

T.C.  
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**WHEY PROTEİNİ İZOLATININ SIÇANLARDA KOGNİTİF  
FONKSİYONLAR VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

**Kadir CAN**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Nuray ÖZTAŞAN**


**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından  
17.Sağ.10 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2019-010**


**2019- AFYONKARAHİSAR**

**KABUL ve ONAY**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.  
Tez Savunma Tarihi: ...../...../.....

  
Prof. Dr. Nuray Öztaşan

Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Aziz Bülbül  
Üye

  
Dr. Öğr. Üyesi Özden Kutlay  
Üye

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Kadir CAN'ın  
“Whey Proteini İzolatının Sıçanlarda Kognitif Fonksiyonlar ve Oksidatif Stres  
Üzerine Etkisi” başlıklı tezi ...../...../..... günü saat.....’ da  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca  
değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özal ÖZCAN  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Öğrenme fiziyojisi alanında bilimsel bir sürecin içinde yer alabilmek yüksek lisans eğitimine başladığım ilk günden beri hayalimdi. Bu konuda beni daima destekleyen, bilgi ve tecrübelerini asla esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Nuray ÖZTAŞAN' a, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Özden Kutlay' a, öğrenme fiziyojisi konusunda yardımlarıyla ufkumu genişleten muhterem hocam Prof. Dr. Ayşegül Küçük' e ve diğer hocalarıma, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan değerli eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.....



## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL ve ONAY</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Öğrenme ve Bellek.....	1
1.1.1. Öğrenme.....	1
1.1.2. Öğrenme Tipleri.....	2
1.1.3. Bellek.....	4
1.1.3.1. Bellek Tipleri.....	4
1.1.4. Sinaptik Plastisite ve Öğrenmede Nöral Devrelerin Etkinliği.....	8
1.1.5. Pekiştirmenin Nörofizyolojisi ve Öğrenme Üzerindeki Etkisi.....	12
1.1.6. Hipokampusun Öğrenme Üzerindeki Rolü.....	15
1.2. Whey Proteinleri.....	17
1.2.1. Sporcu Beslenmesi ve Ergojenik Ürünler.....	17
1.2.2. Sporcu Beslenmesinde Proteinlerin Önemi.....	19
1.2.3. Ergojenik Yardımcı Olarak Protein Tozları ve Whey Proteinini.....	20
1.2.4. Whey Proteinlerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	22
1.2.5. Whey Proteinleri ve Kognitif İşlevler.....	24
1.3. Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Oksidatif Stres.....	25
1.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri.....	25
1.3.2. Antioksidanlar.....	29
1.3.3. Oksidatif Stres.....	30
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>33</b>
2.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri.....	33
2.2. Işın Kollu Labirent ve Kognitif Testlerin Uygulanması.....	34
2.3. Biyokimyasal Ölçümler.....	37
2.3.1. TOS Ölçümü.....	38

2.3.2. TAS Ölçümü .....	39
2.3.3. Oksidatif Stress İndeksinin Hesaplanması .....	39
2.4. İstatistiksel Değerlendirme .....	40
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
3.1. Işın Kollu Labirent Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	41
3.1.1. Sıçanların Labirentte Geçirdikleri Sürelerin Değerlendirilmesi .....	41
3.1.2. Sıçanların Cevap Gecikme Sürelerinin Değerlendirilmesi.....	44
3.1.3. Sıçanların Kısa Dönem Bellek Performansının Değerlendirilmesi .....	46
3.1.4. Sıçanların Uzun Dönem Bellek Performansının Değerlendirilmesi .....	47
3.2. Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	49
3.2.1. Oksidatif Stres İndeksinin Değerlendirilmesi.....	49
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>51</b>
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>61</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>63</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>64</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>79</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BD</b>	Biyolojik Değer
<b>PEO</b>	Protein Elverişlilik Oranı
<b>NPK</b>	Net Protein Kullanımı
<b>KS</b>	Kimyasal Skor
<b>WPK</b>	Whey Proteini Konsantratu
<b>WPH</b>	Whey Proteini Hidrolizatu
<b>WPI</b>	Whey Proteini İzolatu
<b>ACE</b>	Anjiyotensin-I-Dönüştürücü Enzim
<b>BSA</b>	Bovin Serum Albumin
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>USP</b>	Uzun Süreli Potensiyasyon (Uzun Süreli Baskınlık)
<b>MÖD</b>	Medyal Önbeyin Demeti
<b>NMDA</b>	N- Methyl- D- Aspartat
<b>AMPA</b>	2- Amino- 3- Hidroksi- 5- Metil- 4- İzoksazol- Propionik Asit
<b>RAS</b>	Retikuler Aktive Edici Sistem
<b>SOR</b>	Serbest Oksijen Radikalleri
<b>O<sub>2</sub><sup>·-</sup></b>	Süperoksit Radikalleri
<b>OH<sup>·</sup></b>	Hidroksil Radikali
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen Peroksit
<b>LOO<sup>·</sup></b>	Lipit Hidroksil Radikali
<b>O<sub>2</sub></b>	Moleküler Oksijen
<b>L<sup>·</sup></b>	Lipit Radikali

<b>LH</b>	Yağ Asiti
<b>MDA</b>	Melon Dialdehit
<b>HNE</b>	4- Hidroksi- Nonenol
<b>TBARS</b>	Thio Barbituric Acid
<b>SOD</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>GSH</b>	Glutasyon
<b>GSH- Px</b>	Glutasyon Peroksidaz
<b>GSSG</b>	Okside Glutasyon
<b>EMR</b>	Elektron Paramagnetik Rezonans Spektroskopisi
<b>8- OHdG</b>	8- Hidroksi- 2'- Deoksiguanin
<b>TOS</b>	Total Oksidan Seviye
<b>TAS</b>	Total Antioksidan Seviye
<b>OSİ</b>	Oksidatif Stres İndeksi
<b>LGS</b>	Labirente Geçirilen Süre
<b>CGS</b>	Cevap Gecikme Süresi
<b>KDBH</b>	Kısa Dönem Bellek Hatası
<b>UDBH</b>	Uzun Süreli Bellek Hatası
<b>ABTS</b>	3-Etil-Benzotiazolin-6-Sulfonat
<b>WL</b>	Whey- Lösin Grubu
<b>cAMP</b>	Siklik Adenozin Mono Fosfat

## ŞEKİLLER

Şekil 1.1. USP' nin hücrel ve moleküler mekanizması.....	11
Şekil 1.2. Hipokampusun Yapısı.....	16
Şekil 1.3. Oksidatif fosforilasyonda SOR oluşumu .....	26
Şekil 1.4. Oksidatif denge.....	31
Şekil 2.1. Işın kollu labirent.....	34
Şekil 2.2. Işın kollu labirentin uygulandığı odanın görünümü.....	35
Şekil 2.3. Sakrifiye edilen sıçanlardan kan örneklerinin alınması.....	37
Şekil 2.4. Santrifüj işlemi sonrası serumların ependorf tüplere yerleştirilmesi.....	38
Şekil 3.1. Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen LGS değerleri ortalamalarının grup içi günler arası karşılaştırma grafiği.....	42
Şekil 3.2. Kontrol, sham ve whey grubunun test fazında elde edilen LGS değeri ortalamalarının karşılaştırma grafiği.....	43
Şekil 3.3. Kontrol, sham ve whey grubunun test fazında elde edilen CGS değeri ortalamalarının karşılaştırma grafiği.....	45
Şekil 3.4. Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen UDBH değerleri ortalamalarının grup içi günler arası karşılaştırma grafiği.....	48
Şekil 3.5. Kontrol, sham ve whey grubunun test fazı denemesinde elde edilen UDBH değeri ortalamalarının karşılaştırma grafiği.....	49

## TABLÖLAR

Tablo 1.1. Piyasadaki protein tozu kaynaklarının etkinliklerinin karşılaştırılması...	21
Tablo 3.1. Kontrol, sham ve whey grubunun eğitim aşamasında elde edilen LGS değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının gruplar arası karşılaştırılması.....	41
Tablo 3.2 Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen inimum, maksimum ve medyan (ortanca) CGS değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	44
Tablo 3.3. Kontrol, sham ve whey grubunun eğitim aşamasında elde edilen minimum, maksimum ve medyan (ortanca) KDBH değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	46
Tablo 3.4. Kontrol, sham ve whey grubunun test aşamasında elde edilen minimum, maksimum ve medyan (ortanca) KDBH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.	47
Tablo 3.5 Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen UDBH değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının gruplar arası karşılaştırılması.....	47
Tablo 3.6. Oksidatif stres indeksinin gruplar arası karşılaştırılması.....	50

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Öğrenme ve Bellek

### 1.1.1. Öğrenme

Öğrenme; davranışların tekrar, yaşantı ve eğitim süreçleri gibi deneyimlerle nispeten kalıcı olarak değiştirilebilmesi yeteneği olarak tanımlanmıştır (Ganong, 2018). Bilişsel kurama göre öğrenme; bilginin örgütlenmesi, anlamlandırılması, şekil ile zemin arasındaki ilişkinin fark edilmesi, olayların algılanması ve yorumlanması olarak tanımlanır. Nörofizyolojik olarak ise öğrenme olgusu, davranışlarda ve bilişsel fonksiyonlarda yaşanan etkileşimlerin santral sinir sisteminde (SSS) meydana getirdiği nöron temelli değişimler açısından ele alınmaktadır (Şişman, 2014).

Nörofizyolojik olarak öğrenme, organizma üzerinde birkaç düzeyde araştırılmaktadır. Bu hiyerarşinin en altında moleküler düzeyde nörotransmitter maddeler ve reseptör aktiviteleri ile hücre içi reaksiyon süreçleri bulunmaktadır. Hücresel düzeyde nöronların; bağlantı ve devre düzeyinde ise nöral devrelerin aktiviteleri ele alınmaktadır. Organ düzeyinde SSS organlarının algılama, değerlendirme, cevap oluşturma gibi görevleri; global düzeyde ise bu organların aralarındaki sinirsel iletişimlerini değerlendirilerek öğrenme olgusu anlaşılmasına çalışılmaktadır (Cüceloğlu, 2007).

### 1.1.2. Öğrenme Tipleri

Öğrenme; farklı yönleri göz önünde bulundurularak değişik biçimlerde sınıflandırılabilir. Fizyolojik açıdan öğrenme, organizmanın yeni bilgiyi kendi refleksleri ya da önceki deneyimleriyle ilişkilendirip ilişkilendirmemesine göre ikiye ayrılarak incelenmektedir (Ganong, 2018):

#### 1. Nonasosiyatif Öğrenme

a) Alışma (Habitüasyon)

b) Duyarlılaşıma (Sensitizasyon)

#### 2. Asosiyatif Öğrenme

a) Klasik (Tepkisel) Koşullanma

b) Operan (Edimsel) Koşullanma

**Non-Asosiyatif Öğrenme:** Yalnızca tek bir uyarının sürekli yinelenmesi ile ortaya çıkan basit bir öğrenme biçimidir. Organizmada yol açtığı etkiye göre alışma ve duyarlılaşma olmak üzere iki türdür (Barret ve ark., 2012).

**a) Alışma (Habitüasyon):** Başlangıçta organizmada reaksiyona yol açan tek bir uyarının tekrarlandığında giderek daha az tepkiye yol açması durumudur (Korn ve Faber, 1991). Gök gürültüsünün yol açtığı korku tepkisinin aynı gök gürültüsü uyarısı ile giderek azalması bu tip öğrenmeye bir örnektir (Bacanlı, 2015).

**b) Duyarlılaşıma (Sensitizasyon):** Yinelenen bir uyarının organizma açısından hoş ya da nahoş olarak değerlendirilen başka bir uyarı ile birlikte verilmesiyle daha büyük tepkilere yol açması durumudur (Marinesco ve Carew, 2002). Şiddetli bir gök gürültüsü ile aşırı derecede korkan bir kişinin sonrasında daha düşük şiddetli bir gök gürültüsü sesinde dahi normalden fazla tepki göstermesi bu tip bir öğrenmedir (Bacanlı, 2015).

**Asosiyatif Öğrenme:** Organizma açısından başlangıçta nötr olan bir uyarının başka bir uyarıya veya önceki tecrübelerle ilişkilendirildiği öğrenme biçimidir. Klasik ve operan koşullanma asosiyatif öğrenmenin iki temel biçimidir (Ganong, 2018).

**a) Klasik (Tepkisel) Koşullanma:** Başlangıçta herhangi bir etkiye yol açmayan ya da çok hafif bir etki oluşturan bir uyarının organizmada doğal bir tepkiye yol açan doğal bir uyarıyla eşleşmesi sonucunda tek başına verildiğinde aynı tepkiyi oluşturması şeklinde gerçekleşen bir öğrenmedir (Koç, 2014). İlk defa Ivan Pavlov tarafından ortaya konulmuştur (Elden, 2003). Pavlov' un deneyinde köpeklere sunulan et (koşulsuz uyarı), doğal olarak salya tepkisine yol açmıştır (koşulsuz tepki). Ancak zil sesi (nötr uyarı), başlangıçta aynı tepkiye neden olmamıştır. Köpeğe her et verildiğinde zil çalınması, birkaç tekrardan sonra zil sesinin et uyarısıyla eşleşmesine yol açmıştır. Sonrasında et verilmediği halde zilin çalınmasının köpekte salya artışına (koşullu tepki) yol açtığı görülmüştür. Kısacası nötr bir uyarı olan zil sesi koşullu bir uyarıya dönüşerek organizmada koşullu bir tepki oluşmasına sebep olmuştur (Omrod, 2013). Klasik koşullanmanın en önemli özelliği uyarının tepkiden önce gerçekleştirilmiş olmasıdır. Organizma pasiftir, öğrenme etkinliği esnasında amaçlı ve bilinçli değildir (Bacanlı, 2015). Tepkinin gözlenebilmesi için uyarının verilmesi zorunludur. Hayvanların öğrenmesinde etkili bir yaklaşım olan klasik koşullanma, insanlarda da basit ve duyuşsal davranışların öğretilmesi ve açıklanabilmesi için önemlidir (Şişman, 2014).

**b) Operan (Edimsel) Koşullanma:** Organizmanın gerçekleştirdiği herhangi bir davranışın sonucunda ortaya çıkan ödül veya ceza gibi bir uyarıcının davranışı kontrol etmesi ile gerçekleştirilen bir öğrenme türüdür (Brembs, 2003). İlk defa Skinner tarafından tanımlanmıştır. Skinner Kutusu olarak adlandırılan bir deney düzeneğinde hayvan, kutu içinde yer alan bir pedala bastığında yiyecek ödüllendirilmiş, hayvanın başlangıçta rastgele gerçekleştirdiği bu davranış, ödülün pekiştirici etkisi göstermesiyle zamanla artış göstermiştir (Koç, 2014).

Operan koşullanmada klasik koşullanmadan farklı olarak tepki uyarıdan önce gelmektedir. Öğrenme üzerinde çevrenin etkisi çok daha fazladır. Organizma bilinçli

olarak bir ihtiyacını gidermeyi ya da çevresini kontrol edebilmeyi amaçlamaktadır (Bacanlı, 2015).

### **1.1.3. Bellek**

Fizyolojik olarak bellek, önceki nöronların etkinlikleri ile beyinde ortaya çıkan sinaptik duyarlılaşmaların değiştirilmesi sonucu anıların yeni sinir yollarında depolanması olarak tanımlanabilmektedir (Squire, 2004). Düşük organizasyonlu canlılarda yapılan bellek deneyleri, sinir sisteminin neredeyse tüm seviyelerinde bellek dizininin oluşturulabildiğini göstermektedir. Tekrarlayan davranışsal etkinliklerle spinal reflekslerin bile az da olsa değişebildiği saptanmıştır (Guyton ve Hall, 2017).

Öğrenme beyinin yeni bir bilgiyi kazanması, bellek ise bilginin depolanmasıdır. Öğrenme tecrübelerini biriktirme, depolama ve kullanma konusunda beyinin kapasitesini ifade eden bellek, farklı yönleriyle sınıflandırılabilir (Berktas ve ark., 2017). Zamansal olarak bellek kısa, orta ve uzun süreli olmak üzere üç kısımdır. İçerik olarak episodik (olay) ve semantik (bilgi) belleği, bilginin nörolojik olarak işlenmesi açısından da transfer, depolama ve hatırlama belleği olarak sınıflandırılabilir (Omrod, 2013).

#### **1.1.3.1. Bellek Tipleri**

Duyusal girdiler (koku hariç), limbik sistemin bir ögesi olan talamus üzerinden beyin korteksinin ilgili alanına yönlendirilir. Talamus; bilginin gücünü, organizma için önemini, geçmiş deneyimler ile bağlantısını belirleyerek işe yaramayan bilgileri işlemci sisteminden ayıklar (Duman, 2015). Anlamsal ve duyuşal filtreleme sayesinde bilinç daha önemli ve anlamlı bilgilere yönlendirilir. Bu mekanizma,

gürültülü bir ortamda ders çalışma veya kitap okuma gibi zihinsel işlem gerektiren aktiviteleri gerçekleştirebilmeyi sağlamaktadır. Duyusal belleğe birçok bilgi sadece uğrayıp giderken dikkat ve algılama süreçlerinden geçirilen anlamlı bilgiler kısa süreli belleğe aktarılır (Schunk, 2014).

**Kısa Süreli Bellek:** Bilginin birkaç saniye ile birkaç dakika arasında akılda tutulabilmesini sağlayan bellek türüdür. Acil bellek ve çalışan (işleyen) bellekten oluşmaktadır. Acil bellek bilinçli ya da bilinç dışı olarak çalışmaktadır. Bilginin 30 saniye gibi çok kısa bir süre tutulduğu bu belleğin bilgiyi saklama kapasitesi sınırlıdır (Di Vesta, 1987). Çalışan bellek ise ikinci kısa dönem bellektir ve bilinçaltından çok bilinçli işlemleri gerçekleştirir. Çalışan belleğin kapasitesi yaşa göre değişebilmekle birlikte sınırlıdır. Kısa süreliğine bile olsa bilgiyi depolama ve zihinsel işlemleri gerçekleştirme işlevlerini yerine getirir. Duyusal kayıttaki çizgi, köşe, ses halindeki imgeler işleyen bellekte geometrik şekiller, kelimeler, rakamlar gibi anlamlı bilgi formlarına dönüştürülür (Omrod, 2013).

Kısa süreli belleğin kapasitesinin sınırlılığı nedeniyle uzun süreli bellekte depolanmayan bilgiler yeni gelen bilgilerin zorlamasıyla kaybolur. Ancak sürekli tekrar veya gruplama gibi yöntemlerle bilgi kısa süreli bellekte 20-30 saniyelik normal süresinin üzerinde tutulabilmektedir. Örneğin 5-6-5-7-0-5-9 şeklindeki bir telefon numarası 7 birimlik bilgi içermektedir. Bu numara 565 70 59 şeklinde gruplandığında 3 birime indirilmiş olur ve kısa dönem bellekte tutulması kolaylaştırılmış olur (Miller, 1956). Fizyolojik açıdan kısa dönem belleğin tüm bu işlevlerinin yansıyan devrelerde art arda tekrarlanan sinyallerle, ya da presinaptik kolaylaştırma veya engellemelerle gerçekleştirildiği düşünülmektedir (Squire, 2014).

**Orta Süreli Bellek:** Dakikalar ve haftalar arasında bir bilginin depolanmasının gerçekleştirildiği bellek türüdür. Kısa dönem bellekteki veriler, sinapslarda ortaya çıkan kimyasal ve fiziksel değişimlerle alışma ve duyarlılaşmanın gerçekleşmesi sonucu sönebilme veya uzun süreli belleğe aktarılabilir (Guyton ve Hall, 2017).

Orta süreli bellekte ortaya çıkan alışma ve duyarlılaşmanın moleküler temeli, Kandel ve arkadaşlarının Aplizya türü bir salyangoz üzerinde gösterdikleri birkaç dakikadan 3 haftaya kadar sürebilen sinaptik bellek düzeneği referans alınarak açıklanabilmektedir (Guyton ve Hall, 2017). Alışma, presinaptik bir nöronda, uyarının düzenli olarak tekrarlanması ile kalsiyum kanallarının giderek artan oranda kapanması ve buna bağlı olarak salgılanan nörotransmitter madde miktarının azalması sonucu postsinaptik nöronun daha az uyarılması temeline dayanmaktadır (Kandel ve Squire, 2000). Duyarlılaşmada ise presinaptik ve postsinaptik nöronun haricinde bir de kolaylaştırıcı bir nöron aktivite göstermektedir. Bu nöron, presinaptik nöronun akson ucuna bağlanan ve serotonin serbestleyen bir sinir hücresidir. Ağrılı bir uyarının etkisiyle kolaylaştırılmış nöronun akson ucundan salınan serotonin, presinaptik duyu sonlanmanın ucundaki serotonin reseptörlerine bağlanır ve zarın iç yüzeyinde bulunan adenilat siklaz enziminin aktivitesi ile siklik adenzin monofosfat (cAMP) oluşturulur. cAMP' nin etkinleştirdiği bir protein kinaz, presinaptik nöron zarındaki potasyum kanallarını fosforilleyerek geçirgenliğini engeller ve nöronun depolarizasyon süresini uzatır (Siegelbaum ve ark., 1982). Uzayan aksiyon potansiyeli, daha fazla  $Ca^{+2}$  kanalı açılması, daha çok nörotransmitter serbestlenmesi ve artan postsinaptik aktiviteyi netice verir. Bu durum dakikalar ile birkaç hafta arasında değişkenlik gösterebilir. Bu şekilde ortaya çıkan bellek izleri yalnızca presinaptik aktivitenin artışını değil, aynı zamanda postsinaptik nöron zarındaki kalıcı değişiklikleri de içermektedir (Guyton ve Hall, 2017).

**Uzun Süreli Bellek:** Kısa süreli bellekte tekrar edilen ve kodlanan bilgi, kapasitesi sınırsız uzun süreli belleğe aktarılmaktadır. Uzun dönem belleğe aktarılan bilgiler birkaç dakika ile tüm bir yaşam arasında değişebilen uzun zaman boyunca saklanabilmektedir (Korkmaz ve Mahiroğlu, 2007). İyi öğrenilmiş bilgilerin unutmaya karşı dayanıklılığı yüksektir. Yalnız iyi şekilde kodlanmadığında veya uygun bir yere yerleştirilemediğinde bilginin geri getirilerek hatırlanmasında zorluklar yaşanabilmektedir (Subaşı, 1999). Bilginin anlamlı ve anlaşılabilir olması uzun süreli belleğe aktarılması için önemli kriterdir. Çalışan bellekten uzun süreli belleğe bilgi aktarımında hipokampusun rolü bulunmaktadır. Hipokampus bilgiyi kodlayıp beyindeki uzun süreli bellek bölümlerine gönderir ve bilginin

depolanmasını sağlar. Hipokampusları çıkarılan bireylerin ileriye dönük bellek oluşumunu gerçekleştiremedikleri görülmüştür (Songur ve ark., 2001).

Uzun süreli bellek neokorteksin işlevlerini gerektirir ve bilginin depolanması, geri çağırılmasını içerir (Açıkgöz ve Madi, 1997). Uzun süreli bellekle olaylardan anlam çıkarılabilir, sebep sonuç ilişkileri ve olgular anlaşılabilir, geleceğe dair gelişmeler öngörülebilir ve düşünceler şekillendirebilir. Her beyin kendine özgüdür. Bu nedenle üstün ve özgün tasarımcılığı ile farklı beyinler aynı bilgiyi farklı yorumlayabilmektedir (Engin ve ark., 2008).

Uzun süreli bellek kendi içinde deklaratif (explisit, açık) ve deklaratif olmayan (implisit, örtük) bellek olarak iki alt başlığa ayrılabilir (Berктаş ve ark., 2017). Deklaratif bellek; bilinç ve uyanıklık gerektiren, olayların ve olguların hipokampus etkinliği ile medyal temporal lop, prefrontal lop gibi neokorteks alanlarında depolanmasına dayalıdır. Episodik (anısal) bellek ile yaşanan olaylar ve anılar, semantik (anlamsal) bellek ile uzmanlık bilgileri, kavramlar, genel kültür bilgileri, ilkeler deklaratif olarak depolanabilmektedir (Schunk, 2014). Deklaratif olmayan bellek ise uyanıklığı içermez ve klasik koşullanmalar, beceri ve alışkanlıklar, alışma ve duyarlılaşma gibi özellikle davranışçı kuramların üzerinde yoğunlaştığı bilinç gerektirmeyen performansları içerir. Bu bilgilerin depolanması çoğu zaman hipokampusta işlenmeyi gerektirmez. Buna karşın bisiklet sürme, araba kullanma, dans etme gibi etkinlikler tamamen öğrenilinceye kadar deklaratif bellek işlevlerini gerektirirken daha sonra deklaratif olmayan belleğe aktarılarak otomatikleşir (Engin ve ark., 2008; Bayrak, 2008).

Deklaratif olmayan bellek tek bir beyin sistemine bağlı değildir. İşlemsel bellek kapsamındaki beceri ve alışkanlıklar bazal gangliyonlar, serebellum ve striatum etkinlikleri ile gerçekleştirilmektedir. Basit klasik koşullanmalar amigdala ve serebellum aktivitelerini içerebilmektedir. Örneğin korku koşullanmalarında veya mide bulantısı ve kusma ile sonuçlanan bir yeme olayında yenilen besine karşı oluşturulan tat koşullanmasında amigdala ve limbik sistem etkinlikleri görülürken,

zil sesi ve göze hava üflenmesi ile eşleştirilen göz kırpma koşullanmasında beyincik aktiviteleri gerekmektedir (Alicı, 2000; Guyton ve Hall, 2017). Duygusal öğrenmelerin merkezi konumundaki amigdala, dekleratif olmayan öğrenmelerin yanı sıra dekleratif bellek oluşumunda da etkindir. Daha önce görülmüş sözcüklerin hatırlanması ya da gizil öğrenme gibi tohumlama olarak nitelendirilen zihinsel aktivitelerde neokorteks işlevleri görülebilmektedir (Duman, 2015; Ganong, 2018).

Bilginin uzun süreli belleğe aktarımı, beyindeki sinaptik yapılarda birtakım değişiklikleri gerektirmektedir. Oluşan en önemli fiziksel değişimler presinaptik sonlanma sayısının artması, nörotransmitter vezikül sayısının ve serbestlenme bölgesinin artması, dentrit dikenlerindeki dallanma sayısının artması ve sinyal iletiminin güçlenmesini sağlayacak yapısal değişimlerdir (Guyton ve Hall, 2017).

#### **1.1.4. Sinaptik Plastisite ve Öğrenmede Nöral Devrelerin Etkinliği**

Sinir sistemine ait nöronlarda, her ne kadar hipokampus bölgesindeki bazı nöronların yenilenebildiğine dair yeni bulgular elde edilmiş olsa da, doğumdan sonra sayısal bir artış gözlenmemektedir (Duman, 2015). Vücudu iç ve dış ortam değişimlerine hazırlayan sinir sisteminin modifiye edilebilme yeteneği sinaps değişkenliğine (sinaptik plastisite) bağlıdır (Demirsoy, 1999). Beyindeki sinapsların sayısı artıp azalabilir, var olan sinapslar yıkılıp yerine yenileri kurulabilir. SSS' de sinir dokusu hasar görmüş, sinir yolları kesilmiş, yarananma ve travma ile sinapsları yok olmuş yetişkinlerde bile sinapsların yeniden kurulabildiği gözlenmiştir (Noyan, 2000).

Sinaptik plastisite akson veya dentrit büyümesi ile gerçekleşmektedir. Bu konuda Greenogh ve arkadaşlarının (1976) gerçekleştirdiği bir çalışma zenginleştirilmiş öğrenme koşullarında barındırılan hayvanların beyin nöronlarındaki dentritlerin sayısının ve dallanmalarının artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Globus (1973) gibi birçok bilim insanının araştırmaları bu dentritler boyunca yine zengin

koşullarda daha fazla sinaptik bağlantının kurulduğunu deneysel olarak göstermiştir. Ayrıca diğ er bir çalışmada da postsinaptik nöronun reseptör bölgesinin zamanla kalınlaştığı saptanmıştır (Greenough ve Volkmar, 1973).

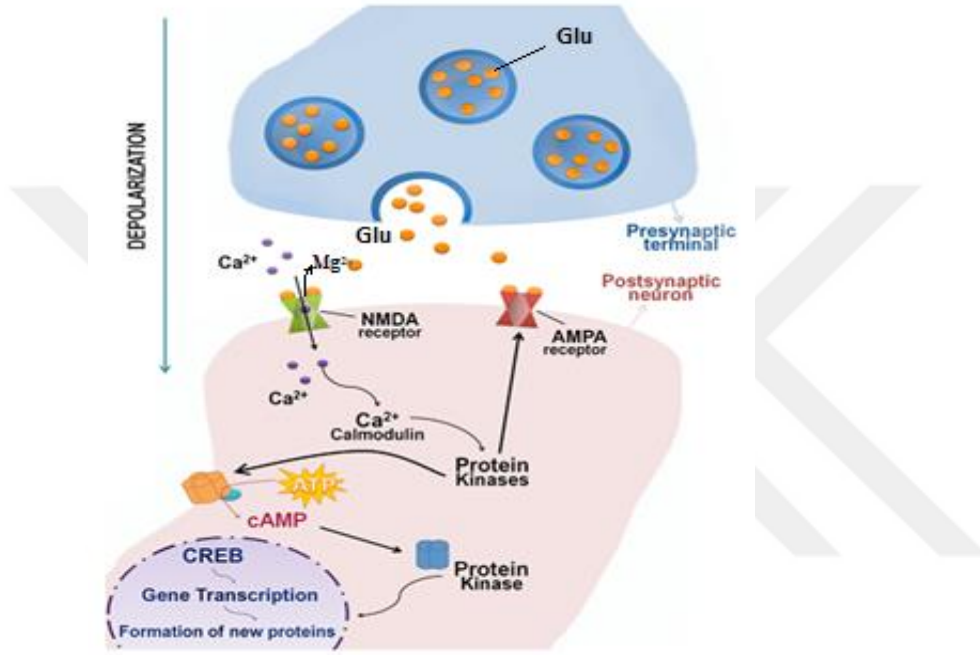
İnsanda hem fetal dönemde, hem de doğumdan sonraki ilk gelişim çağlarında beyindeki dentritlerin gelişimi ve sayısal artışı çok hızlı gerçekleşmektedir (Demirsoy, 2000). Yeni sinaps noktaları hızlı bir şekilde çoğalırken bazı bağlantıların ise kaybolduğu gözlenmektedir (Turhan ve Özbay, 2016). Sinaptik plastisite için gerekli olan akson uzaması ve dentrit büyümesi, uygun bir nöral zemine ve büyüme faktörlerine gereksinim duymaktadır. Glia hücrelerinin laminin salgılayarak büyüme için zemin görevi yaptığı düşünülmektedir. Embriyonun beyin gelişiminde hücrelerin adhezyonla birbirine tutunmasını sağlayan özgül membran molekülleri, uzayan sinir uçlarını hedef nöronlara götüren yol göstericilerdir. Glikoprotein özellikli bu moleküllerin yetişkin bireylerde de yenilenen nöron uçlarında yönlendirici olduğu düşünülmektedir (Noyan, 2000).

Öğrenilen bir bilginin SSS' de depolanması sinaptik devrelerde seçici direnç ve nöronların birlikte ateşlenmesi temeline dayanmaktadır. Bir nöronun ateşlenmesi birden fazla nörondan gelen uyarıcı ve durdurucu sinyallerin net etkisi ile belirlenmektedir. Presinaptik bir A nöronundan postsinaptik bir B nöronuna giden sinyallerin net etkisi en az eşik değerinde bir potansiyel fark değişimi oluşturduğunda ateşleme frekansına ulaşılabilir (Demirsoy, 2000). Birlikte ateşleme gerçekleştiğinde ise ateşlemeye katılan ardışık iki nöron arasında sinaps oluşumu kolaylaştırılmakta ve uzun süreli potansiyalizasyon (USP) sağlanabilmektedir (Bliss ve Collingridge, 1993). Ateşleme aşamasında sinyal iletimindeki başarısızlıklar, nöronlar arasındaki bağlantıların gittikçe zayıflamasına ve seçici olarak ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Bu durum da USP' nin tersi olan uzun süreli depresyon (USD) olarak tanımlanmaktadır (Artola ve Singer, 1993). Doğumdan sonra hızlı bir şekilde kurulan sinapsların uyarılma gerçekleşmediğinde nöron budanması ile sonuçlanması bundan kaynaklanmaktadır (Açıkgöz ve Madi, 1997).

Öğrenmenin beyindeki sinaptik bağlantıların aktiviteleri ile gerçekleştiğini savunan teorik yaklaşımlar, birçok bilim insanı tarafından deneysel araştırmalarda gerçek nöronlar üzerinde denenmiştir. USP ile ilgili gerçekleştirilen ilk çalışmalar Terje Lomo ve arkadaşları tarafından (1966), tavşanların hipokampusundaki postsinaptik nöronlarda gerçekleştirilmiştir. Lomo' nun çalışmasında presinaptik bir nöronun uyarılmasına paralel bir biçimde postsinaptik nöronda da oluşan tepkinin artış gösterdiği bulunmuştur. Ancak çalışmada daha dikkat çekici bir sonuç ise, saniyede 100 stimülasyon gibi yüksek bir uyarı verilmesinin ardından postsinaptik nöronda duyarlılaşmanın arttığı, normal ölçüdeki elektriksel stimülasyonlara da güçlü tepkilerin oluştuğu gözlenmiştir (Alıcı, 2000).

Son yıllarda sinaptik plastisitenin nörofizyolojik mekanizması ve USP oluşumuna ilişkin çalışmalar, presinaptik nörondan salgılanan glutamat nörotransmitteri tarafından uyarılan postsinaptik nörondaki N-methyl-D-aspartat (NMDA) ve 2-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazol-Propionik Asit (AMPA) reseptörleri etkinliği üzerinde yoğunlaşmıştır (Malinow ve Malenka, 2002). Araştırmalarda deneysel olarak NMDA reseptörlerinin bloke edilmesinin sinaptik plastisiteyi ve hayvanların öğrenme performanslarını azalttığı görülmüştür. Korku koşullanması oluşturulan hayvanların ilgili nöral devrelerinde AMPA reseptörlerinin sayıca artış gösterdiği gözlenmiştir. Postsinaptik nörondaki reseptör aktivitesinin ana mekanizması şu şekildedir: Normal stimülasyonda glutamat AMPA reseptörünü uyararak  $Na^+$  kanallarının açılmasını ve depolarizasyonu sağlamaktadır. NMDA reseptörleri  $Mg^{+2}$  iyonları ile kapatılmış olduğundan bu iyon kanalının uyarılması için güçlü bir glutamat salgısı gerekmektedir. Yüksek frekanslı stimülasyonda glutamatın yoğun bir şekilde AMPA reseptörlerine bağlanması NMDA reseptörlerindeki  $Mg^{+2}$  un itilmesine, iyon kanallarının açılmasına ve  $Ca^{+2}$  un hücre içine girmesine, aynı zamanda  $Na^+$  kanallarından daha fazla sodyumun hücre içine akmasına yol açar. Yoğun kalsiyum girişiyle aktifleşen kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinaz proteinleri, hücre zarındaki AMPA reseptörlerinin artışını sağlamaktadır (Rozisky ve ark., 2015). Böylelikle postsinaptik nöronun zarındaki duyarlılaşma artışı ile tüm bu tepkilerin daha kolay gerçekleşebilmesi mümkün olabilmektedir. Bunun yanında protein kinazlar, yeni glutamat reseptörlerinin transkripsiyonuna,

translasyonuna ve eklenmesine yol açan çok sayıda nöronal sinyalleşme yolunu modüle eder (Pang ve ark., 2010). Uzun vadeli bir mekanizmada kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinaz proteinleri, gen transkripsiyonuna ve yeni proteinlerin oluşumuna aracılık eden transkripsiyon faktörünü (CREB) aktive eder (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. USP' nin hücrel ve moleküler mekanizması (Rozisky ve ark., 2015).

Sinaptik bağlantılarda gözlenen USP' nin yalnızca postsinaptik nörondaki değişimlerden kaynaklanmadığı, postsinaptik nörondan ters yönlü salgılanan Nitrik oksit gibi transmitterlerin presinaptik nörona bağlanarak gösterdiği etkinliklerle USP' ye önemli katkılarda bulunduğu tespit edilmiştir. Çünkü Nitrik oksitin bazı enzimler tarafından metabolize edilmesi sonucunda hipokampusta uzun süreli bellek oluşumunun olumsuz etkilendiği, ayrıca bu durumun canlı hayvanların öğrenme performansını azalttığı rapor edilmiştir (Fin ve ark., 1995).

Öğrenmenin nörofizyolojisi üzerinde yürütülen deneysel çalışmalarla ortaya konulmuş bu mekanizmalar; sinaptik plastisitenin, bilginin bellekte depolanmasının

bir modelini oluşturmaktadır. Ancak moleküler ve hücresele düzeyde ilerleyen ve USP başlığı altında toplanan çalışmaların çok azı öğrenme davranışlarıyla ilişkilendirilmiş ve ölçülmüştür. Bu nedenle, bu mekanizmaların öğrenme ve belleğin temelini oluşturduğunun daha kesin bir şekilde söylenebilmesi davranışçı sinir bilimsel çalışmaların sayısındaki artışla mümkün olabilecektir (Alıcı, 2000).

### 1.1.5. Pekiştirmenin Nörofizyolojisi ve Öğrenme Üzerindeki Etkisi

Bellek araştırmaları; bir bilginin zihinde çok defa art arda tekrarlanması ile kısa dönem bellekten uzun dönem belleğe aktarımıyla birlikte pekiştirme sürecinin de hızlanıp güçlendiğini ortaya koymuştur (Keleş ve Çepni, 2006). Beyinin karşılaştığı yeni bir bilgiyi dikkat, karşılaştırma ve şifreleme süreçlerinden geçirdikten sonra yinelenmesi ve içselleştirmesi ile duyuşal girdiler ve deneyimler bellekte daha kalıcı ve yerleşik biçime dönüştürülmektedir (Özden, 2005). Bu durum, yüzeysel olarak öğrenilen çok sayıdaki bilgiye kıyasla, derinlemesine çalışılan az sayıdaki bilginin daha kolay anımsanabilmesini açıklamaktadır. Ayrıca, zihnin yorgun olmasına göre, uyanıklık düzeyinin yüksek olması durumunda, bellekteki pekiştirme süreçlerinin çok daha etkili olmasını da açıklamaktadır. Beyinin uyanıklığının sağlanması ve öğrenmeye hazır bulunmasında talamusun ve beyin sapında bulunan Retikuler Aktive Edici Sistemin (RAS) etkinliği bulunmaktadır (Guyton ve Hall, 2017).

Öğrenme olayı üzerinde Skinner'ın deneyleri ile birlikte ortaya çıkan operan (edimsel) koşullanma çalışmalarında ayırt edici uyanlar, davranışlar ve bu davranışların sonuçlarına (pekiştireç) dikkat çekilmiştir. Operan koşullanmalarda öğrenme; davranışın sonucunda ödül veya ceza olarak ortaya çıkan, organizmada tatmin, ödüllendirilme, haz duyma, hoşlanma, sevme ya da acı, üzüntü, cezalandırılma duygusu gibi edimlere yol açan olumlu ya da olumsuz pekiştireçler ile gerçekleşmektedir (Özden, 2005). Hayvanlarla gerçekleştirilen deneyler, organizmada ödül veya ceza algısının oluşmaması durumunda duyuşal deneyimlerin

belleğe aktarımı ve hatırlanmasında güçlükler yaşandığını göstermiştir. Bir hayvanda ödül veya ceza duygusuna neden olan duyuşal bilgiler için güçlü bellek izleri oluşturulurken sıradan duyuşal uyarılar karşısında tam bir alışma geliştirilmektedir (Guyton ve Hall, 2017).

Operan koşullanmaların nörofizyolojik temelleri üzerinde gerçekleştirilen en önemli çalışmalardan biri sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen intrakraniyal kendini uyarma deneyidir. Sıçanlarda uygulanan bu deneyde, hipotalamus lateral bölgesindeki mediyal ön beyin demeti (MÖD) üzerine bir elektrot yerleştirilmiş, bu elektrot elektrik akım devresini açmak için bir pedala bağlanmıştır. Hayvanın pedala basması sağlanınca, MÖD' e elektrik akımı verilmiş ve ödüllendirme sistemi uyarılmıştır (Noyan, 2000). Ödüllendirme sisteminin uyarılması, istenen davranışın kuvvetlendirilmesinde bir pekiştireç görevi üstlenmiştir. Hayvan bu durumdan öylesine haz duymuştur ki, durmadan pedala basmak istemiş ve yeme-içme gibi en önemli yaşamsal fonksiyonları dahi terk etme pahasına, saatte iki bin kez olmak üzere güçsüz düşüp tükeninceye kadar bu işleme devam etmiştir (Alıcı, 2000). İntrakraniyal kendini uyarma olarak tanımlanan bu olayda görev alan MÖD sistemi, üst orta beyin bölgesini, hipotalamusu ve limbik sistemi birbirine bağlayan ve ön beyinin (telensefalon) bazı alanlarına uzanan dopamin projeksiyonlarını içeren bir sistemdir. Bu sisteme ait nöronların gövdeleri ventral tegmental alan ve substantia nigra denilen iki çekirdekte yoğunlaşmıştır (Kornetsky, 1979).

Beyinde ödül ve ceza mekanizmasının işletilmesinde en önemli rolü limbik sistem üstlenmiştir. Duygusal beyin olarak da nitelendirilen limbik sistem; neokorteksin altında halkasal olarak yer alan, başta hipotalamus olmak üzere amigdala, hipokampus ve septal çekirdekler gibi derin korteks yapılarından oluşan beyin bölümüdür (Noyan, 2000). Limbik sistem; homeostatik düzenlemeler, vejetatif işlevler dışında türe özgü içgüdüsel davranışlar, kızgınlık, heyecan ve kendini savunma gibi organizmanın hayatta kalması ile ilgili temel fizyolojik dürtüleri; eşeşsel yönelim, eş bulma, çiftleşme ve yavru bakımı gibi neslin devamı için gerekli seksüel davranışları; benlik ve ait olma duygusu, davranışın şekillendirilmesi ve yeni

davranışların öğrenilmesinde önemli bir yeri olan motivasyon, ödüllendirilme, pekiştirme gibi duygusal işlevleri yerine getirmektedir (Özden, 2005).

Limbik sistem, neokorteks ve beyin sapı ile iletişim halindedir. Bu iletişimin temelini MÖD ve RAS' la birlikte hipotalamus, talamus ve komşu bazal beyin bölgeleri arasında uzanan sinir yolları oluşturmaktadır (Ganong, 2018). Monoaminerjik (Dopamin, serotonin, noradrenalin) sinir yolaklarından oluşan bu bağlantıların davranış üzerindeki etkisi büyüktür. Noradrenerjik nöron sistemi insan ve hayvanlarda ödüllendirilme duygusu, davranışın pekiştirilmesi, memnuniyet duygusunun oluşumu, ruhsal durumun düzenlenmesi, uyku ve uyanıklık, rüya görme işlevlerinde görev alır. Dopaminerjik sinir yolakları heyecanla ilgili düzenlemelerde aktiftir. Serotonerjik sistem ise vücut ısısı düzenlemesi, duyuların alınmasında görev almaktadır. Monoaminerjik sistemler ödül-ceza mekanizmalarının işletilmesinde etkilidir. İnsanda ortaya çıkan şizofreni ve ruhsal bozuklukların çoğu limbik sistem ile ilgilidir ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu monoaminerjik sistem üzerinde etkinlik göstermektedir (Noyan, 2000; Soysal ve Uzbay, 2013).

Limbik sistemin öğrenme ve davranış ile ilişkili iki önemli bileşeni amigdala ve hipokampustur. Limbik sistemin temporal bölgesinde yer alan amigdala, beynin sağ ve sol yarım küresinde iki çekirdek halindedir. Bu çekirdeklerin elektriksel olarak uyarılması hipotalamusa benzer şekilde homeostatik mekanizmaları aktive etmekte, otonomik (çığneme, yutma vb.), somatik (istemsizce başı kaşıma, dönme, yeme vb.) reaksiyonlara neden olmaktadır. Amigdalanın tahribi, temporal korteksten limbik sisteme aktarılan görme, işitme ve somatik duyuların yolunu kesmiş olur ve hayvan dış uyaranları değerlendiremez. Amigdala, kişilik ve sosyal çevrenin gerektirdiği davranışların sergilenmesiyle ilgili bilinç alanı olarak çalışmaktadır. Bu açıdan amigdala, kişinin dünyadaki yerini gördüğü pencere olarak nitelendirilmektedir (Guyton ve Hall, 2018). Amigdalası iki taraflı olarak çıkarılan veya tahrip olan insan ve hayvanlarda Kluver-Bucy sendromu olarak bilinen kişilik ve davranış bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Bu bireylerde aşırı uysallık, yenilip yenilmediğine bakmadan her cismi ağzına götürme, tuvalet alışkanlığı konusunda

utanma duygusunu yitirme, aşırı cinsel istek ve seksüel davranış, aşırı merak, çabuk unutmaya gibi semptomlar gözlenmiştir (Duman, 2015).

### **1.1.6. Hipokampusun Öğrenme Üzerindeki Rolü**

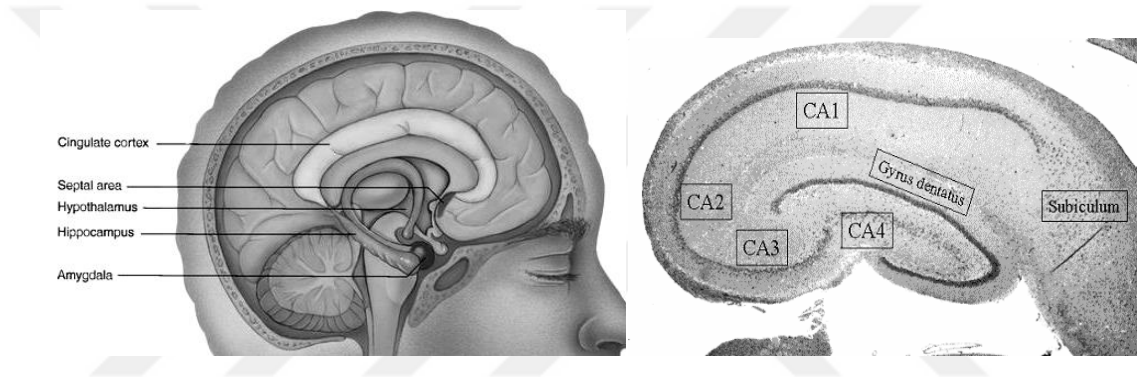
Beyin korteksinin sağ ve sol iki temporal lobunun en iç bölümünde yer alan ve kıvrılıp dış ventrikülün aşağı iç yüzeyine doğru uzanan hipokampus, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe aktarılması, sözel ve simgesel anıların pekiştirilmesi ve öğrenilen yeni bilgilerin kalıcı hale getirilmesinde etkilidir. Elektriksel olarak uyarıldığında epileptik nöbetlere, halusinojen etkilere ve diğer limbik yapılarda olduğu gibi edilgenlik, öfke, aşırı seks dürtüsüne neden olabilmektedir (Noyan, 2000). Cerrahi yöntemle çift taraflı olarak çıkarılması geçmişe yönelik hafızayı bozmamakla birlikte yeni bilgilerin işlenmesini önleyerek uzun süreli bellek oluşturulmasını engellemektedir (İzci ve Erbaş, 2015).

Duyusal deneyimlerin her türlü hipokampusun en azından küçük bir bölümünde aktivasyona yol açmaktadır. Bununla birlikte hipokampus, forniks yolu ile hipotalamus, talamus ve diğer limbik sistem bölümlerine impulslar göndererek, gelen duyuşal sinyallere göre farklı amaçlara yönelik uygun davranışların başlatılmasında görev almaktadır (Guyton ve Hall, 2017).

Hipokampus, korteks ile birlikte deklaratif belleğin önemli bir parçasıdır. Yaşanan yeni deneyimlerin ve olayların niteliklerinin anlaşılmasında, edinilerek biriktirilmesinde önemli yer tutmaktadır (Duman, 2015). Öğrenme gerçekleşirken hipokampusun yapısında yeni nöron ağları ve dentrit proliferasyonları oluştuğu saptanmıştır. Sol hipokampus sözel bilgiler ve dil ile ilgili işlevlerle daha çok ilişkili iken, sağ hipokampus uzamsal yeteneklerle ilişkilidir (Guyton ve Hall, 2017). Ayrıca hipokampusun yer bulma öğrenmesi ile ilgili mekânsal belleğin gelişiminde önemli

rol üstlendiği, çevresel topografyanın bellekte temsil edilen bilişsel bir haritasını oluşturduğu bilinmektedir (Wrighten ve ark., 2009).

Adını denizatına benzeyen görüntüsünden alan hipokampusun dış yüzü koç boynuzunu andırdığı için Cornu Ammonis (CA) olarak isimlendirilmiştir. Bu bölüm CA1, CA2, CA3, CA4 olmak üzere dört alandan oluşmaktadır (Şekil 1.2). Bu alanların hücresel yapıları birbirinden farklılık göstermektedir (İzci ve Erbaş, 2015).



Şekil 1.2. Hipokampusun yapısı (Köksal, 2011).

Subikuluma yakın olan CA1 alanı nöronları uzaysal öğrenmeler ve spasyal bellek gelişimi için gereklidir. Bu bölge CA3 alanı ve entorinal korteksten girdileri alır, işleyerek bilgiler arası uyumsuzluk olup olmadığını değerlendirir ve çıktıları subikulum, prefrontal korteks ve entorinal kortekse gönderir. Referans hafıza için sağlıklı bir CA3 alanı ve CA1-CA3 bağlantısı şarttır. Bu iki hipokampus bölgesindeki hücre sayıları adölesan dönemde önemli miktarda artış göstermekte ve buna bağlı olarak uzaysal bellekte gelişim görülmektedir (Songur ve ark., 2001).

## 1.2. Whey Proteinleri

Sütün modifiye işlemleriyle peynire dönüştürülmesi sırasında ayrılan ve önceden bir atık olarak görülmekte olan peynir altı suyu (whey), zamanla zengin protein ve amino asit içeriği, antioksidan sistemleri ve bağışıklığı destekleyici biyoaktif peptitleri nedeniyle değerlendirilerek fonksiyonel gıdalar arasındaki yerini almıştır (Özcan ve Delikanlı, 2011). Özellikle sporcu beslenmesinde egzersiz öncesi ve sonrasında protein sentezinin artırılması, kas kütlesi kaybının azaltılması, yağ yakımının artırılması, vücut kompozisyonunun korunması gibi amaçlarla kullanılan protein supplementleri arasında en çok tercih edilen ürünler whey proteini supplementleridir (Marshall, 2004).

### 1.2.1. Sporcu Beslenmesi ve Ergojenik Ürünler

Sporcu beslenmesi; sporcunun yaşına, cinsiyetine, boyu ve kilosuna, yaptığı sporun çeşidine, günlük olarak gerçekleştirdiği fiziksel aktivite miktarına göre besinlerin dengeli ve yeterli biçimde alınmasıdır. Sporcuların beslenmesi ile sportif performansları arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Sporcuların beslenmesi; üzerinde son yıllarda sıklıkla çalışılan, zamanla ayrı bir bilimsel disiplin haline gelmiş bir alandır (Gümüş, 2013). İyi düzeyde ve uygun zamanlama ile beslenme; sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürülmesi, yağ yüzdesinin düşürülmesi ve vücut kitlesinin artırılması ile optimal vücut kompozisyonuna ulaşılabilmesi, performansın yükselmesi ve antrenman sonrası toparlanmanın kolaylaştırılmasını sağlamaktadır (Hogenboom ve ark., 2009, Durmaz, 2011).

Sporda istenen performansın yakalanabilmesi adına sporcular arasında son yıllarda ergojen olarak nitelendirilen bazı destekleyici supplement ürünlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Ergojenik ürünler; vücudun günlük ihtiyacı olan ve beslenme yoluyla alınması gereken temel besin öğelerinin tablet, toz ya da sıvı şeklinde

hazırlanmış biçimleridir. Bu ürünler, sporcuların günlük diyet ile yeterince alamayıp eksik kaldıkları temel besin gereksinimlerini hızlı ve kısa yoldan tamamlamaları amacıyla kullanılmaktadır (Argan ve Köse, 2009). Her sporcu yaşamı boyunca en az bir kez supplement olarak ergojenik ürün kullanmıştır. Bu ürünlerin performansı arttırma, vücut yağ oranını dengeleme, protein sentezini hızlandırma, kuvveti, hızı ve dayanıklılığı sürekli arttırma özellikleri bulunmaktadır. Buna ek olarak kas fibrillerine doğrudan etki ederek kas kütlelerini arttırdıkları ve kasılma için enerji kaynağı oluşturdukları, kalp ve dolaşım sistemini daha randımanlı hale getirdikleri, egzersizle oluşan serbest radikallerin ve laktik asitin uzaklaştırılmasını kolaylaştırarak yorgunluğun etkisini azalttıkları düşünülmektedir (Dinç ve ark., 2017; Şemşek ve ark., 2017). Sporcuların ergojenik yardımcı olarak kullandığı ürünler arasında protein tozları, sporcu içecekleri, enerji içecekleri, amino asit, vitamin, kreatin destekleri, büyüme hormonu ve steroidler gibi birçok ürün bulunmaktadır (Karakuş, 2014).

Ergojenik yardımların kullanılmasında sporcuların profesyonel yardım almaları gerekmektedir. Çünkü ancak doğru zamanlama, doğru ürün ve doğru miktarlarla kullanıldıklarında fayda sağlamaktadırlar (Ersoy ve Hasbay, 2006). Sporcuların, özellikle adölesan dönemdeki bireylerin, ticari reklamlardaki pazarlama stratejilerine aldanıp kısa zamanda maksimum fayda sağlayacağını düşünerek kullandıkları ürünler çoğu zaman boşa para harcamalarına, sağlıklarını riske atmalarına neden olabilmektedir (Yarar ve ark., 2011). Ayrıca içeriğinde doping gibi kullanımı yasaklanmış uyarıcı maddeler ve hormonal dengeyi bozacak öğeler içeren ürünlerin kontrolsüz kullanımı geri dönüşü olmayan kalıcı hasarlara yol açabilmektedir (Öztürk ve ark., 2012). Son dönemde beslenme uzmanları tarafından doğal gıda tüketiminin sağlık açısından önemi vurgulanarak katkı içeren işlenmiş ürünlerden uzak durulması tavsiye edilse de bazı spor araştırmacıları performans kapasitelerini ve çalışma verimliliğini arttırıcı, antrenmanlara adaptasyonları kolaylaştırıcı sporcu supplementlerinin ergojenik olarak tüketiminin neredeyse bir zorunluluk olduğu görüşünü belirtmektedirler (Argan ve Köse, 2009).

### 1.2.2. Sporcu Beslenmesinde Proteinlerin Önemi

Proteinler, insan vücudunda hücrelerin ve dokuların temel yapısına katılarak yapıcı-onarıcı özellik gösterirler. Bu nedenle büyüme, gelişme ve yaraların onarılmasında son derece önemlidirler. Enzim ve hormon gibi metabolik düzenlemeler için önemli moleküllerin temel yapısını oluşturduklarından vücutta düzenleyici fonksiyonları da bulunmaktadır. Vücudun aşırı enerjiye ihtiyaç duyduğu zamanlarda enerji verici olarak kullanılabilirler (Layman, 1987).

Proteinler amino asit yapıtaşlarından oluşan moleküllerdir. Canlılarda proteinlerin yapısına katılabilen 20 çeşit amino asit bulunmaktadır. Bu amino asitlerin farklı çeşitlerinin farklı sıra ve sayıyla aralarında peptit bağları kurarak meydana getirdikleri özel polipeptit zincirleri proteinleri oluşturmaktadır. İnsan vücudunda bu 20 çeşit amino asitten 12 tanesi sentezlenebilmektedir. Diğer 8 tanesi ise esansiyel (temel) amino asitlerdir ve vücutta üretilmeyip diyetle dışarıdan alınmaktadır (Layman, 1987). İnsan vücudunda bir proteinin sentezi için gerekli amino asitler yeterince bulunmadığı takdirde ilgili proteinin sentezi tamamlanamamaktadır. Bu nedenle protein kaynağı olarak tüketilen besinlerin tüm amino asitlerden yeterince bulundurması gerekmektedir. Bu tip proteinler 'Tam protein' olarak isimlendirilir (Gümüş, 2013). Et, süt, yumurta gibi hayvansal protein kaynakları, amino asit içeriği yönüyle çok zengin oldukları için çoğunlukla bitkisel protein kaynaklarına göre vücutta daha etkin kullanılabilmektedirler (Ersoy ve Hasbay, 2006).

Sporcular; kas hipertrofisi ve antrenman sonrası kas kütlelerinin korunması, onarım, toparlanma, gerekli enzimlerin üretimi ve spor performansının artırılması için proteinlere ihtiyaç duyarlar. Spor yapmayan normal bir insanın günlük protein gereksinimi 0,8-1,0 g/kg iken sporcularda bu miktar yapılan egzersizin türüne göre 1,3-1,8 g/kg' a, hatta çok ağır egzersizlerde 2,2 g/kg' a kadar çıkabilmektedir (Bora, 2004; Ersoy ve Hasbay, 2006). Spora yeni başlamış kişilerin ilk 3-4 haftalık süreçte protein alımını arttırması kas fibrillerinin gelişiminin kolaylaştırılması ve optimum

kas kütlesine kısa sürede ulaşılabilmesi için önerilmektedir. Proteinler, kaslarda protein sentezi için gerekli amino asitleri sağlamaktadır (Ersoy ve Hasbay, 2004). Yapılan çalışmalar aşırı protein tüketiminin kas gelişimini arttırmadığını, kaslardaki hipertrofinin antrenman etkisiyle gerçekleştiğini göstermiştir (Layman, 1987). Ancak maksimal egzersiz sonrası kaslarda oluşan yıkımın azaltılması ve onarımın gerçekleşmesi için pozitif nitrojen dengesinin sağlanması ve kas protein sentezinin uyarılması gerekmektedir. Sporcular bu nedenle antrenman öncesi ve sonrasında ihtiyaç miktarınca yüksek kalitede protein tüketerek gerekli amino asitleri temin etmelidirler. Vücut ağırlığının azaltılması hedeflendiğinde kas kütle kaybının önlenmesi için protein tüketiminin artırılması önerilmektedir. Ancak aşırı protein alımı depo glikojenin yeterli doygunluğa ulaşmasını engellediği için dikkatli olunmalıdır (Bora, 2004; Eskici, 2015).

### **1.2.3. Ergojenik Yardımcı Olarak Protein Tozları ve Whey Proteini**

Beslenme ile ilgili bir ergojenik yardımcı olan protein tozlarının kullanımı doksanlı yılların başında yaygınlaşmaya başlamıştır. Protein supplementi olarak ilk zamanlarda yumurta proteinleri kullanılırken, günümüzde daha çok soya, kazein ve whey proteinleri tercih edilmektedir (Bora, 2004).

Suda çözünebilen whey proteinleri, biyolojik değerleri (BD) en yüksek olan protein grubudur. BD, bir besin bileşeninin vücut tarafından ne kadar hızlı ve etkin kullanıldığıнын bir göstergesidir (Gür ve ark., 2010). Protein kalitesi ölçümlerinde BD dışında Protein Elverişlilik Oranı (PEO), Net Protein Kullanımı (NPK), Kimyasal Skor (KS) gibi parametreler de kullanılmaktadır. PEO, sabit bir diyet proteininin yol açtığı büyüme miktarıdır ve insanlardan daha çok hayvanlarda uygulanan bir ölçümdür. NPK, vücutta yeni protein sentezi için protein kaynağının sağlayabildiği amino asit miktarını ortaya koymaktadır. KS ise, protein kaynağının içeriğindeki esansiyel 8 amino asidin konsantrasyonunu belirtir (Bora, 2004). Whey

proteinleri, hızlı emilebilmesi, esansiyel ve dallı zincirli amino asitlerce (Lösin, valin ve izolösin) zenginliği, kükürt içeren sistein ve methionin gibi glutasyon öncülü amino asitleri bulundurması yönüyle tam protein özelliği taşır (Tablo 1.1) ve BD açısından diğer protein supplementlerinden daha etkindir (Tipton ve ark., 2007; Devries ve Philips, 2015).

**Tablo 1.1** Piyasadaki protein tozu kaynaklarının biyolojik etkinliklerinin karşılaştırılması (Bora, 2004).

Protein	BD	PEO	NPK	KS
Whey	104	3.0	92	>100
Soya	100	3.9	94	>100
Kazein	71	2.5	76	82
Yumurta	74	2.2	61	69

Whey protein tozlarının dozunda tüketiminin yağ yakımını artırma, kolesterolü azaltma (Pall ve ark., 2010), bağışıklığı güçlendirme (Perez-Cano ve ark., 2007), tansiyon ve kardiyovasküler rahatsızlıkları azaltma (Marshall, 2004) gibi sağlık açısından faydaları rapor edilmiştir. Ancak aşırı tüketiminin tüm protein çeşitlerinde olduğu gibi azotlu metabolik artıkların ve üre sentezinin artışı, vücut asit düzeyinin yükselmesi ile kemiklerde kalsiyum çözünmesinin hızlandırılması, kalp kaslarında normalden fazla büyümenin gerçekleşmesi gibi zararlara yol açtığı düşünülmektedir (Layman, 1987).

Protein tozu olarak piyasaya sunulan whey ürünleri whey protein konsantratları (WPK), whey protein izolatları (WPI) ve whey protein hidrolizatlarıdır (WPH). Protein içeriği % 85-90 ile en yüksek olan whey protein ürünleri WPI' lardır. Üretimi aşamasında içeriğindeki laktoz ve yağ neredeyse tamamen uzaklaştırılmaktadır (El-Salaam ve ark., 2009). Bu durum laktoz intoleransı olanlar için ürünlerin özellikle tercih sebebini oluşturmaktadır. WPK' lara göre porsiyon başına daha fazla protein içermesi, WPI' ları ön plana çıkarmaktadır (Akgül ve Karaman, 2017, Güzeler ve ark., 2017). Whey proteinleri ayrıca, içeriğindeki

peptitlere bağlı olarak sahip olduğu viskozite, emülsiyon, köpürme, jelleşme ve çözünürlük özellikleri ile gıda sektöründe katkı maddesi olarak da tüketilebilmektedir (Akpınar-Bayizit ve ark., 2009; Özcan ve Delikanlı, 2011).

#### 1.2.4. Whey Proteinlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Süt proteinlerinin yaklaşık %20' sini oluşturan whey proteinleri (Kurt ve Gülümser, 1987) biyoaktif peptitler olarak tanımlanan, sağlık üzerinde doğrudan pozitif etkileri bulunan özel moleküllerin kaynağını oluşturmaktadırlar. Biyoaktif peptitler, doğal proteinler içinde kodlanmış özel amino asit dizilimleridir. Hormon benzeri özgül fizyolojik aktivitelerini gösterebilmeleri için in-vitro veya in vivo koşullarda enzimatik etkileşimler ile yapısal proteinden ayrılarak serbest kalmaları gerekmektedir (Claire ve Swaisgood, 2000; Kınık ve Gürsoy, 2002; Gür ve ark., 2010). Geçmişte whey proteinlerini içeren peynir altı suyu kullanımının bir çok hastalığın tedavisinde olumlu sonuç vermesi, özellikle biyoaktif peptitler yönüyle çok zengin olmasıyla açıklanabilmektedir (Ha ve Zemel, 2003; Smithers,2008; Semen ve Altuntaş, 2015; Dalğın ve Meral, 2016). Bu biyoaktif peptitlerin en önde gelenleri Beta-Laktoglobulin, Alfa-Laktalbumin, Bovin-Serum Albumin ve Laktoferrindir.

**Beta-Laktoglobulin:** Whey proteinlerinin biyoaktif peptit bileşiminde en yüksek oranda (% 58) bulunan beta-laktoglobulin, pasif bağışıklığın anneden bebeğe taşınmasında etkinlik gösterir (Yerlikaya ve ark., 2010). Kas gelişimi ve glutatyon sentezinde kullanılan sistein amino asitini içermektedir. Glutatyon; sistein, glutamik asit ve glisinden oluşan ve karaciğerde üretilen bir tripeptittir. Serbest radikallerin nötrleştirilmesinde doğrudan görev aldığı için antioksidan özelliği güçlü bir moleküldür. Aynı zamanda C ve E vitaminleri gibi antioksidan maddelerin aktif formunu korumalarında etkinlik göstermektedir (Bounous ve ark., 1991; Bounous, 2000; Gür ve ark., 2010). Bağışıklığın temel bir bileşeni olan glutatyon; bebeklerin,

yetişkinlerin ve de HIV taşıyıcısı bireylerin immünesinin arttırılmasında görev almaktadır (Baruchel ve ark., 1992). Bunun dışında beta-laktoglobulinden elde edilen laktotensinin antistres özelliği ile korku hafızasını giderme, hafıza birleştirme, ağrıyı azaltma etkisi deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (Krissansen, 2007).

**Alfa-Laktalbumin:** Whey proteinleri içinde % 25 oranla en fazla bulunan ikinci serum proteindir. Laktasyon döneminde laktozun biyosentezi için bir koenzim gibi davranır. İnsan sütündeki temel proteine benzerlik gösterdiği için bebek formüllerinin anne sütüne yaklaştırılması amacıyla saf alfa-laktalbumin katılmaktadır. İmmünostabilizatör etkisi ile monosit, nötrofil, makrofaj, lenfosit hücrelerini uyararak bağışıklığı güçlendirir. Tümör hücreleri üzerinde apoptosis benzeri hücre ölümlerine yol açarak kanser riskini azaltıcı etki gösterir. İçeriğindeki kısa zincirli amino asitler karaciğerde metabolize edilmeden doğrudan iskelet kası yapımında kullanılabildiği için kas kütesinin arttırılması veya egzersiz sonucu kas kayıplarının önlenmesi amacıyla sporcu gıdalarında kullanılmaktadır. Zengin triptofan içeriği ile sabah uyanıklığı ve beyinde dikkati geliştirme, serotonin üretimini arttırarak anksiyolitik ve ödüllendirme etkisi bulunmaktadır (Karagözlü ve Bayarer, 2004; Krissansen, 2007; Yerlikaya ve ark., 2010; Dalğın ve Meral, 2016).

**Bovin Serum Albumin (BSA):** Meme hücrelerinde üretilmeyip dolaşım yolu ile süte geçmektedir. Yüksek seviyeli yapı ve boyutu ile suda çözünmeyen yağ asitlerine, lipitlere ve diğer küçük moleküllere bağlanarak kanda taşınabilmelerini sağlamaktadır. Yüksek sistein içeriği ile karaciğerde glutatyon üretimi için önemli bir kaynaktır (Marshall, 2004; Gür ve ark., 2010).

**Laktoferrin:** Biyolojik aktivitesi demir bağlama özelliğinden ileri gelen glikoprotein yapıdaki laktoferrin tek polipeptit ve iki demir bağlama noktası bulundurur. Ticari olarak bebek maması formüllerinin inek sütünün protein içeriğine yaklaştırılması için kullanılan laktoferrin, patojen mikroorganizmaların membran yapısı ile etkileşime girerek adeta bir antibiyotik gibi davranır. Bakteriosidal ve bakteriostatik etkisinin yanı sıra antiviral ve antioksidan etkisi de bulunmaktadır. Sistein içeriği ile glutatyon

sentezinde rol oynar. Bebeklerde ve yetişkinlerde immün sistemi düzenler. Naturel killer hücreleri ve nötrofil etkinliği ile makrofaj sitotoksitesini artırır (Marshall, 2004; Özen ve Meral, 2015).

### 1.2.5. Whey Proteinleri ve Kognitif İşlevler

Kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde whey proteini izolatının triptofan, glisin, asparagin, fenil alanin, tirozin, glutamin, glutamik asit gibi amino asitler yönüyle zengin içeriğe sahip olması nedeniyle nörolojik yapılar üzerinde olumlu etkilerinin bulunabileceği düşünülmektedir. Özellikle Triptofan, bir nörotransmitter olan serotoninin sentezinde öncül olarak kullanılmaktadır (Chatterton ve ark., 2006). Whey proteini bileşimindeki alfa-laktalbuminin diyet olarak tüketimi plazma triptofan düzeyini ve beyin serotonin seviyesini arttırmaktadır (Lehnert ve Wurtman, 1993; Orosco ve ark., 2004; Markus ve ark., 2005). Bu fonksiyonu ile alfa-laktalbuminin uykusuzluğun yol açtığı kognisyon üzerindeki negatif etkileri iyileştirmede etkili olduğu (Minet-Ringuet ve ark., 2004), strese duyarlı bireylerde stres kontrolündeki kortizol tepkilerini hafifletmenin yanı sıra depresif belirtileri azaltarak duygudurumu rahatlatığı (Markus ve ark., 2000), ödüllendirilme duygusu oluşturarak bilgi işlemeyi arttırdığı (Markus ve ark., 2002), stresin ve yaşlanmanın ardından azalmış nörogenezin etkilerini hafiflettiği (Jacops ve ark., 2000) araştırmalarla ortaya konulmuştur (Camfield ve ark., 2011). Whey proteini içeriğindeki bir diğer biyoaktif peptit olan beta-laktoglobulinin hidrolizi ile açığa çıkan triptofan-tirozin (WY), triptofan-methionin (WM), triptofan-valin (WV), triptofan-lösin ilişkili peptitlerin yaşa bağlı amnezi ile ilgili yürütülen çalışmalarda bellek iyileştirici etki gösterdiği saptanmıştır (Ano ve ark., 2018, Ano ve ark., 2019). Özellikle GTWY peptidinin (Glisin- Threonin- Triptofan- Tirozin) beyinde MAO- B aktivitesini inhibe ederek dopamin seviyesini yükselttiği (Ano ve ark., 2019), böylelikle hipokampusu bağlı epizodik bellek ve algısal hız gibi hafıza fonksiyonlarını geliştirdiği bildirilmiştir (Chowdhury ve ark., 2013; McNamara ve Dupret, 2016).

Whey bileşiminde zengin olarak bulunan asparajin, glisin amino asitlerinin SSS fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Fenil alanin nörotransmitter salınımını düzenleyerek hafıza, öğrenme ve diğer beyin fonksiyonlarının gelişiminde, zihinsel dikkatin artırılmasında yararlıdır. Glutamik asit glukoz dışında SSS' nin tek enerji kaynağıdır ve ayrıca nöronların ve diğer beyin hücrelerinin fonksiyonlarını arttırmaktadır. Glutamin, şizofreni ve zihinsel gerginliğin azaltılmasında etkilidir (Kavas ve Kınık, 2005). Bütün bu bilgilerle birlikte beyinde protein sentezinin uyarımı ve yönlendirilmesinin uzun dönem bellek oluşumunun başlatılmasında tetikleyici rol oynadığını savunan teorik yaklaşımlar dikkate alınacak olursa tam bir protein kaynağı olan whey proteininin bellek fonksiyonları üzerinde olumlu etki oluşturması öngörülebilir (Klan ve Sweat, 2008).

Çalışmamızda whey proteininin bellek performansları üzerindeki etkisi araştırılmakla birlikte yine öğrenme ve beyin fonksiyonları ile ilişkili olabileceği düşüncesinden hareketle serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve oksidatif stres üzerindeki etkisi de incelenmiştir.

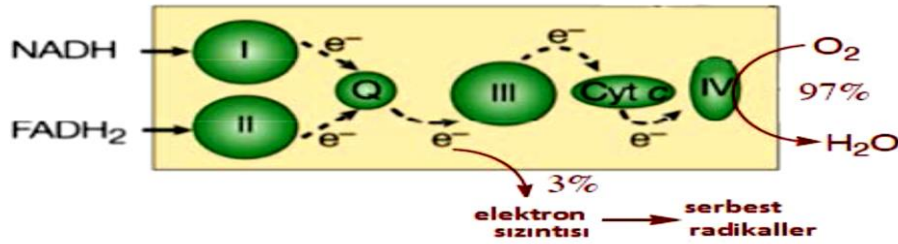
### **1.3. Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Oksidatif Stres**

#### **1.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri**

Serbest radikaller, atom çekirdeğinin etrafındaki yörüngelerde yer alan orbitallerde eşleşmemiş elektronlar bulundurduğu için kararsızlık gösteren moleküllerdir. Kararlı hale gelebilmek için elektron transferi sürecini gerçekleştirerek çevresindeki moleküllerle etkileşime girmeleri gerekmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1984). Pozitif-negatif yüklü ya da nötr olabilen serbest radikaller, yüksek reaktiflik özelliklerinden ötürü hücre bileşenleri ile tepkimeye girerek doku ve organ hasarına

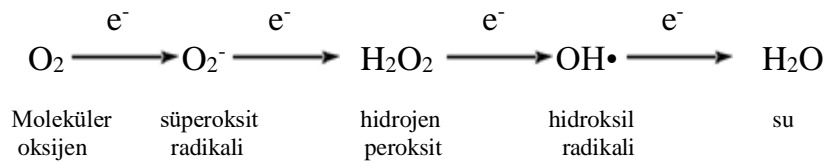
yol açabilmektedirler (Akpoyraz ve Durak, 1995; Klauning ve ark., 2011; Polat, 2011; Karabulut ve Gülay, 2016).

Canlı organizmalardaki radikallerin en önemlileri metabolik ve fizyolojik yollarla oluşan serbest oksijen radikalleridir (SOR). Hücrede SOR' un ana kaynağı mitokondri organelidir (Akar, 2011). Oksijen, aerobik organizmalarda oksidatif fosforilasyonla enerji (ATP) üretimi için mutlak gerekli bir moleküldür. Glikoliz ve krebs tepkimelerinde  $\text{NAD}^+$  ve  $\text{FAD}^+$  moleküllerinin organik bileşiklerden kopararak kendine bağladığı elektronlar mitokondri iç zar kıvrımlarındaki elektron taşıma sistemi elemanlarına, oradan da son elektron yakalayıcısı olan oksijene aktarılmaktadır (Şekil 1.3). Elektron aktarımı sırasında sızıntı yapan elektronlar serbest oksijen radikallerin oluşumuna neden olabilmektedir (Deletioğlu, 2015).



Şekil 1.3. Oksidatif fosforilasyonda SOR oluşumu (Cadenas, 1989; Deletioğlu, 2015).

Oksijen 4 e<sup>-</sup> gerektiren bir dizi reaksiyonla indirgenirken % 1-3 oranında SOR oluşabilmektedir (Köse ve ark., 2011).



SOR' un mitokondri dışında başka endojen (iç) kaynakları da bulunmaktadır. Yangısal tepkide sitokinlerin salınması ile nötrofiller ve makrofajlar SOR üretebilmektedirler. Bu durum fagositozla ortaya çıkabilecek bağışıklık yanıtının

düzenlenmesinde SOR' un yararlı etkisini ortaya koymaktadır. Yine endoplazmik retikulumda p450 enzimleri ile ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda SOR oluşabilmektedir. Düşük yoğunluklu SOR' un bu tip tepkilere bakılarak vücutta faydalı aktiviteler gösterdiği söylenebilir. Ancak aşırı ve uzun süreli hücrel tepkilerde üretilen SOR' un hücrelerde tahrip edici etkisi bulunmaktadır. Lipit peroksidasyonu, zihinsel stres ve vücut yorgunluğu gibi olaylarla da endojen kaynaklı SOR üretimi artabilmektedir. Eksojen (dış) kaynaklı olarak SOR; alkol ve sigara kullanımı, pişirilen besinlerde oluşan yanıklar, hava kirliliği, UV, X-Ray, gama ve mikrodalga ışınları, kimyasallar gibi etkenlerle oluşabilmektedir. Eksojen kaynaklı SOR membrandan geçerek hücre içine girerken membran üzerinde toksik etkisini başlatır (Koca ve Karadeniz, 2012). Başlıca SOR türleri süperoksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $OH^\bullet$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve lipit peroksitleridir (Özcan ve ark, 2015).

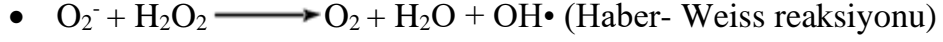
**Süperoksit ( $O_2^-$ )** : Moleküler oksijenin ( $O_2$ ) bir elektron almış hali olan süperoksit, mitokondri iç zarında indirgenme ile oluşabilirken, ksantinoksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak ya da indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu ile meydana gelebilmektedir (Özcan ve ark, 2015). Yalnızca 1 eşleşmemiş elektron içerdiği için ılımlı bir reaktiftir (Erenel ve ark., 1992). Ancak toksisitesinin günlük üretiminin fazlalığından kaynaklandığı düşünülmektedir (McCord, 1993; Akar, 2010).

- $O_2 + e^- \longrightarrow O_2^-$
- $HO_2 \longrightarrow H^+ + O_2^-$
- $Fe^{+2} + O_2 \longrightarrow Fe^{+3} + O_2^-$

**Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )**: Moleküler oksijen dış ortamdan iki elektron ve iki proton ( $H^+$ ) alarak hidrojen perokside dönüşür. Kendisi okside edici bir reaktif olmamasına rağmen serbest radikal oluşumunda önemli rol oynadığı için bu kapsamda değerlendirilmektedir. Özellikle fenton reaksiyonu  $H_2O_2$  varlığında önemli ölçüde  $OH^\bullet$  serbestlemektedir.



İn vivo koşullarda çok hızlı ilerleyen fenton reaksiyonundan başka ayrıca süperoksit radikalinin varlığında katalizörlü ya da katalizörsüz olarak gerçekleşen Haber- Weiss reaksiyonu da  $\text{OH}\cdot$  serbestlenmesine yol açabilmektedir.



Hidrojen peroksit, yağda çözünme özelliği ile lipit tabaka üzerinden membranları kolayca geçerek olduğu yerin uzağında, özellikle demir içeriği fazla olan hücrelerde hasar oluşturabilmektedir (Özcan ve ark, 2015).

**Hidroksil Radikali ( $\text{OH}\cdot$ ):** SOR' ların en reaktif olan hidroksil radikalleri güçlü biyokimyasal etkinlikleri ile neredeyse tüm kimyasal türlerle tepkimeye girebilmektedir (Liochev ve Fridovich, 1994; Akar, 2010). Eksojen olarak suyun yüksek enerjili radyasyona maruziyetiyle, endojen olarak ise Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile oluşabilmektedir. Yarılanma ömrü oldukça kısadır (9-10 sn). Tiyol ve yağ asiti gibi pek çok molekülden  $\text{H}^+$  (proton) kopararak yeni radikallerin oluşumuna yol açabilmektedir (Özcan ve ark., 2015).

**Lipit peroksil radikali ( $\text{LOO}\cdot$ ):** Başlatıcı bir radikalın yağ asitinden (LH) proton ( $\text{H}^+$ ) koparması ile oluşan  $\text{L}\cdot$  radikaline oksijen eklenince peroksil ( $\text{LOO}\cdot$ ) radikali meydana gelir. İlerleme aşamasında peroksilin başka yağ asitlerinden ayrılan protonlarla etkileşimi ile yeni lipit radikalleri ( $\text{L}\cdot$ ) oluşabilmekte, sonuç aşamasında ise bu radikaller birleşerek eter, ester, aldehit, keton gibi bozunma ürünlerine dönüşebilmektedirler. Malondialdehit (MDA), 4-Hidroksinonenal (HNE) ve hegzenal isimli aldehitler bu tip tepkimeler sonucu oluşarak ortamda birikmektedirler (Koca ve Karadeniz, 2012).

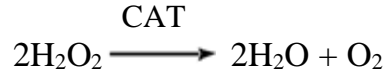
### 1.3.2. Antioksidanlar

Oksidasyon ürünlerinin saldırılarına karşın onlarla enzimatik ya da non-enzimatik yollarla tepkimeye girerek aktivite gösteren antioksidan defans sistemleri, hücreleri bu radikallerin dejeneratif etkilerine karşı koruyabilmektedir (Memişoğulları, 2009). Vücutta etkinlik gösterebilen bazı önemli antioksidanlar aşağıda verilmiştir:

**Süperoksit Dismutaz (SOD):** Süperoksit radikalinin ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü sağlayarak hücreden uzaklaştırılmasını sağlayan bir enzimdir. Bu sayede in vivo olarak üretimi çok fazla olan süperoksitin intraselüler sıvıda derişimi oldukça düşük tutulabilmektedir (Erenel ve ark., 1992; Koca ve Karadeniz, 2012; Özçelik ve ark., 2013).

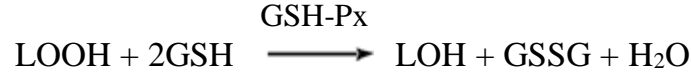


**Katalaz (CAT) Enzimi:** Demir içeren bir metalloprotein olan katalaz enzimi peroksizomlarda yerleşmiştir ve hidrojen peroksiti parçalamaktadır (Can ve ark., 2014)



**Glutasyon (GSH) ve glutasyon enzimleri:** Glutamat, histidin ve sisteinden sentezlenen bir tripeptit olan GSH, hücreleri oksijen radikallerine karşı koruyan en önemli antioksidanlardan biridir (Akmeşe, 2016). Enzimatik antioksidanlardan glutasyon peroksidazın substratı olarak görev alır. GSH, aynı zamanda enzimatik tepkime olmaksızın da süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidroksil ( $OH\bullet$ ) gibi SOR radikalleri ile tepkimeye girebilmektedir (Koca ve Karadeniz, 2012).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri, GSH' ın kullanıldığı tepkimeleri katalizleyerek hem hidrojen peroksiti, hem de lipit peroksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Bu yolla biyolojik membran hasarının önüne geçebilmektedir (Akmeşe, 2016).



Redükte GSH' in okside glutasyon (GSSG) haline dönüşümü sonrasında glutasyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleri aktiviteleri ile yeniden yüksek GSH ve düşük GSSG oranları temin edilmiş olur. Hayvansal organizmalarda bu oranın düzenlenmesi önemlidir. Çünkü GSH oksidazlar tarafından protein sülfidrillerine tercih edilir ve bu yolla protein oksidasyonu önlenmiş olur. Ancak yüksek GSSG bu sefer kendisi protein sülfidrillerine bağlanarak proteinleri inaktive eder (Erenel ve ark., 1992).

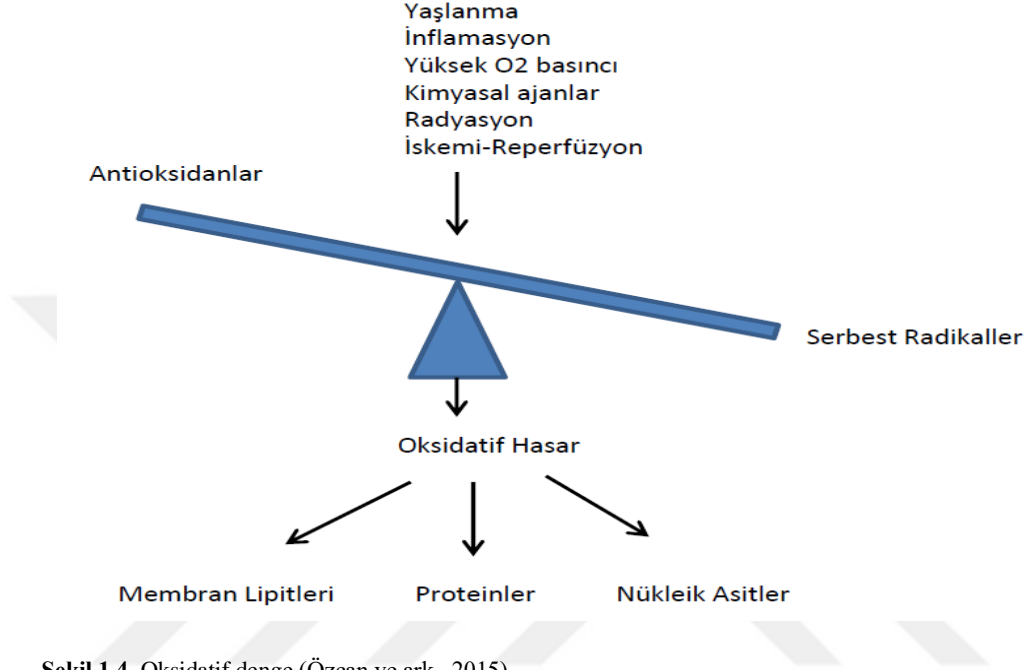
**Ferritin, Transferrin, Laktoferrin:** Serbest demiri bağlayıp fenton tepkimelerine katılımını önleyerek SOR üretimini engellerler. Laktoferrinin aktivitesi demir ile doygunluk derecesine bağlı olduğundan antioksidan özelliği yüksektir ve bu niteliği ile kanser ve damar sertliği gibi hastalıkların önlenmesinde etkinlik gösterebilmektedir (Rossiello ve ark, 1984; Yıldırım ve ark., 2011; Akmeşe, 2016).

**Eksojen Antioksidanlar:** Besinler yoluyla dışarıdan alınabilen antioksidanlardır. Vücudun antioksidan dengesi diyetten önemli ölçüde etkilenmektedir. Vitamin-E ve C, karotenoidler, esansiyel iz mineraller gibi eksojenik antioksidanların vücuda alınmasının hastalıklara karşı mücadele ve SOR' un oluşturacağı doku hasarını engellemede önemli yeri bulunmaktadır (Yılmaz, 2010; Koca ve Karadeniz, 2012).

### 1.3.3. Oksidatif Stres

Vücutta SOR oluşumu ile antioksidan temizleme mekanizmaları bir denge halindedir. Ancak SOR üretimi baş edilemeyecek boyutta ise veya antioksidanlar SOR ile yeterince etkin mücadele edemiyorsa bu denge SOR lehine bozulur (Şekil 1.4). Bu duruma oksidatif stres adı verilir. Oksidatif denge sağlandığı müddetçe hücreler ve dokular serbest radikallerden etkilenmez iken oksidatif stresin ortaya

çıkması durumunda oluşacak hasarlar ile başta kanser olmak üzere diyabet, ateroskleroz (Okcu ve Keleş, 2009), inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezi görülebilmektedir (Şeyhanoğlu, 2018).



Şekil 1.4. Oksidatif denge (Özcan ve ark., 2015).

Oksidatif stresin test edilmesinde farklı oksidan ve antioksidan türlerinin serum ölçümleri laboratuvarında ayrı ayrı tespit edilebilmektedir. Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi (EMR) ile SOR değerleri belirlenebilirken; lipid peroksidasyonu belirteci olarak MDA (Esterbauer, 1990), protein oksidasyonu için 2,4-dinitrofenil hidrazin ile protein karbonillerin spektrometrik olarak ölçümü, DNA hasarı göstergesi olarak 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) tespiti yapılarak hücresel yapılardaki hasar ölçümleri yapılabilmektedir. Antioksidan savunma sisteminin ölçümünde antioksidan enzim seviyesinin tespiti, total antioksidan kapasitenin belirlenmesi, düşük molekül ağırlıklı antioksidanların (Glutasyon, askorbik asit, melatonin, tokoferol) miktarlarının ölçümü (LMWA) yöntemleri kullanılabilir. Ayrıca Fe, Cu, Zn, Se, Mn gibi enzim kofaktörleri de ölçülebilmektedir (Eken, 2011). Ancak bu yöntemlerin her birinin ayrı ayrı uygulanması zaman alan ve yoğun iş gücü gerektirdiği için Total Oksidan Seviye

(TOS) ve Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümleri ile pratikte daha yararlı sonuçlara ulaşılabilmektedir (Gündoğdu, 2012).

Whey kaynaklı protein tozlarının kas gelişimi ve metabolizma üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte bilişsel fonksiyonlar, bellek ve oksidatif stres üzerindeki etkisi yeterince çalışılmamıştır. Amatör ve profesyonel sporcular, günlük olarak spora devam eden veya vücut geliştirme amacıyla ağır egzersiz yapan, özellikle adölesan dönemdeki bireyler protein desteği olarak whey proteini supplementlerini tercih etmektedirler. Bu nedenle whey proteininin sağlık üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkilerinin araştırılması önemlidir. Bu düşünceyle hareketle sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bu deneysel çalışmada whey proteini izolatının kognitif fonksiyonları ne yönde etkilediği, oksidatif strese neden olup olmadığı incelenmiştir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. DeneY Hayvanları ve Beslenmeleri

Çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi DeneY Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen Wistar Albino cinsi 4-6 haftalık / 180-200 g erişkin erkek sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulundan 03/01/2017 tarihinde alınan "05" sayılı onay kararı ile çalışmaya başlandı.

Toplam 30 adet sıçan kullanılan araştırmada gruplar aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

**Kontrol Grubu (n=10):** Standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

**Sham Grubu (n=10):** Standart yem ve suyun dışında oral gavaj yoluyla günde tek doz 2 cc çeşme suyu uygulandı.

**Whey Grubu (n=10):** Standart yem ve suyun dışında oral gavaj yoluyla günde tek doz, 1g (6 g/kg) whey protein izolatu kullanılarak hazırlanmış 2 cc' lik protein çözeltisi uygulandı (hayvanlardan insana vücut yüzey alanına dayalı (BSA) doz dönüşüm formülü (Reagan Shaw metodu) kullanılarak hesaplanan bu doz 60 kg bir insan için önerilen 1 g/kg günlük protein tozu kullanımına karşılık gelmektedir) (Reagan- Shaw ve ark., 2007).

Çalışmamızda kullanılan deneY hayvanları, grup halinde barındırılacağı için taban alanları birey başına 250 cm<sup>2</sup> olacak şekilde özel çelik kafeslere yerleştirildi. Kafeslerde altlık olarak ağaç talaşı kullanıldı. Standart yemle beslenmiş sıçanlar

doğal ışık d6ngsünü algılamaları için 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olmak üzere iyi havalandırılmış, % 60 r6latif nem oranına ve 21°C ortam sıcaklığına sahip odalarda barındırıldı.

## 2.2. IşıK Kollu Labirent ve Kognitif Testlerin Uygulanması

IşıK kollu labirent, kemirgenler kullanılarak kısa ve uzun d6nem belleğin test edilmesinde yaygın olarak kullanılan bir labirenttir (Şavik, 2008).

Araştırmada kullanılan ışık kollu labirent, siyah mdf-lamdan yapılmış, 35 cm genişliğinde sekizgen şeklindeki merkezi bir platformun etrafına dizilmiş sekiz adet koldan oluşmaktadır. Kolların herbirinin uzunluğu 50 cm, genişliği 12 cm ve duvarlarının yüksekliği 20 cm olacak şekilde tasarlanmıştır. Labirent yerden 80 cm yüksekliğe kurulmuştur. Kollarının her birinin sonunda 1 cm derinlikte yem haznesi bulunmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. IşıK Kollu Labirent

Labirent 4 x 5 m<sup>2</sup> lik bir odaya kurulmuş, oda florasan ışığı ile aydınlatılmıştır. Labirentin çevresine sıçanların yönünü bulmasına yardımcı olabilecek ve öğrenmesini kolaylaştırabilecek resimler asılmış, odada sıçanların görüş alanında yer alan kamera, tartı vb. malzemelerin yerleri deney süresince değiştirilmemiştir (Şekil 2.2). Deney süresince odanın sessiz olmasına dikkat edilmiş, odaya testleri uygulayan araştırmacı dışında kimse alınmamıştır. Araştırmacı sıçanların labirent performansını etkilememek için uygulamaların tamamında labirentin hep aynı ucunda yer almış, gerekmedikçe yerini değiştirmemiştir. Işın kollu labirentte öğrenme besin bulma içgüdüyle sağlandığı için sıçanlar ağırlıkları %85' in altına düşmeyecek şekilde yem kısıtlamasına tabi tutulmuşlardır.



Şekil 2.2. Işın kollu labirent testinin uygulandığı odanın görünümü

Deney; habitüasyon, eğitim ve test aşamalarından oluşmaktadır. Habitüasyon aşamasında sıçanlar platforma ikişer ikişer, yönleri 1 numaralı kola doğru olacak şekilde bırakılmış ve ortamı keşfedebilmeleri için yeterli süre verilmiştir. Kolların distal uçlarındaki yem haznelere pekiştireç (ödül) olarak mısır gevreği (1/2) yerleştirilmiş ve sıçanların labirent kollarının tamamına giriş çıkış yapmaları

sağlanmıştır. Sıçanlar labirentten alındıktan sonra yeniden kafeslerine yerleştirilmiş, koku ipuçlarının ortadan kaldırılması için labirentin kolları her uygulama öncesinde alkolle temizlenmiştir.

Üç günlük habitüasyon evresinin ardından eğitim aşamasına geçilmiştir. Eğitim aşaması günde 3 deneme olacak şekilde 5 gün uygulanmıştır (14 deneme) (Bowman ve ark., 2001). Bu safhada sıçanlar platforma ayrı ayrı alınmış ve eğitimleri bireysel olarak gerçekleştirilmiştir. Işın kollu labirentin 1, 3, 5 ve 7. kollarına pekiştireç konulurken; 2, 4, 6 ve 8. kollarına konulmamıştır. Eğitim süresi 10 dakika olarak belirlenmiştir. Ancak sıçanlar, labirentin tüm kollarını ziyaret etmeleri durumunda 10 dakikanın dolması beklenmeden labirentten alınarak yeniden kafeslerine yerleştirilmiştir.

Sekizinci gün test aşamasına geçilmiştir. Bu aşamada labirentin hiçbir koluna yem konulmamıştır. Sıçanlar labirentin tüm kollarını ziyaret ettiklerinde 10 dakika test süresi dolmadan labirentten alınmış, ancak tüm kollara girmedikleri takdirde 10 dakika sona erdiğinde test sonlandırılmıştır. Performans ölçümünde dört kriter göz önünde bulundurulmuştur (Kardeşler, 2016):

**Labirentte Geçirilen Süre (LGS):** Sıçanların görevi tamamlamak için labirentte geçirdikleri toplam süreyi ifade etmektedir.

**Cevap Gecikme Süresi (CGS):** Labirentte geçirilen toplam sürenin, görev tamamlanıncaya kadar girilen toplam kol sayısına bölünmesi ile elde edilen bir parametredir. Sıçanların görevi tamamlama süresi boyunca kollara girip çıkma performanslarını ve labirentteki hareketliliğini göstermektedir.

**Kısa Dönem Bellek Hatası (KDBH):** Sıçanların daha önce girdikleri bir kola tekrar girmesi ile oluşan hatadır. Görev süresince herhangi bir kola giriş yapılmaması durumunda KDBH skoru 8 olarak kaydedilmiştir.

**Uzun Dönem Bellek Hatası (UDBH):** Sıçanların labirentin yem buldurmeyen koluna (yanlış kol) giriş yapması ile kaydedilen skordur. Yanlış veya doğru kola

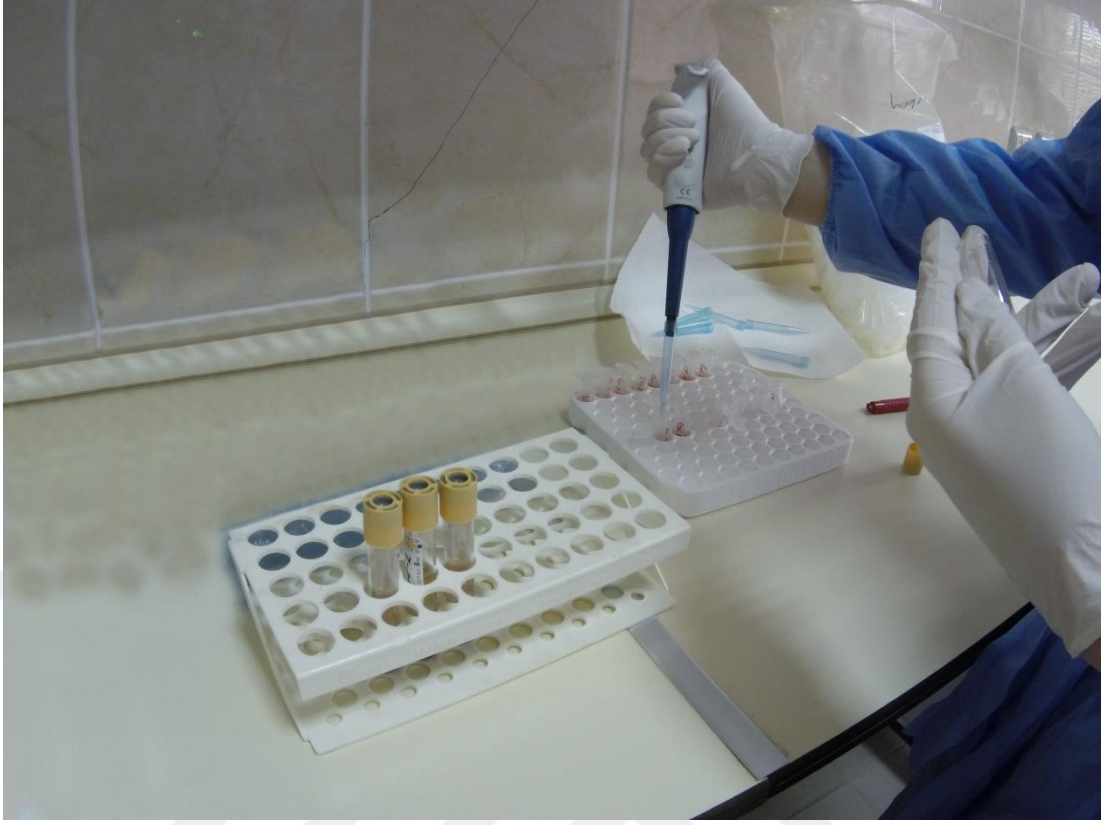
ikinci girişler UDBH olarak kabul edilmiştir. Hiçbir kola girilmemesi halinde UDBH skoru 8 olarak kaydedilmiştir.

### 2.3. Biyokimyasal Ölçümler

Labirent testlerinin tamamlanmasının ardından sıçanlar 1 gün süreyle aç bırakıldı. Ertesi gün, öldüğü tespit edilen kontrol grubuna ait sıçanlardan biri çalışmadan uzaklaştırıldıktan sonra diğer sıçanlara 80 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazinin enjeksiyonuyla anestezi uygulanıp kalplerinden 5 cc' lik enjektör ile kan örnekleri alındı (Şekil 2.3) ve 8 ml lik jelli biyokimya tüplerine aktarıldı. Santrifüj edilen tüplerden alınan serum örnekleri ependorf tüplere yerleştirildi ve ölçümlere geçildi (Şekil 2.4).



Şekil 2.3. Sakrifiye edilen sıçanlardan kan örneklerinin alınması.



Şekil 2.4. Santrifüj işlemi sonrası serumların ependorf tüplere yerleştirilmesi

TAS ve TOS miktarı tayinleri biyokimya laboratuvarında spektrofotometre ile yapıldı.

### 2.3.1. TOS Ölçümü

TOS ölçümü yöntemi, serum örneğinde bulunan oksidanların ferröz iyon-odanisidine kompleksinin ferrik iyonla dönüşümünü sağlaması ve ferrik iyonların xylenorange ile tepkimeye girerek absorbans artışı oluşturması prensibine dayanır. Absorbans artış derecesi spektrofotometrik olarak izlenerek total oksidan seviye ölçülür (Süner ve ark., 2014).

Serum örneklerinde TOS ölçümü Total Oxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Rel Assay Diagnostics; Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Sahinbey/

Gaziantep/ TURKEY ). Absorbans okuması elisa okuyucu cihazında yapıldı (ChemWell 2910; Awareness Technology , Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv./L olarak ifade edildi.

### 2.3.2. TAS Ölçümü

Ölçümdeki temel prensip serum örneği içindeki antioksidan maddelerin mavi-yeşil renkteki 3-etil-benzotiazolin-6-sulfonat (ABTS) radikali ile etkileşime girerek renksiz redükte ABTS haline dönüştürmesidir. Plazma örneğinde meydana gelen absorbans değişikliği onun antioksidan seviyesiyle orantılıdır.

Serum örneklerinde TAS ölçümü Total Antioxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Rel Assay Diagnostics; Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Sahinbey/ Gaziantep / TURKEY). Absorbans okuma işlemi elisa okuyucu cihazında spektrofotometrik olarak yapıldı (ChemWell 2910; Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar  $\text{mmolTrolox Equiv./L}$  olarak ifade edildi.

### 2.3.3. Oksidatif Stress İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif stres derecesini gösteren bu değer TOS' un TAS' a yüzdelik oranını belirtmektedir ( $\text{OSİ} = \text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L})/\text{TAS} (\text{mmol TroloxEquiv./L}) \times 100$ ) (Gündoğdu, 2012).

## 2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluk gösterip göstermediği skewness (çarpıklık) ve kurtosis (basıklık) değerleri ile Kolmogorov-Smirnov normal dağılım testinde elde edilen anlamlılık değerine (p) bakılarak tespit edilmiştir. Skewness ve kurtosis değerleri -1,5 ile +1.5 aralığında olduğunda (George ve Mallery, 2010; Tabachnick ve Fidell, 2013) veya Kolmogorof-Smirnov testine göre  $p > 0,05$  olduğunda verilerin normal dağıldığı kabul edilmiştir.

Parametrik veriler için gruplar arası karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi, grup içi günler arası karşılaştırmalarda Tekrarlayan Ölçümlerle Varyans Analizi testi uygulanmıştır. Post-hoc analizler için Tukey ve Bonferoni testleri kullanılmıştır. Değerler ortalama (X) ve standart sapma (SD) olarak verildi ( $X \pm SD$ ).

Non-parametrik verilerde gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis, grup içi günler arası karşılaştırmalar için Friedman testi uygulanmıştır. Post-hoc analizler için Dunn testi kullanılmıştır. Betimleyici istatistikler minimum, maksimum ve medyan (ortanca) değerleri olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Işın Kollu Labirent Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

##### 3.1.1. Sıçanların Labirentte Geçirdikleri Sürelerin Değerlendirilmesi

Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim fazı süresince elde edilen LGS değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının gruplar arası karşılaştırılmaları tablo 3.1' de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen LGS değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının gruplar arası karşılaştırılması

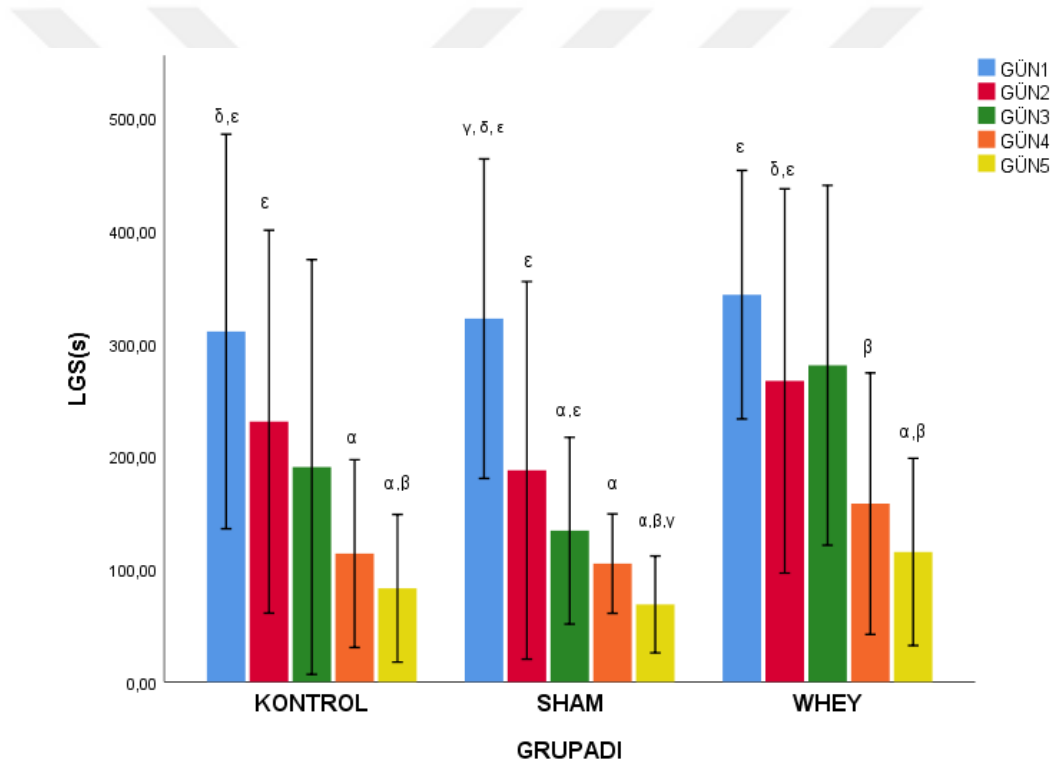
GÜNLER	KONTROL GRUBU (X ± SD) (n=10)	SHAM GRUBU (X ± SD) (n=10)	WHEY GRUBU (X ± SD) (n=10)	F	p
1.Gün	310,67±174,91	322,04±141,66	343,27±110,23	0,36	0,70
2.Gün	230,7±169,77	187,55±167,44	266,75±170,36	1,24	0,30
3.Gün	190,5±183,95	134±82,78 <sup>§</sup>	280,7±159,57 <sup>*</sup>	3,75	<b>0,04</b>
4.Gün	113,7±83,27	104,83±44,08	157,97±115,97	0,87	0,43
5.Gün	82,97±65,49	68,67±42,91	115,17±83,02	1,45	0,25

<sup>§</sup>: Whey grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıdır <sup>\*</sup>: Sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıdır ( p< 0,05) (X: Ortalama, SD: Standart sapma, F: Varyans analizi sonucu)

Tablo 3.1' de görüldüğü gibi whey, sham ve kontrol grubu sıçanların labirentte geçirdikleri sürelerin gruplar arası karşılaştırılmasında yalnızca 3. günde whey

grubunun sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde labirente daha fazla süre geçirdiği ( $p<0,05$ ), diğer günlerde ise gruplar arası anlamlı bir farklılık olmadığı ( $p>0,05$ ) görülmüştür. Whey grubu LGS ortalamasının üçüncü günde yüksek olması bazı deneklerin labirente diğer tüm deneklere göre daha geç adapte olmalarından kaynaklanmıştır. Ancak sonraki günlerde bu deneklerin de uyum sağlamaları ile fark kaybolmuştur.

Kontrol, sham ve whey grubu sıçanların labirente geçirdiği sürelerin grup içi günler arası karşılaştırılması şekil 3.1' de verilmiştir.



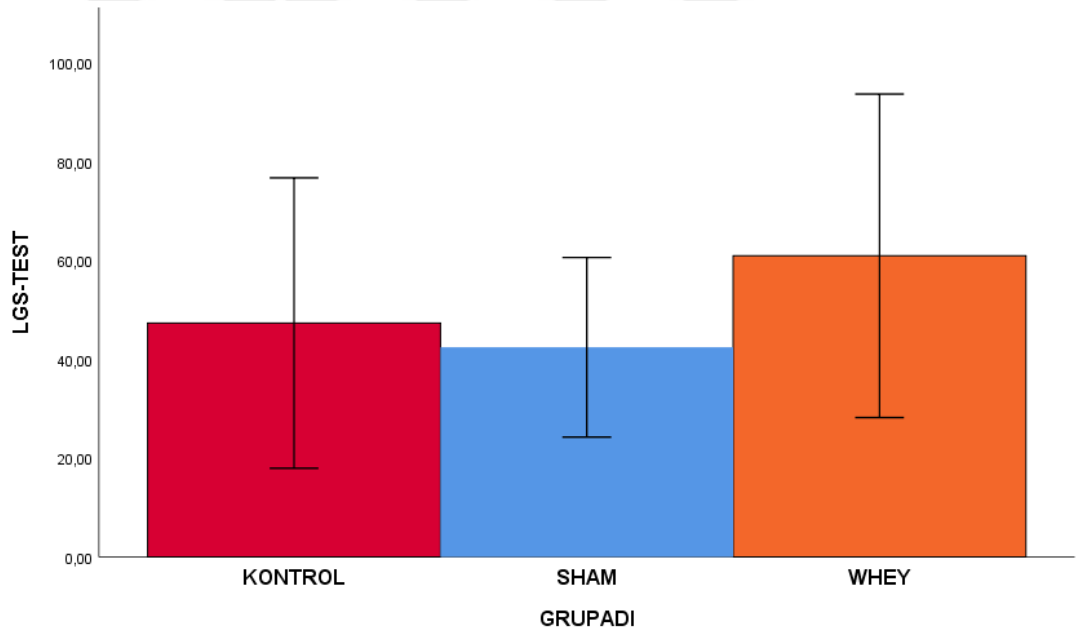
**Şekil.3.1.** Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen LGS değerleri ortalamalarının grup içi günler arası karşılaştırma grafiği ( $\alpha$ : 1.günden farklıdır.  $\beta$ : 2.günden farklıdır.  $\gamma$ : 3.günden farklıdır.  $\delta$ : 4.günden farklıdır.  $\epsilon$ : 5. günden farklıdır ( $p<0,05$ )).

Şekil 3.1' de görüldüğü üzere kontrol grubunun 1. gün LGS ortalamaları 4 ve 5. günlere göre, 2. gün ortalamaları 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sham grubunda ilk 3 günün LGS ortalamaları 5. günden anlamlı ölçüde

yüksek bulunmuştur. Ayrıca 1. gün ortalamaları 3 ve 4. güne göre yüksektir ( $p<0,05$ ). Whey grubunda ise 1. gün LGS ortalamaları 5. güne göre, 2. gün ortalamaları ise 4 ve 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksektir ( $p<0,05$ ).

Tüm gruplarda 1. gün ortalamalarının 5. gün ortalamalarından anlamlı ölçüde yüksek olması, 4 ve 5. gün ortalamaları arasında anlamlı fark olmaması, tüm grupların 5 gün içinde labirente yeterince adapte olduklarını göstermektedir.

Kontrol, sham ve whey grubunun test fazında elde edilen LGS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması şekil 3.2' de gösterilmiştir.



**Şekil.3.2.** Kontrol, sham ve whey grubunun test fazında elde edilen LGS değeri ortalamalarının karşılaştırma grafiği. (Gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ )).

Şekil 3.2' de sunulan istatistiksel sonuçlar incelendiğinde test aşamasında sıçanların labirente geçirdikleri süreler arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).

### 3.1.2. Sıçanların Cevap Gecikme Sürelerinin Değerlendirilmesi

Kontrol, sham ve whey grubu sıçanların eğitim fazındaki 5 günlük süreçte labirentteki CGS performanslarının gruplar arası karşılaştırılması tablo 3.2' te gösterilmiştir.

**Tablo 3.2.** Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen minimum, maksimum ve medyan (ortanca) CGS değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

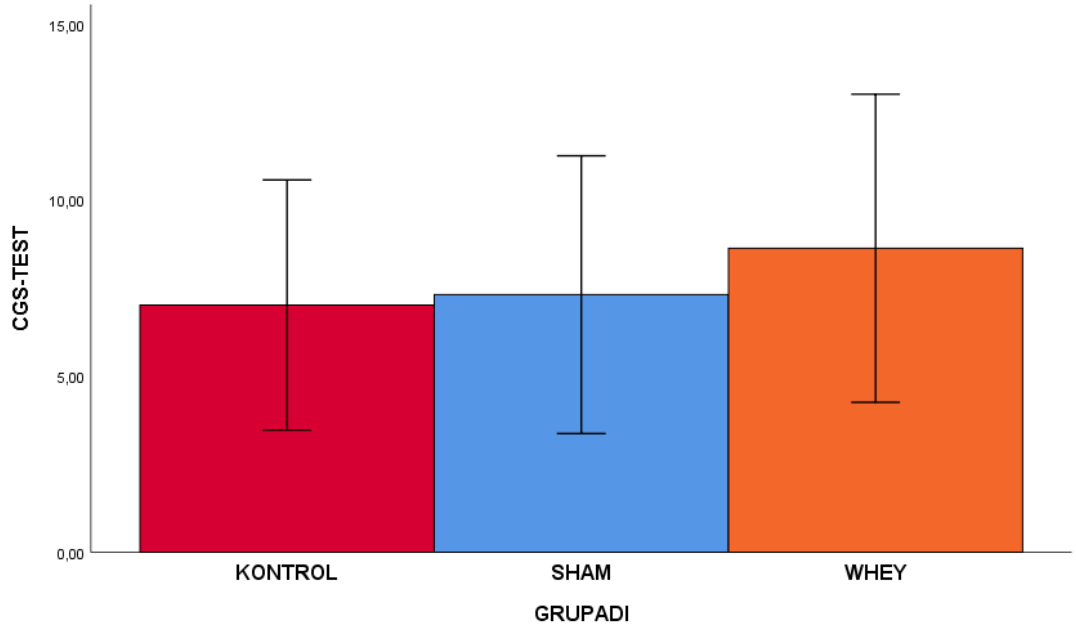
GÜNLER	KONTROL (n=10)			SHAM (n=10)			WHEY (n=10)			P
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
1.Gün	13,41	600,00	41,66 <sup>γ,δ,ε</sup>	19,38	406,85	39,29 <sup>γ,δ,ε</sup>	17,33	406,26	216,99 <sup>δ,ε</sup>	0,37
2.Gün	6,21	360,00	26,64 <sup>δ,ε</sup>	7,40	325,25	14,04 <sup>ε</sup>	15,13	600,00	27,15 <sup>δ,ε</sup>	0,25
3.Gün	8,10	400,00	13,52 <sup>α,§</sup>	8,08	37,42	12,98 <sup>α,ε,§</sup>	16,19	600,00	26,25 <sup>δ,ε,#,*</sup>	<b>0,01</b>
4.Gün	7,68	78,27	9,55 <sup>α,β,ε</sup>	7,74	29,30	12,76 <sup>α,ε</sup>	5,86	237,33	15,17 <sup>α,β,γ</sup>	0,42
5.Gün	4,65	41,02	8,43 <sup>α,β,δ</sup>	5,21	28,09	8,39 <sup>α,β,γ,δ,§</sup>	6,19	35,19	12,26 <sup>α,β,γ</sup>	0,26
P	<b>P&lt;0,001</b>			<b>P&lt;0,001</b>			<b>P&lt;0,001</b>			

#: Kontrol grubundan farklıdır. §: Whey grubundan farklıdır. \*: Sham grubundan farklıdır. α: 1.günden farklıdır. β: 2.günden farklıdır. γ: 3.günden farklıdır. δ: 4.günden farklıdır. ε: 5.günden farklıdır ( p<0,05) (Min: En düşük değer, Max: En yüksek değer, Med: Ortanca değer ).

Tablo 3.2' de görüldüğü gibi kontrol, sham ve whey grubu sıçanların CGS performanslarının gruplar arası karşılaştırılmasında 3. günde whey grubunun kontrol ve sham grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek ortalamaya sahip olduğu görülmüştür (p<0.05). Ancak diğer günlerde cevap gecikme süresi performansları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0.05). Whey grubunun 3. günde yüksek CGS ortalamasına sahip olması bazı deneklerin diğer tüm deneklere göre labirente daha geç adaptasyon sağlaması ve buna bağlı olarak labirente daha fazla süre geçirmelerinden kaynaklanmıştır.

Tablo 3.2' ye göre sıçanların cevap gecikme süresi performanslarının grup içi günler arası karşılaştırılmasında kontrol grubunun CGS ortalamaları 1. günde 3, 4 ve 5. güne göre; 2. gün ortalamaları 4 ve 5. güne göre, 4. gün ortalamaları da 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksektir ( $p<0,05$ ). Sham grubunda 1. gün CGS ortalamaları 3, 4 ve 5. günden; 2, 3 ve 4. gün ortalamaları 5. günden anlamlı ölçüde yüksektir ( $p<0,05$ ). Whey grubunda ise 1, 2 ve 3. gün ortalamaları 4 ve 5. günden anlamlı ölçüde yüksektir. Tüm gruplarda 5. gün CGS ortalamaları önceki denemelere göre anlamlı ölçüde düşmüştür. Bu durum sıçanların test fazı öncesi labirenti yeterince tanıdıklarının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Kontrol, sham ve whey grubunun test fazında elde edilen CGS değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması şekil 3.3' de gösterilmiştir.



**Şekil 3.3.** Kontrol, sham ve whey grubunun test fazında elde edilen CGS değeri ortalamalarının karşılaştırma grafiği. (Gruplar arası anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0,05$ )).

Şekil 3.3' da belirtilen istatistiksel sonuçlara göre test aşamasında sıçanların CGS değerleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir ( $p>0,05$ ).

### 3.1.3. Sıçanların Kısa Dönem Bellek Performansının Değerlendirilmesi

Kontrol, sham ve whey grubu sıçanların 5 günlük eğitim fazında labirentteki kısa dönem bellek hatalarının gruplar arası karşılaştırılması tablo 3.3' de gösterilmiştir.

**Tablo.3.3.** Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen minimum, maksimum ve medyan (ortanca) KDBH değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

GÜNLER	KONTROL (n=10)			SHAM (n=10)			WHEY (n=10)			P
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
1.Gün	0,00	8,00	3,00 <sup>δ,ε</sup>	0,00	6,33	1,84 <sup>β,δ,ε</sup>	0,00	5,33	4,17 <sup>γ,δ,ε</sup>	0,49
2.Gün	0,00	5,50	1,75 <sup>ε</sup>	0,00	3,00	0,00 <sup>α</sup>	0,00	8,00	0,50 <sup>ε</sup>	0,12
3.Gün	0,00	5,50	0,75 <sup>ε</sup>	0,00	4,50	0,50 <sup>α,ε</sup>	0,00	8,00	0,00 <sup>α</sup>	0,33
4.Gün	0,00	1,67	0,00 <sup>α</sup>	0,00	1,67	0,00 <sup>α</sup>	0,00	4,67	0,50 <sup>α,ε</sup>	0,43
5.Gün	0,00	0,33	0,00 <sup>α,β,γ</sup>	0,00	0,33	0,00 <sup>α,γ</sup>	0,00	3,00	0,00 <sup>α,β,δ</sup>	0,57
P	P<0,001			P<0,001			P<0,001			

<sup>α</sup> :1.günden farklıdır. <sup>β</sup>: 2.günden farklıdır. <sup>γ</sup>: 3.günden farklıdır. <sup>δ</sup>: 4.günden farklıdır. <sup>ε</sup>: 5. günden farklıdır ( p<0,05) (Min: En düşük değer, Max: En yüksek değer, Med: Ortanca değer ).

Tablo 3.3 incelendiğinde eğitim fazında kontrol, sham ve whey grupları arasında kısa dönem bellek hatası performansları açısından fark olmadığı tespit edilmiştir (p>0,05). Grup içi günler arası karşılaştırmalarda KDBH değerleri kontrol grubunda 1. günde 4 ve 5. güne göre, 2 ve 3. günde 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Sham grubunda 1. gün KDBH ortalaması 2, 4 ve 5. güne göre, 3. gün ortalaması ise 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksektir (p<0,05). Whey grubunda ise 1. gün KDBH ortalamasının 2, 3, 4 ve 5. güne göre, 2 ve 4. gün ortalamalarının ise 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmektedir (p<0,05).

Kontrol, sham ve whey grubunun test fazında elde edilen KDBH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması tablo 3.4' te gösterilmiştir.

**Tablo.3.4.** Kontrol, sham ve whey grubunun test aşamasında elde edilen minimum, maksimum ve medyan (ortanca) KDBH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

GÜNLER	KONTROL (n=10)			SHAM (n=10)			WHEY (n=10)			P
	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	
KDBH-TEST	0,00	2,00	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	2,00	0,00	1,00

Gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (  $p>0,05$ ). (Min: En düşük değer, Max: En yüksek değer, Med: Ortanca değer ).

Tablo 3.4 incelendiğinde test aşamasında üç gruba ait sıçanların KDBH ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir ( $p>0,05$ ).

### 3.1.4. Sıçanların Uzun Dönem Bellek Performansının Değerlendirilmesi

Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim fazında labirentteki uzun dönem bellek hatası değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması tablo 3.5' de gösterilmiştir.

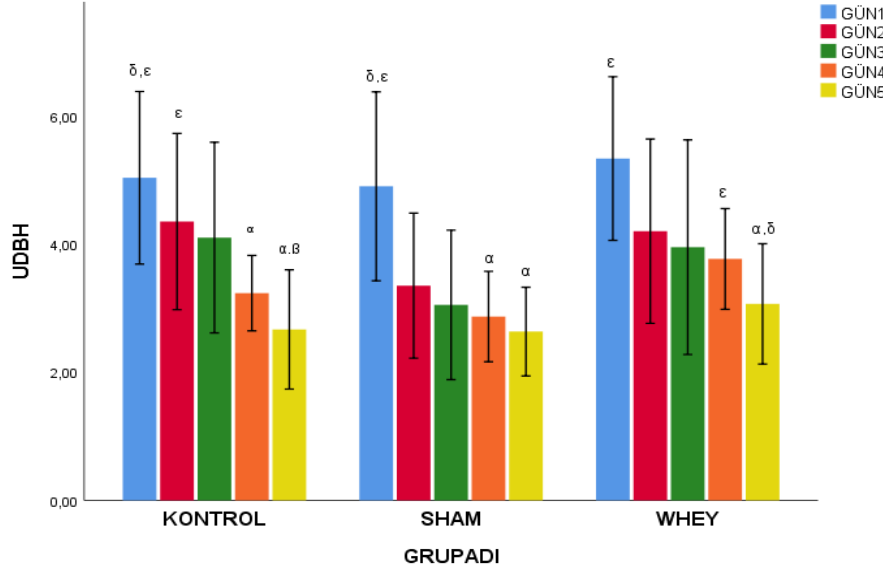
**Tablo.3.5.** Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen UDBH değerlerinin ortalama ve standart sapmalarının gruplar arası karşılaştırılması

UDBH	KONTROL GRUBU ( $X \pm SD$ ) (n=10)	SHAM GRUBU ( $X \pm SD$ ) (n=10)	WHEY GRUBU ( $X \pm SD$ ) (n=10)	F	p
1.Gün	5,03±1,35	4,9±1,47	5,33±1,28	0,26	0,77
2.Gün	4,35±1,38	3,35±1,13	4,2±1,44	1,67	0,21
3.Gün	4,1±1,49	3,05±1,17	3,95±1,67	1,52	0,24
4.Gün	3,23±0,59	2,87±0,71 §	3,77±0,79 *	4,20	0,03
5.Gün	2,67±0,93	2,63±0,69	3,07±0,94	0,78	0,47

§: Whey grubundan anlamlı olarak farklıdır \* : Sham grubundan anlamlı olarak farklıdır (  $p<0,05$ )  
(X: Ortalama, SD: Standart sapma, F: Varyans analizi sonucu)

Tablo 3.5 incelendiğinde yalnızca 4. günde whey grubu UDBH ortalamasının sham grubundan yüksek olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ). Diğer günlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşmamıştır ( $p>0,05$ ).

Whey, sham ve kontrol grubu sıçanların uzun dönem bellek hatası performanslarının grup içi günler arası karşılaştırılması şekil 3.4' de verilmiştir.

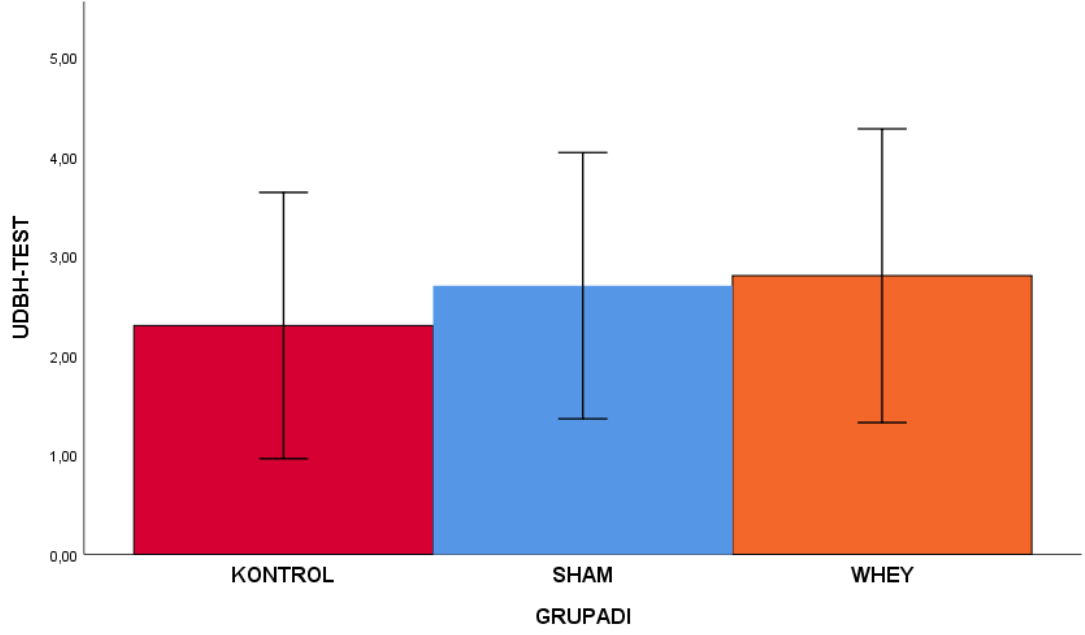


**Şekil 3.4.** Kontrol, sham ve whey grubunun 5 günlük eğitim aşamasında elde edilen UDBH değerleri ortalamalarının grup içi günler arası karşılaştırma grafiği ( $\alpha$ :1. günden farklıdır.  $\beta$ :2. günden farklıdır.  $\gamma$ :3.günden farklıdır.  $\delta$ : 4. günden farklıdır.  $\epsilon$ : 5. günden farklıdır (  $p<0,05$  ).

Şekil 3.4 incelendiğinde UDBH ortalamaları kontrol grubunda 1. gün 4 ve 5. güne göre, 2. gün 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sham grubunda 1. gün UDBH ortalaması 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksektir ( $p<0,05$ ). Whey grubunda ise 1. gün UDBH ortalamasının 5. güne göre, 4. gün ortalamasının ise 5. güne göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Tüm gruplarda 1. gün ortalamaları 5. güne göre yüksektir. Test fazı öncesindeki son gün ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. KDBH skorunun da son güne doğru giderek azalması sıçanların labirentteki görevi daha az kola girerek gerçekleştirebildiğini, dolayısıyla labirentteki görevin öğrenilmesi için test aşaması öncesinde 5 günlük eğitim fazının yeterli olduğunu göstermektedir.

Kontrol, sham ve whey grubunun test fazında elde edilen UDBH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması şekil 3.5’ de gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Kontrol, sham ve whey grubunun test fazı denemesinde elde edilen UDBH değeri ortalamalarının karşılaştırma grafiği. (UDBH değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0,05$ )).

Şekil 3.5 incelendiğinde test fazında üç gruba ait sıçanların UDBH değerleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir ( $p>0,05$ ).

## 3.2. Biyokimyasal Ölçümlerin Değerlendirilmesi

### 3.2.1. Oksidatif Stres İndeksinin Değerlendirilmesi

Biyokimyasal ölçümlerle elde edilen TAS ve TOS değerleri ile TOS’ un TAS’ a yüzdelik oranı olarak hesaplanan oksidatif stres indeksinin gruplar arası karşılaştırılması tablo 3.6’ da gösterilmiştir.

**Tablo 3.6.** Oksidatif stres indeksinin gruplar arası karşılaştırılması.

	KONTROL GRUBU (X ± SD) (n=9)	SHAM GRUBU (X ± SD) (n=10)	WHEY GRUBU (X ± SD) (n=10)	P
TAS	1,11±0,1 <sup>§</sup>	1,04±0,04	1,01±0,07 <sup>#</sup>	<b>0,03</b>
TOS	12,5±1,58 <sup>§</sup>	11,94±0,32 <sup>§</sup>	10,58±1,42 <sup>#,*</sup>	<b>0,005</b>
OSİ	1134,66±135,14	1145,21±54,34	1050,7±161,39	0,20

<sup>#</sup>: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıdır. <sup>\*</sup>: Sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıdır. <sup>§</sup>: Whey grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıdır ( p<0,05). (X: Ortalama, SD: Standart sapma)

TAS ve TOS' un istatistiksel analizinde whey grubunda TOS ortalamaları whey grubunda kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,05). TAS ortalamaları whey grubunda, kontrol ve sham grubuna göre düşük bulunsada yalnızca kontrol grubundan farklılık göstermektedir (p<0,05). Ancak OSİ değerlerinin istatistiksel analizi sonucunda ise üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

#### 4. TARTIŞMA

Beyinde bellek oluşumu ile ilgili sinaptik mekanizmalar ve hipokampus aktiviteleri göz önünde bulundurulduğunda protein desteği ile uyarılmış protein sentezinin kognitif işlevlerde tetikleyici rol oynayabileceği savunulmaktadır (Klan ve Sweat, 2008). Whey proteini izolatu, tüm amino asitleri içeren tam bir protein özelliği taşımaktadır (Devries ve Philips, 2015; Fassina ve ark., 2019). Proteinlerin vücuttaki etkinliğinin göstergesi olan BD, PEO, NPK ve KS gibi değerler whey için diğer supplement proteinlere göre oldukça yüksektir (Bora, 2004). Çalışmamızda, sporcuların ergojenik olarak tükettiği bir protein supplementi olan whey proteini izolatu'nun sıçanlarda öğrenme ve bellek performansı üzerine etkisi ışın kollu labirent kullanılarak test edilmiştir.

Öğrenme ve bellek performanslarını değerlendirmek üzere kullandığımız ışın kollu labirent testinde elde edilen LGS ve CGS performanslarına bakıldığında genel olarak tüm gruplarda ilk günden son güne doğru ortalamaların giderek azaldığı görülmüştür. Whey grubu LGS ve CGS ortalamaları diğer gruplara göre yüksek seyretse de bu fark anlamlı değildir. Test aşamasında da gruplar arasında LGS ve CGS ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmaması, whey proteini izolatu'nun sıçanların labirente adaptasyonunda olumlu ya da olumsuz etkisinin bulunmadığını göstermektedir.

Proteinlerin sıçanlardaki kognitif performanslar üzerindeki etkisi birçok çalışmada ışın kollu labirent kullanılarak test edilmiştir. Örneğin doğum öncesinde annelerine % 6 kazein içerikli düşük protein diyeti verilen yetişkin erkek sıçanların, kontrol grubu ve % 25 kazein içeren zengin protein diyeti ile beslenen sıçanlara göre labirente daha uzun süre kaldığı, dolayısıyla görevi daha geç tamamladığı görülmüştür (Shumsky ve ark., 1998). Benzer bir çalışmada gebelik ve emzirme döneminde maternal protein kısıtlamasının F1 nesli ışın kollu labirent LGS değerlerinde artışa yol açtığı tespit edilmiştir (Ranade ve ark., 2008). Bu çalışmalar,

doğum öncesi ve erken gelişim çağında proteinlerin öğrenme ve bellek gelişimi için önemli olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda protein desteği olarak kullandığımız whey proteini izolatının bilişsel fonksiyonları etkilemediği yönündeki bulgular bu çalışmalardan farklılık göstermektedir. Bu farklılık, kullandığımız sıçanların erken gelişme döneminde olmaması ile açıklanabilir. Ayrıca maternal protein kısıtlaması ile ilgili bazı çalışmalarda LGS değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmemiş olması (Hall, 1983) bulgularımızı desteklemektedir.

Proteinlerle ilgili diğer bir kısım çalışmalar yapıtaşları olan amino asitlerin deney hayvanları üzerinde diyet olarak uygulanmasıyla yürütülmüştür. Sıçanlarda Triptofanın 6 haftalık 100 mg/kg uygulaması ışın kollu labirente LGS değerini düşürmüştür (Haider ve ark., 2006). Ayrıca farklı dozlar uygulanarak yapılan (50 mg/kg-100 mg/kg) bir deneyde doz artışının LGS değerini de düşürdüğü belirtilmiştir (Khaliq ve ark., 2014). Triptofanın 2 haftalık bir sürede çok yüksek dozlarda (100 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg) uygulandığı ve öğrenme performansının Morris su tankında değerlendirildiği bir çalışmada ise platformu bulma süresinin doza bağlı olarak kısaldığı gözlenmiştir (İkram ve ark., 2014). Genç dişi farelerde 18 günlük besin kısıtlaması ile artan LGS değerinin 100 mg/kg tirozin enjeksiyonu ile yeniden azaldığı görülmüştür (Avraham ve ark., 1996). Maternal fenilketonüriili sıçanlarda intrauterin hiper fenilalaninemi ile birlikte dallı zincirli amino asitlerce (Valin-izolösin-lösin) zenginleştirilmiş diyetle beslenenlerin bu amino asitlerden yoksun diyetle beslenenlerden farklı olarak daha kısa sürede ışın kollu labirent görevlerini yerine getirebildiği belirtilmiştir (Vorhees ve ark., 1992). Çalışmamızda kullanılan whey proteini izolatı biyolojik değeri yüksek bir protein supplementidir. Bu nedenle plazma ve beyin amino asit seviyelerindeki yükselişle birlikte bellek performanslarını geliştirmesi beklenebilir. Elde ettiğimiz bulgulara göre labirente geçirilen sürede anlamlı bir kısalma görülmemiştir. Bunu whey proteininin dozu ve uygulama süresinin kısalığı ile açıklamak mümkündür. İzole triptofanın uygulandığı çalışmalarda ya uygulanan doz yüksektir (100, 300, 500 mg/kg), ya da uygulama süresi uzundur (6 hafta). Bizim çalışmamızda sıçanlara verilen 6 g/kg whey proteini izolatındaki triptofan içeriği 70 mg/kg olarak hesaplanmıştır. Ayrıca whey proteininin verilme süresi 4 haftadır. Süre veya doz

artışı ile birlikte whey proteinin de anlamlı bir etki oluşturabileceği düşünülmektedir. Erken gelişim döneminde protein kısıtlamasına maruz bırakılmış yetişkin sıçanlarla ilgili bazı çalışmalarda LGS değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmemiş olması (Hall, 1983), doz miktarı, uygulanış süresi ve biçimine bağlı olarak protein desteklerinin bellek performanslarında her zaman iyileştirici etki yapmadığını göstermesi açısından bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Araştırmamızda sıçanların labirentte ikinci kez giriş yaptığı kolların sayısını belirten KDBH skoru ile hangi kolda yem bulunduğunu hatırlayıp hatırlamadığını belirten UDBH skoru ortalamalarının ilk günden son güne doğru giderek tüm gruplarda azaldığı gözlenmiştir. Eğitim fazının son 2 gününde ve test fazında whey grubunun KDBH ve UDBH değerleri ortalamaları kontrol ve sham grubuna göre yüksektir. Bu durum whey proteininin kısa dönem ve uzun dönem belleği olumsuz etkilediğini düşündürse de gruplar arası karşılaştırmalarda gerek eğitim aşamasının diğer günlerinde, gerekse test aşamasında KDBH ve UDBH ortalamaları açısından istatistiksel olarak hiçbir anlamlı fark görülmemiş olması bu hipotezi çürütmektedir.

Ranade ve arkadaşlarının (2008) sıçanlarda uyguladığı maternal protein kısıtlamasının F1 nesli ışın kollu labirent performansında UDBH ve KDBH değerlerini arttırdığı tespit edilmiştir. Bizim bulgularımızın bu çalışmadaki bulgulardan farklılık göstermesinin kullandığımız sıçanların erken gelişim çağından sonra protein desteği almış olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Wolf ve arkadaşları da (1986) benzer bir çalışma ile prenatal protein kısıtlaması uygulanan sıçanların kısa ve uzun dönem bellek hatalarında daha yüksek skorlar elde ettiğini göstermiştir. Ancak test aşamasında gruplar arası herhangi bir farklılık elde edilememiş olmaması bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumaktadır. Ayrıca Shumsky ve arkadaşlarının (1998) doğum öncesinde annelerine protein kısıtlaması uyguladığı sıçanların UDBH skoru artarken KDBH skoru anlamlı bir değişim göstermemiş olması ve Hall' in gerçekleştirdiği benzer bir çalışmada UDBH ve KDBH skorlarının gruplar arasında farklılık göstermemesi çalışmamızdaki bulgularla paralellik göstermektedir.

Whey proteini içeriğindeki önemli bir biyoaktif peptit olan Laktoferrinin postnatal domuz yavrularının diyetine 35 gün süresince eklenmesiyle ışın kollu labirentteki öğrenme hızlarının arttığı, uzun dönem bellek hatalarının azaldığı gözlenmiştir (Wang ve ark., 2014; Chen ve ark., 2015; Wang ve ark., 2016). Triptofan ile ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada ise Haider ve arkadaşları (2006) 6 haftalık 100 mg/kg triptofan uygulamasının sıçanlarda UDBH' ı düşürdüğünü bulmuştur. Yoğurdun uzun süreli uygulamasıyla sıçanlarda plazma ve serebral korteksteki L-Alanin, L-Valin, L-İzolösin, L-Serin gibi amino asitlerin düzeyindeki artışla birlikte ışın kollu labirentteki UDBH ve KDBH skorlarının azaldığı gösterilmiştir (Kawase ve Furuse, 2019).

Çalışmamızda whey proteini izolatının UDBH ve KDBH skorları üzerinde anlamlı bir etki oluşturmaması yönündeki bulgular, doz miktarı ve uygulama süresi ile ilişkilendirilebilir. Altı haftalık 50 mg/kg ve 100 mg/kg triptofan uygulaması sıçanlarda UDBH ve KDBH' ı etkilememesine karşın (Khaliq ve ark., 2014) İkrım ve arkadaşlarının (2014) yüksek dozlar uygulayarak (100-300-500 mg/kg) gerçekleştirdiği deneyde Morris su labirentindeki referans bellek hatalarının azalış göstermesi doz artışı ile birlikte triptofanın bellek geliştirici etki yapabildiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda kullandığımız whey proteini izolatının triptofan içeriği (70 mg/kg) göz önüne alacak olursak elde ettiğimiz bulguların triptofan araştırmaları ile örtüştüğü söylenebilir. Ayrıca prenatal ve postnatal dönemde fenil alanin diyeti ile desteklenen sıçanlarda kısa ve uzun dönem bellek performanslarında olumlu etki görülmemesi (Holder, 1989), triptofandan yoksun diyetle beslenen sıçanlarda UDBH' ın kontrol grubundan farklılık göstermemesi (Stancampiano, 1997) deneylerde kullanılan proteinlerin alt bileşenler yönüyle sahip olduğu farklılıklar, uygulama biçimi ve doz miktarına göre farklı sonuçların elde edilebileceğini göstermesi yönüyle çalışmamızda ulaştığımız sonuçları desteklemektedir.

Yapılan literatür taramalarında whey proteini supplementlerinin öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki etkisini konu edinen çalışmaların az sayıda olduğu görülmüştür (Kaplan ve ark., 2001; Walker ve ark., 2010; Zajac ve ark., 2019).

Ayrıca bu çalışmalar çoğunlukla deney hayvanları yerine gönüllü insanlarla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların bu tip araştırmalarda uygulanan farklı tip testlerin benzer parametrelere ait sonuçlarıyla karşılaştırılması whey proteininin kognitif etkilerinin anlaşılmasında ışık tutabilecektir. Öğrenme ve bellek kontrol testlerinden elde edilen cevaplama süresi, reaksiyon hızı gibi değerler çalışmamızdaki LGS ve CGS değerleri ile; hatırlama oranı, hata sayısı gibi değerler ise UDBH ve KDBH skorları ile karşılaştırılmıştır (Kaplan ve arkadaşları, 2001; Walker ve ark., 2010; Zajac ve ark., 2019).

Whey proteininin doğrudan diyet olarak uygulandığı bir çalışmada 25 gönüllü katılımcı plasebo ve whey-lösin (WL) grubu olarak ikiye ayrılmış, WL grubuna 8 haftalık whey proteini ve lösin takviyesi verilerek fiziksel ve kognitif performansları değerlendirilmiştir. Uygulanan bilgisayar tabanlı bilişsel performans testi ve Sternberg testinde 1. haftadan 8. haftaya doğru reaksiyon süresinin giderek kısaldığı, verilen cevapların doğruluk derecesinin giderek arttığı ve bellek hatalarının azaldığı, ancak plasebo grubu ile WL grubu arasında anlamlı bir farkın oluşmadığı, dolayısıyla katılımcıların bilişsel özelliklerinde whey proteininin olumlu ya da olumsuz anlamlı bir etki oluşturmadığı gözlenmiştir (Walker ve ark., 2010). Walker ve arkadaşlarının (2010) bu çalışması bizim çalışmamızdaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Kaplan ve arkadaşlarının (2001) sağlıklı-yaşlı 22 birey üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada katılımcılara 50,5 g whey proteini verilmesinin ardından uygulanan 25 soruluk paragraf hatırlama testinde, 15 dakika sonra verilen yanlış cevap sayısının ve cevaplama süresinin whey içeceği tüketenlerde plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde daha az, hatırlama oranının daha yüksek olduğu; ancak 60 dakika sonra verilen cevaplar arasında hata miktarı, cevaplama süresi ve hatırlama oranı açısından bir farklılığın oluşmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada uygulanan dikkat testi ve kelime hatırlama testlerinde gruplar arasında kısa ve uzun dönem bellek hataları açısından fark görülmemiştir (Kaplan ve ark., 2001). Katılımcılara verilen doz bizim çalışmamızdaki whey dozu ile (1 g/kg insan dozu) aynıdır. Ancak whey proteini diyeti verilir verilmez kognitif testlere geçilmiş ve anlık etki test edilmiştir. Diyet sonrası testin uygulanışı geciktikçe gruplar arası cevaplama süresi farkı anlamlılığını yitirmiştir. Diğer test sonuçlarında da farklılık görülmemesi bizim

çalışmamızdaki bulgularla örtüşmektedir. WPI' nın doğrudan kullanıldığı daha güncel bir çalışmada 45-75 yaş aralığındaki bireylere 8 hafta süre ile günlük 50 g WPI verilmiştir (Zajac ve ark., 2019). Sonrasında katılımcılara uygulanan 15 kelime anlık ve gecikmeli hatırlama testi, reaksiyon süresi ve dikkat testi, sözel ve sayısal çalışma belleği testi ve muhakeme hızı testi gibi kapsamlı bilişsel testlerde reaksiyon hızı, dikkat, kısa ve uzun dönem bellek performansları, cevap gecikme süresi gibi 10 farklı kognitif işlev değerlendirilmiş, ancak anlamlı bir gelişme tespit edilememiştir. Uygulanışı açısından çalışmamıza benzerliği daha fazla olan bu çalışmada elde edilen sonuçlar bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir.

Whey bileşimindeki alfa-laktalbumin ve beta laktoglobulin gibi biyoaktif peptitler; özellikle triptofan, tirozin amino asitleri bakımından zenginlikleri nedeniyle kognitif çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Kronik stresin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisinin iyileştirilmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada whey proteini kaynaklı alfa-laktalbumin diyeti uygulanmıştır. Yüksek stresli deneklerin plazma triptofan seviyesinin yükselmesi ve buna bağlı olarak serotonin salınımının artması sonucu bilişsel fonksiyonlarında anlamlı ölçüde gelişme olduğu rapor edilmiştir (Markus ve ark., 2002). Çalışmada uygulanan Sternberg testinde ölçülen reaksiyon sürelerinin yüksek strese maruz bireylerde alfa-laktalbumin tarafından anlamlı ölçüde azaltıldığı, düşük streslilerde ise anlamlı bir değişimin görülmediği gözlenmiştir. Testte uygulanan alt görevlerde bellek hata sayıları açısından bir farklılık oluşmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada kullanılan alfa-laktalbumin içerikli diyetlerin triptofan içeriği oldukça yüksektir. Katılımcılara günde iki kez verilen çikolata içeceğindeki 40 g alfa-laktalbumin, 12,32 g/kg triptofan (1920 mg/gün) içermektedir. Reagan-Shaw ve arkadaşlarının (2014) doz dönüşüm formülü uygulandığında bu dozun 60 kg bir insan için günlük 32 mg/kg, 150 g bir sıçan için ise 192 mg/kg olarak hesaplanmaktadır. Bu doz bizim uyguladığımız dozun yaklaşık 3 katıdır. Ayrıca diyetin verilmesinin hemen ardından kognitif testler uygulanmıştır (Markus ve ark., 2002). Alfa-laktalbumin diyeti uygulanan yüksek stresli deneklerde reaksiyon süresinin bizim çalışmamızdaki LGS ve CGS değerlerinden farklı olarak düşük bulunmasının doz farkı ve akut uygulamadan kaynaklandığı düşünülebilir. Çalışmada bellek hataları arasında fark olmaması ve düşük streslilerde reaksiyon

süresinin kontrol diyeti ile anlamlı bir farklılık göstermemesi bizim bulgularımız ile örtüşmektedir.

Alfa-laktalbumin üzerinde yoğunlaşan bu çalışmalarda klinik olarak anlamlı etkileri görebilmek için güçlendirilmiş alfa-laktalbumin içerikli besinler kullanıldığını belirtmek gerekir (Verschoor ve ark., 2010). Whey proteini içeriğindeki alfa-laktalbumin oranı %25 tir (Dalğın ve Meral, 2016). Bu nedenle, whey proteini ürünlerinin biliş ve duygudurum üzerinde uzun vadede olumlu etki gösterebileceği düşünülebilir. Ancak bu çalışmalarda kullanılan alfa-laktalbumin diyetlerinin içeriğinin triptofan bakımından zenginleştirildiği ve çoğunlukla akut uygulamalarla kısa dönem belleğin test edildiği göz önünde bulundurulacak olursa, whey proteininin alfa-laktalbumin ve triptofan içeriğinden kaynaklanan bellek geliştirici etkisinin ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Beta-laktoglobulinin hidrolizi sonucu açığa çıkan triptofan-tirozin (WY), triptofan-methionin (WM), triptofan-valin (WV), triptofan-lösin ilişkili peptitlerin yaşa bağlı amnezi ile ilgili yürütölen çalışmalarda bellek iyileştirici etki gösterdiği saptanmıştır (Ano ve ark., 2018, Ano ve ark., 2019). Sağlıklı yetişkin bireylerde 12 haftalık süreçte GTWY içeren whey proteini alımının 6. ve 12. haftada uygulanan sözel akıcılık ve sübjektif hafıza fonksiyon testlerindeki (kelime ve hikâye hatırlama) anlık ve 5- 20 dakika sonraki hatırlama skorlarını çalışmanın başlangıcındaki testlere göre arttırdığı, dolayısıyla kısa dönem belleği geliştirdiği gösterilmiştir (Kita ve ark., 2018). GTWY peptitlerinin prefrontal korteks ve singulat girustaki dopaminerjik sistemin aktivasyonu yolu ile kognitif aktiviteleri geliştirdiği düşünülmektedir (Puig ve ark, 2014). Ancak bu çalışmalarda WY içerikli peptitlerin kullanıldığı dozda normal whey proteini kullanımının bellek performanslarını anlamlı ölçüde etkilemediği belirtilmiştir. Bu nedenle whey proteinlerinin kullanımında WY bakımından zengin olanların tercih edilmesinin yararlı olabileceği vurgulanmıştır (Kita ve ark., 2018). Bu durum çalışmamızdaki KDBH skorlarında anlamlı bir farklılığın görülmemesinin kullandığımız whey proteini izolatında istenen dozda

triptofan- tirozin ilişkili WY peptidi bulunmaması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Özellikle triptofan, tirozin gibi amino asitlerin bellek işleyişindeki olumlu etkisi üzerinde yapılan araştırmaların sayısında günden güne artış görülmektedir. Bilişsel gerilemenin önlenmesi ile ilgili yapılan bir literatür araştırmasında triptofan ile ilgili 14 çalışma (Markus ve ark., 2002; Mendelson ve Riedel, 2009; Morgan ve Parry, 2007), tirozin ile ilgili ise 9 çalışma (Magill ve Waters, 2003; Mahoney ve Castellani, 2007; Neri ve Wiegmann, 1995) incelenmiştir (Rest ve ark., 2013). Çalışmaların değerlendirilmesinde yaşlılarda olumlu sonuçların elde edildiği belirtilirken, protein diyetinin ya da spesifik olarak amino asit takviyesinin bilişsel işlevsellik üzerindeki etkisine ilişkin tatmin edici bir sonuca ulaşabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu değerlendirilmesinde bulunulmuştur (Rest ve ark., 2013).

Whey proteini, glutasyon sentez reaksiyonu için hız sınırlayıcı bir faktör olan sistein amino asitini yüksek oranda içermektedir. Glutasyon, canlı hücreleri serbest radikallerin dejeneratif etkilerine karşı korumaktadır (Arslaner ve Salık, 2019; Yalçın, 2006). Whey proteinindeki beta-laktoglobulin, sığır serum albumini, laktoferrin gibi biyoaktif peptitlerin sistein içeriği yüksektir (Gür ve ark, 2010; Marshall, 2004). Ayrıca beta-laktoglobulin, doğrudan serbest radikalleri nötralize edebilen etkili bir antioksidan olduğu gibi, C ve E vitamini gibi antioksidanların bozulmadan aktivitelerini uzun süre sürdürebilmelerini sağlayabilmektedir (Bounous, 2000). Demiri bağlayabilme yeteneği ile laktoferrin, fenton tipi  $Fe^{+2}$  katılımıyla oksidasyon ürünü oluşumu reaksiyonlarının engellenmesini sağlayarak serbest oksijen radikal üretimini azaltmaktadır (Yıldırım ve ark., 2011).

Çalışmamızda TAS ölçümlerinden elde edilen sonuçlara göre whey grubunun kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşük antioksidan seviyeye sahip olduğu görülse de sham grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuca göre TAS değerlerinin whey proteininde etkilenmediği söylenebilir. Bazzoli ve arkadaşlarının

(2002) soya proteinlerinin whey proteinleri ile karşılaştırmalı olarak antioksidan seviye üzerine etkisini analiz ettiği çalışmada whey proteininin TAS seviyesini etkilemediği bulunmuştur. Yine benzer bir çalışmada soya ve whey proteininin ağır egzersizle birlikte antioksidan seviye üzerindeki etkisi incelenmiş (Brown ve ark., 2004), ancak whey proteininin egzersizle birlikte düşen plazma antioksidan kapasitesini soyadan farklı olarak anlamlı ölçüde iyileştiremediği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızda elde edilen bulgular ile örtüşmektedir. Ancak Vatani ve Golzar (2012) direnç egzersizinin antioksidan seviyeyi yükselttiğini, whey protein supplementinin ise bu yükselişi arttırdığını bildirmiştir. Ayrıca sistein bakımından zenginleştirilmiş bir whey proteini supplementinin beyindeki antioksidan GSH seviyesini arttırdığı tespit edilmiştir (Ignowski ve ark., 2018).

TOS ölçümü sonuçlarına bakıldığında ise whey grubunun kontrol ve sham grubuna göre anlamlı ölçüde daha düşük oksidan seviyeye sahip olduğu görülmektedir. Whey protein hidrolizatu kullanılarak yapılan bir çalışmada mitokondri membran potansiyeli ve  $Ca^{+2}$  seviyeleri ölçülerek serbest oksijen radikallerindeki artışın baskılandığı gözlenmiştir (Jin ve ark., 2013). Yüksek karbonhidratlı diyetlerle beslenmiş sıçanlarda oluşturulan non-alkolik karaciğer yağlanması karşı WPI ve WPH' in koruyucu etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise whey türevlerinin MDA düzeylerini, yani plazma TOS değerlerini anlamlı biçimde düşürdüğü gösterilmiştir. Bu sonuç çalışmamızdaki TOS sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak indirgenmiş GSH seviyelerinin artış göstermesi çalışmamızdan farklı olarak whey proteininin TAS seviyesini arttırdığını ve böylelikle oksidatif stresi azalttığını göstermiştir (Hamad ve ark., 2011).

Cui ve arkadaşları (2012), üretim aşamasında uygulanan işlemler nedeniyle whey proteini izolatlarında reaktif oksijen ürünlerinin birikebildiğini tespit etmişlerdir. Oksidatif stres ile ilgili farklı yönlerde elde edilen sonuçlar; kullanılan whey kaynaklarının bileşimi, kalitesi, üretiminde kullanılan yöntemler ve buna bağlı olarak içeriğinde biriken oksidatif ürünler açısından farklı niteliklere sahip olması ile açıklanabilir.

Dibutiltin diklorit ile kronik pankreatit oluşturulmuş sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada whey proteini izolatının 14. günde oksidatif stresi azaltıcı yönde bir etki gösterse de bu farkın anlamlı olmadığı, ancak 28. Günde bu farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Özercan, 2015). Bu çalışma oksidatif stresin whey proteininin uygulanma süresinden etkilendiğini göstermesi açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda whey grubunun OSİ ortalaması kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olmasa da düşük bulunmuştur. Bu durumun whey proteininin oksidatif stresi azaltıcı yönde etki edebildiği konusundaki fikirleri desteklediği düşünülebilir. Sıçanların barındırılma ve beslenme süresinin 4 hafta yerine 6-8 hafta olarak uygulanması durumunda anlamlı bir etki gözlenmesi beklenebilir.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda peynir altı suyundan elde edilen ve sporcu protein supplementi olarak kullanılan whey proteini izolatının sıçanlarda kognitif fonksiyonlar ve oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmıştır. Işın kollu labirent kullanılarak yapılan bilişsel testlerde elde edilen bulgular whey proteininin LGS, CGS, KDBH ve UDBH skorlarını etkilemediği yönündedir. Serum örneklerinin biyokimyasal analizinde whey proteininin TOS ve TAS değerlerini azalttığı görülse de OSİ' yi etkilemediği görülmüştür.

Whey proteininin triptofan-tirozin ilişkili izole biyoaktif peptitlerinin diyetle tüketimi kognitif işlevleri geliştirici yönde etki gösterebilir. Ancak whey proteini izolatının günlük normal tüketiminin bilişsel fonksiyonları nasıl etkilediğinin deneysel olarak gösterilebilmesi için denekler üzerinde diyetle uygulandığı çalışmaların sayısı arttırılmalıdır. SSS bölümlerinden kesitler alınıp incelemeler yapılarak whey proteininin beyin gelişimi üzerindeki etkileri araştırılabilir. Ayrıca diyetin veriliş süresinin uzatılması halinde (en az 8 hafta) daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilecektir.

Çalışmamızda elde edilen TOS sonuçları literatürdeki diğer çalışmalar ile örtüşmektedir. Bazı araştırmaların TAS sonuçları elimizdeki bulgularla benzerlik gösterse de, whey proteininin antioksidan kapasiteyi arttırdığı ve oksidatif stresi azalttığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Oksidatif stresin göstergesi olarak kullandığımız OSİ değerinin whey grubunda anlamlı olmasa da düşük bulunması, çalışmanın süresinin daha uzun tutulması halinde anlamlı bir sonuç elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Whey proteinlerinin antioksidan içeriği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak üretim aşamasında uygulanan işlemlere bağlı olarak ürünlerin kalitesinde azalma, SOR' da artış ve antioksidan içeriğinde kayıp ortaya çıkabilmektedir. Oksidatif stres

ile ilgili farklı yönlerde elde edilen sonuçların kullanılan whey kaynaklarının bileşimi, kalitesi, üretiminde kullanılan yöntemler ve buna bağlı olarak içeriğinde biriken oksidatif ürünler açısından farklı niteliklere sahip olması ile açıklanabilir.



## ÖZET

### Whey Protein İzolatının Sıçanlarda Kognitif Fonksiyonlar ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

Whey proteini izolatu, sporcularda performans artışı sağlamak amacıyla egzersiz öncesi ve sonrasında protein supplementi olarak kullanılmaktadır. Biyolojik değerin yüksekliği ve özellikle triptofan, tirozin gibi amino asitler yönüyle zengin içeriği nedeniyle son yıllarda kognitif çalışmalarda kullanımı giderek artmaktadır.

Çalışmada Wistar albino cinsi 4-6 haftalık / 180-200 g erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden elde edildi. Sıçanlar kontrol (n=10), sham (n=10) ve whey grubu (n=10) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar standart yem ve su koşullarında 30 gün süre ile beslendi. Whey grubuna, her gün 1 g whey proteini (6g/kg) ile hazırlanmış 2 cc' lik protein çözeltisi, sham grubuna ise 2 cc musluk suyu gavaj yoluyla verildi. Kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmadı. Kısa ve uzun dönem bellek performanslarının değerlendirilmesinde ışın kollu labirent testi uygulandı. Testlerin tamamlanmasının ardından sakrifiye edilen hayvanların kan örnekleri alındı. Spektrofotometrik ölçümlerle TAS, TOS ve OSİ değerleri hesaplandı.

Bellek testlerinde, sıçanların LGS, CGS, KDBH, UDBH performansları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ( $p>0,05$ ). Biyokimyasal analiz sonuçlarına göre ise TOS ortalamaları whey grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). TAS ve OSİ değerleri whey grubunda düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda whey proteini izolatu kognitif fonksiyonları ve oksidatif stresi etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır. Daha iyi sonuçlara ulaşılabilmesi için whey proteininin uygulanma süresinin uzatılarak insanlarda ve hayvanlarda farklı testlerin gerçekteşirildiği daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Whey Proteini İzolatı, Bilişsel fonksiyonlar, Bellek, Işın Kollu Labirent, Oksidatif Stres.

## SUMMARY

### **The effect of whey protein isolate on cognitive functions and oksidative stress in Rats**

Whey protein isolate is used as a protein supplement before and after exercise to increase performance in athletes. Due to its high biological value and especially its rich content of amino acids such as tryptophan and tyrosine, its use in cognitive studies has been increasing in recent years.

Wistar albino 4-6 week old / 180-200 g adult male rats were used in the study. Experimental animals were obtained from Experimental Animals Application and Research Center of Faculty of Veterinary Medicine of Afyon Kocatepe University. Rats were divided into 3 groups as control (n = 10), sham (n = 10) and whey group (n = 10). The groups were fed for 30 days under standard feed and water conditions. To the whey group, 2 cc protein solution prepared with 1 g whey protein (6g / kg) and 2 cc tap water were given to the sham group by gavage. No procedure was applied to the control group. Ray arm maze test was used to evaluate short and long term memory performances. Following the completion of the tests, blood samples were taken from the sacrificed animals. TAS, TOS and OSI values were calculated by spectrophotometric measurements.

In memory tests, no statistically significant difference was found between the groups in terms of LGS, CGS, KDBH, UDBH performances of rats ( $p > 0.05$ ). According to the results of biochemical analysis, the mean TOS was significantly lower in the whey group than the other groups ( $p < 0.05$ ). Although TAS and OSI values were lower in the whey group, they were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). In our study, it was concluded that whey protein isolate did not affect cognitive functions and oxidative stress. In order to achieve better results, further studies are needed in which different tests are performed in humans and animals by prolonging the administration of whey protein.

**Key words:** Whey Protein Isolate, Cognitive functions, Memory, Ray Arm Labyrinth, Oxidative Stress.

## KAYNAKLAR

- AÇIKGÖZ, N., MADİ, B. (1997). Öğrenme ile beyinde oluşan değişiklikler, *M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi*, **9**: 29-36.
- AKAR, M. (2010). Kronik B ve C hepatitli gebelerde oksidatif stresin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.
- AKGÜL, F.Y., KARAMAN, A.D. (2017). Süt ürünlerinde serum protein izolatu kullanımı. *ADÜ Ziraat Dergisi*, **14(1)**: 95-99.
- AKMEŞE, Ş. (2016). Varikoselli hastalarda immunohistokimyasal yöntem kullanarak spermlerdeki apoptozisin saptanması ve apoptozis ile sperm parametreleri, serum ve seminal plazmadaki TAS- TOS seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- AKPINAR-BAYİZİT, A., ÖZCAN, T., YILMAZ-ERSAN, L. (2009). Membrane processes in production of functional whey components. *Mljekarstvo*, **59(4)**: 282-288.
- AKPOYRAZ, M., DURAK, İ. (1995). Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Tıp Mecmuası*, **48**: 258-262.
- ALICI, T. (2000). Öğrenmenin Bilimsel Temelleri, Palme Yayıncılık, Ankara.
- ANO, Y., NAKAYAMA, H. (2018). Preventive effects of dairy products on dementia and the underlying mechanisms. *Molecular Science*, **72**: 23-31.
- ARGAN, M., KÖSE, H. (2009). Sporcu besin desteklerine (Sports supplements) yönelik tutum faktörleri: Fitness merkezi katılımcıları üzerine bir araştırma. *Hacettepe J. of Sport Sciences*, **20(4)**: 152-164.
- ARSLANER, A., SALIK, M.A. (2019). Sütün fonksiyonel nitelikli biyoaktif bileşenleri. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **12(1)**: 124-135.
- ARTOLA, A., SINGER, W. (1993). Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*, **16(11)**: 480-487.
- AVRAHAM, Y., BONNE, O., BERRY, E. (1996). Behavioral and neurochemical alterations caused by diet restriction-the effect of tyrosine administration in mice. *Brain Research*, **732**: 133-144.
- BACANLI, H. (2015). Eğitim Psikolojisi, Pegem Akademi Yayınları, 21. Baskı, Ankara.

- BARRET, K., BROOKS, H., BOITANO, S., BARMAN, S. (2012). Ganongs' review of medical physiology, The McGraw-Hill Companies, The United States.
- BARUCHEL, G., BOUNOUS, G., FALUTZ, J., GOLD, P. (1992). Whey proteins as a food supplement in HIV- seropositive individuals. *Clin. Invest. Med.*, **16(3)**: 204-209.
- BAYRAK, B.K. (2008). Sinir hücrelerinde iletim ve bunun öğrenme sürecine etkisi, *Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi*, **25**: 101-113.
- BAZZOLÌ, D.L., HİLL, S., DİSİLVESTRO, R.A. (2002). Soy protein antioxidant actions in active, young adult women. *Nutrition Research*, **22(7)**: 807-815.
- BERKTAŞ, F., KIROĞLU, O., AKSU, F. (2017). Antidepresan İlaçların öğrenme ve bellek mekanizmalarına etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, **26(2)**: 178-206.
- BLACK, R.E., WILLIAMS, S.M., JONES, I.E., GOULDING, A. (2002). Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intake and poor bone health. *American Journal of Clinical Nutrition*, **76(3)**: 675-80.
- BLİSS, T.V.P., COLLINGRIDGE, G.L. (1993). Asynaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **361**: 31-39.
- BORA, Z. (2004). Spor salonlarında çalışan vücut geliştirme ile ilgilenen spor hocalarının beslenme ve takviye destek ürün tüketim durumlarının saptanması. Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi, Ankara.
- BOUNOUS, G. (2000). Whey protein concentrate and glutathione modulation in cancer treatment. *Anticancer Research*, **20**: 4785-4792.
- BOUNOUS, G., BATİST, G., GOLD, P. (1991). Whey proteins in cancer prevention. *Cancer letters*, **57**: 91-94.
- BOWMAN, R.E., ZRULL, M.C., LUİNE, V.L. (2001). Chronic restraint stress enhances radial arm maze performance in female rats. *Brain Research*, **904(2)**: 279-289.
- BREMBS, B. (2003). Operant conditioning in vertebrates. *Curr. Opin. Neurobiology*, **13**: 710-717.
- BROWN, E.C., DİSİLVESTRO, R.A., BABAKNİA, A., DEVOR, S.T. (2004). Soy versus whey protein bars: Effects on exercise training impact on lean body mass and antioxidant status. *Nutrition Journal*, **3**: 22.
- CADENAS, E. (1989). Biochemistry of oxygen toxicity. *Annual Review of Biochemistry*, **58**: 79-110.

- CAMFIELD, D.A., QWEN, L., SCHOLEY, A.B., PİPİNGAS, A., STOUGH, C. (2011). Dairy constituents and neurocognitive health in ageing. *British Journal of Nutrition*, sy. 1-17.
- CAN, S., KAPLAN, M., UYGUN, M., AKTAŞ UYGUN, D. (2014). Katalaz immobilizasyonu için manyetik gümüş nanopartiküllerin sentezlenmesi ve karakterizasyonu. *Tralleis Elektronik Dergisi*, **3**: 11-17.
- CHATTERTON, D.E.G., SMİTHERS, G., ROUPAS, P. (2006). Bioactivity of beta-lactoglobulin and alpha-lactalbumin—technological implications for processing. *Int Dairy J.*, **16**: 1229–1240.
- CHEN, Y., ZHENG, Z., ZHU, X., SHI, Y., TIAN, D., ZHAO, F., LIU, N., HUPPI, P.S., TROY, F.A., WANG, B. (2014). Lactoferrin Promotes Early Neurodevelopment and Cognition in Postnatal Piglets by Upregulating the BDNF Signaling Pathway and Polysialylation. *Molecular Neurobiology*, **52**: 256-269.
- CLAİRE, D.A., SWAİSGOOD, H. (2000). Bioactive milk peptides: A prospectus. *J DairySci*, **83**: 1187–1195.
- CROWDHURRY, R., GUİTART-MASİP, M., LAMBERT, C., DAYAN, P., HUYS, Q., DUZEL, E., DOLAN, R.J. (2013). Dopamine restores reward prediction errors in old age. *Nat. Neurosci*, **16**: 648-653.
- CUI, X., XİONG, Y.L., KONG, B.K., LIU, N. (2012). Hydroxyl radical- stressed whey protein isolate: Chemical and structural properties. *Food and Bioprocess Technology*, **58(6)**: 2454-2461.
- CÜCELOĞLU, D. (2007). İnsan ve Davranışı, Remzi Kitabevi, 16. Baskı, İstanbul.
- DALĞIN, D., MERAL, Y. (2016). Peynir altı suyu proteini: Veteriner sahada değerlendirilmemiş bir destekleyici ve rejeneratif terapi şansı. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci*, **7(2)**: 61- 65.
- DELETİOĞLU, V. (2015). Çinko ve Selenyumun antioksidan özelliklerinin, oksidatif stres indüklü DNA radikallerinin immün- spin yakalama yöntemi kullanılarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilimdalı, Ankara.
- DEMİRİSOY, A. (1999). Yaşamın Temel Kuralları, Cilt 1 Kısım 1, Meteksan Matbaacılık, 13. Baskı, Ankara
- DEMİRİSOY, A. (2000). Yaşamın Temel Kuralları, Cilt 1 Kısım 2, Meteksan Matbaacılık 12. Baskı, Ankara.
- DEVRIES, C.M., PHİLİPS, S.M. (2015). Supplemental protein in support of muscle mass and health: Advantage whey. *Journal of Foodscience*, **80**: 8-15.

- DİNÇ, N., GÖKMEN, M.H., ERGİN, E. (2017). Düzenli egzersiz yapan bireylerin beslenme alışkanlıklarının incelenmesi. *Ulusal Spor Bilimleri Dergisi*, **1(1)**: 43-53.
- Dİ VESTA, F.J. (1987). *The Cognitive Movement and Education*, Edited: J.A. Gloverand, J.A., Ronning, R.R., Plenum Press, New York.
- DUMAN, B. (2015). *Neden Beyin Temelli Öğrenme*, Pegem Akademi Yayınları, 4. Baskı, Ankara.
- DURMAZ, E.U. (2011). 10-18 Yaş grubu yüzücülerin beslenme bilgi düzeyleriyle bazı parametrelerin ilişkisinin saptanması. Yüksek Lisans Tezi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- ELDEN, M. (2003). Hedef kitle davranışlarını etkileyen psikolojik bir faktör olarak öğrenme: Öğrenme ve reklam ilişkisi, *İletişim*, sy. 1-29.
- EL-SALAAM, M.H., EL-SHİBİNY, S., SALEM, A. (2009). Factor saffecting the functional properties of whey protein product. *Food Reviews International*, **25 (3)**: 251-270.
- EKEN, A. (2011). Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *Derman Medical Publishing*, sy. 160-169.
- ENGİN, A.O., ÇALAPOĞLU, M., GÜRBÜZOĞLU, S. (2008). Uzun süreli bellek ve öğrenme, *Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, **2**: 251-262.
- ERBAŞ, M. (2006). Yeni bir gıda grubu olarak fonksiyonel gıdalar. Türkiye 9. Gıda Kongresi; 24-26 Mayıs 2006, Bolu.
- ERENEL, G, ERBAŞ, D., ARICIOĞLU, A. (1992). Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Dergisi*, **3**: 243-250.
- ERSOY, G., HASBAY, A. (2006). *Sporcu beslenmesi*. Sinem Matbaacılık, Ankara.
- ESKİCİ, G. (2015). Takım sporlarında beslenme. *International Journal of Human Sciences*, **12(2)**: 244-265.
- ESTERBAUER, H., CHEESEMAN, K.H. (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol*, **186**: 407- 421.
- FASSINA, P., NUNES, G.Q., ADAMI, F.S., GOETTERT, M.I., deSOUZA, C.F.V. (2019). Importance of Cheese Whey Processing: Supplements for Sports Activities – a Review Patricia. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, **69(1)**: 83–99.

- FİN, C., CUNHA, C., BROMBERG, E., SCHMITS, P. K., BIANCHİN, M., MEDİNA, J. H., IZQUIERDO, I. (1995). Experiments suggestion a role for nitric oxide in the hippocampus in memory processes. *Neurobiology of Learning and Memory*, **63**: 113-115.
- GANONG, W.F. (2018). Tıbbi Fizyoloji, Çeviri Editörü: İçoğlu-Alkaç, Ü., Nobel Kitabevi 25. Baskı, Ankara.
- GEORGE, D., MALLERY, M. (2010). SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference, 17.0 update (10<sup>rd</sup> ed.), Pearson, Boston.
- GLOBUS, A., ROSENZWEİG, M.R., BENNET, E.L., DİAMOND, M.C. (1973). Effects of differential experience of dentritic spine counts in rat cerebral cortex. *Journal of Comperative and Physiological Psychology*, **82**: 175-181.
- GREENOUGH, W.T. (1976). Enduring brain effects of differential experience and training. MIT Press, Cambridge.
- GREENOUGH, W.T., WOLKMAR, F.R. (1976). Pattern of dentritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments. *Experimental Neurology*, **40**: 491-504.
- GUYTON A.C., HALL, J.E. (2017). Tıbbi Fizyoloji, Çeviri Editörü Yeğen, B.Ç., Güneş Tıp Kitabevleri, 13. Baskı, Ankara.
- GÜNDOĞDU, G. (2012). Homosistein toksisitesine sülfıt molekülünün olası katkısı ve oksidatif stresin rolünün nöroblastoma hücre dizisinde incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı, Denizli.
- GÜMÜŞ, A. (2013). Ağırlık sporu ile ilgilenen sporcuların beslenme alışkanlıklarının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Karamanoğlu Mehmeç Bey Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Karaman.
- GÜR, F. , GÜZEL, M., ONCÜL, N., YILDIRIM, Z., YILDIRIM, M. (2010). Süt serum proteinleri ve türevlerinin biyolojik ve fizyolojik aktiviteleri. *Akademik Gıda*, **8(1)**: 23-31.
- GÜZELER, M., ESMEK, E.M. , KALENDER, M. (2017). Peynir altı suyu ve peynir altı suyunun içecek sektöründe değerlendirilme olanakları. *Çukurova Tarım Gıda Bilimleri Dergisi*, **32(2)**: 27-36.
- HA, E., ZEMEL, M.B. (2003). Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: Mechanism sunderlying health benefits for active people. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **14**: 251-258.
- HACIOĞLU, G., KURT, G. (2012). Tüketicilerin fonksiyonel gıdalara yönelik farkındalığı, kabulü ve tutumları: İzmir ili örneği. *Business and Economics Research Journal*, **3(1)**: 161-171.

- HAIDER, S., KHALIQ, S., AHMED, S.P., HALEEM, D.J. (2006). Long-term tryptophan administration enhances cognitive performance and increases 5HT metabolism in the hippocampus of female rats. *Amino Acids*, **31**: 421–425.
- HALL, R.D. (1983). Is hippocampal function in the adult rat impaired by early protein or protein-calorie deficiencies, *Developmental Psychobiology*, **16**(5): 395-411.
- HALLIWEL, B., GUTTERIDGE, J.M.C. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.*, **219**: 1-14.
- HAMAD, E., TAHA, S.D., ABOUDAVOUD, A.G., SİTOHY, M.Z., ABDEL-HAMİD, M. (2011). Protective effect of whey proteins against non alcoholic fatty liver in rats. *Lipids in Health and Disease*, **10**: 57.
- HOLDER, M.D. (1989). Effects of perinatal exposure to aspartame on rat pups. *Neurotoxicology and Teratology*, **11**:1-6.
- IGNOWSKI, E., WINTER, A.N., DUVAL, N., FLEMING, H., WALLEES, T., MANNING, E., KOZA, L., HUBER, K., SERKOVA, N.J., LINSEMAN, D.A.(2018). The cysteine-rich whey protein supplement, Immunocal®, preserves brain glutathione and improves cognitive, motor, and histopathological indices of traumatic brain injury in a mouse model of controlled cortical impact. *Free Radical Biology and Medicine*, **124**: 328-341.
- IKRAM, H., MUSHTAQ, F., HALEEM, D.J. (2014). Dose-dependent effects of tryptophan on learning and memory. *Pak. J. Pharm. Sci.*, **27**(5): 1131-1135.
- İZCİ, Y., ERBAŞ, Y.C. (2015). Hipokampus: Yapısı ve fonksiyonları. *Türk Nöroşir Derg*, **25** (3): 287-295.
- JACOBS, B.L., VAN PRAAG, H., GAGE, F.H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatr*, **5**: 262–269.
- JİN, M.M., ZHANG, L., YU, H., MENG, J., SUN, Z., LU, R. (2013). Protective effect of whey protein hydrolysates on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced PC 12 cells oxidative stress via a mitochondria-mediated pathway. *Food Chemistry*, **141**: 847–852.
- KANDEL, E.R., SQUIRE, L.R. (2000). Neuroscience: Breaking down scientific to the study of brain and mind. *Science*, **290**: 1113-1120.
- KAPLAN, R.J.; GREENWOOD, C.E., WINOCUR, G., WOLEVER, T.M. (2001). Dietary protein, carbohydrate, and fat enhance memory performance in the healthy elderly. *AJCN*, **74**: 687–693.

- KARABULUT, H., GÜLAY, M.Ş. (2016). Serbest radikaller. *MAKÜ Sağ. Bil. Enst. Derg.*, **4(1)**: 50-59.
- KARAGÖZLÜ, C., BAYARER, M. (2004). Peynir altı suyu proteinlerinin fonksiyonel özellikleri ve sağlık üzerine etkileri. *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, **41(2)**: 197-207.
- KARDEŞLER, A. (2016). Yapay tatlandırıcıların omurgalı canlılar üzerine etkisi. Doktora tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalı, Denizli.
- KAWASE, T., FURUSE, M. (2019). Long-term administration of yoghurt improves spatial memory in mice. *J Pet Anim. Nutr.*, **22(1)**: 1-13.
- KELEŞ, E., ÇEPNİ, S. (2006). Beyin ve öğrenme, *Türk Fen Eğitimi Dergisi*, **3(2)**: 66-82.
- KHALİQ, S., HAİDER, S., AHMED, S.P., PERVEEN, T., HALEEM, D.J. (2006). Relationship of brain tryptophan and serotonin in improving cognitive performance in rats. *Pak. J. Pharm. Sci.*, **19(1)**: 11-15.
- KINIK, Ö., GÜRSOY, O. (2002). Süt proteinleri kaynaklı biyoaktif peptitler. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, **8(2)**: 195-203.
- KİTA, M., OBARA, K., KONDO, S., UMEDA, S., ANO, Y. (2018). Effect of supplementation of a whey peptide rich in tryptophan-tyrosine-related peptides on cognitive performance in healthy adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*, **10(7)**: 899.
- KLAN, E., SWEATT, J.D. (2008). Altered protein synthesis is a trigger for long-term memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory*, **89(3)**: 247-259.
- KLAUNİNG, J.E, WANG, Z., PU, X., ZHOU S. (2011). Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*, **254**: 86-99.
- KOCA, N., KARADENİZ, F. (2005). Gıdalardaki doğal antioksidan bileşikler. *Gıda*, **30(4)**: 229-236.
- KOCA, N., KARADENİZ, F. (2012). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, sy. 32- 37.
- KOÇ, Z. (2014). Öğrenme psikolojisi konu anlatımlı KPSS hazırlık, Yaklaşım Kariyer Yayıncılık.
- KORHONEN, H., PİHLANTO, A. (2006). Bioactive peptides: Production and functionality. *International Dairy Journal*, **16**: 945-960.

- KORKMAZ, Ö., MAHİROĞLU, A. (2007). Beyin, bellek ve öğrenme, *Kastamonu Eğitim Dergisi*, **15(1)**: 93-104.
- KORN, H., FABER, D.S. (1991). Quantal analysis and synaptic efficacy in the CNS. *Trends Neuroscience*, **14**: 439-445.
- KORNETSKY, C. (1979). Functional, anatomical and pharmacological aspects of central motivational systems: a tribute to James Olds. Introduction. *Fed Proc*, **38(11)**: 2445.
- KÖKSAL, B. (2011). Streptozotozin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda propolisin öğrenme ve bellek üzerindeki etkisi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Malatya.
- KÖSE, E., YAZICIOĞLU, Ö., ÇELİK, H., GENCER, M. (2011). Dumansız tütün “Maraş Otu” kullanımına bağlı artmış oksidatif stres. *Tur Toraks Der.*, **12**: 94-9.
- KRİSSANSEN, G.F. (2007). Emerging health properties of whey protein sand their clinical implications. *Journal of the American College of Nutrition*, **26(6)**: 713S–723S.
- KURT, A., GÜLÜMSER, S. (1987). Peyniraltı suyu ve kullanım imkanları. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarım Ürünleri Teknolojisi Bölümü, Erzurum.
- LAYMAN, D. K. (1987). Sporcular için ne kadar protein gerekli. *Sportmedicine*, **15(12)**: 16-18.
- LEHNERT, H., WURTMAN, R.J. (1993). Amino acid control of neurotransmitter synthesis and release: Physiological and clinical implications. *Psychother Psychosom.* **60**: 18–32.
- LİOCHEV, S.I, FRİDOVİCH, I. (1994). The role of O<sub>2</sub> in the production of OH• in vitro and in Vivo. *Free Radical Biol Med*, **16**: 29-33.
- LOMO, T. (1966). Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formatin. *Acta Psychologica Scandinavica*. **68**: 128.
- MAGİLL, R.A., WATERS, W.F., BRAY, A.G., VOLAUFOVA, J., SMİTH, S.R., LİEBERMAN, H.R., McNEVİN, N., RYAN, D.H. (2003). Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine, and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. *Nutr Neurosci*, **6(4)**: 237–246.
- MAHONEY, C.R., CASTELLANİ, J., MATTHEW KRAMER, F., YOUNG, A., LİEBERMAN, H.R. (2007). Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. *Physiol Behav*, **92(4)**: 575–582.
- MALİNOW, R., MALENKA, R.C. (2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* **25**: 103–26.

- MARINESCO, S., CAREW, T.J. (2002). Serotonin release evoked by tail nerve stimulation in the CNS of Aplysia: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity. *J Neurosci*, **16**: 425-435.
- MARKUS, C., OLÍVIER, B., PANHUYSEN, G., DER GUGTEN, J.V., ALLES, M.S., TUIËTEN, A., WESTENBERG, H.G.M., FEKKES, D., KOPPESCHAAR, H.F., DE HAAN, E.E. H.F. (2000). The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma Trp/LNAA ratio, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity and decreases cortisol and mood under stress. *Am J Clin Nutr*, **71**: 1536–1544.
- MARKUS, C.R., OLÍVIER, V., DE HAAN, H.F. (2002). Whey protein rich in lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. *Am J Clin Nutr*, **75**: 1051–1056.
- MARKUS, C., JONCKMAN, L., LAMMERS, J. (2005) Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *Am J Clin Nutr*, **81**: 1026–1033.
- MARSHALL, K. (2004). Therapeutic applications of whey protein. *Alternative Medicine Review*, **9(2)**: 136-156.
- McCORD, J. (1993). Human disease, free radicals and the oxidant\antioxidant balance. *Clin Biochem*, **26**: 351-357.
- McNAMARA, C.G., DUPRET, D. (2017). Two sources of dopamine for the hippocampus. *Trends neurosci*, **40**: 383-384.
- MEMİŞOĞULLARI, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, **3**: 30-39.
- MENDELSON, D., RIEDEL, W.J., SAMBETH, A. (2009). Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, **33(6)**: 926–952.
- MILLER, G.E. (1956). The magical number seven plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information, *Psychological Review*, **63(2)**: 81-97.
- MINET-RINGUET, J., LE RUYET, P., TOME, D., EVEN, P.C. (2004). A tryptophan-rich protein diet efficiently restores sleep after food deprivation in the rat. *Behav. Brain Res.*, **152**: 335-340.

- MORGAN, R.M., PARRY, A.M., ARİDA, R., MATTHEWS, P., DAVİES, B., CASTELL, L. (2007). Effects of elevated plasma tryptophan on brain activation associated with the Stroop task. *Psychopharmacology*, **190(3)**: 383–389.
- NOYAN, A. (2000). Yaşam ve Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan Matbaacılık, 12. Baskı, Ankara.
- NERİ, D.F., WİEGMANN, D., STANNY, R.R., SHAPPEL, S.A., McCARDİE, A., McKAY, D.L. (1995). The effects of tyrosine on cognitive performance during extended wakefulness. *Aviat Space Environ Med*, **66(4)**: 313–319.
- OHİNATA, K., SONODA, S., INOUME, N., YAMAUCHİ, R., WADA, K., YOSHİKAWA, M. (2007).  $\beta$ -Lactotensin, a neurotensin agonist peptide derived from bovine  $\beta$ -lactoglobulin, enhances memory consolidation in mice. *Peptides*, **28(7)**: 1470-1474.
- OKCU, Z., KELEŞ, F. (2009). Kalp-Damar Hastalıkları ve Antioksidanlar. *Atatürk Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, **40(1)**: 53-160.
- OLDS, J., MILNER, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, **47(6)**: 419-427.
- OMROD, J.E. (2013). Öğrenme Psikolojisi, Çeviri Editörü: Baloğlu, M., Pegem A Yayıncılık, Ankara.
- OROSCO, M., ROUCH, C., BESLOT, F., FEURTE, S., REGNAULT, A., DAUGE, V. (2004). Alpha-lactalbumin-enriched diets enhance serotonin release and induce anxiolytic and rewarding effects in the rat. *Behav. Brain Res.*, **148**: 1–10.
- ÖZCAN, O., ERDAL, H., ÇAKIRCA, G., YÖNDEN, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, **6(3)**: 331-336.
- ÖZCAN, T., DELİKANLI, B. (2011). Gıdaların tekstürel özelliklerinin geliştirilmesinde peynir altı suyu protein katkılarının fonksiyonel etkileri. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, **25(2)**: 77-88.
- ÖZÇELİK, F., ERDEM, M., BOLU, A., GÜLSÜN, M. (2013). Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, **5(2)**: 179-203.
- ÖZDEN, Y. (2005). Öğrenme ve Öğretme, Pegem A Yayıncılık. Başak Matbaacılık, 7. Baskı, Ankara.

- ÖZERCAN, A.M. (2015). Whey proteini izolatının deneysel kronik pankreatit modelinde koruyucu etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilimdalı, Elazığ.
- ÖZTÜRK, E.G., SUVEREN, S., ÇOLAKOĞLU, T. (2012). Türkiye’de doping, sporcuların doping bilgi düzeylerinin ölçülmesi (Hentbol örneği). *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, **9(1)**: 249-260.
- PALL, S., ELLİS, V., DHALİVAL, S. (2010). Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulinandglucosein overweight and obese individuals. *British Journal of Nutrition*, **104**: 716–723.
- PANG, Z.P., CAO, P., XU, W., SUDHOF, T.C. (2010). Calmodulin controls synaptic strength via presynaptic activation of calmodulin kinase II. *J Neurosci*, **30**: 4132-4142.
- PEREZ-CANO, F.J., MARİN-GALEN, S., CASTELL, M., RODRİGEZ-PALMERO, M., RİVERO, M., FRANCH, A., CASTELLOTE, C. (2007). Bovine whey protein concentrate supplementation modulates maturation of immune system in suckling rats. *British Journal of Nutrition*, **98(1)**: S80–S84.
- POLAT, M. (2011). Toksoplasma gondii pozitif hastalarda oksidatif stres ve protein oksidasyon ürünlerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilimdalı, Kayseri.
- PUİG, M.V., ROSE, J., SCHMİD, R., FREUND, N. (2014). Dopamine modulation of learning and memory in the prefrontal cortex: Insights from studies in primates, rodents, and birds. *Front. Neural Circ.*, sy:8-93.
- RANADE, S.C., ROSE, A., RAO, M., GALLEGO, J., GRESSENS, P., MANI, S. (2008). Different types of nutritional deficiencies affectdifferent domains of spatial memory function checked in a radial arm maze. *Neuroscience*, **152**: 859-866.
- REAGAN-SHAW, S., NİHAL, M., AHMAD, N. (2007). Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.*, **22**: 659–661.
- REST, O., ZWALLOW, N.L., GROOT, L.C. (2013). Literature review on the role of dieatry protein and amino acids in cognitive functioning and cognitive decline. *Amino Acids*, **45(5)**: 1035-1045.
- ROSSIELLO, R., CARRIERO, M.V., GIORDANO, G.G. (1984). Distribution of ferritin, transferrin and lactoferrin in breast carcinoma tissue, *J Clin Pathol*; **37**: 51-55.
- ROZİSKY, J. R., ANTUNES, L. C., BRİETZKY, A. P., SOUSA, A. C., CAUMO, W. (2015). Transcranial direct current stimulation and neuroplasticity. *Emerging Uses, Safety And Neurobiological Effects*, 61-85.

- SCHMİTT, J., JORİSSEN, B., DYE, L. (2005). Memory function in women with premenstrual complaints and the effect of serotonergic stimulation by acute administration of an alpha-lactalbumin protein. *Psychopharmacol J.*, **19**: 375–384.
- SCHUNK, D. (2014). Öğrenme Teorileri. Çeviri Editörü: Şahin, M., Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.
- SEMEN, Z., ALTUNTAŞ, A. (2015). Sütte bioaktifpeptitler ve biyolojik önemi. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi*, sy: 3-4.
- SHUMSKY, J.S., SHULTZ, P.L., GALLER, J.R., TONKISS, J. (1999). Differential effects of prenatal protein malnutrition and prenatal cocaine on radial arm maze performance in adult maze rats. *Nutritional neuroscience*, **2**:113-122.
- SİEGELBAUM, S. A., CAMARDO, J. S., KANDEL, E. R. (1982). Serotonin and cyclic AMP close single K<sup>+</sup> channels in *Aplysia* sensory neurones. *Nature*, **299**: 413–417.
- SMITHERS, G.W. (2008). Whey and whey proteins-from 'gutter- to- gold'. *International Dairy Journal*, **18(7)**: 685-704.
- SONGUR, A., ÖZEN, O.A., SARSILMAZ, M. (2001). Hipokampus. *T Klin Tıp Bilimleri*, **21**: 427-431.
- SOYSAL, Ş., UZBAY, T. (2013). Beyin ödüllendirme sistemi ve majör depresyon tedavisi. *Yeni Symposium Journal*, **44(1)**: 3-13.
- SQUIRE, L.R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem.*, **82**:171–177.
- STANCAMPİANO, R., COCCO, S., MELIS, F., CUGUSI, C., SARAIS, L., FADDA, F. (1997). The decrease of serotonin release induced by a tryptophan-free amino acid diet does not affect spatial and passive avoidance learning. *Brain Research*, **762**: 269-274.
- SUBAŞI, G. (1999). Bilissel öğrenme yaklaşımı bilgiyi isleme kuramı. *Mesleki Eğitim Dergisi*, **1(2)**: 29-36.
- SÜNER, A., POLAT, M., SEZEN, H., ŞAVİK, E., KAYA, H., KÖROĞLU, S. (2014). Uzun süreli sigara kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi. *Journal of Harran University Medical Faculty*, **11(2)**: 139-145.
- ŞAVİK, E. (2008). Klorpirifosun sıçanlarda öğrenmeye etkileri. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, **15(3)**: 1-6.

- ŞEMŞEK, Ö., YÜKTAŞIR, B., ŞEMŞEK, S. (2017). Ergojenik yardımcı olarak kullanılan besin supplementleri. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, **1(3)**: 74-81.
- ŞEYHANOĞLU, A.S. (2018). HIV hastalarında prolidase, paraxonase, oksidatif status (TAS, TOS) enzimlerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı, Şanlıurfa.
- ŞIŞMAN, M. (2014). Eğitim Bilimlerine Giriş, Pegem A Akademi Yayınları, 13. Baskı, Ankara.
- TABACHNICK, B.G., FIDEL, L. S. (2013). Using Multivariate Statistics (6<sup>th</sup> ed.), Pearson, Boston.
- TIPTON, K.D., ELLIOT, A.T., CREE, M.G., AARSLAND, A.A, SANFORD, A.P., WOLF, R.R. (2007). Stimulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *AJP-Endocrinol Metab*, **292**: E71–E76.
- TURHAN, B., ÖZBAY, Y. (2016). Erken çocukluk eğitimi ve nöroplastisite. *Uluslararası Erken Çocukluk Eğitimi Araştırmaları Dergisi*, **1(2)**: 54-63.
- VAN PRAAG, H., SCHINDER, A.F., CHRISTIE, B.R., TONI, N., PALMER, T.D., GAGE, F.H. (2002). Functional neurogenesis in the adult hippocampus, *Nature*, 1030-1034.
- VATANI, D., S., GOLZAR, F. A.K. (2012). Changes in antioxidant status and cardiovascular risk factors of overweight young men after six weeks supplementation of whey protein isolate and resistance training. *Appetite*, **59 (3)**: 673-678.
- VERSCHOOR, E., FİNLAYSON, G., BLUNDELL, J. (2010). Effects of an acute alpha-lactalbumin manipulation on mood and food hedonics in high- and low-trait anxiety individuals. *Br J Nutr*, **104**: 595–602.
- VORHEES, C.V., ACUFF-SMITH, K.D., WEISENBURGER, W.P., MINCK, D., BERRY, H.K. (1992). Branched chain amino acids improve radial-arm maze acquisition and water maze forced-choice learning in rat offspring exposed in utero to hyperphenylalaninemia. *Neurotoxicology and Teratology*, **14**: 35-41.
- WALKER, T.B., SMİTH, J., HERRERA, M., LEBEGUE, B., PİNCHAK, A., FİSCHER, J. (2010). The influence of 8 weeks of whey-protein and leucine supplementation on physical and cognitive performance. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, **20**: 409-417.
- WANG, B., CHEN, Y., ZHENG, Z., ZHU, X., SHI, Y., TIAN, D., TROY, F. (2014). Milk lactoferrin supplementation enhances early brain development and cognition in postnatal piglets. *Experimental Biology*, **28**: 1045-1045.

- WANG, B. (2016). Molecular Determinants of Milk Lactoferrin as a Bioactive Compound in Early Neurodevelopment and Cognition. *The Journal of Pediatrics*, **173**: S29-S36.
- WOLF, C., ALMLI, C.R., FINGER, S., RYAN, S., MORGANE, P.J. (1986). Behavioral effects of severe and moderate early malnutrition. *Physiol. Behav.*, **38(5)**: 725-730.
- WRIGHTEN, S.A., PIROLI, G.G., GRILLO, C.A., REAGAN, L.P. (2009). A look inside the diabetic brain: Contributors to diabetes-induced brain aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1792**: 444-453.
- YALÇIN, A. S. (2006). Emerging therapeutic potential of whey proteins and peptides. *Curr Pharm Des*, **12**: 1637-43.
- YARAR, H., GÖKDEMİR, K., ÖZDEMİR, G. (2011). Elit sporcularda beslenme destek ürünü kullanımı ve bilincinin değerlendirilmesi. *Atabesbd*, **13(3)**: 1-11.
- YERLİKAYA, O., KINIK, Ö., AKBULUT, N. (2010). Peyniraltı suyunun fonksiyonel özellikleri ve peyniraltı suyu kullanılarak üretilen yeni nesil süt ürünleri. *Gıda*, **35(4)**: 289-296.
- YILDIRIM, Z., TOKATLI, M., ÖNCÜL, N., YILDIRIM, M. (2011). Laktoferrinin biyolojik aktivitesi. *Akademik Gıda*, **9(6)**: 52-63.
- YILMAZ, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **17(2)**: 143-153.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Kadir Can

**Doğum Yeri ve Tarihi:** İstanbul / 14.07.1981

**Yabancı Dil:** İngilizce

### Öğrenim Durumu:

**1987-1995:** Nail Reşit İlköğretim Okulu/ İstanbul

**1995- 1998:** Fatih Lisesi / İstanbul

**1998-2006:** Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

**Medeni Durumu:** Evli ve 1 çocuk babası.