



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜRİDİN' İN UYKU YOKSUNLUĞU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ÖĞRENME VE BELLEK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Büşra ÖCALAN

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Bursa-2015



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

ÜRİDİN' İN UYKU YOKSUNLUĞU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ÖĞRENME VE BELLEK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Büşra ÖCALAN

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Danışmanlar
Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ
Prof. Dr. Güldal SÜYEN

Bursa-2015

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

..... Anabilim Dalı Yüksek
Lisans/Doktora öğrencisi tarafından hazırlanan
.....konulu Yüksek Lisans/Doktora tezi
...../...../.....günü,-..... saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri
tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Tez Danışmanı

Üye

Üye

Üye

Üye

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve
sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Metin PETEK

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET	III
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Uygunun Genel Yapısı	2
Uyku Uyanıklık Döngüsü	2
NREM Uykusu	2
REM Uykusu	3
Uyku ve Uyanıklığın Temel Mekanizmaları	3
Uyanıklık ve Uygunun Oluşumu	5
Pirimidin Bileşikleri	8
Pirimidin Bileşiklerinin Sentezi	9
Pirimidin Bileşiklerinin Fosfolipid ve Glikosfingolipidlerin Sentezindeki Rolü	9
P2Y Reseptörleri	10
Öğrenme ve Bellek	11
Belleğin Sınıflandırılması	11
Kısa Süreli Bellek	11
Uzun Süreli Bellek	11
Deklaratif Bellek	12
Nondeklaratif Bellek	12
Belleğin Evreleri	13
Sinaptik Plastisite	14
Uyku-Uyanıklık ve Öğrenme-Belleğin Nörofarmakolojisi	16
Gamma-Aminobütirik Asid (GABA)	16
Asetilkolin	17
Adenozin	17
Serotonin	17
Norepinefrin	18
Histamin	18
Dopamin	18
Glutamat	18
GEREÇ ve YÖNTEM	20
Hayvanlar	20
Gruplar	20
Uyku Yoksunluğu	20
İlaç	21
Öğrenme ve Bellek Testleri	21
Çalışma Protokolü	21
İstatistiksel Analiz	22

BULGULAR	23
Platformu Bulma Süresi (Latency)	23
Platformun Daha Önce Bulunduğu Kadrandaki Geçirilen Süre	25
Platformun Daha Önce Bulunduğu Alandan Geçiş Sıklığı	27
TARTIŞMA ve SONUÇ	29
KAYNAKLAR	33
TEŞEKKÜR	37
ÖZGEÇMİŞ	38

ÖZET

Bu çalışmada, flower pot tekniği ile selektif REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda üridin'in öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, ağırlıkları 200-300 gram olan Wistar albino türü erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak 6 gruba ayrıldıktan sonra uygun kafeslere yerleştirildi. Dört gün boyunca uyku yoksunluğu oluşturulan ve oluşturulmayan sıçanlara yüzme testinden 30 dakika önce, günde iki defa, 5. gün ise günde bir defa intraperitoneal (i. p.) olarak 250mg/kg dozunda üridin veya serum fizyolojik uygulandı. Dört gün boyunca günde iki kez Morris su tankında eğitim fazı gerçekleştirildikten sonra 5. gün probe fazı gerçekleştirildi.

Çalışmamızda selektif REM uyku yoksunluğunun öğrenme parametreleri üzerine etkisi olmadığı, bellek parametrelerini ise olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmiştir. Üridin' in 250mg/kg dozunda bozulan bellek üzerine olumlu yönde etki ettiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: selective REM uyku yoksunluğu, öğrenme, bellek, Morris su tankı, üridin

SUMMARY

In this study, the effects of uridine on learning and memory parameters in selective REM sleep deprived rats via the flower pot technique were investigated. Male Wistar albino rats weighing 200-300 grams were used in the study. Rats were randomly divided into 6 groups and placed in appropriate cages. Sleep deprived or non-deprived rats were injected intraperitoneally with uridine at 250 mg/kg dose or saline twice a day during four days, once a day on the 5th day and 30 minutes before the swimming test. A four-day training phase performed twice a day in Morris water maze was followed by probe phase on the 5th day.

We observed, in our study, that selective REM sleep deprivation had no effect on learning parameters but impaired memory parameters. It was demonstrated that, uridine, at 250 mg/kg dose, prevented the impaired memory.

Key Words: REM sleep deprivation, learning, memory, Morris water maze, uridine

GİRİŞ

Uyku, insan hayatının 1/3'lük kısmını kapsayan fizyolojik bir süreçtir. "Neden uykuya gereksinim duyarız?" sorusu henüz net bir şekilde cevaplanmamış olsa da uykunun zihinsel faaliyetler açısından son derece önemli olduğu bilinmektedir. Uykusuz geçirilen bir gecenin ardından bireylerde verimsizlik, huzursuzluk ve odaklanmada zorluk gibi sorunlar görülmektedir.

İnsanın modernleşmesi ile yaşam koşulları değişim göstermekte ve insanın üzerine düşen iş yükü de artmaktadır. Değişen yaşam koşullarına ve artan iş yüküne uyum sağlayabilmek için bireyler çoğu zaman yoğun strese maruz kalmakta ve bu da uykusuzluğa neden olmaktadır. Stresin yanı sıra diğer tıbbi ve psikolojik nedenler, nöbet tutma, vardiyalı çalışma gibi çalışma şartlarından dolayı da insanlar uykusuzluğun olumsuz etkileri ile karşılaşmaktadır.

Uykusuzluğun insan yaşamına olan olumsuz etkilerini araştırmak amacı ile günümüzde uyku yoksunluğu çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalar özellikle selektif REM (Rapid Eye Movement, Hızlı Göz Hareketleri) uyku yoksunluğunun öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğunu destekler niteliktedir (1-6).

Çalışmamızda selektif REM uyku yoksunluğunun, öğrenme ve bellek parametreleri üzerindeki etkileri ve intraperitoneal olarak verilen üridin'in bu parametreler üzerindeki rolü araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

1. Uykunun Genel Yapısı

Uyku, biyolojik yapının her düzeyinde kontrol edilen ve biyolojik yapıyı her düzeyde etkileyen bir durumdur. Uykunun işlevleri tam olarak bilinmemekle birlikte enerji korunmasını sağladığı ve sinir sisteminin gelişim ve onarımında rol oynadığı düşünülmektedir (7, 8). Memelilerde uyku, REM ve NREM (NonRapid Eye Movement) uykularını içeren 90 dakikalık döngülerden oluşmaktadır. Yedi-sekiz saatlik bir uyku sırasında yaklaşık 3-6 döngü görülmektedir (9, 10). Uyku genellikle NREM uykusu ile başlar ve REM uykusu ile devam eder. Gece uykusunun yaklaşık %80'i NREM, %20'si ise REM uykusundan oluşur.

Yaş ve uyku birbiri ile bağlantılı parametrelerdir. Yeni doğanlarda toplam uyku süresinin yaklaşık 16 saat olduğu ve bu uykunun %50'sinin REM uykusundan oluştuğu bilinmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte uykuda geçirilen süre de azalır. İlkokul çağındaki bireyler günde ortalama 10 saat uyurken puberte çağına gelindiğinde bu süre 8 saate düşmekte ve REM uyku süresi de %20'lere gerilemektedir.

1.1. Uyku Uyanıklık Döngüsü

1.1.1.NREM Uykusu

NREM uykusu kendi içinde 4 evreye ayrılır. Evreler 1'den 4'e doğru ilerledikçe uyku derinleşir.

Birinci evre, uyku uyanıklık arasındaki geçiş evresidir ve tüm uykunun %5'ini kapsar. Bu evre sırasında EEG kayıtlarında frekansı 8-13 Hz arasında olan alfa dalgalarından frekansı 4-7 Hz olan teta dalgalarına doğru bir geçiş gözlenmektedir.

İkinci evrenin EEG kayıtları düzensiz olmakla birlikte bu evre 11-16 Hz' lik uyku içcikleri ve K kompleksleri (keskin şekilli dalga benzeri yapılar) ile karakterizedir. İkinci evre uykusu tüm uykunun %50'sini kapsar.

Üçüncü ve 4. evrelerde EEG kayıtlarında yüksek amplitütlü ve düşük frekanslı (0. 5-2Hz) delta dalgaları gözlenmektedir. EEG kayıtlarında görülen düşük frekanslı delta dalgalarından dolayı bu evrelerin ikisine birden "Yavaş Dalga Uykusu" adı verilir.

Yavaş dalga uykusu sırasında kişi derin bir uykudadır ve kişiyi uyandırmak oldukça zordur. Yapılan araştırmalar yavaş dalga uykusunun kişilerin fiziksel olarak dinlenmesini sağladığını düşündürür niteliktedir. Uykunun 3. ve 4. evreleri sırasında kan basıncında, kalp hızında, solunum hızında ve bazal metabolizmada bir azalma gözlenmektedir. Çocuklarda büyüme hormonunun özellikle yavaş dalga uykusu sırasında salgılandığı ortaya konulmuştur. Erişkinlerde ise yavaş dalga uykusu sırasında hücre yenilenmesi ve onarımının hızlandığı düşünülmektedir (11).

1.1.2. REM Uykusu

Uyku döngüsü sırasında NREM uykusunu takiben REM uykusu başlar. Uykunun bu evresinde kişide hızlı göz hareketleri görüldüğü için bu evreye “REM Uykusu” denilmektedir. Bir döngüdeki REM uykusu genellikle 5-30 dakika sürmekte ve 90 dakikada bir REM uykusu ortaya çıkmaktadır. REM uykusu toplam uykunun %20’sini oluşturur.

REM uykusu sırasında EEG kayıtlarında uyanıklıktakine benzer şekilde düşük voltajlı ve yüksek frekanslı desenkronize dalgalar gözlenir. Görme korteksi, hipokampus, limbik ve paralimbik bölgeler gibi birçok beyin bölgesi REM uykusu sırasında son derece aktiftir. Ayrıca REM uykusu sırasında serebral kan akımında artış da gözlenmektedir (12). Motor nöronların postsinaptik inhibisyonu ve membran hiperpolarizasyonu nedeniyle REM uykusu sırasında iskelet kasları (solunum ve göz kasları hariç) paralize hale gelir. Kaslardaki bu atoni REM uykusunun karakteristik özelliklerinden biridir.

REM uykusu sırasında ponstan kaynaklanan, genikulat cisme geçen ve daha sonra oksipital kortekse ulaşan potansiyeller görülmektedir. Bu potansiyellere “Ponto-genikulo-oksipital (PGO) dikenler” adı verilir. Bu potansiyeller uyarılmışlığa ve görsel kayıtların hareketlenmesine neden olmaktadır (10, 11). PGO dikenlerin rolü kesin olarak açıklanamamakla birlikte bu dalgaların rüya sırasında oluşan hayali duyuşsal bilgiyi beyin sapından kortekse taşıdığı düşünülmektedir (13).

1.2. Uyku ve Uyanıklığın Temel Mekanizmaları

Uyku ve uyanıklık döngüsünde birçok beyin bölgesi rol almaktadır. Bu döngü homeostatik faktörler ve sirkadiyen ritim ile düzenlenmektedir.

Uyku üzerinde etkisi olan homeostatik mekanizmanın, uzun süreli uyanıklık sonrasında ortaya çıkan uyuma ihtiyacına göre düzenlendiği ve uyku ihtiyacının giderildikçe etkisini azalttığı bilinmektedir. Adenozinin, uyku ihtiyacının giderilmesindeki rolünün homeostatik mekanizma çerçevesinde olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli uyanıklık neticesinde beyin glikojen rezervleri tükenmekte olup ATP miktarı azalır. ATP'nin parçalanarak adenozine dönüşmesi ile özellikle bazal ön beyin bölgesinde olmak üzere tüm beyinde adenozin miktarı artar. Adenozin de beyinde uykudan sorumlu bölgelerin uyarılmasını sağlayarak uykuya neden olmaktadır (14).

Uyku ve uyanıklığın düzenlenmesinde rol alan mekanizmalardan diğeri olan sirkadiyen ritim Borbely tarafından açıklanmıştır (15, 16). Sirkadiyen kelimesi Latince “*circa*: çevresinde” ve “*dies*: gün” kelimelerinden oluşmakla birlikte canlıların 24 saat süren biyolojik döngüsünü ifade etmektedir. Moore ve Eichler (17) tarafından 1972 yılında yapılan araştırmalar sonrasında anterior hipotalamusta yer alan suprakiazmatik nükleus (SCN)'un sirkadiyen ritimin düzenlenmesinde rol alan temel beyin bölgesi olduğu anlaşılmıştır.

Suprakiazmatik nükleusun sirkadiyen ritmi oluşturmasını sağlayan en önemli uyarıcı güneş ışınlarıdır. Dışarıdan göze gelen güneş ışınları, retinada bulunan ışığa duyarlı ganglion hücrelerinde melanopsin pigmentlerinin salınmasına neden olarak retinohipotalamik yolak aracılığı ile suprakiazmatik nükleusun uyarılmasını sağlamaktadır. Bu veriler suprakiazmatik nükleusta değerlendirildikten sonra paraventriküler çekirdek ve pineal bez iletilir ve bu bölgelerde bir yanıt oluşturulur. Bu yanıt uyanıklığın devam etmesini sağlar (18, 19).

Melatonin, suprakiazmatik nükleusun sirkadiyen ritmi oluşturmasını sağlayan ikinci önemli uyarıcıdır (14). Göze gelen ışık ışınlarının az olması durumunda pineal bezden melatonin hormonu sentezlenerek uykunun başlatılmasına katkı sağlanmaktadır. Suprakiazmatik nükleusa olan etkisinin yanı sıra melatonin, vücut sıcaklığında düşmeye neden olarak uykuya dalmayı kolaylaştırır (20, 21).

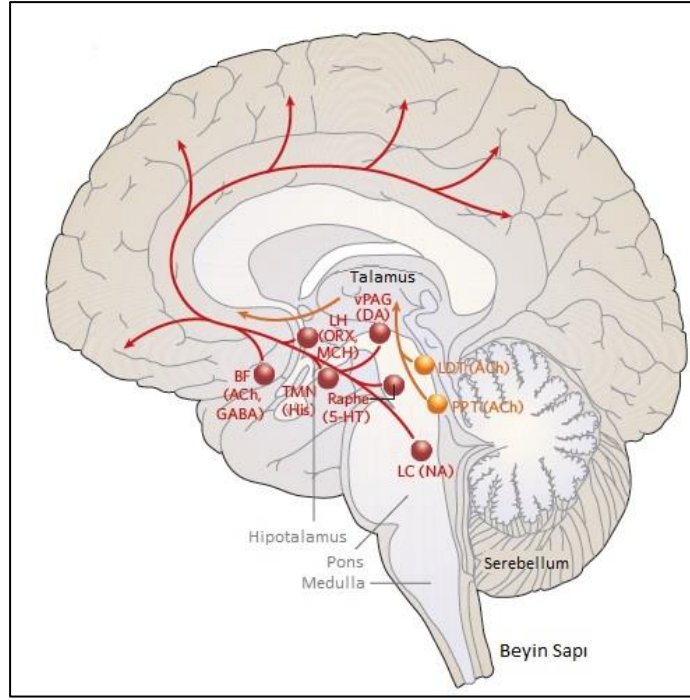
Uykudan uyanmaya yakın olan sabah saatlerinde ise suprakiazmatik nükleus, adrenal bezi uyararak kortizol salgılanmasına neden olmaktadır. Salgılanan kortizolün uykudan uyanmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir (22).

1.3. Uyanıklık ve Uykunun Oluşumu

Moruzzi ve Magoun'un (23) yapmış olduğu araştırmalar sonrasında uyanıklığın genel olarak beyin sapında bulunan Assendan Retiküler Aktive Edici Sistem (ARAS) tarafından, serebral kortekse gönderilen eksitator uyaranlar ile gerçekleştirildiği ortaya konmuştur (24) (Şekil-1). ARAS beyin sapından başlayarak (pons ve midbranin kesiştiği yerden) diensefalona kadar uzanan, hücre gruplarından oluşan bir yapıdır. Bu yapı diensefalonda iki kola ayrılmaktadır. Bu kollardan birincisi talamusa projekte olarak talamokortikal aktarım için önemli olan talamusun retiküler çekirdeklerini aktive etmektedir. Kolinerjik yapıdaki pedunkulopontin (PPT) ve laterodorsal tegmental (LDT) çekirdekler bu projeksiyonun temelini oluşturur (14, 25). Pedunkulopontin/ laterodorsal tegmental çekirdek nöronlarının en aktif oldukları dönemler, uyanıklık ve REM uykusu dönemleridir. NREM uykusu sırasında ise bu nöronlar neredeyse tamamen sessiz durumdadırlar ki bu durumda kortikal aktivite oldukça yavaştır. Talamusun retiküler çekirdekleri, talamus ve serebral korteks arasındaki bilgi aktarımında rol aldığı için bu yapıların aktivasyonu uyanıklığın sürdürülmesinde son derece önem arz etmektedir (26).

ARAS'ın diğer kolu lateral hipotalamus ve bazal ön beyin üzerinden serebral korteksi aktive etmektedir. Bu yolak monoaminerjik nöronları ve noradrenerjik lokus seruleusu (LC), serotonerjik dorsal rafe çekirdeğini (DR), dopaminerjik ventral periaküaduktal gri maddeyi (vPAG) ve histaminerjik tuberomamillar çekirdeği (TM) kapsamaktadır (26). Lokus seruleus, dorsal rafe ve tuberomamillar çekirdek nöronları en çok uyanıklık sırasında ateşleme yaparken, NREM döneminde oldukça az hareketlilik göstermektedir.

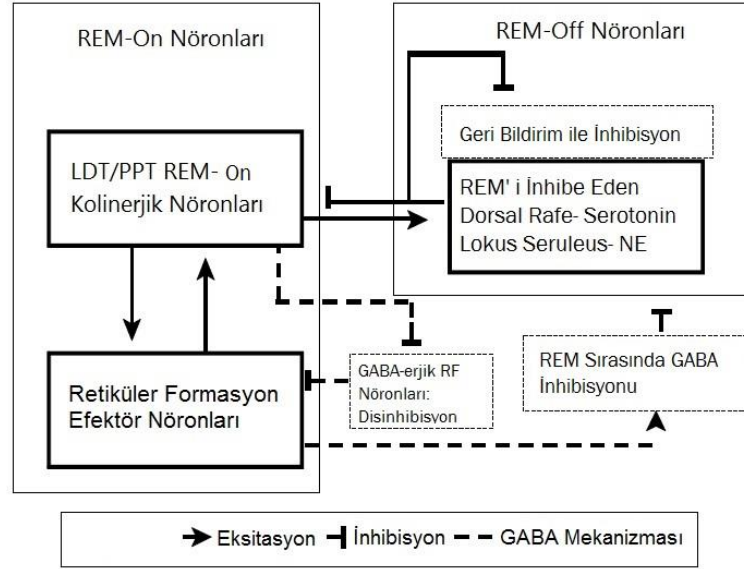
ARAS' a ek olarak serebral korteksin aktivasyonunda rol alan başka yapılar da bulunmaktadır. Bunlar; oreksin/hipokretin (ORX) içeren lateral hipotalamik peptiderjik nöronlar ve asetilkolin/gama amino bütirik asit (GABA) içeren bazal ön beyin nöronlarıdır (14).



Şekil 1: Assendan retiküler aktive edici sistemi oluşturan componentler. ACh: Asetilkolin, BF: Bazal ön beyin, DA: Dopamin, GABA: Gamma-aminobütirik asit, His: Histamin, LC: Lokus seruleus, LTD: Laterodorsal tegmental çekirdek, LH: Lateral hipotalamus, MCH: Melanin konsantre edici hormon, NA: Noradrenalin, ORX: Oreksin, PPT: Pedunkulopontin tegmental çekirdek, TMN: Tuberomamillar çekirdek, vPAG: Ventral periakuaduktal gri madde, 5-HT: Serotonin (Saper ve ark. (14), 2005 çalışmasından uyarlanmıştır).

Jouvet ve arkadaşlarının (27) yapmış olduğu çalışmalar sonucunda REM uykusunun kontrolünü sağlayan bölgenin beyin sapında olduğu ortaya konmuştur. Bu anatomik bölgenin beyin sapındaki pontin retiküler formasyon (PRF) olduğu düşünülmektedir. Pedunkulopontin/ laterodorsal tegmental çekirdek bölgelerinin kolinerjik aktivitesinin, PRF bölgesi üzerinde uyarıcı bir etkisinin olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar pedunkulopontin/ laterodorsal tegmental çekirdek bölgelerinde bulunan kolinerjik nöronların bir kısmının uyanıklık ve REM uykusu sırasında aktif olduğuna (Wake/REM-on nöronlar), diğer kolinerjik nöronların ise sadece REM uykusu sırasında aktif olduğuna (REM-on nöronlar) işaret etmektedir. Bu nöronların haricinde, REM uykusunun başlangıcından itibaren deşarj halde bulunan REM-off nöronlar bulunmaktadır. REM-off nöronlar beyinde ilk olarak dorsal rafe çekirdeğinde keşfedilmiştir. Buradaki nöronların serotonin içeren nöronlar olduğu düşünülmektedir. REM-off nöronların bulunduğu diğer bir beyin bölgesi ise lokus seruleustur. Lokus seruleus bölgesinde bulunan REM-off nöronların ise norepinefrin içerdiğine dair bulgular bulunmaktadır. REM-on ve REM-off nöronları karşılıklı etkileşim halindedir. REM-on nöronlar pozitif geri bildirim mekanizmasına sahip oldukları için REM uykusunun devamını sağlamaktadır.

REM-on nöronlarının yoğun aktivitesi sonucunda REM-off nöronlar uyarılarak aktif hale gelmektedir. REM-off nöronları ise aktive olduktan sonra REM-on nöronlarını inhibe etmektedir. REM-off nöronları, REM-on nöronlarının yanı sıra kendi nöronlarının da inhibisyonunu sağlamaktadır. Böylece REM-on nöronları tekrar aktive olarak yeni bir REM döngüsü kurulmaktadır (28) (Şekil-2).



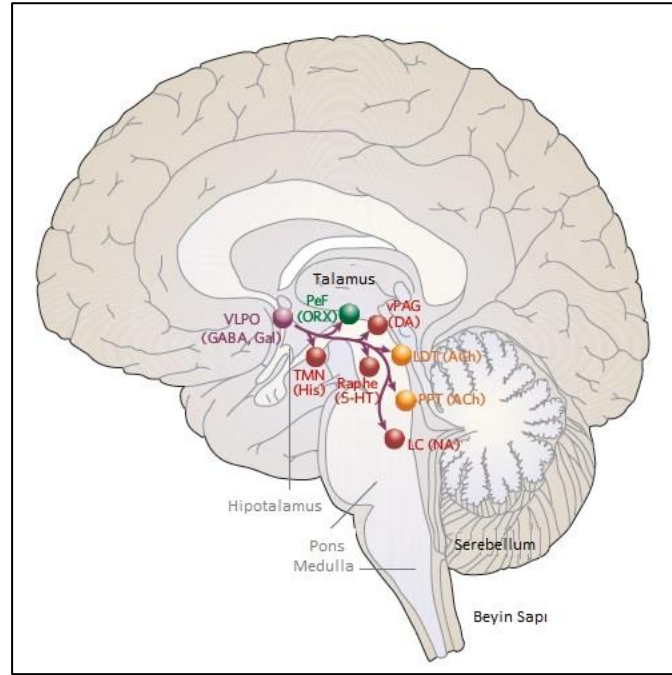
Şekil 2: REM uykusu kontrolünün yapısal bir modeli (McCarley (28), 2007 çalışmasından uyarlanmıştır).

Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde birçok beyin bölgesi rol almaktadır. Sherin ve arkadaşlarının (29) yapmış olduğu çalışmalar sonucunda ventrolateral preoptik nöronların uyku sırasında aktive olarak uykuyu başlattığı düşünülmektedir (25). Ventrolateral preoptik çekirdekteki (VLPO) nöronlar yoğun kümeler şeklinde olup hipotalamus ve beyin sapındaki monoaminerjik sistemi inhibe etmek üzere geniş bir dağılım göstermektedir (30) (Şekil-3). Ventrolateral preoptik çekirdekteki nöronlar salgıladıkları GABA ve galanin ile ARAS'ın aktive etmiş olduğu yapıları inhibe ederek uykunun başlamasına neden olur (26).

Uykuyu başlatan ventrolateral preoptik çekirdekteki nöronları ve uyanıklığı tetikleyen monoaminerjik sistem arasındaki ilişkinin karşılıklı bir döngü içerisinde olduğu bilinmekte ve bu döngü "flip-flop" olarak adlandırılmaktadır (26). Uyanıklık sırasında ventrolateral preoptik çekirdek nöronlarının, tuberomamillar çekirdeğin histaminerjik, lokus seruleusun noradrenerjik ve dorsal rafe çekirdeğinin serotonerjik aksonları tarafından inhibe edilmesi ile uyanıklık sağlanmaktadır.

Günün ilerleyen saatlerinde sirkadiyen ritmin etkisi sonucunda aktif hale gelen ventrolateral preoptik çekirdek nöronları, monoaminerjik ve kolinerjik sistemi inhibe etmektedir (31). Ventrolateral preoptik çekirdek nöronlarının aktivitesinin artması sonucunda uyanıklıktan sorumlu beyin bölgeleri inhibe olur ve uyku süreci başlar.

Uzun süren uyanıklık sonrasında bazal ön beyinde biriken adenozinin uykuyu kolaylaştırıcı etkisi bulunmaktadır (32). Adenozinin uyanıklıktan NREM uykusuna geçişi, adenozin A1 reseptörlerinin bazal ön beyindeki kolinerjik ve kolinerjik olmayan nöronları inhibe ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (28, 32).

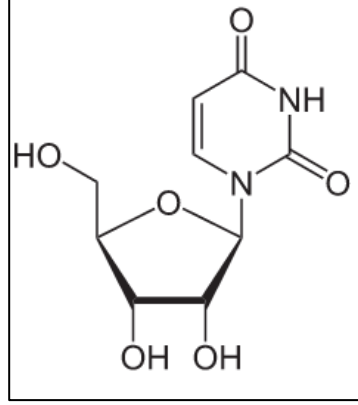


Şekil 3: Ventrolateral preoptik çekirdeğin assendan retiküler aktive edici sisteme projeksiyonu. ACh: Asetilkolin, DA: Dopamin, GABA: Gamma-aminobütirik asit, Gal: Galanin, His: Histamin, LC: Lokus seruleus, LTD: Laterodorsal tegmental çekirdek, NA: Noradrenalin, ORX: Oreksin, PPT: Pedunkulopontin tegmental çekirdek, TMN: Tubromamillar çekirdek, vPAG: Ventral periakuaduktal gri madde, VLPO: Ventrolateral preoptik çekirdek, 5-HT: Serotonin (Saper ve ark. (14), 2005 çalışmasından uyarlanmıştır).

2. Pirimidin Bileşikleri

Pirimidin bileşikleri aromatik heterosiklik organik bileşiklerdir. Altılı halka yapısının 1 ve 3 numaralı pozisyonlarında nitrojen atomu yer alır. Pirimidinler baz, nükleozid ve nükleotid formlarında bulunmaktadır. Nükleik asitlerin (DNA ve RNA) yapısında yer alan üç çeşit pirimidin bazı vardır. Bunlardan sitozin hem DNA hem de RNA'nın yapısında yer alırken, timin sadece DNA'nın, urasil ise sadece RNA'nın yapısında mevcuttur.

Pirimidin nükleozidleri, pirimidin bazlarına riboz veya 2-deoksiriboz formunda şeker molekülü eklenmesi ile oluşmaktadır. Pirimidin nükleozidleri sitidin, timidin ve üridin olarak isimlendirilir. Pirimidin nükleotidleri ise, nükleozidlerin (azotlu baz+ şeker halkası) 5'-hidroksil grubuna eklenen fosfat grupları ile oluşur (33) (Şelik-4).



Şelik 4: Üridin nükleozidinin kimyasal yapısı.

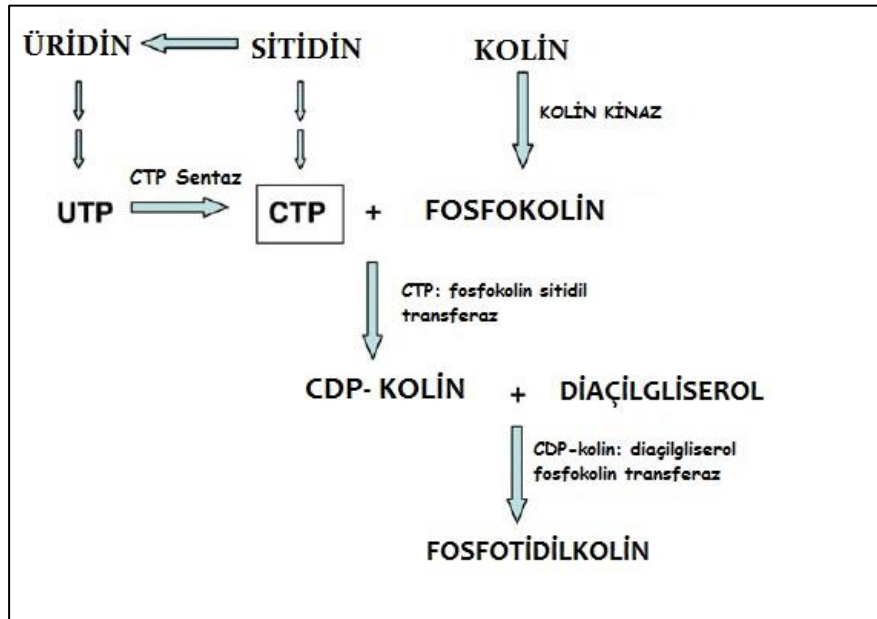
2.1. Pirimidin Bileşiklerinin Sentezi:

Pirimidin bileşikleri vücutta “*de novo*” ve “kurtarma yolları” aracılığıyla sentezlenmektedir. *De novo* yolağı, büyüme ve gelişme sürecinde oldukça aktiftir. Kurtarma yolağı ise pirimidinlerin beyinde başlıca sentezlendiğı yolağıdır. *De novo* yolağının ilk basamağında, karbomoil fosfattan üridin-5'-monofosfat (UMP) sentezi gerçekleşmektedir. Daha sonra UMP' ye fosfat gruplarının eklenmesiyle sırasıyla üridin-5'-difosfat (UDP) ve üridin-5'-trifosfat (UTP) oluşmaktadır. UTP ise sitidin-5'-trifosfat (CTP) sentaz enzimi aracılığı ile CTP' ye dönüşür. Kurtarma yolağı ise pirimidin nükleozidlerinin kandan dokulara alınması ve nükleotidlerin bu nükleozidlerden sentezlenmesini içermektedir. Sentezlenen nükleotidler, nükleotid havuzuna aktarılmaktadır. İnsanlarda üridin dolaşımdaki temel pirimidindir (34). Sıçanlarda ise sitidinin plazma konsantrasyonu üridine oranla daha yüksek olmasına rağmen, üridin kan beyin bariyerinden daha etkin bir şekilde geçmektedir (35).

2.2. Pirimidin Bileşiklerinin Fosfolipid ve Glikosfingolipidlerin Sentezindeki Rolü

Fosfolipidler, hücre membranlarının temel bileşenleridir ve fosfolipid miktarının sabit tutulması, membran bütünlüğünün korunması açısından büyük önem arz etmektedir.

Membran yapısında %50 oranında bulunan fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin, fosfolipidler içerisinde membranın yapısı ve membran fonksiyonu için en büyük öneme sahip fosfolipidlerdir (36). Kennedy ve Weiss (37) 1956 yılında yapmış oldukları çalışmalar sonucunda fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin sentezinin yer aldığı bir yolağın varlığını ortaya koymuştur. “Kennedy yolağı” olarak adlandırılan bu yolağın ilk basamağında molekülün amin kısmı (kolin veya etanolamin) fosfatlanmaktadır (Şekil-5). Fosfatlanan molekülün sitidin-5’-difosfat (CDP) ile birleşerek aktifleşmesi gerekmektedir. CDP ile aktif hale gelen yeni ürünler (CDP-etanolamin ve CDP-kolin), yüksek enerji kaynağı olarak nitelendirilmektedir. Oluşan bu moleküller, diaçilgliserol (DAG) ile birleşerek son molekülleri (fosfatidiletanolamin ve fosfatidilkolin) meydana getirmektedir. Bu yolakta kullanılan sitidin trifosfat-CTP, de novo ve kurtarma yolları sırasında sitidin veya üridin metabolizmasından sentezlenmektedir. Kan beyin bariyerini sitidine oranla daha etkin bir şekilde geçen üridin, CTP sentezinin ana kaynağını oluşturmaktadır (35, 36).



Şekil 5: Kennedy yolağı üzerinden fosfatidilkolin sentezi. CTP: Sitidin trifosfat, UTP: Üridin trifosfat (Bu şekil Cansev (35), 2006 çalışmasından uyarlanmıştır).

2.3. P2Y Reseptörleri

Nükleotidler P2X ve P2Y olmak üzere iki reseptör ailesini aktive etmektedir. P2X reseptör ailesinin sadece adenin nükleotidleri tarafından uyarılabildiği bilinmektedir. P2Y reseptör ailesi ise hem adenozin hem de üridin nükleotidleri tarafından uyarılmaktadır. P2Y reseptörleri G proteinine bağlıdır ve 7 hidrofobik transmembran bölgesi, 3 ekstrasellüler halka ve 3 intrasellüler halka içermektedir.

P2Y reseptörlerinin 8 adet alt reseptörü bulunmaktadır. Bunlardan P2Y2, P2Y4, P2Y6 ve P2Y14, üridin nükleotidleri tarafından aktive edilebilmektedir (38). P2Y reseptör uyarımının hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve büyümesinde görev aldığı ortaya konmuştur (39). Bunlara ek olarak, nöradrenalin ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımına katkı sağlayarak hücreler arası sinyal iletimi ve uzun süreli potansiyalizasyonda da rol aldığı bilinmektedir (39).

3. Öğrenme ve Bellek

Öğrenme bilginin, bilinçli ya da bilinçsiz olarak kazanılması ve edinilen bilgiler neticesinde davranışı değiştirme yeteneğidir. Bellek ise; yaşantıların, bilgilerin ve bunların geçmişle olan ilişkilerinin kodlanması, depolanması ve hatırlanmasıdır (40). Öğrenme ve bellek birbiri ile ayrılmaz bir bütün teşkil etmektedir.

3.1. Belleğin Sınıflandırılması

Bellek edinilen bilginin içeriğine ve saklanma süresine göre sınıflandırılır. Bilginin saklanma süresine göre; kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak sınıflandırılmaktadır. Uzun süreli bellek ise bilginin içeriğine göre; deklaratif (eksplisit) bellek ve deklaratif olmayan (implisit) bellek olarak ayrılmaktadır.

3.1.1. Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek, bilginin geçici bir süre (birkaç saniye veya birkaç dakika boyunca) hatırlanabilmesini sağlayan bellektir. Kısa süreli bellekteki bilgiler ya pekiştirilmedikleri için silinir, ya da önceden edinilmiş bilgiler ile pekiştirilerek uzun süreli belleğe aktarılmaktadır. Kısa süreli belleğin oluşmasında presinaptik kolaylaştırma ve inhibisyon mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir. Presinaptik sinir sonlanmalarından salınan nörotransmitterler kolaylaştırma ve inhibisyona neden olarak kısa süreli belleğin oluşmasını sağlamaktadır. Kısa süreli bellek sürecinde beyinde yeni sinapsların oluşması gibi yapısal değişiklikler söz konusu değildir (41).

3.1.2. Uzun Süreli Bellek

Uzun süreli belleği kısa süreli bellekten ayıran özellik, sinapslarda meydana gelen kimyasal değişikliklerin yanı sıra oluşan yapısal değişikliklerdir. Bu yapısal değişiklikler sonucunda bilgi bellekte daha uzun bir süre saklanmakta, depolanmakta ve gerektiğinde geri çağrılabilir. Bellek

Uzun süreli bellekte sinapslarda meydana gelen en önemli fiziksel değişiklikler şu şekilde tanımlanmıştır; vezikül serbestlenme bölgelerinde artış, vezikül sayısında artış, presinaptik sonlanma sayısında artış ve dendritlerin yapısında değişim (42) (Şekil-6).

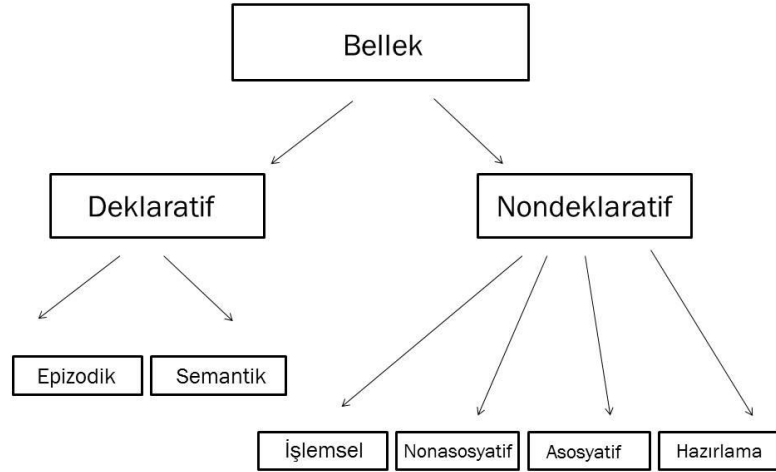
3.1.2.1. Deklaratif Bellek

Deklaratif bellek, meydana gelen olay bilgilerinin bilinçli olarak hatırlanması şeklinde tanımlanmaktadır (43). Olaylar, insanlar, yerler, kavramlar ve durumlar bu bellekte depolanmakta olup ihtiyaç duyulduğunda bilinçli olarak hatırlanır. Deklaratif bellek ile ilgili olan beyin bölgesinin hipokampusu de içeren medial temporal lop olduğu düşünülmektedir (43, 44). Deklaratif bellek 1985 yılında, araştırmacı Tulving (45) tarafından epizodik ve semantik bellek olmak üzere iki alt sınıfa ayrılmıştır. Epizodik bellek, kişisel olarak deneyimlenen olay, yer ve zaman bilgisinin kazanılması, depolanmasını ve geri çağırılmasını sağlayan bellektir (45). Epizodik belleğe aktarılan bilgiler çabuk öğrenilmesinin yanı sıra kolay unutulmaktadır (46). Semantik bellek ise dünyadaki genel bilgilerin depolanması ve geri çağırılması için kullanılan bellektir. Tulving' e göre epizodik bellek hasar gördüğünde semantik bellek işlev görebilmektedir fakat semantik bellek hasar gördüğünde epizodik bellek de işlev göremez hale gelmektedir (45).

3.1.2.2. Nondeklaratif Bellek

Nondeklaratif bellek, kişinin hareketlerinin, alışkanlıklarının ve becerilerinin depolanmasını sağlayan bellek türüdür (43). Nondeklaratif belleğe bilgiler örtük olarak ve bilinçsiz bir şekilde kazandırılmaktadır. Bilgilerin edinilmesi son derece yavaş olmakla birlikte birçok defa tekrar edilmesi gerekmektedir. Nondeklaratif bellek işlevlerine göre dört alt sınıfa ayrılmaktadır; işlemsel bellek, hazırlama, nonasosyatif ve asosyatif bellekler. İşlemsel bellek; alışkanlıklar, motor beceriler gibi otomatik hale gelen ve bilinçsiz bir şekilde ortaya konan davranışların yer aldığı bellek türüdür. Beyinde striatum ve serebellum bölgelerinin işlemsel bellekten sorumlu olduğu düşünülmektedir (46). Hazırlama (Priming) olarak isimlendirilen bellek türü daha önceden karşılaşılan cisimlerin ve kelimelerin hatırlanmasını kolaylaştırmaktadır. Beyindeki neokorteks bölgesi bu bellekten sorumlu bölgedir (47). Nondeklaratif belleğin bir alt türü de nonasosyatif bellektir. Nonasosyatif bellek, tek bir uyaran hakkında bilgi edinmek olarak tanımlanmaktadır. Nonasosyatif bellekte rekleks yolaklar kullanılmaktadır.

Asosyatif bellek ise bir uyarıyı diğer bir uyarı ile ilişkilendirip bellekte depolamak şeklinde açıklanmakta olup beyinde amigdala ve serebellum bölgelerinin bu bellekten sorumlu olduğu bilinmektedir (47). Yeni bilgilerin öğrenilmesi sırasında deklaratif ve nondeklaratif bellekler birbiri ile etkileşim halindedir ve bellekler arasında net bir ayırım yapmak mümkün olmamaktadır (43).



Şekil 6: Bellek çeşitleri.

3.2. Belleğin Evreleri

Bellek süreci uzun ve komplike bir süreçtir ve birkaç evreden oluşmaktadır(48). Bellek sürecinin üç temel aşaması kodlama (encoding), konsolidasyon (consolidation) ve geri çağırma (retrieval) olarak tanımlanır. Bellek süreci bilginin beyinde kodlanması ile başlar. Bilginin beyinde kodlanması sırasında bir uyarının algılanışı ile yeni bir bellek izi oluşmaktadır (46). Kodlama işlemi milisaniye ile ifade edilecek kadar hızlı gerçekleşen bir süreçtir. Bilgi beyinde kodlandıktan sonra konsolidasyon (pekiştirilme) süreci başlar. Konsolidasyon, bellekteki bilginin zamanla tekrarlanması ile daha kalıcı ve etkili hale getirilmesini ifade etmektedir (43). Bilginin kodlanması aşamasında oluşan bellek izi, konsolidasyon sırasında, daha önceki bilgilerle ilişkilendirilip güçlendirilerek kalıcı hale getirilmektedir (46). Konsolidasyon süreci kendi içerisinde bilginin stabilizasyonu ve geliştirilmesi (enhancement) olarak iki aşamada açıklanabilir. Bilginin stabilizasyonunun genellikle uyanıklık sırasında sağlandığı bilinirken, geliştirilmesinin öncelikli olarak uyku sırasında sağlandığı düşünülmektedir (43, 49).

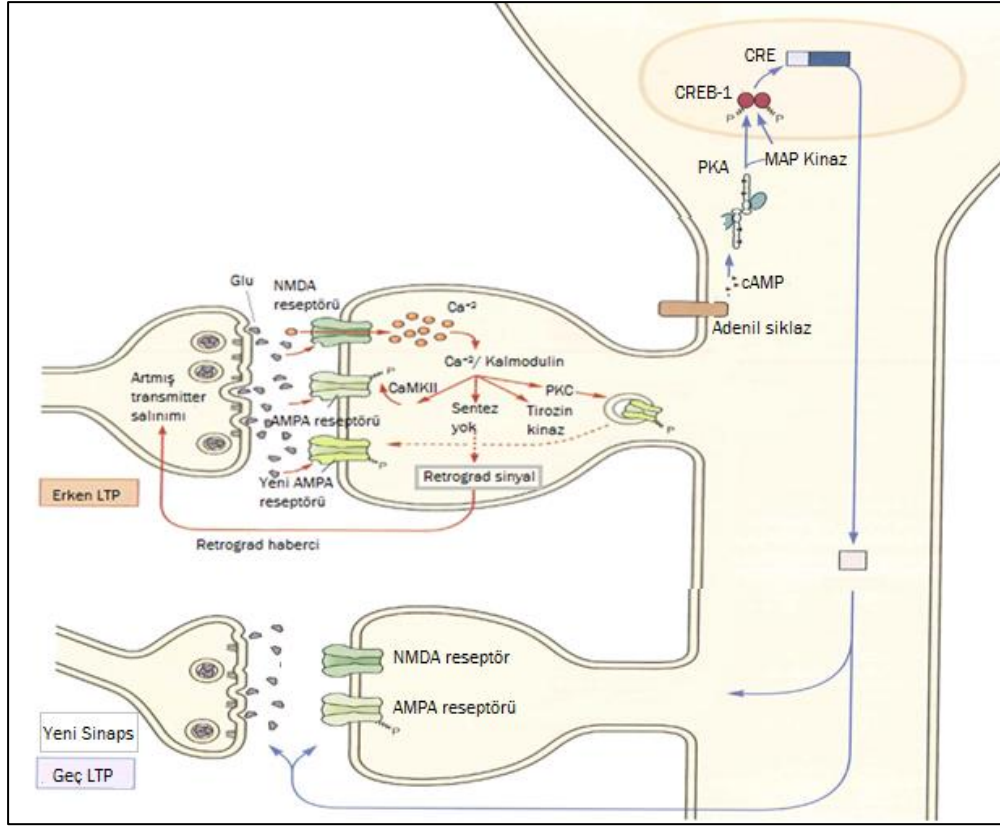
Bilginin geri çağırılması aşamasında ise bellekte kalıcı hale gelen bilgi istemli olarak hatırlanır (46).

3.3. Sinaptik Plastisite

Bellek konsolidasyonu nöronal seviyede incelendiğinde, sinaptik bağlantılar arasındaki değişikliğe bağlı olduğu görülmektedir. Nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılarda ve nöron ağlarının davranışlarında ortaya çıkan değişiklikler sinaptik plastisite olarak ifade edilir (13, 46). Sinaptik plastisite, sinapsların güçlenmesini, zayıflamasını, reseptör proteinlerinde artışı, postsinaptik sinyal mekanizmalarında ve nöron çiftleri arasındaki sinapsların sayılarındaki değişimleri içermektedir. Plastisitenin en yoğun olarak görüldüğü dönem, gelişimin erken evreleri olmakla birlikte, sinaptik plastisite yaşam boyu devam eden bir süreçtir. Nöronlarda ortaya çıkan sinaptik yanıt, nöronun aktivitesine ve kimyasal etkinliğine bağlı olarak potansiyalizasyon ya da depresyon şeklinde gerçekleşmektedir. Potansiyalizasyon ve depresyonun etkileri uzun süreler boyunca devam ettiği için uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) olarak tanımlanmaktadır (13). Uzun süreli depresyon, bir uyaran neticesinde sinapsların etkinliğinde meydana gelen azalma şeklinde nitelendirilmektedir. Postsinaptik reseptör sayısında ve presinaptik nörotransmitter salınımındaki azalmanın sonucunda uzun süreli depresyonun ortaya çıktığı düşünülmektedir (50). Uzun süreli potansiyalizasyon ise, presinaptik sinirin hızla tekrarlayan kısa bir uyarı döneminden sonra, postsinaptik potansiyel yanıtın kalıcı olarak güçlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Sinir sisteminde en detaylı biçimde hipokampüste incelenmiştir. Uzun süreli potansiyalizasyon iki fazdan oluşmaktadır. Uzun süreli potansiyalizasyonun erken fazı 1-3 saat arası bir süre içermektedir. Bu fazda yeni bir protein sentezi görülmemekle birlikte daha önceden var olan proteinlerin modifikasyonu ve sinaptik bağlantıların güçlendirilmesi söz konusudur.

Presinaptik uçtan salgılanan glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerine bağlanmaktadır. NMDA reseptörleri ekstrasellüler Mg^{+2} tarafından bloke edildiği için düşük frekanslı sinaptik iletim sırasında bazal postsinaptik yanıt için çok az katkıda bulunmaktadır. Postsinaptik hücre depolarize olduktan sonra açılan non-NMDA kanalları Mg^{+2} u bağlı olduğu yerden ayırır, bloğu azaltır ve Ca^{+2} ve Na^{+} un dentritik uçlardan girmesine izin verir. NMDA reseptörünün aktivasyonu, uzun süreli potansiyalizasyonun erken fazında anahtar rolü oynamaktadır.

Hücre içine giren Ca^{+2} iyonları dendritlerdeki voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarını aktive ederek daha fazla Ca^{+2} 'un hücre içine girmesine neden olur. Ca^{+2} 'un hücre içindeki artışı uzun süreli potansiyalizasyon açısından oldukça önem arz etmektedir. Hücre içerisine giren Ca^{+2} , kalmodulin ile bağlanarak kalmodulini aktifleştirerek kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII)'in aktif hale geçmesine neden olmaktadır. CaMKII, postsinaptik membran üzerinde bulunan α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) reseptörünün alt reseptörü olan GluR1'i fosforile edilmesine öncülük etmektedir. GluR1'in fosforilasyonu sonucunda AMPA reseptörünün iyon geçirgenliği artarak daha büyük bir postsinaptik cevabın oluşması sağlanır. Bunlara ek olarak, hücre içi depo bölgelerinde bulunan AMPA reseptörlerinin, sinaptik zara doğru hareketi gerçekleşmektedir. Bu süreç uzun süreli potansiyalizasyonun erken fazı olarak değerlendirilmektedir. Uzun süreli potansiyalizasyonun geç fazı ise 24 saatlik süre boyunca gerçekleşmektedir. Aynı postsinaptik hücre üzerinde devam eden aksiyon potansiyelleri sonucunda CaMKII'nin adenil siklazı güçlendirdiği bilinmektedir. Adenil siklaz, siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı protein kinazın A (PKA)'nın aktivasyonunda rol oynayan enzimdir. Protein kinaz A ise mitojen aktive protein kinaz (MAPK)'in aktivasyonunu sağlar. Mitojen aktive protein kinaz nukleusa transportu olarak nukleusta CREB (cAMP response element-binding) proteinini fosforile eder. CREB proteini, sinaps yapısında değişikliklere neden olacak olan beyin türevli nörotrofik faktörü (BDNF) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) gibi faktörleri aktive ederek gerekli transkripsiyonun gerçekleşmesine neden olmaktadır. Yeni oluşan proteinler sinapsların boyutlarında, sayılarında ve şekillerinde değişikliklere neden olarak uzun süreli potansiyalizasyonun oluşmasını sağlamaktadır (13, 51) (Şekil-7).



Şekil 7: Sinapslarda erken LTP ve geç LTP fazlarını gösteren bir şekil (Bu şekil Kandel (52), 1991 kaynağından uyarlanmıştır).

4. Uyku-Uyanıklık ve Öğrenme-Belleğin Nörofarmakolojisi

4.1. Gamma-Aminobütirik Asid (GABA)

GABA, beyindeki temel inhibitör nörotransmitterlerinden biri olup GABA_A, GABA_B ve GABA_C olmak üzere üç reseptör tipi tanımlanmaktadır. GABA_A ve GABA_B reseptörleri merkezi sinir sisteminde oldukça yaygın halde bulunurken, GABA_C reseptörlerinin büyük ölçüde retinada bulunduğu bilinmektedir (53). Beyindeki hipokampal bölgede gerçekleşen sinyal transdüksiyonunda, GABA_A ve NMDA reseptörlerinin birbirini tamamlayıcı bir kontrol mekanizması şeklinde çalıştıkları ortaya konmuştur. GABA uyku açısından da son derece önemli bir nörotransmitterdir. Uyanıklığın sağlanmasından sorumlu olan dorsal rafe, tuberomamillar çekirdek, medial preoptik alan (MPO), ventrolateral periakvaduktal gri madde(vPAG) bölgelerinde GABAerjik inhibisyonun uykuyu arttırdığı gösterilmiştir. Pontin retiküler formasyona GABAerjik transmisyonun uyanıklığı arttırırken uykuyu azalttığı bilinmektedir (54).

4.2. Asetilkolin

Asetilkolinin bellek işlevleri açısından anahtar role sahip olduğu bilinmektedir. Hipokampuse projekte olan kolinerjik nöronların kısa süreli bellek fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Hipokampusun yanı sıra asetilkolin, entorhinal korteks ve piriform kortekste de uzun süreli potansiyalizasyonu sağlamaktadır. Yüksek asetilkolin seviyesi nikotinik reseptörler üzerinden etki ederek kortekste bilginin kodlanmasını kolaylaştırmaktadır. Düşük asetilkolin miktarı ise bu etkiyi yavaşlatmaktadır (55). Kolinerjik nöron kayıplarının Alzheimer ve benzeri hastalıklara sebebiyet verdiği bilinmektedir. Asetilkolinin uyanıklıktan ve REM uykusundan sorumlu olan beyin bölgelerinin aktivasyonunda da önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Uykunun asetilkolin tarafından düzenlenmesinde muskarinik kolinerjik reseptörler aracılık etmektedir. M₂ muskarinik reseptörünün REM uykusunun jenerasyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir. Bazal ön beyin ve korteks bölgelerinde asetilkolin salınımı REM uykusu sırasında en yüksek seviyede, NREM uykusunda ve uyanıklıkta en düşük seviye ulaşmaktadır.

4.3. Adenozin

Adenozinin öğrenme ve bellek üzerine olan etkileri, kafein üzerine yapılan çalışmalar neticesinde ortaya konmuştur. Kafein alınımının ardından kognitif fonksiyonlarda bir artış görülmektedir. Bu artışın kafeinin adenozin antagonisti olması nedeni ile kaynaklandığı düşünülmektedir (56). Adenozin ATP'nin yıkım ürünlerinden biridir. Uzun süreli uyanıklık sonrasında beynin belirli bir bölgesindeki hücre dışı adenozin artışı, bu bölgenin metabolik olarak aktif olduğunu göstermektedir. Adenozin reseptörlerinin 4 alt tipi bulunmaktadır; A₁, A_{2a}, A_{2b} ve A₃. Kafein Adenozin A₁ ve A_{2a} reseptörlerinin antagonistidir ve adenozinin uyku sağladığı düşüncesi, kafein alınımının ardından uyanıklığın artması ile desteklenir niteliktedir. Adenozin A₁ reseptörü beyinde en yaygın olarak görülen adenozin reseptörü olmakla birlikte bu reseptörlerin aktivasyonu nöronal inhibisyona neden olmaktadır. Bu deliller adenozinin, beyindeki uyanıklık bölgelerini inhibe ederek uykuyu sağladığını destekler niteliktedir.

4.4. Serotonin

Preoptik alan ve dorsal rafe bölgelerinde serotonin salınımı uyanıklık esnasında en yüksek seviyededir.

Yapılan araştırmalar sonucunda serotonin reseptörlerinden 5HT_{1a}, 5HT_{1b} ve 5HT_{2a/2c} reseptörlerinin REM uykusunun supresyonunda önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. 5HT_{2a} reseptörünün, bellek fonksiyonu üzerinde arttırıcı bir etkisi olduğu düşünölmektedir. Bellek formasyonu açısından oldukça önemli olan hipokampus bölgesinde yoğun serotonerjik innervasyon olduğu bilinmektedir (57).

4.5. Norepinefrin

Lokus seruleusun noradrenerjik nöronları REM uykusunu inhibe ederken uyanıklığın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Azalmış norepinefrik aktivitenin işlevsel bellekte bozulmalara, psikomotor davranışlarda yavaşlamaya, konsantrasyon kaybına ve yorgunluğa neden olduğu bilinmektedir.

4.6. Histamin

Tuberomamillar nukleusta yer alan histaminerjik nöronlar beyinde geniş bir projeksiyon göstermektedir. Yapılan alışmalar sonucunda tuberomamillar nukleusun uyanıklığın oluşmasında rol aldığı ortaya konmuştur. Histaminin öğrenme ve bellek süreci üzerinde hem kolaylaştırıcı hem de inhibe edici etkileri olduğu düşünölmektedir.

4.7. Dopamin

Dorsal rafe, bazal ön beyin, lokus seruleus, talamus ve laterodorsal tegmental çekirdeğe projeksiyon gösteren dopaminerjik nöronların hücre gövdeleri ventral tegmental alan ve substantia nigra pars kompakta bölgelerinde yer almaktadır. Bunların haricinde ventrolateral periakvaduktal gri bölgede de uyanıklık sırasında aktif olan dopaminerjik nöronlar bulunmaktadır. Dopamin, cAMP ve Ca⁺² seviyeleri üzerinden etki ederek LTP oluşumuna katkıda bulunur.

4.8. Glutamat

Glutamat beyindeki en temel eksitator nörotransmitterdir ve a-amino-3-hidroksi-5metil-4-izoksanol propionik asid (AMPA), kainat, N-metil-D-aspartat (NMDA) iyonotropik reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Öğrenme ve bellekten sorumlu olan hipokampus ve kortikal asosiyasyon alanlarında son derece yoğun miktarlarda bulunmaktadır. Uzun süreli potansiyalizasyonun gerçekleşebilmesi için NMDA reseptörlerinin glutamat tarafından aktif hale getirilmesi gerekmektedir.

Uyku-uyanıklık döngüsü boyunca glutamat seviyeleri çok farklı düzeylerde ve bu yüzden glutamatın uyku-uyanıklık üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hayvanlar

Çalışmalara Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı (Karar no: 2013-13/05). Çalışmada Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 200-300 gr ağırlığında Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deney hayvanları merkezinden, deney başlangıcından 2 gün önce alınarak sıcaklığı 18-24°C ve 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü sağlanmış odada, her biri ayrı kafeste su ve yem alımları serbest bırakılarak tutuldu.

Gruplar

Çalışmada deney hayvanları randomize olarak 6 gruba ayrıldı.

- Grup I:** SF kafes kontrol grubu (%0,9 NaCl 1ml/kg; i.p. n=6)
- Grup II:** Üridin kafes kontrol grubu (Üridin 250mg/kg; i.p. n=7)
- Grup III:** Üridin ortam kontrol grubu (Üridin 250mg/kg; i.p. n=7)
- Grup IV:** Üridin uyku yoksunluğu grubu (Üridin 250mg/kg; i.p. n=7)
- Grup V:** SF ortam kontrol grubu (%0,9 NaCl 1ml/kg; i.p. n=6)
- Grup VI:** SF uyku yoksunluğu grubu (%0,9 NaCl 1ml/kg; i.p. n=7)

Uyku Yoksunluğu

Deney hayvanlarında "Flower Pot" yöntemi kullanılarak selektif REM uyku yoksunluğu oluşturuldu (58). Bu yöntemde hayvanlar etrafı su ile çevrili olan küçük bir platforma yerleştirildi. Hayvanlar REM uykusuna girdiklerinde kas tonusunu kaybederek su içine düşerek uyandı, bu şekilde selektif REM uyku yoksunluğu oluşturuldu. Çalışmamızda 23 cm genişliğinde, 37 cm uzunluğunda ve 30 cm derinliğinde şeffaf plastik kaplar kullanıldı. Kapların içine yükseklikleri 14 cm olan 6 cm çapında (küçük platform) ve 13 cm çapında (büyük platform) iki farklı çelik platform yerleştirildi. Kaplar, platformların 2 cm altına gelecek şekilde 22°C sıcaklığında su ile dolduruldu.

Küçük ve büyük platform gruplarındaki sıçanlar 96 saat boyunca bu platformların üzerinde tutuldu. Kapların üstü tel kapak ile kapatıldı ve hayvanların su ve yem alımları serbest bırakıldı.

İlaç

Çalışmamızda distile su içerisinde çözülmüş Üridin, 250mg/kg dozunda kullanıldı.

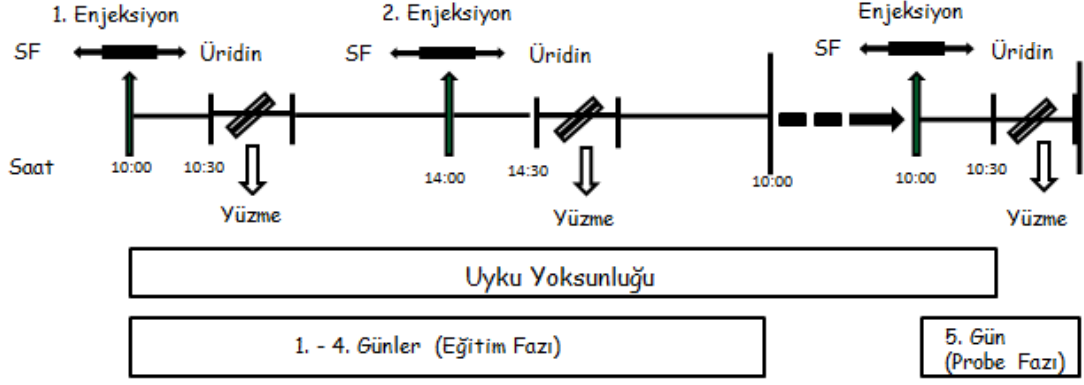
Öğrenme ve Bellek Testleri

Öğrenme ve bellek testleri için bölümümüzde bulunan Morris su tankından (150 cm çapında, 30 cm yüksekliğinde ve 60 cm derinliğinde) yararlanıldı. Tankın bulunduğu odanın duvarlarına, sıçanların yerlerini bulmalarını kolaylaştırmak amacıyla ipuçları asıldı. Tankın içi 22°C sıcaklığında su ile dolduruldu ve üzeri polipropilen boncuklarla kaplandı. Eğitim fazı (öğrenme testi) süresince (1-4.gün) sıçanlar 4 farklı kadrandan (kuzey, güney, doğu, batı), yüzleri tankın duvarına dönük olacak şekilde tanka bırakıldı ve 90 saniye boyunca yüzdürüldü. Bu süre zarfında sıçanların, suyun 2 cm altında bulunan platformu bulmaları beklendi. Platformu bulan sıçanlar 30 saniye boyunca platformda tutuldu. 90 saniye içinde platformu bulamayan sıçanlar sudan alınarak platforma konuldu ve 30 saniye boyunca duvarlardaki ipuçları yardımıyla platformun yerini tespit etmeleri beklendi. Eğitim fazı günde 2 kez uygulandı. Eğitim fazında sıçanların platformu bulma süreleri kaydedildi. Beşinci gün probe fazında (bellek testi) platform bulunduğu yerden kaldırıldı ve sıçanlar platformun daha önce bulunduğu kadranın tam karşı kadrından tanka bırakıldı. 90 saniye boyunca sıçanların platformun daha önce bulunduğu kadranda, platform alanında geçirdikleri süreler ile hayvanların tankın içerisinde kat ettikleri mesafe ve platformun bulunduğu alandan geçiş sıklıkları ölçüldü. Eğitim ve probe fazları bilgisayarlı video- kamera sistemi (Ethovision; Noldus) ile kayıt altına alındı.

Çalışma Protokolü

Çalışmada sıçanlara 4 gün boyunca günde 2 kez (saat 10:00 ve 14:00'da), 5. gün 1 kez (saat 10:00'da) olmak üzere üridin (250mg/kg) veya serum fizyolojik (1ml/kg) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Enjeksiyonlardan 30 dakika sonra Morris su tankında, 4 gün süreyle günde iki kez (saat 10:30 ve 14:30'da) eğitim fazı uygulandı. Beşinci gün enjeksiyonlardan 30 dakika sonra (10:30'da) probe fazı uygulandı.

Çalışmanın deney akış şeması Şekil-8' de gösterilmiştir:



Şekil 8: Deneysel basamakların şematik diyagramı.

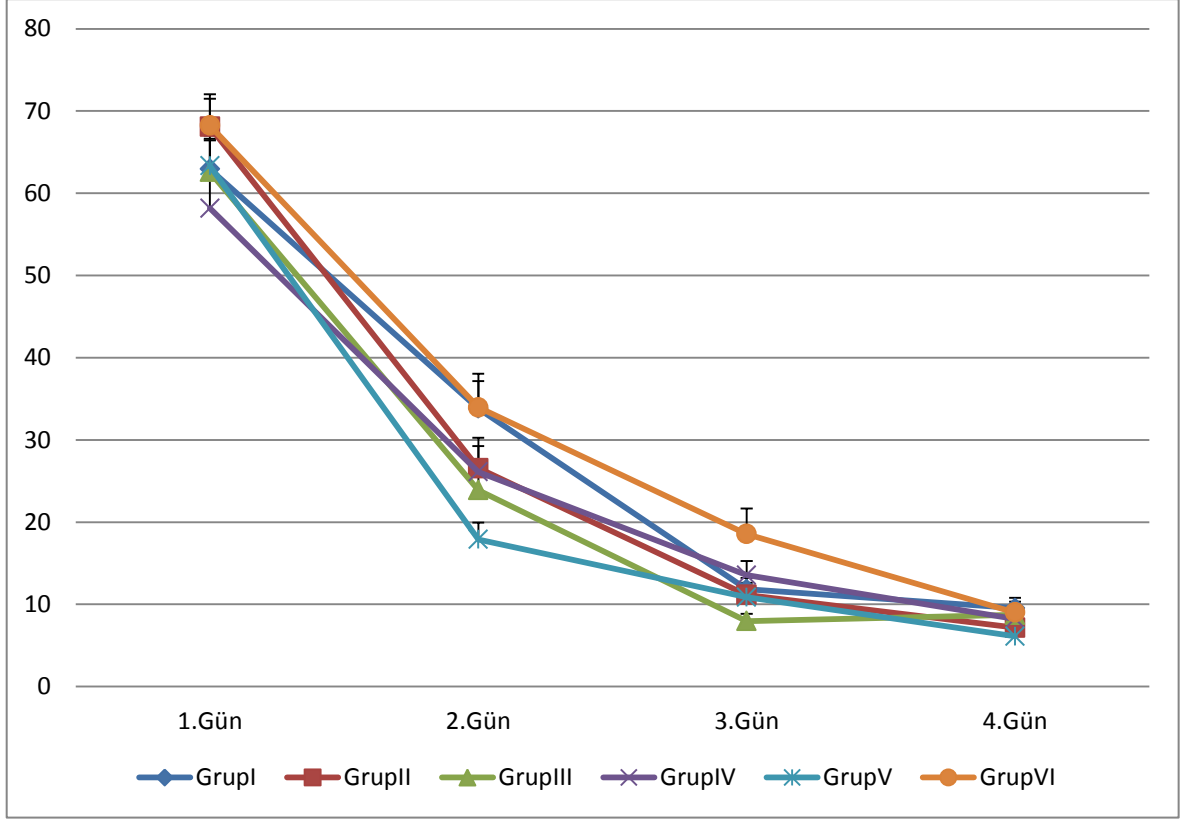
İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel işlemlerinde SigmaPlot (versiyon 12. 5) programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler tek yönlü varyans analizi' ni (ANOVA) takiben post-hoc Tukey testi kullanılarak yapıldı. İkili karşılaştırmalar için t-testi' nden yararlandı. Elde edilen veriler ortalama \pm standart hata şeklinde sunuldu. Anlamlılık p değeri ile gösterilerek gruplar arasındaki değerlerin istatistiksel ölçüsü olarak sunuldu. P' nin 0.05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Platformu Bulma Süresi (Latency)

Eğitim fazının uygulandığı 4 günlük süre boyunca bütün gruplardaki sıçanlar birinci güne göre platformu giderek daha kısa sürede bulmuştur (Şekil-9) (Tablo-1). SF kafes kontrol grubu (Grup I) ile SF ortam kontrol grubu (Grup V) arasında ve SF ortam kontrol grubu (Grup V) ile SF uyku yoksunluğu grubu (Grup VI) arasında 1. , 2. , 3. ve 4. eğitim günlerinde platformun yerini öğrenmeleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde SF kafes kontrol grubu (Grup I) ile SF uyku yoksunluğu grubu (Grup VI) arasında ve SF kafes kontrol grubu (Grup I) ile üridin kafes kontrol grubu (Grup II) arasında 1. , 2. , 3. ve 4. eğitim günlerinde platformun yerini öğrenmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üridin ortam kontrol grubu (Grup III) ile SF ortam kontrol grubu (Grup V) arasında ve üridin ortam kontrol grubu (Grup III) ile üridin uyku yoksunluğu grubu (Grup IV) arasında 1. , 2. , 3. ve 4. eğitim günlerinde platformun yerini öğrenmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üridin kafes kontrol grubu (Grup II) ile üridin ortam kontrol grubu (Grup III) arasında ve üridin kafes kontrol grubu (Grup II) ile üridin uyku yoksunluğu grubu (Grup IV) arasında 1. , 2. , 3. ve 4. eğitim günlerinde platformun yerini öğrenmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diğer sonuçlara benzer şekilde üridin uyku yoksunluğu grubundaki (Grup IV) sıçanlar ile SF uyku yoksunluğu grubundaki (Grup VI) karşılaştırıldığında 1. , 2. , 3. ve 4. eğitim günlerinde platformun yerini öğrenmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sıçanların platformu bulma süreleri değerlendirildiğinde; selektif REM uyku yoksunluğunun öğrenme sürecini bozmadığı ve kullandığımız üridin dozunun da bu süreyi etkilemediği görülmektedir (Şekil-9) (Tablo-1).



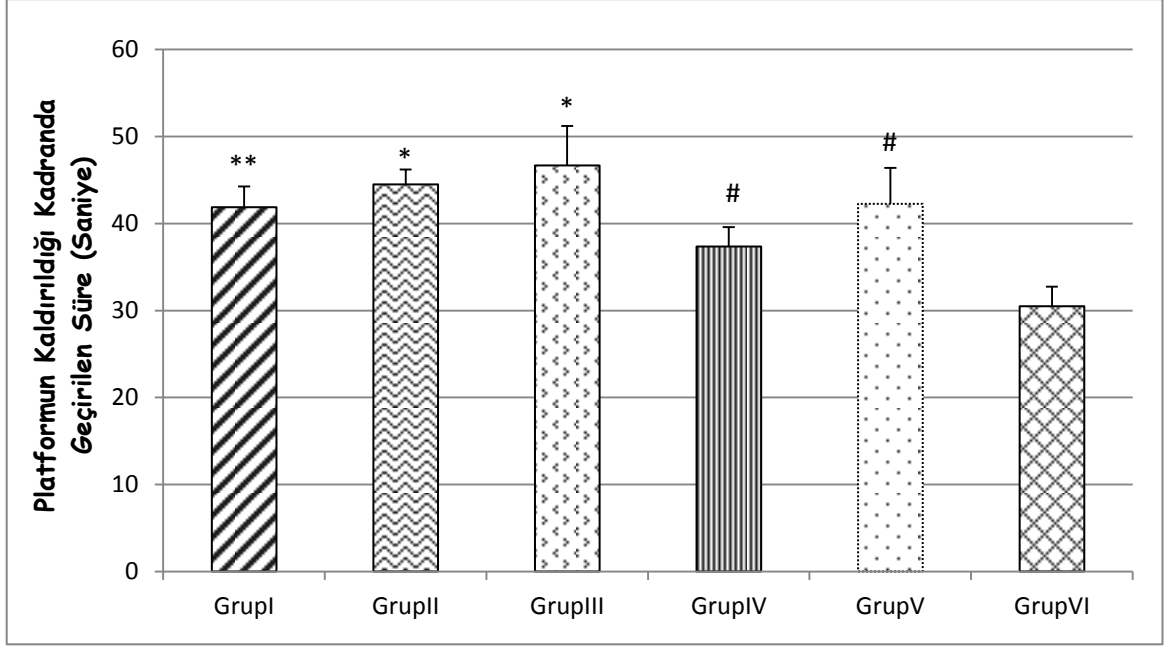
Şekil 9: 4 günlük eğitim fazı boyunca sıçanların platformu bulma süreleri (ortalama değer+ standart hata).

Tablo 1: Sıçanların platformu bulma süresi parametresinin aritmetik ortalama ve standart hata değerleri (***: $p < 0.001$ grupların birinci gün kendi değerlerine göre).

	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün
Grup I	62,933 ± 3,675	33,822 ± 3,349 ***	11,838 ± 1,376 ***	9,53 ± 0,813 ***
Grup II	68,069 ± 3,97	26,551 ± 3,728 ***	11,162 ± 1,445 ***	7,165 ± 0,556 ***
Grup III	62,58 ± 3,863	23,879 ± 3,275 ***	7,967 ± 0,883 ***	8,713 ± 1,149 ***
Grup IV	58,159 ± 3,786	26,095 ± 3,152 ***	13,555 ± 1,718 ***	8,234 ± 0,97 ***
Grup V	63,32 ± 3,714	17,894 ± 2,046 ***	10,853 ± 1,401 ***	6,115 ± 0,549 ***
Grup VI	68,233 ± 3,245	33,949 ± 4,106 ***	18,548 ± 3,092 ***	9,018 ± 1,767 ***

Platformun Daha Önce Bulunduğu Kadranda Geçirilen Süre (Hedef Kadranda Geçirilen Süre)

Bellek testi sonuçlarına göre sıçanların, hedef kadranda yüzdükleri süre bakımından gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı derecede farklılıklar gözlenmiştir (Şekil-10) (Tablo-2). SF uyku yoksunluğu grubunda (Grup VI) bulunan sıçanlar, SF kafes kontrol grubundaki (Grup I) sıçanlar ile karşılaştırıldığında hedef kadranda daha az süre geçirmiştir ($p < 0.01$). Benzer şekilde SF uyku yoksunluğu grubundaki (Grup VI) sıçanlar, SF ortam kontrol grubundaki (Grup V) sıçanlara oranla hedef kadranda daha az süre geçirmiştir ($p < 0.05$). Üridin uyku yoksunluğu grubu (Grup IV), üridin kafes kontrol grubundaki (Grup II) sıçanlar ile karşılaştırıldığında hedef kadranda daha az süre geçirmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca üridin uyku yoksunluğu grubu (Grup IV), üridin ortam kontrol grubu (Grup III) ile karşılaştırıldığında hedef kadranda daha az süre geçirmiştir ($p < 0.05$). Üridin kafes kontrol grubundaki (Grup II) sıçanlar ile SF kafes kontrol grubundaki (Grup I) sıçanlar hedef kadranda geçirdikleri süre bakımından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Üridin ortam kontrol grubu (Grup III), SF ortam kontrol grubu (Grup V) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak üridin uyku yoksunluğu grubundaki (Grup IV) sıçanlar ile SF uyku yoksunluğu grubundaki (Grup VI) sıçanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Platformun daha önce bulunduğu kadranda geçirilen süre değerlendirildiğinde; SF uygulanan ve selektif REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanların platformun daha önce bulunduğu alanda daha kısa süre kalmaları bellek fonksiyonlarının bozulmuş olabileceğini göstermektedir. Üridin uygulanan grupların değerleri de SF uygulanan gruplar ile benzerlik göstermektedir. Selektif REM uyku yoksunluğu oluşturulan SF ve üridin grupları karşılaştırıldığında; üridin grubundaki sıçanlar bu alanda anlamlı oranda daha uzun süre geçirmişlerdir. Bu sonuçlar kullanmış olduğumuz dozda üridin'in bellek üzerine etkisinin olduğunu göstermektedir.



Şekil 10: Bellek testinde (5. gün) platformun daha önce bulunduğu kadranda geçirilen süre (ortalama değer+ standart hata).

*p<0. 05 üridin uyku yoksunluğu grubuna (Grup IV) göre,

**p<0. 01 SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre,

#p<0. 05 SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre

Tablo 2: Sıçanların platformun daha önce bulunduğu kadranda geçirdikleri süreler (ortalama değer+ standart hata).

*p<0. 05 üridin uyku yoksunluğu grubuna (Grup IV) göre,

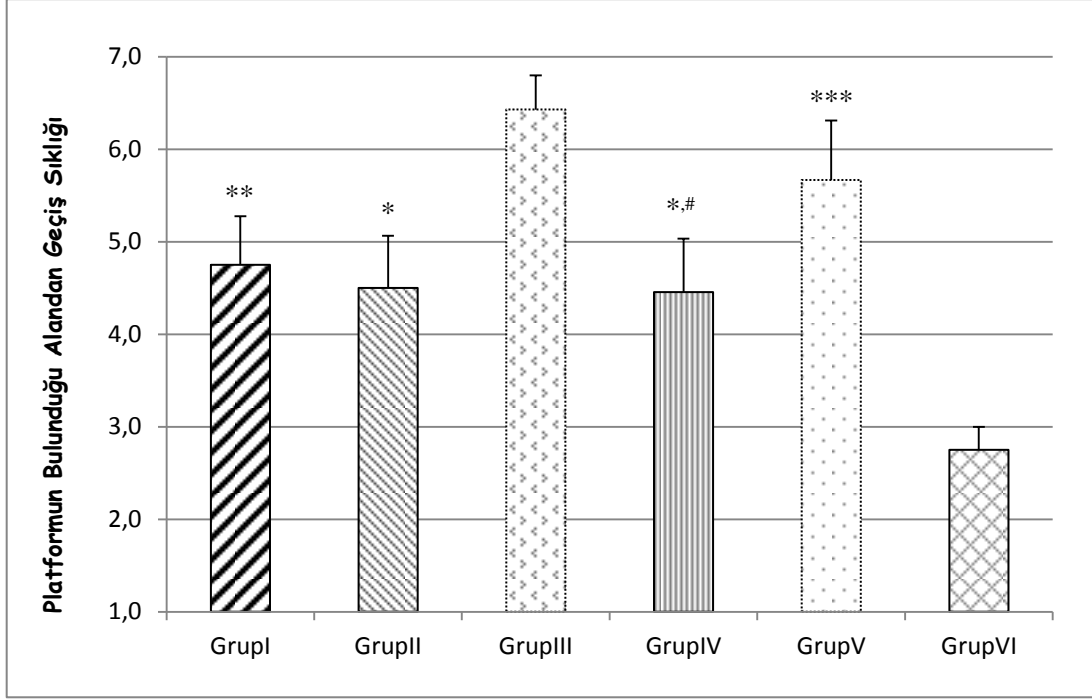
**p<0. 01 SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre,

#p<0. 05 SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre.

Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI
41,87 ± 2,393 **	44,493 ± 1,704 *	46,674 ± 4,548 *	37,353 ± 2,218#	42,258 ± 4,138 #	30,489 ± 2,257

Platformun Daha Önce Bulunduğu Alandan Geçiş Sıklığı

Bellek testi sonuçlarına göre sıçanların, platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklığı bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklılıklar gözlenmiştir (Şekil-11) (Tablo-3). SF uyku yoksunluğu grubunda (Grup VI) bulunan sıçanlar, SF kafes kontrol grubundaki (Grup I) sıçanlar ile karşılaştırıldığında platformun daha önce bulunduğu alandan daha az geçmiştir ($p < 0.01$). Benzer şekilde SF uyku yoksunluğu grubundaki (Grup VI) sıçanlar, SF ortam kontrol grubundaki (Grup V) sıçanlara oranla platformun daha önce bulunduğu alandan daha az geçmiştir ($p < 0.001$). SF ortam kontrol grubu (Grup V) ile SF kafes kontrol grubu (Grup I) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Üridin ortam kontrol grubu (Grup III) ve SF ortam kontrol grubu (Grup V) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde üridin kafes kontrol grubundaki (Grup II) sıçanlar SF kafes kontrol grubundaki (Grup I) sıçanlar ile karşılaştırıldığında platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Üridin ortam kontrol grubundaki (Grup III) sıçanların platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklığının, üridin kafes kontrol grubundaki (Grup II) sıçanlara oranla daha fazla olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Üridin uyku yoksunluğu grubundaki (Grup IV) sıçanlar ile SF uyku yoksunluğu grubundaki (Grup VI) sıçanlar geçiş sıklığı bakımından karşılaştırıldığında, üridin verilen sıçanların platformun daha önce bulunduğu alandan daha sık geçtiği gözlenmiştir ($p < 0.05$). Üridin uyku yoksunluğu grubu (Grup IV) ile üridin kafes kontrol grubu (Grup II) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklığı değerlendirildiğinde; selektif REM uyku yoksunluğu oluşturulan ve SF uygulanan sıçanların bu alandan daha az geçtiği görülmektedir. Üridin uygulanan gruplardan özellikle selektif REM uyku yoksunluğu oluşturulan grubun SF grubuna oranla bu alandan daha fazla geçmesi kullanmış olduğumuz üridin dozunun bellek üzerine etkisini göstermektedir.



Şekil 11: Bellek testinde (5. gün) platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklığı (ortalama değer+ standart hata).

- * $p < 0.05$ üridin ortam kontrol grubuna (Grup III) göre,
- ** $p < 0.01$ SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre,
- *** $p < 0.001$ SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre,
- # $p < 0.05$ SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre

Tablo 3: Sıçanların platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklıkları (ortalama değer+ standart hata).

- * $p < 0.05$ üridin ortam kontrol grubuna (Grup III) göre,
- ** $p < 0.01$ SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre,
- *** $p < 0.001$ SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre,
- # $p < 0.05$ SF uyku yoksunluğu grubuna (Grup VI) göre.

Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	Grup V	Grup VI
4,75 ± 0,526 **	4,5 ± 0,563 *	6,429 ± 0,369	4,455 ± 0,578 *,#	5,667 ± 0,645 ***	2,75 ± 0,25

TARTIŞMA ve SONUÇ

Öğrenme, bellek ve uyku birbiriyle ilgili olduğu düşünülen süreçlerdir. Uykunun evrelerinden biri olan REM uykusu sırasında uzun süreli potansiyelizasyonun arttığı, korteksten hipokampusa bilgi aktarımı olduğu, bu hipokampokortikal aktarımın da hipokampal bağımlı belleğin kortekste kodlanmasını ve konsolidasyonunu sağladığı düşünülmektedir (59-61). İnsanlarda ve kemirgenlerde yapılan uyku çalışmalarında uyku yoksunluğunun dikkat içerikli çeşitli fonksiyonları, çalışan belleği ve yüksek bilişsel yetenekleri etkilediği ve öğrenilen bilgilerin geri çağırılmasını azalttığı gösterilmiştir (58, 62, 63).

Morris su tankı testi (64) yaklaşık 30 yıl önce keşfedilmiş ve sonrasında birçok nörofizyoloji laboratuvarında yüksek güvenilirliği nedeni ile sıklıkla kullanılan öğrenme bellek testi haline gelmiştir. Morris su tankı testi hipokampal bağımlı spasyal öğrenme ve belleğin ölçülmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (65).

Üridin, kan dolaşımında ve dokularda serbest olarak veya fosfat bağlı nükleotid formunda bulunmaktadır (35). Yapılan çalışmalar neticesinde dışarıdan verilen üridin'in sinir sistemi üzerinde bazı etkileri olduğu ortaya konmuştur. Oral olarak alınan üridin'in, radyal dört kollu labirent testi, T labirent testi ve Y labirent testleri gibi öğrenme ve bellek parametrelerini ölçen testlerin skorlarını arttırdığı bilinmektedir. Aynı çalışmada üridin diyeti uygulanan hayvanlarda membran fosfatid seviyelerinin arttığı ve bu artışın da kognitif fonksiyonlara katkı sağladığı sonucuna ulaşılmıştır (66). Benzer şekilde başka bir çalışmada bir üridin kaynağı olan üridin-5-monofosfat'ın (UMP) oral yolla verilmesini takiben beyinde fosfolipid sentezinin hız kısıtlayıcı basamağında ortaya çıkan CDP-kolin düzeylerini arttırdığı ortaya konmuştur (67). CDP- kolin asetilkolin sentezinde prokürsör olarak görev almaktadır ve hücre zarının temel yapı taşı olan bazı fosfolipidlerin sentezinde öncül madde olarak işlev görmektedir (68). Bu bileşenlerin hemen hemen hepsi hipokampal bağımlı bellek oluşumunda rol almaktadır (69). Bu bulgular üridin içeren deneysel tedavilerin, öğrenme ve bellek fonksiyonlarını ve beynin sinaptik yapısını arttırdığına dair kanıtlar sunmaktadır. Literatürde üridin'in uyku mekanizması üzerine olan etkilerine ait bir çalışmada üridin'in uyku kalitesini ve miktarını değiştirmeksizin, frekansını arttırdığına dair bulgular ortaya konmuştur (70).

Bizim çalışmamızda, sıçanlarda flower pot tekniği ile selektif REM uyku yoksunluğu oluşturuldu ve intraperitoneal olarak verilen üridin'in öğrenme ve bellek parametreleri üzerine olan etkileri araştırıldı. Dört gün süreyle platform varlığında yüzdürülen sıçanların öğrenme fonksiyonları ve 5. gün platform havuzdan çıkarılarak spasyal bellek fonksiyonları değerlendirildi.

Öğrenme parametresini ölçmek için kullandığımız sıçanların platformu bulma süreleri değerlendirildiğinde, bütün gruplardaki sıçanların platformun yerini giderek daha kısa sürede buldukları gözlemlenmiştir. Ayrıca grupların öğrenme süreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Uyku yoksunluğunun öğrenme üzerine olan etkilerine dair farklı çalışmalar mevcuttur. Greenberg ve Pearlman (71) 1974 yılında yayınlamış oldukları makalede REM uyku yoksunluğunun öğrenme üzerine olumsuz etkilerine değinmişlerdir. Smith 1985 (3) ve 1995 (4) yıllarında yayınladığı makaleler ile REM uykusunun öğrenmedeki kritik rolüne değinirken REM uyku yoksunluğunun öğrenme üzerinde olumsuz etkileri olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Stickgold ve arkadaşları (72) REM uykusunun öğrenmeyi olumsuz etkilediğini vurgulamışlardır. Bu yayınların aksine Chernik (73) 1972 yılında yayınladığı makalede REM uyku yoksunluğunun öğrenme üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını belirtmiştir. Horne ve McGrath (74) de REM uyku yoksunluğunun öğrenme üzerine etki bir etkisi olmadığını vurgulamışlardır. Çalışmamızda da selektif REM uyku yoksunluğunun öğrenme üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını gösteren sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Bellek parametreleri olarak sıçanların platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklıkları ve hedef kadranda geçirdikleri süreler incelenmiştir. Bellek bozukluğu olan hayvanların platformun yerini hatırlayamadıkları için platformun daha önce bulunduğu alandan daha az geçirmeleri ve hedef kadranda daha az süre geçirmeleri beklenmektedir (58, 75). Çalışmamızda da SF uyku yoksunluğu grubundaki (Grup VI) sıçanların platformun daha önce bulunduğu alandan daha az geçmeleri ve hedef kadranda daha kısa süre kalmaları selektif REM uyku yoksunluğunun bellek parametresi üzerine negatif etki ettiğini destekler niteliktedir. Çalışmamızın sonuçları Youngblood ve arkadaşlarının (58) 1996 yılında yapmış oldukları çalışma ve Walsh ve arkadaşlarının (76) 2011 yılında yapmış oldukları çalışma ile paralel niteliktedir.

Çalışmamızda üridin uyku yoksunluğu (Grup IV) ve SF uyku yoksunluğu (Grup VI) grubu arasında platformu geçiş sıklığı bakımından anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca bu gruplar arasında hedef kadranda geçirilen süre bakımından da anlamlı fark saptanmıştır. Üridin ve SF uygulanan gruplar arasında anlamlı farkın oluşması, selektif REM uyku yoksunluğunun neden olduğu bellek bozulmalarına kullanmış olduğumuz üridin dozunun olumlu yönde etkisini göstermektedir. Fakat kafes kontrol grubundaki ve ortam kontrol grubundaki üridin ve SF uygulanan sıçanlar arasında anlamlı farkların oluşmaması üridin'in selektif REM uyku yoksunluğu olmayan sıçanların bellek performansı üzerine bizim kullandığımız dozda etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Üridin ortam kontrol grubundaki (Grup III) sıçanların üridin kafes kontrol grubundaki (Grup II) sıçanlara göre platformun daha önce bulunduğu alandan daha sık geçtiği saptanmıştır. Bu bulgu diğer bulgulardan farklılık arz etmektedir. Bunun sebebinin minimal düzeyde de olsa stres faktörü olduğu düşünülebilir. Stresin bellek üzerine olumsuz etkileri olduğunu bildiren yayınların yanı sıra bazı yayınlar da bunun aksini savunmaktadır (74, 75). Geçici ve hafif strese maruz kalmanın duygusal deneyimleri arttırarak belleği arttırdığı saptanmıştır (75). Ancak kronik ve şiddetli stresin hipokampus bağımlı bellek üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (77). Bu sonuçlar stres faktörünün yoğunluğuna, frekansına ve süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (78). Çoğunlukla REM uyku yoksunluğu çalışmalarında bizim de çalışmamızda kullandığımız flower pot tekniğinden yararlanılmaktadır. Bu teknikte sıçanlar etrafı su ile çevrili küçük bir platform üzerine yerleştirilmektedir. Bu şekilde sıçanlar uyku yoksunluğuna maruz kalırken aynı zamanda sosyal izolasyon ve immobilizasyon stresine de maruz kalmaktadır (79).

Çalışmamızın sonuçları; selektif REM uyku yoksunluğunun bellek performansını azalttığı, öğrenme parametresi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı yönünde daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Pirimidin nükleozidi olan üridin'in sıçanlarda oluşturduğumuz toplam 4 günlük REM uyku yoksunluğunun neden olduğu bellek bozulmalarının engellediği düşünülmektedir. Üridin'in bozulan bellek parametreleri, sinaptik plastisite ve uzun süreli potansiyelizasyon üzerine iyileştirici yönde etkilerini ortaya koyan birçok çalışma mevcut iken, selektif REM uyku yoksunluğuna bağlı bozulan bellek fonksiyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu nedenle Üridin'in selektif REM uyku yoksunluğu sonucu oluşan bellek bozukluğunu iyileştirici rolünün hangi mekanizmalar üzerinden olduğu henüz bilinmemektedir. Bu çalışmamızdan elde bulgular ve devamında yapılacak çalışmalardan elde edilecek bulgular, üridin tedavisinin selektif REM uyku yoksunluğunun neden olduğu bellekteki hasarı azaltmadaki muhtemel rolüne ışık tutar nitelikte olacaktır.

KAYNAKLAR

1. FISHBEIN W, GUTWEIN BW. Paradoxical sleep and memory storage processes. *Behav Biol*, 19: 425–64, 1977.
2. PEARLMAN C. REM sleep and information processing: evidence from animal studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 3: 57–68, 1979.
3. SMITH C. Sleep states and learning: a review of the animal literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 9: 157–68, 1985.
4. SMITH C. Sleep states and memory processes. *Behavioral Brain Research*, 69: 137-145, 1995.
5. ABEL T, HAVEKES R, SALETIN JM, WALKER MP. Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Current Biology*, 23: 774-788, 2013.
6. PEIGNEUX P, LAUREYS S, DELBEUCK X, MAQUET P. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *NeuroReport*, 12: 111-122, 2001.
7. RECHTSCHAFFEN A, BERGMANN BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*, 24: 18-24, 2002.
8. SIEGEL JM. Do all animals sleep? *Neurosci*, 31: 208-213, 2008.
9. RECHTSCHAFFEN A, KALES A. A manual of standardized Terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects, 3rd edition, Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, Los Angeles, page 1-13, 1968.
10. KRYGER MH, ROTH T, DEMENT WC. Principles and practice of sleep medicine, Saunders Company, Philadelphia, page 1-11, 2002.
11. NORMAN WM, HAYWARD LF. The neurobiology of sleep. Editörler: CARNEY PR, BERRY RB, GEYER JD, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, page 38-55, 2005.
12. ROSENTHAL MS. Physiology and neurochemistry of sleep. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 62: 204-208, 1998.
13. BENINGTON JH, FRANK MG. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Progress in Neurobiology*, 69: 71-101, 2003.
14. SAPER CB, SCAMMELL TE, LU J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437: 1257-1263, 2005.
15. BORBELY AA, TOBLER I. Editör: MCGINTY DJ. *Brain Mechanisms of Sleep*, Raven Press, NY, sayfa 35–44, 1985.
16. ACHERMANN P, BORBELY AA. Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci*, 8: 683–693, 2003.
17. MOORE RY, EICHLER VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*, 42: 201–206, 1972.
18. TAHARA Y, SHIBATA S. Chrono-biology, chrono-pharmacology, and chrono-nutrition. *Journal of Pharmacological Sciences*, 124: 320-335, 2014.
19. ROENNEBERGA T, KUEHNLEA T, JUDAA M, KANTERMANN T, ALLEBRANDTA K, GORDIJNB M, MERROWA M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*, 11: 429–438, 2007.
20. CAJOCHEN C, KRAUCHI K, WIRZ-JUSTICE A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *Journal of Neuroendocrinology*, 15: 432–437, 2003.
21. KRAUCHI K, CAJOCHEN C, WERTH E, WIRZ-JUSTICE A. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *American Journal of*

- Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 278: 741–748, 2000.
22. BORN J, KERN W, BIEBER K, FEHM-WOLFSDORF G, SCHIEBE M, FEHM HL. Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biological Psychiatry*, 21(14): 1415-1424, 1986.
 23. MORUZZI G, MAGOUN HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1: 455-73, 1949.
 24. LIN JS, ANACLET C. The waking brain: an update. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68: 2499-2512, 2011.
 25. SAPER CB, CHOU TC, SCAMMELL TE. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*, 24: 726-731, 2001.
 26. SCHWARTZ JRL, ROTH T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: Basic science and clinical implications. *Current Neuropharmacology*, 6: 367-378, 2008.
 27. JOUVET M. Recherches sur le structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Archives Italiennes de Biologie*, 100: 125-206, 1962.
 28. MCCARLEY RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Medicine*, 8: 302-330, 2007.
 29. SHERIN JE, SHIROMANI PJ, MCCARLEY RW, SAPER CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, 271: 216-219, 1996.
 30. GAUS SE, STRECKER RE, TATE BA, PARKER RA, SAPER CB. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience*, 115: 285-294, 2002.
 31. GALLOPIN T, FORT P, EGGERMANN E, CAULI B, LUPPI PH, ROSSIER J, AUDINAT E, MUHLETHALER M, SERAFIN M. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*, 404: 992-995, 2000.
 32. BASHEER R, STRECKER RE, THAKKAR MM, MCCARLEY RW. Adenosine and sleep–wake regulation. *Progress in Neurobiology*, 73: 379–396, 2004.
 33. JOULE JA, SMITH GF. *Heterocyclic chemistry*, Van Nostrand Reinhold, California Üniversitesi, page 120-128, 1972.
 34. WURTMAN RJ, REGAN M, ULUS I, YU L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem Pharmacol*, 60(7): 989-92, 2000.
 35. CANSEV M. Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization. *Brain Research Reviews*, 52 (2): 389-397, 2006.
 36. GIBELLINI F, SMITH TK. The Kennedy pathway-de novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *IUBMB Life*, 62(6): 414–428, 2010.
 37. KENNEDY EP, WEISS SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J Biol Chem*, 222: 193-214, 1956.
 38. ABBRACCHIO MP, BURNSTOCK G, BOEYNAEMS JM, BARNARD EA, BOYER JL, KENNEDY C, KNIGHT GE, FUMAGALLI M, GACHET C, JACOBSON KA, WEISMAN GA. International union of pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev*, 58(3): 281-341, 2006.
 39. CANSEV M. Involvement of uridine-nucleotide-stimulated P2Y receptors in neuronal growth and function. *Centr. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 7: 223-229, 2007.

40. MCGAUGH JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153(3742): 1351-1358, 1966.
41. DEUTSCH D, DEUTSCH JA. Short-term memory, Academic Press, New York, London, page 76-104, 1975.
42. EHRLICH YH. Molecular and cellular mechanisms of neuronal plasticity, Plenum Press, New York, 1998.
43. WALKER MP, STICKGOLD R. Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44: 121-133, 2004.
44. EICHENBAUM H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1: 41-50, 2000.
45. TULVING E. How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40: 385-398, 1985.
46. RASCH B, BORN J. About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93: 681-766, 2013.
47. BARRETT KE, BARMAN SM, BOITANO S, BROOKS HL. Ganong's review of medical physiology, McGraw-Hill, USA, page 290-299, 2011.
48. STICKGOLD R, WALKER MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Medicine*, 8: 331-343, 2007.
49. MCGAUGH JL. Memory-a century of consolidation. *Science*, 287: 248-251, 2000.
50. MASSEY PV, BASHIR ZI. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *TRENDS in Neurosciences*, 30(4): 176-184, 2007.
51. KANDEL ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294: 1030-1038, 2001.
52. KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM. Principles of neural sciences, 4th edition, McGraw-Hill, 2000.
53. BORMANN J. The 'ABC' of GABA receptors. *TiPS*, 21: 16-19, 2000.
54. MOHLER H. Role of GABA_A receptors in cognition. *Biochemical Society Transactions*, 37: 1328-1333, 2009.
55. HASSELMO ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6): 710-715, 2006.
56. KOPF SR, MELANI A, PEDATA F, PEPEU G. Adenosine and memory storage: effect of A₁ and A₂ receptor antagonists. *Psychopharmacology*, 146: 214-219, 1999.
57. WATSON CJ, BAGHDOYAN HA, LYDIC R. Neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Sleep Medicine Clinics*, 5(4): 513-528, 2010.
58. YOUNGBLOOD BD, ZHOU J, SMAGIN GN, RYAN DH, HARRIS RBS. Sleep deprivation by the "flower pot" technique and spatial reference memory. *Physiology and Behavior*, 61: 249-256, 1997.
59. MARSHALL L, BORN J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 11(10): 442-450.
60. SIEGEL JM. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 294(5544): 1058-1063, 2001.
61. STICKGOLD R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437: 1272-1278, 2005.
62. GOEL N, RAO H, DURMER JS, DINGES DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*, 29: 320-339, 2009.
63. HAVEKES R, VECSEY CG, ABEL T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity. *Cell Signal*, 24: 1251-1260, 2012.

64. MORRIS RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv*, 12: 239–260, 1981.
65. VORHEES CV, WILLIAMS MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*, 1(2): 848–858, 2006.
66. HOLGUIN S, MARTINEZ J, CHOW C, WURTMAN R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *The FASEB Journal*, 22: 1-9, 2008.
67. CANSEV M, WATKINS CJ, VAN DER BEEK EM, WURTMAN RJ. Oral Uridine 5-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. *Brain Res*, 1058: 101–108, 2005.
68. ULUS İH, CANSEV M. Kolin'in merkezi ve periferik kolinerjik nöronlarda ve kolinerjik iletimdeki işlevi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2): 68-80, 2010.
69. TEATHER LA, WURTMAN RJ. Chronic administration of UMP ameliorates the impairment of hippocampal-dependent memory in impoverished rats. *The Journal of Nutrition*, 136: 2834-2837, 2006.
70. KIMURA T, HO IK, YAMAMOTO I. Uridine receptor: Discovery and its involvement in sleep mechanism. *Sleep*, 24(3): 251-260, 2001.
71. GREENBERG R, PEARLMAN C. Cutting the REM nerve: an approach to the adaptive role of REM sleep. *Perspect Biol Med*, 17(4): 513-21, 1974.
72. STICKGOLD R, HOBSON JA, FOSSE R, FOSSE M. Sleep, learning and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, 294: 1052–1057, 2001.
73. CHERNIK DA. Effect of rem sleep deprivation on learning and recall by humans. *Perceptual and Motor Skills*, 34: 283-294, 1972.
74. HORNE JA, MCGRATH MJ. The consolidation hypothesis for REM sleep function: stress and other confounding factors-a review. *Biol Psychol*, 18(3): 165-84, 1984.
75. MORRIS R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, 11: 47-60, 1984.
76. WALSH CM, BOOTH V, POE GR. Spatial and reversal learning in the Morris water maze are largely resistant to six hours of REM sleep deprivation following training. *Learning & Memory*, 18: 422 –434, 2011.
77. MCDERMOTT CM, LAHOSTE GJ, CHEN C, MUSTO A, BAZAN NG, MAGEE JC. Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *The Journal of Neuroscience*, 23(29): 9687-9695, 2003.
78. GRONLI J, SOULE J, BRAMHAM CR. Sleep and protein synthesis-dependent synaptic plasticity: impacts of sleep loss and stress. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7(224): 1-18, 2013.
79. SILVA RH, CHEHIN AB, KAMEDA SR, TAKATSU-COLEMAN AL, ABILIO VC, TUFİK S, FRUSSA-FILHO R. Effects of pre- or post-training paradoxical sleep deprivation on two animal models of learning and memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82: 90-98, 2004.

TEŞEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK hocama; bu tez konusunu bana öneren, her açıdan yol gösteren ve desteğini esirgemeyen DanıŐmanlarım sayın hocam Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ' ye ve Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Güldal SÜYEN hocama, çalışmanın her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Mehmet CANSEV hocama, Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve çalışanlarına, Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin tüm çalışanlarına teŐekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

14 Eylül 1990 tarihinde Bursa' da doğdu. Bursa Merinos İlköğretim okulunda ilk ve orta öğrenimini tamamladı. Bursa Malcılar Süper Lisesi'nde lise öğrenimini tamamladıktan sonra 2008 yılında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü kazandı. 2010 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne yatay geçiş yaptı. 2012 yılında mezun olduktan sonra aynı üniversitenin Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2014 yılında aynı anabilim dalına Araştırma Görevlisi olarak atandı, halen bu görevine devam etmektedir.