi, şiddetli anemi, toksik durumlar, akut ve kronik iskemide kullanımının uygulanabilirliğini arttırmıştır (Leach ve ark., 1998).

2.5.12.2. Gaz Kabarcıklarının Küçülmesi

Boyle-Marriott yasası, kapalı bir ortamdaki bir gazın basıncı ile hacmi arasındaki ters ilişkiyi açıklar. Yani kapalı bir ortamda bir gazın basıncı arttıkça hacmi azalır. HBO kullanıldığında kabarcık hacminin azalması da bu prensibe dayanmaktadır. 3 atmosfer basınç altında kabarcıkların hacmi ortalama 2/3 oranında azalır. Dekompresyon hastalığı ve hava embolisi tedavisinde HBO tedavisinin altın standart olmasının ana nedeni budur. Dekompresyon hastalığı, yüksek basınç altında bir tüp aracılığıyla solunan nitrojen gazının vücutta birikmesiyle oluşan bir hastalıktır. Biriken bu nitrojen konsantrasyonu belirli bir değeri aştığında basınç düşer ve kan damarları büyük miktarda nitrojen gazıyla dolar, bu da dokulardaki kan akışını etkiler. Boyle kanununa göre HBO kullanıldığında hava kabarcığının hacmi azalır ve doku perfüzyonu meydana gelir. 0 HBO ile tedavi, inert gaz kabarcıklarının oksijenle değiştirilmesiyle yeniden kompresyonla sonuçlanır (Leach ve ark., 1998).

2.5.12.3. Karbonmonoksit Antagonizması

Karbon monoksit hemoglobine oksijenden 200 ila 250 kat daha fazla afiniteyle bağlanır. Hemoglobin'e bağlanan karbonmonoksit karboksihemoglobin denir.

Karboksihemoglobinin varlığı hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisini sola doğru eğerek doku oksijenasyonunu zorlaştırır. Ayrıca karboksihemoglobinin atmosferdeki yarı ömrü 4 ila 6 saattir. Sıfır normobarik oksijen ile bu oran 40-80 dakikaya kadar düşerken

hiperbarik oksijen tedavisi yarılanma ömrünü 15-30 dakikaya kadar düşürebilmektedir. HBO'nun CO zehirlenmesinde altın standart tedavi haline gelmesinin iki ana nedeni bunlardır (Pacel ve ark., 1950).

2.5.12.4. İyileşmeyi Hızlandırması

İn vitro koşullar altında HBO, akut ve kronik hasar, iskemi ve inflamasyon gibi hastalıkların lokal ve sistemik etkilerini modüle eder (Nylanderl ve ark., 1950). Etkilerinin çoğuna, dokularda oluşan reaktif oksijen türevleri (örn. serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit, hipokloröz asit) ve reaktif nitrojen türevleri aracılık eder (Krug ve ark., 1984). Lokal hiperoksi vazokonstriksiyona neden olur ve akut travma sonrası vazojenik ödemi azaltarak antiödem etkisine sahiptir (Nylanderl ark., 1950). HBO, iskemi-reperfüzyon hasarının neden olduğu lökositozu önler. Lokal hipoksinin dinamiklerini ve koşullarını değiştirerek fibroblast proliferasyonunu, anjiyogenezi ve yara iyileşmesini destekler (Dayangan ve ark., 2022). Ayrıca HBO, nötrofillerin bakterisidal aktivitesini artırır. Klostridial ekzotoksinlerin ve sporların üretimini sınırlayarak antibakteriyel etkiye sahiptir (Dayangan ve ark., 2022).

2.5.13. HBO Tedavisinin Klinik Uygulamaları

HBO (hiperbarik oksijen) tedavisi, klinik uygulamalarda çeşitli tıbbi durumların tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Hiperbarik oksijen tedavisi, hastanın solunum sistemi yoluyla normalden daha yüksek basınç altında saf oksijen almasını sağlayan bir tedavi şeklidir. Bu tedavi, vücudun dokularına daha fazla oksijen taşınmasını ve doku iyileşmesini desteklemeyi amaçlar. HBO tedavisi, çeşitli tıbbi durumların tedavisinde etkili olabilir. Özellikle doku hasarı, yanıklar, yara iyileşmesi, radyasyon hasarı, gangren, karbonmonoksit zehirlenmesi gibi durumlarda HBO tedavisi uygulanabilir. Ayrıca bazı enfeksiyonların tedavisinde de HBO tedavisi kullanılabilir (Leach ark., 1998). HBO tedavisi genellikle bir hiperbarik oksijen odasında uygulanır. Bu odalar, hastanın vücuduna belirli bir basınçta saf oksijen verilmesini sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Tedavi sırasında hastalar genellikle rahat bir şekilde dinlenir ve belirli bir süre boyunca oksijen solurlar. HBO tedavisinin etkili olabilmesi için genellikle birden fazla seans gerekebilir. Seans sayısı ve süresi, hastanın durumuna ve tedaviye verdiği yanıtı bağlı olarak değişebilir. Tedavinin etkinliği genellikle hastanın durumuna ve

tedavinin ne amaçla uygulandığına bağlı olarak değişebilir.

HBO tedavisi, genellikle diğer tıbbi tedavilerle birlikte kullanılır ve hastaların durumlarına göre kişiselleştirilmiş bir şekilde uygulanır. Tedavi süreci boyunca hastaların durumu düzenli olarak izlenir ve tedavinin etkinliği değerlendirilir. HBO tedavisi, uygun şekilde uygulandığında çeşitli tıbbi durumların tedavisinde etkili olabilir. Ancak, her hasta için uygun olmayabilir ve bazı riskleri de içerebilir. Bu nedenle, HBO tedavisi uygulamadan önce hastanın durumu dikkatlice değerlendirilmeli ve uzman bir sağlık profesyoneli tarafından yönlendirilmelidir. Hiperbarik oksijen tedavisi birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılabilirken, aynı zamanda birinci basamak tedaviye yardımcı tedavi olarak da kullanılabilir (Leach ve ark., 1998).

2.5.13.1. Siyanid veya Karbonmonoksit Zehirlenmesi

Karbon monoksit zehirlenmesi zehirlenmelerden kaynaklanan ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. HBOT, karboksihemoglobinin yarı ömrünü kısaltarak şiddetli CO intoksikasyonunun neden olduğu geç bilişsel bozulmanın önlenmesinde rol oynar (Leach ve ark., 1998).

2.5.13.2. Hava Embolisi

Basınçlı havayı soluyan ve hızla yüzeye dönen dalgıçlar ve 5.500 metrenin üzerine çıkan havacılar, dekompresyon hastalığı ve arteriyel gaz embolisi riski altındadır. Doku veya kanda bu kabarcığın oluşumu, inert bir gazın (genellikle nitrojen) kısmi basıncı, çevredeki havanın kısmi basıncını aştığında meydana gelir. Kan damarlarının ve lenfatik damarların bu kabarcıklar tarafından tıkanmasına lökosit aktivasyonu, endotel hasarı ve kılcal geçirgenliğin artması gibi değişiklikler eşlik eder (Monn ve ark., 1997). Dekompresyon hastalığının kendi kendini sınırlayan döküntü ve eklem ağrısından lokalize nöropatiye, felce, nöbetlere, hipovolemik şoka ve hatta ölüme kadar değişen çeşitli semptomları olabilir. Semptomlar genellikle birkaç saat içinde gelişir, ancak hızla gelişir ve ciddi vakalarda kötüleşir. Bu arteriyel ve venöz gaz embolisi, akciğerlerin aşırı şişmesi ve ardından alveoler rüptürün bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bu emboliler kontrolsüz dalış sırasında veya dalış sırasında mekanik ventilasyon sırasında meydana gelir. Ayrıca santral venöz kateter yerleştirilmesi, kalp, nörolojik veya baş- boyun cerrahisi gibi çeşitli yöntemlerle hava verilmesi de anjiyoemboliye neden olabilir

(Leach ve ark., 1998).

HBOT dekompresyon hastalığı ve arteriyel gaz embolisi için ana tedavi yöntemidir (Monn ark., 2014) . HBO'nun birincil etkinliğinin kabarcıkların azaltılmasından mı yoksa kabarcık aracılı patolojik değişikliklerin etkilerinin modülasyonundan mı kaynaklandığı açık değildir. Ancak her iki durumu da olumlu yönde etkilediği bilinen bir gerçektir (Leach ve ark., 1998). Teşhis konulan hastalarda HBO tedavisine en kısa sürede başlanmalıdır. Bunun nedeni, hava embolisi için beyin tedavisinin başarı oranının 4 ila 5 saatlik bir gecikmeyle çarpıcı biçimde azalmasıdır (Leitch ve ark., 1986)

2.5.13.3. Termal Hasarlanma

HBO, ezilme sendromu, kompartman sendromu ve ezilme yaralanmaları olarak da bilinen vasküler patolojiler dahil olmak üzere çeşitli akut iskemik ve travmatik hastalıklar için yardımcı tedavi olarak önerilmektedir (Nylanderl ark., 1950). Hayvan çalışmalarında iskemi ve kompartman sendromu modelleri defalarca denenmiş ve sonuçlar HBO'nun artan doku oksijenasyonu, hiperoksik vazospazma bağlı ödem karşıtı etkiler ve reperfüzyona karşı önemli koruyucu etkiler dahil olmak üzere faydalarından bahsetmiştir (Nylanderl ve ark., 1950; Leitch ve ark., 1986; Xu ve ark., 2005).

2.5.13.4. Enfeksiyon

Klostridial miyonekroz, nekrotizan fasiit ve Fournier kangreni gibi ilerleyici yumuşak doku enfeksiyonlarının ana tedavisi antibiyotikler ve kapsamlı debridmandır. Çalışmalar HBO'yu tanımlandığı gibi ciddi ve yaşamı tehdit eden nekrotizan uzuv enfeksiyonları için yardımcı bir tedavi seçeneği olarak tartışmıştır (Wilkinson ve ark., 2004). Ek olarak HBO, anaerobik mikroorganizmaların spor ve endotoksin oluşturma yeteneğini azaltır, lokal mikrosirkülasyonu artırarak, mikroorganizmaların fagositozunu artırarak ve yüksek lökosit fonksiyonuna sahip makrofajları aktive ederek antibakteriyel etki gösterir (Gill ve ark., 2004). Tüm bu klinik uygulamaların yanı sıra HBO; hiperbarik oksijen tedavi merkezlerinin çoğunda; radyasyon yaralanmaları, iyileşmeyen ülserler, yaralar, deri grefti, sensörinöral işitme kaybı vb. hastalıkların birincil tedavisine yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, gelecekte kullanım için tam olarak doğrulanmamış bir takım klinik endikasyonlar da bulunmaktadır.

Özellikle iskemi- reperfüzyon hasarı üzerine yapılan araştırmalar, akut koroner sendrom, sepsis, travmatik beyin hasarı orak hücreli anemi, donma, testis torsiyonu, fibromiyalji ve akut felç gibi durumların klinik olarak kanıtlandığını açıkça göstermiştir. Ancak bunların gelecekte destekleyici bakım olarak kullanılacağına kaçınılmaz bir işaretidir. Ancak bu çalışmaların klinik pratiğe tam anlamıyla dönüştürülmesi için, hayvan çalışmalarından başlayarak ve uygun olduğunda insan çalışmalarını da içeren kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır (Gill ve ark., 2004).

2.5.14. Hipokampal UDG Aktivitesi

Hipokampal uzun süreli potansiyasyon (UDG), öğrenme ve bellek süreçlerinin temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu süreç, sinaptik bağlantıların güçlenmesiyle karakterizedir ve sinir hücreleri arasındaki iletişimi artırarak bilgi depolama ve hatırlama yeteneğini destekler. Hipokampus, özellikle episodik bellek ve mekansal öğrenme gibi bilişsel işlevlerle ilişkili olan kritik bir beyin yapısıdır. Hipokampal UDG, nöronlar arasındaki iletişimi güçlendirerek, sinaptik plastisite mekanizmalarının bir göstergesi olarak işlev görür. Hipokampal UDG, presinaptik nöronların yüksek frekansta uyarılması sonucu meydana gelir. Bu uyarı, postsinaptik nöronlarda Ca^{2+} akışını artırarak, çeşitli sinyal yollarını aktive eder. Bu sinyal yolları, N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu ile başlar. NMDA reseptörleri, kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesine izin vererek, UDG'nin tetiklenmesine yol açar. Böylece, uzun vadeli değişiklikler başlar; bu da sinapsların güçlenmesine ve dolayısıyla bilgi iletimine olanak tanır. UDG'nin tetiklenmesi sonrasında, kalsiyum iyonları sinyal yollarını aktive eder ve bu süreç, bir dizi biyokimyasal olayla devam eder. Örneğin, CaMKII (kalsiyum/kalmodulin ile aktive olan protein kinaz II) gibi enzimler, postsinaptik nöronların içinde aktif hale gelir. Bu enzimler, sinaptik iletimi artıran AMPA reseptörlerinin sayısını artırarak ve bunları sinapslara yerleştirerek uzun süreli değişiklikler yaratır. Böylece, daha önce etkisiz olan sinapslar etkin hale gelir ve bilgi transferi güçlenir (Thomass ve ark., 1996).

Hipokampal UDG'nin bellek oluşumundaki rolü, özellikle öğrenme süreçlerinin ve deneyimlerin depolanmasının anlaşılmasında kritik öneme sahiptir. Belirli bir bilgi ya da deneyim sırasında, sinapslar arasındaki bağlantılar güçlenir ve bu, bilginin daha

kalıcı bir şekilde depolanmasını sağlar. Hipokampal UDG'nin, episodik bellek oluşumunda temel bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. Bu durum, hipokampusu hasar görmüş bireylerde bellek kaybının görülmesiyle de desteklenmektedir. Ayrıca, UDG'nin mekansal öğrenme üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır. Hipokampus, mekansal haritalama ve yön bulma süreçlerinde kritik bir rol oynar. UDG'nin aktivasyonu, mekansal bellek izlerinin güçlenmesine yardımcı olur. Örneğin, bir bireyin bir mekanda hareket etmesi sırasında, hipokampal nöronlar bu mekânla ilgili bilgileri kodlar ve bu bilgilerin hatırlanmasını sağlar. Böylece, bireylerin mekansal yön bulma yetenekleri artar (Racine ve ark., 1983). Hipokampal UDG'nin, çevresel duyuşal girdilerle etkileşimi, öğrenme ve bellek süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Duyuşal girdiler, sinapslar arasındaki bağlantıların güçlenmesinde tetikleyici bir faktör olarak işlev görür. Örneğin, bir öğrenme sürecinde, belirli bir uyarana maruz kalmak, hipokampal UDG'nin tetiklenmesine neden olabilir. Bu bağlamda, duyuşal bilginin kaydedilmesi, uzun vadeli değişikliklerin gerçekleşmesi için gereklidir. Ayrıca, duyuşal bilgilerin işlenmesi sırasında hipokampal UDG'nin yanı sıra, diğer plastisite mekanizmaları da devreye girmektedir.

Örneğin, sinaptik inhibisyon ve uzun süreli depresyon (LTD) gibi mekanizmalar, bilginin depolanması ve hatırlanması sürecinde önemli rol oynamaktadır. Bu tür mekanizmalar, sinapsların güçlenmesi veya zayıflamasını düzenleyerek, öğrenme süreçlerinin dinamik doğasını yansıtır. Hipokampal UDG'nin genetik ve moleküler temelleri, bu süreçlerin nasıl regüle edildiğini anlamak açısından kritik öneme sahiptir. UDG'nin gerçekleşmesi için belirli genlerin ekspresyonu gereklidir. Özellikle, bazı genler Ca^{2+} akışını artıran veya AMPA reseptörlerinin sayısını artıran proteinlerin üretimini kontrol eder. Bu genetik faktörler, UDG'nin meydana gelmesi ve sürdürülmesinde hayati bir rol oynar (Xu ve ark., 2005).

Genetik varyasyonlar, bireyler arasında öğrenme ve bellek süreçlerinde farklılıklara yol açabilir. Örneğin, belirli genetik predispozisyonlara sahip bireylerin, UDG aktivitesinin artmasıyla daha iyi öğrenme yeteneklerine sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, öğrenme ve bellek mekanizmalarının bireysel farklılıklarını anlamak için önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Hipokampal UDG, çeşitli farmakolojik ajanlar tarafından modüle edilebilir. Özellikle, NMDA reseptör antagonisti olan ketamin gibi

maddeler, UDG'nin oluşumunu engelleyebilir. Bunun yanı sıra, AMPA reseptör agonistleri, UDG aktivitesini artırarak sinaptik iletim süreçlerini güçlendirebilir. Bu tür farmakolojik müdahaleler, UDG'nin nasıl çalıştığını anlamak için önemli bir araçtır. Farmakolojik ajanların yanı sıra, diyet ve yaşam tarzı faktörleri de UDG aktivitesini etkileyebilir. Örneğin, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme, UDG'yi artıran ve dolayısıyla bilişsel işlevleri destekleyen etkiler göstermiştir. Bu durum, bireylerin öğrenme ve bellek yeteneklerini geliştirmeye yönelik stratejiler geliştirilmesine olanak tanır. Hipokampal UDG'nin bozulması, çeşitli nörolojik hastalıklarla ilişkilidir (Racine ve ark., 1983). Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diğer demans türleri, hipokampal UDG'nin azalması ile karakterizedir. Bu tür patolojik durumlar, nöronal bağlantıların zayıflamasına ve dolayısıyla öğrenme ve bellek süreçlerinin bozulmasına yol açar. UDG'nin patolojik süreçlerdeki rolünü anlamak, bu hastalıkların tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemlidir. Alzheimer hastalığında, amiloid beta plaklarının ve tau proteinlerinin birikimi, UDG'nin zayıflamasına neden olur. Bu durum, bilişsel işlevlerin bozulmasına ve bellek kaybına yol açar. Bu bağlamda, hipokampal UDG'nin korunması veya yeniden sağlanması, Alzheimer hastalığı gibi durumlarda potansiyel bir tedavi hedefi olarak öne çıkmaktadır. Yaşlanma süreci, hipokampal UDG'nin aktivitesini olumsuz etkileyebilir. Yaşlı bireylerde, UDG'nin tetiklenmesinde zorluklar ortaya çıkabilir ve bu durum, bilişsel işlevlerde azalmaya yol açabilir. Yaşlanma ile birlikte meydana gelen nöronal kayıplar ve sinaptik plastisite bozuklukları, UDG'nin zayıflamasına katkıda bulunur. Bu bağlamda, yaşlanmanın etkilerini azaltmak için müdahale stratejileri geliştirilmesi önemlidir. Bu bağlamda bakıldığında hipokampal UDG, öğrenme ve bellek süreçlerinin temel bir mekanizmasıdır. Duyusal girdiler, genetik faktörler, farmakolojik müdahaleler ve patolojik durumlar, UDG'nin aktivitesini etkileyen önemli unsurlar arasındadır. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, bilişsel işlevlerin geliştirilmesine ve nörolojik hastalıkların tedavisine yönelik yeni stratejilerin ortaya çıkmasına katkı sağlayacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 32 adet erkek 250 -300 gr ağırlığında Wistar albino ırkı erişkin rat Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi ve araştırma süresince burada barındırılmıştır. Deney hayvanları araştırma süresince 12 saat aydınlık karanlık ortamda, $24\pm1^{\circ}\text{C}$ ortam sıcaklığında, konvansiyonel koşullarda, ad libitum su ve yem ile beslenmiştir.

Deney Planı:

Grup 1 (n= 8) (kontrol grubu, UDG indüklenmeyen): 8 rattan oluşturuldu ve 1 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi. Çalışmanın 8. gününde bazal kayıtları alındı ve analiz edildi.

Grup 2 (Kontrol grubu, UDG indüklenen): HBO grubu da 8 rattan oluşturuldu ve 1 haftalık HBO uygulamasını takiben çalışmanın 8. Gününde UDG kayıtları alındı ve analiz edildi.

Grup 3 (n= 8) (HBO grubu, UDG indüklenmeyen): 8 rattan oluşturuldu ve 1 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslendi. Çalışmanın 8. gününde bazal kayıtları alındı ve analiz edildi.

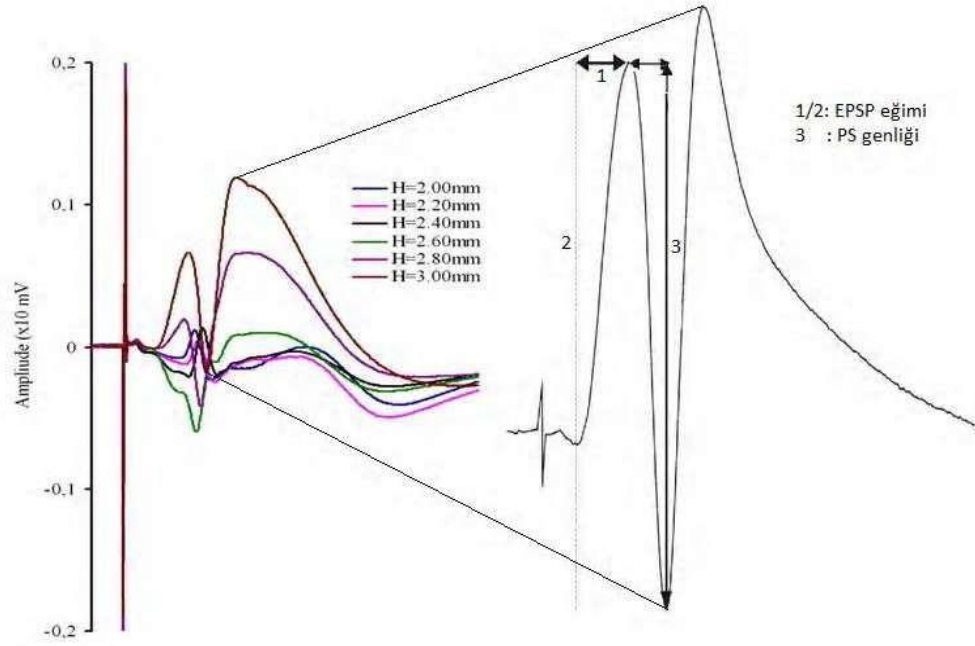
Grup 4 (HBO grubu, UDG indüklenen): HBO grubu da 8 rattan oluşturuldu ve 1 haftalık HBO uygulamasını takiben çalışmanın 8. Gününde UDG kayıtları alındı ve analiz edildi.

UDG kayıtlarının alınmasını takiben, ksilazin (10 mg/kg canlı ağırlık intra peritoneal) ve ketamin (60 mg ketamin hidrasklorür/kg canlı ağırlık, intra peritoneal) genel anesteziyle ratların karın ve göğüs bölgesi açılarak direkt kalplerinden kanları

alınmıştır. Cerrahi sırasında ekssanguinasyon (kansızlaştırma) yöntemiyle sakrifikasyon/ötenazi yapılmıştır. Her bir ratın kafatası açılarak beyin hipokampus dokusu sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere çıkartılmıştır.

Sıçanlar 1,2 g/kg dozda İp üretan uygulaması ile anestezi edildikten sonra kulak ve ağız çubukları vasıtasıyla sabitlenerek stereotaksik sisteme (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA) yerleştirildi. Daha sonra cerrahi prensiplere uyularak kafa derisi üzerinde yapılan orta hat kesisi ile kafatasına ulaşıldı. Kafatasına ulaştıktan sonra bregma işaretlendi ve sağ hemisferin kraniyumunda hipokampus üzerine denk gelecek şekilde oval şekilde bir pencere açılacak şekilde kafatası parçası çıkarıldı. Bregma referans alınarak bipolar uyarıcı elektrot (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 µm çaplı, ucunun yüzeyi izole edilmiş) medyal perforan yol uyarımı için; koordinatları bregmaya göre mm: - Anterior - Posterior (AP): 6.5; Medial - Lateral (ML): 3.8 olacak şekilde yerleştirildi. Uyarıcı elektrotun iki kutbu düşük dirençli kablolar ile bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA,) bağlandı. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan borosilikat kapiller tüplerden (World Precision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, Sutter Instrument Co, USA) ile hazırlanan ve içi 3M NaCl ile doldurulan cam mikropipet (uç direnci 2–10 MΩ) kayıt için ipsilateral dentat girusun granül hücre tabakasına (bregmaya göre mm: AP: -3.5, ML: 2.15) yerleştirildi. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına kondu ve referans elektrot olarak kullanıldı. NaCl ile doldurulan mikropipet içine kayıt elektrodu olarak yerleştirilen klorlanmış gümüş tel ve referans elektrodu bir head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kısaç yükselteci (VCC600, Physiological Instruments) bağlandı. Bütün sistem bir Faraday kafesi kullanılarak topraklandı (Soderling ve ark., 2000).

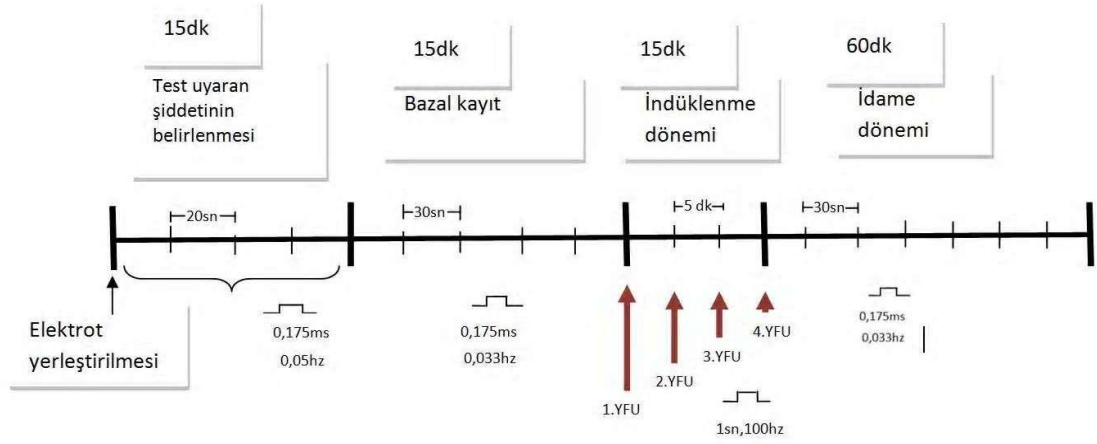
Hem uyarıcı hem de kayıt elektrodu, eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) olarak tanımlanan pozitif yönlü bir sapmayı takip eden ve populasyon spike (PS) olarak tanımlanan maksimum negatif yönlü sapma elde edilene kadar derin yapılara indirildi (Soderling ve ark., 2000). Granül hücre tabakasının tipik yanıtı elde edilmeye başlandığında elektrotların derinlikleri 0,1 mm artırılarak en büyük cevap elde edildi. Bütün deneylerde ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2,5 mm kayıt elektrodu için 3 mm idi. Örnek bir deneyde elde edilen tipik bir elektriksel aktivite-UDG kaydı, Şekil 3.1.'de görülmektedir.



Şekil 3.1. Örnek bir deneyde elde edilen tipik bir elektriksel aktivite kaydı

Elektrotların yerleştirilmesinden sonra 15 dakika süresince akım şiddeti 0,1 mA'den 1,5 mA'e kadar 0,2 mA'lık adımlarla artırılan 175 μ s süreli tek-fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilerek Input – Output (I/O) eğrileri elde edildi. Her akım şiddeti için kaydedilen 3 ardıl yanıtın ortalaması akım şiddetine karşı grafiklendi. Maksimum PS genliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyarın şiddeti olarak belirlendi ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanıldı (Burgard ve ark., 1989).

Test uyarın şiddetinde bir uyarı 30 sn'de bir verilerek 15 dakika süreyle bazal kayıt alındı. Bazal kaydın ardından indüksiyon dönemi olarak tanımlanan süre için 5'er dakika ara ile 100 Hz frekansında 1 sn süren dört yüksek frekanslı uyarın (YFU) ile UDG indüklendi. Son YFU'yu takiben toplam idame dönemi olarak tanımlanan 60 dakikalık sürede 30 sn'de bir test uyarın şiddetinde uyarı ile uyarıma devam edildi. YFU dönemindeki UDG yanıtlarının ortalaması indüksiyon dönemi, son YFU verilmesini takiben deneyin sonuna kadar elde edilen UDG yanıtlarının ortalaması ise idame dönemi yanıtı olarak belirlendi (Dhikavve ark., 2012). UDG kaydı deney protokolü şematik olarak Şekil 3.2.'de sunulmuştur.



Şekil 3.2. UDG kaydı deney protokolü şeması

Eksitator Post Sinaptik Potansiyel dalgasının eğimi; dalganın başlangıcı ve PS dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20–80'si olacak şekilde hesaplandı. PS genliği ilk pozitif yükselti ve sonraki negatif yükselti arasındaki fark olarak hesaplandı. Başlangıçtaki 15 dakikalık bazal kayıt süresinde tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinin ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edildi; YFU sonrasında her EPSP ve PS eğim ve genlik değerleri 100 kabul edilen değerlerin yüzdesi cinsinden hesaplandı. UDG'nin indüksiyonu için YFU sırasında oluşan eğim ve genliklerinin, indüksiyon döneminden sonra 60 dakika süreyle kaydedilen idame dönemi için ise son YFU'dan deney sonuna kadarlık bölümde oluşan eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alındı. İstatistik karşılaştırmalar için, uygunluk durumu dikkate alınarak Independent Samples-T testi, One Samples-T testi ve Tek Yollu ANOVA testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçildi.

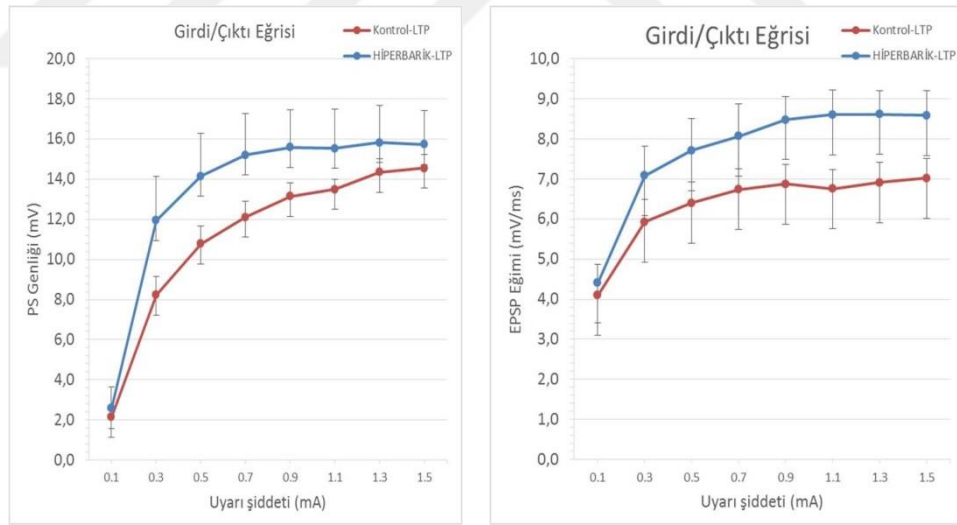
04.01.2023 tarihli 23/008 sayılı ERÜ HADYEK tarafından etik kurul onayı verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYDI BULGULARI

4.1.1. Farklı Uyaran Şiddetlerine Karşı Oluşan Populasyon Spike Genlik Değerleri Ve EPSP Değişimi için Eğim Değerleri

Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyaran şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında PS genliklerinin ve EPSP eğimi değerlerinin değişimleri şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Deney gruplarının dentat girus nöronlarından bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyaran şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında Populasyon Spike (PS) genliklerinin ve Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP) eğimi değerlerinin değişimleri.

K: Kontrol grubu ratlar HB:Hiperbarik Oksijen Tedavisi uygulanan ratlar

EPSP eğrilerine HBOT uygulamasının etkisini belirlemek için yapılan tekrarlayan ölçümler ile ANOVA Testi; uyaran şiddeti arttıkça EPSP eğiminin artmadığını ($F_{7,70}=1,185; p=0,322$), HBO uygulamasının bu durumu etkilemediğini ($p>0,05$) gösterdi.

Tablo 4.1. K ve HB grubu sıçanlarda 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP değişimlerinin eğim (mV/ms) değerleri

	EPSP Değişimi Eğim Değerleri (mV/ms)	
Uyaran Şiddeti (mA)	K Grubu (n=8)	HB Grubu (n=8)
0,1 mA	4,1±0,3	4,4±0,5
0,3 mA	5,9±0,6	7,1±0,7
0,5 mA	6,4±0,5	7,7±0,8
0,7 mA	6,7±0,5	8,1±0,8
0,9 mA	6,9±0,5	8,5±0,6
1,1 mA	6,8±0,5	8,6±0,6
1,3 mA	6,9±0,5	8,6±0,6
1,5 mA	7,0±0,5	8,6±0,6

- Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
- Farklı uyaran şiddeti değerleri için karşılaştırıldığında deney gruplarının EPSP eğim değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$)
- K: Kontrol grubu ratlar HB: Hiperbarik grubu ratlar.

Verilerin tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi ile değerlendirilmesi uyarı şiddeti arttıkça PS genliğinin arttığını ($f_{7,70}= 3,104; p=0,007$); hiperbarik uygulamasının bu durumu anlamlı ($p<0,05$) etkilediğini ortaya koydu. PS genliklerinin değerleri rakamsal olarak Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. K ve HB grubu sıçanlarda 0,1 mA – 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin değerleri (mV)

Uyaran Şiddeti (mA)	PS Değişimi Eğim Değerleri (mV)	
	K Grubu (n=8)	HB Grubu (n=8)
0,1 mA	2,1±0,4	2,6±1,1
0,3 mA	8,2±0,9	11,9±2,2
0,5 mA	10,8±0,9	14,1±2,2
0,7 mA	12,1±0,8	15,2±2,1
0,9 mA	13,2±0,7	15,6±1,9
1,1 mA	13,5±0,5	15,5±1,9
1,3 mA	14,3±0,7	15,8±1,8
1,5 mA	14,5±0,7	15,7±1,7

- Değerler, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
- Farklı uyaran şiddeti değerleri için karşılaştırıldığında deney gruplarının PS genlikleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p<0,05$).
- K: Kontrol grubu ratlar, HB: Hiperbarik grubu ratlar

4.1.2. İndüksiyon Dönemi ve İdame Dönemi Uzun Dönemli Güçlenme Bulguları

İndüksiyon ve idame dönemlerine ait ortalama PS genliği ve ortalama EPSP eğimi güçlenme değerleri Tablo 4.3.'de sunulmuştur.

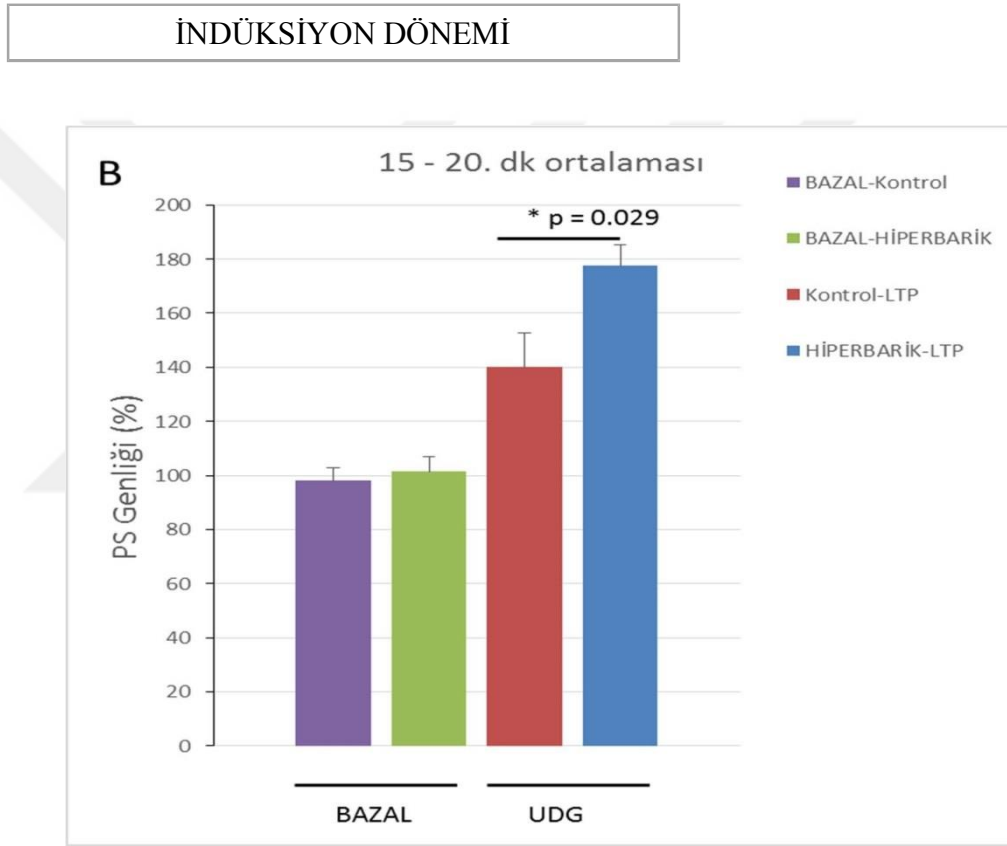
Tablo 4.3: K ve HB grubu sıçanlarda indüksiyon ve İdame Dönemleri için belirlenen PS genliği ve EPSP eğimi ortalama değerler

		Bazal_Kontrol	Bazal_Hiperbarik	Kontrol_UDG	Hiperbarik_UDG
Ortalama EPSP Eğimi	İndüksiyon Dönemi	92,1±3,6	99,1±3,9	120,7±6,9	126,0±3,5
	İdame Dönemi	97,2±2,6	98,2±8,7	93,5±10,5	124,2±4,8
Ortalama PS Genliği	İndüksiyon Dönemi	98,1±4,7	101,3±5,5	140,1±12,7	177,5±8,0
	İdame Dönemi	110,7±10,3	114,9±14,1	129,7±18,0	229,6±16,4

- Değerler (%) ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.3.'de görüldüğü gibi; PS genliği dört YFU'nun verildikten sonraki ilk 5 dakikalık döneminde kontrol grubunda $140,1 \pm 12,7$, Hiperbarik grubunda $177,5 \pm 8,0$ oranında potansiyelize olmuştur. Yapılan istatistiksel karşılaştırmada Independent Samples-T testi sonucu, gruplar arası anlamlı bir farklılık olduğunu (PS için; $p < 0,05$) göstermiştir. Ancak EPSP eğimi için gruplar arası ($p > 0,05$) anlamlı farklılık bulunmamıştır.

İndüksiyon dönemi PS genliği % değerleri Şekil 4.2.'de sunulmuştur.

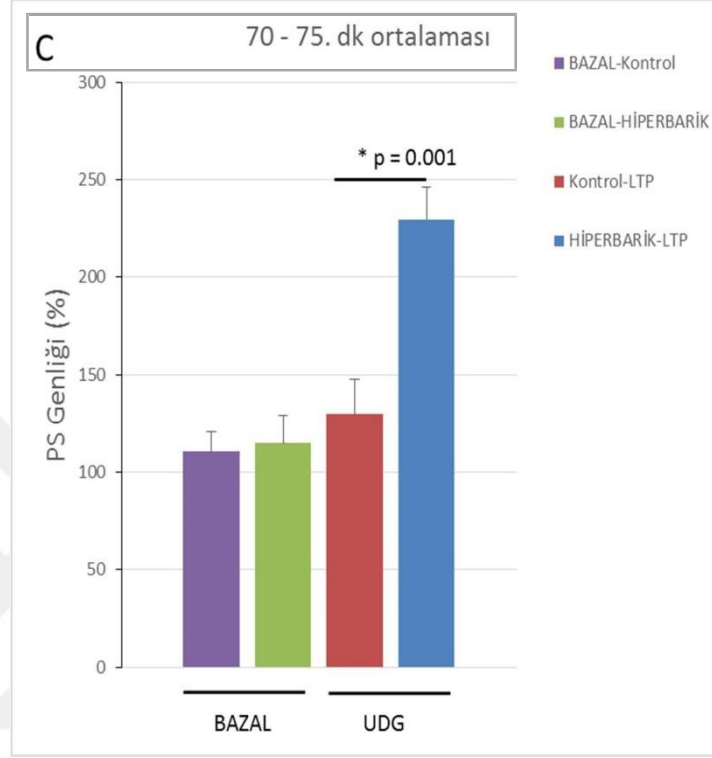


Şekil 4.2. Kontrol ve deney grubu ratlarda UDG kaydı indüksiyon dönemlerinde popülasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları.

Şekil 4.2.'de görüldüğü üzere; PS genliği dört YFU verilen 15 dakikalık indüksiyon döneminde; kontrol grubunda $140,1 \pm 12,7$ hiperbarik grubunda $177,5 \pm 8,0$ oranında potansiyelize olduğu belirlendi. Independent Samples-T testi gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu (PS için; $p = 0,029$) gösterdi.

İdame dönemi PS genliği % değerleri Şekil 4.3.'de sunulmuştur.

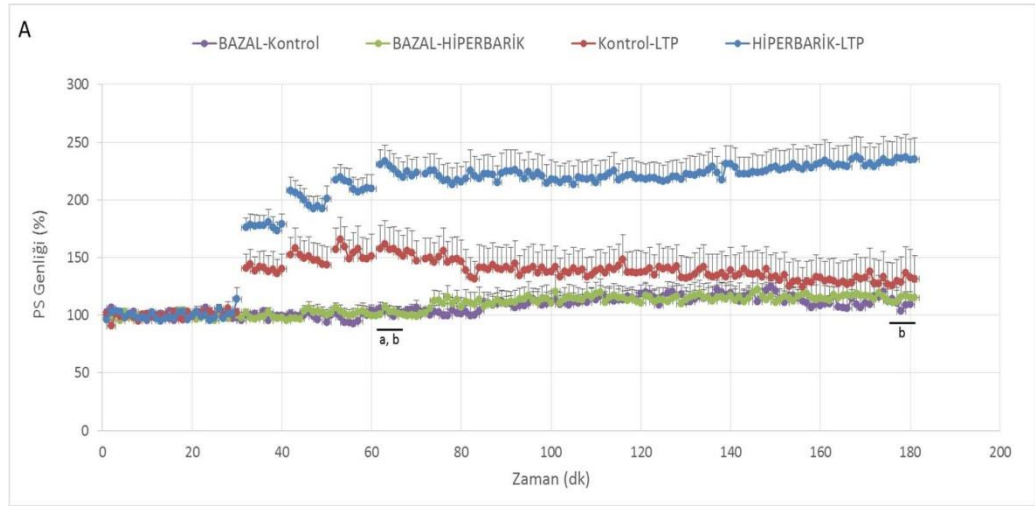
İDAME DÖNEMİ



Şekil 4.3. Kontrol ve deney grubu ratlarda UDG kaydı indüksiyon dönemlerinde popülasyon spike (PS) yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları.

Şekil 4.3.'de görüldüğü üzere; PS genliği son YFU verildikten sonra, deney sonundaki 5 dakika(70-75.dk) süren idame döneminde; kontrol grubunda $129,7 \pm 18,0$, hiperbarik grubunda $229,6 \pm 16,4$ oranında potansiyelize oldu. Independent Samples-T testi gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğunu (PS için; $p=0,001$) gösterdi.

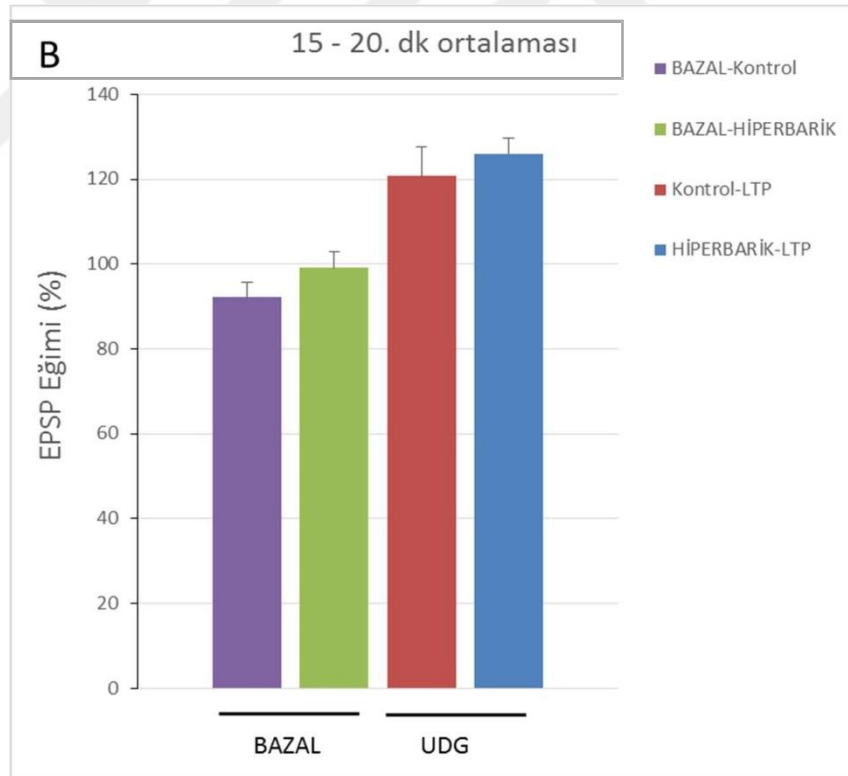
Uzun dönemli güçlenme kayıtlarında kontrol ve deney grubu ratlara ait PS genliklerinin deney süresince olan değişimi Şekil 4.4.'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Populasyon Spike genlik değerleri: Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney gruplarına ait PS genliklerinin ortalamaları (her bir grup için n=8).

EPSP eğimi indüksiyon dönemi değerleri Şekil 4.5.'de sunulmuştur.

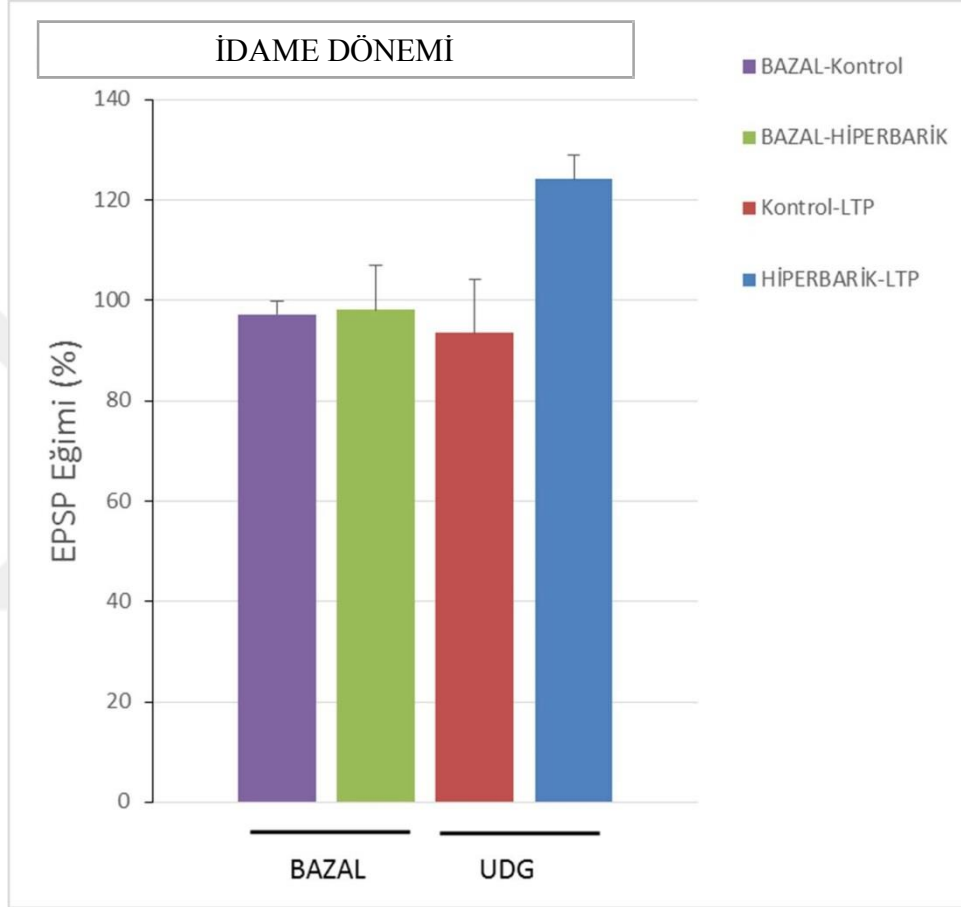
İNDÜKSİYON DÖNEMİ



Şekil 4.5. Kontrol ve deney grubu ratlarda UDG yanıtlarının indüksiyon dönemlerindeki ortalama EPSP eğim değerleri.

Şekil 4.5.'de görüldüğü üzere; EPSP eğimi dört YFU verildiği 15 dakikalık indüksiyon döneminde, kontrol grubunda % 120,7±6,9 hiperbarik grubunda %126,0±3,5 oranında potansiyelize oldu. İstatiksel karşılaştırma sonucu gruplar arası anlamlı bir farklılık olmadığını ($p=0,503$) gösterdi.

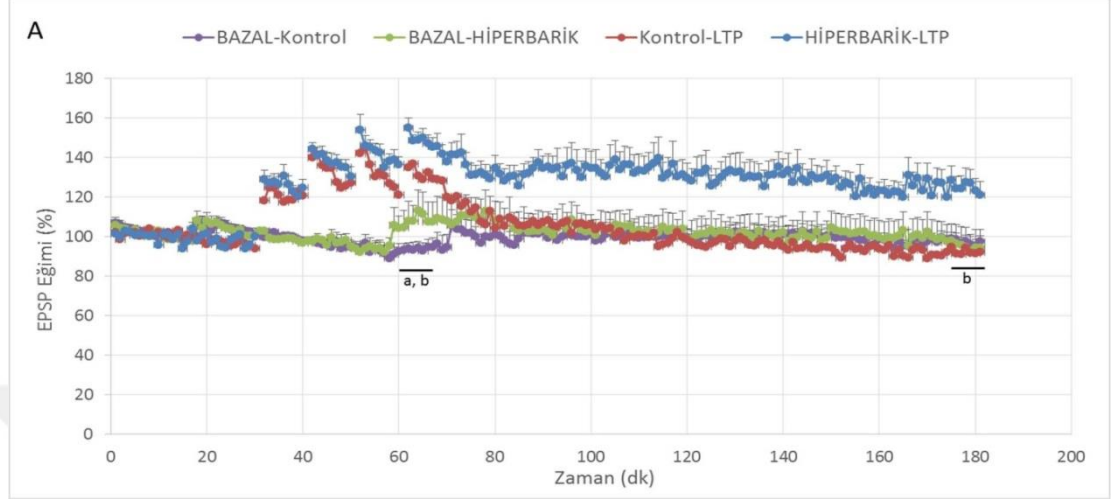
EPSP eğimi idame dönemi değerleri Şekil4.6.'da sunulmuştur.



Şekil 4.6. Kontrol ve deney grubu ratlarda UDGYanıtlarının idame dönemlerindeki EPSP eğimi değerleri.

Şekil4.6.'da görüldüğü üzere; EPSP eğimi son YFU verildikten sonra deney sonundaki 5 dakika süren (70-75. dk) idame döneminde, kontrol grubunda %93,5±10,5, hiperbarik grubunda %124,2±4,8 oranında potansiyelize oldu. İstatiksel karşılaştırmada yapılan Independent Samples-T testi, gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu ($p=0,019$) ortaya koymuştur.

Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney grubu ratlara ait EPSP eğimlerinin deney süresince olan değişimi Şekil4.7.'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Eksitator Postsinaptik Potansiyel eğimi değerleri: Kontrol ve deney gruplarına ait Uzun Dönemli Güçlenme kayıtlarında EPSP eğimlerinin ortalamaları (her bir grup için n=8).

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Hipokampus, öğrenme ve hafıza süreçlerinde merkezi bir rol oynayan önemli bir beyin yapısıdır (Dhikav ve ark., 2012). Çok sayıda çalışma, hipokampusün stres de dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara karşı hassasiyetini göstermiştir ve bu da yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açabilir (Sala ve ark., 2012). İlginç bir şekilde, son araştırmalar hiperbarik oksijen tedavisinin stresin hipokampus üzerindeki zararlı etkilerini hafifletme ve dolayısıyla bilişsel işlevleri iyileştirme potansiyeline sahip olabileceğini öne sürmüştür.

Stresin hipokampus nöroenezisi üzerinde derin bir etkiye sahip olduğu ve yetişkin hipokampüste hücre çoğalma oranında hızlı ve uzun süreli bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Warner ve ark., 2006). Nöroenezdeki bu azalmanın, stresin hipokampüse verdiği atrofi ve hasarın altında yatan temel mekanizma olduğuna inanılmaktadır. Ek olarak, travma sonrası stres bozukluğu, majör depresif bozukluk ve borderline kişilik bozukluğu gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarda hipokampal anormallikler gözlemlenmiştir ve bu da bu beyin bölgesinin stresin etkilerine karşı hassasiyetini daha da vurgulamaktadır (Sala ve ark., 2012).

Bunun aksine, kronik antidepresan tedavisinin tam tersi bir etkiye sahip olduğu, hipokampal nöroenezisi yukarı düzenlediği ve potansiyel olarak stresin neden olduğu atrofi ve hasarı engellediği veya tersine çevirdiği bulunmuştur (Warner ve ark., 2006). İlginç bir şekilde, son çalışmalar ayrıca nöroenezin depresyonun davranışsal modellerinde antidepresanların etkileri için gerekli olduğunu göstermiştir.

Hiperbarik oksijen tedavisi, basınçlı bir odada saf oksijen solunmasını içeren invaziv olmayan bir tıbbi tedavidir. Bu tedavi, yara iyileşmesi, karbon monoksit zehirlenmesi ve dekompresyon hastalığı dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumları tedavi etmek için kullanılmıştır. Ortaya çıkan kanıtlar, HBOT'nin nöroprotektif etkilere sahip

olabileceğini, potansiyel olarak nörogenezis uyarımı ve hipokampüste anjiyogenezis teşviki yoluyla olabileceğini göstermektedir.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, stres ve depresyonun hipokampüsün toplam hacminde azalmaya ve bu beyin bölgesindeki nöronların atrofisine ve kaybına yol açtığını göstermiştir (Opel ve ark., 2014). Hipokampüs yapısı ve işlevindeki bu değişikliklerden sorumlu olabilecek hücresel mekanizmalardan biri yetişkin nörogenezinin düzenlenmesidir.

Stres, nörogenez üzerinde derin bir etki uygulayarak yetişkin hipokampüste hücre çoğalma oranında hızlı ve uzun süreli bir azalmaya yol açar. Buna karşılık, kronik antidepresan tedavisinin hipokampüs nörogenezini yukarı düzenlediği, stresin neden olduğu atrofiyi ve hasarı potansiyel olarak engellediği veya tersine çevirdiği bulunmuştur. Son çalışmalar ayrıca nörogenezin antidepresanların depresyonun davranışsal modellerindeki etkileri için gerekli olduğunu göstermiştir (Warner ve ark., 2006).

İlginç bir şekilde, ortaya çıkan kanıtlar HBOT'un nöroprotektif etkilere sahip olabileceğini, potansiyel olarak nörogenezis uyarımı ve hipokampüste anjiyogenezis gelişimi yoluyla olabileceğini öne sürüyor (Opel ve ark., 2014; Salave ark., 2012; Warner ve ark., 2006).

Hiperbarik oksijen tedavisi, nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik esnekliği etkileme yeteneğini öne süren çalışmalarla, potansiyel nöroterapötik uygulamaları açısından araştırılmıştır. Bunun önemli bir yönü, HBOT'nin öğrenme ve hafıza için kritik bir beyin bölgesi olan hipokampüsteki uyarıcı postsinaptik potansiyel giriş/çıkış eğrisi üzerindeki etkisidir (Rocha ve ark., 2008; Velasco ve ark., 2001).

Hipokampüs, bilişsel işlevde önemli bir rol oynar ve sinaptik esnekliği, uzun vadeli potansiyasyon ve depresyon gibi süreçlerle yakından bağlantılıdır. Çalışmalar, hipokampüse derin beyin elektriksel uyarımının uygulanmasının, potansiyel olarak GABA sinyalleme ve nöronal uyarılabilirlikteki değişiklikler yoluyla aracılık edilen bir antikonvülsan etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (Rocha ve ark., 2008). Benzer şekilde, transkraniyal doğru akım uyarımının kortikal uyarılabilirlikte polariteye özgü değişikliklere neden olduğu bulunmuştur; bu da harici elektriksel veya oksijen bazlı

müdahalelerin hipokampal işlevi düzenleyebileceğini düşündürmektedir (Medeiros ve ark., 2012).

Bu bağlamda, HBOT'nin uygulanması hipokampal sinaptik iletim ve plastisite üzerinde etkisini gösterebilir. HBOT sırasında artan reaktif oksijen türü seviyeleri, nöronal hipereksitabiliteye katkıda bulunabilecek olan GABA sentezinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak, HBOT'nin hipokampustaki EPSP giriş/çıkış eğrisi üzerindeki doğrudan etkileri kapsamlı bir şekilde karakterize edilmemiştir.

Bu boşluğu gidermek için, birkaç çalışma HBOT'nin hayvan modellerinde hipokampal sinaptik işlev üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bu çalışmalar, HBOT'nin sıçan hipokampusunda EPSP giriş/çıkış eğrisinde bir artışa yol açabileceğini ve sinaptik uyarılabilirliğin arttığını düşündüğünü bulmuştur. Bu etki, nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikler, reseptör fonksiyonu ve oksidatif stres dahil olmak üzere faktörlerin bir kombinasyonu aracılığıyla aracılık edilebilir.

HBOT'nin hipokampal EPSP giriş/çıkış fonksiyonunda neden olduğu değişikliklerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. Dahil olan olası yollar arasında GABA ve glisin reseptör aktivitesinin modülasyonu ve glutamat dekarboksilaz ve GABA konsantrasyonlarının düzenlenmesi yer alabilir (Groborz ve ark., 2024).

Hiperbarik oksijen tedavisi, hafif travmatik beyin hasarı (mTBI) dahil olmak üzere çeşitli nörolojik durumlar için potansiyel bir tedavi olarak araştırılmıştır. Hiperbarik oksijenin etkilerini gösterebileceği önerilen mekanizmalardan biri, öğrenme ve hafızada kritik bir rol oynayan bir beyin bölgesi olan hipokampustaki nöronların uyarılabilirliğini modüle etmektir (Ma ve ark., 2024).

PS giriş/çıkış (G/Ç) eğrisi, sinir devrelerinin işlevsel özelliklerine ilişkin içgörüler sağlayabilen yaygın olarak kullanılan bir elektrofizyolojik tekniktir. PS giriş/çıkış eğrisindeki değişikliklerin hipokampus nöronlarının uyarılabilirliğindeki değişiklikleri yansıtabileceği öne sürülmüştür.

Bu çalışmada, hiperbarik oksijen tedavisinin sıçan hipokampusundaki PS giriş/çıkış eğrisi üzerindeki etkisini araştırdık. Hiperbarik oksijen tedavisinin PS giriş/çıkış eğrisini

değiştireceğini ve hipokampus nöronlarının uyarılabilirliğindeki değişiklikleri göstereceğini varsaydık. Bu hipotezi test etmek için sıçanları hiperbarik oksijen tedavisine maruz bıraktık ve ardından hipokampüste elektrofizyolojik kayıtlar gerçekleştirdik. Sonuçlarımız hiperbarik oksijen tedavisinin PS giriş/çıkış eğrisini istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir biçimde sola kaydırıldığını gösterdik. Bunun aksine, Ma ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada ise hiperbarik oksijen tedavisinin PS giriş/çıkış eğrisini önemli ölçüde sağa kaydırıldığını ve hipokampus nöronlarının uyarılabilirliğinde bir azalma olduğunu gösterildi (Ma ve ark., 2024). Bu bulgular hiperbarik oksijen tedavisinin nöroprotektif etkilerinin, en azından kısmen, hipokampus nöronlarının uyarılabilirliğini düzenleme yeteneği tarafından aracılık edilebileceğini düşündürmektedir (Groborz ve ark., 2024). Hiperbarik oksijen tedavisinin hipokampus işlevini PS giriş/çıkış eğrisi üzerinden nasıl değiştirdiğinin kesin mekanizmalarını açıklamak ve bu yaklaşımın potansiyel terapötik uygulamalarını keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Mevcut yaptığımız çalışmada, ayrıca hiperbarik oksijen tedavisinin sıçan hipokampusundaki PS genliği üzerindeki etkisini araştırdık. PS'lar, hipokampus içindeki nöronal popülasyonların senkron aktivitesinin yaygın olarak kullanılan bir ölçüsüdür ve genlikleri, bu nöronal ağların uyarılabilirliğinin bir yansıması olarak kabul edilir. Önceki çalışmalar, beyindeki oksijen seviyesindeki değişikliklerin hipokampusteki nöronal uyarılabilirliği ve sinaptik iletimi modüle edebileceğini ve potansiyel olarak PS genliğinde değişikliklere yol açabileceğini öne sürmüştür (Grim ve ark., 1990; Williams ve ark., 2020). Yaptığımız çalışmada Hiperbarik Oksijen uygulamasının sıçan hipokampus dokusundan alınan elektrofizyolojik kayıtlarda, İndüksiyon döneminde bir değişikliğin olmadığını; fakat idame dönemde Hiperbarik Tedavi uygulanan grupla uygulanmayan grup arasında PS genliğinde ciddi bir farkın olduğu gösterilmiştir.

Hiperbarik oksijen tedavisi, hipoksik-iskemik yaralanma da dahil olmak üzere çeşitli durumların nörolojik sonuçlarını hafifletmek için olası bir müdahale olarak araştırılmıştır. Etkilerinin dikkat çeken bir yönü, hafıza ve bilişsel işlev için önemli bir beyin bölgesi olan hipokampus üzerindeki etkisidir (Velasco ve ark., 2001).

Kapsamlı araştırmalar, hiperbarik oksijen tedavisinin hipokampus içindeki nöronal aktiviteyi nasıl etkileyebileceği mekanizmalarını araştırmıştır. Azalmış oksijen bulunabilirliği durumu olan hipoksinin, hipokampüste uyarıcı postsinaptik potansiyellerin oluşumu da dahil olmak üzere normal sinir işlevini bozduğu bilinmektedir (Choudhury ve ark., 2018). Hiperbarik oksijen tedavisi, oksijen bulunabilirliğini artırarak bu zararlı etkilere karşı koyma ve normal sinaptik iletimi geri yükleme potansiyeline sahiptir.

Son hayvan çalışmaları, hiperbarik oksijen tedavisinin hipokampüsteki uyarıcı postsinaptik potansiyel genliği üzerindeki belirli etkilerine ilişkin değerli bilgiler sağlamıştır. Bu çalışmalar, hiperbarik oksijen tedavisinin kemirgenlerin hipokampusündeki uyarıcı postsinaptik potansiyellerin genliğini önemli ölçüde artırabileceğini, sinaptik etkinlikte bir iyileşme ve potansiyel olarak geliştirilmiş nöronal iletişim olduğunu göstermiştir (Groborz ve ark., 2024).

Ancak, hiperbarik oksijen tedavisinin bu etkileri oluştururken aracılık ettiği temel mekanizmaların çok yönlü ve karmaşık olduğunu belirtmek önemlidir. Artan oksijen bulunabilirliği, oksidatif stres, nörotransmitter metabolizması ve iyon homeostazı dahil olmak üzere çeşitli hücresele süreçleri düzenleyebilir ve bunların hepsi sinaptik işlevi etkileyebilir (Groborz ark., 2024).

Ayrıca, hiperbarik oksijen tedavisinin uygulanmasının süresi ve zamanlaması, hipokampal eksitator postsinaptik potansiyel genliği üzerindeki etkisini belirlemede önemli faktörler gibi görünmektedir. Sinaptik işlevde sürekli iyileştirmeler elde etmek için hiperbarik oksijene uzun süreli veya tekrarlanan maruziyet gerekli olabilir (Ma ve ark., 2024).

Mevcut yaptığımız çalışmada, ayrıca hiperbarik oksijen tedavisinin sıçan hipokampusündeki EPSP genliği üzerindeki etkisini araştırdık. Hipokampüsteki uyarıcı postsinaptik potansiyeller (EPSP'ler) öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemli bir rol oynar. EPSP'ler, her ikisi de uzun vadeli potansiyasyona (UDG) uğrayabilen AMPA ve NMDA reseptör bileşenlerinden oluşur (Kleshchevnikov ve ark., 1998). Keşifsel öğrenme sırasında, hipokampüsteki sinaptik iletim, hem EPSP'de hem de PS'da artışlarla güçlendirilir (Moser ve ark., 1993). Belirli bir EPSP için aksiyon potansiyeli

oluşumunun daha olası hale geldiği bir fenomen olan EPSP-spike (E-S) artışı, öncelikle GABAerjik inhibisyonun azalmasıyla meydana getirilir (Staff ve ark., 2003). Bu sinaptik değişiklikleri anlamak, öğrenme, bellek ve ilgili patolojik süreçlerin altında yatan hücresel mekanizmaları açıklamak için çok önemlidir. Yaptığımız çalışmada Hiperbarik Oksijen uygulamasının sıçan hipokampus dokusundan alınan elektrofizyolojik kayıtlarda, İndüksiyon döneminde bir değişikliğin olmadığını; fakat idame dönemde Hiperbarik Tedavi uygulanan grupla uygulanmayan grup arasında EPSP genliğinde ciddi bir farkın olduğu gösterilmiştir.



6. KAYNAKLAR

- Abraham WC, Logan B, Greenwood JM. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci.* 2002;22:9626-9634.
- Agras W, editor. *Comprehensive Textbook of Physiology.* Redondo R. 2010;133-139.
- Akers RF, Lovinger DM, Colley PA. Translocation of protein kinase C activity may mediate hippocampal long-term potentiation. *Science.* 1986;231:587-599.
- Amaral D, Witter M. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience.* 1989;31:571-591.
- Amir H, Shai E. The Hyperoxic-hypoxic Paradox. *Biomolecules.* 2020;10:958-969.
- Anderson P, Bliss T, Skrede K. Lamellar organization of hippocampal pathways. *Exp Brain Res.* 1971;13:222-238.
- Anwyl R. Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Rev.* 1999;29:83-120.
- Aroniadou VA, Keller A. Mechanisms of LTP induction in rat motor cortex in vitro. *Cereb Cortex.* 1995;5:353-362.
- Artola A, Singer W. Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature.* 1987;330:649-652.
- Barnes CA, McNaughton BL. An age comparison of the rates of acquisition and forgetting of spatial information in relation to long-term enhancement of hippocampal synapses. *Behav Neurosci.* 1985;99:1040-1048.
- Barria A, Muller D, Derkach V. Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science.* 1997;276:2042-2055.

- Barrionuevo G, Schottler F, Lynch G. The effects of repetitive low frequency stimulation on control and “potentiated” synaptic responses in the hippocampus. *Life Sci.* 1980;27:2385-2391.
- Bear MF, Cooper LN, Ebner FF. A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science.* 1987;237:42-48.
- Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol.* 1994;4(3):389-399.
- Bear MF. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:13453-13459.
- Behnisch T, Reymann KG. Co-activation of metabotropic glutamate and N-methyl-D-aspartate receptors is involved in mechanisms of long-term potentiation maintenance in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuroscience.* 1993;54:37-47.
- Ben-Ari Y, Aniksztejn L, Bregestovski P. Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction. *Trends Neurosci.* 1992;15:333-339.
- Benington JH, Frank MG. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol.* 2003;69(2):71-101.
- Blank T, Nijholt I, Grammatopoulos DK. Corticotropin-releasing factor receptors couple to multiple G-proteins to activate diverse intracellular signaling pathways in mouse hippocampus: role in neuronal excitability and associative learning. *J Neurosci.* 2010; 5: 45-49.
- Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993;361:31-39.
- Bliss TV, Gardner-Medwin A. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232:357-374.
- Bliss TV, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232:331-356.
- Blitzer RD, Connor JH, Brown GP. Gating of CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science.* 1998;280:1940-1953.

- Blitzer RD, Wong T, Nouranifar R. Postsynaptic cAMP pathway gates early LTP in hippocampal CA1 region. *Neuron*. 1995;15:1403-1414.
- Boerema I, Meyne N, Brummelkamp W, Bouma S, Mensch M, Kamermans F. Life without blood. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1960;104:949-956.
- Bortolotto ZA, Collingridge GL. Characterisation of LTP induced by the activation of glutamate metabotropic receptors in area CA1 of the hippocampus. *Neuropharmacology*. 1993;32:1-9.
- Brodal A. The hippocampus and the sense of smell. *Brain*. 1947;70:179-222.
- Camporesi EM, Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 2014;41:247-259.
- Carew TJ, Hawkins RD, Kandel ER. Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Science*. 1983; 219:397-400.
- Chapman PF, White GL, Jones MW. Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat Neurosci*. 1999;2:271-276.
- Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med*. 2018;431.
- Clinton S, Sucharski I, Finlay J. Desipramine attenuates working memory impairments induced by partial loss of catecholamines in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*. 2006;183(3):404-412.
- Colino A, Malenka RC. Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat medial and lateral perforant paths in vitro. *J Neurophysiol*. 1993;69:1150-9.
- Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer AM, editors. *The Diabetic Foot*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008:319-328.
- Cooke S, Bliss T. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006;129:1659-73.
- Corkin S, Amaral DG, González RG. HM's medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *J Neurosci Nurs*. 1997;17:3964-3979.
- Crair MC, Malenka RC. A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses. *Nature*. 1995;375:325-328.

- Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Çimşit M, editor. Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. 1st ed. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009:1-22.
- Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Hiperbarik Tıp. 1st ed. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009:1-12.
- Dan Y, Poo M-M. Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol Rev.* 2006;86:1033-48.
- Danglot L, Triller A, Marty S. The development of hippocampal interneurons in rodents. *Hippocampus.* 2006;16:1032-1060.
- Davidson IC, Sanger C, Thomlinson R. High-pressure oxygen and radiotherapy. *Lancet.* 1955;265(6874):1091-1095.
- Dayangan Sayan C, Karaca G. What is the protective effect of metformin on rat ovary against ischemia-reperfusion injury? *J Obstet Gynaecol Res.* doi:10. 111/jog. 13524.
- Derkach V, Barria A, Soderling TR. Ca^{2+} /calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:3269-3274.
- Dhikav V, Anand KS. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(4):239-245.
- Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol.* 1995;147:309-324.
- Drake CT, Milner TA, Patterson SL. Ultrastructural localization of full-length trkB immunoreactivity in rat hippocampus suggests multiple roles in modulating activity-dependent synaptic plasticity. *J Neurosci.* 1999;19:8009-8026.
- Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:4363-4377.
- Durmuş L. Erkek yavru sıçanlarda sosyal izolasyon stresinin öğrenmeye etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2004:65.
- Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. Diving and subaquatic medicine. Diving Medical Centre; 1984.

- Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. *Allegheny Vet Emerg Trauma Specialty*. 2010;20(3):284-288.
- Eichenbaum H. The hippocampus, memory, and place cells: Is it spatial memory or a memory space? *Neuron*. 1999;23(2):209-226.
- Elgersma Y, Silva AJ. Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 1999;9(2):209-213.
- Engin AO, Calapoğlu M, Gürbüzöğlu S. Uzun süreli bellek ve öğrenme. *Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2008;251-262.
- Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 1998;339:1603-1619.
- Eşsizöğlu A, Yıldırım EA, Mengi M. Kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılmış sıçanlarda 7-nitroindazolün anksiyete ve mekansal bellek üzerine etkileri. *Noropsikiyatri Ars*. 2009;46:157-165.
- EW M. Tunneling by compressed air. *J Soc Arts*. 1896:567-569.
- Fan D, Lv Y, Hu H, Pan S. Severe pulmonary edema following hyperbaric oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning: a case report and clinical experience. *Undersea Hyperb Med*. 2017;44:287.
- Fawcett JP, Aloyz R, McLean JH. Detection of brain-derived neurotrophic factor in a vesicular fraction of brain synaptosomes. *J Biol Chem*. 1997;272:8837-8850.
- Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron*. 1997;19:1031-1047.
- Fitzjohn SM, Irving AJ, Palmer MJ. Activation of group I mGluRs potentiates NMDA responses in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*. 1996;203:211-223.
- Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(2):119-130.
- Fregnac Y, Imbert M. Development of neuronal selectivity in primary visual cortex of cat. *Physiol Rev*. 1984;64:325-434.
- Frey U, Krug M, Reymann KG. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res*. 1988;452:57-65.

- Froc DJ, Chapman CA, Trepel C. Long-term depression and depotentiation in the sensorimotor cortex of the freely moving rat. *J Neurosci*. 2000;20:438-445.
- Fukunaga K, Stoppini L, Miyamoto E. Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Biol Chem*. 1993;268:7863-7877.
- Ganong WF. *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 23rd ed. Gökbel H, ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2011:289-299.
- Gerren RA, Weinberger NM. Long-term potentiation in the magnocellular medial geniculate nucleus of the anesthetized cat. *Brain Res*. 1983;265:138-142.
- Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*. 2004;97:385-395.
- Gottschalk W, Pozzo-Miller LD, Figuero A. Presynaptic modulation of synaptic transmission and plasticity by brain-derived neurotrophic factor in the developing hippocampus. *J Neurosci*. 1998;18:6830-6839.
- Grace L, Heschem S, Kellaway LA. Effect of exercise on learning and memory in a rat model of developmental stress. *Metab Brain Dis*. 2009;24(4):643-657.
- Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA*. 1990;263(16):2216-2220. doi:10.1001/jama.1990.03440160078042.
- Groborz O, Šefc L, Maršálek P. Mechanism and prevention of hyperbaric oxygen convulsions. *arXiv*. 2024. Cornell University.
- Guyton A. *Tıbbi Fizyoloji*. 11th ed. Çavuşoğlu H, Çağlayan-Yeğen B, eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2010:728-738.
- Hammarlund C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd ed. USA: Best Publishing Company; 2002:37-68.
- Hatipoğlu N. Perinatal dönemde uygulanan propiltiurasilin ratların öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine etkileri. *Tıp Fakültesi (Yan Dal Uzmanlık Tezi)*. Erciyes Üniversitesi; 2007:63.
- Hayashi F, Takashima N, Murayama A. Decreased postnatal neurogenesis in the hippocampus combined with stress experience during adolescence is implicated in cognitive impairments. *Neurobiol Aging*, 1986;322:265-268.

- Herron CE, Lester RA, Coan EJ. Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. *Nature*. 1986;322:265-268.
- Hirsch JA, Gilbert CD. Long-term changes in synaptic strength along specific intrinsic pathways in the cat visual cortex. *J Physiol*. 1993;461:247-262.
- Hobbs C, Thoresen M, Tucker A. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke*. 2008;39(5):1307-1313.
- Huang Y-Y, Li X-C, Kandel ER. cAMP contributes to mossy fiber LTP by initiating both a covalently mediated early phase and macromolecular synthesis-dependent late phase. *Cell*. 1994;79:69-79.
- Hughes P, Beilharz E, Gluckman P. Brain-derived neurotrophic factor is induced as an immediate early gene following N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neuroscience*. 1993;57:319-328.
- Hunt TK, York. Wound healing and wound infection: theory and surgical practice. Appleton-Century-Crofts. 1980.
- Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science*. 2003;299:1237-1240.
- Jain KK. Hyperbaric chambers: Equipment, technique, and safety. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Springer; 2017:61-78.
- Jain KK. Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Springer; 2017:11-22.
- Jones M, Errington M, French P. A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and long-term memories. *Nat Neurosci*. 2001;4:289-96.
- Jones MW, Wyatt HA. *Hyperbaric Physics*. StatPearls Publishing. Treasure Island, FL, USA; 2019.
- Kang H, Welcher AA, Shelton D. Neurotrophins and time: different roles for TrkB signaling in hippocampal long-term potentiation. *Neuron*. 1997;19:653-664.

- Karagoz B, Suleymanoglu S, Uzun G. Hyperbaric oxygen therapy does not potentiate doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:287.
- Kelleher RJ, Govindarajan A, Tonegawa S. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron*. 2004;44:59-73.
- Kemmer A, Muth C, Mathieu D. Patient Management. In: Mathieu D, editor. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. 1st ed. Netherland: Springer; 2006:651-669.
- Kesner RP. Behavioral functions of the CA3 subregion of the hippocampus. *Learn Mem*. 2007;14:771-81.
- Kety SS. The biogenic amines in the central nervous system: their possible roles in arousal, emotion and learning. In: *The Neurosciences: Second Study Program*. 1970;324-336.
- Kindwall E. Contraindications and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd ed. USA: Best Publishing Company; 2002:84-96.
- Kindwall E. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd ed. USA: Best Publishing Company; 2002:21-36.
- Kindwall EP. *Hyperbaric medicine practice*. Best Publishing Company; 1999.
- Kirkwood A, Rioult MC, Bear MF. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature*. 1996;381:526-528.
- Kitagawa H, Nishimura Y, Yoshioka K. Long-term potentiation and depression in layer III and V pyramidal neurons of the cat sensorimotor cortex in vitro. *Brain Res*. 1997;751:339-343.
- Kleshchevnikov AM. Long-term potentiation of the NMDA-dependent component of the EPSP in the hippocampus. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 1998;29(4):6-23.
- Korol DL, Abel TW, Church LT. Hippocampal synaptic enhancement and spatial learning in the Morris swim task. *Hippocampus*. 1993;3:127-132.
- Köylü H. *Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitapevi; 2014:72.

- Kreitzer AC, Regehr WG. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci*. 2001;21:RC174.
- Krug M, Lössner B, Ott T. Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. *Brain Res Bull*. 1984;13:39-42.
- Kudoh M, Shibuki K. Long-term potentiation in the auditory cortex of adult rats. *Neurosci Lett*. 1994;171:21-23.
- Kulkarni S, Verma A. Protective effect of Mentat (BR-16A), a herbal preparation, on alcohol abstinence-induced anxiety and convulsions. *Indian J Exp Biol*. 1993;31:435-442.
- Kumar S, Maheshwari K, Singh V. Protective effects of Punica granatum seeds extract against aging and scopolamine-induced cognitive impairments in mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2009;6(2):41-49
- Lacaille JC, Harley CW. The action of norepinephrine in the dentate gyrus: beta-mediated facilitation of evoked potentials in vitro. *Brain Res*. 1985;358:210-220.
- Lang S, Klein T, Magerl W. Modality-specific sensory changes in humans after the induction of long-term potentiation (LTP) in cutaneous nociceptive pathways. *Pain*. 2007;128:254-263.
- Larkman AU, Jack JJB. Synaptic plasticity: hippocampal LTP. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5:324-334.
- Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ*. 1998;317:1140-1145.
- Lee JW, Lee YK, Yuk DY. Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation. *J Neuroinflammation*. 2008;5:37-45.
- Leitch DR, Green RD. Pulmonary barotrauma in divers and the treatment of cerebral arterial gas embolism. *Aviat Space Environ Med*. 1986;57:931-939.
- Levine ES, Kolb JE. Brain-derived neurotrophic factor increases activity of NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors in excised patches from hippocampal neurons. *J Neurosci Res*. 2000;62:357-362.

- Liu S, Shen G, Deng S, Wang X, Wu Q, Guo A. Hyperbaric oxygen therapy improves cognitive functioning after brain injury. *Neural Regen Res.* 2013;8:3334-3343.
- Liu X-G, Sandkühler J. Characterization of long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in spinal dorsal horn of adult rat: essential role of NK1 and NK2 receptors. *J Neurophysiol.* 1997;78:1973-1982.
- Llano I, Leresche N, Marty A. Calcium entry increases the sensitivity of cerebellar Purkinje cells to applied GABA and decreases inhibitory synaptic currents. *Neuron.* 1991;6:565-674.
- Lomo T, editor. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in dentate area of hippocampal formation. *Acta Physiologica Scandinavica.* Blackwell Science Ltd Po Box 88, Osney Mead, Oxford, Ox2 One, Oxon, England; 1966.
- Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2008;89:312-23.
- Lynch G, Larson J, Kelso S. Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature.* 1983;305:719-721.
- Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev.* 2004;84(1):87-136.
- Ma S, Chen LX, Lin Y, Yan H, Lv J, Xiong M, Li J, Cheng G, Yang Y, Qiu Z, Zhou W. Periostin promotes neural stem cell proliferation and differentiation following hypoxic-ischemic injury. *PLoS ONE.* 2015;10(4):35-45.
- Mader JT, Society. Hyperbaric oxygen therapy. Maryland, USA: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1989.
- Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004;44:5-21.
- Malenka RC, Kauer JA, Zucker RS. Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science.* 1988;242:81-84.
- Malenka RC. Postsynaptic factors control the duration of synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus. *Neuron.* 1991;6:53-60.
- Marcinkowska AB, Mankowska ND, Kot J, Winklewski PJ. Impact of hyperbaric oxygen therapy on cognitive functions: a systematic review. *Neuropsychol Rev.* 2022;32(1):99-126.

- Mathieu D, Marroni A, Kot J. Correction to Mathieu D, Marroni A, Kot J: Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(2):131-132.
- McNaughton B. Evidence for two physiologically distinct perforant pathways to the fascia dentata. *Brain Res.* 1980;199:1-19.
- McNaughton BL. Long-term synaptic enhancement and short-term potentiation in rat fascia dentata act through different mechanisms. *J Physiol.* 1982;324:249-262.
- Medeiros LF, Souza ICC de, Vidor LP, Souza A de, Deitos A, Volz MS, Fregni F, Caumo W, Torres IL da S. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett.* 2012.
- Moon RE, Sheffield PJ. Guidelines for treatment of decompression illness. *Aviat Space Environ Med.* 1997;68:234-239.
- Moon RE. Hyperbaric oxygen treatment for air embolism. *Undersea Hyperb Med.* 2014;41:159.
- Morris R, Garrud P, Rawlins J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature.* 1982;297:681-693.
- Morris R. DO Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York, 1999, *Brain Res Bull.* 1949;50:437-445.
- Morris RG, Anderson E, Lynch GS. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature.* 1986;319:774-776.
- Moser E, Moser MB, Andersen P. Synaptic potentiation in the rat dentate gyrus during exploratory learning. *Neuroreport.* 1993;5(3):317-320.
- Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2001;63:71-124.
- Myers R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. Bethesda, Maryland; 1986.
- Myhrer T. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: a meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res Rev.* 2003;41(2):268-287.

- Naber PA, Lopes da Silva FH, Witter MP. Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum. *Hippocampus*. 2001;11:99-104.
- Nakazawa K, Quirk MC, Chitwood RA. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science*. 2002;297:211-218.
- Neuman RS, Harley CW. Long-lasting potentiation of the dentate gyrus population spike by norepinephrine. *Brain Res*. 1983;273:162-165.
- Nguyen PV, Abel T, Kandel ER. Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science*. 1994;265:1104-1107.
- Nguyen PV, Kandel ER. A macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation requiring cAMP in the medial perforant pathway of rat hippocampal slices. *J Neurosci*. 1996;16:3189-198.
- Nguyen PV, Kandel ER. A macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation requiring cAMP in the medial perforant pathway of rat hippocampal slices. *J Neurosci*. 1996;16:3189-198.
- Nicoll RA, Malenka RC. Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;868:515-525.
- Nicoll RA. A Brief History of Long-Term Potentiation. *Neuron*. 2017;93(2):281-290.
- Nowak L, Bregestovski P, Ascher P. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*. 1984;307:462-465.
- Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J. Reduction of post-ischemic edema with hyperbaric oxygen. *Science*. 1950;111:652-665.
- O'Keefe J, Conway D. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp Brain Res*. 1978;31:573-590.
- O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*. 1971;34:171-175.
- Opel N, Redlich R, Zwanzger P, Grotegerd D, Arolt V, Heindel W. Hippocampal atrophy in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(12):2723-2729.

- O'Reilly RC, Norman KA. Hippocampal and neocortical contributions to memory: Advances in the complementary learning systems framework. *Trends Cogn Sci.* 2002;6:505-510.
- Ortega MA, Álvarez-Mon M, Bujan J. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina.* 2021;57:864-872.
- Pace N, Strajman E, Walker EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high-pressure oxygen. *Science.* 1950;111:652-665.
- Pang PT, Teng HK, Zaitsev E. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science.* 2004;306:487-491.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994;7:103-112.
- Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron.* 1992;9:1081-1088.
- Pınar L. Sinir ve kas fizyolojisi temel bilgiler. 3rd ed. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi; 2015:229-273.
- Pitler T, Alger B. Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABAA responses in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci.* 1992;12:4122-41232.
- Pláteník J, Kuramoto N, Yoneda Y. Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals. *Life Sci.* 2000;67:335-64.
- Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:24-32.
- Pozzo-Miller LD, Gottschalk W, Zhang L. Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *J Neurosci.* 1999;19:4972-4983.
- Racine R, Milgram N. Short-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res.* 1983;260:201-216.
- Racine RJ, Chapman CA, Trepel C. Post-activation potentiation in the neocortex. IV. Multiple sessions required for induction of long-term potentiation in the chronic preparation. *Brain Res.* 1995;702:87-93.

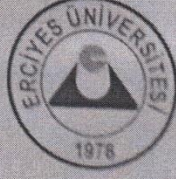
- Racine RJ, Milgram NW, Hafner S. Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res.* 1983;260:217-231.
- Randic M, Jiang MC, Cerne R. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci.* 1993;13:5228-5241.
- Raymond CR. LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the 'long' in long-term potentiation. *Trends Neurosci.* 2007;30:167-75.
- Redondo RL, Okuno H, Spooner PA, Frenguelli BG, Bito H, Morris RG. Synaptic tagging and capture: differential role of distinct calcium/calmodulin kinases in protein synthesis-dependent long-term potentiation. *J Neurosci.* 2010;30(14):4981-4989.
- Rex CS, Lin CY, Kramar EA. Brain-derived neurotrophic factor promotes long-term potentiation-related cytoskeletal changes in adult hippocampus. *J Neurosci.* 2007;27:3017-3029.
- Reymann KG, Frey JU. The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, 'synaptic tagging', 'late-associativity' and implications. *Neuropharmacology.* 2007;52:24-40.
- Rocha LL, Zetina LMM, Vega GT, Rocha MG, Ochoa LFR, Fernández RL. Deep brain electrical stimulation in epilepsy. *AIP Conference Proceedings.* 2008;177:41-49.
- Rogan MT, LeDoux JE. LTP is accompanied by commensurate enhancement of auditory-evoked responses in a fear conditioning circuit. *Neuron.* 1995;15:127-137.
- Rosenblum K, Futter M, Jones M. ERK1/2 regulation by the muscarinic acetylcholine receptors in neurons. *J Neurosci.* 2000;20:977-85.
- Roth RN, Weiss LD. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clin Dermatol.* 1994;12:141.
- Rygh LJ, Tjølsen A, Hole K. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand J Psychol.* 2002;43:153-9.

- Sala M, Pérez J, Soloff P, Nemi SU D, Caverzasi E, Soares JC, Brambilla P. Stress and hippocampal abnormalities in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14(5):393-405.
- Schaar KL, Brenneman MM, Savitz SI. Functional assessments in the rodent stroke model. *Exp Transl Stroke Med.* 2010; 2:13-219.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20:11-20.
- Sheffield P. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. *HBO Rev.* 1985;6:18-46.
- Sheng M, Kim MJ. Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science.* 2002;298(5594):776-780.
- Sherman SM, Spear PD. Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. *Physiol Rev.* 1982;62:738-855.
- Shupak A, Melamed Y, Ramon Y. Helium and oxygen treatment of severe air diving-induced neurologic decompression sickness. *Arch Neurol.* 1997;54:305-310.
- Shwe T, Bo-Htay C, Leech T. Hyperbaric oxygen therapy improves cognitive function in D-galactose-induced aging via restoring autophagy, apoptosis, microglia activation, and synaptic functions. *Neurobiol Aging.* 2020.
- Soderling TR, Derkach VA. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci.* 2000;23:75-80.
- Staff NP, Spruston N. Intracellular correlate of EPSP-spike potentiation in CA1 pyramidal neurons is controlled by GABAergic modulation. *Hippocampus.* 2003;13(7):801-805.
- Stanton PK, Sarvey JM. Blockade of norepinephrine-induced long-lasting potentiation in the hippocampal dentate gyrus by an inhibitor of protein synthesis. *Brain Res.* 1985;361:276-283.
- Staubli U, Lynch G. Stable depression of potentiated synaptic responses in the hippocampus with 1–5 Hz stimulation. *Brain Res.* 1990;513:113-8.
- Steward O, Scoville SA. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *J Comp Neurol.* 1976;169:347-370.

- Suen PC, Wu K, Levine ES. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances phosphorylation of the postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:8191-8195.
- Sutherland AM, Clarke HA, Katz J, Katznelson R. Hyperbaric oxygen therapy: a new treatment for chronic pain? *Pain Pract*. 2016;16(5):620-628.
- Takashima A, Yokota T, Maeda Y. Pretreatment with caerulein protects against memory impairment induced by protein kinase C inhibitors in the rat. *Peptides*. 1991;12(4):699-703.
- Takeo S, Fukatsu T, Miyake-Takagi K. Persistent effects of delayed treatment with nefiracetam on the water maze task in rats with sustained cerebral ischemia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):513-523.
- Tatarczyńska E, Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E. Potential anxiolytic-and antidepressant-like effects of MPEP, a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 2001;132(7):1423-1435.
- Teyler T, DiScenna P. Long-term potentiation. *Annu Rev Neurosci*. 1987;10:131-61.
- Teyler TJ, Hamm JP, Clapp WC. Long-term potentiation of human visual-evoked responses. *Eur J Neurosci*. 2005;21:2045-2050.
- Thom SR. Hyperbaric Oxygen: Its Mechanisms and Efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127:131S-141S.
- Thomas MJ, Moody TD, Makhinson M, O'Dell TJ. Activity-dependent β -adrenergic modulation of low frequency stimulation-induced LTP in the hippocampal CA1 region. *Neuron*. 1996;17(3):475-482.
- Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1996;334(25):1642-1648.
- Toklu AS, Korpınar S, Erelel M. Are pulmonary bleb and bullae a contraindication for hyperbaric oxygen treatment? *Respir Med*. 2008;102:1145-1149.
- Trepel C, Racine RJ. Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. *Cereb Cortex*. 1998;8:719-729.
- Tyler WJ, Pozzo-Miller L. Miniature synaptic transmission and BDNF modulate dendritic spine growth and form in rat CA1 neurons. *J Physiol*. 2003;553:497-510.

- urgard EC, Decker G, Sarvey JM. NMDA receptor antagonists block norepinephrine-induced long-lasting potentiation and long-term potentiation in rat dentate gyrus. *Brain Res.* 1989;482:351-355.
- Uzbay TI. *Nöropsikofarmakoloji Rasyonel İlaç Kullanımı*. 1st ed. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.; 2007.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science.* 1997;277:376-80.
- Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Centromedian–thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18(6):495-505.
- Villarreal AE, Barron R, Rao KS, Britton GB. The effects of impaired cerebral circulation on Alzheimer’s disease pathology: evidence from animal studies. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(3):707-717.
- Waltereit R, Weller M. Signaling from cAMP/PKA to MAPK and synaptic plasticity. *Mol Neurobiol.* 2003;27:99-106.
- Wang XL, Yang YJ, Xie M, Yu XH, Liu CT, Wang X. Proliferation of neural stem cells correlates with Wnt-3 protein in hypoxic-ischemic neonate rats after hyperbaric oxygen therapy. *Neuroreport.* 2007;18:1753-1756.
- Warner-Schmidt J, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: Opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus.* 2006;16(3):239-249.
- White G, Levy WB, Steward O. Evidence that associative interactions between synapses during the induction of long-term potentiation occur within local dendritic domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:2368-2372.
- Wilkinson D, Doolette D. Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection. *Arch Surg.* 2004;139:1339-1344.
- Williams RM, Ehde DM, Day MA, Turner AP, Hakimian S, Gertz KJ, Ciol MA, McCall A, Kincaid C, Pettet MW, Patterson DR, Suri P, Jensen MP. The chronic pain skills study: protocol for a randomized controlled trial comparing hypnosis, mindfulness meditation and pain education in veterans. *Contemp Clin Trials.* 2020;90:105935.

- Wilson RC, Levy WB, Steward O. Functional effects of lesion-induced plasticity: long term potentiation in normal and lesion-induced temporodentate connections. *Brain Res.* 1979;176:65-78.
- Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA. Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;911:1-24.
- Wu ZL, Thomas SA, Villacres EC. Altered behavior and long-term potentiation in type I adenylyl cyclase mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:220-224.
- Xu J, Kang N, Jiang L, Nedergaard M, Kang J. Activity-dependent long-term potentiation of intrinsic excitability in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci.* 2005;25(7):1750-1760.
- Yang YJ, Wang XL, Yu XH, Wang X, Xie M, Liu CT. Hyperbaric oxygen induces endogenous neural stem cells to proliferate and differentiate in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Undersea Hyperb Med.* 2008;35:113-129.
- Yiğit R. Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. Güven Kitabevi.
- Zohar O, Rubovitch V, Milman A. Behavioral consequences of minimal traumatic brain injury in mice. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2011;71(1):36-45.



Tarih: 04.01.2023

Toplantı Sayısı: 01

Karar No: 23/008

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 04.01.2023 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN'ın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Füsun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Selma BÜYÜKKILIÇ BEYZİ	Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU AKIN	Doç. Dr.	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Ali İleriş AYKUN	Arş. Gör.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜT
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMiŞ	Veteriner Hekim	Deneyisel Araştırmalar Uygulama ve Arş. Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Filiz ASAN	Avukat	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü'nden Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif Baktır tarafından sunulan "Ratlara Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Hipokampal LTP Aktivitesine Etkisinin Araştırılması" başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 04.01.2023

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

RATLARA HİPERBARİK OKSİJEN UYGULANMASININ HİPOKAMPAL UDG AKTİVİTESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%20

BENZERLİK ENDEKSİ

%19

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%16

2

jawoo.com

İnternet Kaynağı

%1

3

abis-files.erciyes.edu.tr

İnternet Kaynağı

%1

4

sualti.org

İnternet Kaynağı

<%1

5

www.researchgate.net

İnternet Kaynağı

<%1

6

www.acibadem.com.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

<%1

8

Esmerce, Büşra. "Rem Uyku Yoksunluğu Oluşturulan Sıçanlarda Üridin Tedavisinin İnflamatuar Mediatorler Üzerine Etkisi", Bursa Uludag University (Turkey), 2023

Yayın

<%1

9

Suleyman Metin, Senol Yildiz, Tolga Cakmak. "The Role of Oxygen Therapies in Carbon Monoxide Poisoning", TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011

Yayın

<%1

10

doczz.biz.tr

İnternet Kaynağı

<%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Özlem ÇALIK

Uyruğu: Türkiye (TC)

EĞİTİM

DERECE	KURUM	MEZUNİYET
Lise	Sema Yazar Anadolu Lisesi	2012
Lisans	-Hatay Mustafa kemal Üniversitesi Fizyoterapi ve rehabilitasyon Yüksek Okulu	2019
Yüksek Lisans	Erciyes Ün. Fizyoloji AD	2025

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2019	Özel Melikgazi hastanesi Fizik Tedavi Ünitesi	Fizyoterapist

Bildiği Yabancı Diller : İNGİLİZCE