T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticileri
Prof. Dr. Çetin Hakan KARADAĞ
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

SELEKTİF REM DEPRİVASYONUNUN BELLEK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNDE SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRÜ SİTALOPRAMIN ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Nurcan ARICANLI

EDİRNE-2010

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticileri
Prof. Dr. Çetin Hakan KARADAĞ
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

SELEKTİF REM DEPRİVASYONUNUN BELLEK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNDE SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRÜ SİTALOPRAMIN ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Nurcan ARICANLI

Destekleyen Kurum: TÜBAP-2008/119

EDİRNE-2010

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde emeği geçen, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeden bana her konuda destek olan, beni araştırmaya teşvik eden değerli tez danışmanlarım, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan Karadağ'a, ve Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Levent Öztürk'e; Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Ulugöl'e, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Dikmen Dökmeci'ye, ilgi ve dostluklarını yanımda hissettiğim arkadaşlarım, Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Özgür Gündüz ve Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Oktay Kaya'ya, Farmakoloji Anabilim Dalı personeli Burhan Elmas'a ve bu günlere gelmemde çok büyük desteğini gördüğüm aileme ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

- **UYKUNUN GENEL ORGANİZASYONU** **3**
- **UYKU VE UYANIKLIĞIN TEMEL MEKANİZMALARI** **5**
- **REM UYKUSU** **7**
- **UYKUSUZLUĞUN ORGANİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ** **10**
- **ÖĞRENME VE BELLEK** **13**
- **SEROTONİN** **15**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **18**

BULGULAR **22**

TARTIŞMA **40**

SONUÇLAR **46**

ÖZET **47**

SUMMARY **48**

KAYNAKLAR **49**

RESİMLEMELER LİSTESİ **53**

ÖZGEÇMİŞ **54**

EKLER

KISALTMALAR

5-HIAA : 5- hidroksiindolasetikasit
5-HT : 5-hidroksitriptamin
5-HTTP : 5-hidroksitriptofan
ACh : Asetilkolin
ARAS : Ascendent reticular activating system
BOS : Boyun omurilik sıvısı
DA : Dopamin
EEG : Elektroensefalografi
EMG : Elektromyografi
EOG : Elektrookülografi
GİS : Gastrointestinal sistem
LC : Locus Coeruleus
MAO-A : Monoamin oksidaz-A
MSLT : Multiple sleep latency test
NREM : Non-rapid eye movement
PCPA : p-klorfenilalanin
PGO : Ponto-genikülo-oksipital
RAS : Retiküler aktive edici sistem
REM : Rapid eye movement
RF : Retiküler formasyon
SSS : Santral sinir sistemi
SWS : Slow Wave Sleep
TUY : Total uyku yoksunluğu

GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, selektif '*rapid eye movement*'(REM) uyku yoksunluğunun öğrenme ve bellek üzerine nasıl bir etkisi olduğunu ve sitalopramın bu etkideki yerini araştırmaktır. Selektif REM uyku yoksunluğunun öğrenme ve belleği olumsuz yönde etkileyip etkilemediği, eğer etkiliyorsa selektif serotonin geri-alım (*reuptake*) inhibitörü sitalopramın bu etkileri önleyip önlemediğinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Modern uyku fizyolojisi, 1953 yılında Aserinski ve Kleitman'ın hızlı göz küresi hareketlerinin görüldüğü REM uykusunu keşfetmeleri ile başlamıştır(1). Ancak uyku, insanlık tarihinin başlangıcından itibaren hem oluşum mekanizmaları hem de fonksiyonları açısından her zaman ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur.Özellikle REM uykusunun keşfedilmesinden sonra uyku ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarına kadar uyku pasif bir dönem olarak nitelendirilmiş, uyanıklıktan bağımsız olarak santral sinir sistemi (SSS) değişiklikleri sonucu oluşan ve kendi içinde evrelere ayrılan bir süreç olarak değerlendirilmiştir (2).

Elektroensefalografinin (EEG) keşfedilmesiyle REM döneminin varlığı ortaya konmuştur. Böylece uyku iki farklı evreye ayrılarak, '*non rapid eye movement*' (NREM) ve REM dönemleri şeklinde incelenmeye başlanmıştır. EEG'yle birlikte uykunun beyinde bir aktivite kaybı sonucu değil, nöral aktivitenin değişmesiyle oluştuğu düşüncesi doğmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda REM uyku dönemi beyindeki yüksek nöral aktiviteyle ilişkilendirilmiş, rüya görülen uyku olduğu bildirilmiştir; REM dönemi aynı zamanda kas atonilerinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Günümüzde, tıbbi ve psikiyatrik nedenlerle olduğu kadar, modern yaşam koşullarının getirdiği zorunluluklar, vardiyalı çalışma, nöbet tutma gibi nedenlerle de insanlar sıkça uykusuzluğun etkilerine maruz kalmaktadırlar. Bu çalışmada, selektif REM uyku yoksunluğununöğrenme ve bellek üzerinde oluşturduğu değişiklikler üzerine selektif serotonin geri-alım inhibitörü sitalopramın etkileri ortaya konulmuştur.

GENEL BİLGİLER

UYKUNUN GENEL ORGANİZASYONU

Uyku insanlarda yatar pozisyon, kapalı gözler, uyaranlara karşı azalmış yanıt, azalmış motilite ve spesifik diurnal zamanlama ile karakterize fizyolojik bir süreçtir. Yaşamımızın üçte birini kaplayan, karmaşık yapılı ve işlevleri tam olarak bilinmeyen bir süreçtir(3,4). İç ve dış uyaranlara karşı yanıt azalmış olsa da, tamamen kaybolmaması ve hızlı bir şekilde geri dönüşümlü olması uykuyu koma ve ölümden ayıran özelliklerdir (3). Uzun süreli uykusuzluk vücudun ısı kontrolü, beslenme metabolizması, bağışıklık sistemi ve diğer düzenleyici sistemler üzerinde bozulmaya neden olur (4). Ayrıca uykunun memelilerin evriminde önemli bir rol oynadığı da bilinmektedir (5).

Uyku Uyanıklık Siklusu

Yirminci yüzyılın ortalarına kadar uyanıklık SSS'nin aktif olarak uyarılmışlığı ile ilişkilendirilmiş ve uyku pasif bir dönem olarak değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmalarda, uyku, uyanıklıktan bağımsız, SSS'de ortaya çıkan bir dizi değişme ile oluşan, kendi içinde evrelere ayrılan bir süreç olarak nitelendirilmiştir (2).

Uyku, ardı ardına tekrarlayan iki evreden oluşur; bu evreler, hızlı göz küresi hareketlerinin görüldüğü REM uykusu ve bunların görülmediği NREM uykusudur. Bir uyku siklusu, yaklaşık olarak 90-120 dakikadır ve NREM-REM evrelerinden oluşmaktadır. Sağlıklı bir uykuda 4-6 siklus gerçekleşmektedir (3,4,6,7).

Uyku evrelerinin tanımlanmasında bazı fizyolojik parametrelerin ölçümünden yararlanılır. Bu parametreler genellikle; EEG, göz küresi hareketleri (EOG) ve kas tonusunu inceleyen elektromiyografi (EMG)'dir. EEG, EMG ve EOG'nin eş zamanlı olarak sürekli bir kağıt üzerine yazdırılması 'poligrafik kayıt' olarak adlandırılırken, bu işlemin uyku sırasında yapılması 'polisomnografi' adını alır (7).

Normal erişkinlerde uyku süresi hafta içi 6.5-8.5 saat, hafta sonu 7.5-8.5 saat arasında değişir ve bu süreler kişiler arasında belirgin farklılıklar gösterir. Gece uykusunun süresi başta genetik faktörler olmak üzere yaş, cins, çevre ısısı, bulunulan enlem gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterir (8).

NREM uyku mental aktivite yokluğu ile birliktedir ve EEG değişiklikleri temel alınarak dört evreye ayrılır. NREM uykuda görülen EEG paterni sıklıkla senkron olarak tanımlanır; uyku iğcikleri, K kompleksleri ve yüksek voltajlı yavaş dalgalar gibi karakteristikleri vardır. NREM uykudaki dört evre uyku derinliği ile sıkı paralellik gösterir. Uyanma eşiği evre 1'de en düşük, evre 4'te ise en yüksektir (9).

REM uykusu ise EEG aktivasyonu, kas atonisi ve epizodik hızlı göz hareketleri ile tanımlanır. REM uyku genelde evrelere ayrılmaz; ancak bazı araştırmalarda tonik ve fazik tip REM dönemi ayırt edilir. Tonik ayrımı birbirinden sessiz aralarla ayrılan, demetler halinde görülme eğilimli, kısa süreli olaylara dayanır (9).

Normal uykuya NREM ile girilir ve giderek derinleşir. (Evre 1'den Evre 2, 3 ve 4'e doğru). İlk REM uyku dönemi, uykunun başlamasından yaklaşık 70-90 dakika sonra görülür. Uykunun başlangıç dönemine NREM hakimken uykunun sonuna doğru REM bölümleri giderek uzar (3, 4, 6, 7).

Uyanıklık döneminin arkasından uyku 1-7 dakika süren ve uyanma eşiğinin en düşük olduğu 1. dönemle başlar. Bu dönemde alfa dalgaları azalmakta, düşük amplitüdlü karışık frekanslı dalgalar artmaktadır. Birinci dönem, toplam uyku süresinin %3-5'ini oluşturmaktadır.

Uykunun 2. dönemiuyku iğcikleri ve K kompleksi ile karakterizedir ve uykunun %45-60'ını kapsar. 10 ile 25 dakika sürmektedir. EMG kaydında kas tonusu azalmış, EOG'de göz hareketleri ortadan kalkmıştır. Bu değişmeler uykunun derinleşmeye başladığını göstermektedir ve bir sonraki uyku dönemine (3.dönem) girileceğinin işaretleridir.

Uykunun 3. döneminde, düşük frekanslı senkronize dalgalar (delta dalgaları) ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde delta dalgaları bir evrenin %20-50'sini oluşturmaktadır. 3. dönem uykunun en derin dönemi, uyandırılmanın en zor olduğu dönemdir.

Bu fazın ardından da yavaş dalga aktivitesinin EEG'ye hakim olduğu 4. dönem gelir. 3. ve 4. dönemler, derin uyku, delta uykusu ve yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılır.

İlk REM uykusunun hemen öncesinde 4. dönem, vücut hareketlerinde artışın da gözlendiği 2. dönem ile bölünmektedir. 5-10 dakika kadar süren 2. dönemin ardından, REM dönemi başlamaktadır (2, 9, 10).

REM dönemi düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG aktivitesi, iskelet kaslarında atoni ve zaman zaman ortaya çıkan hızlı göz hareketleri ile karakterizedir (2).

Tüm gece uykusunun organizasyonuna bakıldığında, uykunun ilk üçte birlik kısmına derin yavaş uykunun, son üçte birlik kısmına ise REM döneminin hakim olduğu gözlenmektedir. Bu durum homeostatik ve sirkadiyen etkilerin uyku organizasyonuna yansıması olarak kabul edilmektedir (9, 10).

Uykunun makroorganizasyonu ile ilgili genel kurallar :

1. Uykuya NREM ile girilir.
2. NREM ve REM uyku 90 dakikalık periyotlarla dönüşüm gösterir.
3. Gecenin ilk üçte birlik bölümünde yavaş dalga uykusu baskınlığı vardır.
4. REM uyku son üçte birlik bölümde dominant hale geçer.
5. Uyku arasında gece boyunca uyanma, yaklaşık %5 süreyi alır.
6. Uykunun %2-5'i evre 1'dir.
7. %45-55'i evre 2'dir.
8. %3-8'i evre 3; %10-15'i evre 4'tür.
9. Uykunun %75-80'ini NREM uyku oluşturur.
10. REM uyku %20-25'tir ve 4-6 epizod halinde görülür (9).

UYKU VE UYANIKLIĞIN TEMEL MEKANİZMALARI

Uyanıklık

Nöroanatomi: Moruzzi ve Magoun tarafından uyanıklığın tanımlanması, uykunun pasif bir dönem olduğu yönündeki tanımları güçlendirmiştir. Sonuçta uyanıklık aktif, uyku ise bu aktivitenin ortadan kalkmasıyla ortaya çıkan pasif bir dönem olarak tanımlanmıştır. Bu tanımın değişmesi ancak bir dizi araştırma sonucunda olmuştur. Hayvan deneyleriyle, farklı biçimlerde beyin bölgelerinin işlevlerinin ortaya konmasından sonra, uykunun'geri döndürülebilir bir şekilde, uyanıklıkla beş uyku dönemi arasındaki periyodik geçişler' olduğu tanımı ortaya çıkmıştır (2).

Maruzzi ve Magoun'un 1949'da (11), Steriade'ın 1982'de yaptığı çalışmalar (12), kortikal aktivasyonun asendan retiküler aktivatör sistem (ARAS) aracılığıyla oluştuğunu göstermiştir. Bu sistemde ana uyarıcı kaynak, beyin sapındaki retiküler formasyon (RF) nöronlardır. Uyarılar buradan önce talamusa iletilmekte, sonra da talamokortikal projeksiyonlarla kortekse ulaşmaktadır (2).

Elektrofizyolojik ve nöroanatomik yöntemler, RF'nin aldığı uyaranları, dorsal yollarla talamik çekirdeklere, ventral yollarla da hipotalamus ve subtalamusa yolladığını ortaya koymuştur. Böylece tonik uyarılma ve uyanıklık sağlanmaktadır. Beyin sapına ulaşan belirli şiddetteki uyaranların norepinefrinerjik nöronlar içeren *Locus Coeruleus* (LC)'u uyarmasıyla başlayan aktivitenin, talamusa ulaştığında, talamokortikal bağlantılarla korteksi uyararak uyanıklığın oluşumuna katıldığı bilinmektedir (2, 13).

Talamik ablasyon sonunda, orta beyin retiküler formasyon uyarımının uyanıklığa yol açtığının gösterilmesi, uyanıklıkta ekstratalamik bir mekanizmanın varlığı fikrini ortaya çıkarmıştır. Elektrofizyolojik olarak yapılan çalışmalarda, basal ön beyin bölgesinde (*substantia innominata,* Meynert nükleusu, diyagonal bazal nükleus) ve posterior hipotalamusta bulunan nöronların elektrik stimulasyonuyla uyanıklık elde edilmiştir. Böylece uyanıklığın, viseral somatik ve spesifik sensoriyel inputlarla beslenen beyin sapı retiküler formasyon nöronlarının, nonspesifik talamokortikal sistem, hipotalamus ve ön beyin bölgesi nöronları aracılığıyla korteksin ve ön beynin yaygın olarak uyarımı sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (8).

Nörokimya: Genel uyarılmışlık ve uyanıklıkta, temel olarak norepinefrin rol oynamakla birlikte, serotonin (5-HT), histamin, oreksin, asetilkolin (ACh) ve dopamin (DA) de yer almaktadır. (2)

Katekolaminerjik sistem:Histokimyasal çalışmalar, uyanıklıkta görev alan katekolaminerjik nöronların, retiküler formasyonun pontin ve mesensefalik tegmentumda lokalize olduğunu göstermiştir. Katekolaminerjik sistemde dopaminerjik nöronlar, substantia nigra ve ventral tegmental bölgede bulunur. Substantia nigradan kalkan dopaminerjik nöronlar, lateral hipotalamus ve kapsüla interna üzerinden neostriatuma projekte olur. Aynı grup nöronlar, ventral tegmentum bölgesinden kalkan diğer dopaminerjik nöronlarla birlikte, bazal ön beyin, *nucleus accumbens*, septum, amigdala ve frontal korteksi innerve eder. Dopaminerjik aktivite, küçük dozlarıyla uyanıklığa, yüksek dozlarıyla ajitasyona yol açmaktadır (2).

Norepinefrin içeren nöronlar, pons ve bulber retiküler formasyonda bulunur. En önemli norepinefrin projeksiyon sistemi, dorsolateral pontin tegmentumdaki LC'den kalkan ve tüm ön beyin ve korteksi uyaran sistemdir. Diğer norepinefrin ve epinefrin nöronları, ventrolateral pontin ve bulber tegmentum ile dorsomedial medullada dağınık halde bulunur (8). Norepinefrin uyanıklığın sağlanmasıyla ilişkili olmakla beraber, REM sırasında da fazik aktiviteler şeklinde kendini göstermektedir (2).

Yapılan hayvan deneyleri, *substantia nigra* ve *ventral tegmental* bölgede bulunan dopaminin, davranışsal uyanıklıkta modülatör role sahip olduğunu ve LC ve pontomedüller bölgede bulunan norepinefrinin ise, uyanıklığın devamını sağlayan kortikal aktivasyondan sorumlu olduğunu göstermiştir (2).

Kolinerjik sistem:Ön beyin ve kortekse projekte olan, uyanıklıktan sorumlu, iki kolinerjik nöron grubu vardır.Kaudal mesensefalik bölgede lokalize nöron sistemi, intralaminer talamik nükleus, lateral hipotalamus ve basal ön beyin bölgesi üzerinden, frontal kortekse projekte olur. Diğer kolinerjik nöron sistemi ise, basal ön beyin bölgesinde (nükleus bazalis*, substantia innominata,* diyagonal bazal septum nükleus) lokalize olup, tüm kortekse yaygın projeksiyon gösterir (8).

Kolinerjik sistem, bu iki nöron grubu üzerinden, uyanıklık ve kortikal aktivasyonda rol oynar (8). Kolinerjik sistemde aktivitenin artmasıyla REM uyku dönemi başlamaktadır. Asetilkolin ön plana çıkmakta, özellikle uyanıklıkta kortikal aktivasyona katılmakta, delta uykusunda aktivitesi azalmaktadır (2).

Asetilkolin uyanıklıkta rol oynamakla birlikte aktivitesinin en yüksek noktasına REM sırasında ulaşmaktadır (2).

Histaminerjik sistem:Antihistaminik ilaçların sedatif etkisinin varlığı, histaminin uyanıklık üzerinde etkili bir madde olduğunu düşündürmüştür (8). Histaminin uyanıklığı sağladığı, bloke edildiğinde önce sedasyon sonra da uyku benzeri bir durum ortaya çıkardığı bilinmektedir (2).

REM UYKUSU

REM uykusu rüyalarla ilişkili olduğu düşünülen ya da uyku sırasında rüya görülen uyku dönemi olarak bilinmektedir. REM uykusu çeşitli kaynaklarda paradoksal uyku, desenkronize uyku, aktif uyku veya rüya uykusu şeklinde de adlandırılmaktadır (14). Bu terimler aslında REM uykusunun farklı özelliklerini de ortaya koymaktadır. Örneğin desenkronize terimi, uyku sırasında EEG kaydı yapıldığında beyin elektriksel aktivitesinin

REM uykusuna geçişle birlikte senkronizasyonunun kaybolmasını belirtmektedir. Aktif uyku terimi ise, REM uykusu süresince beyinin uyanıklıktaki kadar aktif çalıştığını ifade etmektedir. Eski dönemlerde uykunun pasif bir dinlenme dönemi olduğu düşünülürken REM uykusunun 1953 yılında Aserinsky ve Kleitman (1) tarafından keşfedilmesi ile birlikte uykunun pasif bir süreç olmadığı özellikle REM uykusu döneminde uyanık bir beyin kadar aktif çalıştığı anlaşılmıştır.

Rem Uykusunda Görülen Değişiklikler

EEG'de karışık frekanslı aktivite, EMG kayıtlarında belirgin kas atonisi, erkeklerde ereksiyon, kadınlarda klitoriyal genişleme görülür ve termoregülasyon büyük oranda kaybolur. Ponto–genikülo–oksipital (PGO) diken dalgaları insanlarda gözlenmez. İnsanlarda fazik aktivitelerin en belirgin özellikleri, hızlı göz hareketleri, kas seğirmeleri ve kardiyorespiratuvar düzensizliklerdir. REM uykusunun tonik ve fazik bileşenleri alt evrelere ayrılmaz (7).

Rem Uykusunun Özellikleri

Ön beyin retiküler aktive edici sistem (RAS) tarafından uyarılır, ancak uyanıklıktan farklı olarak noradrenerjik, serotonerjik uyarılar azalırken, kolinerjik uyarılar baskın duruma gelir. (4). Beyin sapı, talamus, amigdala, hipotalamus, anterior singulat ve bazal gangliyonlardaki kan akımı artar. Limbik ve paralimbik bölgelerde etkinlik daha fazladır. Dorsolateral prefrontal kortekste etkinlikte azalma vardır. Sinirsel aktivite uyanıklıktakine benzer. EEG'de sinirsel aktivitedeki desenkronizasyonu gösteren düşük dalga boylu, hızlı aktivite mevcuttur (4). Korteksteki piramidal nöronlar tonik olarak uyarılarak düzensiz aralıklarla tek aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Hipokampusta da nöronlar tonik olarak depolarize olurlar ve teta frekansında (4-8 Hz) eşzamanlı ritmik aktivite oluştururlar.

Nöroanotomi: REM dönemi, uyanıklıktan sorumlu posterior hipotalamus bölgesinin, ponto-bulber yapılar üzerindeki tonik inhibisyonu ile engellenmektedir. REM döneminin başlangıcını, anterior hipotalamus bölgesinin posterior hipotalamus üzerine direkt inhibisyonu tetikler. REM döneminde görülen kas tonusu süpresyonunu, medial medulla ve dorsolateral pons bölgesinden kalkan ve spinal motor nöronlarda sonlanan lifler sağlar (15). Bu uyku döneminin fazik elemanlarından olan ponto-genikülo-oksipital dikenlerin ve insanda hızlı göz

küresi hareketlerinin oluşumunu sağlayan merkez, dorso-lateral ponsda bulunan peri-brakial nükleusdur (16).

Hayvanlarda yapılan kesi ve lezyon deneyleri, oldukça kompleks davranışsal özelliği olan REM uykusunu meydana getiren mekanizmaların, beyin sapında küçük bir bölgeye lokalize olduğunu göstermiştir (15). Kesi deneylerinin beyin sapında birçok düzeyde tekrarı, REM uykusunun oluşumu için sadece pons'un intakt kalmasının yeterli olduğunu, REM uykusunun sürdürülmesi ve özellikle fazik ve tonik elemanların oluşumunda, pons'da LC'nin önünde, nükleus retikülaris pontis oralisin lateral parçasının sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır (17,18).

Nörokimyasal ve nörofizyolojik özellikler:REM uykusunun başlangıç ve devamı, REM-on olarak adlandırılan, kolinerjik ve kolinoseptif nöron gruplarınca sağlanır.REM uykusunun sonlanmasında görev alan REM-off nöron grubu ise LC'nin noradrenerjik ve rafe çekirdeğinin serotonerjik nöronları oluşturur.REM-off nöronlarının aktivitesinin azalması, REM-on nöronlarında desinhibisyona yol açarak, REM uykusunu başlatır. Aktive olan REM-on nöronları, kendi üzerinde progresif bir eksitasyona yol açarak, REM uykusunun devamını sağlar. Bu eksitasyon bir süre sonra, REM-off nöronlarını uyararak, bu uyku dönemini sonlandırır. REM-off nöronlarının aktivitesinin kendi üzerinden negatif geri besleme (*feed-back*) ile giderek azalması aynı mekanizmayı yeniden başlatır (19).

REM uykusunun fazik aktivitesi, (PGO aktivite ve hızlı göz küresi hareketleri) beyin sapında yerleşik ve rostral projeksiyonlu peribrakial bölgenin yoğun kolinerjik aktivasyonu sonucu gelişir (20). Bu uyku döneminde ortaya çıkan kas tonusu supresyonu ise orta beyin, pons ve medüller çekirdekte bulunan ve asetilkolin ve glutamat içeren nöronlar ile sağlanır (21).

REM uykusunda, vücuttaki fizyolojik aktiviteler vücudun uyanık olduğuzaman ile benzerlikler göstermektedir. Non-REM uykusunda ise beyin aktiviteleri veenerji tüketimi azalır, büyüme hormonu salgılanır, metabolizma yavaşlar ve genel olarakvücudun fiziksel aktivitelerinde azalma meydana gelir. Non-REM uyku vücudundinlendiği dönemdir. Uykunun yeterince uyunmadığı durumlarda vücutta sabah yorgunolarak uyanma ve yeterince dinlenememe gibi sorunlar yaşanmaktadır. Uyku vücudunhem fiziksel hem de psikolojik olarak kendini düzenlediği bir dönemdir. Düzensiz uykunun özellikle yetersiz uykunun, öğrenme, bir konuya odaklama, birbilgiyi öğrenme ve yeni bilgileri uzun süreli belleğe

kaydetmede sorunlar ortaya çıkmasınaneden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle öğrencilerin uyku düzenlerinin iyi olmasıgerekmektedir(3,4,7).

UYKUSUZLUĞUN ORGANİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

Günümüzde medikal ve psikiyatrik nedenlerle olduğu kadar, modern yaşam koşullarının getirdiği zorunluluklar, vardiyalı çalışma, nöbet tutma gibi nedenlerle de insanlar sıkça uykusuzluğun etkilerine maruz kalmaktadırlar.

Uyku yoksunluğu çalışmaları, hayvanlarda Manaceine'in 1894, insanlarda da Patrick ve Gilbert'in 1896 yıllarında yaptıkları öncü çalışmalarla başlar. Daha sonrasında 1955 yılına kadar uyku yoksunluğu ile ilgili araştırmalar oldukça azdır. Bugünkü bilgilerimizin büyük bir bölümü, uyku yoksunluğu çalışmalarının altın yılları olarak nitelendirilen 1955-1975 yılları arasında elde edilmiştir (9).

Uyku yoksunluğunun organizma üzerine etkileri üç şekilde incelenmektedir.

a-Total uyku yoksunluğu

b-Parsiyel uyku yoksunluğu

c-Selektif uyku yoksunluğu

Total Uyku Yoksunluğu

Total uyku yoksunluğu (TUY), süresine göre ikiye ayrılmaktadır. TUY (40 saat ve daha az süreli) ve uzamış TUY (40 saatten uzun süren kesintisiz uyanıklıklar). Uzamış TUY da kendi içinde hafif (41-72 saat), orta dereceli (73-120 saat) ve ileri derece (120 saatten fazla) olmak üzere üçe ayrılmıştır (9). TUY'nun etkileri davranışsal ve fizyolojik olarak iki bölümde incelenebilir.

Davranışsal etkiler: Uyku yoksunluğunun en belirgin etkisi, uykululuk halidir. Bu durum,sadece kişinin yüzüne bakarak anlaşılabildiği gibi, *multiple sleep latency test* (MSLT) testi veya EEG değişiklikleri ile anlaşılabilir. Uyku kaybının etkisini belirleyen değişkenler üç kategoriye ayrılmıştır: kişisel özellikler, çevresel özellikler ve uyku-sirkadiyen etkileşimler (9).

Kişisel özelliklerde ilgi, motivasyon, tekrarlayan uykusuzluk periyotları, yaş ve uyku kalitesi sayılabilir.Kişilerin dikkat ve ilgisini üst düzeyde tutabilecek meşguliyetler, uykusuzluk süresince performansı koruyabilmektedir (9).

Çevresel özelliklerde en sık ele alınanlar arasında gürültü, egzersiz, sıcaklık ve ilaçlar sayılabilir.İyi dinlenmiş kişilerde gürültünün performans üzerine kompleks ve zaman zaman da olumsuz etkileri olmasına rağmen, birkaç çalışmada gürültünün yararlı etkileri bildirilmiştir. Genellikle uyanıklık düzeyini artırdığı kabul edilir; ancak uyku kaybında olduğu gibi, uyanıklıkta etkili olmayabilir.Yüksek veya düşük aktiviteli egzersizlerin performans üzerine yararlı etkileri vardır. Sıcaklık değişiklikleri sıklıkla uyanıklığı sürdürmek için akut bir uyaran olarak kullanılır. Uyku kaybı ile bağlantılı olarak birçok ilaç üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Çoğunluk olarak amfetamin, kafein ve kokain gibi uyarıcıların etkileri incelenmiştir. Amfetamin, normal uykusunu alanlarda performansı etkilemezken; uykusuzluk sonrası performans, dikkat ve duygulanım durumuna pozitif etkiler göstermektedir (9).

Uyku-sirkadiyen etkileşimlerde bir kişinin uyku kaybına nasıl yanıt vereceği, önceki uyku miktarına ve dağılımına bağlıdır. Bir uyku kaybı periyodu süresince performans, doğrudan doğruya uyanıklık süresine ve sirkadiyen zamana bağlıdır.

Fizyolojik etkiler: Uykusuzluk süresince görülen fizyolojik değişiklikler, nörolojik (EEG bulguları dahil), otonomik ve biyokimyasal değişiklikler olarak sınıflandırılabilir.

1-Nörolojik Değişiklikler: Uykusuz bir kişiyi görsel olarak tanımlamak kolay olmasına rağmen, ölçülebilir nörolojik değişiklikler nispeten küçüktür ve çabuk geri döner. Uzamış uyku yoksunluğu çalışmalarında (205 saat veya daha fazla) hafif nistagmus, ellerde tremor, konuşmada telaffuz bozuklukları ve ptozis bildirilmiştir(22). Korneal refleks tembelliği, hiperaktif kusma refleksi, hiperaktif derin tendon refleksleri ve artmış ağrı hassasiyeti gibi bulgular daha aşırı uykusuzluklarda bildirilmiştir(23).

2-Otonomik değişiklikler: İnsanlarda otonom sinir sistemi ile ilgili değişiklikler azdır. Çalışmaların çoğunda sistolik ve diastolik kan basıncı, nabız hacmi, kalp hızı, solunum frekansı, tonik ve fazik deri iletkenliğinde bir değişme saptanmamıştır (24). İnsanlarda bu bulgular özel önem taşımaktadır. Çünkü sıçanlarda yapılan bir seri iyi hazırlanmış çalışmada, bir haftalık uykusuzluğu takiben metabolik düzeylerde hızlı artış ve yiyecek alımında artışla beraber belirgin kilo kaybı bildirilmiştir (24).

3-Biyokimyasal değişiklikler: Çeşitli çalışmalarda insanlarda uykusuzlukta biyokimyasal değişmeler incelenmiştir. Genellikle plazma kortizolünde (çalışmaların %73'ünde), epinefrin ve ilişkili bileşiklerinde (çalışmaların %80'inde), katekolamin sekresyonunda, hematokrit değerinde, plazma glukozunda, kreatininde (insan çalışmalarının %83'ünde) ya da magnezyum değerlerinde uyku kaybı süresince değişiklik saptanmamıştır (24).

Parsiyel Uyku Yoksunluğu

Total uyku zamanında, uyku evrelerine spesifik olmayan azalmalara parsiyel uyku yoksunluğu denir. Bu tip uykusuzluk gerçek hayatta en sık karşılaşılan uykusuzluk şeklidir. Kısa ve uzun süreli olmak üzere iki şekilde incelenir.

1-Kısa-dönem parsiyel uyku yoksunluğu:Birçok çalışmada, bir veya iki gece sürdürülen kısmi uykusuzluğun performans ve uyku değişkenleri üzerine etkileri incelenmiştir. Bir gece için dört saatlik uykuya izin verilen bir çalışmada, ertesi gün deneklerde performans azalması bulunmamasına rağmen, MSLT'de gün içi uykululuk düzeyinde artış bulunmuştur (25) .

2-Uzun-dönem parsiyel uyku yoksunluğu:Uyku kısıtlanması, bir geceden daha uzun sürerse bazı kümülatif etkiler ortaya çıkabilir. Uyku evreleri dikkate alındığında, parsiyel uykusuzluk gecelerinin sayısı arttıkça yavaş dalga uykusu (*slow wave sleep,* SWS) hariç diğer tüm evrelerin miktarında azalma gözlenir (24). Uyku periyodları kısaldıkça Evre 4 uyku daha belirgin hale gelir (9).

Selektif Uyku Yoksunluğu

Bu tür çalışmalarda uykunun bir veya birkaç evresi selektif olarak elimine edilmeye çalışılır. Selektif yoksunluk çalışmaları daha çok REM uyku ve SWS'nin işlevsel önemini araştırmayı hedeflemiştir. Denekler uykunun belli bir evresine girdiklerinde uyandırılarak o evrenin uyunması engellenir. Bu çalışmalar REM evresinin tanımlanmasından sonra başlamıştır. REM uyku yoksunluğunun, agresif, artmış seksüel ve beslenme davranışlarını ortaya çıkardığı bildirilmiştir (9).

ÖĞRENME VE BELLEK

Beynimiz sinir hücreleriyle örülmüş bir ağ gibidir.Yeni bilgilerin önceki bilgilerle birleştirilmesi, daha önceedindiğimiz bilgilerin geri çağrılması bu ağ sayesindegerçekleşmektedir.Tecrübeyleveçevreden almayla elde edilen bilgilerin depolama yeteneği beynin kompleks işlevlerinden biridir. Bu yetenek olmasaydı birçok bilişsel işlev gerçekleştirilemezdi. Sinir sistemi iç ve dış olayları algılar ve tepkide bulunur. İçsel ve dışsal olaylar duyuorganları tarafından algılanır. Duyu organları bilgiyi beynin arka kısmında omurilikteçok sayıdaki sinir ağları yardımıyla merkezi sinir sistemine iletirler. Diğer bir deyişle bilinç içinönemli olan bilgi (özellikle dinleme ve görme sırasında dikkate değer olanlar) seçilmektedir (26).

Bireylerin bilinçli ya da bilinçsiz olarak etkileşimde bulundukları yaşantılarneticesinde,sinir sistemi tarafından elde edilen bilgilerin ve davranıştaki değişikliklerin izlenmesi işlemi öğrenme olarak adlandırılır.Bununla birlikteöğrenmenin nasıl meydana geldiği konusunda değişik zamanlarda ortaya atılan çeşitlifikirler, farklı kuramların doğmasına neden olmuştur. Öğrenmenin doğasını ve doğurduğusonuçları açıklamaya yönelik ortaya atılan kuramları bugün için; davranışçı, bilişsel,duyuşsal ve nörofizyolojik ya da beyin temelli kuram olarak sıralamak mümkündür.Davranışçı kuram, öğrenmeninedimsel sonuçlarıyla ilgilenmektedir. Öğrenmenin uyarıcı ile davranış arasında kurulan bağ sonucu geliştiğinive pekiştirme ile davranış değişiminin meydana geldiğini savunmaktadır. Buna karşılık bilişsel kuramcılar; öğrenmenin zihinsel sonuçları ile ilgilenmektedir. Öğrenmenin,bireyin zihninde meydana gelen ve doğrudan gözlenemeyen bir süreç olduğunubelirtmektedir. Daha çok anlama, algılama, düşünme gibi olaylara odaklanır. Duyuşsal kuramcılar iseöğrenmenin doğasından çok duyuşsal sonuçları ile ilgilenmektedir.Nörofizyolojik yada diğeradıyla beyin temelli kuramda ise öğrenme biyokimyasal bir değişim olarakaçıklanmaktadır. Buna göre öğrenme,yeni dendritler ya da yeni beyin yapısı oluşturmaktır.Yani insan öğrenmektedir, çünkü beyin kendi nöral devrelerini değiştirebilmektedir (27).

Beyindeki temel birimler, nöronlar ve sinapslardır.Nöronların oluşturduğu ağ örüntü sayısı ne kadar fazla olursa, bilgi işlemesüreci o kadar güçlü olur.

Nörobilim alanında yapılmış olan çalışmalar, öğrenmeyi etkileyen faktörler hakkında bilgi vermektedir. Öğrenmeyi etkileyen temel etmenler;bellek, dikkat, çevre, uyku, duygular, isteklendirme (motivasyon), örüntüleme, beslenme ve su olarak sıralanabilir(27).

Bellek ise;geçmiş yaşantıları, öğrenilen konuları, bilgileri ve bunların geçmişle ilişkisini bilinçli olarak zihinde (anlakta) saklama gücü ve hatırlama (geri çağırma) yetisidir (26-28). Hücresel boyutta ele aldığımızda bellek, nörondemetlerinin ateşlenmesi olarak açıklanabilmektedir. Bellek insanlar için çok önemli bir yetidir. Bellek öğrenilen bilgileri kaydeder, işler, depolar ve gerektiğinde geri çağrılmasını sağlayarak istenildiği zaman kullanılmasına olanak sağlar. Bellek, insanların dil, kültür ve bilimi geliştirmelerine neden olmuştur. Eğer bellek olmasaydı insanlar her bilgiyi yeniden öğrenmek zorunda kalacaktı.

Belleğin Sınıflandırılması

Bazı anılar sadece birkaç saniye zihinde kalırken, bazıları dakikalar, günler, aylar ve hatta yıllar boyunca zihinde kalırlar. Başlangıçta bellek bozulmaya elverişlidir. Yani benzer başka bir materyalin öğrenilmeye çalışılması, ilk materyale ait bilginin tutulduğu belleği bozabilir. Ancak günler ve haftalarca devam eden bellek zamanla konsolide olur (sağlamlaşır). Bilgilerin daha uzun süre bellekte saklanması için tekrarlama çok önemlidir. Ayrıca beyin bilgileri belleğe kaydederken, işlerken ve depolarken, bilgilerin belirli ve benzer özelliklerine göre sınıflama yapar. Bu yüzden belleğin sınıflandırılması bilginin saklanma süresine ve saklanan bilginin tipine göre yapılır. Bilginin saklanma süresine göre bellek; kısa süreli bellek (*short-term memory)* ve uzun süreli bellek (*long-term memory*) olarak sınıflandırılır. Saklanan bilginin tipine göre de; deklaratif bellek (*declarative memory, explicit memory)* ve non-deklaratif bellek (*non-declarative memory, implicit memory*) olarak sınıflandırılır (26-28).

Kısa-süreli bellek: Bilginin sadece geçici bir süre için (unutulana ya da saklanana kadar) tutulmasından sorumlu sistemdir.Çevre ile etkileşim halinde bulunan birey, duyu reseptörlerivasıtasıyla devamlı kendine gelen uyarıcıları algılar.Bireyin gördüğü, işittiği, duyduğu, tattığı ya da hissettiği şeyler içeriğini oluşturmaktadır.İki alt bileşene ayırılır:*Immediate memory*: Bilginin alındığı andan itibaren akılda aktif bir şekilde tutulmasından sorumlu sistemdir. Şu anki dikkatimizin odaklandığı bilgiyi tutar. Kapasitesi çok azdır (7-10 birim), tekrarlama yapılmadığı takdirde 30 sn'den kısa sürelidir.*Working memory*: *Immediate memory*'deki bilgi aktif bir şekilde tekrarlanırsa, tutulma süresi uzatılabilir (dakikalarca). *Immediate memory*'nin bu şekilde uzatılmış şekline *working memory* adı verilmektedir.Kısa süreli bellekteki bilgi sürekli tekrarlanırsa, uzun süreli belleğe aktarılmış olur. Kısa süreli belleğin oluşumunda sinapslardaki kimyasal değişiklikler rol

oynamaktadır. Kısa süreli bellekteki bilgiler bir süre hipokampüste saklandıktan sonra uzunsüreli belleğe aktarılmaktadır (26,27,29).

Uzun süreli bellek: Uzun süreli belleği kısa süreli bellekten ayıran özelliklerden biri, bilginin kısa süreli bellekten daha uzun bir süre saklanması, depolanması ve gerektiğinde geri çağrılabilmesidir.Kısa süreli belleğin aksine sınırsız bir kapasitesi vardır. Uzun süreli bellek oluşumunda sadece sinapslardaki kimyasal mekanizmalar değil, aynı zamanda gerçek yapısal değişiklikler rol oynamaktadır.Bilgilerimizi ömür boyu saklayabiliriz ve potansiyel olarak bu bilgilere ulaşabiliriz ancak her zaman geri çağıramayabiliriz. Uzun süreli bellekte sözcükler genellikle işitildikleri sesleriyle birlikte değil,taşıdıkları anlamları ile saklanmaktadır. Bunun dışında uzun süreli bellekte ses, koku vegörüntülerin saklanması da mümkündür. Bir bilginin uzun süreli bellekte saklanmasıancak beynimizdeki nöral bağlantılarda meydana gelen kalıcı fonksiyonel, biyokimyasalve yapısal değişikliklerle mümkün olabilmektedir (26,27,29).

Deklaratif bellek: Deklaratif belle*kexplicit memory* ya da bilinçli bellek olarak da adlandırılabilir. Olaylar, kavramlar, yüzler, müzik, kelimeler deklaratif belleğe aittirler. Bunları hatırlarız ve söyleriz; bunu bilinçli bir şekilde yaparız.Deklaratif bellekte bilgi; kodlanır, depolanır, geri çağrılır ve unutulur. Deklaratif belleğin uzun-süreli saklanmasında medial temporal lobönemli bir rol oynamaktadır. Bu lob, bilginin öğrenilmesinde ve uzun süreli belleğe yerleştirilmesinde önemli rol oynamaktadır(26,27,29).

Bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılış şeklinde farklılıklar vardır. Buna göre, uzun süreli bellek işlemsel bellek (*procedural memory*) ve deklaratif bellek (*declarative memory*) olarak sınıflandırılabilir. İşlemsel bellek örtük (*implicit*) bir süreçtir. Geçmişteki tecrübelere dayanarak bireyin davranışlarını etkileyen bellektir. Ancak bilinçli olarak bu davranış değişikliklerinin farkına varılamaz. Bilinçsiz ve otomatiktir. Motor becerilerin edinilmesiyle ilgilidir. Araba kullanmak,bisiklete binmek, bir müzik aleti kullanmak işlemsel bellek ile ilgilidir. Bir kez öğrenildikten sonra davranışlar otomatik olarak gerçekleşir(29).

SEROTONİN (5-HİDROKSİTRİPTAMİN, 5-HT)

Serotonin ilk kez 1948 yılında Rapaport ve arkadaşları tarafından kanda trombositlerde dahasonra da santral sinir sisteminde izole edilmiştir. Serotonin, öncül bir

madde ve esansiyel bir aminoasit olan triptofandan sentezlenir. Triptofan diyetle alınan proteinlerden sağlanır (30).

Triptofan, triptofan-5-hidroksilaz enziminin hidroksilasyonu ile 5-hidroksitriptofan (5-HTP)'a dönüşür. Bu basamak serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır ve p-klorfenilalanin (PCPA; fenklonin) ve p-kloramfetamin tarafından inhibe edilir. 5-hidroksitriptofanın aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucu 5-hidroksitriptamin (serotonin; 5-HT) oluşur. Oluşan serotonin, serotonerjik nöronlardaki veziküllerde salınmaya hazır durumda depo edilir. Depolanan serotonin bir sinir uyarısı sonucu sinaptik aralığa salınır ve buradaki postsinaptik ve presinaptik membranda bulunan reseptörlerine bağlanmak suretiyle işlevini yerine getirir. Sinaptik aralığa salınan serotoninin bir kısmı, geri-alım pompaları aracılığı ile serotonerjik nöron ucuna geri alınır. Geri alınan serotonin monamin oksidaz-A (MAO-A) enzimi tarafından hızla inaktive edilir. Serotoninin MAO-A enzimi ile etkileşmesi sonucu 5-hidroksiindolasetaldehit oluşur. Oluşan bu metabolit aldehit dehidrogenaz aracılığı ile 5- hidroksiindolasetikasite (5-HIAA) dönüşür. 5-HIAA önce boyun omurilik sıvısına (BOS), sonra da kan ve idrara geçerek atılır. Geri alınan serotonin moleküllerinin bir kısmı bu yolla metabolize olurken, yıkıma uğramayan moleküller diğer nörotransmiterlerde olduğu gibi veziküller içinde depolanır ve bir sonraki uyaranla kullanılmak üzere bekletilir (30,31).

Serotonerjik nöral taşınmayı serotonin reseptörleri düzenlerler. Serotonin reseptörleri merkezi veya periferik olarak yerleşmiş olmalarına, nöronlar veya başka hücreler (örneğin lenfositler) üzerinde olmalarına, presinaptik veya postsinaptik olarak yerleşmiş olmalarına göre birbirlerinden farklılaşırlar (30). Serotonin reseptörlerinin alt tiplemeleri genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte dayanılarak yapılır. Şu anda bilinen 7 farklı serotonin reseptör tipi vardır (5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-ht_{5a}, 5-HT_6 ve 5-HT_7). 5-HT_1 reseptörler 5 alt tipe (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-ht_{1e} ve 5-HT_{1F}), 5-HT_2 reseptörleri ise 3 alt tipe (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C}) ayrılırlar. 5-HT_3 reseptör iyonotropik reseptörlerdendir; buna karşılık diğer serotonin reseptörleri G proteini ile kenetli reseptör ailesi içinde yer alırlar (32).

Serotonin sentezi SSS'deki nöronlarda, gastrointestinal sistem enterokromafin hücreleri ve trombosit gibi periferik bölgelerde gerçekleşir (33). Beyinde, özellikle beyin sapı rafe nükleusta lokalize nöronlarda yaygın biçimde bulunur ve beynin diğer bölgelerine aksonlarla yayılır. Bu nöronlar, ağrı, stres, uyku, duygu durumu gibi birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde görev alır(33).

Serotonin dinlendirici uykunun sağlanmasında rol oynayan bir transmitterdir. Hayvan ve insan çalışmalarında, SSS'de serotonin metabolizmasının NREM uykuyu düzenlemede rol oynadığı gösterilmiştir. Dorsal rafe bölgesinin elektriksel olarak uyarılmasının uyanıklığa neden olduğu bulunmuştur. Dorsal rafe nöronları uyanıklıkta aktif, NREM uykuda az aktif, REM uykuda ise inaktiftir.Yapılan çalışmalar serotonerjik etkinin uyku oluşturduğunu göstermiştir.Ancak reseptör düzeyinde yapılan başka çalışmalar serotoninin uyanıklığı artırdığını göstermiştir.Diğer yandan uyanıklık süresince serotonin salınmasının preoptik alandaki bazı hipnojenik nöronlarda genomik olayları başlattığı, böylece uyanıklıkta serotonin salınmasının yavaş dalga uykusunu homeostatik olarak düzenlediği ileri sürülmüştür.Serotoninin vazoaktif intestinal polipeptid sentezini kontrol ettiği gösterilmiştir. Vazoaktif intestinal polipeptid içeren nöronların lateral preoptik alanda da bulunması ve hipnojenik özelliklerinin gösterilmesi de serotonin ve uyku arasındaki ilişkiyi yeniden kuvvetlendirmiştir (3).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 21.08.2008 tarih ve 7 no.lu oturumda 2008/07.07 karar no.su ile onaylanmıştır (Ek-1). Çalışmanın sürdürülmesinde İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu ve Hayvan Etiği Evrensel İlkelerine uygun olarak çalışılmıştır. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TÜBAP-119 kayıt numarası ile desteklenmiştir.

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışma 8 haftalık erkek Wistar albino sıçanlarda yapıldı. Toplam olarak 60 tane sıçan kullanıldı. Her grup onikişer sıçandan oluşturuldu. Çalışmada grup 1: kontrol- kontrol; grup 2: REM uyku yoksunluğu-kontrol; grup 3: REM uyku yoksunluğu-sitalopram 5 mg/kg; grup 4: REM uyku yoksunluğu-sitalopram 10 mg/kg; grup 5: REM uyku yoksunluğu-sitalopram 20 mg/kg şeklinde oluşturuldu. Çalışma 13 günlük üç periyot şeklinde yapıldı.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz sıçanlar Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları biriminden alındı. İlk gün sıçanların ağırlıkları tartıldı, kuyruk ve kulakları, daha önceden belirlemiş olduğumuz renkli numaralandırma sistemine göre uygun şekilde boyandı. Daha sonra sıçanlar önceden hazırladığımız, içinde modifiye platformların bulunduğu ve belirli seviyeye kadar suyla dolu olan kafeslere yerleştirildi.

Çalışmada sıçanların barınmasını ve beslenmesini sağlayacak özelliklere sahip, eni 36cm, boyu 60cm ve derinliği 36cm olan, şeffaf PVC (polivinil klorür) özelliğinde, 5 adet kafes kullanıldı. Kafeslerin üzerine sıçanların beslenebilmeleri için yem ve su konulabilecek özellikteki metal yemlikler yerleştirildi. Bu yemliklerdeki su ve yem miktarı her gün kontrol

edilerek yenilendi. Kafeslere 1, 2, 3, 4 ve 5 şeklinde numaralar verildi. Çalışmada sadece grup 1 normal uykusunu uyuyabilecek şekilde düzenlenmiş olan platformların bulunduğu kafeslere alındı. Diğer kafeslere modifiye platformlar yerleştirildi ve her bir kafese grup 2, 3, 4 ve 5'ten birer tane sıçan konuldu.

Grup 1 hariç, grup 2, 3, 4 ve 5'e 13 gün boyunca REM uyku yoksunluğu yapıldı. Çalışmanın ilk 7 günü gruplara ilaç uygulaması yapılmadı. Çalışmanın 8. gününden itibaren gruplara günde tek doz intraperitoneal yoldan ilaç uygulaması yapıldı. Grup 1 ve 2'ye plasebo olarak serum fizyolojik (%0,9 NaCl) uygulandı, grup 3, 4 ve 5'e sırasıyla 5, 10 ve 20 mg/kg sitalopram uygulandı. İlaç uygulamasından 1 saat sonra kafesler sırayla Morris su labirentinin bulunduğu laboratuvara alındı ve sıçanlar sırayla su tankının içinde yüzdürülmeye başlandı.

ÖĞRENME VE BELLEK ÖLÇÜMÜ (MORRİS SU LABİRENTİ YÖNTEMİ)

Çapı 1,5 metre, derinliği 45 cm olan daire şeklinde bir su tankı içinde suyun yüzeyinin 2 cm altında saklı bulunan bir platformdan ibarettir. Çalışmada platform eğitim yüzdürmelerinin (*trials*) yapıldığı 5 gün boyunca sabit bir noktada bırakıldı. Eğitim yüzdürmelerinde sıçanlar her gün, günde dört kez önceden belirlenmiş farklı yönlerden su tankının içine bırakılarak, 2 dakika içinde saklı platformu bulmaları beklendi. Platformu bulan sıçanların platform üzerinde 15 saniye kalmalarına izin verildi ve sonra su tankının içinden alınıp kurulandıktan sonra tekrar kafeslerine geri kondular. Suya bırakılmalarını takiben 2 dakika içinde platformu bulamayan sıçanlara yardım edilerek platformu bulmaları sağlandı ve 15 saniye platform üzerinde kalmalarına izin verildi. Kalıcı belleğin test edildiği *probe* çalışmaları ise deneylerin 6. gününde gerçekleştirildi; bu testte platform su tankından çıkarıldı ve sıçanlar sadece bir kez 30 saniye yüzdürüldüler.

Su tankının bulunduğu odanın duvarlarına deney boyunca sabit olan çevresel ipuçları asıldı ve sıçanların bu ipuçlarına bakarak sabit bir noktada saklı olan platformu bulmaları beklendi. Su tankı üzerine yerleştirilmiş bir video kamera aracılığı ile bilgisayara aktarıldı. Bilgisayara aktarılan görüntü, eşzamanlı olarak Noldus Ethovision XT 6.0 (Hollanda) yazılımı tarafından analiz edilerek aşağıdaki parametreleri hesaplandı: Eğitim yüzdürmeleri sırasında (*trials*) ölçülen parametreler:Platformu bulana kadar geçen süre, platformu bulana dek hayvanın yüzdüğü mesafe, platforma olan ortalama uzaklık, yüzme hızı ve havuz duvarına 10 cm mesafede yüzme süresi ve yüzdesi. Test (*probe*) yüzdürmeleri sırasında ölçülen parametreler:Platformun olması gerektiği yere ilk kez ulaşmaya kadar geçen süre, platformun olması gerektiği bölgede geçirilen süre, platformun bulunduğu kadranda

(güneybatı) geçirilen süre, platformun olması gerektiği alandan geçiş sayısı, platformun olması gerektiği bölgeye ortalama uzaklık, yüzme hızı ve havuz duvarına 10 cm mesafede yüzme süresi.

SELEKTİF REM UYKU YOKSUNLUĞU

Selektif REM uyku yoksunluğu 'modifiye saksı –*modified flower pot*-' tekniği kullanılarak oluşturuldu.(34) Bu yöntemde 11 cm ve 6,5 cm çaplı iki tip platformdan sırasıyla 6 ve 24 adet kullanıldı. Platformlar içinde 2 cm yüksekliğinde su bulunan kafeslere yerleştirildi. 11 cm çaplı platformlar selektif REM uyku yoksunluğu yapılmayacak hayvanlar için (kontrol- kontrol grubu), 6,5 cm çaplı platformlar ise REM uyku yoksunluğu yapılan gruplar için kullanıldı. Her kafese 6 adet platform ve 4 adet sıçan kondu. REM uyku yoksunluğu yapılmak istenen sıçanlar (6,5 cm çaplı platforma konanlar) platform üzerinde kaldıkları sürece ıslanmadılar. Ancak, REM uykusuna daldıklarında, kas atonisi gelişmesiyle platform üzerinde duramayıp suyun içine düştüler. Islanan sıçanlar tekrar platformun üzerine çıktılar. Böylece düzenekte kaldıkları süre boyunca REM uykusunu uyuyamadılar; diğer uyku evrelerini fazla kayıp olmadan uyuyabildiler. Diğer taraftan, 11 cm'lik platformların olduğu kafeslerdeki sıçanlar ise suyun içine düşmeden uyuyabildiler. Bu yöntemde, tek saksı modeline kıyasla, hayvanların sosyal yönden izole olması engellenerek stres faktörleri azaltılmıştır. Ayrıca, kafeslere 6 adet platform ve 4 adet sıçan konularak immobilizasyon stresi de ortadan kaldırıldı.

Deneyden Çıkarılan Sıçanlar ve Deneyden Çıkarılma Nedenleri

Sitalopram 5 mg/kg grubunda 1 sıçan (57 numaralı sıçan) başlangıca göre yüzme kondisyonu çok fazla düştüğü için çıkarıldı. Sitalopram 10 mg/kg grubunda bir adet sıçan (28 numaralı sıçan) deney sırasında öldüğü için, bir adet sıçan da (58 numaralı sıçan) başlangıca göre yüzme kondisyonu çok fazla düştüğü için çıkarıldı. Sitalopram 20 mg/kg grubunda 1 sıçan (29 numaralı sıçan) öldüğü için, 1 sıçan da (59 numaralı sıçan) yüzme kondisyonu deney başlangıcına göre çok fazla düştüğü için çıkarıldı. Kontrol+REM uyku yoksunluğu grubunda 2 sıçan (51 ve 56 numaralı sıçanlar) başlangıca göre yüzme kondisyonu çok fazla düştüğü için çıkarıldı.Böylece toplam olarak 8 adet sıçan çalışmadan çıkarılmış oldu.

İstatistiksel Analiz

Verilerin sunulmasında tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda eğitim yüzdürmelerinden elde edilen veriler iki yönlü ANOVA ve *post hoc* Bonferroni testi kullanılarak, test yüzdürmelerinden elde edilen veriler ise ANOVA, *post hoc* Bonferroni, Kruskall Wallis Varyans Analizi ve Dunn Multiple Comparison testi kullanılarak analiz edildi (Graphpad Prism 5.0 for Mac OS X). $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

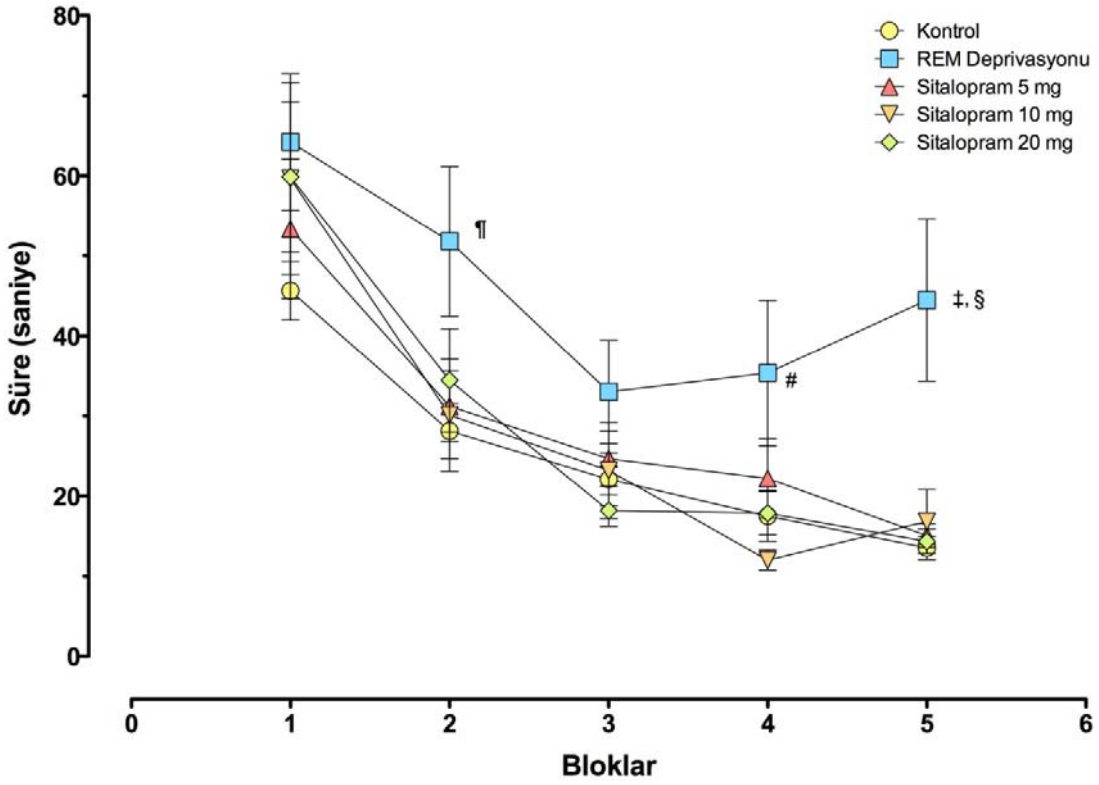
BULGULAR

Çalışma süresince metod bölümünde belirtilen nedenlerle toplam 8 sıçan kaybedildi. Bulgular bölümündeki sunulan veriler çalışmayı tamamlayan sıçanlara ait verilerdir.

Sıçanlara 5 gün süreyle (*acquisition period*) her gün günde 4 kez eğitim yüzdürmeleri uygulandı. Bir gün içinde uygulanan 4 deneme ile elde edilen verilerin ortalamaları hesaplandı ve böylece veriler günlük bloklar haline dönüştürüldü. Beş gün süreyle yapılan bu eğitim amaçlı yüzdürme seanslarından elde edilen veriler grafik haline getirilerek öğrenme eğrileri elde edildi. Beş günlük eğitim döneminin ardından, altıncı günde platform havuzdan çıkarılarak hayvanlar bir kez 30 saniye süreyle yüzdürüldüler (probe test, *retention*). Bu testte elde edilen parametreler de, sıçanların uzun süreli uzaysal bellek performanslarını göstermektedir. Çalışmamızda saptanan bulgular, önce ilk 5 günlük döneme ait veriler (öğrenme üzerine etkiler, a-f) ve 6. gün yapılan bellek testine ait veriler şeklinde 2 ana alt grupta sunulacaktır.

a) Platforma Erişme Süresi (*Latency*)

Kontrol grubundaki sıçanlar beş gün süreyle giderek daha kısa bir sürede platforma eriştiler (Şekil 1). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların platforma erişme süreleri, genel olarak kontrol grubundaki sıçanlara göre daha geçti. İkinci blokta ($p<0,05$) ve beşinci blokta ($p<0,01$) platforma erişme süreleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha fazla idi. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlar testi daha geç öğrendiler. REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanların platforma erişme süreleri kontrol grubundaki sıçanlardan farklı değildi (Şekil 1). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların dördüncü bloktaki değeri, REM uyku



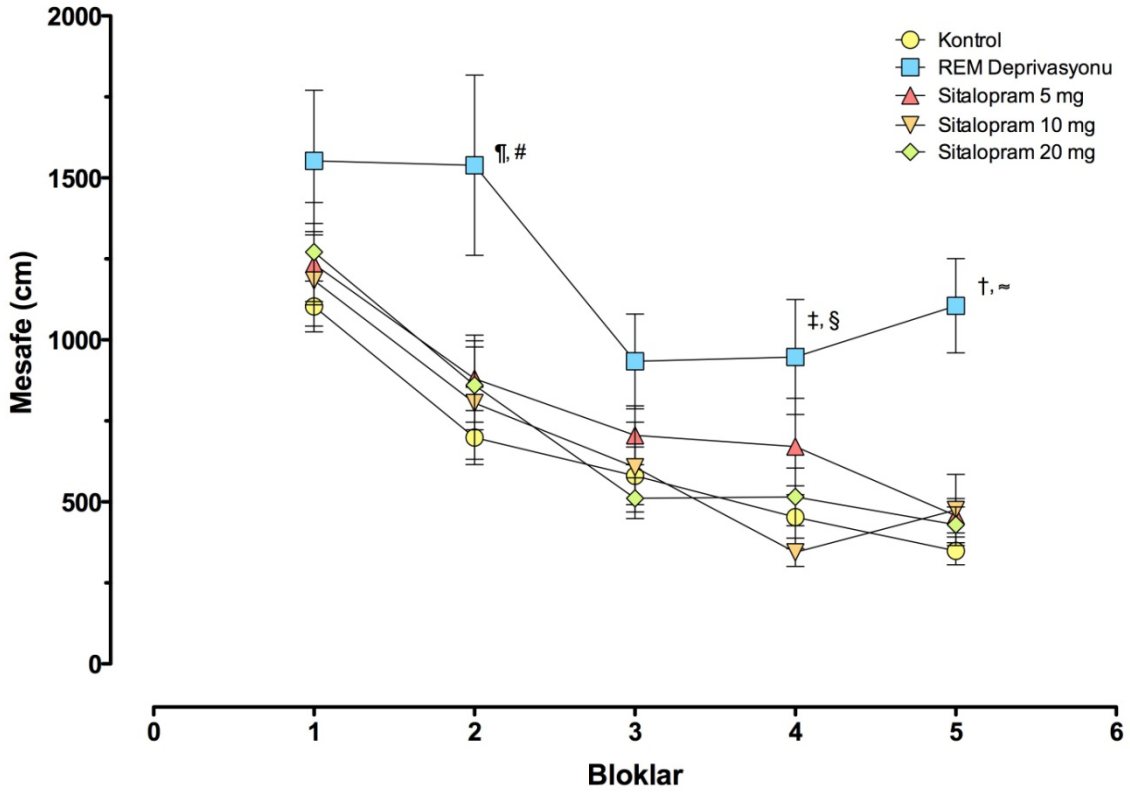
Şekil 1. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların platforma erişme süresi.

(¶: p<0,05, kontrol grubuna karşı; #: p<0,05, sitalopram 10 mg/kg grubuna karşı; ‡: p<0,01, kontrol grubuna karşı; § p<0,01, sitalopram 5 mg/kg,10 mg/kg ve 20 mg/kg gruplarına karşı; 2-yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 10 mg/kg verilen sıçanlardan anlamlı derecede yüksekti (p<0,05). Benzer şekilde REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların beşinci bloktaki değeri, REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanlardan anlamlı derecede yüksekti (her üç grupla karşılaştırma için p<0,01) (Şekil 1). Bu parametre yönünden, REM uyku yoksunluğunnun öğrenme üzerindeki olumsuz etkisi sitalopram tarafından önlenmiştir.

b) Platforma Ulaşana Kadar Yüzülen Uzaklık

Kontrol grubundaki sıçanlar beş gün süreyle giderek daha kısa mesafe yüzerek platforma eriştiler (Şekil 2). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların platforma erişene kadar yüzdükleri mesafe, genel olarak kontrol grubundaki sıçanlara göre daha fazlaydı. İkinci

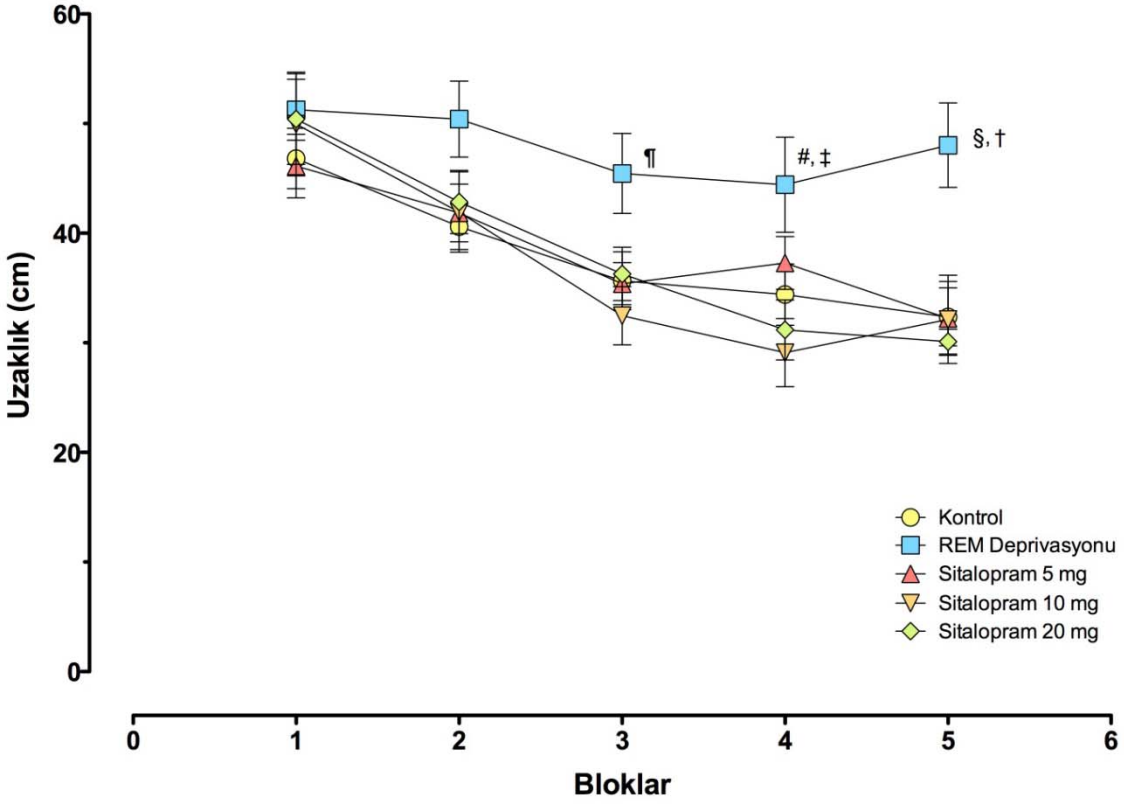


Şekil 2. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların platforma erişene kadar yüzdükleri mesafe.

(¶: p<0,001, kontrol ve Sitalopram 10 mg/kg gruplarına karşı; #: p<0,01, sitalopram 5 mg/kg ve 20 mg/kg gruplarına karşı; ‡: p<0,05, kontrol ve sitalopram 20 mg/kg gruplarına karşı; § p<0,01, sitalopram 10 mg/kg grubuna karşı; †: p<0,001, kontrol grubuna karşı; ≈ p<0,01, sitalopram 5 mg/kg,10 mg/kg ve 20 mg/kg gruplarına karşı; 2-yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

(p<0,001), dördüncü (p<0,05) ve beşinci blokta (p<0,001) platforma erişene kadar yüzdükleri mesafe, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha fazla idi. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlar testi daha geç öğrendiler.

REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanların platforma erişene kadar yüzdükleri mesafe kontrol grubundaki sıçanlardan farklı değildi (Şekil 2). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların ikinci bloktaki değeri, REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 10 mg/kg verilen sıçanlardan (p<0,001) ve sitalopram 5 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanlardan (p<0,01) anlamlı derecede daha yüksekti. REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların dördüncü bloktaki değeri REM uyku yoksunluğu



Şekil 3. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların platforma ortalama uzaklıkları.

(¶: p<0,05, sitalopram 10 mg/kg grubuna karşı; #: p<0,01, sitalopram 10 mg/kg grubuna karşı; ‡: p<0,05, sitalopram 20 mg/kg grubuna karşı; § p<0,01, kontrol, sitalopram 10 mg/kg ve 20 mg/kg gruplarına karşı; †: p<0,001, sitalopram 20 mg/kg grubuna karşı; 2-yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

yapılmış ve sitalopram 10 mg/kg verilen sıçanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,01). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların beşinci bloktaki değeri ise REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,01) (Şekil 2). Bu parametre yönünden, REM uyku yoksunluğunun öğrenme üzerindeki olumsuz etkisi sitalopram tarafından önlenmiştir.

c) Platforma Ortalama Uzaklık

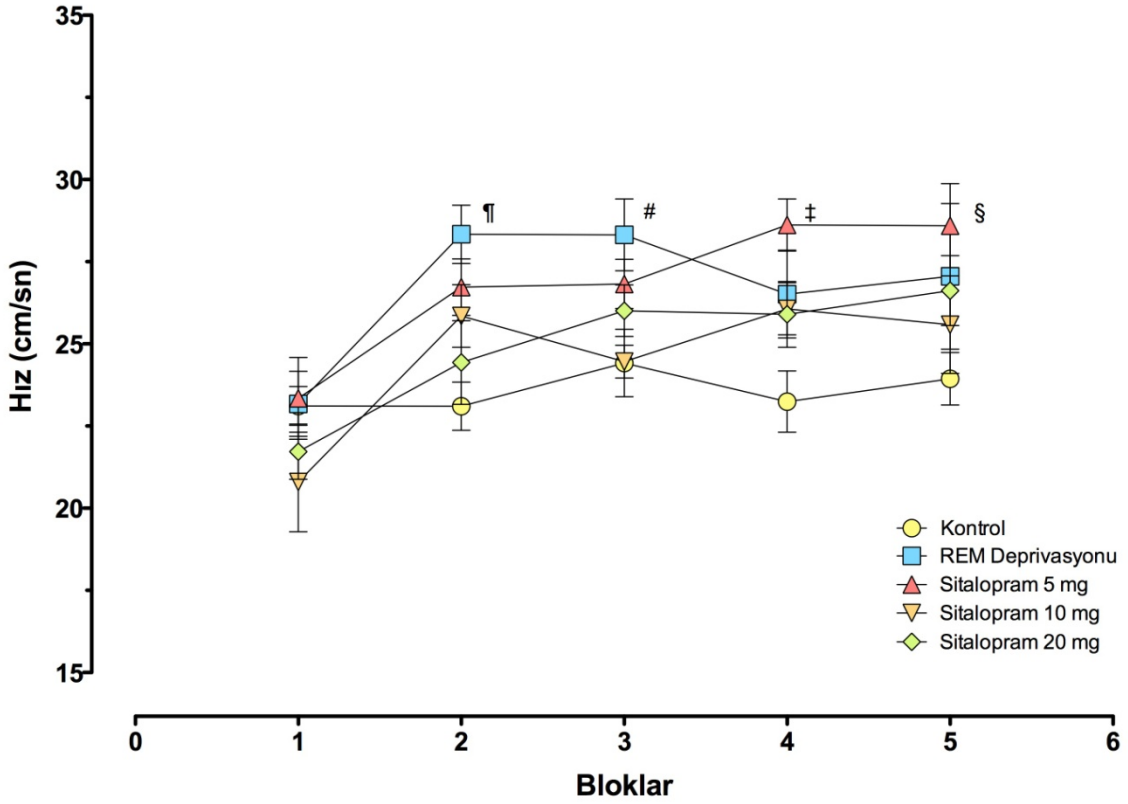
Kontrol grubundaki sıçanların denemeler sırasında platforma ortalama uzaklıkları giderek azaldı (Şekil 3). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların platforma ortalama uzaklıkları genel olarak kontrol grubundaki sıçanlara göre daha fazlaydı. İkinci, üçüncü ve

dördüncü bloklarda platforma ortalama uzaklık kontrol grubuna göre daha fazla olmakla beraber istatistiksel anlamlı değildi. Ancak, beşinci blokta platforma ortalama uzaklık, REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlarda, kontrol grubundaki sıçanlara oranla istatistiksel anlamlı derecede daha fazla idi ($p<0,01$).

REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanların platforma ortalama uzaklıkları kontrol grubundaki sıçanlardan farklı değildi (Şekil 3). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların üçüncü bloktaki değeri, REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 10 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,05$) istatistiksel anlamlı derecede daha yüksekti. REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların dördüncü bloktaki değeri REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 10 mg/kg ($p<0,01$) ve 20 mg/kg ($p<0,05$) verilen sıçanlardan anlamlı derecede daha yüksekti. REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların beşinci bloktaki değeri ise REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg ve 10 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,01$) ve 20 mg/kg ($p<0,001$) verilen sıçanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (Şekil 3). Bu parametre yönünden, REM uyku yoksunluğunun öğrenme üzerindeki olumsuz etkisi sitalopram tarafından önlenmiştir.

d) Yüzme Hızı

Sıçanların testler sırasında kaydedilen yüzme hızları belirgin bir etki farkını düşündürecek bir seyir göstermemektedir (Şekil 4). Bazı zaman noktalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenmekle birlikte, bunlar belirli bir gruptaki spesifik bir etkiyi düşündürecek farklılıklar değildi. Farklılık gösteren zaman noktaları ve gruplar şunlardı: REM uyku yoksunluğu yapılan grubun ikinci bloktaki ($p<0,01$) ve üçüncü bloktaki ($p<0,05$) yüzme hızları kontrole göre anlamlı derecede daha yüksekti. Sitalopram 5 mg/kg grubunun dördüncü ve beşinci bloktaki değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,01$).

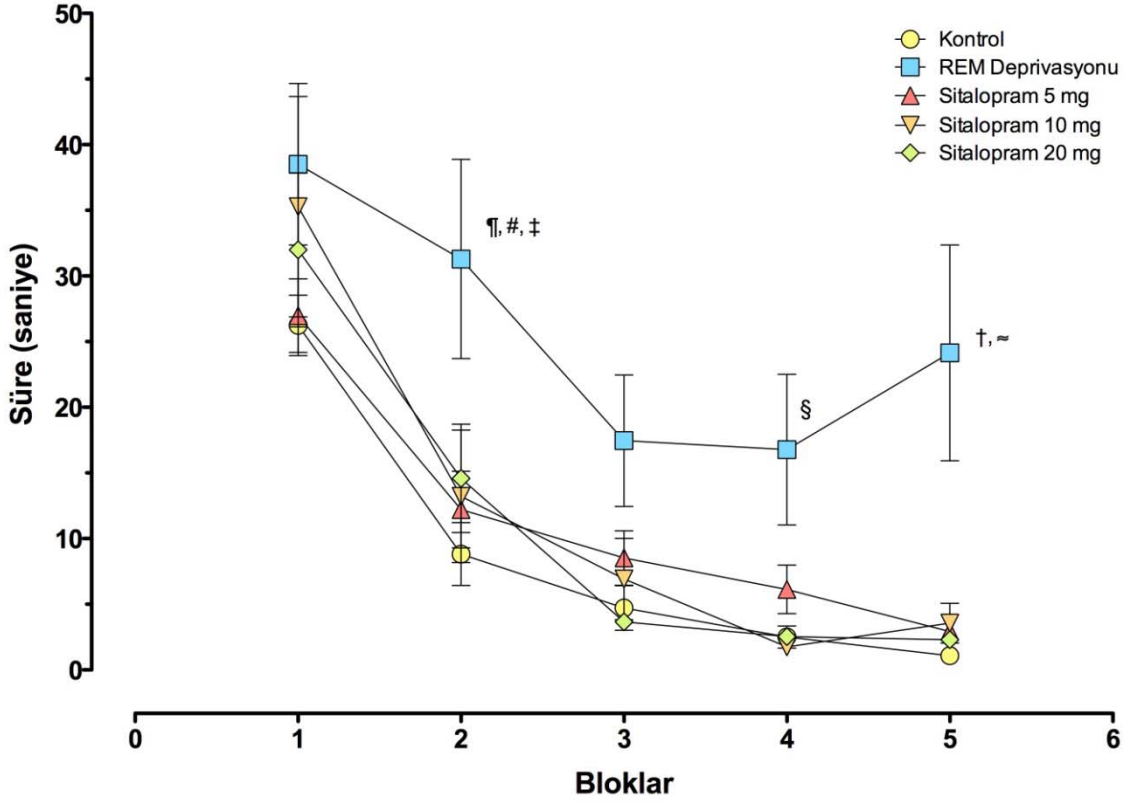


Şekil 4. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların yüzme hızları.

(¶: p<0,01, kontrol grubuna karşı; #: p<0,05, kontrol grubuna karşı; ‡: p<0,01, sitalopram 5 mg/kg grubuna karşı; § p<0,01, sitalopram 5 mg/kg grubuna karşı; 2-yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

d) Yüzme Hızı

Sıçanların testler sırasında kaydedilen yüzme hızları belirgin bir etki farkını düşündürecek bir seyir göstermemektedir (Şekil 4). Bazı zaman noktalarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenmekle birlikte, bunlar belirli bir gruptaki spesifik bir etkiyi düşündürecek farklılıklar değildi. Farklılık gösteren zaman noktaları ve gruplar şunlardı: REM uyku yoksunluğu yapılan grubun ikinci bloktaki (p<0,01) ve üçüncü bloktaki (p<0,05) yüzme hızları kontrole göre anlamlı derecede daha yüksekti. Sitalopram 5 mg/kg grubunun dördüncü ve beşinci bloktaki değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,01).



Şekil 5. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzdükleri süre.

(¶: p<0,001, kontrol grubuna karşı; #: p<0,01, sitalopram 5 mg/kg ve 10 mg/kg gruplarına karşı; ‡: p<0,05, sitalopram 20 mg/kg grubuna karşı; § p<0,05, kontrol ve sitalopram 10 mg/kg gruplarına karşı; †: p<0,001, kontrol sitalopram 5 mg/kg ve 20 mg/kg gruplarına karşı; ≈ p<0,01, sitalopram 10 mg/kg grubuna karşı; 2-yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

e) Sıçanların Duvara 10 cm Uzaklıktaki Alanda Yüzdükleri Süre

Sıçanlarda bir *thigmotaxis* parametresi olarak ölçülen, duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzülen süre,kontrol grubundaki sıçanlarda beş gün süreyle giderek azaldı (Şekil 5). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlarda bu süre ikinci (p<0,001), dördüncü (p<0,05) ve beşinci (p<0,001) blokta kontrol grubundaki sıçanlara göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlar daha fazla *thigmotaxis* gösterdiler.

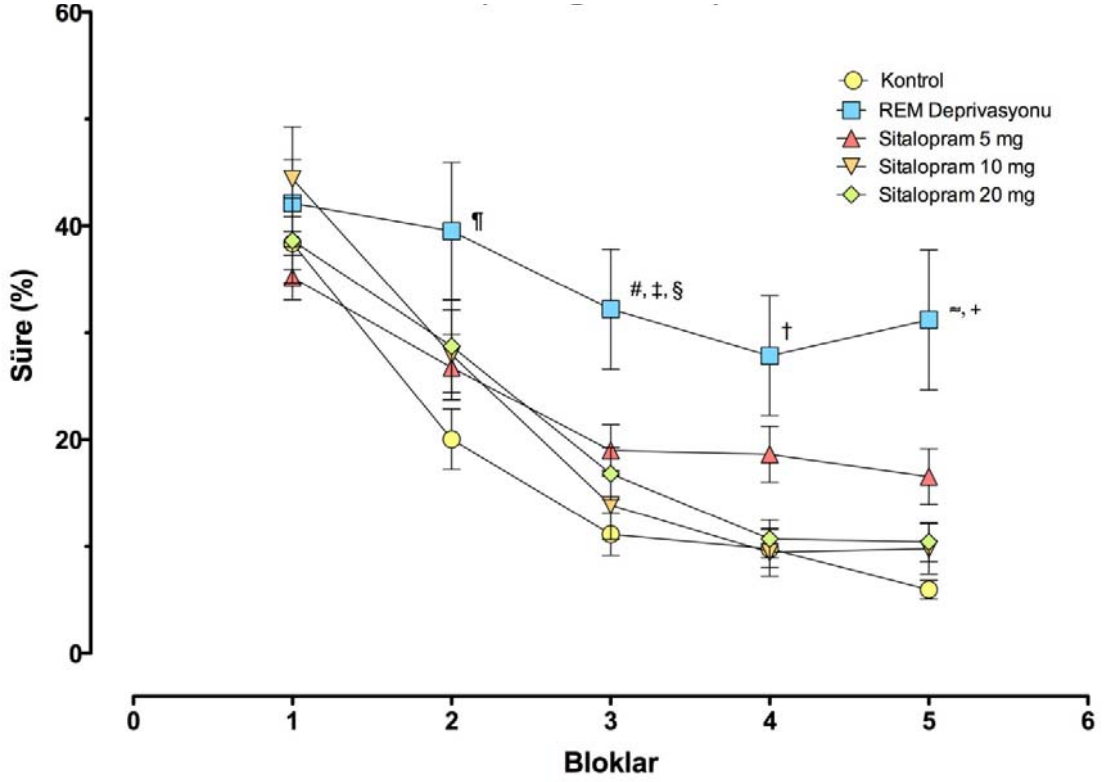
REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg,10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanlarda *thigmotaxis* kontrol grubundaki sıçanlardan farklı değildi (Şekil 5). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların ikinci bloktaki değeri, REM uyku yoksunluğu yapılmış ve

sitalopram 5 mg/kg ve 10 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,01$) ve sitalopram 20 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,05$) anlamlı derecede daha yüksekti. REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların dördüncü bloktaki değeri REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 10 mg/kg verilen sıçanlardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların beşinci bloktaki değeri ise REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg,ve 20 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,001$) ve sitalopram 10 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,01$) anlamlı derecede daha yüksekti (Şekil 5). Bu parametre yönünden, REM uyku yoksunluğunun *thigmotaxis'i* artırıcı etkisi sitalopram tarafından önlenmiştir.

f) Sıçanların Duvara 10 cm Uzaklıktaki Alanda Yüzdükleri Sürenin Yüzdesi

Sıçanlarda bir başka *thigmotaxis* parametresi olarak ölçülen duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzülen sürenin toplam yüzme süresi içindeki yüzdesi, kontrol grubundaki sıçanlarda beş gün süreyle giderek azaldı (Şekil 6). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlarda bu süre ikinci ($p<0,001$), üçüncü ($p<0,001$), dördüncü ($p<0,01$) ve beşinci ($p<0,001$) blokta kontrol grubundaki sıçanlara göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlar daha fazla *thigmotaxis* gösterdiler.

REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg,10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen gruplarda sıçanların duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzdükleri sürenin yüzdesi kontrol grubundaki sıçanlardan farklı değildi (Şekil 6). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların üçüncü bloktaki değeri, REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,05$) ve sitalopram 20 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,01$) anlamlı derecede daha yüksekti. REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların dördüncü bloktaki değeri REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanlardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,01$). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların beşinci bloktaki değeri ise REM uyku yoksunluğu yapılmış ve sitalopram 5 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,05$) ve sitalopram 10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanlardan ($p<0,001$) anlamlı derecede daha yüksekti (Şekil 6). Bu parametre yönünden, REM uyku yoksunluğunun *thigmotaxis'i* artırıcı etkisi sitalopram tarafından önlenmiştir.

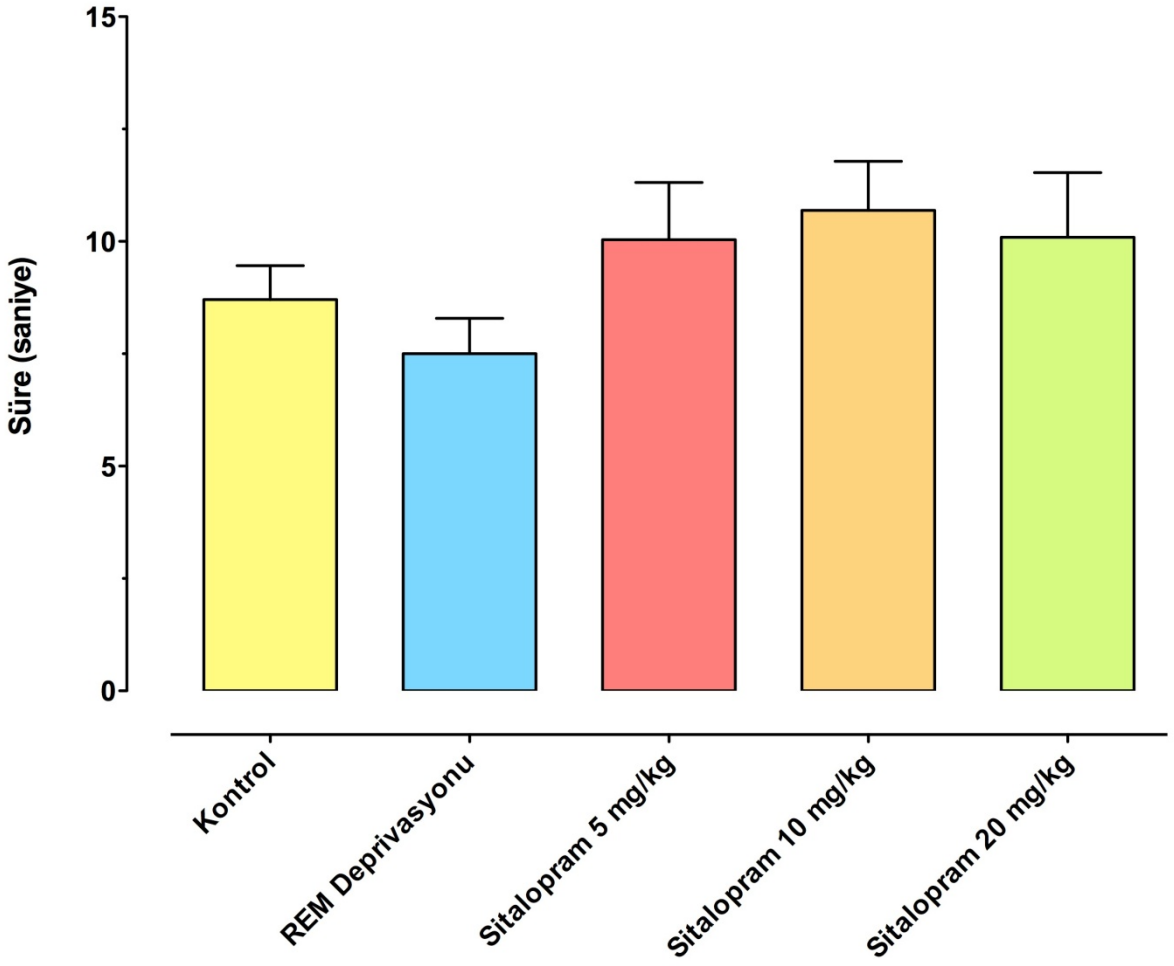


Şekil 6. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzdükleri sürenin yüzdesi.

(¶: p<0,001, kontrol grubuna karşı; #: p<0,001, kontrol grubuna karşı; ‡: p<0,05, sitalopram 5 mg/kg ve 20 mg/kg gruplarına karşı; § p<0,01, sitalopram 20 mg/kg grubuna karşı; †: p<0,01, kontrol, sitalopram 10 mg/kg ve 20 mg/kg gruplarına karşı; ≈ p<0,001, kontrol, sitalopram 10 mg/kg ve 20 mg/kg gruplarına karşı; + p<0,05, sitalopram 5 mg/kg grubuna karşı; 2-yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, *post hoc* Bonferroni testi) (Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

g) Hedef Kadranda Geçirilen Süre

Retansiyon testinde sıçanların platformun olması gerektiği kadranda yüzdükleri süre gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı derecede farklı değildi (Şekil 7). REM uyku yoksunluğu yapılan sıçanlarda kontrol sıçanlara oranla anlamlı olmayan bir azalma mevcuttu. Sitalopram verilen gruplarda ise, hedef kadranda geçirilen süre kontrol grubuna oranla daha fazla idi; ancak, bu artış istatistiksel yönden anlamlı değildi. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların bellek fonksiyonları bozulmamaktadır.

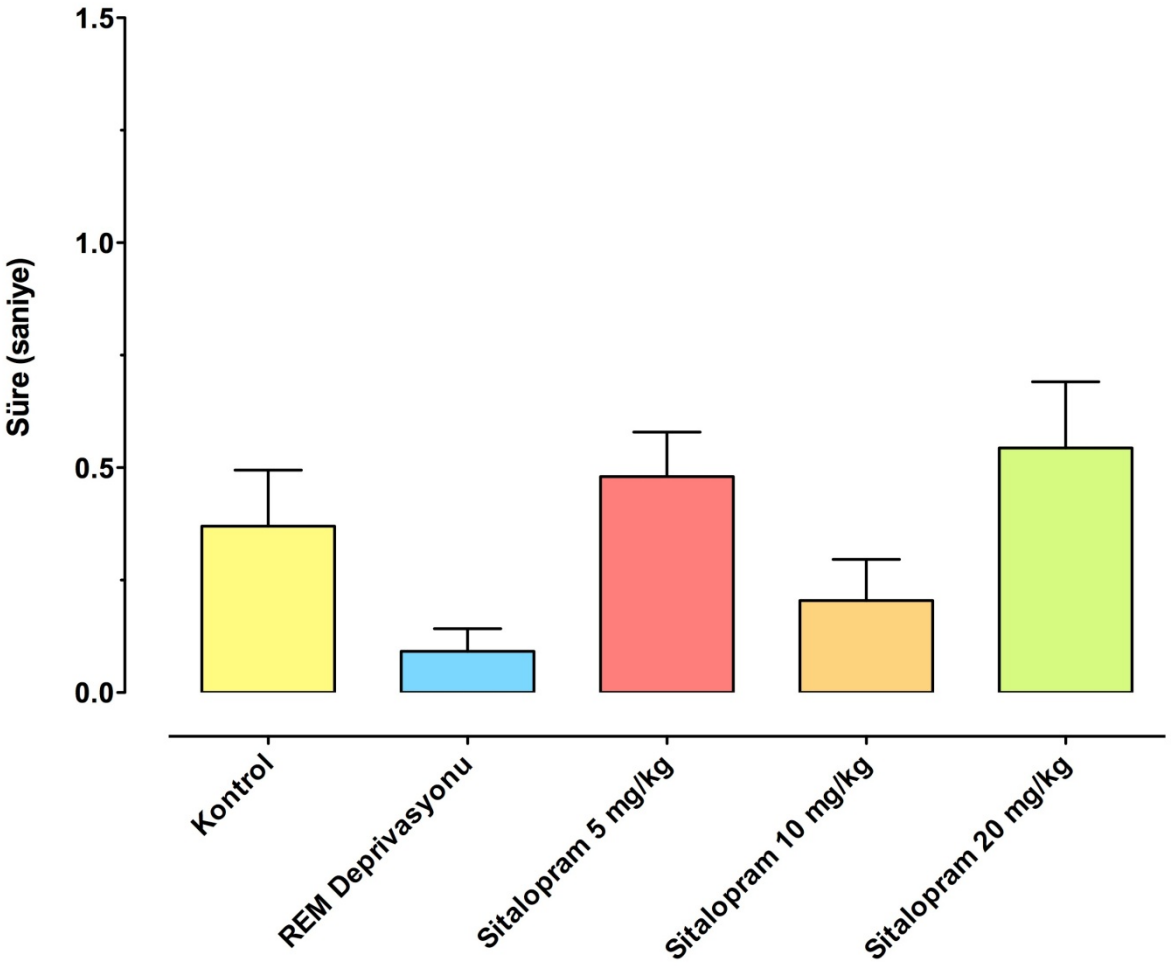


Şekil 7. Retansiyon testinde (6. gün) hedef kadranda geçirilen süre.

(Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

h) Platform Alanında Geçirilen Süre

Retansiyon testinde sıçanların platformun olması gereken alanda yüzdükleri süre gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı derecede farklı değildi (Şekil 8). REM uyku yoksunluğu yapılan sıçanlarda kontrol sıçanlara oranla belirgin bir azalma mevcuttu, ancak bu azalma istatistiksel yönden anlamlı değildi. Sitalopram verilen gruplarda saptanan değerler tutarlı bir seyir göstermedi. Sitalopram 5 mg/kg ve 20 mg/kg verilen gruplarda kontrol grubuna oranla istatistiksel yönden anlamlı olmayan bir artış gözlenirken, sitalopram 10 mg/kg verilen sıçanlarda kontrol grubuna oranla yine istatistiksel yönden anlamlı olmayan bir azalma gözlendi. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların bellek fonksiyonları bozulmamaktadır.

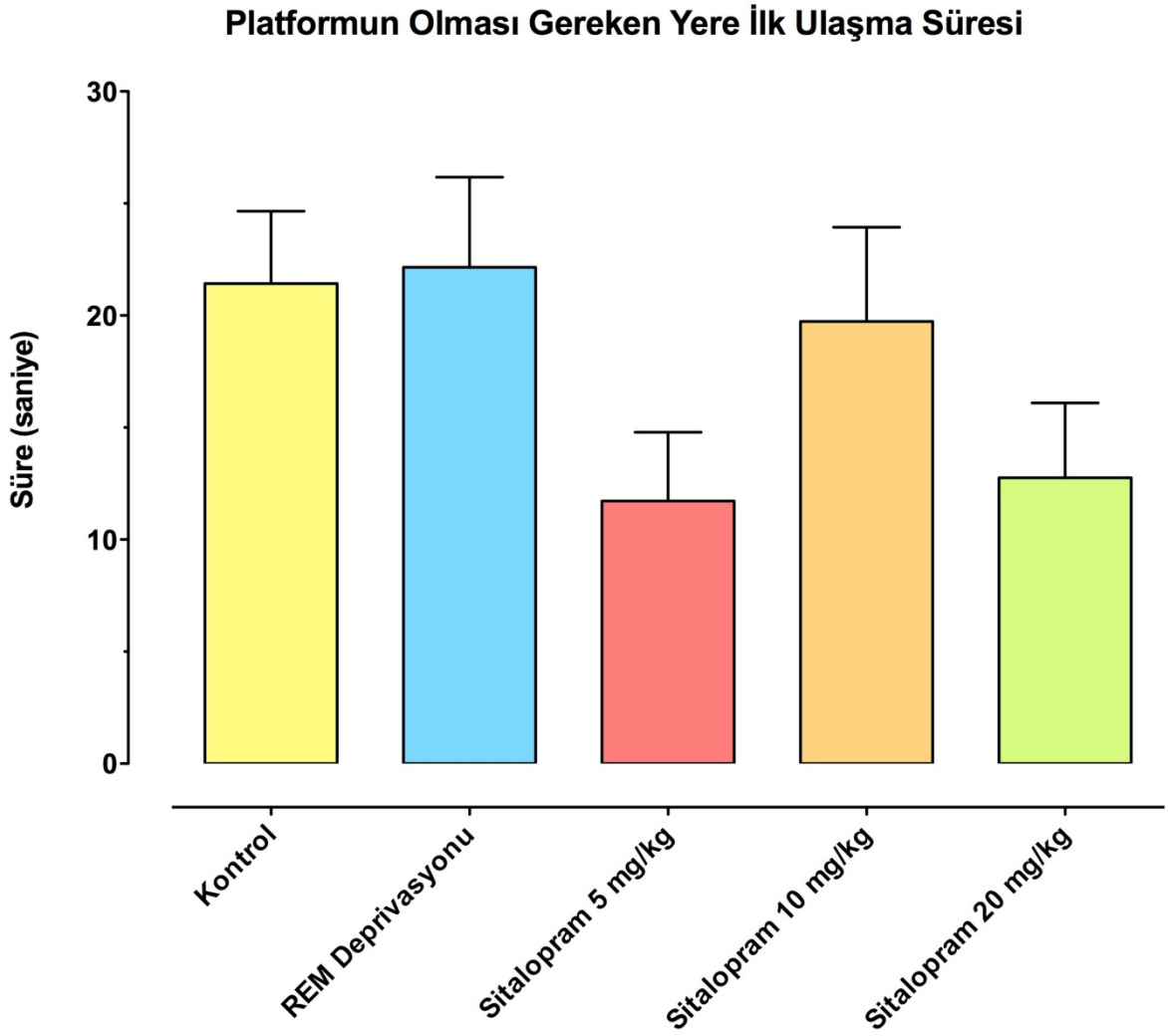


Şekil 8. Retansiyon testinde (6. gün) platformun olması gereken alanda geçirilen süre.

(Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

i) Platformun Olması Gereken Bölgeye İlk Kez Ulaşmak İçin Geçen Süre

Retansiyon testinde sıçanların platformun olması gereken bölgeye ilk kez ulaşmaları için geçen süre (*latency*) gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı derecede farklı değildi (Şekil 9). Sitalopram 5 mg/kg ve 20 mg/kg verilen gruplarda kontrol grubuna oranla istatistiksel yönden anlamlı olmayan bir azalma gözlenirken, bu etki sitalopram 10 mg/kg verilen sıçanlarda gözlenmedi. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların bellek fonksiyonları bozulmamaktadır.

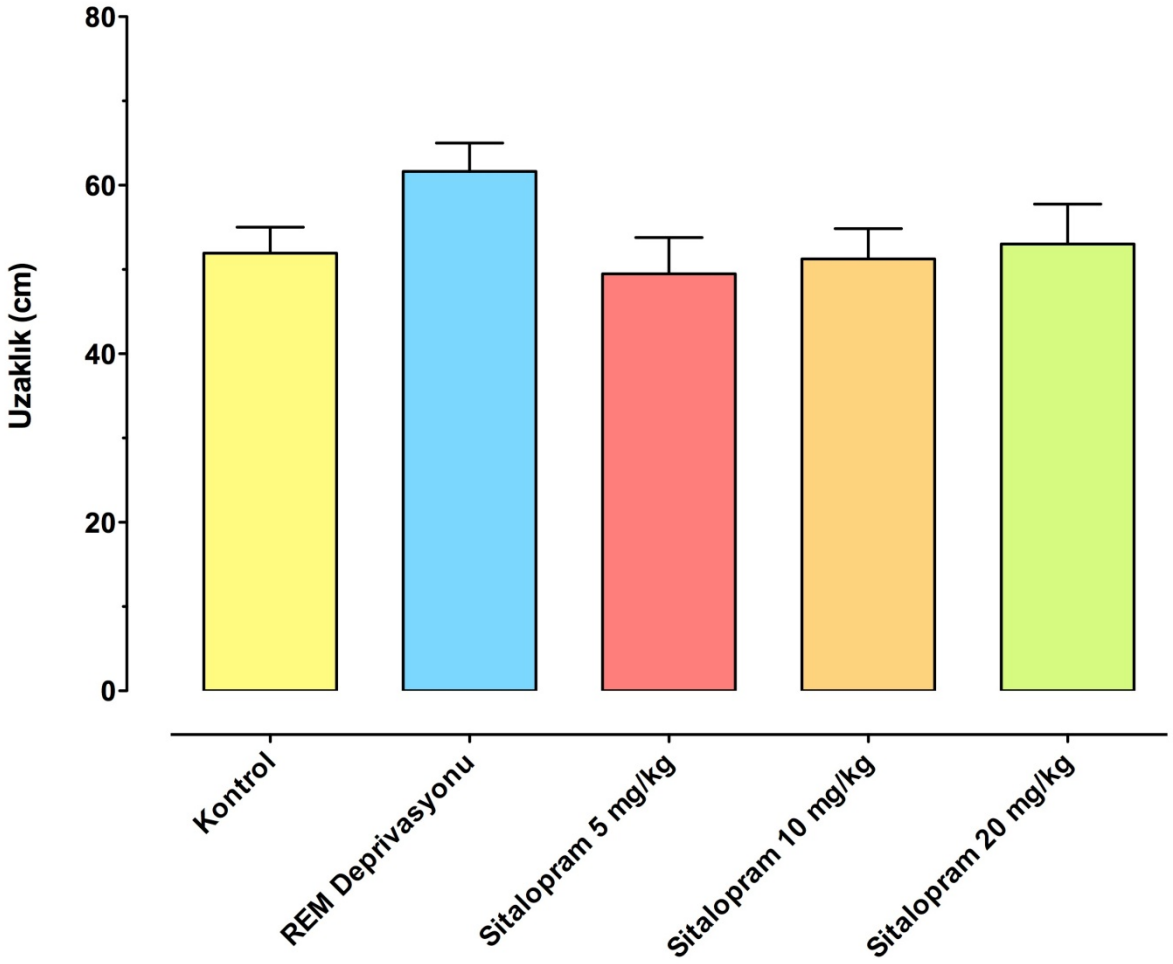


Şekil 9. Retansiyon testinde (6. gün) platformun olması gereken bölgeye ilk kez ulaşmak için geçen süre.

(Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

j) Platformun Olması Gereken Bölgeye Ortalama Uzaklık

Retansiyon testinde sıçanların platformun olması gereken ortalama uzaklıkları gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı derecede farklı değildi (Şekil 10). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlarda bu uzaklık kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte, bu artış istatistiksel yönden anlamlı değildi. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların bellek fonksiyonları bozulmamaktadır.

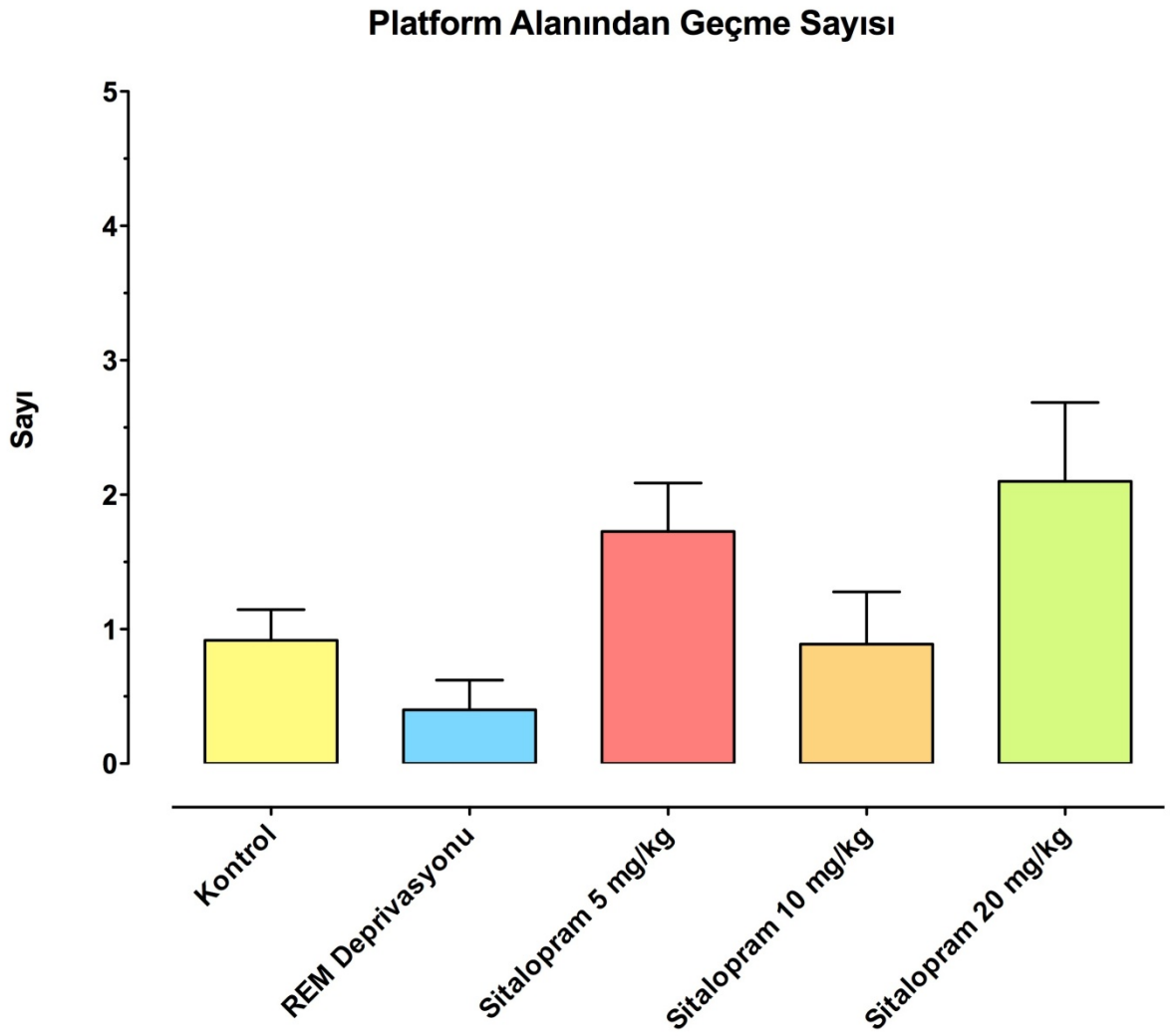


Şekil 10. Retansiyon testinde (6. gün) platformun olması gereken bölgeye ortalama uzaklık

(Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

k) Platformun Olması Gereken Bölgeden Geçiş Sayısı

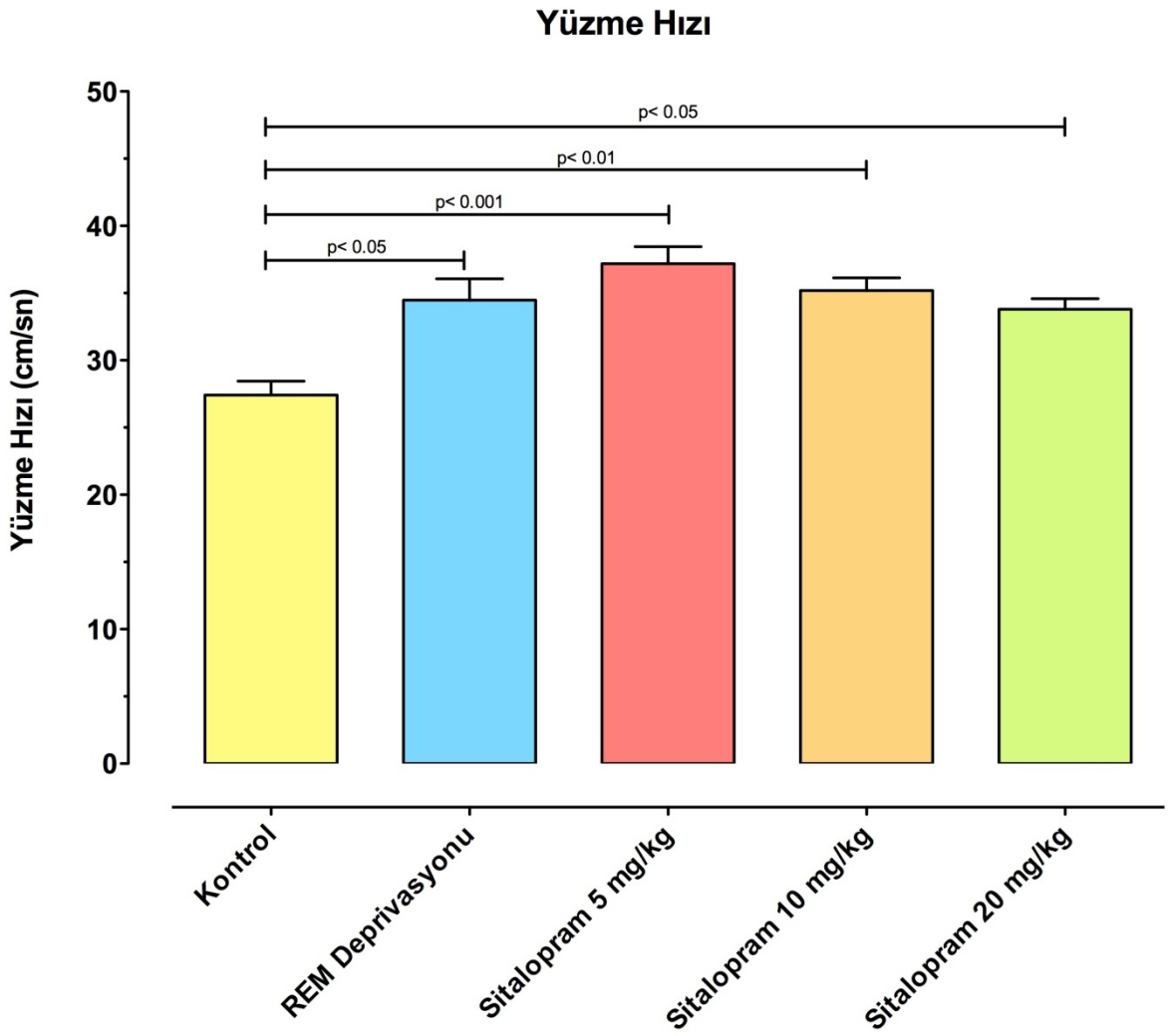
Retansiyon testinde sıçanların platformun olması gereken bölgeden geçiş sayıları gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı derecede farklı değildi (Şekil 11). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlarda bu sayı istatistiksel yönden anlamlı olmayan bir azalma gösterdi. Sitalopram 5 mg/kg ve 20 mg/kg bu parametre istatistiksel anlamlı olmayan bir artış gösterirken, benzer bir etki sitalopram 10 mg/kg dozunda gözlenmedi. Bu parametreye göre REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanların bellek fonksiyonları bozulmamaktadır.



Şekil 11. Retansiyon testinde (6. gün) platformun olması gereken bölgeden geçiş sayısı.
(Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.).

l) Retansiyon Testinde Sıçanların Yüzme Hızı

Retansiyon testinde sıçanların yüzme hızları istatistiksel anlamlı farklılıklar gösterdi (Şekil 12). REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlar kontrol grubu sıçanlara oranla istatistiksel anlamlı derecede daha hızlı yüzdüler ($p<0,05$; Kruskal-Wallis Varyans Analizi, *post hoc* Dunn testi). Sitalopram 5 mg/kg,10 mg/kg ve 20 mg/kg verilen sıçanlar da benzer şekilde kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha hızlı yüzdüler (sırasıyla, $p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,05$; Kruskal-Wallis Varyans Analizi, *post hoc* Dunn testi).

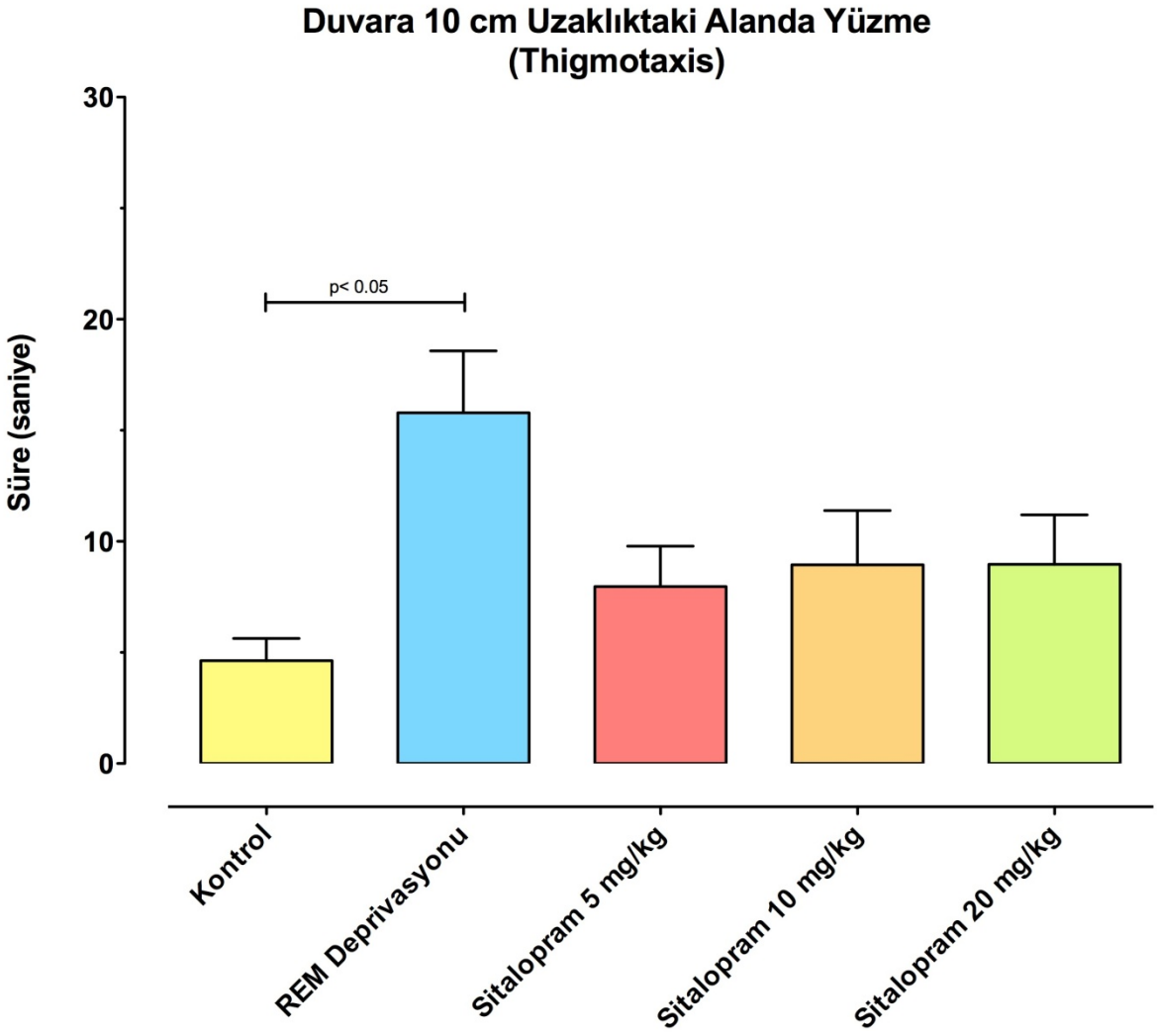


Şekil 12. Retansiyon testinde (6. gün) sıçanların yüzme hızı.

(Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10)(İstatistiksel analiz:Kruskall Wallis Varyans Analizi; gruplar arası karşılaştırma: Dunn çoklu karşılaştırma testi. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

m) Sıçanların Duvara 10 cm Uzaklıkta Yüzme Süreleri

REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlar retansiyon testinde kontrol grubu sıçanlara oranla istatistiksel anlamlı derecede daha fazla süre duvara 10 cm uzaklıkta yüzdüler (Şekil 13). Sitalopram gruplarında bu parametre kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olmayan derecede daha yüksekti; buna karşılık REM uyku yoksunluğu yapılmış gruba göre yine istatistiksel yönden anlamlı olmayan derecede daha düşüktü. Bu veriler REM uyku yoksunluğunun *thigmotaxisi*'i artırdığını göstermekte, sitalopramın ise *thigmotaxis*'i azaltıcı bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 13. Retansiyon testinde (6. gün) sıçanların duvara 10 cm uzaklıkta yüzme süreleri.
(Kontrol, n=12; REM uyku yoksunluğu, n=10; Sitalopram 5 mg/kg, n=11; Sitalopram 10 mg/kg, n=9; Sitalopram 20 mg/kg, n=10) (İstatistiksel analiz:Kruskall Wallis Varyans Analizi; gruplar arası karşılaştırma: Dunn çoklu karşılaştırma testi. Dikey çubuklar ortalamanın standart hatasını göstermektedir.)

Çalışmada incelenen tüm parametrelere ait tanımlayıcı istatistiksel veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışmada incelenen tüm parametrelerin aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

(Grup I: Kontrol grubu, n=12; Grup I: REM uyku yoksunluğu + serum fizyolojik, n=10; Grup III: REM uyku yoksunluğu + sitalopram 5 mg/kg, n=11; Grup IV: REM uyku yoksunluğu + sitalopram 10 mg/kg, n=9; Grup V: REM uyku yoksunluğu + sitalopram 20 mg/kg, n=10)

	ÖĞRENME				
	Blok 1	Blok 2	Blok 3	Blok 4	Blok 5
Platforma erişme süresi (sn)					
Grup I	45,65±3,63	28,13±3,42	22,11±3,31	17,52±3,15	13,54±1,46
Grup II	64,20±8.53	51.80±9,34	33,02±6,44	35,36±9,07	44,48±10,14
Grup III	53,36±8,71	31,22±4,43	24,67±3,45	22,22±4,95	15,07±1,47
Grup IV	59,65±11,99	30,12±6,99	23,23±6,02	12,02±1,26	16,84±3,98
Grup V	59,85±9,36	34,47±6,44	18,20±1,97	17,87±2,71	14,37±1,56
Platforma erişene kadar yüzülen mesafe (cm)					
Grup I	1102,92±78,28	698,78±83,32	580,24±89,01	452,83±96,93	348,75±43,01
Grup II	1552,40±218,13	1538,97±278,03	933,88±146,29	947,44±177,29	1105,43±145,72
Grup III	1234,06±125,62	880,51±134,50	705,70±90,88	671,06±148,54	457,29±53,21
Grup IV	1183,46±140,91	804,96±173,26	607,26±138,37	344,43±43,51	474,81±109,79
Grup V	1270,99±152,81	859,96±137,45	511,11±62,81	515,71±88,95	429,38±55,30
Platforma ortalama uzaklık (cm)					
Grup I	46,82±2,75	40,60±2,09	35,66±2,64	34,40±2,80	32,37±2,64
Grup II	51,26±2,79	50,40±3,46	45,45±3,64	44,42±4,33	48,03±3,85
Grup III	46,13±2,90	41,85±2,64	35,40±1,92	37,29±2,41	32,22±3,38
Grup IV	49,96±4,72	41,93±3,66	32,46±2,65	29,09±3,10	32,13±4,02
Grup V	50,41±4,14	42,86±2,88	36,29±2,44	31,18±2,74	30,11±1,14
Yüzme hızı (cm/sn)					
Grup I	23,11±0,59	23,10±0,73	24,42±1,03	23,24±0,93	23,94±0,80
Grup II	23,18±0,99	28,33±0,89	28,32±1,09	26,51±1,34	27,05±2,21
Grup III	23,34±1,25	26,73±0,86	26,82±0,75	28,62±0,79	28,60±1,28
Grup IV	20,80±1,52	25,85±0,95	24,46±0,50	26,07±0,79	25,57±1,48
Grup V	21,72±0,84	24,43±1,27	26,01±0,79	25,90±1,00	26,62±1,06
Duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzülen süre (sn)					
Grup I	26,23±2,29	8,82±2,40	4,72±1,70	2,50±0,84	1,08±0,22
Grup II	38,51±6,15	31,29±7,59	17,46±5,01	16,78±5,74	24,18±8,21
Grup III	26,98±2,80	12,21±2,92	8,52±2,08	6,13±1,85	2,92±0,62
Grup IV	35,28±8,40	13,21±5,04	6,92±3,10	1,75±0,50	3,56±1,51
Grup V	31,99±5,86	14,59±4,12	3,66±0,59	2,54±0,53	2,30±0,66
Duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzülen sürenin yüzdesi(%)					
Grup I	38,39±2,45	20,03±2,81	11,14±1,99	9,79±1,77	5,98±0,87
Grup II	42,12±4,08	39,51±6,44	32,21±5,60	27,85±5,60	31,21±6,54
Grup III	35,16±2,08	26,75±3,09	18,99±2,40	18,62±2,61	16,54±2,60
Grup IV	44,38±4,89	27,94±4,18	13,87±3,22	9,45±2,24	9,78±2,35
Grup V	38,62±3,98	28,74±4,31	16,82±2,45	10,72±1,77	10,42±1,82

Tablo 1. Çalışmada incelenen tüm parametrelerin aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.*(devam)*

(Grup I: Kontrol grubu, n=12; Grup I: REM uyku yoksunluğu + serum fizyolojik, n=10; Grup III: REM uyku yoksunluğu + sitalopram 5 mg/kg, n=11; Grup IV: REM uyku yoksunluğu + sitalopram 10 mg/kg, n=9; Grup V: REM uyku yoksunluğu + sitalopram 20 mg/kg, n=10)

BELLEK					
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V
Hedef kadranda geçirilen süre (sn)	8,71±0,76	7,50±0,78	10,04±1,27	10,69±1,10	10,09±1,44
Platformun olması gereken alanda geçirilen süre (sn)	0,37±0,12	0,09±0,05	0,45±0,10	0,20±0,09	0,54±0,15
Platformun olması gereken bölgeye ilk kez ulaşmak için geçen süre (sn)	21,42±3,23	22,16±4,02	11,72±3,07	19,73±4,21	12,76±3,33
Platformun olması gereken bölgeye ortalama uzaklık (cm)	51,95±3,06	61,63±3,37	49,50±4,29	51,25±3,61	53,01±4,75
Platformun olması gereken bölgeden geçiş sayısı	0,92±0,23	0,40±0,22	1,73±0,36	0,89±0,39	2,10±0,59
Yüzme hızı (cm/sn)	27,41±1,04	34,48±1,59	37,19±1,26	35,19±0,94	33,80±0,79
Duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzülen süre (sn)	4,63±1,01	15,80±2,78	7,97±1,82	8,95±2,44	8,94±2,23

TARTIŞMA

Beyinde noradrenalin, dopamin veya serotonin deplesyonunun Morris Su Labirenti performansını etkilememesine dayanarak aminerjik sistemin uzaysal öğrenmede önemli bir rol oynamadığı öne sürülmüştür (35,36). Serotonin prekürsörü 5-hidroksitriptofan enjeksiyonu yaşlı sıçanlarda bozulmuş Morris Su Labirenti performansını azaltmıştır (37). *p*-Klorofenilalanin ile tedavi, sıçanların hipokampüsünde ve korteksinde serotonin düzeyerini düşürmüş ve skopolamin veya atropinin Morris Su Labirentinde öğrenme üzerine olumsuz etkilerini artırmıştır (38). Farklı serotonerjik reseptörlerin ve alt tiplerinin bulunması ve santral sinir sisteminde bu reseptörlerin alt tiplerinin dağılımının farklılığı nedeniyle, serotonerjik sistemin Morris Su Labirenti performansı üzerindeki etkileri hakkındaki literatür verileri karmaşıktır. Farklı serotonin reseptör alt tipleri Morris Su Labirenti performansını oldukça farklı şekillerde etkileyebilir. Örneğin 5-HT_2 ve 5-HT_4 reseptörlerinin bu düzenekte öğrenmeyi artırdığı, buna karşılık 5-HT_1 ve 5-HT_3 gibi diğer tiplerin olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (MWM). Serotonerjik 5-HT_{1A} reseptör agonisti 8-hidroksi-2-dipropilamino)-tetralin (8-OH-DPAT)'in Morris Su Labirentinde öğrenme ve bellek performanslarını bozduğu bildirilmiştir (39). 5-HT_{1B} serotonin reseptörü eksik fareler, gizli platformu bulmayı öğrenme ve hatırlama performansında artış göstermiştir (40). Diğer taraftan, 5-HT_{2C} reseptörü olmayan sıçanlar gizli platformu bulma yönünden normal performans sergilemiş, ancak daha sonra yapılan hatırlama (*probe*) testinde hedef kadranı tercih etme başarıları fazla azalmıştır (41). 5-HT_3 antagonistlerinin, Morris Su Labirenti performansında skopolaminle veya ön-beyin lezyonları ile oluşturulan bozulmaları azalttığı bildirilmiştir (42-44); buna karşılık, 5-HT_4 agonistleri atropinin oluşturduğu bozulmaları düzeltmiştir (45). Egashira N. ve ark. (46), düşük dozlarda sitalopramın (0.05–0.2 mg/kg, p.o.), 8-kollu radyal labirentte skopolaminin oluşturduğu uzaysal bellek bozulmasını düzelttiğini bildirdiler. Ayrıca, tetrahidrokannabinol

(THC) ile oluşan uzaysal bellek bozulmasının da, çok düşük sitalopram dozları ile düzeldiğini öne sürdüler.

Bu çalışmanın en önemli ve yeni bulgusu REM uyku yoksunluğuna bağlı olarak gelişen öğrenme ve bellek bozukluğunun sitolapram uygulaması ile ortadan kaldırılabilmesiydi. Ancak, bu etki bir doz-yanıt ilişkisi ortaya koymadı. Diğer bir deyişle sitalopramın 5 mg/kg dozu, REM uykusuzluğunun öğrenme ve bellek üzerine olan etkilerini kısmen ortadan kaldırmakla birlikte bazı parametrelerde kontrol grubu değerlerine kadar getiremedi. Sitalopram 10 mg/kgdoz grubunda ise REM uykusuzluğunun oluşturduğu etkilerin ortadan kaldırılması bakımından en büyük yanıt görülürken, dozun 20 mg/kg'a çıkarılması bu etkileri daha fazla arttırmadı. Böylece çalışmada seçilen 7 gün REM uykusuzluğunun ardından başlanan sitolapram 5, 10, ve 20 mg/kg doz gruplarında düzeltici etki 10 mg/kg doz ile gerçekleşti ve dozun iki katına çıkarılması ile öğrenme ve bellek ölçüm parametrelerinde daha fazla düzelme görülmedi. Bu çalışma, daha önce yapılan ve REM uykusu ile öğrenme ve bellek oluşumu arasında ilişki olduğunu savunan çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca, bir serotonin geri-alım inhibitörü olan sitalopramın, REM uykusuzluğuna bağlı olarak oluşabilecek öğrenme ve bellek sorunlarında düzeltici etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Öğrenme ve bellek parametreleri olarak ele aldığımız ölçümler, sıçanların su tankındaki yüzme hızlarından etkilenebilir. Bu nedenle gruplar arasındaki farkların aslında öğrenmedeki farklardan değil de yüzme hızı farkından kaynaklandığı düşünülebilir. Bu nedenle yüzme hızı bakımından grupları karşılaştırdık ve gruplar arasında yüzme hızı farkı görmedik. Bu da elde edilen sonuçların yüzme hızındaki olası değişikliklerden kaynaklanmadığını ve doğrudan öğrenme ile ilgili farklardan kaynaklandığını göstermektedir.

REM uyku yoksunluğu grubu ile kontrol grubu, yüzme hızı bakımından karşılaştırıldığında REM uyku yoksunluğunun yüzme hızında anlamlı bir artışa yol açtığı görülmektedir. Ancak, bu artış klinik bakımdan anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca, sitalopram uygulanan REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlarla, sitalopram verilmeyen REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlar arasında yüzme hızı bakımından anlamlı fark yoktu. Çalışmanın asıl kontrolünü oluşturan REM uyku yoksunluğu yapılmış ancak ilaç verilmeyen grupla karşılaştırıldığında sitalopram verilen gruplarda yüzme hızı bakımından fark olmaması, gözlenen etkilerin öğrenmede meydana gelen düzelmeden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmada incelenen önemli parametrelerden biri de *thigmotaxis* idi. Bu kelime *thigmo* = dokunma ve *taxis* = yönelme kelimelerinden türetilmiş ve dokunsal yönelim gibi çevrilebilecek bir kelimedir. Deney sırasında hayvandan beklenen davranış, su tankının ortasına

doğru yerleştirilmiş gizli platformu bulması ve bir kez öğrendikten sonra platforma ulaşmak için tankın ortasına doğru yönlenmesidir. Ancak, bulunduğu durumu kavrayamayan ya da kendisinden beklenileni anlamamış olan hayvanlar su tankı içinde amaçsız olarak dolaşabilir. *Thigmotaxis* parametresi bize hayvanın istenilen görevi ne kadar öğrendiğini ve ne kadar durumun farkında olduğunu göstermektedir. Bu bakımdan süre olarak ölçülen *thigmotaxis'*in artması, öğrenmenin bozulduğu yönünde değerlendirilebilir. Kontrol grubuna göre REM uyku yoksunluğu*thigmotaxis* süresini anlamlı derecede artırdı. Diğer yandan sitalopramın çalışmada kullanılan üç dozu da *thigmotaxis* sürelerini kontrol grubu düzeylerine getirdi. Bu bakımdan REM uykusuzluğunun meydana getirdiği öğrenme güçlüğünü ya da bozukluğunu sitalopramın düzelttiği düşünülebilir.

Çalışmada 5 gün süreyle platform varlığında yüzdürülen (öğrenme) sıçanlar, 6. gün platform havuzdan çıkarılarak yüzdürüldü (bellek). Platformsuz yüzdürmede hedef kadranda geçirdiği süre (yani belleğin ne derece oluştuğunu) değerlendirildi. REM uyku yoksunluğu yapılan hayvanların, kontrol grubuna göre hedef kadranda geçirdiği süre bir miktar azalmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Buna göre REM uykusuzluğunun her ne kadar öğrenme sürecini olumsuz etkilediği söylenebilirse de, bellek oluşumunu etkilemediği şeklinde yorumlanabilir. Bellek oluşumunu değerlendirdiğimiz bir parametre de hayvanın platformun bulunduğu yerde geçirdiği süre idi. REM uyku yoksunluğu olan hayvanların platformun bulunduğu yerde çok daha az süre geçirdiğini gözlemledik. Diğer bir deyişle, bu parametreye göre REM uykusuzluğu, sıçanlarda bellek oluşumunu olumsuz yönde etkilemiştir. Sitalopram gruplarında bu süre kontrol grubu düzeylerine gelmekle birlikte, gerçekte bu süre çok kısa olduğu için hiçbiri istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Ancak, gözlem olarak sitalopram uygulamasının REM uykusuzluğunun oluşturduğu bellek bozukluğunu geriye döndürdüğü görülmektedir.

Bir başka bellek parametresi su tankına konulan sıçanın platformun olması gereken yere ilk ulaşma süresi idi. Bu ölçüm parametresi bakımından sonuçlar, belli bir çıkarım yapmamızı engelledi. Çünkü, REM uyku yoksunluğu, kontrol grubuna göre bu sürede anlamlı bir değişiklik oluşturmazken, sitalopram uygulaması ile sürenin kısaldığı görüldü. Ancak, gruplar arasındaki farklar istatistiksel bakımdan anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Burada, gruplardaki sıçan sayısının düşük olması ve ölçüm parametresinin standart sapmasının büyük olması, sonucun bu şekilde çıkmış olmasına yol açabilir. Daha büyük çalışma grubu ile tekrarlandığında bu parametrenin de anlamlılık düzeyine ulaşabileceğini, yani REM uyku yoksunluğu ile bu bellek parametresinin olumsuz etkileneceğini ve sitalopram uygulaması ile

de diğer parametrelerde olduğu gibi düzelme göstereceğini düşünüyoruz. Ölçümünü yaptığımız bir başka önemli parametre de platformun olması gereken yere ortalama uzaklıktı (Şekil 10). Bellek oluşumunu sağlamış olan hayvanların platformun bulunduğu yeri hatırlayarak çoğunlukla o civarda yüzmeleri beklenmektedir. Diğer yandan platformun yeri ile ilgili bellek oluşturamayan hayvanların yüzmeleri sırasında platformun bulunduğu yere olan ortalama uzaklıklarının daha fazla olması beklenmektedir. Bu parametrede hipotezimize uygun olarak en dramatik değişiklikleri gözlemledik. Şöyle ki, kontrol grubuna kıyasla REM deprivasyonu grubunda ortalama uzaklık artarken, sitalopramın üç dozu da (5, 10, ve 20 mg/kg) bu uzaklığı kontrol grubu düzeylerine getirdi. Platform alanından geçme sayısı da bir başka ölçülen bellek parametresi idi (Şekil 11). Platform olmadığı halde o bölgeden geçme sayısının hayvanın özellikle platformun yerini hatırladığını ve o bölgede bulmaya çalıştığını göstermektedir. Bu bakımdan incelendiğinde kontrol grubundaki hayvanların ortalama bir kez platform alanından geçtiği görülmektedir. REM uyku yoksunluğu ile bu sayı daha da azalmaktadır. Diğer bir deyişle REM deprivasyon grubundaki hayvanların tümünün platformun bulunduğu alandan geçmediği görülmektedir. Burada ilginç olan, sitalopram uygulaması ile bu değerlerin düzelme göstermesi yanı sıra kontrol grubu değerlerinin de üzerine çıkmış olmasıydı. Bu bulgu sitalopram uygulaması ile platformun bulunduğu yerin çok daha net hatırlandığı şeklinde yorumlanabilir. Buraya kadar bellek parametreleri global olarak değerlendirildiğinde hepsinde aynı doğrultuda değişikliklerin olduğu görülmektedir. O da şöyle özetlenebilir. Sıçanlarda 13 gün süreyle REM uyku yoksunluğu bellek oluşum parametrelerini değişik oranlarda ama her zaman olumsuz yönde etkilemiştir. Sitalopram uygulaması ise 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarda, bu olumsuz etkilerin ortaya çıkmasını engellemiş ve bu parametrelerin kontrol değerlerine yakın olmasını sağlamıştır. Hatta bazı parametreler için kontrol değerlerinin de üzerinde düzelme sağlamıştır.

Yukarıdaki parametreler dışında platformsuz yüzmeler için yüzme hızı ve *thigmotaxis* değerlendirmesi de yapıldı. Burada gözlenen, REM uyku yoksunluğu yapılan tüm gruplarda yüzme hızının kontrol grubuna göre artmış olmasıydı. Sitalopram uygulaması ise, uygulamama durumuna kıyasla bir fark oluşturmadı. Bu bakımdan REM uykusuzluğunun yüzme hızını artırdığı düşünülebilir. Bunun da ölçümü yapılan bellek parametrelerinden bağımsız olduğu görülmektedir. Çünkü, sitalopram uygulaması ile bellek parametrelerinin tümünde düzelme görülürken, yüzme hızında bir farklılık görülmedi. Burada, yüzme hızındaki artış, uykusuzluğun yarattığı sempatik aktivite artışı, irritabilite ve hipereksitabilite gibi nedenlerle genel olarak hayvanlarda hareketlilik düzeyinin artmış olması nedeniyle

olabilir. Uykusuzluk, bellek oluşumu dışında vücutta pek çok farklı sistemi de etkilemektedir. Bunlar arasında metabolizma, immün sistem, endokrin sistem sayılabilir. Bizim ölçümünü yaptığımız parametreler özellikle hayvanlarda bellek oluşumunu değerlendirme amacına yönelikti. Yüzme hızını ölçmemizin nedeni ise, bellek parametrelerinin yüzme hızından etkilenebilme potansiyelleridir. Bu noktada, REM uyku yoksunluğu ve sitalopram grupları arasında yüzme hızları bakımından benzer sonuçların elde edilmiş olması, bellek parametrelerinde gözlenen değişikliklerin yüzme hızı farklılıklarından kaynaklanma olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Diğer bir deyişle gözlenen bellek parametreleri değişiklikleri doğrudan sitalopram uygulamasına bağlanabilir. Yüzme hızı dışında platformsuz yüzme için de *thigmotaxis* değerlendirmesi yapıldı. Bu değerlendirmede de elde edilen sonuçlar diğer bulgularla aynı yönde idi. REM uykusuzluğu *thigmotaxis* düzeyini belirgin şekilde arttırdı ve sitalopram uygulaması üç dozda da bu artışı engelledi.

Bellek oluşturma ve pekiştirme yeni kazanılmış labil bellek izlerinin daha kalıcı veya kuvvetlendirilmiş hale getirilmesidir. Bu sürecin esas olarak medial temporal loblar ve neokortikal alanlar arasında bağlantılar oluşturmak süretiyle gerçekleştirildiği ileri sürülmüştür (47). Bellek ve uyku arasında ilişki olduğunun ileri sürülmesi, bellek pekiştirme teorilerinin ortaya çıkışı kadar eskidir. İkili-süreç teorisine göre (48) farklı uyku evreleri farklı bellek izleri üzerine etki etmektedir. Diğer bir deyişle yavaş dalga uykusu (SWS) deklaratif bellek bilgilerinin pekiştirilmesi için gerekli iken, REM uykusu non-deklaratif bilgilere ait bellek izlerinin pekiştirilmesi için gereklidir (49). Sıralı veya çift-adım hipotezine göre ise NREM ve REM uyku dönemlerinin ardışık gelmesi bellek pekiştirme için gereklidir. Yani belleğin hangi tip olduğunun bir önemi olmaksızın her iki uyku evresi de birbirini tamamlayıcı özellik gösterir ve pekiştirme için gereklidir. Günümüze kadar yapılan hayvan çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde selektif REM uykusu uyku yoksunluğunun hipokampusa bağlı bellek pekiştirmesini bozduğu söylenebilir (49). Yine de bu etki REM uyku yoksunluğunun ne zaman uygulandığı, öğrenilecek bilginin karmaşıklığı ve öğrenme için yapılan çalışma düzeyi gibi faktörlere bağlıdır. REM uyku yoksunluğu çalışmaları çoğunlukla sıçanlarda su ile çevrili küçük platformlarla yapılmaktadır. REM uykusuna giren hayvanda yaygın kas atonisi olacağından küçük platformun üzerinde duramayacak ve suyun içine düşecektir. Suda kalmayı sevmeyen sıçan, tekrar platformun üzerine çıkacak ve REM uykusuna girmediği sürece platform üzerinde kalabilecektir. Bu çalışmada da kullanılan böyle bir düzenekte ortaya çıkan tek etki REM uykusuzluğu değildir. Küçük bir platform üzerinde kalan sıçan, aynı zamanda motor aktivite bakımından da kısıtlanmaktadır. Kemirgenlerde

immobilizasyon da önemli bir stresör etkendir ve stres bellek oluşumunu etkileyebilir. Çalışmamızda yöntemin bu kısıtlılığını nispeten ortadan kaldırmak için modifiye platform tekniğini tercih ettik. Bu yöntemde kafes içine konulan platformların tümüne sıçan koymadık, böylece boş kalan platformlara hareket imkanı sağladık. Bu durum hareketsizliği nispeten engellemektedir. Deney hayvanı istediği zaman bir başka platformun üzerine geçerek hareket edebilmektedir. Bu yöntemin bir başka avantajı da hayvanların tek tek kafeslere konulduğu yönteme göre sosyal izolasyon oluşturmamasıdır. Bir kafes içine 4-5 hayvan konularak deney gerçekleştirildiği için sosyal izolasyon gibi bir başka stresör etkenden de kaçınmış olduk. Ancak, REM uykusuna giren deney hayvanı suyun içine düştüğü için, sudan çıkıp platform üzerine yeniden otursa bile bir süre ıslak kalmaktadır. Laboratuvar ortamının sıcaklığı her ne kadar kontrol altında tutulmuş olsa da hayvanlarda rektal sıcaklık ölçmediğimiz için bir miktar hipotermi gelişmesi olasılığı söz konusu olabilir. Bu çalışmada REM uykusuzluğu oluşturulan sıçanlarda hemen hemen bütün ölçüm parametrelerinde bozulma gözlendi ve sitalopram uygulaması bu bozulmaları engelledi.

Bu çalışma mevcut literatüre birkaç önemli noktada katkıda bulunmaktadır. Birincisi, REM uykusuzluğunun bellek pekiştirmeyi engellediği yönünde daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen, ancak zayıf olduğu ileri sürülen ilişkiyi desteklemekte ve kuvvetlendirmektedir. Bir diğer nokta, daha önceki çalışmaların hemen hemen hepsinde önce bir öğrenme ve bellek görevi oluşturulmuş ve sonra REM uyku yoksunluğu yaratılarak etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada ise önce REM uyku yoksunluğu süreci başlatılmış ve sonra bu süreç devam ederken öğrenme ve bellek oluşturma görevleri buna eklenmiştir. Bu tip bir girişim bilgilerimiz dahilinde literatürde daha önce denenmemiştir. Bir önemli nokta da, çalışma grubunun altgruplara ayrılarak bir kısmına üç farklı dozda sitalopram verilmesidir. Sitalopram uygulaması REM uykusuzluğunun oluşturduğu olumsuz etkileri engellemiştir. 5, 10, ve 20 mg/kg gibi üç farklı sitalopram dozu uygulanmasına rağmen bu dozlarla bir doz-yanıt ilişkisi ortaya konulamaması da iki şekilde yorumlanmıştır. Birincisi, ya gerçekten ortada bir doz-yanıt ilişkisi yoktur, ya da ikincisi, bir doz yanıt eğrisi vardır ama kullanılan dozlar, bu doz-yanıt eğrisinin oldukça üst bölümüne denk gelmektedir. Elbette ikinci görüşü doğrulamak için 1 veya 2 mg/kg gibi daha küçük dozlardaki durumun ne olduğunu incelemek gerekir. Elde edilen sonuçlar, özellikle uykusuzluğun veya uyuyamamanın majör semptom olduğu depresyon hastalarında antidepresan olarak sitalopramın tercih edilmesiyle uykusuzluğa bağlı görülebilecek olası öğrenme ve bellek pekiştirme güçlüklerinin de olumlu yönde etkilenerek toparlanacağını düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Öğrenme, bellek ve uyku birbirleriyle ilişkili olduğu öne sürülebilen süreçlerdir. Uykunun NREM ve REM dönemlerinin belleğin pekiştirilmesinde oldukça önemli olabileceği belirtilmektedir.

Selektif REM uyku yoksunluğu yapılmış sıçanlarda sitalopramın öğrenme ve bellek üzerine olan etkilerini araştırdığımız bu çalışmamızda, modifiye saksı yöntemi ile selektif REM uyku yoksunluğu gerçekleştirildi. Sonuçlarımıza göre REM uyku yoksunluğu öğrenmeyi olumsuz yönde etkilemekte, yani geciktirmekte veya bozmaktadır. Sıçanlara uygulamış olduğumuz toplam 13 günlük REM uyku yoksunluğu (13 günün ilk 7 günü sadece REM uyku yoksunluğu yapılmış, sonraki 6 günde ise hem REM uyku yoksunluğu, hem de sitalopram uygulamaları yapılmıştır) ile öğrenmedeki bozulmalar, selektif serotonin geri alım inhibitörü olan sitalopram tarafından önlenmiştir. Ancak, sitalopramın bu etkileri doz bağımlı bulunmamıştır. Selektif REM uyku yoksunluğu *thigmotaxis*'i artırmıştır; öğrenmeyi bozucu etkinin *thigmotaxis*'te artmaya bağlı olması muhtemeldir. Selektif REM uyku yoksunluğu bellek parametreleri üzerinde istatistiksel anlamlı bir etki oluşturmamıştır.

Elde edilen sonuçlar, özellikle uykusuzluğun veya uyuyamamanın majör semptom olduğu depresyon hastalarında antidepresan olarak sitalopramın tercih edilmesinin, uykusuzluğa bağlı görülebilecek olası öğrenme güçlükleriniolumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Bu çalışmada, selektif REM uyku yoksunluğununöğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini selektif serotonin geri-alım inhibitörü sitalopram'ın nasıl etkilediğinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmada ağırlıkları 200-300 g olan 60 adet Wistar albino erkek sıçan, herbirinde 12 sıçan bulunan beş gruba ayrıldı: Grup 1'e serum fizyolojik (%0,9 NaCl) verilirken; Grup 2'ye REM uyku yoksunluğu yapılarak serum fizyolojik; Grup 3, 4 ve 5'e ise REM uyku yoksunluğu yapılarak sırasıyla 5, 10 ve 20 mg/kg sitalopram verildi. Çalışmanın 1-13. günleri arasında Grup 1 hariç tüm gruplarda REM uyku yoksunluğu yapıldı. İlaç uygulamaları çalışmanın 8-13. günleri arasında intraperitoneal yolla gerçekleştirildi. Çalışmanın 8-12. günleri arasında sıçanlara günde 4 kez Morris su labirenti (*Morris Water Maze*) düzeneğinde yüzdürme eğitimi verildi (öğrenme dönemi); 13. günde ise düzenekteki platform çıkarılarak hayvanlara 30 saniye süreyle *probe* yüzdürmesi (retrieval) yapıldı. REM uyku yoksunluğu çeşitli öğrenme parametrelerinde istatistiksel anlamlı bozulmalar oluşturdu, *thigmotaxis*'te artış görüldü; bu bozulmalar sitalopram verilen gruplarda oluşmadı ya da daha az gelişti. Sitalopramın etkilerinde doz yanıt ilişkisi bulunamadı. *Probe* denemelerinde REM uyku yoksunluğunun anlamlı bir bozulmaya yol açmadığı gözlendi. Sonuç olarak REM uykusuzluğunun *thigmotaxis*'i artırarak öğrenmeyi geciktirdiği ve sitalopramın bu durumuönleyebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: REM uyku yoksunluğu, öğrenme, bellek, Morris su labirenti

THE EFFECT OF CITALOPRAM, A SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR, ON THE EFFECT OF SELECTIVE REM DEPRIVATION ON MEMORY FUNCTIONS

SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the effects of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on memory alterations induced by selective REM sleep deprivation. For this aim, 60 wistar albino male rats (average weight, 200- 300g) were equally divided into five groups: Group 1 (n=12) normal sleep + placebo (%0,9 NaCl); Group 2 (n=12) REM sleep deprivation by modified platform technique + placebo; Group 3, 4, and 5 (for each n= 12) REM sleep deprivation and 5, 10, and 20 mg/kg single dose citalopram, respectively. All the study groups, except Group 1, underwent REM sleep deprivation between the 1^{st} -13^{th} days of the study. Drug interventions were applied between the 8^{th} – 13^{th} days of the study. The rats were trained 4 times daily between day 8 and day 12of the study (acquisition phase). At the 13^{th} day of the study, the platform was removed, and the probe test was made for 30 seconds (retrieval). REM sleep deprivation led to statistically significant impairments in various learning parameters, and increasedthigmotaxis; these impairments were not seen in citalopram groups. However, a dose-response relationship was not found in the effects of citalopram. In probe trials, REM sleep deprivation did not cause any significant impairments. In conclusion, REM sleep deprivation retards learning by increasing thigmotaxis and the negative effects of REM sleep deprivation may be prevented by citalopram.

Key words: REM sleep deprivation, learning, memory, Morris Water Maze

KAYNAKLAR

1. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 1953;118:273-74.

2. Aydın H. Uyku ve bozuklukları. Genişletilmiş 2. Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın; 2008, s.1-24.

3. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008, 1(1):5-10.

4. Öztürk L. Yanıtını arayan eski bir soru: Niçin uyuruz? İst Tıp Fak Derg 2007;70:114-21.

5. Rechtshaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject. Los Angles:UCLA Brain information Service, Brain Research Institute; 1968.

6. McCarley R.W. Neurobiology of REM and NREM sleep. Sleep medicine 2007;8:302-30.

7. Öztürk L. Tam ve kısmi uyku yoksunluğunda vücut sıcaklığı ve uykululuk düzeyi arasındaki ilişki. Trakya Univ Tip Fak Derg 2006;23(2):88-94.

8. Derya Karadeniz Damcı. Uykuda periyodik hareketlerde (PMS) klinik ve polisomnografik çalışma (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 1995.

9. Levent Öztürk. Uyku yoksunluğunun sağlıklı insanlarda periferal immün sistem üzerine etkileri (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 1997.

10. Zerrin Develioğlu Pelin. Uykuda obstrüktif solunum bozuklukları ve solunum eforu: klinik ve polisomnografik çalışma (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi;1999.

11. Moruzzi G, Magoun H. Brainstem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1949;1:455-73.

12. Steriade M, Glenn LL. Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. J Neurophysiol 1982;48:352-71.

13. Hobson J. A, Pace-Schott F. The cognitive neuroscience of sleep; neuronal systems consciousness and learning. Neuroscience 2002;3:679-93.

14. Herve P, Gervasoni D, Verret L, Goutagny R, Peyron C, Salvert D, Leger L, Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis: The switch from an aminergic–cholinergic to a GABAergic–glutamatergic hypothesis. J PhysiolParis 2006; 100(5-6):271–83.

15. Schenkel E, Siegel JM. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. Neurosci Lett 1989: 95(2):159-65.

16. Sakai K, El Mansari M, Jouvet M.Inhibition by carbachol microinjections of presumptive cholinergic PGO-on neurons in freely moving cats. Brain Res. 1990: 527(2):213-23.

17. Siegel JM, McGinty DJ.Pontine reticular formation neurons:Relationship of discharge to motor activity. Science 1977; 196:678-80.

18. Webster HH, Friedman L, Jones BE. Modification of paradoxical sleep following transections of the reticular formation at the pontomedullary junction. Sleep 1986; 9(1):1-23.

19. Sakai K. Executive mechanisms of paradoxical sleep. Arch Ital Biol 1988; 126(4):239-57.

20. Steriade MD, Datta G, Pare S, Oakson G, Curro Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation procesesin thalamocortical systems. J Neurosci 1990; 10:2541-59.

21. Jouvet M, Delorme F.Locus coeruleus et sommeil paradoxal.CrSocBiol 1965; 159:895-8.

22. Kollar EJ, Namerow N, Pasnau RO, Naitoh P.Neurological findings during prolonged sleep deprivation. Neurology 1968;18(9):836-40.

23. Ross JJ. Neurological findings after prolonged sleep deprivation. Arch Neurol 1965;12:399-403.

24. Bonnet MH. Sleep deprivation In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds) Principles and Practice of Sleep Medicine. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1994. p.50-67.

25. Carskadon MA, Harvey K, Dement WC. Sleep loss in young adolescents. Sleep 1981;4:299-312.

26. Peker ÖG. Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Örenme ve Bellek. (Çeviri: Hayrünnisa Çavuşoğlu, Berrak Çağlayan Yeğen). Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2007. s714-27.

27. Keleş E, Çepni S. Beyin ve Öğrenme.Türk Fen Eğitimi Dergisi 2006; 3(2):66-82.

28. Purves D. Chapter 30: Memory. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, McNamara JO, Williams SM (Eds). Neuroscience 3rd Ed. Sinauer Associates Inc; 2004: p.733-53.

29. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. NeurobiolLearnMem 2004; 82:171–7.

30. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri 2002;Ek 4:11-8.

31. Özdemir S, Kocabaşoğlu N. Serotonin sendromuna güncel bir yaklaşım. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:217-25.

32. IUPHAR Database of Receptors and Ion Channels. 5-Hydroxytryptamine receptors. http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyMenuForward?familyId=1.

33. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications Cephalalgia 2007; 27:1293-300.

34. Youngblood BD, Zhou J, Smagin GN, RyanDH, Harris RB.Sleep deprivation by the "Flower Pot" technique and spatial reference memory.Physiol Behav 1997;61(2):249-56.

35. R.K. McNamara, R.W. Skelton, The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze, Brain Res. Rev. 18 (1993) 33–49.

36. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Res Brain Res Rev. 2001;36(1):60-90.

37. Y. Levkovitz, G. Richter-Levin, M. Segal, Effect of 5-hydroxy-tryptophane on behavior and hippocampal physiology in young and old rats, Neurobiol. Aging 15 (1994) 635–641.

38. J.A. Harder, M.E. Kelly, C.H. Cheng, B. Costall, Combined pCPA and muscarinic antagonist treatment produces a deficit in rat water maze acquisition, Pharmacol. Biochem. Behav. 55 (1996) 61–65.

39. M. Carli, R. Samanin, 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin impairs spatial learning in a water maze: role of postsynaptic 5-HT1A receptors, Br. J. Pharmacol. 105 (1992) 720–726.

40. G. Malleret, R. Hen, J.L. Guillou, L. Segu, M.C. Buhot, 5-HT1B receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze, J. Neurosci. 19 (1999) 6157–6168.

41. L.H. Tecott, S.F. Logue, J.M. Wehner, J.A. Kauer, Perturbed dentate gyrus function in serotonin 5-HT2C receptor mutant mice, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 15026–15031.

42. H. Hodges, P. Sowinski, J.D. Sinden, C.A. Netto, A. Fletcher, The selective 5-HT3 receptor antagonist,WAY100289, enhances spatial memory in rats with ibotenate lesions of the forebrain cholinergic projection system, Psychopharmacology (Berl.) 117 (1995) 318–332.

43. N. Pitsikas, F. Borsini, Different effects of tropisetron and ondansetron in learning and memory paradigms, Pharmacol. Biochem. Behav. 56 (1997) 571–576.

44. N. Pitsikas, A. Brambilla, F. Borsini, Effect of DAU 6215, a novel 5-HT3 receptor antagonist, on scopolamine-induced amnesia in the rat in a spatial learning task, Pharmacol. Biochem. Behav. 47 (1994) 95–99.

45. D.J. Fontana, S.E. Daniels, E.H. Wong, R.D. Clark, R.M. Eglen, The effects of novel, selective 5-hydroxytryptamine (5-HT)4 receptor ligands in rat spatial navigation, Neuropharmacology 36 (1997) 689–696.

46. Egashira N, Matsumoto Y, Mishima K, Iwasaki K, Fujioka M, Matsushita M, Shoyama Y, Nishimura R, Fujiwara M. Low dose citalopram reverses memory impairment and electroconvulsive shock-induced immobilization. Pharmacol Biochem Behav. 2006; 83(1):161-7.

47. McGaugh JL. Memory – a century of consolidation. Science 2000;287:248-51.

48. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. J Cogn Neurosci 1997;9:534-7.

49. Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. J Sleep Res 2005;14:123-40.

RESİMLEMELER LİSTESİ

TABLOLAR

Tablo 1. Çalışmada incelenen tüm parametrelerin aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

ŞEKİLLER

Şekil 1. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların platforma erişme süresi.

Şekil 2. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların platforma erişene kadar yüzdükleri mesafe.

Şekil 3. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların platforma ortalama uzaklıkları.

Şekil 4. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların yüzme hızları.

Şekil 5. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzdükleri süre.

Şekil 6. Günlük dört yüzdürme eğitiminin ortalaması (blok) olarak sıçanların duvara 10 cm uzaklıktaki alanda yüzdükleri sürenin yüzdesi.

Şekil 7. Retansiyon testinde (6. gün) hedef kadranda geçirilen süre.

Şekil 8. Retansiyon testinde (6. gün) platformun olması gereken alanda geçirilen süre.

Şekil 9. Retansiyon testinde (6. gün) platformun olması gereken bölgeye ilk kez ulaşmak için geçen süre.

Şekil 10. Retansiyon testinde (6. gün) platformun olması gereken bölgeye ortalama uzaklık.

Şekil 11. Retansiyon testinde (6. gün) platformun olması gereken bölgeden geçiş sayısı.

Şekil 12. Retansiyon testinde (6. gün) sıçanların yüzme hızı.

Şekil 13. Retansiyon testinde (6. gün) sıçanların duvara 10 cm uzaklıkta yüzme süreleri.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Burdur/ Kuzköy'de doğdum. İlk ve orta eğitimimi Kuzköy İlköğretim Okulunda, lise eğitimimi Burdur Cumhuriyet Lisesinde, lisans eğitimimi Trakya Üniversitesi Edirne Sağlık Yüksek Okulu Ebelik Bölümünde tamamladım. 2007 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında yüksek lisans programına başladım.

2004 yılında Trakya Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi Kalp Damar Cerrahi Servisinde hemşire olarak çalışmaya başladım. 2010 yılından itibaren Gastroenteroloji Servisi sorumlu hemşiresi olarak görev yapmaktayım.

EKLER

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 7 **Karar Tarihi: 21.08.2008**

KARAR NO: 2008/07.07

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Çetin Hakan Karadağ Yüksek Lisans Öğrencisi Nurcan Arıcanlı'nın tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2008/030 protokol nolu "Selektif REM Deprivasyonunun Bellek Fonksiyonları Üzerine Etkisinde Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü Sitalopramın Etkisi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü, araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç. Dr. Gülay DURMUŞ-ALTUN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi -Başkan	☒ var ☐ yok	☒ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivil Üye	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	katılmadı
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	katılmadı
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	katılmadı
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☐ yok	☐ evet ☐ hayır	katılmadı
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	☐ var ☒ yok	☒ evet ☐ hayır	