



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**REM UYKU YOKSUNLUĞU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA  
ÜRİDİN TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR MEDIATÖRLER  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Büşra ESMERCE**

**(DOKTORA TEZİ)**

**BURSA-2022**

Büşra ESMERCE

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2022



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**REM UYKU YOKSUNLUĞU OLUŞTURULAN SIÇANLARDA  
ÜRİDİN TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR MEDIATÖRLER  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Büşra ESMERCE**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ**

**119S887-TÜBİTAK**

**BURSA-2022**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Doktora tezi olarak sunduğum “REM Uyku Yoksunluğu Oluşturulan Sıçanlarda Üridin Tedavisinin İnflamatuar Mediatörler Üzerine Etkisi” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Büşra ESMERCE  
28.12.2022**

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

06/12/2022

**Adı Soyadı:** Büşra ESMERCE

**Anabilim Dalı:** Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

**Tez Konusu:** REM Uyku Yoksunluğu Oluşturulan Sıçanlarda Üridin Tedavisinin İnflamatuar Mediatorler Üzerine Etkisi

<b><u>ÖZELLİKLER</u></b>	<b><u>UYGUNDUR</u></b>	<b><u>UYGUN DEĞİLDİR</u></b>	<b><u>ACIKLAMA</u></b>
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

<b>Dış Kapak</b>	
<b>İç Kapak</b>	
<b>ETİK BEYAN</b> .....	<b>II</b>
<b>KABUL ONAY SAYFASI</b> .....	<b>III</b>
<b>TEZ KONTROL BEYAN FORMU</b> .....	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>V</b>
<b>TÜRKÇE ÖZET</b> .....	<b>XI</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Uykuya Genel Bakış .....	3
2.2. Bir Döngü Halinde Uyku ve Uyanıklık.....	4
2.2.1. Uyanıklık.....	5
2.2.2. Uyku .....	6
2.2.2.1. NREM Uykusu.....	6
2.2.2.2. REM Uykusu.....	7
2.2.3. Uyku-Uyanıklık Döngüsünün Düzenlenmesi .....	8
2.2.3.1. Uyku-Uyanıklık Döngüsünün Düzenlenmesinde Homeostatik Mekanizma ..	8
2.2.3.2. Uyku-Uyanıklık Döngüsünün Düzenlenmesinde Sirkadiyen Ritim .....	8
2.3. Uyku Yoksunluğu ve Deneysel Uyku Yoksunluğu Modelleri.....	9
2.3.1. Total Uyku Yoksunluğu Modelleri .....	10
2.3.1.1. Araştırmacının Takibini Gerektiren Modeller.....	10
2.3.1.1.1. Nazik Dokunma ve Kafese Tıkkatma Modelleri .....	10
2.3.1.1.2. Yeni Obje Sunma Modeli.....	11
2.3.1.2. Araştırmacının Takibini Gerektirmeyen Modeller.....	11
2.3.1.2.1. Koşu Bandı Modeli .....	11
2.3.1.2.2. Su Üstünde Disk Modeli .....	11
2.3.2. Kısmi Uyku Yoksunluğu Modelleri .....	12
2.3.2.1. Araştırmacının Takibini Gerektirmeyen Modeller.....	12
2.3.2.1.1. Flowerpot Modeli.....	12
2.3.2.1.2. Modifiye Çoklu Platform Modeli.....	12
2.4. Öğrenme ve Bellek.....	13
2.4.1. Deklaratif Bellek .....	13
2.4.2. Nondeklaratif Bellek .....	14
2.4.3. Belleğin Aşamaları.....	15
2.4.4. Sinaptik Plastisite .....	16
2.4.5. Hipokampusun Öğrenme-Bellekteki Rolü .....	17
2.4.6. Öğrenme ve Belleğin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi .....	19
2.4.6.1. Radyal Labirent Testi .....	19
2.4.6.2. Morris Su Tankı Testi .....	19
2.4.6.3. T Labirent Testi.....	20
2.4.6.4. Delikli Levha Testi.....	21

2.4.7. Uyku, Uyku Yoksunluğu ve Öğrenme-Bellek .....	21
2.5. Sitokinler .....	23
2.5.1. İnterlökin-1 $\beta$ .....	25
2.5.2. İnterlökin-2.....	26
2.5.3. İnterlökin-3.....	26
2.5.4. İnterlökin-4.....	26
2.5.5. İnterlökin-5.....	27
2.5.6. İnterlökin-6.....	27
2.5.7. İnterlökin-7.....	27
2.5.8. İnterlökin-10.....	28
2.5.9. İnterlökin-11.....	28
2.5.10. İnterlökin-17A.....	28
2.5.11. İnterferon- $\gamma$ .....	29
2.5.12. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ .....	29
2.5.13. Transforme Edici Büyüme Faktörü- $\beta$ .....	29
2.5.14. Mikroglialar.....	30
2.5.15. Sitokinlerin Uyku Yoksunluğu ve Öğrenme-Bellek ile İlişkisi .....	30
2.6. Stres.....	33
2.6.1. Açık Alan Testi .....	36
2.6.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi .....	37
2.6.3. Aydınlik-Karanlık Kutusu Testi.....	37
2.7. Üridin .....	38
2.7.1. Üridin Sentezi, Metabolizması ve Vücuttaki Dağılımı .....	38
2.7.2. Üridin ve Metabolitlerinin Fizyolojik Süreçlerdeki Rolü .....	40
2.7.2.1. Glikojen Sentezi .....	40
2.7.2.2. Protein Glikolizasyonu.....	40
2.7.2.3. Fosfolipid Sentezi.....	41
2.7.3. Üridin ve Metabolitlerinin Terapötik Etkileri .....	42
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>45</b>
3.1. Deney Hayvanları.....	45
3.2. Deney Grupları.....	45
3.3. İlaç Dozu .....	50
3.4. REM Uyku Yoksunluğu Prosedürü .....	50
3.5. Morris Su Tankı Testi .....	52
3.6. Açık Alan Testi .....	54
3.7. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi .....	54
3.8. Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) Testi .....	55
3.9. Gerçek Zamanlın Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) Analizleri .....	56
3.9.1. DNA ve RNA izolasyonu.....	56
3.9.2. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi .....	56
3.9.3. Primer seçimi ve optimizasyonu .....	57
3.9.4. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) .....	59
3.10. İstatistiksel Analiz .....	61
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>62</b>
4.1. A Grubunun Morris Su Tankı Testi Öğrenme Fazı Sonuçları .....	62
4.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	62
4.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	62

4.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması .....	62
4.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	63
4.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	63
4.2. A Grubunun Morris Su Tankı Testi Bellek Fazı Sonuçları.....	64
4.2.1. Platformun Bulunduğu Kadrandaki Geçirilen Süre .....	64
4.2.2. Platformun Bulunduğu Alana İlk Ulaşma Süresi.....	65
4.2.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	65
4.2.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	65
4.2.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	65
4.2.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	65
4.2.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	66
4.2.3. Platformun Bulunduğu Alandan Geçiş Sıklığı.....	66
4.3. A Grubunun ELISA Testi Sonuçları .....	68
4.3.1. Kortikosteron Miktarı.....	68
4.3.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	68
4.3.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	68
4.3.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	68
4.3.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	68
4.3.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	68
4.3.2. İnterlökin-1 $\beta$ Miktarı.....	69
4.3.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	69
4.3.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	69
4.3.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	70
4.3.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	70
4.3.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	70
4.3.3. İnterlökin-6 Miktarı.....	70
4.3.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	70
4.3.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	71
4.3.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	71
4.3.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	71
4.3.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	71
4.3.4. İnterlökin-17A Miktarı.....	72
4.3.4.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	72
4.3.4.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	72
4.3.4.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	73
4.3.4.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	73
4.3.4.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	73
4.3.5. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ Miktarı .....	73
4.3.5.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	73
4.3.5.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	74
4.3.5.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	74
4.3.5.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	74
4.3.5.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	74
4.3.6. İnterlökin-4 Miktarı.....	75
4.3.6.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	75
4.3.6.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	75
4.3.6.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	76
4.3.6.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	76

4.3.6.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	76
4.3.7. İnterlökin-10 Miktarı.....	77
4.3.7.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	77
4.3.7.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	77
4.3.7.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması .....	77
4.3.7.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	77
4.3.7.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	77
4.4. A Grubunun RT-PCR Sonuçları .....	80
4.4.1. IL-1 $\beta$ mRNA Ekspresyonu Sonuçları .....	80
4.4.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	80
4.4.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	80
4.4.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması .....	80
4.4.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	80
4.4.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	80
4.4.2. IL-6 mRNA Ekspresyonu Sonuçları .....	81
4.4.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	81
4.4.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	81
4.4.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması .....	82
4.4.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	82
4.4.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	82
4.4.3. IL-17A mRNA Ekspresyonu Sonuçları .....	83
4.4.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	83
4.4.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	83
4.4.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması .....	83
4.4.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	83
4.4.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	83
4.4.4. TNF- $\alpha$ mRNA Ekspresyonu Sonuçları .....	84
4.4.4.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	84
4.4.4.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	84
4.4.4.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması .....	85
4.4.4.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	85
4.4.4.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	85
4.4.5. IL-4 mRNA Ekspresyonu Sonuçları .....	86
4.4.5.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	86
4.4.5.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	86
4.4.5.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması .....	86
4.4.5.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	86
4.4.5.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	86
4.5. B Grubunun Açık Alan Testi Sonuçları .....	87
4.5.1. Merkez Alanda Geçirilen Toplam Süre .....	87
4.5.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	87
4.5.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	87
4.5.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması .....	87
4.5.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	88
4.5.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	88
4.5.2. Toplam Kare Sayısı .....	88
4.5.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	88
4.5.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	89



4.5.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	89
4.5.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	89
4.5.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması.....	89
4.5.3. Şahlanma Sayısı.....	90
4.5.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması.....	90
4.5.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması.....	90
4.5.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	91
4.5.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	91
4.5.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması.....	91
4.6. B Grubunun Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Sonuçları.....	92
4.6.1. Açık Kollarda Geçirilen Toplam Süre.....	92
4.6.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması.....	92
4.6.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması.....	92
4.6.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	93
4.6.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	93
4.6.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması.....	93
4.6.2. Kapalı Kollarda Geçirilen Toplam Süre.....	94
4.6.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması.....	94
4.6.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması.....	94
4.6.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	94
4.6.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	94
4.6.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması.....	94
4.6.3. Anksiyete Skoru.....	95
4.6.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması.....	95
4.6.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması.....	95
4.6.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	96
4.6.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	96
4.6.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması.....	96
4.7. C Grubundaki Hayvanların Açık Alan Testi Sonuçları.....	97
4.7.1. Merkez Alanda Geçirilen Toplam Süre.....	97
4.7.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması.....	97
4.7.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması.....	97
4.7.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	98
4.7.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	98
4.7.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması.....	98
4.7.2. Toplam Kare Sayısı.....	99
4.7.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması.....	99
4.7.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması.....	99
4.7.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	99
4.7.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	99
4.7.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması.....	99
4.7.3. Şahlanma Sayısı.....	100
4.8. C Grubunun Yükseltilmiş Artı Labirent Testi sonuçları.....	102
4.8.1. Açık Kollarda Geçirilen Toplam Süre.....	102
4.8.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması.....	102
4.8.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması.....	102
4.8.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	102
4.8.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	102

4.8.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	102
4.8.2. Kapalı Kollarda Geçirilen Toplam Süre .....	103
4.8.3. Anksiyete Skoru .....	104
4.8.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması .....	104
4.8.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması .....	104
4.8.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması.....	104
4.8.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması .....	105
4.8.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması .....	105
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>107</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>145</b>
<b>7. SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>181</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>182</b>
<b>9. TEŞEKKÜR .....</b>	<b>184</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>185</b>

## TÜRKÇE ÖZET

Uyku yoksunluğu öğrenme-belleği bozmakta; strese, inflamasyona ve davranış değişikliklerine neden olmaktadır. Bu çalışmada, üridinin REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda öğrenme-bellek, sitokinler ve anksiyete üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Yetişkin erkek Wistar albino sıçanlar (n=150) A, B ve C gruplarına ayrılmıştır. REM uyku yoksunluğu oluşturmak için modifiye edilmiş çoklu platform yönteminden yararlanılmıştır. Tüm sıçanlar takip edildikleri kafeslere ve üridin (1mmol/kg, i.p.)-salin (1ml/kg, i.p.) enjeksiyonuna göre 6 alt gruba ayrılmıştır. A ve B grubundaki sıçanlar 96 saat, C grubundaki sıçanlar 24 saat boyunca uygun kafeslerde takip edilmiştir. A ve B gruplarına 4 gün günde iki, 5. gün bir defa; C grubuna birinci gün günde 2, 2. gün bir defa enjeksiyon yapılmıştır. A grubunda öğrenme-bellek performansı Morris su tankı testi ile, B ve C gruplarında anksiyete durumu ve lokomotor aktivite açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testleri ile analiz edilmiştir. Testlerin ardından A grubundaki sıçanlardan elde edilen serum örneklerinde kortikosteron; hipokampus homojenatlarında sitokin seviyeleri ELISA ve RT-PCR yöntemleri ile ölçülmüştür.

Çalışmamızda REM uyku yoksunluğunun öğrenmeyi bozduğu ve üridin uygulamasının bozulan öğrenme parametreleri üzerine olumlu etki ettiği gösterilmiştir. REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda kortikosteron seviyelerinin arttığı ancak üridinin bu artış üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanların hipokampus homojenatlarında IL-1 $\beta$ , IL-4 ve IL-6 sitokinlerinin mRNA ekspresyonları ile birlikte IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 ve TNF- $\alpha$  sitokin seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Üridinin REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonlarını azalttığı gözlenmiştir. Yirmi dört ve 96 saatlik REM uyku yoksunluğu sonucunda lokomotor ve keşfetme davranışlarının arttığı tespit edilmiştir. Üridinin bu davranışlar üzerine olumlu etki ettiği gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** REM uyku yoksunluğu, üridin, öğrenme-bellek, sitokin, anksiyete

## İNGİLİZCE ÖZET

### THE EFFECT OF URIDINE ON INFLAMMATORY MEDIATORS IN REM SLEEP DEPRIVED RATS

Sleep deprivation impairs learning-memory and causes stress, inflammation and behavioral changes. In this study, effects of uridine on learning-memory, cytokines and anxiety in REM sleep deprived (REMSD) rats were investigated.

Adult male Wistar albino rats (n=150) were randomized to A, B and C groups. REMSD was induced by modified multiple platform method. Rats were divided into 6 subgroups according to cages they were placed and uridine (1 mmol/kg, i.p.)-saline (1ml/kg, i.p.) injections. Groups A and B were tracked for 96h and treated with uridine or saline twice for 4 days and once on the 5<sup>th</sup>day whereas C was tracked for 24h and treated twice on 1<sup>st</sup> and once on next day. Group A was tested on Morris water maze for learning-memory whereas B and C were tested on open field and elevated-plus maze for anxiety. Afterwards, corticosterone levels from serum and cytokine levels from hippocampi of group A were analyzed by ELISA and RT-PCR.

We conclude that REMSD in impairs learning and uridine treatment ameliorates this impairment. It has been observed that corticosterone levels increased in REMSD rats, whereas uridine had no effect. REMSD increased IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  cytokine levels as well as mRNA expressions of IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-6. mRNA expressions of IL-1 $\beta$  were decreased in REMSD rats by uridine treatment. It has been determined that locomotor and exploratory behaviors increase as a result of 24 and 96 hours of REMSD. It has been observed that uridine has a positive effect on these behaviors.

**Keywords:** REM sleep deprivation, uridine, learning-memory, cytokine, anxiety

## 1. GİRİŞ

Uyku dış uyaranlara verilen yanıtın azaldığı, beden ve zihnin sağlıklı bir şekilde çalışması için oldukça önemli olan doğal bir süreçtir. Çeşitli beyin bölgeleri tarafından kontrol edilen uyku, hızlı göz hareketleri (REM) ve non-REM (NREM) uykusu olarak iki bölümden oluşur. Hücresel düzeyden başlayarak organizmanın her seviyesinde gerçekleşen biyolojik olayların kontrol edilmesinde rol oynar (Pace-Schott, & Hobson, 2002). Her geçen gün daha fazla sayıda insan yoğun iş programı veya yaşam tarzı nedeni ile uyku yoksunluğuna maruz kalmaktadır (Brunborg ve ark., 2011). Uyku yoksunluğunun öğrenme-bellek (Alzoubi, Al-Jamal, & Mahasneh, 2020), dikkat (Alhola, & Polo-Kantola, 2007), zihinsel performans ve duygu durum üzerine (Killgore, 2010) olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir.

Öğrenme, edinilmiş bir bilgi neticesinde davranışlarımızda meydana gelen değişikliği, bellek ise edinilen bu bilginin depolanmasını ifade eder. Öğrenme ve bellek canlıların yaşamlarını sürdürebilmesi için önem arz eder. Deklaratif ve nondeklaratif olarak ikiye ayrılan bellek; kodlama, depolama, konsolidasyon ve geri çağırma süreçlerini içerir. Öğrenme ve bellek süreçlerinde beyinde özellikle hipokampus bölgesinin önemli olduğu, hipokampusta meydana gelecek bir hasarda öğrenme-bellek fonksiyonlarında bozukluklar meydana geldiği bilinmektedir (Kreutzmann, Havekes, Abel, & Meerlo, 2015). Öğrenmeyi takiben uyku miktarının artması (Lucero, 1970) çalışmaların, uykunun öğrenme-bellek süreçleri üzerindeki etkisinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. REM ve NREM uykuları farklı öğrenme-bellek türleri üzerinde etki ederler. NREM uykusunun deklaratif belleğin konsolidasyonu için önemli olduğu (Maquet, 2001), REM uykusunun ise nondeklaratif belleğin konsolidasyonunda önem arz ettiği bildirilmiştir (Stickgold, & Walker, 2007). Uykunun sinaptik plastisiteyi arttırdığı da gösterilmiştir (Walker, & Stickgold, 2006).

Merkezi sinir sisteminde oluşan nöroinflamasyon, inflamatuvar mediatörler aracılığı ile kontrol edilir. İnflamatuvar mediatörler içerisinde yer alan sitokinler pro-inflamatuvar veya anti-inflamatuvar olarak nöroinflamasyon sürecinde yer alırlar. REM

uyku yoksunluğu sonucunda interlökin 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (Voderholzer ve ark., 2012), IL-6 (Mills ve ark., 2007), IL-17A (van Leeuwen ve ark., 2009) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Frey, Fleshner, & Wright, 2007) miktarlarının arttığı, IL-4 (Wadhwa ve ark., 2018) ve IL-10 (Brianza-Padilla ve ark., 2018) miktarlarının ise azaldığı gösterilmiştir. REM uyku yoksunluğuna bağlı olarak değişen sitokin miktarlarının, öğrenme-bellek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir (Hurtado-Alvarado, Domínguez-Salazar, Pavon, Velázquez-Moctezuma, & Gómez-González, 2016).

Vücudun strese karşı gösterdiği yanıt anksiyete olarak tanımlanır. REM uyku yoksunluğu sonucunda kortikosteron miktarının arttığı (Gao, Akers, Roberts, & El-Mallakh, 2017), bu nedenle REM uyku yoksunluğunun anksiyeteye neden olabileceği gösterilmiştir (Neckelmann, Mykletun, & Dahl, 2007). Stresin hipokampus üzerinde olumsuz etki ederek öğrenme ve bellek fonksiyonlarını bozduğu saptanmıştır (Lucassen ve ark., 2015). Stresin ayrıca sitokin düzeylerini etkileyerek immun sistem üzerine de olumsuz etki ettiği bilinmektedir (Himmerich ve ark., 2013).

Üridin insanların vücudunda bulunan temel pirimidindir ve kan beyin bariyerini etkin bir şekilde geçerek fosfolipidlerin sentezini artırır (Cansev, 2006; Gibellini & Smith, 2010). Dışarıdan verilen üridinin IL-4 miktarını artırırken (Cicko ve ark., 2015) inflamasyona bağlı olarak artmış olan IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  miktarlarını azalttığı gösterilmiştir (Jeengar, Thummuri, Magnusson, Naidu, & Uppugunduri, 2017). Ayrıca üridin takviyesinin hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek fonksiyonlarını arttırdığı bilinmektedir (B. Ocalan, Cakir, Koc, Suyen, & Kahveci, 2019; Teather & Wurtman, 2006).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda REM uyku yoksunluğunun IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-4 ve IL-10 sitokinleri üzerine etkileri ve bu etkilerin öğrenme-bellek fonksiyonları ile ilişkisi araştırılmıştır. Üridinin REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda öğrenme-bellek parametreleri ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ayrıca REM uyku yoksunluğunun anksiyete parametreleri ve kortikosteron seviyeleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Üridinin REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda anksiyete parametreleri ve kortikosteron seviyeleri üzerindeki etkileri irdelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Uykuya Genel Bakış

Uyku, canlıların bedensel ve zihinsel sağlığı için gerekli olan fizyolojik bir süreçtir. Canlının istemli motor hareketler sergilediği ve çevreden gelen uyarılara yanıt verdiği davranışlar bütünü uyanıklık olarak tanımlanırken uykunun belirlenmesinde üç davranışsal kritere başvurulur: hareketsizlik, uyarılara karşı azalmış yanıt ve kolay geri döndürülebilirlik. İnsan hayatının büyük bir kısmını kapsayan uykunun bütün sistemler üzerinde çeşitli etkileri vardır. Uykunun gün boyu vücutta biriken toksinlerin vücuttan atılmasında (Hill, O'Connor, & Shirasu-Hiza, 2020), enerjinin korunmasında (Latifi, Adamantidis, Bassetti, & Schmidt, 2018) edinilen bilgilerin pekiştirilmesinde (Klinzing, Niethard, & Born, 2019) ve immün sisteminin korunmasında (Besedovsky, Lange, & Born, 2012) rol oynadığı bilinmektedir.

Memelilerde, kuşlarda ve sürüngenlerde uyku, REM ve NREM uykusu olmak üzere iki evreden oluşur. Uyanıklık, NREM ve REM uykusu dönemlerini birbirinden ayırt etmek için elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG) ve elektrookülografi (EOG) gibi çeşitli polisomnografik yöntemlerden yararlanır. Uyanıklık sırasında EEG kaydında yüksek frekanslı (40-300 Hz) ve düşük amplitüdümlü desenkronize dalgalar görülürken EMG ve EOG kayıtlarında değişen miktarlarda aktivite görülür. Uyanıklıktan uykuya geçiş süreci çoğunlukla NREM uykusu ile başlar. NREM uykusu 3 evreye ayrılır ve evreler ilerledikçe uykunun derinleştiği gözlenir (Şekil 1).

NREM uykusunun birinci evresinde EEG kaydında alfa dalgaları (8-13 Hz) ve teta dalgaları (4-7 Hz) yer alır ve tüm uykunun %3-8'ini kapsar. Bu evre uyanıklıktan uykuya geçiş evresi olarak da bilinir. NREM uykusunun ikinci evresinde EEG kaydında görülen uyku iğcikleri (11-16 Hz) ve keskin şekilli K kompleksleri, bu evrenin diğer evrelerden ayırt edilmesini sağlar. Tüm uykunun yaklaşık %45-55'i ikinci evrede geçer. Son evreye "yavaş dalga uykusu" adı verilir ve EEG kaydında

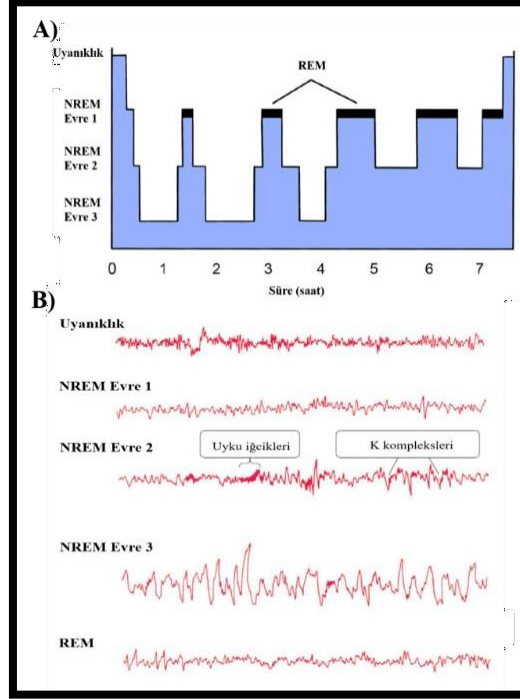
delta dalgaları (0-4 Hz) baskındır. Tüm uykunun %15-20'sini kapsayan bu evre uykunun en derin olduğu evre olarak nitelendirilir. NREM uykusunun bütününde EMG kaydında düşük kas aktivitesi gözlenirken, EOG kaydında gözlerde hareket algılanmaz ve bazal metabolizma hızında azalma görülür. Uyanıklık süresinin uzaması sonucunda NREM uykusu miktarının arttığı ve EEG kaydında daha yoğun oranda delta dalgaları gözleendiği bilinmektedir (Saper, Scammell, & Lu, 2005).

Tüm uykunun %20-25'ini oluşturan REM uykusu sırasındaki EEG kayıtları uyanıklık ile benzer şekilde desenkronize dalgalardan oluşur ve yüksek kortikal aktivite görülür. Ponto-genikulo-okspital (PGO) dalgalar, REM uykusunun hemen öncesinde başlayıp REM uykusu boyunca görülen, pontadaki kolinerjik nöronlardan başlayarak lateral genikulat çekirdeğe ve oradan da oksipital kortekse ulaşan potansiyellerdir. PGO dalgalarının REM uykusu sırasında gerçekleşen bellek konsolidasyonunda (Smith, & Rose, 2000) ve rüya oluşumunda (Hobson & Pace-Schott, 2002) rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca bu dalgalar REM uykusunun ayırt edici özelliklerinden birisi olan ve bu uykuya ismini veren hızlı göz hareketlerinin oluşmasından da sorumludur (Callaway, Lydic, Baghdoyan, & Hobson, 1987) REM uykusunun ayırt edici bir diğer özelliği de solunum ve göz kasları hariç iskelet kaslarında meydana gelen kas tonusunun kaybıdır.

## **2.2. Bir Döngü Halinde Uyku ve Uyanıklık**

İnsanlarda önerilen günlük uyku süresi 6 ila 9 saat arasında değişmekte olup uyanıklık ve uyku birbirini takip eden bir döngü halindedir. Uykunun evreleri olan REM ve NREM uykuları da birbirini takip ederek; bir döngüsü 90-100 dakika süren, toplamda 4-5 döngüden oluşan uykuyu meydana getirirler. Uyku döngüsünün yapısı gecenin ilerlemesi ile birlikte değişkenlik gösterir, gecenin ilk yarısında NREM uykusu süresi fazla iken gecenin ilerleyen saatlerinde REM uykusu süresi kademeli olarak artar.





**Şekil 1:** A) Bir gece uykusu boyunca görülen NREM-REM döngüsü. B) Uyanıklık, NREM uykusu ve REM uykusu sırasındaki EEG kayıtları (Watson, & Breedlove, 2012 kaynağından uyarlanmıştır).

### 2.2.1. Uyanıklık

Pons ve orta beyinin kesiştiği beyin sapından başlayarak diensefalona kadar uzanan ve buradan da dorsal ve ventral olmak üzere iki kola ayrılan Ascendan Retiküler Aktive Edici Sistem (ARAS), uyanıklığı sağlayan beyin bölgesi olarak tanımlanır (Luppi & Fort, 2019). Diensefalondan ayrılan kollardan ilki olan dorsal yol talamusa innerve olarak talamokortikal aktarımın temelini oluşturan kolinerjik yapıdaki pedinkulopontin (PPT) ve laterodorsal tegmental (LDT) çekirdeklerini aktive eder. PPT ve LDT çekirdekleri uyanıklık ve REM uykusu sırasında yoğun bir şekilde aktif olurken NREM uykusu sırasında çok daha az oranda deşarj olurlar (Boucetta, Cissé, Mainville, Morales, & Jones, 2014). Bu çekirdeklerden gelen uyarılar, talamus ve serebral korteks arasındaki iletim için bir kapı görevi görerek uyanıklığın sağlanmasında etkili rol oynar (Saper, Chou, & Scammell, 2001).

Diensefalondan ayrılan ARAS'ın ikinci kolu olan ventral yol talamasu atlayarak bazal ön beyin, hipotalamus ve serebral kortekse doğru uzanır ve noradrenajik lokus seruleusu (LC), serotonerjik dorsal rafe (DR) çekirdeğini,

histaminerjik tuberomamillar çekirdeği (TMN) ve dopaminerjik ventral periakvaduktal gri maddeyi (vPAG) aktive eder. Uyanıklık sırasında yoğun deşarj gösteren bu yapılardaki nöronlar, REM ve NREM uykusu sırasında çok az aktivite gösterir (Scammell, Arrigoni, & Lipton, 2017). Uyanıklığın sağlanması, dorsal ve ventral yolların her ikisinin de aktif olmasını gerektirir. Bu sisteme ek olarak lateral hipotalamusta bulunan gaba amino bütirik asit (GABA) içeren nöron grubu gün boyu uykudan sorumlu beyin bölgelerini inhibe ederek uyanıklığın sürdürülmesini sağlar (Venner, Anaclet, Broadhurst, Saper, & Patrick, 2017). Ayrıca oreksin-A ve oreksin-B nöropeptidlerini içeren oreksin nöronları da uyanıklık ve REM uykusunun düzenlenmesinde rol alırlar. Oreksin nöronlarının ateşleme oranlarının özellikle lokomotor bir aktiviteyi içeren uzun süreli uyanıklık dönemlerinde arttığı gösterilmiştir (Sasaki ve ark., 2011). Oreksin nöronlarından salınan oreksin nöropeptitlerinin LC ve TMN bölgelerinde bulunan nöronlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak bu nöronların uyarılmasını ve uyanıklığın sürdürülmesini sağladığı düşünülmektedir (Hasegawa, Yanagisawa, Sakurai, & Mieda, 2014).

## **2.2.2. Uyku**

### **2.2.2.1. NREM Uykusu**

Hipotalamusta yer alan ventrolateral preoptik (VLPO) çekirdek nöronları uyku sırasında yoğun aktivite gösterir (Saper ve ark., 2005). Bu çekirdekteki nöronlar GABA ve galanin salgılayarak uyanıklıktan sorumlu olan TMN, DR, LC ve oreksin nöronlarının inhibe edilmesini ve uykunun başlatılmasını sağlar (Uschakov, Gong, McGinty, & Szymusiak, 2007). TMN, LC ve DR çekirdeklerinin nöronları da VLPO nöronlarına projekte olarak salgıladıkları serotonin, GABA ve noradrenalin ile VLPO nöronlarının inhibe edilmesinde ve uyanıklığın başlamasında rol oynar. Böylece uyku ve uyanıklık VLPO ve ARAS içerisinde yer alan sistemlerin karşılıklı birbirlerini inhibe ve aktive etmeleri sonucunda “flip-flop” adı verilen bir döngü halinde gerçekleşir (Saper, Fuller, Pedersen, Lu, & Scammell, 2010).

VLPO bölgesinde bulunan bir diğer nöron grubunun ise uzun süreli uyku yoksunluğu ve uyku yoksunluğunu takip eden uyku süresince yoğun ateşlemeler yaparak uykunun düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (Alam, Kumar,

McGinty, Alam, & Szymusiak, 2014). VLPO nöronlarının aktivitesindeki bu artışın uyku yoksunluğu boyunca artan adenozin miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Gallopın ve ark., 2005).

NREM uykusunda rol oynayan başka bir nöron grubu ise bazal ön beyinde yer alan ve kortekse direkt innervasyon sağlayan GABAerjik nöronlardır. Bazal ön beyinde bulunan bu nöronlar NREM uykusu boyunca ateşleme oranlarını maksimum seviyeye ulaştırarak kortikal aktivasyonun azalmasını sağlar (Hassani, Lee, Henny, & Jones, 2009).

#### **2.2.2.2. REM Uykusu**

REM uykusu temel olarak kolinerjik REM-on nöronları ve monoaminerjik REM-off nöronları arasındaki karşılıklı etkileşim ile düzenlenir (Scammell ve ark., 2017). Beyin sapındaki PPT ve LDT kolinerjik REM-on nöronları aktive olarak REM uykusunun başlatılmasını ve pozitif geri bildirim mekanizması ile REM uykusunun devamlılığını sağlar. REM uykusu sırasındaki asetilkolin miktarının uyanıklık ile benzer olması, REM-on nöronlarının bu yoğun aktivitesinden kaynaklanır (Kubin, 2001). REM-on nöronlarının yoğun aktivitesi, DR ve LC çekirdeklerinde bulunan REM-off nöronlarının aktivasyonuna neden olur. Aktifleşen REM-off nöronları kendi nöronları üzerinde inhibe edici özellik göstererek REM-on nöronlarının tekrar aktive olmasına ve yeni bir REM döngüsünün başlamasına aracılık eder.

REM-on nöronlarının, LC çekirdeklerinin ventralinde yer alan ve sublaterodorsal (SLD) çekirdekler olarak isimlendirilen bölgede bulunan glutamaterjik nöronlar üzerine de innervasyonu bulunur (J. Lu, Sherman, Devor, & Saper, 2006). SLD nöronları REM uykusu boyunca tonik ateşlemeler yaparak EEG'de teta aktivitelerinin görülmesine ve kas atonisine neden olurlar. Ayrıca, aktive olan SLD nöronları uyanıklıktan sorumlu vPAG bölgesinde bulunan nöronları inhibe ederek REM uykusunun devam ettirilmesini sağlar. REM-off nöronlarının da SLD nöronları üzerine projeksiyonu bulunur. Aktive olan REM-off nöronları SLD nöronlarını inhibe ederek REM uykusunun baskılanmasına katkı sağlar (Sakai, Crochet, & Onoe, 2001).

### **2.2.3. Uyku-Uyanıklık Döngüsünün Düzenlenmesi**

Uykunun, uyanıklık boyunca vücutta değişen dengelerin yeniden düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar vücutta oluşan ihtiyaçların ve vücudun bulunduğu çevrenin şartlarına göre uyku uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde homeostatik ve sirkadiyen süreçlerin birlikte rol aldığını göstermiştir (Achermann, & Borbély, 2003).

#### **2.2.3.1.Uyku-Uyanıklık Döngüsünün Düzenlenmesinde Homeostatik Mekanizma**

Homeostatik mekanizma, uzun süreli uyanıklık neticesinde beyinde biriken bir maddenin uykuya neden olması esasına dayandırılır (McCarley, 2007). Uzun süreli uyanıklıkta beyindeki glikojen, adenozeine parçalanarak glikojen depoları tükenirken özellikle bazal ön beyin bölgesinde adenozein miktarı artar. Tükenen glikojen depolarının yenilenmesini sağlamak amacı ile adenozeinin uyanıklıktan sorumlu beyin bölgelerini inhibe ederken uykudan sorumlu beyin bölgelerini uyardığı gösterilmiştir (Fredholm, Bättig, Holmén, Nehlig, & Zvartau, 1999). Adenozeinin özellikle GABAerjik nöronları inhibe ederek bazal ön beyinde bulunan VLPO bölgesindeki nöronların uyarılmasına neden olduğu, böylece uykuyu tetiklediği düşünülmektedir (Chamberlin ve ark., 2003). Uyku yoksunluğunu takiben NREM uykusu miktarının REM uykusu miktarına oranla daha fazla artması, NREM ve REM uykusunun farklı homeostatik mekanizmalara sahip olabileceğine işaret etmektedir (Saper ve ark., 2005).

#### **2.2.3.2. Uyku-Uyanıklık Döngüsünün Düzenlenmesinde Sirkadiyen Ritim**

Sirkadiyen ritim, canlıların fizyolojik, psikolojik ve davranışsal durumlarının 24 saatlik döngü boyunca kontrol edilmesini sağlayan biyolojik bir saattir ve memelilerde hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek (SCN) tarafından kontrol edilir. SCN’de sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde rol oynayan etmenlerden biri gün ışığıdır. Retinada bulunan gangliyon hücreleri gün ışığı ile uyarıldıklarında melanopsin pigmenti salgılayarak bu uyarıların retinohipotalamik yol aracılığı ile SCN’ye ulaşmasını sağlar. SCN aldığı uyarıları değerlendirerek bu uyarıların subparaventriküler (SPZ) bölgeye, oradan da hipotalamusun dorsomedial (DMH)

çekirdeğine iletilmesini sağlar (Morin, 2013). DMH çekirdeğinde bulunan glutamaterjik nöronlar uyanıklıktan sorumlu olan TMN, LC ve DR gibi bölgelerin uyarılmasını sağlarken, GABAerjik nöronlar uykudan sorumlu olan VLPO bölgesindeki nöronların inhibe edilmesini sağlar (Vujovic, Gooley, Jhou, & Saper, 2015). SPZ ve DMH çekirdeklerinden gelen uyarılar uyku-uyanıklığın yanı sıra kalp hızının, kan basıncının, vücut sıcaklığının ve besin alımının düzenlenmesinde rol alır (Scammell ve ark., 2017). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde yer alan etmenlerden diğeri de melatonin hormonudur. Karanlıkta SCN'den gelen uyarılar pineal bezden melatonin hormonunun salgılanmasına neden olur. Melatonin hormonu da melatonin reseptörleri bakımından zengin olan SCN üzerinde etki göstererek uykunun başlatılmasında rol oynar (Scammell ve ark., 2017).

SCN nöronlarının ateşleme oranları uyku döngüsü içinde de değişkenlik gösterir. REM uykusu boyunca yüksek ateşleme oranı gösteren SCN nöronlarının NREM uykusuna geçildiğinde çok daha az oranda ateşleme yaptığı bilinmektedir (Deboer, D t ri, & Meijer, 2007).

### **2.3. Uyku Yoksunluğu ve Deneysel Uyku Yoksunluğu Modelleri**

Modern yaşam tarzı, vardiyalı çalışma ve psikososyal stresin olumsuz getirileri olarak insanlarda uyku süresinde azalma, uykunun çeşitli evrelerinde bölünmeler, kısa veya uzun süreli uyku yoksunlukları g r lmektedir. Önerilen uyku süresi olan 6-9 saatten daha az uyumanın obezite (Moraes, Venancio, & Suchecki, 2014), diyabet (Togei ro ve ark., 2012) metabolik sendrom (Drager, Togei ro, Polotsky, & Lorenzi-Filho, 2013) ve kardiyovasküler hastalıklar (Rod ve ark., 2014) açısından risk faktörü oluşturduğu belirtilmektedir. Uzun süreli uyku yoksunluğunun duygusal reaktivite (Banks, & Dinges, 2007), bilişsel işlev bozukluğu (McCoy & Strecker, 2011) ve deney hayvanlarının ölümü ile sonuçlanabilen metabolik bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (Davies, ve ark., 2014).

Gerek uykunun gerekse uyku yoksunluğunun moleküler, fizyolojik ve zihinsel süreçler üzerindeki etkilerinin araştırılması için deneysel uyku yoksunluğu modellerinden faydalanılır. Uyku yoksunluğu modelleri temel olarak “total uyku yoksunluğu” ve “kısmi uyku yoksunluğu” modelleri olmak üzere 2 başlık altında

toplanabilir. Total uyku yoksunluğu modellerinde, NREM veya REM uykusu ayırt etmeksizin toplam uyku süresinde azalma gerçekleştirilir. Kısmi uyku yoksunluğu modellerinde ise NREM veya REM uykusunda yoksunluk oluşturulmaktadır (Colavito ve ark., 2013).

### **2.3.1. Total Uyku Yoksunluğu Modelleri**

Total uyku yoksunluğu modelleri araştırmacının devamlı takibini gerektiren ve gerektirmeyen modeller olarak iki ayrı kategoride incelenebilir. Hangi modelin seçileceği oluşturulacak uyku yoksunluğu miktarına göre değişiklik gösterir. Kısa süreli uyku yoksunluğu çalışmaları için araştırmacının takibini gerektiren modeller uygun olabilirken, daha uzun süreli uyku yoksunluğu çalışmaları araştırmacının takibini zorlaştırır. Araştırmacının takibini gerektiren modellerde aynı anda belirli sayıda deney hayvanı kullanılabilirken (maksimum 6 hayvan) diğer modellerde aynı anda daha fazla hayvan ile çalışma gerçekleştirilebilir (Colavito ve ark., 2013). Total uyku yoksunluğu oluşturulmak için kullanılan modeller EEG takibinde gerçekleştirildiği takdirde NREM veya REM uyku yoksunluğu oluşturulmak için de kullanılabilir.

#### **2.3.1.1. Araştırmacının Takibini Gerektiren Modeller**

Araştırmacının takibini gerektiren modellerde araştırmacı deney hayvanını EEG yardımı ile ya da EEG olmaksızın gözlemleyerek hayvanın uyku pozisyonuna girdiğini gördüğünde hayvanı uyarak uyumasını engellemesi esasına dayanır. Bu modellerde ya hayvan dış uyarılara pasif olarak maruz bırakılarak ya da hayvanın aktif olarak keşfetme davranışlarını uyarak total uyku yoksunluğu oluşturulur. Bu modellerin %92 oranında total uyku yoksunluğu oluşturduğu bilinmektedir (Franken, Dijk, Tobler, & Borbély, 1991).

##### **2.3.1.1.1. Nazik Dokunma ve Kafese Tıklatma Modelleri**

Nazik dokunma ve kafese tıklatma modelleri, araştırmacının deney hayvanına dokunması veya hayvanın kafesine tıklatması gibi dış uyaranlar ile hayvanı uyanık tutması esasına dayanır (Dement, 1960). En çok tercih edilen total uyku yoksunluğu

modelleri arasında yer almasına rağmen kontrol hayvanları ile kıyaslandığında uyku yoksunluğuna maruz kalan hayvanların kortikosteron seviyelerinin yüksek olması, bu modelin strese neden olabileceğini göstermektedir (Longordo, Fan, Steimer, Kopp, & Lüthi, 2011).

#### **2.3.1.1.2. Yeni Obje Sunma Modeli**

Araştırmacı tarafından kafese konulan yeni bir objeye karşı hayvanın aktif keşfetme davranışı göstererek uyanık kalması esasına dayanan total uyku yoksunluğu modelidir (Tobler, Deboer, & Fischer, 1997). Bu modele maruz kalan hayvanlar ile kontrol hayvanlarının kortikosteron miktarlarının aynı olması bu modelin diğer modellere kıyasla daha az strese neden olabileceğini göstermektedir (Kopp, Longordo, Nicholson, & Lüthi, 2006a).

#### **2.3.1.2. Araştırmacının Takibini Gerektirmeyen Modeller**

##### **2.3.1.2.1. Koşu Bandı Modeli**

Araştırmacının takibini gerektirmeyen bu modelde hayvanlar otomatik olarak belirli bir hıza ayarlanmış bir koşu bandı üzerine yerleştirilerek devamlı hareket etmesi sağlanır (Guzman-Marin ve ark., 2006). Bu model ile hayvanlarda % 100 oranında total uyku yoksunluğu oluşturulsa da model (Piérard ve ark., 2007), hayvanları devamlı olarak hareket etmeye zorladığı için hayvanlarda gözlenen etkilerin uyku yoksunluğundan çok stres kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Colavito ve ark., 2013).

##### **2.3.1.2.2. Su Üstünde Disk Modeli**

Suyun üzerine yerleştirilmiş ve bilgisayar sistemine bağlı bir diskten oluşan bu modelde deney hayvanı disk üzerine yerleştirilir. EEG ile takip edilen hayvan uykuya daldığı anda otomatik olarak dönmeye başlayan disk hayvanın uyanmasını ve düşmemek için hareket etmesini sağlayarak uyku yoksunluğu oluşturulur (Rechtschaffen, Gilliland, Bergmann, & Winter, 1983). Bu model ile hayvanlarda %91 oranında total uyku yoksunluğu oluşturulduğu gösterilmiştir (Everson, Bergmann, & Rechtschaffen, 1989).

### **2.3.2. Kısmi Uyku Yoksunluğu Modelleri**

Uyku döngüsü boyunca uykunun farklı evrelerinde farklı beyin aktivitelerinin gözlenmesi, uyku yoksunluğu çalışmalarının uykunun evrelerine odaklanmasına ve kısmi uyku yoksunluğu modellerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Uykuya daldıktan hemen sonra uyandırılmayı gerektirdiği ve bu nedenle de total uyku yoksunluğu ile eşdeğer olacağı için NREM uyku yoksunluğu çalışmaları tercih edilmemektedir. Kısmi uyku yoksunluğu çalışmaları daha çok REM uyku yoksunluğu modellerine odaklanmıştır. Kısmi uyku yoksunluğu modelleri de araştırmacının takibini gerektirenler ve gerektirmeyenler olarak 2 başlık altında incelenebilir.

#### **2.3.2.1. Araştırmacının Takibini Gerektirmeyen Modeller**

##### **2.3.2.1.1. Flowerpot Modeli**

REM uyku yoksunluğu oluşturmak için kullanılan bu model, belirli sıcaklıktaki su ile dolu tankın içerisine yerleştirilmiş 6,5 cm çapında bir platformdan oluşur. Bu platform üzerine yerleştirilen deney hayvanının REM uykusuna girdiği sırada kas tonusunu kaybederek suyun içine düşmesi ve uyanması esasına dayanır (Jouvet, Vimont, & Delorme, 1964). Ortam kontrolünü sağlamak için ise su dolun tankın içine yerleştirilmiş 13 cm çapında platformlar kullanılır (Youngblood, Zhou, Smagin, Ryan, & Harris, 1997). Uygulanmasının kolay olması nedeni ile REM uyku yoksunluğu oluşturulmak için çok sık tercih edilse de bu modelin sosyal izolasyon ve immobilizasyon stresine neden olabileceğini gösterilmiştir (Suchecki, Lobo, Hipólido, & Tufik, 1998).

##### **2.3.2.1.2. Modifiye Çoklu Platform Modeli**

Flower pot modelinin neden olduğu immobilizasyon stresini önlemek amacıyla van Hulzen ve Coenen tarafından geliştirilen modifiye çoklu platform (MÇP) modelinde belirli sıcaklıktaki su ile dolu tankın içerisine yerleştirilen 6,5 cm çapında birden çok platform bulunur (van Hulzen, & Coenen, 1981). İlk geliştirilen modelde çoklu platformların üzerine tek bir deney hayvanı yerleştirilerek REM uyku yoksunluğu oluşturulmuştur. Bu model ile REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda adrenal hipertrofi gözlenmesi, modelin immobilizasyon stresini



önlemesine rağmen sosyal izolasyon stresine neden olabileceğini göstermiştir (Coenen, & Van Luijelaar, 1985).

Nunes ve Tufik, sosyal izolasyon stresini önlemek amacıyla van Hulzen ve Coenen'in geliştirmiş olduğu MÇP modelinde değişiklik yaparak çoklu platformların üzerine, platformlardan bir kısmı boş kalacak şekilde birden fazla deney hayvanı yerleştirmiştir (Nunes, & Tufik, 1994). Bu model ile REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda kortikosteron miktarının flower pot modeline göre daha az olması, flower pot modelinin neden olduğu immobilizasyon ve sosyal izolasyon streslerinin önlendiğini göstermektedir (Sucheki, & Tufik, 2000). MÇP modelinin ortam kontrolünü sağlamak için ise hayvanlar, 6,5 cm çapındaki çoklu platformların üzerine yerleştirilen grid üzerinde takip edilir. Bu model ile REM uykusunda %95 oranında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Grahstedt, & Ursin, 1985).

## **2.4. Öğrenme ve Bellek**

Öğrenme, çevrede olup bitenler hakkında bilerek veya farkında olmadan edinilen bilgilerin davranışlarda değişikliğe neden olma sürecidir. Bellek ise bu bilgilerin kodlanması, saklanması ve gerektiğinde geri çağırılması olarak ifade edilir. Öğrenme bellek birbiri ile etkileşim halindedir.

Bellek için çeşitli sınıflandırmalar yapılmış olsa da en yaygınları bilginin içeriğine ve saklanma süresine göre olanlardır. Bilginin içeriğine göre sınıflandırıldığında bellek, deklaratif (eksplisit) ve nondeklaratif (implisit) olmak üzere iki kategoride incelenir (Schacter, & Tulving, 1994).

### **2.4.1. Deklaratif Bellek**

Deklaratif bellek bilgilerin istemli ve bilinçli bir şekilde kontrol edildiği bellek türü olarak ifade edilir. Kişinin yaşadığı olaylara dair bilgilerin depolandığı epizodik bellek ve dünyaya dair gerçeklere ait bilgilerin depolandığı semantik bellek olarak 2 temel kategoriye ayrılır (Tulving, 1985). Medial temporal lob ve prefrontal korteksin deklaratif belleğin kontrol edilmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Eichenbaum, 2000).

Canlılar çevresi aracılığı ile yön belirleme özelliğine sahiptir ve bu özellik besine yönelme, güvenli yeri tespit etme, eş bulma gibi hayati fonksiyonlar için son derece önem arz eder. Yön belirleme özelliği 2 farklı sistem ile belleğe kodlanır; allosentrik ipuçları ve egosentrik ipuçları. Egosentrik ipuçları ile yön belirleme canlının kendi hareketleri, hareket hızı ve yönü gibi iç ipuçlarına dayanarak konum bilgilerini öğrenmesi ve bellekte depolamasıdır. Egosentrik yön belirleme sistemi ile edinilen konum bilgilerinden sorumlu bölge dorsal striatumdur. Allosentrik ipuçları ile yön belirleme ise canlının, çevresindeki ipuçlarını (taş, kapı, ağaç vb.) kullanarak yönünü tayin etme özelliğidir ve bu bilgilerin kodlanıp hatırlanması spasyal bellek ile sağlanır. Bazı kaynaklarda spasyal bellek deklaratif belleğin bir türü olarak kabul edilirken (Squire, & Zola, 1996) bazı kaynaklarda ayrı bir bellek türü olarak yer alır (Rendeiro ve ark., 2009). Hipokampus (O'Keefe, & Nadel, 1978) ve entorhinal korteksin (Leutgeb, Leutgeb, Moser, & Moser, 2005) spasyal bellekten sorumlu beyin bölgeleri olduğu bilinmektedir. Hipokampusta tanımlanan yer hücrelerinin canlının içinde bulunduğu çevrenin haritasını oluşturduğu ve spasyal bellek süreçlerinde rol oynadığı keşfedilmiştir (O'Keefe, & Nadel, 1978; Vorhees, & Williams, 2014). Entorhinal kortekste ise yer hücrelerinin yanı sıra grid hücreleri bulunur ve bu hücreler çevrenin daha geniş bir haritasının çıkarılmasında rol oynar (Hafting, Fyhn, Molden, Moser, & Moser, 2005; Leutgeb ve ark., 2005).

#### **2.4.2. Nondeklaratif Bellek**

Nondeklaratif bellek alışkanlıkların ve becerilerin bilinçsiz bir şekilde depolandığı bellek türüdür ve bilginin edinilme yöntemine bağlı olarak 4 alt kategoriye ayrılır. Nondeklaratif belleğin alt türlerinden biri olan asosyatif bellek bir uyaranın başka bir uyarana ile ilişkilendirilip depolanması olarak ifade edilmekte olup amigdala ve serebellum tarafından kontrol edilir. Nonasosyatif bellek tek bir uyarana birden fazla kez maruz kalma neticesinde o uyarana verilen yanıtın kalıcı hale gelmesidir ve bu bellek türünden refleks yollar sorumludur. Nondeklaratif belleğin bir diğer türü olan hazırlama (priming), geçmiş deneyimlere bağlı olarak edinilmiş olan bilginin hatırlanmasını hızlandıran bellektir ve neokorteks tarafından kontrol edilir. İşlemsel (prosedürel) bellek ise striatum ve serebellum tarafından kontrol edilen, edinildikten sonra bilinçsiz ve otomatik bir şekilde yapılan alışkanlık ve davranışları kapsar (Rasch,

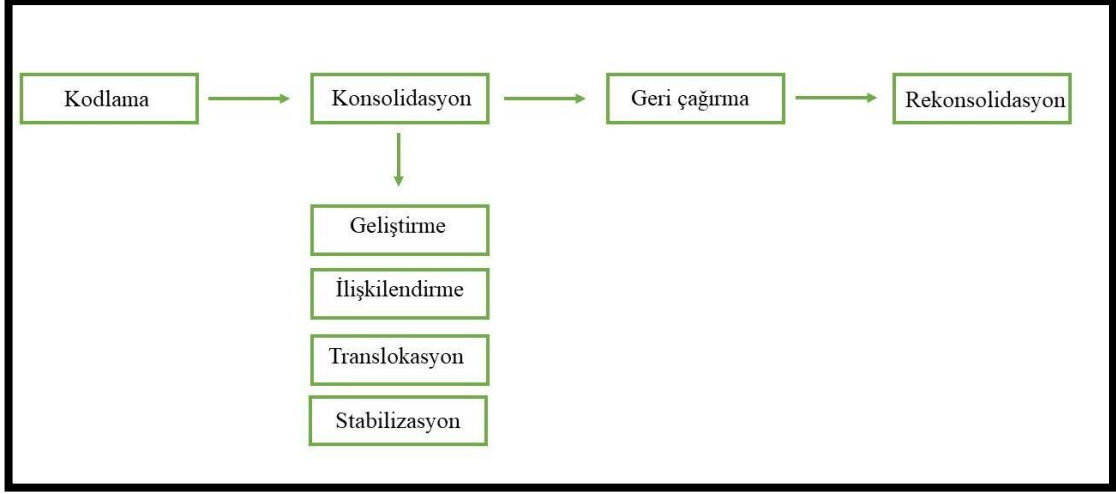
& Born, 2013). Bilgilerin edinilmesi açısından bütün bellek tipleri birbiri ile etkileşim halindedir ve normalde bilginin depolandığı tek bir konumdan bahsetmek mümkün değildir (Squire, & Zola, 1996).

Bilginin saklanma süresine göre bellek; kısa süreli ve uzun süreli bellek olacak şekilde 2 kategoride incelenir. Kısa süreli bellek veya çalışma belleği, bilgilerin geçici olarak (saniyeler ya da dakikalar boyunca) saklandığı bellek türüdür ve kapasitesi oldukça sınırlıdır. Presinaptik kolaylaştırma ve inhibisyon mekanizmalarının sinapsın yapısında değişikliğe neden olmadan, sadece sinaptik gücü değiştirerek kısa süreli belleği oluşturduğu düşünülmektedir (Antonov, Kandel, & Hawkins, 2010). Kısa süreli bellekte bulunan bilgiler pekiştirilerek uzun süreli belleğe aktarılabilir. Uzun süreli bellek, bilgilerin uzun bir süre boyunca depolanması ve gerektiğinde geri çağırılmasını sağlayan bellek türüdür. Uzun süreli bellek sürecinde sinapsların yapısında; nörotransmitterlerin salındığı vezikül sayısında artış, dendritik dikenlerin yapısında değişim ve presinaptik sonlanma artışı gibi çeşitli değişiklikler meydana gelir (Ehrlich, 1998).

### **2.4.3. Belleğin Aşamaları**

Bellek oluşumu dinamik bir süreçtir ve 4 aşamadan oluşur; kodlama, konsolidasyon, geri çağırma ve rekonsolidasyon (Şekil 2). Bir nesne ile etkileşim kurulduğunda veya bir eylem gerçekleştirildiğinde o nesnenin veya eylemin beyinde bir temsilinin oluşturulması, belleğin ilk aşaması olan kodlama olarak tanımlanır. Konsolidasyon aşaması, oluşturulan bellek temsilinin zamanla kalıcı hale gelmesidir ve kendi içinde 4 alt aşamada incelenir; bellek temsilinin geliştirilmesi, ilişkilendirilmesi, translokasyonu ve stabilizasyonu (McGaugh, 2000). Beyinde bellek temsili oluştuktan sonra bu temsil geçmiş deneyim ve bilgilerle ilişkilendirilerek geliştirilir, yeniden düzenlenir ve stabilize edilir (Walker, & Stickgold, 2004). Bu aşamalardan stabilizasyon aşaması uyanıklık sırasında olurken (Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003), geliştirme, ilişkilendirme ve translokasyon aşamaları uyku sırasında gerçekleşir (Korman, Raz, Flash, & Karni, 2003; Stickgold, 2002). Kalıcı hale gelen bellek temsili gerektiğinde geri çağırılabilir. Geri çağırma

aşamasında bazen bellek temsili bozulmalara maruz kalabilir, bu durumda bellek temsilinin rekonsolidasyonu gerçekleşir (Sara, 2000).



Şekil 2: Belleğin aşamaları (Mc Gaugh, 2000 kaynağından uyarlanmıştır).

#### 2.4.4. Sinaptik Plastisite

Sinapsların yapısında ve aktivitesinde meydana gelen, kısa veya uzun süreli değişiklikler sinaptik plastisite olarak tanımlanır. Bellek süreçlerinin ve zihinsel işlevlerin sinaptik plastisiteye bağlı olduğu düşünülmektedir (Lynch, 2004). Sinaptik plastisitenin en sık çalışılan tipi uzun süreli potansiyelizasyon (LTP) ve uzun süreli depresyondur (LTD) (Miller, & Mayford, 1999). LTP, presinaptik nöronun tekrarlayan uyarıları neticesinde postsinaptik nöron yanıtının kalıcı olarak güçlenmesidir. LTD ise spesifik uyarılar sonucunda sinaps aktivitesinde görülen azalmadır. Sinapsların potansiyelizasyonu veya depresyonu gelen uyarıya bağlı olarak değişir ve sinaptik plastisitenin aktiviteye bağlı değişiklik gösteren bu modeli Hebbian plastisite olarak adlandırılır (Hebb, 1949). Hebbian plastisite modelinin temelinde eşzamanlı aktive olan presinaptik ve postsinaptik nöronların arasındaki bağın güçlenmesi, olmayanların ise zayıflaması söz konusudur.

Belleğin hücresel temellerinin açıklanmasında önemli rol oynayan LTP mekanizması, erken faz ve geç faz olarak iki evreden oluşur (E. P. Huang, 1998). LTP'nin 1-3 saat süren erken fazında postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu yer alır. Bir glutamat reseptörü olan NMDA reseptörleri, normal şartlarda magnezyum ( $Mg^{+2}$ ) tarafından bloklanmış halde bulunur ve NMDA

reseptörlerinin aktivasyonu başka bir glutamat reseptörü olan amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazol (AMPA) reseptörlerinin aktivasyonuna bağlıdır. Presinaptik nörondan salgılanan glutamat, AMPA reseptörlerine bağlanarak aktive olmasını sağlar ve AMPA reseptörlerinden hücre içerisine sodyum ( $\text{Na}^+$ ) girişi gerçekleşir.  $\text{Na}^+$ 'un hücre içerisine girişi postsinaptik nöronun depolarize olmasını sağlayarak NMDA reseptörlerinde bulunan  $\text{Mg}^{+2}$  bloğunun kalkmasına ve hücre içerisine kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ) ve  $\text{Na}^+$  girişine izin verir (Elgersma, & Silva, 1999).  $\text{Ca}^{+2}$  iyonlarının bu intrasellüler artışı LTP'nin indüklenmesi açısından önem arz eder. Hücre içerisindeki  $\text{Ca}^{+2}$ , kalmodulin ile bağlanarak kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII)'nin aktifleşmesini sağlar. CaMKII, AMPA reseptörü alt birimi olan GluR1'in fosforile edilmesine öncülük ederek AMPA reseptör etkinliğini artırır ve böylece daha güçlü bir postsinaptik yanıt oluşur. Bunun sonucu olarak hücre içinde depo halde bulunan AMPA reseptörlerinin sinaptik zara hareketi gerçekleşir ve sinaptik zardaki AMPA reseptör sayısı artar (Fink, & Meyer, 2002). Bu süreçleri takiben LTP'nin 24 saat boyunca süren geç fazı başlar. CaMKII, adenil siklaz üzerine etki ederek siklik adenzin monofosfat (cAMP) üretilmesini sağlar. Oluşan cAMP ise protein kinaz A (PKA)'nın aktive edilmesinde rol alır (Abel ve ark., 1997). PKA, mitojen aktive protein kinazı (MAPK) aktive ederek transkripsiyon ve translasyonu sağlayacak olan cAMP-yanıt elemanı bağımlı protein (CREB)'i fosforile eder. Sonuç olarak sinaptik proteinlerin ve AMPA reseptör sayısının artması ile birlikte sinapsların yapısında kalıcı değişiklikler meydana gelir (Cohen-Cory, 2002).

#### **2.4.5. Hipokampusun Öğrenme-Bellekteki Rolü**

Hipokampus lateral ventrikülün alt boynuz tabanı boyunca uzanan ve limbik sisteme ait önemli bir beyin gölgesidir. Hipokampus, serebral korteks ile yoğun bağlantıları bulunan entorhinal korteksten birçok girdi alır. Entorhinal korteksten gelen bu girdilerin çoğu hipokampusun dentat girus bölgesindeki granül hücrelerine uzanır ve bu perforan yolu oluşturur. Bliss ve Lomo tarafından yapılan çalışmada hipokampus perforan yolun yüksek frekanslı elektriksel uyarımı sonucunda sinaptik iletimde uzun süreli bir artış olduğunun gösterilmesi, bellek süreçlerinde hipokampal LTP'nin önemini ortaya koymuştur (Bliss, & Lomo, 1973). Dentat girusa ulaşan bilgi akışı hipokampusun piramidal hücreler bakımından zengin olan CA3 bölgesine ve

oradan da CA1 bölgesine iletilir. Dentat girus, CA1 ve CA3 bölgeleri öğrenme-bellek araştırmalarında en sık çalışılan bölgelerdir. Bu bölgelerde LTP süreçlerinde önemli rol oynayan NMDA reseptör sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Morris, 2013). CA1 bölgesine verilen NMDA reseptör antagonistinin spasyal bellekte hasara neden olması, hipokampus bölgesinde bulunan NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile spasyal bellek arasındaki ilişkinin önemini vurgulamıştır (Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986). NR1, NMDA reseptörünün bir alt ünitesidir ve hipokampus CA3 bölgesinde NR1 gen delesyonu bulunan farelerin yeni öğrenilmiş bilgileri uzun süreli belleğe aktaramadıkları gösterilmiştir (Nakazawa ve ark., 2003). Yeni bir bilginin belleğe kodlanması sırasında dentat girusta bulunan hücrelerin aktivitesinin arttığı, dentat girusta meydana gelen bir hasar sonucunda ise bilgilerin belleğe kodlanamadığı bilinmektedir (Lassalle, Bataille, & Halley, 2000; Qin ve ark., 2018).

Scoville ve Milner'ın 1950'lerde yapmış olduğu çalışma neticesinde medial temporal lobun deklaratif belleğin düzenlenmesinde rol oynadığı anlaşılmıştır (Scoville, & Milner, 2000). Daha sonra yapılan çalışmalar medial temporal lobda bulunan hipokampus üzerine yoğunlaşmış olup hipokampusun özellikle spasyal belleğin düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (Morris, Garrud, Rawlins, & O'Keefe, 1982). Spasyal öğrenmenin hipokampal aktivitede artışa neden olduğu (Colombo, Fernandez, Nakamura, & Gross, 1998), hipokampusta meydana gelen hasar sonucunda ise spasyal öğrenmenin bozulduğu bilinmektedir (Kheirbek ve ark., 2013). Yaşlanmaya bağlı olarak hipokampusta sinaptik bağlantılarda ve sinaptik plastisite ile ilişkili gen ekspresyonlarında azalma oluşmakta ve bunun sonucunda spasyal bellekte hasar görölmektedir (Rosenzweig, & Barnes, 2003). Hipokampusta bulunan yer hücrelerinin hasar görmesine bağlı olarak hayvanların ve insanların konumlarını saptayamadıkları bildirilmiştir (Moser, Kropff, & Moser, 2008). Őehirdeki birçok yeri ve en kısa yolları bilen Londra'daki taksi şoförlerinde yapılan bir çalışmada, şoförlerin hipokampuslerinin diğer insanlara oranla daha büyük olduğu ve hipokampus büyüklüğünün şoförlük deneyimi ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (Maguire ve ark., 2000).

#### **2.4.6. Öğrenme ve Belleğin Deneysel Olarak Değerlendirilmesi**

Öğrenme ve belleğin araştırılması için çeşitli deneysel yöntemler geliştirilmiştir. Kemirgenlerde spasyal öğrenme ve belleğin değerlendirilmesinde labirent testlerinden yararlanır. Labirent testlerinin temelinde hayvanın allosentrik ipuçları yardımıyla labirentin bilişsel haritasını çıkararak labirent içinde bulunan hedefin yerini öğrenmesi ve belleğinde depolaması yatar.

##### **2.4.6.1. Radyal Labirent Testi**

Olton ve Samuelson tarafından 1976'da geliştirilen bu test bir merkez ve merkezin etrafına yerleştirilmiş kollardan oluşur (Olton, & Samuelson, 1976). İlk geliştirilen versiyonunda 8 adet kol bulunan testin günümüzde 4 ila 17 arasında değişen sayıda kolları bulunan versiyonları geliştirilmiştir. Labirentin merkezine bırakılan hayvanın bütün kolların ucunda bulunan yemleri toplayıncaya kadar serbest bir şekilde labirentte dolaşması esasına dayanan bu testte, hayvanın yemleri bulma motivasyonunu tetiklemek için testten önce açlığa maruz bırakılması gerekir. Test sırasında hayvanın yemleri yediği ve yemediği kolları hatırlaması gerekir ve hangi kola kaç kere girdiği kayıt altına alınarak hayvanın bellek performansı değerlendirilir. Bu test sırasında hayvanlar olfaktör ipuçlarından yararlanır.

##### **2.4.6.2. Morris Su Tankı Testi**

Morris tarafından 1981 yılında radyal labirent testine alternatif olarak geliştirilmesinden bu yana öğrenme-belleğin değerlendirilmesinde en çok tercih edilen test haline gelmiştir (Morris, 1981). Dairesel bir havuzdan oluşan bu testte havuzun içi belirli sıcaklıktaki suyla doldurularak suyun yüzeyi opaklaştırılır. Farazi olarak 4 kadrana bölünen havuzun kadrانlarından birinde suyun 2-3 cm altında kalacak şekilde bir kaçış platformu bulunur. Havuzun bulunduğu odanın ve havuzun duvarlarına çeşitli görsel ipuçları yerleştirilir. Testin öğrenme fazında, yüzü havuzun duvarlarına dönük olacak şekilde farklı kadrانlardan suya bırakılan hayvanın belli bir süre içerisinde kaçış platformunun yerini bulması beklenir. Kaçış platformunu bulan ve bulamayan hayvanların 30-60 saniye boyunca platform üzerinde kalması sağlanarak etrafında bulunan ipuçları yardımı ile platformunun yerini öğrenmesi beklenir. Bu fazda

hayvanın kaçış platformunu bulma süresi, platformu buluncaya kadar kat ettiği mesafe ve rota kayıt altına alınarak değerlendirilir. Öğrenme fazını takiben bellek fazı gerçekleştirilir. Bellek fazında kaçış platformu havuz içerisinde çıkarılır ve hayvan kaçış platformunun daha önce bulunduğu kadranın tam karşı kadranından suyun içerisine bırakılarak belli bir süre boyunca yüzmesi kaydedilir. Bu süre boyunca hayvanın kaçış platformunun daha önce bulunduğu yeri hatırlaması ve orada daha fazla süre geçirmesi beklenir. Bellek fazında hayvanın platformun daha önce bulunduğu kadranda geçirdiği süre, platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sayısı, platformun daha önce bulunduğu alana ulaşana kadar kat ettiği mesafe ve platformun daha önce bulunduğu alana ilk ulaşma süresi, platformun daha önce bulunduğu yere göre ortalama uzaklık gibi parametreler değerlendirilir (Maei, Zaslavsky, Teixeira, & Frankland, 2009).

Morris su tankı testinde, öğrenme fazındaki deneme sayıları, öğrenme günü sayısı, öğrenme fazında hayvanın platformu buluncaya kadar yüzmesine izin verilen süreler ve platformun üzerinde bırakıldığı süreler değişebilir. Yapılacak deneye göre uygun prosedür belirlenip uygulanabilir (Vorhees, & Williams, 2014). Deney boyunca havuz suyunun sıcaklığının takip edilmesi ve belirli bir sıcaklıkta tutulması, hayvanların strese girmesini önlemek açısından oldukça önemlidir.

#### **2.4.6.3. T Labirent Testi**

T şeklindeki aparatlardan oluşturulmuş bu labirent testinde kollardan birine yem konulur ve hayvan test edilmeden önce yiyecek kısıtlamasına maruz bırakılır (Wenk, 1998). Başlangıç koluna bırakılan hayvanın labirenti keşfetmesine izin verilir ve hayvanın olfaktör ipuçları yardımıyla yem bulunan hedef kolun yerini öğrenmesi beklenir. Deney boyunca hayvanın hedef kola ulaşma süresi ve kollara giriş çıkış süresi kayıt altına alınarak değerlendirilir (O'Keefe, & Dostrovsky, 1971; Vorhees, & Williams, 2014).



#### **2.4.6.4. Delikli Levha Testi**

Delikli levha testi, kare şeklinde belirli ölçüleri bulunan bir alan ve bu alanın tabanında bulunan 25 adet delikten oluşur. Bu deliklerden 5 tanesine yem gizlenir ve yemin gizlendiği deliklerin üzerine görsel ipuçları asılır. Yiyecek kısıtlamasına maruz bırakılan hayvanın görsel ve olfaktor ipuçlarını kullanarak yemlerin hangi deliklerde olduğunu öğrenmesi ve hafızasında tutması beklenir (Post ve ark., 2011).

#### **2.4.7. Uyku, Uyku Yoksunluğu ve Öğrenme-Bellek**

Uykunun öğrenme-bellek performansı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Uykunun ve uyku yoksunluğunun öğrenme-bellek üzerinde çeşitli etkileri olduğu bilinmektedir. Kısa (6 dakika) uyku süresinin belleği olumlu yönde etkilediği (Lahl, Wispel, Willigens, & Pietrowsky, 2008), uyku süresinin arttıkça belleğin daha kalıcı hale geldiği ve özellikle 8 saatlik gece uykusunun bellek için önemli olduğu gösterilmiştir (Mednick, Nakayama, & Stickgold, 2003). Yeni bir bilginin edinilmesi ve uyku zamanı arasında geçen sürenin de bellek üzerinde etkileri vardır. Bilgi edinildikten 3 saat sonra uyumanın, 10 saat sonra uyumaya göre belleği daha kalıcı hale getirdiği bildirilmiştir (Talamini, Nieuwenhuis, Takashima, & Jensen, 2008). Öğrenmenin hemen ardından uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanların, öğrenmeden 12 saat sonra uyku yoksunluğuna maruz kalan hayvanlara göre Morris su tankı testinde daha kötü sonuç gösterdiği saptanmıştır (Smith & Rose, 1996).

Uykunun, belleğin farklı aşamalarında etki ettiği düşünülmektedir. Jenkins ve Dallenbach'ın yaptığı çalışmada gece uykusuna yatan kişilerin bellek konsolidasyonunun, aynı süre boyunca uyanık kalan kişilere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (Jenkins & Dallenbach, 1924). Belleğin konsolidasyonu, belleğin kodlanması sırasında aktive olan nöron gruplarının tekrar aktive olması ile gerçekleşir. Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada spasyal öğrenme sırasında hipokampusta aktive olan nöron gruplarının öğrenmeyi takip eden uyku süresi boyunca aktivite göstermesi uykunun bellek konsolidasyonunda rol aldığını kanıtlamıştır (Ji, & Wilson, 2007). Uykunun kodlanmış bilgilerin tekrar organize edilmesini, bilgiler arasında yeni ilişkilerin kurulmasını ve karmaşık bilgilerin düzenlenmesini sağladığı bilinmektedir

(Diekelmann, & Born, 2010). Öğrenmeden önce uyku yoksunluğuna maruz kalmanın, belleğin kodlama aşamasını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (Drummond, Gillin, & Brown, 2001). Öğrenmeyi takip eden gece boyunca uyku yoksunluğuna maruz kalmanın ise belleğin konsolidasyon aşamasını bozduğu bildirilmiştir (Gais ve ark., 2007).

Uyku, LTP üzerine de etki etmektedir. Yeni bir çevreye maruz kalan hayvanlarda, belleğin depolanmasında rol alan zif268 gen ekspresyonunun uyku sırasında arttığı gösterilmiştir (Ribeiro, Goyal, Mello, & Pavlides, 1999). Ayrıca uyanıklık sırasında hipokampal LTP indüksiyonu yapılan hayvanlarda, REM uykusu boyunca zif268 gen ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Ribeiro ve ark., 2002). Öğrenmeyi takip eden uyku boyunca NMDA reseptör ve PKA antagonisti verilen hayvanların bellek konsolidasyonunun bozulduğu saptanmıştır (Aton ve ark., 2009). Benzer şekilde uyku sırasında AMPA reseptör antagonisti verilen kişilerin yeni öğrendikleri bilgileri hatırlamada zorluk çektikleri gösterilmiştir (Gais, Rasch, Wagner, & Born, 2008). Buna karşılık uyku yoksunluğunun LTP üzerine olumsuz etki ettiği, 9 saatlik uyku yoksunluğunun LTP'yi tamamen bozduğu bilinmektedir (Marks, & Wayner, 2005). 12 saat boyunca uyku yoksunluğuna maruz kalan hayvanların hipokampus bölgesinde metabotropik glutamat reseptör ekspresyonunun değiştiği ve bu değişikliğin LTD'de artışa neden olduğu gösterilmiştir (Tadavarty, Rajput, Wong, Kumar, & Sastry, 2011). Uyku yoksunluğu sonucunda hipokampus bölgesindeki NMDA reseptör aktivitesinin bozularak sinaptik plastisitenin olumsuz yönde etkilendiği bildirilmiştir (Kopp, Longordo, Nicholson, & Lüthi, 2006b). Uyku yoksunluğuna bağlı olarak hipokampusta AMPA reseptör alt ünitesi GluR1 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Ravassard ve ark., 2009). Ayrıca 5 saat boyunca uyku yoksunluğuna maruz kalan hayvanlarda cAMP seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (Martin, Grimwood, & Morris, 2000).

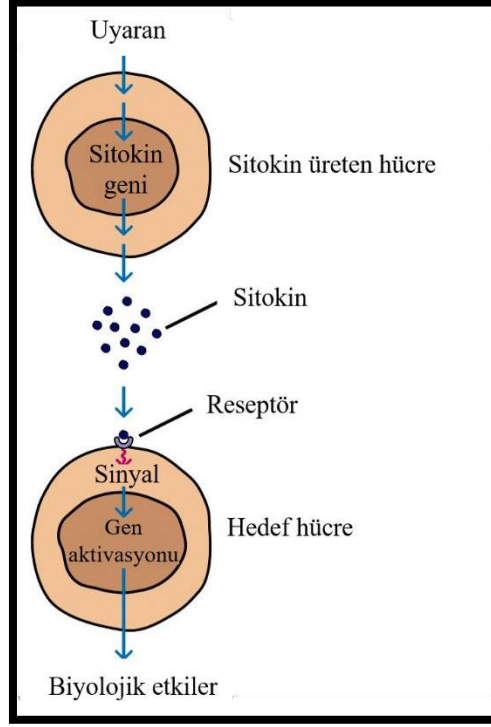
Uygunun farklı evreleri belleğin konsolidasyonu açısından kritik öneme sahiptir. REM uykusu sırasında EEG kayıtlarının uyanıklık ile benzerlik göstermesi, çalışmaların REM uykusunun bellek konsolidasyonundaki rolüne odaklanmasını sağlamıştır. Operan öğrenme (Smith, & Wong, 1991), pasif kaçınma (Smith, Young, & Young, 1980) ve yem ödüllü öğrenmeyi (Smith, Lowe, & Smith, 1977) takiben

hayvanlarda REM uyku miktarının arttığı gösterilmiştir. REM uykusu sırasında görülen PGO dalgalarının hipokampusta sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (Datta, Mavanji, Ulloor, & Patterson, 2004) ve öğrenmeyi takip eden REM uykusu boyunca PGO dalgalarının sıklığının arttığı bildirilmiştir (Datta, 2000). Öğrenmeden önce beyin sapına karbakol enjeksiyonu yapılarak REM uyku miktarının artırılması, hayvanların Y labirent testi performanslarını arttırmıştır (Wetzel, Wagner, & Balschun, 2003). Ayrıca REM uykusu sırasında hipokampus bağımlı bellek açısından kritik öneme sahip olan cAMP ve CREB seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (J. Luo, Phan, Yang, Garelick, & Storm, 2013). REM uyku yoksunluğunun ise hipokampal LTP üzerine olumsuz etki ettiği gösterilmiştir (Ishikawa ve ark., 2006). REM uyku yoksunluğu sonucunda hipokampusta NMDA ve AMPA reseptör alt ünitelerinin azaldığı saptanmıştır (McDermott, Hardy, Bazan, & Magee, 2006; Roche, O'Brien, Mammen, Bernhardt, & Haganir, 1996). Doksan altı saat boyunca REM uyku yoksunluğuna maruz kalan hayvanların hipokampus örneklerinde CaMKII ve CREB seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (Cakir ve ark., 2020; Ocalan ve ark., 2019). Öğrenmeyi takip eden birkaç saat içerisinde REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılmanın bellek performansını kötü etkilediği, ertesi gün normal uyku uyumasına rağmen belleğin düzelmediği bilinmektedir (Smith, & Butler, 1982). REM uyku yoksunluğunun Morris su tankı (Li ve ark., 2009), Y labirent (Hagewoud ve ark., 2010) ve korku koşullanması (Maren, 2001) testlerinde hipokampus bağımlı belleği olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

## **2.5. Sitokinler**

Sitokinler inflamatuvar ve immünolojik olaylara katılan hücrelerin etkilerinin arttırılmasını sağlayan, uyarılmış lenfosit, monosit-makrofaj ve diğer bazı hücreler tarafından salınan ve hücreler arasında mediatör olarak rol oynayan peptid veya glikoprotein yapısında maddelerdir. Sitokinlerin temel fizyolojik rolü lokal olarak homeostazisin korunmasını sağlamaktır. Sitokinler çoğunlukla öncül moleküller olarak depolanmazlar, bunun yerine ihtiyaç duyulduğunda uyarılan hücre tarafından sentez edilerek salınırlar. Biyolojik fonksiyonlarını hedef hücrelerin yüzeylerinde bulunan reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirirler (Şekil 3). Sitokin reseptörleri birkaç alt üniteden oluşan, glikoprotein yapıları transmembran reseptörlerdir.

Monomerik ya da multimerik yapıda olabilmektedirler. Hücrenin ekstrasellüler alanında bulunan reseptörüne bağlanan sitokin hücre içinde janus kinaz (JAK)-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT), SMAD ve nükleer faktör kappa-B (NF- $\kappa$ B) gibi çeşitli yolların aktifleşmesine neden olur. (Chen ve ark., 2018)



**Şekil 3:** Sitokinlerin üretimi ve etkileri (Kindt, Goldsby, Osborne, & Kuby, 2007 kaynağından uyarlanmıştır).

Sitokinler hedef hücre üzerinde kısa veya uzun süreli etkilere neden olabilirler. Sitokinlerin neden olduğu kemotaksis gibi etkiler, birkaç saniye içerisinde gerçekleşen hızlı etkiler arasında yer alır. Uzun süreli etkiler ise yeni bir proteinin sentezi gibi dakikalar ya da saatler boyunca sürebilir. Sitokinlerin reseptörüne bağlanarak hücre içi yollarını aktifleştirmesi ile transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu, aktivasyonu, inflamatuvar mediatörlerin sentezinin düzenlenmesi, pro- inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtın oluşması, hücrelerin birbiri ile iletişiminin sağlanması gibi fonksiyonlar gerçekleştirilir. Bunun yanı sıra sitokinler bazı hücrelerin çoğalması, farklılaşması, yara iyileşmesi ve hematopoetik düzenlemede de rol oynarlar. Bir sitokin farklı hedef hücrelerde farklı biyolojik fonksiyonlar gösterebildiği gibi (pleiotropizm), farklı sitokinler farklı hedef hücrelerde aynı fonksiyonları gösterebilir

(örtüşme) (Chung, 2002). Bir sitokin diğer sitokinlerin sentezini arttırabilir ya da baskılayabilir. Sitokinler otokrin, parakrin ya da endokrin olarak etki gösterebilirler.

Sitokinler fonksiyonlarına ya da üretildikleri hücelere göre çeşitli gruplara ayrılmışlardır. Lenfokinler (lenfositler tarafından üretilen sitokinler), monokinler (monositler tarafından üretilen sitokinler), interlökinler (lökositler tarafından üretilen ve lökositler arası iletişimde rol oynayan sitokinler), kemokinler (kemotaksisi indükleyen sitokinler), interferonlar ve büyüme faktörleri olarak gruplandırılabilirler (Dembic, 2015). Bu sitokinler arasında en yaygın olarak çalışılanlar, interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-17A, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'dır.

### **2.5.1. İnterlökin-1 $\beta$**

IL-1 ailesi beş agonist (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33 ve IL-36), üç antagonist (IL-1ra, IL-36ra ve IL-38) ve iki reseptörden (IL-1RI ve IL-1RII) oluşan bir sitokin ailesidir. Bu aile içerisinde yer alan IL-1 $\beta$ , üzerinde en çok çalışma yapılan sitokindir (Kaneko, Kurata, Yamamoto, Morikawa, & Masumoto, 2019). Çoğunlukla makrofajlar, monositler, fibroblastlar, dendritik hücreler ve mikroglialar tarafından üretilen IL-1 $\beta$ ; yardımcı T hücreleri, B lenfositleri, makrofajlar, mikroglialar ve astrositler üzerinde etki gösterir. Hücre hasarı, bakteriyel hücre artıkları, lökotrienler veya TNF- $\alpha$  IL-1 $\beta$  ekspresyonunu arttırır ve IL-1 $\beta$ , IL-1R1 reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan IL-1R, iki zincirden oluşur ve sinyal iletimi reseptörün hücre içi kısmında bulunan Toll/interlökin-1 reseptör (TIR) alanı tarafından kontrol edilir. IL-1 $\beta$ 'nin reseptörüne bağlanması sonucu TIR alanına bağlı bulunan TNF reseptörü ilişkili faktör 6 (TRAF6) proteini aktifleşir. Aktifleşen TRAF6 ise transkripsiyonu başlatacak olan NF $\kappa$ B ve MAPK'ın aktifleştirilmesini sağlar. Endojen pirojenlerden biri olan IL-1 $\beta$ , yardımcı T lenfositlerini uyararak IL-2'nin üretilmesini sağlar. Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın ekspresyonunda rol alır. Monositlerin ve dendritik hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasını sağlayan IL-1 $\beta$ 'nin üretimi, IL-4 tarafından baskılanır (Akdis ve ark., 2016).

### 2.5.2. İnterlökin-2

Çoğunlukla T lenfositlerinde üretilen IL-2, 133 amino asitten oluşan bir sitokindir. Makrofajlar, monositler, T ve B lenfositlerin yüzeyinde bulunan ve üç alt üniteden (IL-2 $\alpha$ , IL-2 $\beta$  ve  $\gamma$ ) oluşan IL-2R reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. IL-2 reseptörüne bağlandığında hücre içinde JAK yolağının aktifleşmesine neden olur. Aktive olan JAK, STAT3'ün fosforillenmesini ve nükleusta gen transkripsiyonunun başlatılmasını sağlar. IL-2, hücrelerin büyümesi, proliferasyonu ve aktivasyonunda rol oynamasının yanı sıra doğal öldürücü hücrelerin sitolitik fonksiyonlarının artmasına katkı sağlar (Roediger ve ark., 2015).

### 2.5.3. İnterlökin-3

IL-3, 20-32 kDa ağırlığında bir glikoproteindir ve T lenfositleri tarafından üretilir. IL-3 $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerinden oluşan IL-3R reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Reseptörüne bağlandığında hücre içinde JAK/STAT yolağının aktifleşmesi ile gen transkripsiyonunun başlatılmasını sağlar. Hematopoietik kök hücrelerin büyümesinde, gelişmesinde ve farklılaşmasında önemli rol oynar (Akdis ve ark., 2016).

### 2.5.4. İnterlökin-4

IL-4, 153 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir ve IL4R reseptörüne bağlanarak etkinliğini gösterir. IL-4 $\alpha$  ve IL-4 $\beta$  zincirlerinden oluşan IL4R, hücre içi sinyal yolağı olarak JAK'ı kullanır. IL-4'ün bağlanması ile aktifleşen JAK, STAT-6'nın fosforillenmesini sağlayarak gen transkripsiyonunu indükler. IL-4 yardımcı T lenfositleri, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve mikroglialar tarafından üretilir. B lenfositlerin büyümesini ve gelişmesini sağlar. Ayrıca IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve IL-10 salınımını baskılayan IL-4, anti-inflamatuar özellik gösterir. IL-4'ün salınımı ise IL-12 tarafından baskılanır (Dembic, 2015).

### **2.5.5. İnterlökin-5**

T lenfositleri tarafından üretilen IL-5, 40-45 kDa ağırlığında bir glikoproteindir.  $\alpha$  ve  $\beta$ c zincirlerinden oluşan IL-5R reseptörüne bağlanarak hücre içinde JAK'ın aktifleşmesini sağlar. Aktive olan JAK, STAT3 ve STAT5'in fosforillenmesini sağlayarak nükleusta gen transkripsiyonunu başlatır. IL-5, eozinofil hücrelerinin gelişimi, büyümesi, olgunlaşması ve aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır (Dembic, 2015).

### **2.5.6. İnterlökin-6**

Onkostatın M ve lösemi inhibitör faktörü de içeren sitokin ailesinin bir üyesi olan IL-6, 184 aminoasitten oluşur. T ve B lenfositleri, monositler, fibroblastlar, makrofajlar ve mikroglialar tarafından üretilir. IL-6R ve gp130 zincirlerinden oluşan IL-6 reseptörünün sinyal iletimini sağlayan kısmı gp130 zinciridir. IL-6'nın reseptörüne bağlanması, gp130 zincirinin homodimerizasyonuna neden olarak JAK kinazın aktive olmasını sağlar. Aktive olan JAK ise STAT-3'ü fosforilleyerek transkripsiyonun başlamasında rol oynar. Endojen pirojenlerden biri olan ve pro-inflamatuar özellik gösteren IL-6, IL-17A ve IL-22 sitokinlerinin ekspresyonunda rol oynar. Ayrıca T ve B lenfositlerinin aktive edilmesini sağlar. IL-6 ekspresyonu, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  tarafından uyarılmaktadır (María Erta, Quintana, & Hidalgo, 2012).

### **2.5.7. İnterlökin-7**

Kemik iliği ve timusun stromal hücreleri tarafından üretilen IL-7, 25 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. IL-7, IL-7R ve 2 $\gamma$ c zincirlerinden oluşan reseptörüne bağlandığında hücre içinde JAK/STAT yolağının aktifleşmesini sağlayarak nükleusta gen transkripsiyonunu başlatır. B ve T lenfositlerinin gelişmesinde önemli rol oynar. Ayrıca monositlerde IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu artırır (Boudil ve ark., 2015).

### **2.5.8. İnterlökin-10**

IL-10, 160 amino asitten oluşan bir protein olup içerisinde IL- 19, IL-20, IL-22 ve IL-26'nın da dahil olduğu sitokin grubunun bir üyesidir. Monositler, yardımcı T hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ve mikroglialar tarafından üretilir. IL-10, RA ve RB zincirlerinden oluşan IL-10 reseptörüne bağlandığında hücre içerisinde JAK yolağını aktifleştirir. Aktifleşen JAK, STAT-1 ve STAT-3'ü fosforilleyerek transkripsiyonun gerçekleşmesini sağlar. B hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyonunda rol oynar. Anti-inflamatuar özellik gösteren IL-10; IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  salınımını baskılar (Akdis ve ark., 2016).

### **2.5.9. İnterlökin-11**

Fibroblastlar, epitel ve endotel hücrelerinde üretilen IL-11 19-21 kDa ağırlığında bir sitokindir. IL-11, IL-11RA ve gp130 zincirinden oluşan reseptörüne bağlandığında hücre içerisinde JAK aktifleşerek STAT3'ün fosforillenmesini sağlar. Fosforillenen STAT3 nükleusta gen transkripsiyonunu başlatır. Anti-inflamatuar ve hematopoetik özellik gösteren IL-11, makrofajlarda sitokin üretiminin inhibe edilmesinde rol oynar (Dembic, 2015).

### **2.5.10. İnterlökin-17A**

IL-17 sitokin ailesi, içerisinde 155 amino asitten oluşan IL-17A'nın da bulunduğu 6 adet (IL-17A-F) sitokinden oluşur. Çoğunlukla yardımcı T hücreleri tarafından üretilen IL-17, doğal öldürücü hücreler ve nötrofiller tarafından da üretilmektedir. IL-17A, IL-17RA reseptörüne bağlanarak hücre içerisinde MAPK yolağının aktifleşmesini sağlar. IL-1 $\beta$  ve IL-6, yardımcı T hücrelerinden IL-17A ekspresyonunu artırır. IL-17A ise hücrelerden IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  salınımını artırır. Ayrıca granülositlerin aktive edilmesinde ve nötrofil yoğunluğunun artırılmasında rol oynar (Dembic, 2015).



### **2.5.11. İnterferon- $\gamma$**

Doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, yardımcı T hücreleri, T ve B lenfositleri tarafından üretilen IFN- $\gamma$ , 20-25 kDa ağırlığında bir sitokindir. IFN- $\gamma$ , heterotetromer yapıdaki reseptörüne bağlandığında hücre içinde yer alan JAK'ın aktifleşmesini ve STAT1'i fosforillemesini sağlar. Yardımcı T hücrelerinin gelişimini uyarır, makrofajları aktive ederek fagositozu artırır ve epitel hücrelerin apoptozunu indükler.

### **2.5.12. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  233 amino asitten oluşan bir protein olup iki farklı reseptör üzerinden etkilerini gösterir: TNFR1 ve TNFR2. TNFR1 reseptörü neredeyse tüm dokularda eksprese edilirken TNFR2 reseptörünün daha çok immun sistem hücrelerinde eksprese edildiği bildirilmiştir (Parameswaran, & Patial, 2010). Her iki reseptöre de eşit oranda afinite gösteren TNF- $\alpha$ , reseptörüne bağlandığında reseptörün hücre içi bölgesine bağlı olarak bulunan SODD buradan ayrılır. SODD'un ayrılması ile reseptör ile etkileşen protein (RIP) ve TRAF2 gibi adaptör proteinler NF- $\kappa$ B ve MAPK yollarının aktifleştirilmesine ve transkripsiyonun başlamasına neden olur. Endojen pirojenlerden biri olan TNF- $\alpha$ , makrofajlar, T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, mikroglialar ve astrositler tarafından üretilir. Nötrofil göçünü ve makrofaj fagositozunu artırır. IL-1 $\beta$  ve IL-17A tarafından ekspresyonu uyarılan TNF- $\alpha$  pro-inflamatuar özellik gösterir (Akdis ve ark., 2016).

### **2.5.13. Transforme Edici Büyüme Faktörü- $\beta$**

TGF- $\beta$ , ortak reseptöre bağlanan homolog yapıdaki (TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2 ve TGF $\beta$ 3) 3 sitokinden oluşan bir gruptur. Epitel hücreler, fibroblastlar, makrofajlar, eozinofiller ve lenfositler tarafından üretilir. TGFBR1 ve TGFBR2 zincirlerinden oluşan reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. TGF- $\beta$  reseptörüne bağlandığında Smad2/3 kompleksi Smad4'ü aktive ederek transkripsiyonun başlamasını sağlar. TGF- $\beta$  epitel, endotel ve hematopoetik hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder, integrinlerin üretimini artırır ve monositlerin aktivasyonunu sağlar (Dembic, 2015).

#### **2.5.14. Mikroglialar**

Mikroglialar çevreden aldığı sinyallere verdiği yanıtlar ile merkezi sinir sistemindeki homeostatik dengenin korunmasına katkı sağlayan hücrelerdir. Merkezi sinir sisteminde yer alan tüm hücrelerin %10-15'ini oluşturan mikroglialar beyinde sitokinlerin üretiminde önemli role sahiptir (Bazan, Halabi, Ertel, & Petasis, 2012). Mikroglialar normal fizyolojik koşullarda dinlenme halinde bulunurlar ve mikrogliaların aktivasyon süreci ligand-reseptör etkileşimi ile gerçekleşir. Mikroglia hücrelerinde patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP) ve hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP) olarak tanımlanan reseptörler bulunur. Bakterilerin yapısında bulunan lipopolisakkaritler (LPS), proteoglikanlar, bakteriyal DNA ve çeşitli viral zarflar PAMP reseptörleri aracılığı ile mikrogliaları aktive ederken, merkezi sinir sisteminde meydana gelen travma, yaralanma ya da herhangi bir hasar sonucu hücreler tarafından salınan moleküller (asetilkolin, glutamat, amiloid B, ATP vb) DAMP reseptörleri aracılığı ile mikrogliaları aktive eder.

Aktive olan mikroglialarda ilk olarak morfolojik ve fonksiyonel değişimler gözlenir. Aktif mikroglialar şekil değiştirir, proliferer olur ve zarar verici etmenin veya hasarlı dokunun bulunduğu bölgeyi çevreleyerek diğer bölgelerden izole eder. Daha sonra sitokinler, rekatif oksijen çeşitleri, nitrik oksit ve kemokinler gibi çeşitli pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar mediatörlerin salınmasını gerçekleştirirler. Son olarak aktif mikroglialar zarar görmüş hücreleri ve hücrel atıkları fagosite ederek zarar verici etmenin ortadan kaldırılmasını ve homeostazisin sürdürülmesini sağlar.

#### **2.5.15. Sitokinlerin Uyku Yoksunluğu ve Öğrenme-Bellek ile İlişkisi**

Uyku, immun sistem hücrelerinin ve sitokinlerin regülasyonunu sağlayarak immun sistemin kontrol edilmesinde rol oynar. Uyku yoksunluğu ise immun sistemde hasara neden olarak hastalıklara ve hastalık etmenlerine karşı organizmayı daha duyarlı hale getirir (Chennaoui ve ark., 2015). Uyku yoksunluğu sonucunda beyindeki mikrogliaların aktivitesinde artış gözlenmiştir (Hsu ve ark., 2003). Mikrogliaların aktivitesindeki bu artışın beyindeki sitokin miktarını etkilediği düşünülmektedir (Dilger, & Johnson, 2008). Hipokampus bölgesinde sitokin reseptör miktarının yoğun olduğu (Czerniawski, Miyashita, Lewandowski, & Guzowski, 2015), bu yüzden

hipokampusun mikroglia aktivasyonuna ve nöroinflamasyona daha duyarlı olduğu ifade edilmiştir (Bardou, Brothers, Kaercher, Hopp, & Wenk, 2013). Yapılan bir çalışmada 72 saatlik REM uyku yoksunluğunun özellikle hipokampus bölgesindeki mikrogliaların aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Tuan, & Lee, 2019). Uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanların IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gen ekspresyonunun hipokampus (Ramesh ve ark., 2012) ve korteks (Zielinski ve ark., 2014) bölgesinde arttığı saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise 24 saat REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanların hipokampus bölgelerinde IL-1 $\beta$  ve IL-6 seviyelerinin artarken IL-4 ve IL-10 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (Wadhwa ve ark., 2017). Ayrıca REM uyku yoksunluğunun IL-17A seviyelerini arttırdığı da saptanmıştır (Yehuda, Sredni, Carasso, & Kenigsbuch-Sredni, 2009).

Uyku yoksunluğu sistemik dolaşımdaki sitokin seviyeleri üzerine de etki etmektedir. Bir çalışmada 40 saat boyunca total uyku yoksunluğuna maruz bırakılan insanlarda IL-1 $\beta$  seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Frey ve ark., 2007). İnsanlarda 4 saatlik uyku yoksunluğuna bağlı olarak IL-6 ve TNF- $\alpha$  gen ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir (Irwin, Wang, Campomayor, Collado-Hidalgo, & Cole, 2006). Yapılan bir diğer çalışmada 5 gün boyunca uyku kısıtlamasına maruz kalan insanlarda IL-17 miktarının arttığı ifade edilmiştir (van Leeuwen ve ark., 2009). Yehuda ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda 72 saatlik REM uyku yoksunluğunun hayvanların plazma örneklerinde IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A ve TNF- $\alpha$  miktarını arttırdığı gösterilmiştir (Yehuda ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise 24 saat boyunca REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda IL-6 miktarının artarken IL-10 miktarının azaldığı, uyku yoksunluğunu takiben hayvanların 20 gün boyunca normal uyku uyumasına izin verilmesine rağmen sitokin miktarlarının bazal seviyelere gelmediği bildirilmiştir (Brianza-Padilla ve ark., 2018).

Uyku yoksunluğuna bağlı olarak sistemik dolaşımda değişen sitokin miktarlarının kan beyin bariyeri geçirgenliğini etkilediği, sitokinlerin kan beyin bariyerinden geçerek beyinde nörokimyasal değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir (Hurtado-Alvarado ve ark., 2016). REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda kan beyin bariyerinde geçirgenliğin arttığı, hayvanların REM uyku yoksunluğunu takiben normal uyku uyumasına izin verilmesine rağmen özellikle

hipokampus bölgesinde bu geçirgenliğin yüksek seviyelerde kaldığı bildirilmiştir (Gomez-Gonzalez ve ark., 2013).

Sitokinlerin öğrenme-bellek ve LTP süreçleri üzerindeki etkilerini incelemek için de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. LTP indüksiyonu yapılan hayvanların hipokampus bölgesinde IL-1 $\beta$  gen ekspresyonu artarken (Balschun ve ark., 2003), dışardan IL-1ra antagonisti verilen hayvanlarda LTP'nin devam ettirilemediği gösterilmiştir (Ross, Allan, Rothwell, & Verkhratsky, 2003). IL-1RI gen delesyonu bulunan hayvanlarda spasyal öğrenme ve belleğin hasar gördüğü gözlenmiştir (Avital ve ark., 2003). Buna karşılık dışarıdan verilen IL-1 $\beta$ 'nin Schaffer kolleterallerinde LTP indüksiyonunu azalttığı (Bellinger, Madamba, & Siggins, 1993) ve bellek hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Hein ve ark., 2007). Ayrıca hipokampus bölgesinde kronik olarak IL-1 $\beta$  ekspresyonu yapan hayvanlarda spasyal belleğin bozulduğu gösterilmiştir (Moore, Wu, Shaftel, Graham, & O'Banion, 2009).

Hayvanlarda LTP indüksiyonunu takiben IL-6 gen ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Jankowsky, Derrick, & Patterson, 2000). Aktif kaçınma testinden 24 saat önce enjekte edilen IL-6'nın hayvanların bellek performansı üzerine etki etmediği gösterilmiştir (Brennan, Beck, & Servatius, 2004). Plazma IL-6 seviyesi yüksek olan insanlarda öğrenme performansının daha iyi olduğu gözlenmiştir (Kozora, Laudenslager, Lemieux, & West, 2001). Yaşlanmaya bağlı olarak artan IL-6'nın ise öğrenme-bellek performansını olumsuz olarak etkilediği ifade edilmiştir (Godbout, & Johnson, 2004).

TNF- $\alpha$  gen delesyonu bulunan hayvanların Morris su tankı testinde bellek performanslarının bozulduğu (Gerber ve ark., 2004), testten 24 saat önce intraperitoneal olarak verilen TNF-a'nın bellek performansını arttırdığı gösterilmiştir (Brennan ve ark., 2004). TNF-a'nın hipokampal AMPA reseptör ekspresyonunu arttırarak LTP üzerine etki ettiği bilinmektedir (Beattie ve ark., 2002). Buna karşılık yüksek seviyelerdeki TNF-a'nın LTP'yi baskıladığı (Pickering, & O'Connor, 2007) ve spasyal bellekte hasara neden olduğu gözlenmiştir (Belarbi ve ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada IL-17A antagonisti verilen hayvanlarda kısa süreli belleğin bozulduğu ve IL-17A'nın LTP'nin düzenlenmesinde rol aldığı ifade edilmiştir (Ribeiro ve ark., 2019). Buna karşılık artmış IL-17A'nın hipokampal nörogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2014). İnflamasyona bağlı olarak artan IL-17A'nın Morris su tankı testinde öğrenme ve bellek performanslarını olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir (Tian ve ark., 2015).

IL-4 gen delesyonu bulunan hayvanların Morris su tankı testinde öğrenme-bellek parametrelerinin olumsuz olarak etkilendiği gösterilmiştir (Derecki ve ark., 2010). IL-4 miktarının azalmasına bağlı olarak hipokampal LTP'nin hasar gördüğü bildirilmiştir (Maher, Nolan, & Lynch, 2005).

IL-10 gen delesyonu bulunan hayvanlarda öğrenme-bellek performansının etkilenmediği ancak bu hayvanlara LPS enjeksiyonu yapıldığında öğrenme-bellek performanslarının bozulduğu gösterilmiştir (Richwine, Sparkman, Dilger, Buchanan, & Johnson, 2009). Ayrıca IL-10'nun, artmış IL-1 $\beta$  miktarının LTP üzerinde neden olduğu hasarı inhibe ettiği gözlenmiştir (Kelly ve ark., 2001).

Yapılan çalışmalar sonucunda sitokinlerin öğrenme-bellek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin doza bağlı olduğu, normal fizyolojik koşullardaki sitokin seviyelerinin öğrenme-belleği olumlu olarak etkilediği bildirilmiştir. İnflamasyon, yaşlanma ve stres, gibi koşullarda ise değişen sitokin miktarlarının öğrenme-bellek üzerinde olumsuz etki ettiği ifade edilmiştir (Yirmiye, & Goshen, 2011).

## **2.6. Stres**

Stres, organizmanın fizyolojik veya psikolojik homeostazisini bozan durumlar olarak tanımlanır (Kim, & Diamond, 2002). Duygusal, bilişsel ve biyolojik faktörlerin yer aldığı kompleks bir süreç olarak karşımıza çıkar (Han, Kim, & Shim, 2012). Strese maruz kalındığında sempatik sinir sistemi aktive olur ve katekolaminlerin salınması gerçekleşir. Salınan katekolaminler kan basıncı ve kalp hızının artışı gibi fizyolojik yanıtların oluşmasına neden olur. Ayrıca stres, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksın aktivasyonunu ve glukokortikoidlerin salınımını da tetikler. İnsanlarda baskın glukokortikoidin kortizol, kemirgenlerde ise kortikosteron olduğu bildirilmiştir

(Finsterwald, & Alberini, 2014). Salgılanan glukokortikoidlerin amigdala, prefrontal korteks ve hipokampus gibi beyin bölgelerini aktive ettiği ve bu bölgelerin stres yanıtında önemli olduğu belirtilmiştir (Finsterwald, & Alberini, 2014; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009).

Öğrenme-bellek süreçlerinde önemli rol oynayan hipokampus, kortikostreoid reseptörlerinin en yoğun olduğu bölgelerden biridir (Lucassen ve ark., 2015). Hipokampusta tip I mineralokortikoid reseptörleri (MR) ve tip II glukokortikoid reseptörleri (GR) olmak üzere 2 tür kortikosteroid reseptörü bulunur (Reul, & de Kloet, 1985). Glukokortikoidler normal düzeyde salgılandıklarında MR'ye yüksek afinite gösterirler ancak glukokortikoid seviyesi yükseldikçe GR'ye bağlanma eğilimi de artar (de Kloet, Joëls, & Holsboer, 2005). Stres hormonlarının öğrenme-bellek üzerindeki etkisi bağlandıkları reseptöre göre değişir. Aktive olan MR'ın (orta seviyede glukokortikoid) belleğin kodlama aşamasını olumlu yönde etkilediği ve sinaptik plastisiteyi arttırdığı gözlenmiştir (Krugers, Hoogenraad, & Groc, 2010). Düşük miktarda kortikosteron uygulanan hayvanlarda öğrenme-bellek performansı artmaktadır (Rooszendaal, Okuda, Van Der Zee, & McGaugh, 2006). GR aktivasyonunun (yüksek seviyede glukokortikoid) ise hipokampus bağımlı öğrenme ve belleği olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (Pavlides, Watanabe, Magariños, & McEwen, 1995). Yoğun strese ve yüksek glukokortikoid seviyesine bağlı olarak oluşan GR aktivasyonunun, LTP üzerinde olumsuz etki gösterirken LTD'yi arttırdığı saptanmıştır (Pavlides ve ark., 1995). Adrenalektomi uygulanan (çok düşük seviyede kortikosteron) (Vaher, Luine, Gould, & McEwen, 1994) veya kortikosteron enjeksiyonu (çok yüksek kortikosteron) yapılan hayvanlarda LTP bozulmaktadır (Pavlides, Watanabe, & McEwen, 1993). LTP'de meydana gelen bu hasarın kemirgenlerde 48 saat boyunca devam ettiği kanıtlanmıştır (Shors, Gallegos, & Breindl, 1997). Bu sonuçlar stres hormon seviyeleri ve bellek arasında ters U ilişkisi olduğunu, çok düşük ve çok yüksek seviyedeki stres hormonlarının öğrenme-belleği olumsuz etkilerken orta seviyedeki stres hormonlarının öğrenme-bellek üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (Baldi, & Bucherelli, 2005; Salehi, Cordero, & Sandi, 2010).

Stres etmeninin tipi, yoğunluğu, süresi, sıklığı ve uygulanma zamanına bağlı olarak değişen stres hormon miktarları öğrenme-bellek üzerinde çeşitli etkilere neden olmaktadır (Lupien ve ark., 2009). Akut stresin hipokampal CA1 nöronlarının uyarılabilirliğini arttırdığı (Shors, 2001) buna karşılık kronik stresin CA3 nöronlarında atrofiye neden olduğu (McEwen, 1999) bildirilmiştir. Ayrıca kronik stresin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği (Czeh ve ark., 2007), sinaptik sonlanma sayısını (Lucassen ve ark., 2015; Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990) ve hipokampus volümünü azalttığı (Lee, Jarome, Li, Kim, & Helmstetter, 2009) belirtilmiştir. Kronik olarak uygulanan kortikosteron, hayvanlarda spasyal bellek performansını olumsuz olarak etkilemiştir (Bodnoff ve ark., 1995). Kronik strese bağlı olarak hipokampusta bulunan yer hücrelerinin anormal ateşleme paternleri gösterdiği ve spasyal öğrenme-belleğin olumsuz olarak etkilendiği saptanmıştır (Park ve ark., 2015). Kronik strese maruz kalan hayvanlarda bir aylık iyileşme periyodundan sonra bile öğrenme olumsuz yönde etkilenmektedir (Sousa, Lukoyanov, Madeira, Almeida, & Paula-Barbosa, 2000).

Stres öğrenme ve bellek süreçlerinin farklı aşamalarında farklı etkiler gösterir. Öğrenmeden hemen önce strese maruz kalmak bellek performansını olumlu yönde etkilerken öğrenmeden uzun süre önce maruz kalınan stres belleğin kodlama aşamasını bozmaktadır (Zoladz ve ark., 2011). Öğrenmeden uzun süre önce yapılan kortizol enjeksiyonunun nöron uyarılabilirliğini azaltarak öğrenme performansını azalttığı saptanmıştır (Wiegert, Joëls, & Krugers, 2006). Belleğin geri çağırılması aşamasından hemen önce maruz kalınan stresin, yeni öğrenilen bilgilerin hatırlanmasını zorlaştırdığı bildirilmiştir (Schönfeld, Ackermann, & Schwabe, 2014). Öğrenmeyi takiben kısa süre içinde enjekte edilen kortikosteron bellek konsolidasyonunu olumsuz olarak etkilemektedir (Vogel, & Schwabe, 2016).

Uyku yoksunluğuna maruz kalmanın insanlarda (Guyon ve ark., 2014) ve hayvanlarda (Nollet, Wisden, & Franks, 2020) stres hormon seviyelerini etkilediği bilinmektedir. Uyku yoksunluğunun kendisinin bir stres etmeni olması haricinde hayvanlarda uyku yoksunluğu oluşturulmak için kullanılan modellerin de strese neden olduğu gösterilmiştir (Suchecki ve ark., 1998). MÇP modeli ile sosyal izolasyon ve immobilizasyon stresleri önlenmediği için diğer yöntemlere göre daha az stres

oluşturulduğu düşünülse de birden fazla hayvanın aynı tank içinde bulunmasının stres etmeni olabileceği bildirilmiştir (Khan, Kaur, & Mallick, 2021). MÇP modeli ile 3 gün boyunca REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda adrenal hipertrofi ve kilo kaybı gözlenmiştir (Coenen, & Van Luijtelaar, 1985). Benzer şekilde yine aynı model ile 4 gün boyunca REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteron seviyelerinin arttığı saptanmıştır (Suchecki, Tiba, & Tufik, 2002).

Anksiyete, canlının herhangi bir tehlike karşısında yaşadığı endişe ve korku durumudur. Stres etmenine bağlı olarak canlılarda anksiyete benzeri davranışlar gözlenebilir. Kemirgenler strese maruz kaldıklarında veya çeşitli nedenlerden ötürü anksiyete ile ilişkilendirilen davranışlar sergilerler. Hayvanın anksiyete durumunu değerlendirmek için anksiyete ile ilişkili davranış parametrelerinin analiz edildiği çeşitli modeller geliştirilmiştir.

### **2.6.1. Açık Alan Testi**

Açık alan testi 1934 yılında kemirgenlerde duygusal durumu değerlendirmek için geliştirilmiştir (Hall, 1934). Uygulanmasının kolay olması nedeni ile kemirgenlerde anksiyete benzeri davranışların değerlendirilmesinde en çok kullanılan modellerden biri haline gelmiştir. Açık alan testinin ilk versiyonu dairesel olarak tasarlanmışsa da günümüzde kare ve dikdörtgen olarak tasarlanan modelleri daha çok tercih edilmektedir. Bu test düzeneği hayvanın kaçmasını engelleyecek yükseklikte duvarlar içeren dairesel, kare veya dikdörtgen şeklinde pleksiglas bir kutudan oluşur. Test edilecek hayvan kafesinden alınarak bu alanın merkez bölgesine yerleştirilir ve 5-10 dakika boyunca hayvanın alan içindeki hareketleri kamera sistemi ile kayıt altına alınır. Test boyunca hayvanın merkezde ve periferde geçirdiği süreler, merkeze ve perifere giriş sayısı, toplam kat ettiği mesafe, iki ayağı üzerine kalkma sayısı ve dışkılama miktarı gibi parametreler analiz edilir. Hayvanın alıştığı ortamdaki grubundan ayrılarak yeni ve açık bir alana yerleştirilmesi hayvanda hem anksiyeteye hem de merak duygusuna neden olur. Merak duygusu ağır basan hayvan çevreyi araştırma, merkez alanda daha fazla süre geçirme ve iki ayağı üzerine kalkma davranışlarını sergiler. Anksiyete artışına bağlı olarak ise hayvan merkezden kaçınarak



alanın kenar ve köşelerine sinme ve hareketsiz durma davranışları gösterir. Hayvanın merkezden köşelere kaçma davranışına thigmotaksis denir. Test edilen hayvanın türü, cinsiyeti, yaşı ve ortamın aydınlatılma oranı deney sonucunu etkileyebilmektedir (Bowman, Maclusky, Diaz, Zrull, & Luine, 2006; Valle, 1970).

### **2.6.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi**

Montgomery tarafından 1955 yılında geliştirilen testin ilk versiyonu Y şeklinde iki açık koldan oluşur (Montgomery, 1955). Sonraki yıllarda yapılan modifikasyonlarla iki açık ve iki kapalı koldan oluşan, yerden 50-70 cm yükseklikte artı şeklindeki versiyonu geliştirilmiştir ve günümüzde anksiyete testlerinde oldukça sık tercih edilmektedir. Bu testte hayvan açık ve kapalı kolların kesiştiği merkez alana yerleştirilerek 5-10 dakika boyunca kamera sistemi ile kayıt altına alınır. Test boyunca hayvanın açık ve kapalı kollara girme sıklığı, açık ve kapalı kollarda geçirdiği süreler, dışkılama miktarı, iki ayağı üzerine kalkma sayısı gibi parametreler analiz edilir. Hayvanın alışık olduğu ortamından alınarak yerden yüksekte bulunan yeni bir çevreye yerleştirilmesi anksiyeteye yol açarak hayvanın kapalı kollarda daha fazla süre geçirmesine neden olur. Açık alan testine benzer şekilde hayvanın türü, cinsiyeti, yaşı ve ortamın aydınlatılma oranı deney sonucunu etkileyebilmektedir (Albani ve ark., 2015; Walf, & Frye, 2007).

### **2.6.3. Aydınlik-Karanlık Kutusu Testi**

Karanlık ve aydınlık olmak üzere iki eşit bölme ve bu bölmeler arasında geçişi sağlayan bir bölümden oluşan bu test 1980 yılında Crawley ve Goodwin tarafından geliştirilmiştir (Crawley, & Goodwin, 1980). Kafesinden alınan hayvan aydınlık alana yerleştirilerek hayvanın davranışları kamera sistemi ile kayıt altına alınır. Test sırasında hayvanın aydınlık ve karanlık bölmeler arasındaki geçiş sıklığı, bu bölmelerde geçirdiği süreler ve aydınlık alandan karanlık alana geçinceye kadar ki geçen süre analiz edilir. Aydınlik ve yeni çevre hayvanda anksiyeteye neden olarak hayvanın karanlık bölmeye kaçmasına ve karanlık bölmede daha fazla süre geçirmesine neden olur.

## 2.7. Üridin

Üridinin de içinde yer aldığı pirimidin bileşikleri, aromatik heterosiklik organik bileşiklerdir. Pirimidinler baz, nükleozid ve nükleotid formlarında bulunabilirler. Urasil bazı ve riboz şekerinden oluşan üridin, insanlarda dolaşımdaki temel pirimidin nükleozididir (Cansev, 2006; Wurtman, Regan, Ulus, & Yu, 2000). Üridin dolaşımda serbest olarak ya da nükleotidlerin yapısına katılarak bulunur ve RNA sentezi, glikojen sentezi (Haugaard, Frantz, & Haugaard, 1977) ve membran fosfolipit sentezi (Kenndy, & Weiss, 1956) gibi fizyolojik süreçlerde önemli rol oynar (Lecca, & Ceruti, 2008).

### 2.7.1. Üridin Sentezi, Metabolizması ve Vücuttaki Dağılımı

Pirimidin nükleotidlerinin sentezi vücutta iki biyokimyasal yol aracılığı ile gerçekleşir: *de novo* yolağı ve kurtarma yolağı.

*De novo* yolağı, glutaminin CAD proteini tarafından katalizlenmesi ile başlar. CAD proteini bir multi-domain enzimdir ve içerisinde karbomoil fosfataz II, aspartik transkarbomilaz ve dihidroorotaz enzimlerini barındırır. CAD proteininin glutamini katalizlemesi sonucunda sırasıyla karbomoil fosfat, karbomoil aspartat ve dihidroorotat metabolitleri oluşur. CAD proteini içerisinde yer alan enzimlerden karbomoil fosfataz II hız kısıtlayıcı enzimdir ve aktivitesi üridin 5'-trifosfat (UTP) tarafından kontrol edilir.

Oluşan dihidroorotat, mitokondri membranında bulunan dihidroorotat dehidrojenaz enzimi aracılığı ile orotata dönüştürülür. Orotat ise önce orotat fosforil transferaz enzimi ile orotidin monofosfata ve ardından orotidin 5'-fosfat dekarboksilaz enzimi ile üridin monofosfata (UMP) dönüştürülür. *De novo* yolağının son basamağında UMP, nükleotidaz enzimi tarafından katalizlenerek üridine dönüştürülür.

Merkezi sinir sisteminde pirimidin nükleotidleri temel olarak kurtarma yolağı aracılığı ile sentezlenir. Kurtarma yolağında dolaşımda serbest halde bulunan üridin hücre içerisine alınarak mono-, di- ve tri-fosfat metabolitlerine dönüştürülür ve çeşitli fizyolojik süreçlerde kullanılmak üzere nükleotid havuzuna aktarılır. Üridin

metabolitlerinden UTP, sitidin trifosfat (CTP) sentaz enzimi aracılığıyla CTP'ye dönüştürülerek membran fosfolipidlerinin sentezine de katılabilir. Merkezi sinir sistemi hücrelerindeki nükleotid havuzlarının temel kaynağı dolaşımda serbest halde bulunan üridindir. Bu yüzden dolaşımdaki üridin miktarı sıkı bir şekilde kontrol edilerek 3-5  $\mu\text{M}$  arasında sabit tutulmaktadır (Traut, 1994). Üridinin sentezi ve yıkımında karaciğer önemli bir yer olsa da ATP, glukagon ve amino asitler gibi faktörler de üridinin plazma konsantrasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Yamamoto ve ark., 2011). Eritrositlerin de orotik asidi üridin difosfat-glikoza (UDP-glikoz) dönüştürdükten sonra üridine parçalayarak üridinin plazma konsantrasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir (Harley, & Berman, 1984).

Dolaşımdaki üridin kan beyin bariyerini konsantre edici nükleozid taşıyıcısı (CNT) ve dengeleyici nükleozid taşıyıcısı (ENT) aracılığı ile geçer. ENT'ler düşük afiniteli taşıyıcılardır ve üridinin plazma konsantrasyonunun arttığı durumlarda kan beyin bariyerinden geçişine izin verir. CNT'ler ise yüksek afiniteli taşıyıcılardır ve fizyolojik koşullarda konsantrasyon gradiyenti doğrultusunda üridin geçişine izin verir. Sıçanlarda dolaşımdaki temel pirimidin sitidin olmasına rağmen üridin CNT'ler aracılığı ile kan beyin bariyerini daha etkin bir şekilde geçmektedir (Cansev, 2006; Traut, 1994). Üridinin ekstrasellüler sıvıdan hücre içerisine geçişi de nükleozid taşıyıcı proteinler ile gerçekleştirilir. Üridinin dolaşımdaki miktarı kadar üridin taşıyıcı proteinlerin konsantrasyonu da üridinin merkezi sinir sistemindeki rolünü etkilemektedir. Hücre içine alınan üridin ise nükleotid havuzuna aktarılabilir.

Üridin katabolizmasının ilk basamağında üridin, üridin fosforilaz enzimi tarafından urasile parçalanır. Urasil daha sonra sırasıyla dihidropirimidin dehidrojenaz ve hidropirimidin hidrataz enzimleri tarafından önce dihidrourasil ardından N-karbamoil- $\beta$ -alanine parçalanır. N-karbamoil- $\beta$ -alanin ise  $\beta$ -üroidopropionaz enzimi aracılığı ile  $\beta$ -alanine dönüştürülerek atılır.

Oral yolla alınan üridin gastrointestinal sistem tarafından absorbe edilir (Sonoda, & Tatibana, 1978) ve plazma üridin seviyesinde artışa neden olur (van Groeningen, Peters, Nadal, Laurensse, & Pinedo, 1991). Plazma konsantrasyonundaki

bu artışa bağı olarak beyindeki üridin seviyelerinin de arttığı bilinmektedir. Oral olarak 1 mmol/kg dozunda UMP uygulamasını takiben üridinin plazma ve beyin seviyelerinin iki kat arttığı saptanmıştır (Cansev ve ark., 2005). Üridinin parenteral yolla uygulanması da beyindeki üridin seviyeleri üzerine etki etmektedir. İntraperitoneal yolla verilen üridinin, beyin üridin seviyelerinde 7 kat artışa neden olduğu bilinmektedir. İntraperitoneal olarak verilen sitidinin beyin üridin seviyelerini, sitidin seviyelerine oranla 10 kat daha fazla arttırdığı saptanmıştır (Peters ve ark., 1987). Sitidin uygulamasını takiben beyin üridin seviyelerindeki artışın, sitidini üridine dönüştüren sitidin deaminaz aktivitesine ve üridinin kan beyin bariyerini sitidine oranla daha etkin geçmesine bağı olduğu düşünülmektedir (Cansev, 2006).

## **2.7.2. Üridin ve Metabolitlerinin Fizyolojik Süreçlerdeki Rolü**

### **2.7.2.1. Glikojen Sentezi**

Üridin, UTP metaboliti aracılığı ile glikojen sentezinin aktivasyonunda rol oynamaktadır. Polisakkarit yapıdaki glikojen vücudun temel glikoz depo formudur. Karaciğer ve kasların yanı sıra beyin ve uterus gibi dokularda da sentezlenir. UDP-glikoz pirofosforilaz, glikoz-1-fosfat ve UTP'den pirimidin şekeri olan UDP-glikoz oluşumunu katalizler. Glikojen zincirinin uzaması ise UDP-glikozdan gelen bir glikoz molekülünün eklenmesi ile gerçekleşir. Glikojen sentaz tarafından katalizlenen bu reaksiyon ile bir molekül UDP serbest kalır (Haugaard ve ark., 1977). Glikojen sentaz enziminin aktivitesi, UTP ve glikoz varlığına bağı olarak UDP-glikoz seviyeleri tarafından düzenlenir. Hücre içi UTP konsantrasyonunda oluşacak herhangi bir azalma glikojen sentezinde de azalmaya neden olmaktadır. Üridin enjeksiyonunun ise UDP-glikoz seviyelerini yükselterek glikojen sentezinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Y. Zhang, Guo, Xie, & Fang, 2020).

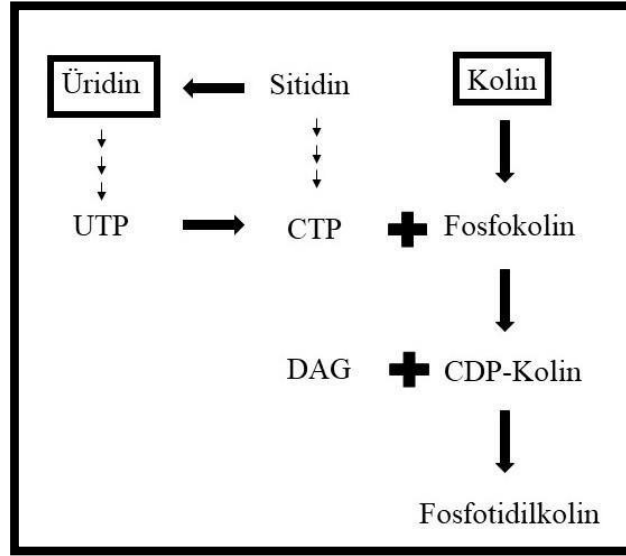
### **2.7.2.2. Protein Glikolizasyonu**

Glikoproteinlerin yapısında bulunan başlıca şekerler galaktoz, mannoz, N-asetilglikozamin ve N-asetilgalaktozamindir. Glikoprotein sentezinde kullanılan şekerlerin UDP nükleotidlerine bağlanarak aktive edilmesi gerekmektedir. UTP ve glikoz-1-fosfattan oluşan UDP-glikoz, galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzimi aracılığı ile glikoproteinlerin ve glikolipidlerin sentezine katılan UDP-galaktoza

dönüştürülebilir. UTP ayrıca asetil-glukozamin-1-fosfat ile birleşerek UDP-N-asetilglukozamin oluşumuna katılır. Oluşan UDP-N-asetilglukozamin ise sialik asit ve UDP-N-asetilgalaktozamin sentezlerinde rol oynar. O-glikolizasyon sürecinde spesifik glikozil transferaz enzimleri aracılığı ile UDP nükleotidine bağlı bulunan şekerler protein zincirine direkt olarak katılır. N-glikolizasyonda ise UDP nükleotidine bağlı bulunan şeker kalıntısı bir ara madde aracılığı ile nükleotid-şeker kompleksinden ayrılarak hedef proteine transfer edilir.

### **2.7.2.3. Fosfolipid Sentezi**

Hücre membranının temel bileşeni fosfolipidlerdir. Membran bütünlüğünün ve akışkanlığının korunması açısından fosfolipidlerin miktarının sabit tutulması oldukça önemlidir. Membranda en yoğun oranda bulunan fosfotidilkolin ve fosfotidiletanolamin fosfolipidlerinin sentezi Kennedy yolağı aracılığıyla gerçekleşir (Kennedy, & Weiss, 1956). Yolağın ilk basamağı kolin ya da etanolaminin fosfatlanması ile başlar ve ardından fosfatlanan molekül CTP ile birleşerek aktif hale gelir. Oluşan moleküller (CDP-kolin ya da CDP-etanolamin) diaçilgliserol (DAG) ile birleşerek son ürünler olan fosfotidilkolin ve fosfotidiletanolamini meydana getirir. Kennedy yolağı içerisinde yer alan CTP, sitidinin fosforilasyonu sonucu oluşabildiği gibi üridin metabolizması ile de oluşmaktadır. Üridin kan beyin bariyerini sitidine oranla daha etkin bir şekilde geçtiği için, beyindeki CTP'nin temel kaynağının dolaşımdaki üridin olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak da üridin ve metabolitlerinin hücre içi seviyeleri yeni sentezlenen fosfolipid miktarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Cansev, 2006) (Şekil 4).



Şekil 4: Kenndy yolağı üzerinden fosfotidilkolin sentezi (Cansev, 2006 kaynağından uyarlanmıştır).

### 2.7.3. Üridin ve Metabolitlerinin Terapötik Etkileri

Oral yolla verilen UMP'nin, beyindeki CDP-kolin seviyelerini arttırdığı (Cansev ve ark., 2005), CDP-kolin'in ise beyin fosfolipid miktarında artışa neden olduğu saptanmıştır (López-Coviella, Agut, Savci, Ortiz, & Wurtman, 1995). CDP-kolin tedavisinin, yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan öğrenme-bellek hasarını azalttığı bildirilmiştir (Agut, & Ortiz, 1991). Yapılan bir çalışmada prenatal dönemde kolin tedavisi alan hayvanlarda, öğrenme-bellek süreçlerinde önemli rol oynayan MAPK ve CREB fosforilasyonunun arttığı gösterilmiştir (Mellott, Williams, Meck, & Blusztajn, 2004). Ayrıca CDP-kolinin, REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda bellek üzerine olumlu etki ettiği gösterilmiştir (Cakir ve ark., 2020). Kolin içeren diyetle eklenen UMP, beyin fosfotidilkolin seviyesine ek olarak sinapsin-1 ve PSD-95 gibi sinaptik proteinlerin seviyelerini arttırmaktadır (Wurtman ve ark., 2006). Yapılan bir çalışmada diyetle eklenen UMP ve omega-3'ün sinapsin-1 ve PSD-95'in yanı sıra sintaksin-3 seviyesini de arttırdığı saptanmıştır (Cansev, & Wurtman, 2007). Dokozahekzaenoik asit (DHA) ile birlikte verilen UMP'nin dendritik diken yoğunluğunu arttırdığı bildirilmiştir (Sakamoto, Cansev, & Wurtman, 2007). Diyetle eklenen UMP'nin fakirleştirilmiş ortamın neden olduğu öğrenme ve bellek hasarını önlediği saptanmıştır (Teather, & Wurtman, 2006). Yapılan bir başka çalışmada oral yolla verilen UMP'nin öğrenme ve bellek performansını arttırdığı ve bu artışın beyin

fosfotid miktarındaki artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Holguin, Martinez, Chow, & Wurtman, 2008). Üridinin ayrıca, hiperoksi (Goren ve ark., 2017a) ve hipoksik-iskemik ensefalopatinin neden olduğu öğrenme ve bellek hasarı üzerine nöroprotektif etki ettiği bildirilmiştir (Goren, ve ark., 2017b). REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda üridin uygulamasının öğrenme ve bellek performansını arttırdığı saptanmıştır (Ocalan ve ark., 2019).

Üridin metabolitleri beyinde Gq proteini ile ilişkili olan P2Y reseptörlerine bağlanarak etki gösterebilirler (Cansev, 2006). P2Y reseptörlerinin çeşitli alt tipleri bulunur ancak üridin ve metabolitleri bu alt tiplerden üç tanesine ligand olarak bağlanmaktadır. P2Y<sub>2</sub> reseptörü UTP ve ATP ile eşit oranda aktive olurken P2Y<sub>4</sub> ve P2Y<sub>6</sub> reseptörleri büyük oranda UTP ve UDP ile aktive olur (Abbracchio ve ark., 2006). P2Y<sub>2</sub> reseptörleri hipokampusun piramidal nöronlarında, hipotalamusun supraoptik magnosellüler nöronlarında, oligodendrositlerde ve Schwann hücrelerinde bulunur. P2Y<sub>4</sub> ve P2Y<sub>6</sub> reseptörleri ise serebellum ve hipokampusta tanımlanmıştır (Burnstock, & Knight, 2004). Üridin metabolitlerinin P2Y reseptörlerine bağlanması sonucunda fosfolipaz C aktivitesi ve buna bağlı olarak hücre içi Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonu artar. Yapılan bir çalışmada UTP uygulamasının P2Y reseptörleri üzerinden nörofilament proteinleri ile birlikte akson büyümesini arttırdığı gösterilmiştir (Pooler, Guez, Benedictus, & Wurtman, 2005). UTP uygulamasının nöral prekürsör hücrelerde nöronal proliferasyonu uyardığı ve UTP'nin bu etkisinin P2Y reseptörlerini aktive ederek ERK1/2 sinyal yolağı üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Milosevic ve ark., 2006). Ayrıca üridin metabolitleri aracılığı ile aktive olan P2Y reseptörlerinin nörotransmitter salınımında (Boehm, Huck, & Illes, 1995) ve LTP indüksiyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (Price, Robertson, & Edwards, 2003).

UTP'nin astrositlerin yüzeylerinde bulunan P2Y<sub>2</sub> ve P2Y<sub>4</sub> reseptörlerine bağlanarak nöroprotektif etkileri olduğu düşünülmektedir (Simard, Arcuino, Takano, Liu, & Nedergaard, 2003). Rekombinant P2Y<sub>2</sub> reseptörü eksprese eden astrosit hücrelerine UTP verilmesini takiben anti-apoptotik Bcl-2 gen ekspresyonunun arttığı, pro-apoptotik Bax gen ekspresyonunun ise azaldığı gösterilmiştir (Chorna ve ark., 2004). Aynı çalışmada UTP'nin büyüme faktörlerinin ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin gen ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (Chorna ve ark., 2004).

Mikroglialarda ise P2Y<sub>6</sub> reseptör ekspresyonu olduğu ve UDP'nin bu reseptörüne bağlanarak mikroglia hücrelerinin aktivasyonunda rol oynadığı düşünölmektedir (Koizumi ve ark., 2007). Aktive olan mikrogliaların şekil değiştirerek nörotrofik faktör ve sitokin salınımını arttırdığı saptanmıştır (Haynes ve ark., 2006).

Üridinin sitokinler üzerine etkileri de araştırılmıştır. Pulmoner fibröz modeli oluşturulan hayvanlarda üridin uygulamasının IL-6 ve IL-8 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Cicko ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada akciğer inflamasyonu oluşturulan hayvanlarda TNF-a seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (Uppugunduri & Gautam, 2004). Lokal olarak uygulanan üridinin, romatoid artirit nedeni ile artan TNF-a ve IL-6 seviyelerini azalttığı saptanmıştır (Narendra, Chalise, Magnusson, & Uppugunduri, 2015). Dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolit modelinde üridin uygulamasının, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF-a seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Jeengar ve ark., 2017).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmalara Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Kurul no: 2019-04/01) onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmada kullanılan 350-400 g ağırlığındaki Wistar albino cinsi erkek sıçanlar Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Hayvanlar deneylerden 2 gün önce laboratuvara getirilerek ortama alışmaları sağlandı. Bütün hayvanlar ( $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  oda sıcaklığında) 12 saat aydınlık/karanlık (ışıklar sabah 7:00'de açık olacak şekilde) döngüsü sağlanmış ortamda, su ve yem alımları serbest olacak şekilde takip edildi.

#### 3.2. Deney Grupları

Çalışma 3 grup olarak planlandı:

**Grup A:** Bu gruptaki hayvanlara (n=42) 09:00'da üridin ya da salin enjeksiyonu yapıldıktan sonra hayvanlar uygun kafeslerine yerleştirildi ve 5 gün boyunca uygun kafeslerde takip edildi. Saat 09:30'da tüm hayvanlar Morris su tankında birinci yüzme seansına tabi tutuldu. Saat 13:00'da ikinci üridin ya da salin enjeksiyonunu takiben hayvanlar 13:30'da ikinci yüzme seansına tabi tutuldu. Morris su tankı testinin 4 günlük öğrenme fazı boyunca deney prosedürü devam ettirildi. Beşinci gün 09:00'da üridin ya da salin enjeksiyonunu takiben hayvanlar 09:30'da bellek testine tabi tutuldu. Bellek testi sona erdikten sonra tüm hayvanlar dekapite edildi. Bu gruptaki hayvanların hipokampus örneklerinden ELISA ve RT-PCR testi ile IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-4 ve IL-10, serum örneklerinden ise ELISA testi ile kortikosteron analizi yapıldı (Şekil 5).

**Grup B:** Bu gruptaki hayvanlara (n=60) 09:00'da üridin ya da salin enjeksiyonu yapıldıktan sonra hayvanlar uygun kafeslerine yerleştirildi ve 5 gün boyunca uygun kafeslerde takip edildi. Dört gün boyunca tüm hayvanlara ilki saat

09:00 ve ikincisi saat 13:00'da olmak üzere günde iki kere salin ya da üridin enjeksiyonu yapıldı. Beşinci gün saat 09:00'da üridin ya da salin enjeksiyonunu takiben hayvanlar 09:30'da açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testine tabi tutuldu. Davranış testleri sona erdikten sonra tüm hayvanlar dekapite edildi (Şekil 6).

**Grup C:** Bu gruptaki hayvanlara (n=60) 09:00'da üridin ya da salin enjeksiyonu yapıldıktan sonra hayvanlar uygun kafeslerine yerleştirildi ve 24 saat boyunca uygun kafeslerde takip edildi. İlk gün saat 09:00 ve 13:00 olmak üzere iki kere üridin ya da salin enjeksiyonu yapıldı. Ertesi gün saat 09:00'da üridin ya da salin enjeksiyonunu takiben hayvanlar 09:30'da açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testine tabi tutuldu. Davranış testleri sona erdikten sonra tüm hayvanlar dekapite edildi (Şekil 7).

A, B ve C gruplarındaki tüm hayvanlar takip edildikleri kafeslere ve üridin-salin enjeksiyonuna göre 6 alt gruba ayrıldı:

**KK+SF:** Salin uygulanan kontrol kafes grubu.

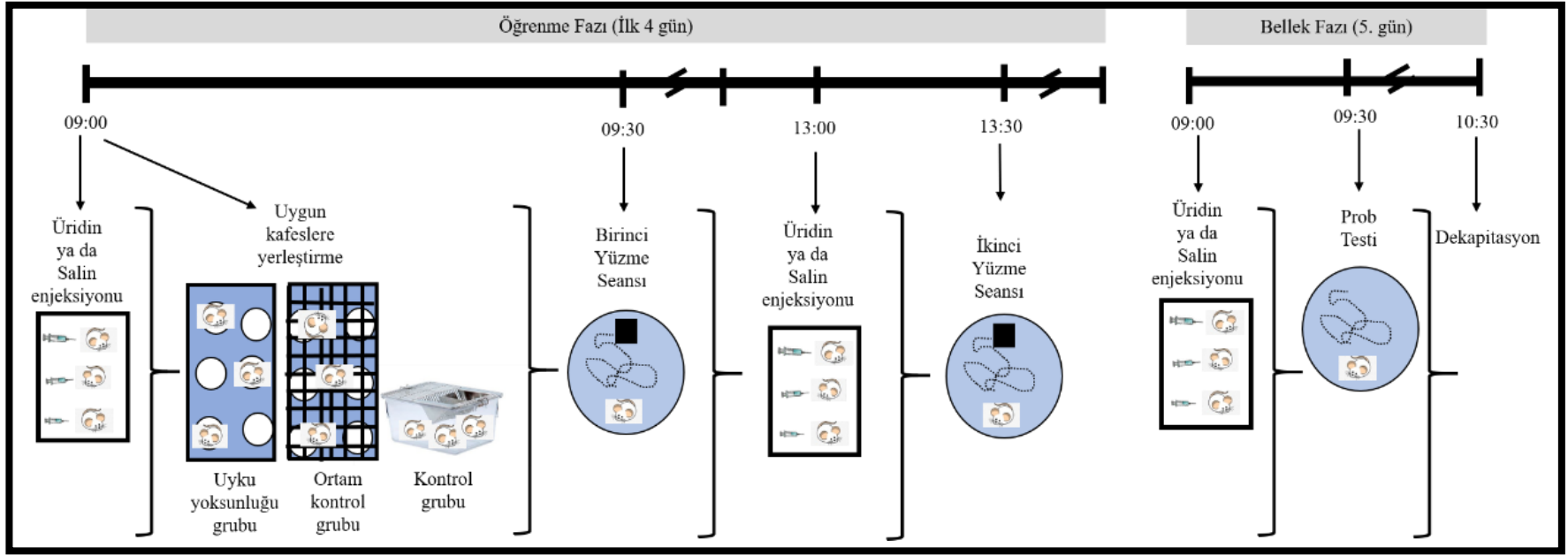
**KK+Ü:** Üridin uygulanan kontrol kafes grubu.

**OK+SF:** Salin uygulanan ortam kontrol grubu.

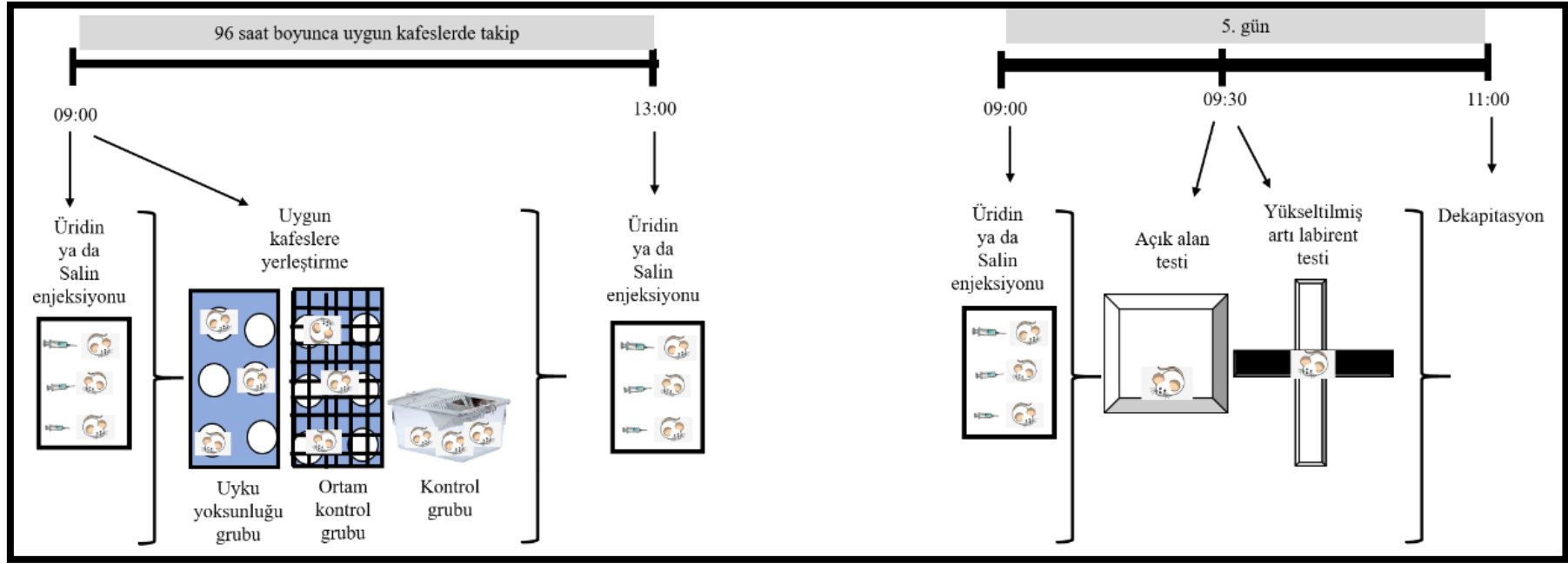
**OK+Ü:** Üridin uygulanan ortam kontrol grubu.

**UY+SF:** Salin uygulanan uyku yoksunluğu grubu.

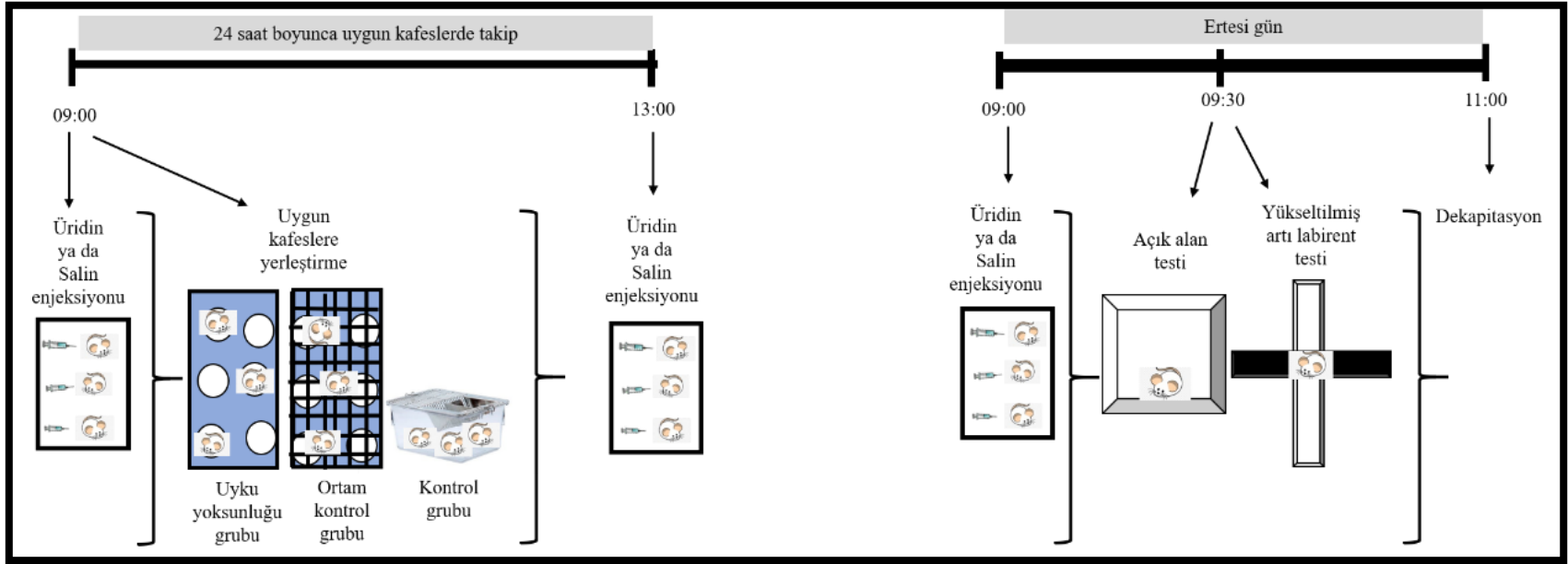
**UY+Ü:** Üridin uygulanan uyku yoksunluğu grubu.



Şekil 5: A grubundaki hayvanların deney akış şeması.



Şekil 6: B grubundaki hayvanların deney akış şeması.



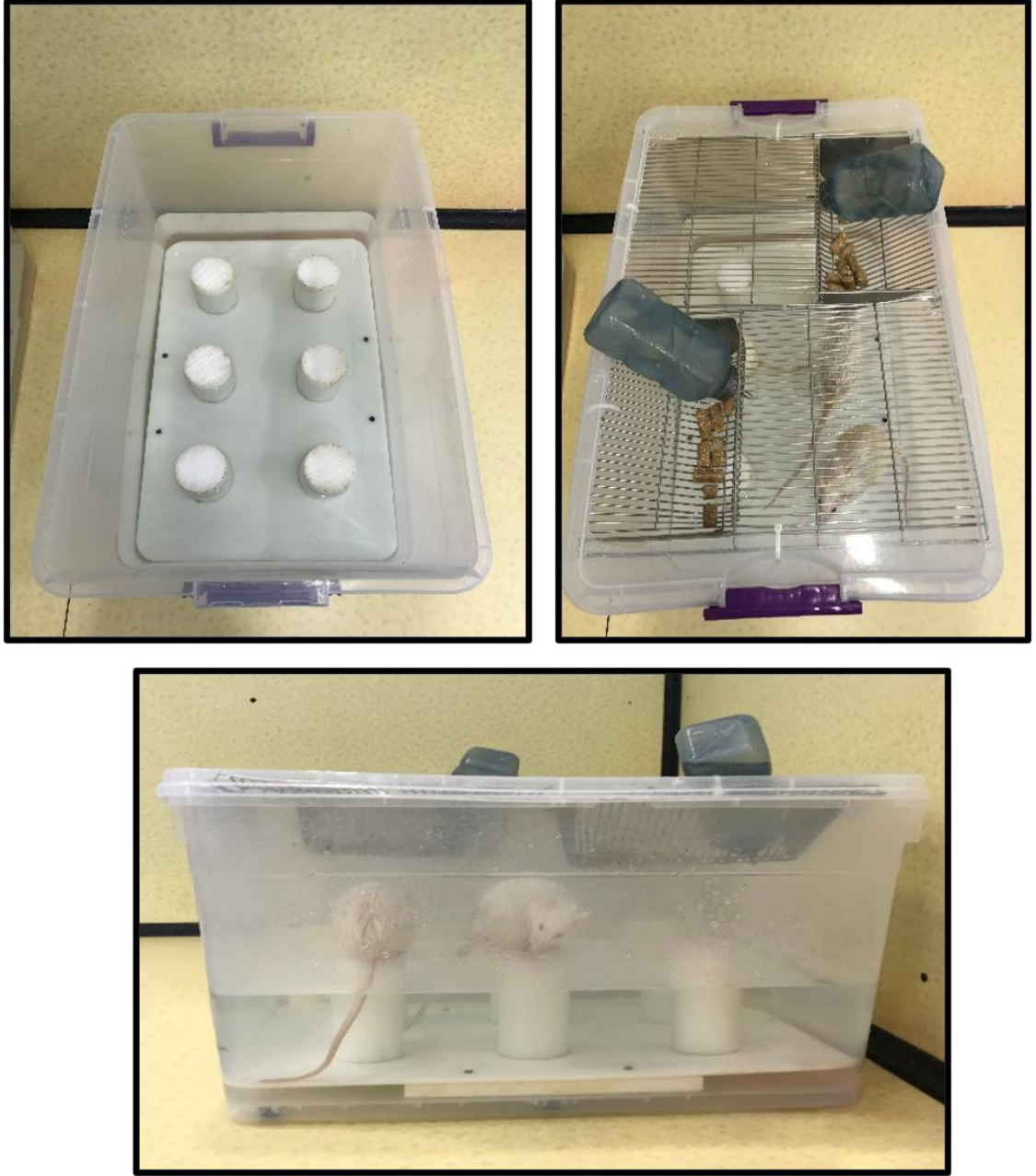
Şekil 7: C grubundaki hayvanların deney akış şeması.

### **3.3. İlaç Dozu**

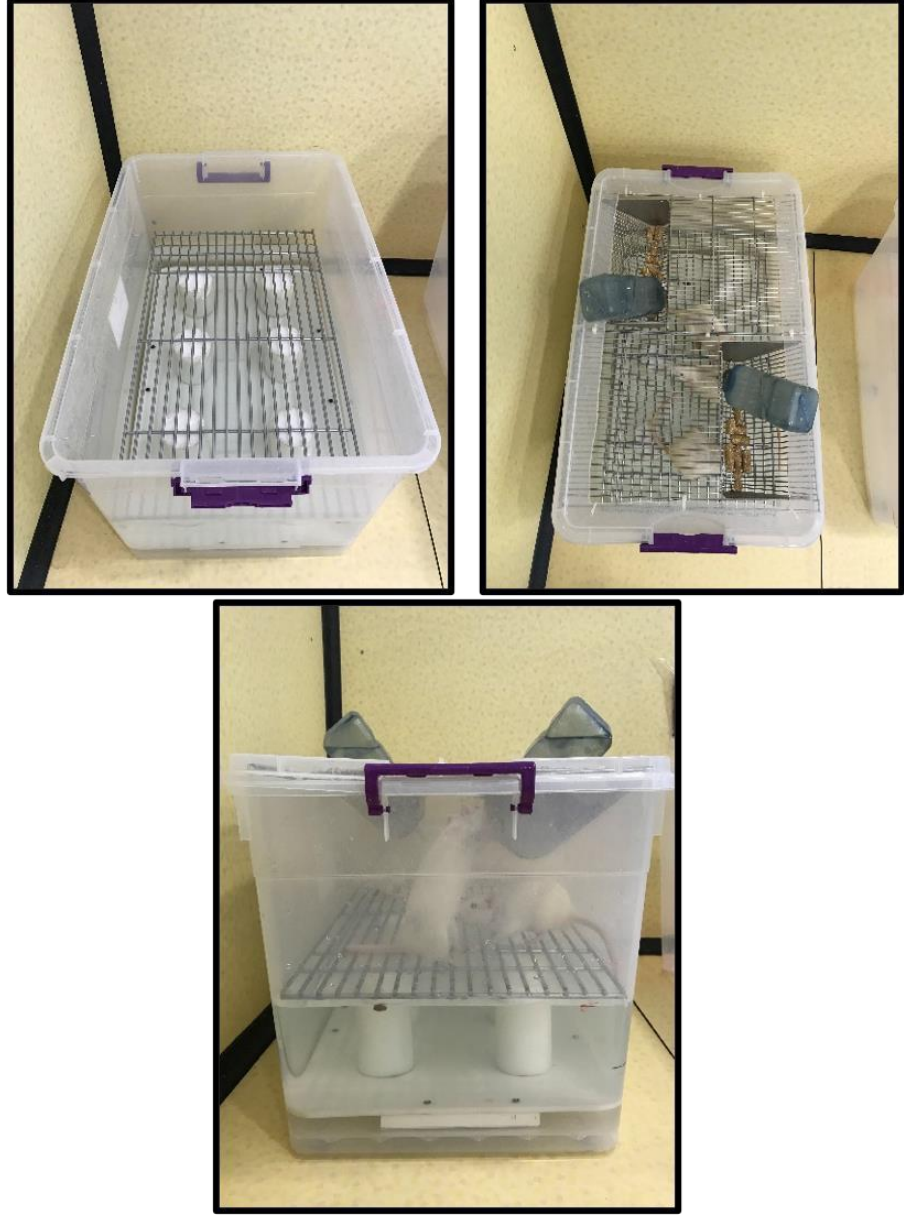
Çalışmada kullanılan üridin dozu daha önce yapılan çalışmalar (Cansev ve ark., 2005; Ocalan ve ark., 2019) referans alınarak belirlenmiş olup salin içerisinde çözünerek 1mmol/kg dozunda, intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Salin (%0,9 NaCl) enjeksiyonu 1ml/kg dozunda, intraperitoneal olarak uygulandı.

### **3.4. REM Uyku Yoksunluğu Prosedürü**

Çalışmada REM uyku yoksunluğu oluşturmak için MÇP metodu kullanıldı (Nunes, & Tufik, 1994; van Hulzen, & Coenen, 1981). Bu yöntem, şeffaf pleksiglas kutu içine yerleştirilmiş olan 14 cm yüksekliğinde ve 6,5 cm çapında 6 adet küçük platformdan oluşur ve kutunun içi platformların 2 cm altında kalacak şekilde 24 °C sıcaklığında su ile doldurulmuştur (Şekil 8). Her kutuda 3 deney hayvanı olacak şekilde hayvanlar platformların üzerine yerleştirilmiştir. Hayvanların REM uykusuna girdikleri sırada kas tonusunu kaybederek suyun içine düşmeleri ve uyanmaları esasına dayanan bu yöntem ile hayvanlarda 24 veya 96 saat boyunca REM uyku yoksunluğu oluşturulmuştur. Ortam kontrol grubundaki hayvanlar ise platformların üzerine yerleştirilmiş olan grid üzerinde takip edilerek REM uyku yoksunluğu oluşturulmadan, REM uyku yoksunluğu grubu ile aynı çevre koşullarına maruz kalmaları sağlanmıştır (Şekil 9). Kontrol kafes grubundaki hayvanlar her kafeste 3 hayvan olacak şekilde normal laboratuvar kafeslerinde takip edilmiştir. Bütün hayvanların yem ve su alımları kutuların üzerinde bulunan tel kapaklardan sağlanmıştır.



**Şekil 8:** MÇP tekniğinde uyku yoksunluğu gruplarının takip edildiği kafes.



Şekil 9: MÇP tekniğinde ortam kontrol gruplarının takip edildiği kafes.

### 3.5. Morris Su Tankı Testi

Hayvanların öğrenme ve bellek performansını değerlendirmek için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış ve Ağrı Laboratuvarımızda bulunan Morris su tankından (150 cm çapında, 30 cm yüksekliğinde ve 60 cm derinliğinde) yararlanılmıştır (Morris, 1984) (Şekil 10). Tankın içi 24 °C sıcaklığında su ile doldurulmuştur ve suyun yüzeyi platformun görünmesini engellemek için polipropilen boncuklar ile kaplanmıştır. Suyun 2 cm



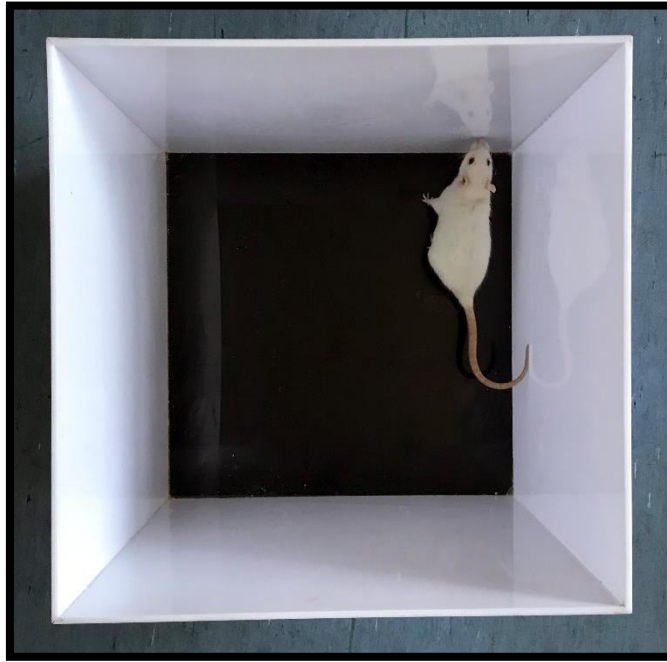
altında kalacak şekilde kaçış platformu yerleştirilmiştir ve tank temsili olarak 4 kadrana ayrılmıştır. Hayvanın platformun yerini belirleyebilmesi için tankın bulunduğu odanın ve tankın duvarlarına ipuçları asılmıştır. Hayvanlar 4 gün boyunca günde 2 kez (ilk yüzme seansı 09:30'da ikincisi 13:30'da) olacak şekilde öğrenme fazına tabi tutulmuştur. Her yüzme seansında hayvanlar sırasıyla 4 kadrandan suyun içine bırakılarak 90 saniye boyunca yüzmeleri beklenmiştir. Suyun altındaki gizli kaçış platformunu bulan hayvanlar 30 saniye boyunca platformda tutulmuştur. Doksan saniye boyunca platformu bulamayan hayvanlar ise araştırmacı tarafından platformun üzerine yerleştirilerek 30 saniye boyunca platformda kalmaları sağlanmıştır. Öğrenme fazında hayvanların platformu bulma süreleri kaydedilmiştir. Öğrenme fazının ardından 5. gün hayvanlara bellek fazı uygulanmıştır. Bellek fazında tankın içindeki platform çıkarılarak hayvanlar platformun daha önce bulunduğu kadranın karşı kadrından suya bırakılmış ve 90 saniye boyunca yüzmeleri beklenmiştir. Bu fazda hayvanların platformun daha önce bulunduğu kadranda geçirdikleri süre, platformun daha önce bulunduğu alana ilk ulaşma süreleri ve platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklıkları kaydedilmiştir. Davranış testleri bilgisayarlı video-kamera sistemi (EthoVision Noldus Information Technology, Netherlands) ile kayıt altına alınmıştır.



Şekil 10: Morris su tankı.

### 3.6. Açık Alan Testi

Hayvanların anksiyete durumu, lokomotor aktivite ve keşfetme davranışını test etmek için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış ve Ağrı Laboratuvarımızda bulunan açık alan testinden yararlanılmıştır (Hall, 1934) (Şekil 11). Bu test 40x40x40 cm ebatlarında pleksiglas kutudan oluşmaktadır ve kutu temsili olarak 9 kareye bölünmüştür. Test sırasında hayvanlar kutunun merkezine yerleştirilerek 5 dakika boyunca merkez alanda geçirdikleri toplam süre, toplam gezdikleri kare sayıları ve iki ayağı üzerine kalkma (şahlanma) sayıları EthoVision; Noldus Information Technology, Netherlands marka bilgisayarlı video-kamera sistemi ile kaydedilip analiz edilmiştir. Her hayvanın test edilmesinin ardından kutu %70 alkol ile temizlenmiştir.

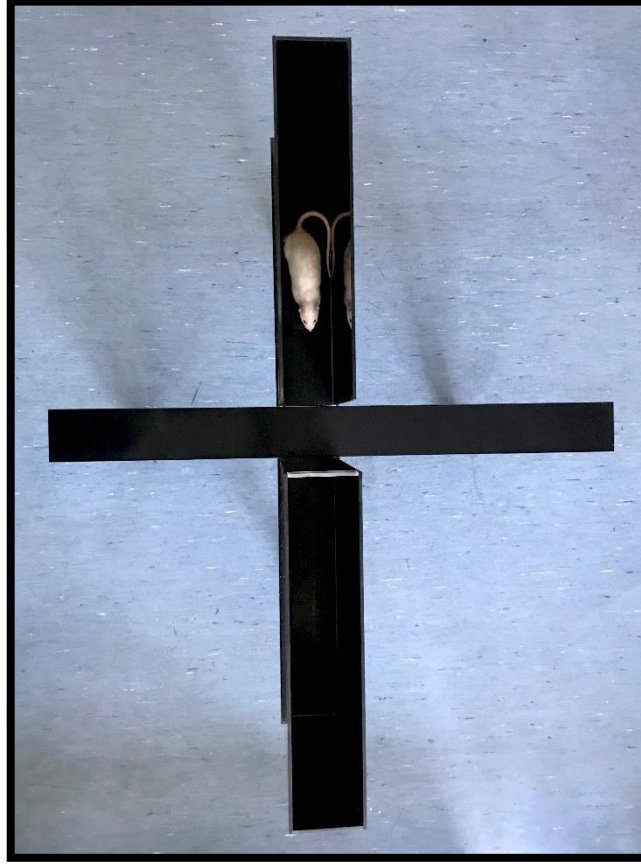


Şekil 11: Açık alan testi.

### 3.7. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Hayvanların anksiyete durumunu analiz etmek için kullanılmış olan bir diğer test Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış ve Ağrı Laboratuvarımızda bulunan yükseltilmiş artı labirent testidir (Montgomery, 1955)

(Şekil 12). Bu test, yerden 50 cm yüksekte 10x10 cm'lik merkezi karenin yanlarında “artı” şeklinde tasarlanmış 2 açık kol (50x10 cm) ve 2 kapalı kol (50x10x40 cm) içeren düzenden oluşmaktadır. Test sırasında merkezi karenin içerisine, yüzü açık kollardan birine bakacak şekilde bırakılan hayvanların 5 dakika boyunca açık ve kapalı kollarda geçirdikleri toplam süre ile anksiyete skorları (açık kollarda geçirilen süre/açık kollarda geçirilen süre+kapalı kollarda geçirilen süre), EthoVision; Noldus Information Technology, Netherlands marka bilgisayarlı video-kamera sistemi ile kaydedilip analiz edilmiştir. Her hayvanın test edilmesinin ardından düzenek %70 alkol ile temizlenmiştir.



Şekil 12: Yükseltilmiş artı labirent testi.

### **3.8.Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) Testi**

Davranış testlerine takiben hayvanlar izofloran anestezisi altında dekapite edilerek boyun kanları kuru deney tüplerine alınmıştır. Kan örnekleri 3500 rpm'de (4°C) 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örneklerinden, ELISA kitindeki

(Bioassay Technology Laboratory; Shanghai, CN) protokollere uygun şekilde kortikosteron miktarları ölçülmüştür.

Çıkarılan beyin dokularından eksize edilen sağ hipokampuslar, fosfat buffer salin (PBS) içerisinde 20 volümde homojenize edildikten sonra 10000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek süpernatantları alınmıştır. Elde edilen süpernatantlardan ELISA kitlerindeki (Bioassay Technology Laboratory; Shanghai, CN) protokoller takip edilerek IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-4 ve IL-10 miktarları ölçülmüştür.

### **3.9. Gerçek Zamanlın Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) Analizleri**

#### **3.9.1. DNA ve RNA izolasyonu**

Eksize edilen hipokampus örneklerinden DNA ve RNA izolasyonuna aynı anda imkân sağlayan Quick-DNA/RNA Miniprep Plus Kiti (Zymo Research, Orange, CA) kullanılarak kitin içerisinde yer alan prosedür doğrultusunda nükleik asit izolasyonu yapılmıştır. Bistüri yardımıyla parçalanmış dokuların proteinaz K ve PK digestion buffer ile 3 saatlik inkübasyon sonrası, örnekler lysis buffer eklenerek kolonlardan geçirilmiştir. Kolonlardan biri DNA, diğeri ise RNA izolasyonunda kullanılmıştır. Yıkamalar sonrasında, her bir kolona DNase/RNase Free Water eklenerek izolasyon gerçekleştirilmiştir. Elde edilen nükleik asitlerin saflık ve konsantrasyon değerleri NanoDrop™ 2000/2000c Spektrofotometresi (Thermo Scientific) ile ölçülmüştür. Ölçüm sonrası, DNA ve RNA örnekleri -20 °C de muhafaza edilmiştir.

#### **3.9.2. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi**

Elde edilen RNA'lerden komplementer DNA (cDNA) eldesi High-Capacity cDNA Reverse Transcription kiti (Thermo Scientific) kullanılarak kitteki prosedüre uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. İzole edilen RNA örnekleri için 2X Reverse Transcription (RT) Master Mix hazırlanmıştır. İşlemler buz üzerinde soğuk zincir korunarak gerçekleştirilmiştir. Her bir örnek için hazırlanan master mix içeriği ve oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Master mix içeriği ve oranları.

KOMPONENTLER	MİKTAR
10X RT Buffer	2 µL
25x dNTP Mix (100 mM)	0,8 µL
10X RT Random Primers	2 µL
MultiScribe™ Reverse Transcriptase	1 µL
Nuclease-free H <sub>2</sub> O	4,2 µL
Total Volüm	10 µL

0,2ml'lik PCR eppendorflarına 10 µL 2X RT master mix ve 10 µL RNA örneği eklenmiştir. Pipet ile al-ver yapılarak iyice karıştırılmış ve eppendorf içerisinde baloncuk olmamasına dikkat edilmiştir. İşlemler kontaminasyon riski nedeniyle biyogüvenlik kabiniinde gerçekleştirilmiştir. Kitteki protokole uygun şekilde Thermal Cycler (Bio-Rad T100 PCR Thermal Cycler) kullanılarak sentez gerçekleştirilmiştir (Tablo 2). İşlem sonrası tüm örnekler -20 °C'de saklanmıştır.

**Tablo 2:** cDNA sentezi protokolü.

	ADIM 1	ADIM 2	ADIM 3	ADIM 4
SICAKLIK	25 °C	37 °C	85 °C	4 °C
SÜRE	10 dakika	120 dakika	4 dakika	∞

### 3.9.3. Primer seçimi ve optimizasyonu

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 ve IL17A genlerinin ifade düzeylerine bakılabilmesi için gerekli olan primerler NCBI Gene veritabanı üzerinden elde edilecek dizi bilgileri doğrultusunda Primer 3 primer dizileme programı kullanılarak

genlere özel olarak dizayn edilmiştir. Kontrol gen olarak  $\beta$  Aktin kullanılmıştır. Primerlere ait dizi bilgileri Tablo 3’te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Sitokinelere ait primer dizaynları.

SİTOKİN	PRİMER	BEKLENEN GEN ÜRÜNÜ
TNF- $\alpha$	Forward: ATGGGCTCCCTCTCATCAGT	106 BP
	Reverse: GCTTGGTGGTTTGCTACGAC	
IL-1 $\beta$	Forward: CCTATGTCTTGCCCGTGGAG	118 BP
	Reverse: CACACACTAGCAGGTCGTC	
IL-4	Forward: TCCACGGATGTAACGACAGC	123 BP
	Reverse: TGGTGTTCCTTGTGCCGTA	
IL-6	Forward: AGAGACTCCAGCCAGTTGC	85 BP
	Reverse: AGTCTCCTCTCCGACTTGT	
IL-10	Forward: CCTCTGGATACAGCTGCGAC	111 BP
	Reverse: TAGACACCTTGTCTTGGAGCTTA	
IL-17A	Forward: GCACAAGCTCATCCCGTACC	83 BP
	Reverse: CAACAGCATCAGGCACATGGA	
$\beta$ Aktin	Forward: TACAACCTTCTTGCAGCTCCT	196 BP
	Reverse: CCATACCCACCATCACACCC	

Her bir primer için konvansiyonel PCR yapılmıştır. Uygulanan protokol Tablo 4’te, her bir primer için bağlanma derecesi ve döngü Tablo 5’te gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Konvansiyonel PCR sırasında uygulanan protokol.

<b>İLK DENATÜRASYON</b>	95 °C	3 dakika	<b>Tutma Aşaması</b>
<b>DENATÜRASYON</b>	95 °C	30 saniye	* Döngü
<b>BAĞLANMA</b>	*	30 saniye	
<b>UZAMA</b>	72 °C	45 saniye	
<b>SON UZAMA</b>	72 °C	7 dakika	
	4 °C	∞	

\* her bir primer için bağlanma derecesi ve döngü farklıdır.

**Tablo 5:** Her bir primer için uygulanan bağlanma sıcaklığı ve döngü.

	<b>BAĞLANMA SICAKLIĞI</b>	<b>DÖNGÜ</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	62 °C	38
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	65,7 °C	35
<b>IL-4</b>	61 °C	35
<b>IL-6</b>	61 °C	35
<b>IL-17A</b>	64 °C	40
<b><math>\beta</math> Aktin</b>	62 °C	38

IL-10 primerleri 55-62 °C arasında değişen bağlanma sıcaklıklarında denenmiş olup, jel görüntülerinde belirsiz bantlar gözlenmiştir. Bunun üzerine yeniden primer dizaynı yapılmış, yeni primerle yapılan denemelerde de optimizasyon sağlanamamıştır.

#### **3.9.4. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)**

Gen ifade düzeylerine SimplyGreen qPCR Master Mix, No Rox (GeneDirex, Inc., USA) kiti ile Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, US) cihazı kullanılarak bakılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu öncesinde kullanılacak olan cDNA miktarını belirlemek

için standart eğri yapılmıştır. Standart eğri için bir örneğin seri dilüsyon sonrası RT-PCR'ları her bir primer için tekrarlanmıştır ve cDNA miktarı her bir sitokin için belirlenmiştir. RT-PCR için kullanılan master mix hazırlanışı Tablo 6'da verilmiştir. RT-PCR için kullanılan prosedür Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 6:** RT-PCR için kullanılan master mix içeriğinde yer alan komponentler ve miktarları.

KOMPONENTLER	MİKTAR
X GM SYBR Green qPCR Kit (W/ROX)	6 µL
Forward Primer (10 µM)	0,24 µL
Reverse Primer (10 µM)	0,24 µL
Template DNA	2 µL*
Water, nuclease-free	3,52 µL

\* IL-4 için Template DNA miktarı 3 µL olarak belirlendi.

**Tablo 7:** RT-PCR için uygulanan prosedür.

İLK DENATÜRASYON	95 °C	3 dakika	Tutma Aşaması
DEBATÜRASYON	95 °C	10 saniye	44 döngü
BAĞLANMA	*	10 saniye	
UZAMA	72 °C	20 saniye	
ERİME EĞRİSİ ANALİZLERİ			

\* her bir sitokin için bağlanma sıcaklığı, konvasyonel PCR sırasında belirtilen sıcaklıklara göre ayarlanmıştır.

RT-PCR sonrası ürünleri jel elektroforezi ile doğrulaması sağlanmıştır. Erime eğrisi analizleri normalizasyon için kullanılan referans gen ( $\beta$  Aktin) ile birlikte incelenmiştir ve elde edilen eşik döngüsü (CT –cycle threshold) değerleri  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  yöntemi ile değerlendirilmiştir (Livak, & Schmittgen, 2001).



### 3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SigmaPlot (12.5 versiyonu) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde verilmiştir. Morris su tankı testinin öğrenme fazının sonuçları tek yönlü tekrarlayan varyans analizini (ANOVA-RM) takiben post-hoc Tukey testi ile yapılmıştır. Açık alan, yükseltilmiş artı labirent, ELISA ve RT-PCR testlerinin sonuçları ise tek yönlü ANOVA testini takiben post-hoc Tukey testi kullanılarak yapılmıştır ve p değerinin 0,05'ten küçük olduğu sonuçlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. A Grubunun Morris Su Tankı Testi Öğrenme Fazı Sonuçları

Öğrenme fazının uygulandığı 4 günlük süre boyunca tüm gruplardaki sıçanlar birinci güne göre platformu giderek daha kısa süre bulmuşlardır ( $p<0,001$ ) (Şekil 13) (Tablo 8).

#### 4.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF ile OK+SF grupları arasında platformun yerini öğrenmeleri açısından 1., 2., 3. ve 4. eğitim günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

KK+SF ile UY+SF grupları arasında platformun yerini öğrenmeleri açısından 1. ve 2. eğitim günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanlar 3. eğitim gününde ( $p<0,05$ ) ve 4. eğitim gününde ( $p<0,01$ ) platformu daha uzun sürede bulmuşlardır.

OK+SF ile UY+SF grupları arasında platformun yerini öğrenmeleri açısından 1., 2., 3. ve 4. eğitim günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 13) (Tablo 8).

#### 4.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü, OK+Ü ve UY+Ü grupları birbiri ile karşılaştırıldığında platformun yerini öğrenmeleri açısından 1., 2., 3. ve 4. eğitim günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 13) (Tablo 8).

#### 4.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF ile KK+Ü grupları arasında platformun yerini öğrenmeleri açısından 1., 2., 3. ve 4. eğitim günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 13) (Tablo 8).

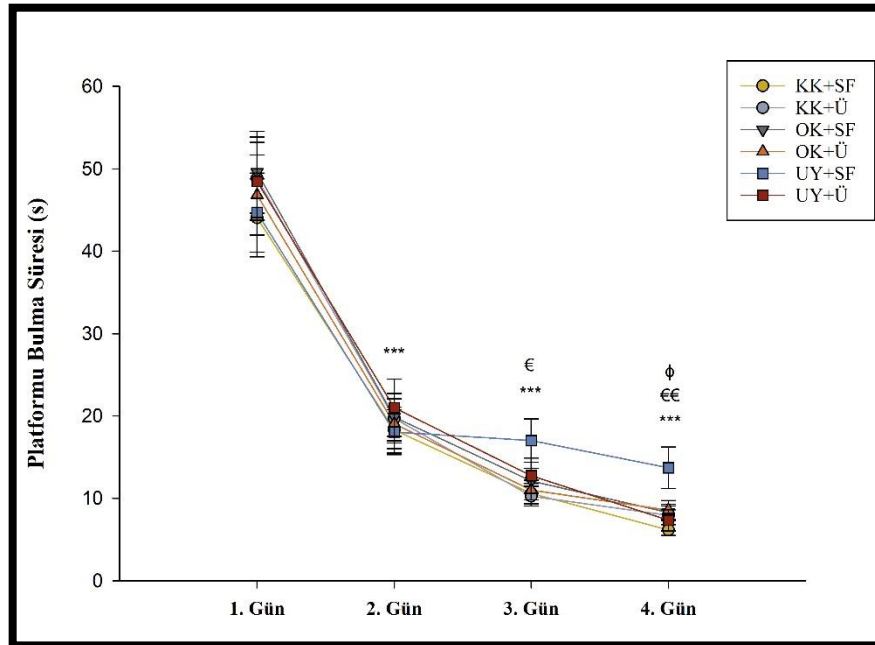
#### 4.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında platformun yerini öğrenmeleri açısından 1., 2., 3. ve 4. eğitim günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 13) (Tablo 8).

#### 4.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında platformun yerini öğrenmeleri açısından 1., 2. ve 3. eğitim günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanlar 4. eğitim gününde ( $p<0,05$ ) platformu daha kısa sürede bulmuşlardır (Şekil 13) (Tablo 8).



**Şekil 13:** Dört günlük öğrenme fazı boyunca A grubundaki sıçanların platformu bulma süreleri (ortalama değer±standart hata) (\*\* $p<0,001$  1. güne göre tüm gruplar, € $p<0,05$ , €€ $p<0,01$  KK+SF grubuna göre, φ $p<0,05$  UY+SF grubuna göre).

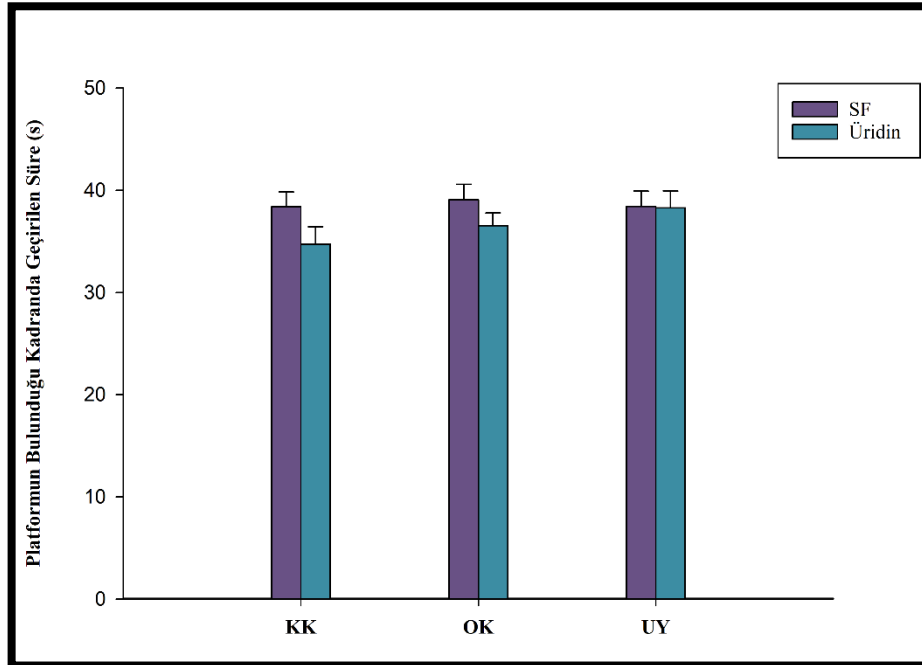
**Tablo 8:** A grubundaki sıçanların platformu bulma sürelerinin aritmetik ortalama ve standart hata değerleri (\*\*p<0,001 1. güne göre tüm gruplar, <sup>ε</sup>p<0,05, <sup>εε</sup>p<0,01 KK+SF grubuna göre, <sup>φ</sup>p<0,05 UY+SF grubuna göre).

	1. GÜN (s)	2. GÜN (s)	3. GÜN (s)	4. GÜN(s)
<b>KK+SF</b>	44,061±4,737	18,297±2,786***	10,586±1,223***	6,163±0,675***
<b>KK+Ü</b>	48,856±5,025	19,707±2,981***	10,26±1,196***	7,937±1,139***
<b>OK+SF</b>	49,586±4,976	19,863±2,891***	12,102±1,545***	8,272±1,002***
<b>OK+Ü</b>	46,837±4,858	19,046±3,004***	10,994±1,202***	8,563±1,171***
<b>UY+SF</b>	44,697±4,790	18,046±2,723***	17,006±2,628***.ε	13,714±2,506***.εε
<b>UY+Ü</b>	48,474±4,745	20,989±3,469***	12,737±2,148***	7,339±1,295***.φ

## 4.2. A Grubunun Morris Su Tankı Testi Bellek Fazı Sonuçları

### 4.2.1. Platformun Bulunduğu Kadranda Geçirilen Süre

Bellek fazının uygulandığı 5. günde platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 14) (Tablo 9).



**Şekil 14:** A grubundaki sıçanların platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri süre (ortalama değer±standart hata).

## **4.2.2. Platformun Bulunduğu Alana İlk Ulaşma Süresi**

### **4.2.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanlar platformun bulunduğu alana daha kısa sürede ulaşmışlardır ( $p<0,05$ ).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanlar platformun bulunduğu alana daha kısa sürede ulaşmışlardır ( $p<0,05$ ).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında platformun bulunduğu alana ilk ulaşma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 15) (Tablo 9).

### **4.2.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında platformun bulunduğu alana ilk ulaşma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanlar platformun bulunduğu alana daha kısa sürede ulaşmışlardır ( $p<0,01$ ).

OK+Ü ile UY+Ü grupları arasında platformun bulunduğu alana ilk ulaşma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 15) (Tablo 9).

### **4.2.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

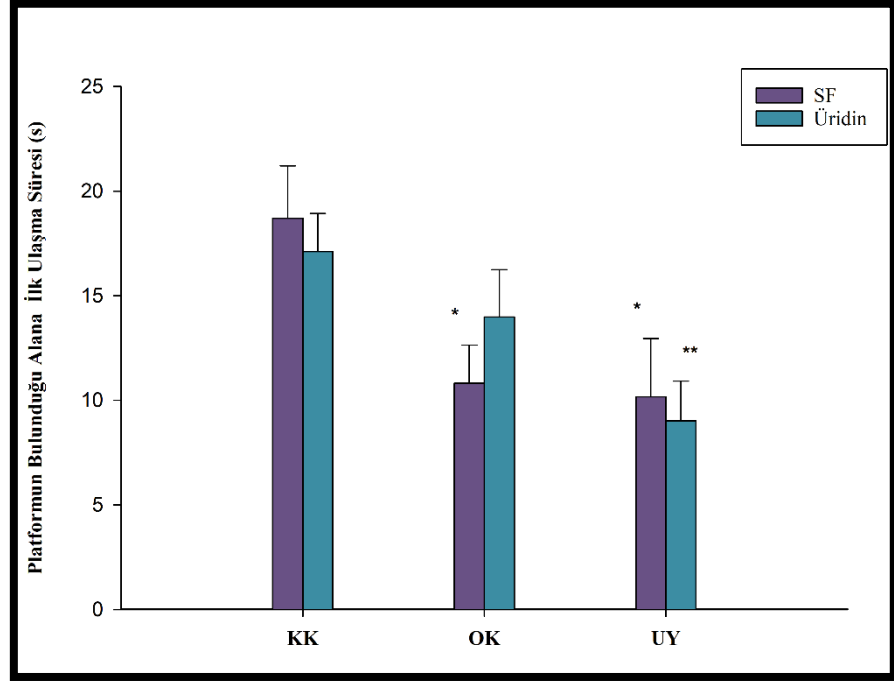
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında platformun bulunduğu alana ilk ulaşma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 15) (Tablo 9).

### **4.2.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında platformun bulunduğu alana ilk ulaşma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 15) (Tablo 9).

#### 4.2.2.3. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

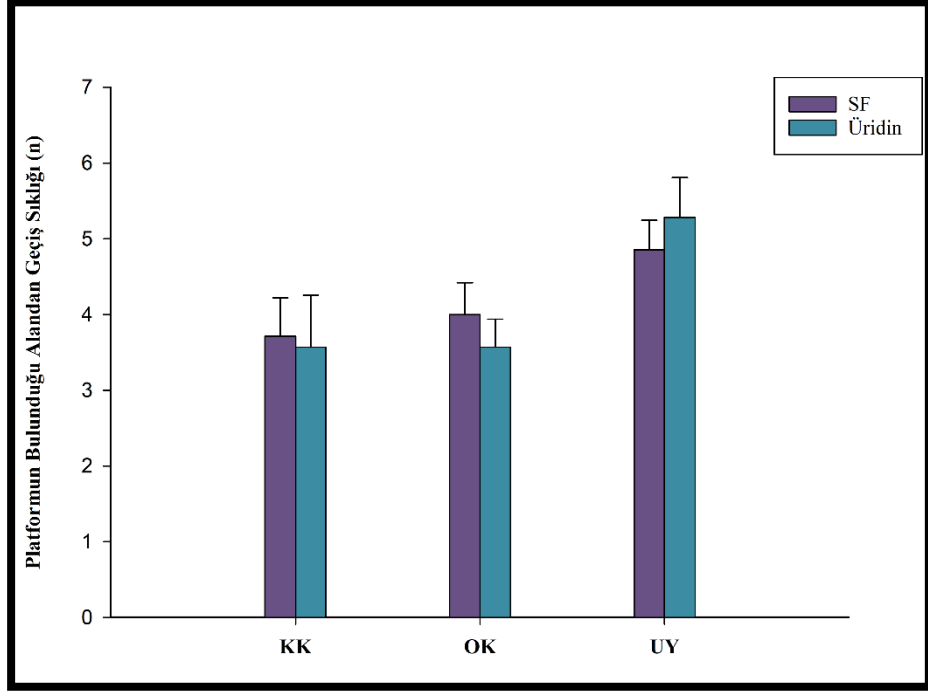
UY+SF ile UY+Ü grupları arasında platformun bulunduğu alana ilk ulaşma süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 15) (Tablo 9).



Şekil 15: A grubundaki sıçanların platformun bulunduğu alana ilk ulaşma süreleri (ortalama değer±standart hata) (\*p<0,05, \*\*p<0,01 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre).

#### 4.2.3. Platformun Bulunduğu Alandan Geçiş Sıklığı

Bellek fazının uygulandığı 5. günde platformun bulunduğu alandan geçiş sıklığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 16) (Tablo 9).



**Şekil 16:** A grubundaki sıçanların platformun bulunduğu alandan geçiş sıklıkları (ortalama değer±standart hata).

**Tablo 9:** A grubundaki sıçanların 5. gün bellek fazında platformun daha önce bulunduğu kadranda geçirdikleri sürelerin, platformun bulunduğu alana ulaşma sürelerinin ve platformun bulunduğu alandan geçiş sıklıklarının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri (\*p<0,05, \*\*p<0,01 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre).

	Platformun Bulunduğu Kadranda Geçirilen Süre (s)	Platformun Bulunduğu Alana İlk Ulaşma Süresi (s)	Platformun Bulunduğu Alandan Geçiş Sıklığı (n)
<b>KK+SF</b>	38,4±1,444	18,709±2,511	3,714±0,51
<b>KK+Ü</b>	34,743±1,704	17,12±1,813	3,571±0,685
<b>OK+SF</b>	39,086±1,513	10,813±1,832*	4±0,423
<b>OK+Ü</b>	36,549±1,266	13,989±2,263	3,571±0,369
<b>UY+SF</b>	38,434±1,494	10,171±2,795*	4,857±0,389
<b>UY+Ü</b>	38,297±1,644	9,013±1,905**	5,286±0,522

### **4.3. A Grubunun ELISA Testi Sonuçları**

#### **4.3.1. Kortikosteron Miktarı**

##### **4.3.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların kortikosteron miktarı artmıştır ( $p<0,001$ ).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların kortikosteron miktarı artmıştır ( $p<0,001$ ).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında kortikosteron miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 17) (Tablo 10).

##### **4.3.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü, OK+Ü ve UY+Ü grupları birbiri ile karşılaştırıldığında kortikosteron miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 17) (Tablo 10).

##### **4.3.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların kortikosteron miktarı artmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 17) (Tablo 10).

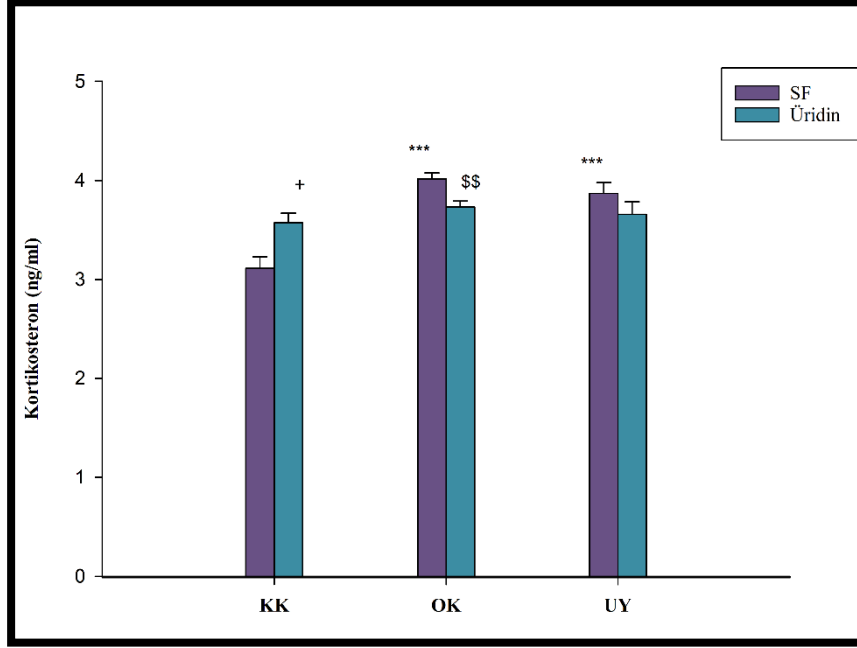
##### **4.3.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların kortikosteron miktarı azalmıştır (Şekil 17) (Tablo 10).

##### **4.3.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında kortikosteron miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 17) (Tablo 10).





**Şekil 17:** A grubundaki sıçanların kortikosteron değerleri (ortalama değer±standart hata). (\*\*\*) $p<0,001$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, + $p<0,05$  KK+SF grubuna göre, \$\$ $p<0,01$  OK+SF grubuna göre).

### 4.3.2. İnterlökin-1 $\beta$ Miktarı

#### 4.3.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  miktarı artmıştır ( $p<0,001$ ).

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  miktarı artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 18) (Tablo 10).

#### 4.3.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında IL-1 $\beta$  miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  miktarı artmıştır ( $p<0,001$ ).

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  miktarı artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 18) (Tablo 10).

#### 4.3.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

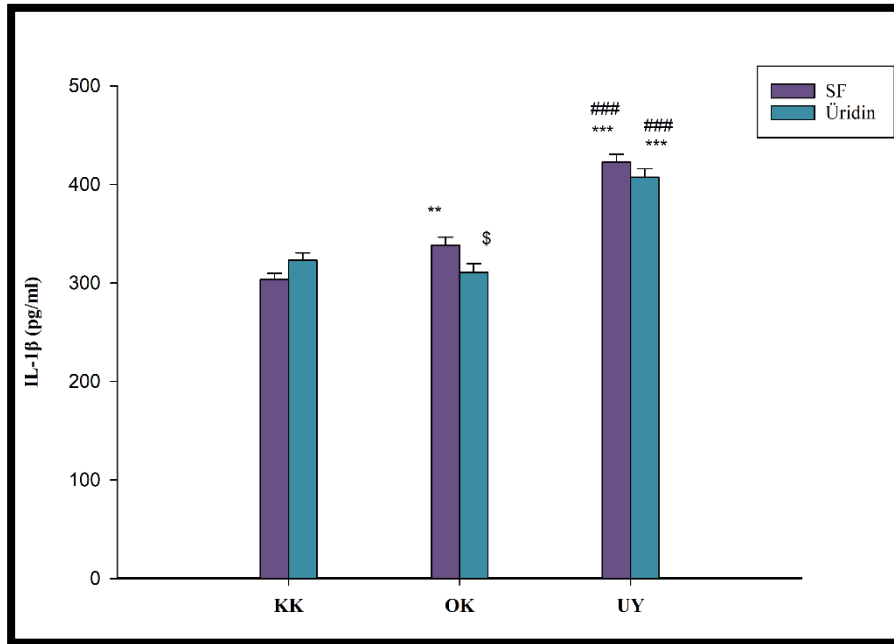
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında IL-1 $\beta$  miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 18) (Tablo 10).

#### 4.3.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  miktarı azalmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 18) (Tablo 10).

#### 4.3.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında IL-1 $\beta$  miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 18) (Tablo 10).



**Şekil 18:** A grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  değerleri (ortalama değer±standart hata). (\*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ### $p<0,001$  aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, \$ $p<0,05$  OK+SF grubuna göre).

#### 4.3.3. İnterlökin-6 Miktarı

##### 4.3.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların IL-6 miktarı artmıştır ( $p<0,05$ ).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-6 miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında IL-6 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 19) (Tablo 10).

#### **4.3.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında IL-6 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-6 miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ).

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-6 miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 19) (Tablo 10).

#### **4.3.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

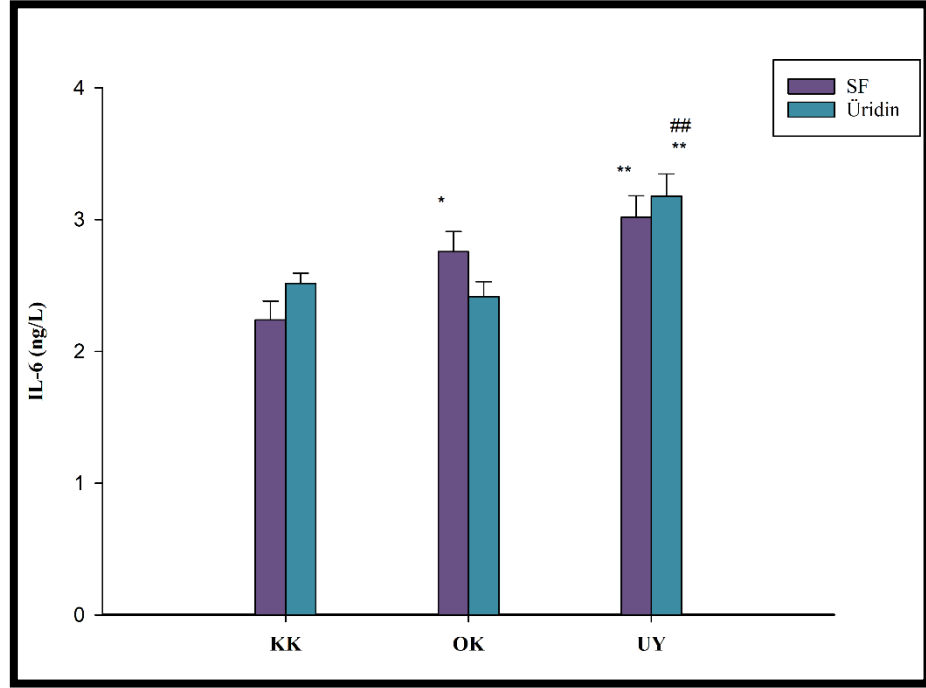
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında IL-6 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 19) (Tablo 10).

#### **4.3.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında IL-6 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 19) (Tablo 10).

#### **4.3.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında IL-6 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 19) (Tablo 10).



**Şekil 19:** A grubundaki sıçanların IL-6 değerleri (ortalama değer±standart hata). (\*p<0,05, \*\*p<0,01 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ##p<0,01 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre).

#### 4.3.4. İnterlökin-17A Miktarı

##### 4.3.4.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF ile OK+SF grupları arasında IL-17A miktarı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+SF ile UY+SF grupları arasında IL-17A miktarı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-17A miktarı artmıştır (p<0,05) (Şekil 20) (Tablo 10).

##### 4.3.4.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında IL-17A miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü ile UY+Ü grupları arasında IL-17A miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-17A miktarı artmıştır (p<0,05) (Şekil 20) (Tablo 10).

#### 4.3.4.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

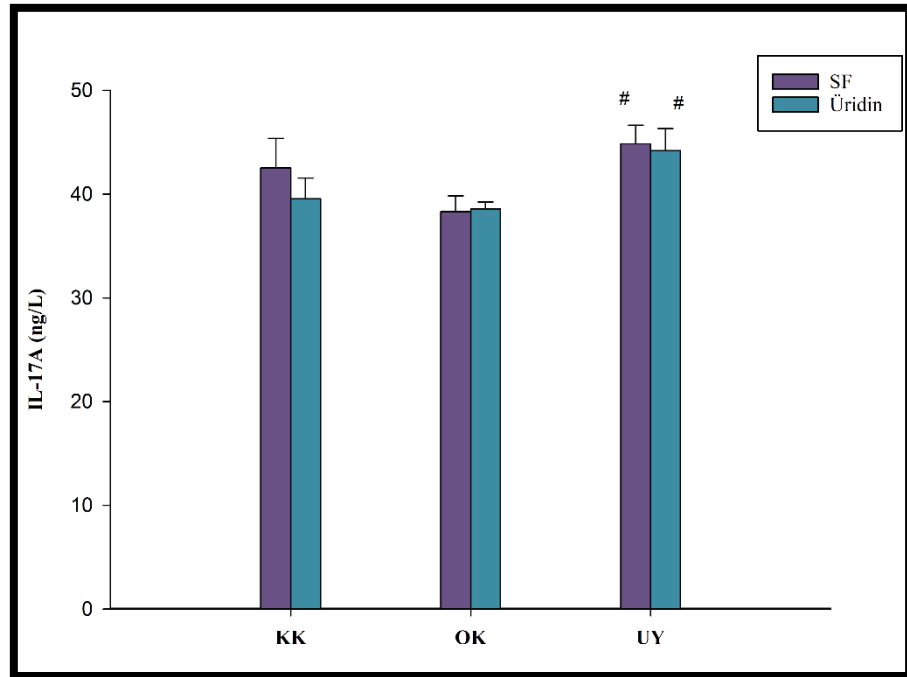
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında IL-17A miktarı bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 20) (Tablo 10).

#### 4.3.4.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında IL-17A miktarı bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 20) (Tablo 10).

#### 4.3.4.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında IL-17A miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 20) (Tablo 10).



Şekil 20: A grubundaki sıçanların IL-17A değerleri (ortalama değer±standart hata) (#p<0,05 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre).

#### 4.3.5. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ Miktarı

##### 4.3.5.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  miktarı artmıştır (p<0,05).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  miktarı artmıştır ( $p<0,001$ ).

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 21) (Tablo 10).

#### **4.3.5.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  miktarı artmıştır ( $p<0,05$ ).

OK+Ü ile UY+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 21) (Tablo 10).

#### **4.3.5.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

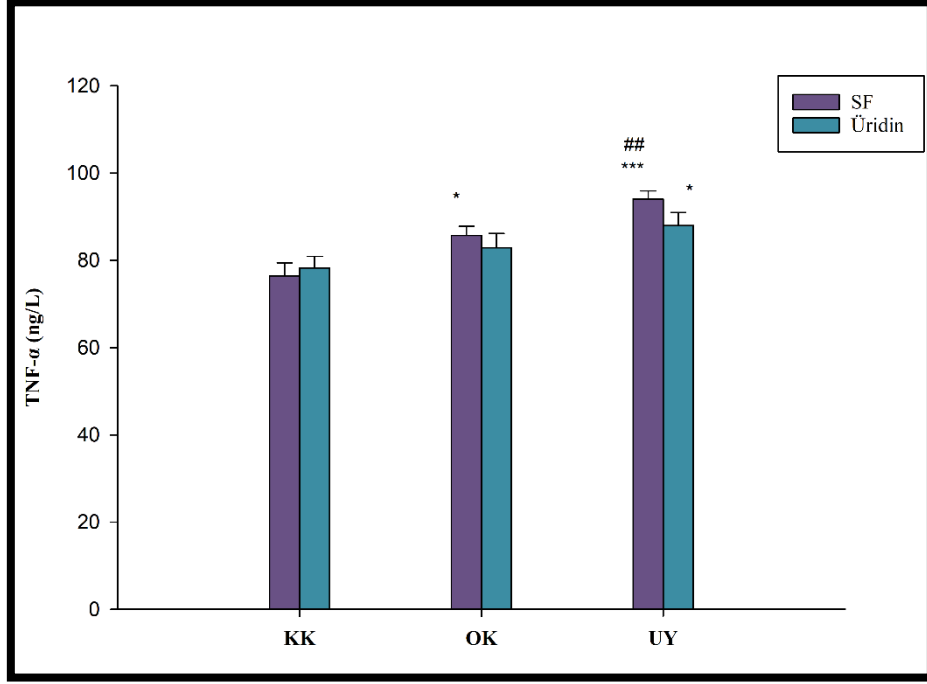
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 21) (Tablo 10).

#### **4.3.5.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 21) (Tablo 10).

#### **4.3.5.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 21) (Tablo 10).



**Şekil 21:** A grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  değerleri (ortalama değer $\pm$ standart hata) (\*p<0,05, \*\*\*p<0,001 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ##p<0,01 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre).

#### 4.3.6. İnterlökin-4 Miktarı

##### 4.3.6.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki hayvanların IL-4 miktarı artmıştır (p<0,001).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki hayvanların IL-4 miktarı artmıştır (p<0,01).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında IL-4 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 22) (Tablo 10).

##### 4.3.6.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-4 miktarı azalmıştır (p<0,01).

KK+Ü ile UY+Ü grupları arasında IL-4 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-4 miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 22) (Tablo 10).

#### 4.3.6.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

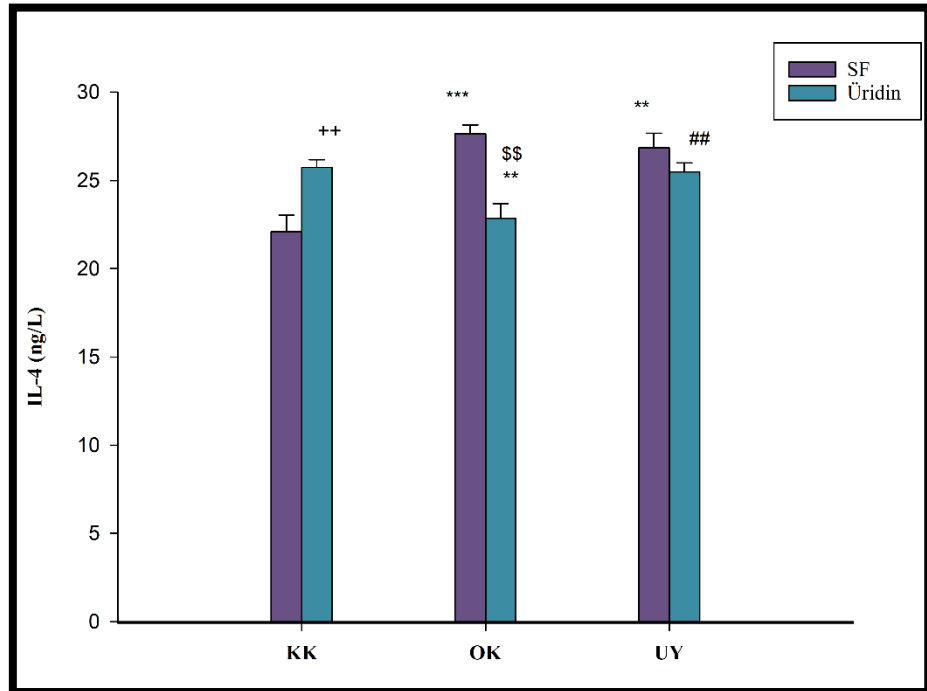
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların IL-4 miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 22) (Tablo 10).

#### 4.3.6.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-4 miktarı azalmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 22) (Tablo 10).

#### 4.3.6.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında IL-4 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 22) (Tablo 10).



**Şekil 22:** A grubundaki sıçanların IL-4 değerleri (ortalama değer±standart hata) (\*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ## $p<0,01$  aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, ++ $p<0,01$  KK+SF grubuna göre, \$\$ $p<0,01$  OK+SF grubuna göre).



#### **4.3.7. İnterlökin-10 Miktarı**

##### **4.3.7.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF ile OK+SF grupları arasında IL-10 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-10 miktarı artmıştır ( $p<0,05$ ).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında IL-10 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 23) (Tablo 10).

##### **4.3.7.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-10 miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ).

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-10 miktarı artmıştır ( $p<0,01$ ).

OK+Ü ile UY+Ü grupları arasında IL-10 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 23) (Tablo 10).

##### **4.3.7.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

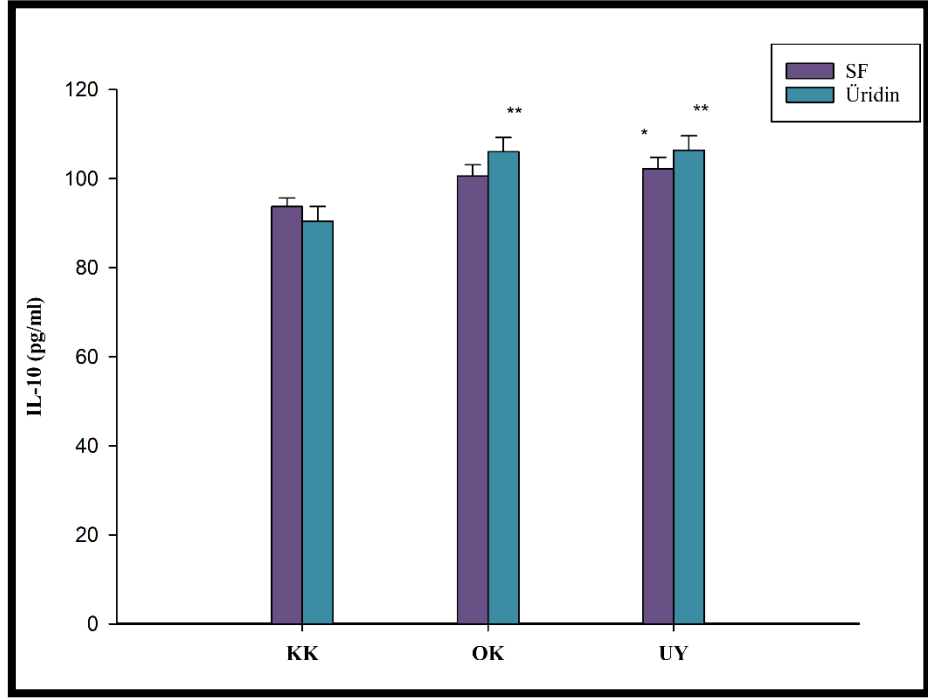
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında IL-10 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 23) (Tablo 10).

##### **4.3.7.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında IL-10 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 23) (Tablo 10).

##### **4.3.7.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında IL-10 miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 23) (Tablo 10).



**Şekil 23:** A grubundaki sıçanların IL-10 değerleri (ortalama değer±standart hata) (\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre).

**Tablo 10:** A grubundaki sıçanların ELISA testinde kortikosteron, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-4 ve IL-10 miktarlarının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri (\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, +p<0,05, ++p<0,01 KK+SF grubuna göre, \$p<0,05, \$\$p<0,01 OK+SF grubuna göre).

	<b>Kortikosteron (ng/ml)</b>	<b>IL-1<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	<b>IL-6 (ng/L)</b>	<b>IL-17A (ng/L)</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math> (ng/L)</b>	<b>IL-4 (ng/L)</b>	<b>IL-10 (pg/ml)</b>
<b>KK+SF</b>	3,113 $\pm$ 0,117	303,471 $\pm$ 6,54	2,24 $\pm$ 0,143	42,525 $\pm$ 2,848	76,46 $\pm$ 3,022	22,114 $\pm$ 0,919	93,743 $\pm$ 1,963
<b>KK+Ü</b>	3,573 $\pm$ 0,0963 <sup>+</sup>	323,414 $\pm$ 7,336	2,517 $\pm$ 0,0783	39,549 $\pm$ 2,009	78,263 $\pm$ 2,667	25,743 $\pm$ 0,431 <sup>++</sup>	90,42 $\pm$ 3,389
<b>OK+SF</b>	4,014 $\pm$ 0,0625 <sup>***</sup>	338,257 $\pm$ 8,394 <sup>**</sup>	2,757 $\pm$ 0,153 <sup>*</sup>	38,316 $\pm$ 1,525	85,752 $\pm$ 2,067 <sup>*</sup>	27,648 $\pm$ 0,502 <sup>***</sup>	100,559 $\pm$ 2,606
<b>OK+Ü</b>	3,734 $\pm$ 0,0583 <sup>SS</sup>	310,941 $\pm$ 8,826 <sup>\$</sup>	2,417 $\pm$ 0,112	38,609 $\pm$ 0,641	82,888 $\pm$ 3,303	22,86 $\pm$ 0,830 <sup>**</sup> , <sup>SS</sup>	106,068 $\pm$ 3,21 <sup>**</sup>
<b>UY+SF</b>	3,869 $\pm$ 0,110 <sup>***</sup>	423,007 $\pm$ 7,58 <sup>***</sup> , <sup>###</sup>	3,018 $\pm$ 0,163 <sup>**</sup>	44,856 $\pm$ 1,777 <sup>#</sup>	94,107 $\pm$ 1,844 <sup>***</sup> , <sup>##</sup>	26,854 $\pm$ 0,822 <sup>**</sup>	102,232 $\pm$ 2,594 <sup>*</sup>
<b>UY+Ü</b>	3,657 $\pm$ 0,127	407,358 $\pm$ 8,562 <sup>***</sup> , <sup>###</sup>	3,179 $\pm$ 0,168 <sup>**</sup> , <sup>##</sup>	44,211 $\pm$ 2,117 <sup>#</sup>	88,021 $\pm$ 2,93 <sup>*</sup>	25,493 $\pm$ 0,508 <sup>##</sup>	106,441 $\pm$ 3,18 <sup>**</sup>

#### **4.4. A Grubunun RT-PCR Sonuçları**

##### **4.4.1. IL-1 $\beta$ mRNA Ekspresyonu Sonuçları**

###### **4.4.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları artmıştır (p<0,01).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları artmıştır (p<0,01).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 24).

###### **4.4.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları azalmıştır (p<0,05).

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları azalmıştır (p<0,01).

OK+Ü ile UY+Ü grupları arasında IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 24).

###### **4.4.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

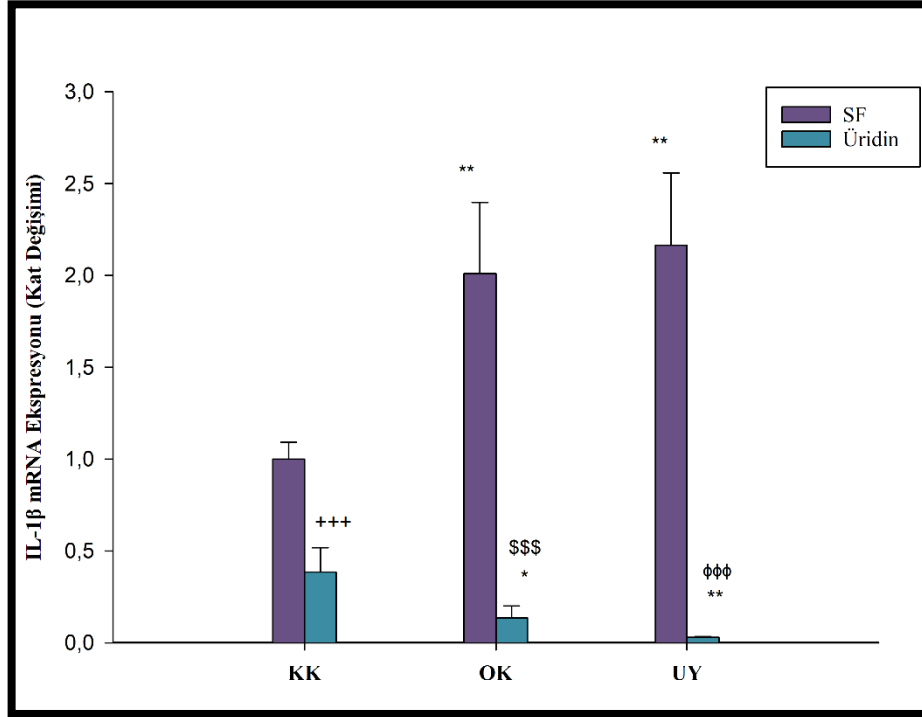
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları azalmıştır (p<0,001) (Şekil 24).

###### **4.4.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları azalmıştır (p<0,001) (Şekil 24).

###### **4.4.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları azalmıştır (p<0,001) (Şekil 24).



**Şekil 24:** A grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları kat değışimi oranları (ortalama değeri±standart hata). (\*p<0,05 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, +++p<0,001 KK+SF grubuna göre, \$\$\$p<0,001 OK+SF grubuna göre,  $\phi\phi\phi$ p<0,001 UY+SF grubuna göre).

#### 4.4.2. IL-6 mRNA Ekspresyonu Sonuçları

##### 4.4.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF ile OK+SF grupları arasında IL-6 mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır (p<0,001).

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır (Şekil 25).

##### 4.4.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır (p<0,001).

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır (p<0,001).

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları azalmıştır (p<0,001) (Şekil 25).

#### 4.4.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

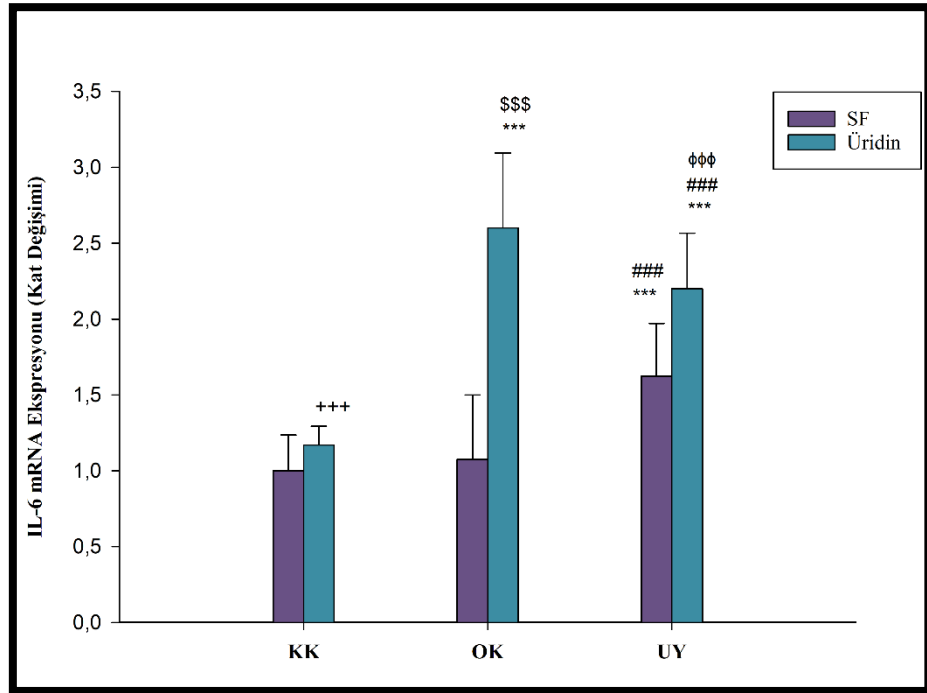
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 25).

#### 4.4.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 25).

#### 4.4.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 25).



Şekil 25: A grubundaki sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları kat değişimi oranları (ortalama değer±standart hata). (\*\*\*) $p<0,001$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, (###) $p<0,001$  aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, (+++) $p<0,001$  KK+SF grubuna göre, (\$\$\$) $p<0,001$  OK+SF grubuna göre, (φφφ) $p<0,001$  UY+SF grubuna göre).

#### **4.4.3. IL-17A mRNA Ekspresyonu Sonuçları**

##### **4.4.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,01$ ).

KK+SF ile UY+SF grupları arasında IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OK+SF ile UY+SF grupları arasında IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 26).

##### **4.4.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonları azalmıştır ( $p<0,05$ ).

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonları azalmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 26).

##### **4.4.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

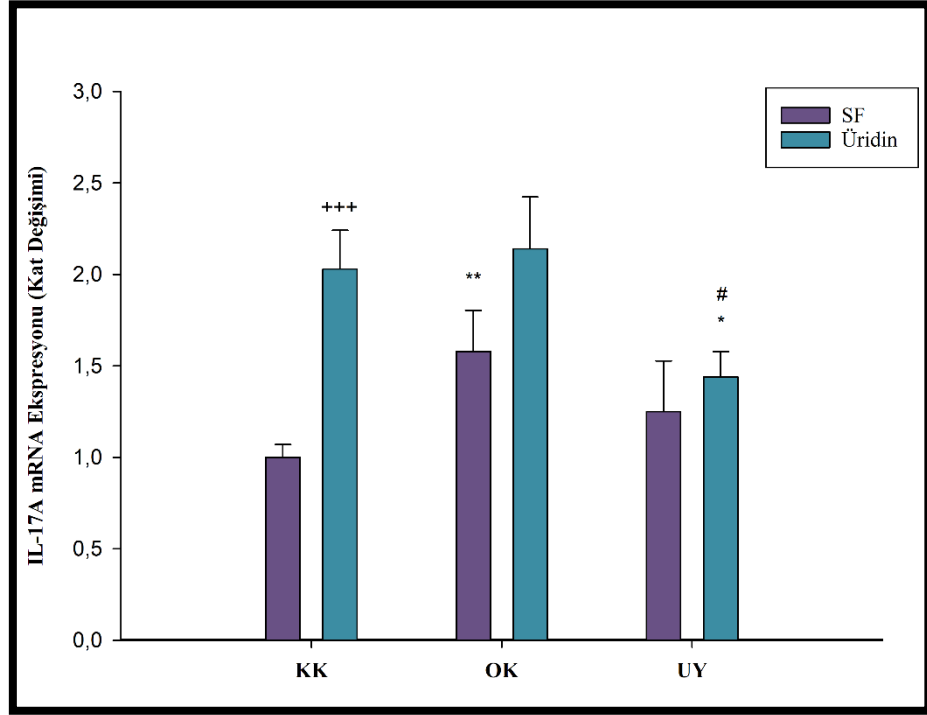
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 26).

##### **4.4.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 26).

##### **4.4.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 26).



**Şekil 26:** A grubundaki sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonları kat değişimi oranları (ortalama değer±standart hata). (\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, # $p<0,05$  aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, \*\*\* $p<0,001$  KK+SF grubuna göre).

#### 4.4.4. TNF- $\alpha$ mRNA Ekspresyonu Sonuçları

##### 4.4.4.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,05$ ).

KK+SF ile UY+SF grupları arasında TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları azalmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 27).

##### 4.4.4.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü ile UY+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



OK+Ü ile UY+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 27).

#### 4.4.4.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

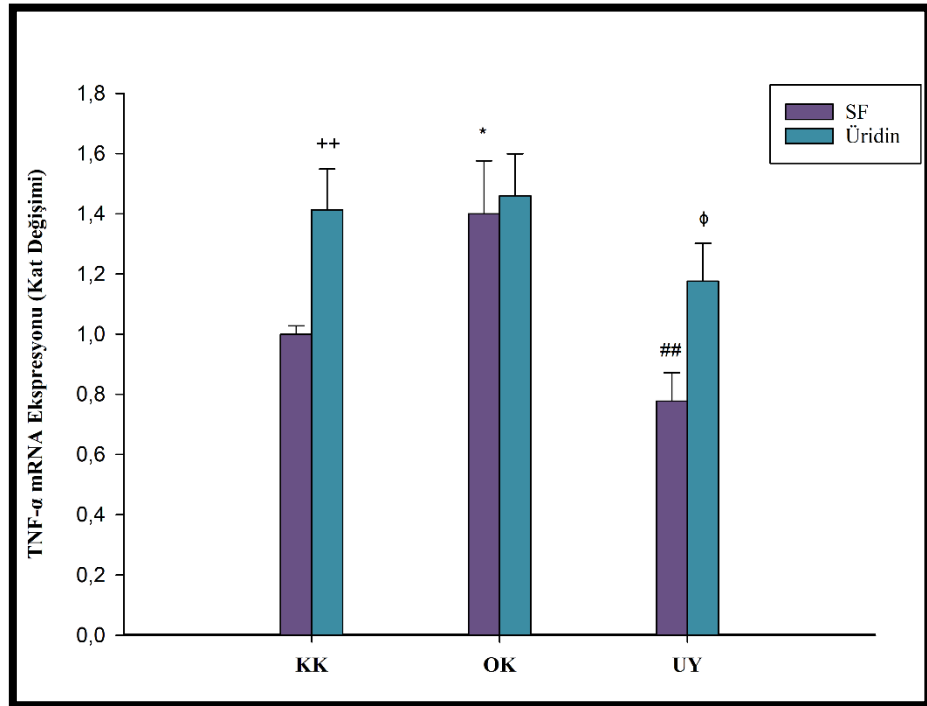
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 27).

#### 4.4.4.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 27).

#### 4.4.4.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 27).



**Şekil 27:** A grubundaki sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları kat değişimi oranları (ortalama değer±standart hata). (\* $p<0,05$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ## $p<0,01$  aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, ++ $p<0,01$  KK+SF grubuna göre,  $\phi p<0,05$  UY+SF grubuna göre).

#### **4.4.5. IL-4 mRNA Ekspresyonu Sonuçları**

##### **4.4.5.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,01$ ).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında IL-4 mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 28).

##### **4.4.5.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında IL-4 mRNA ekspresyonları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ).

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 28).

##### **4.4.5.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

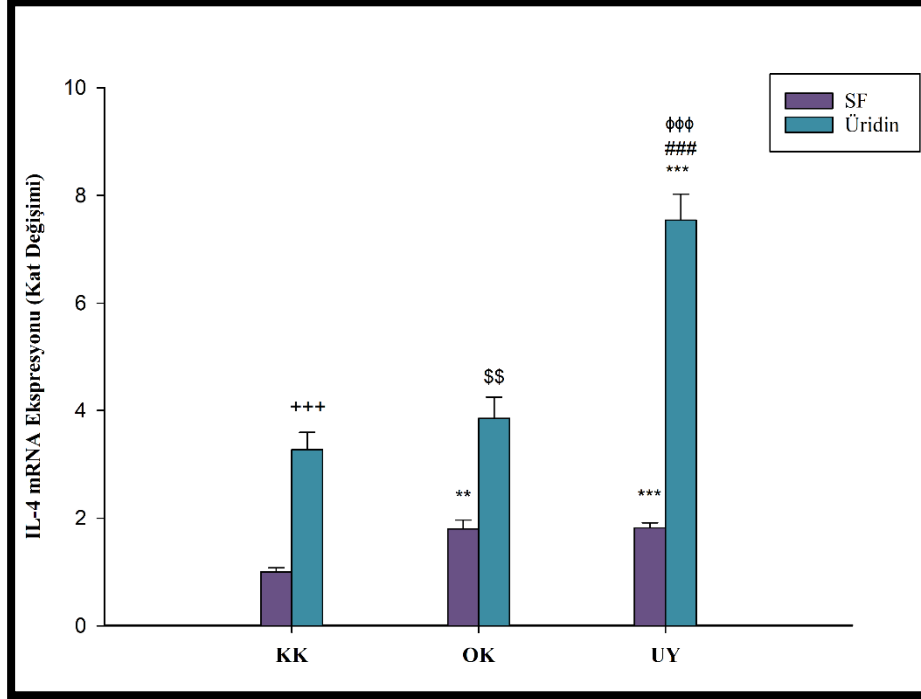
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 28).

##### **4.4.5.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 28).

##### **4.4.5.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 28).



**Şekil 28:** A grubundaki sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları kat değişimi oranları (ortalama değer±standart hata). (\*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, \$\$\$p<0,001 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, +++p<0,001 KK+SF grubuna göre, \$\$\$p<0,01 OK+SF grubuna göre, \$\$\$p<0,001 UY+SF grubuna göre).

#### 4.5. B Grubunun Açık Alan Testi Sonuçları

##### 4.5.1. Merkez Alanda Geçirilen Toplam Süre

###### 4.5.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF, OK+SF ve UY+SF grupları arasında merkez alanda geçirilen toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 29) (Tablo 11).

###### 4.5.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü, OK+Ü ve UY+Ü grupları arasında merkez alanda geçirilen toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 29) (Tablo 11).

###### 4.5.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

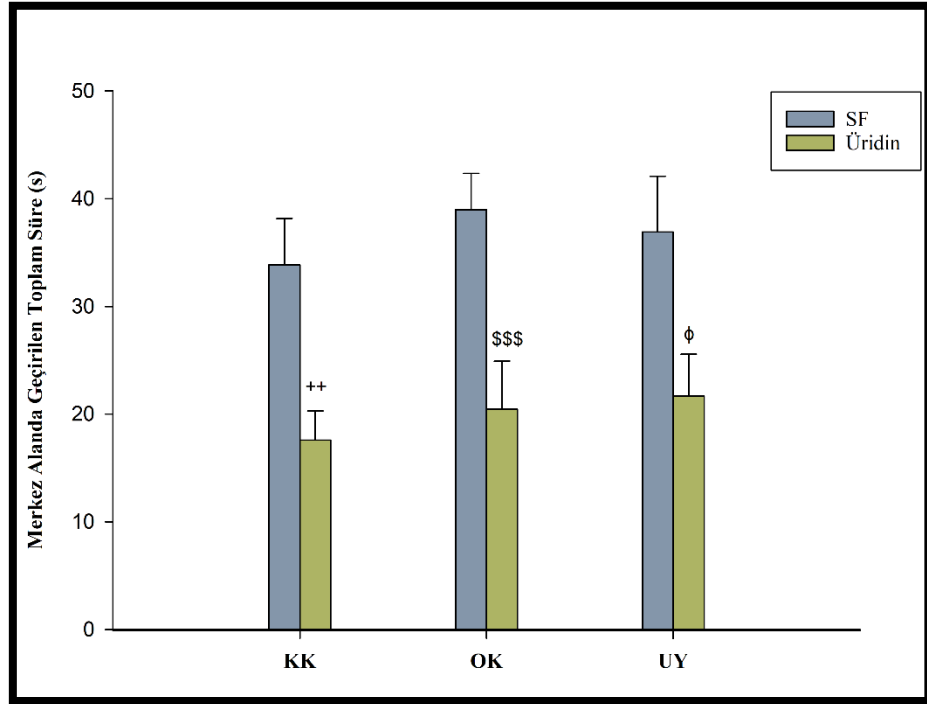
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre azalmıştır (p<0,01) (Şekil 29) (Tablo 11).

#### 4.5.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre azalmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 29) (Tablo 11).

#### 4.5.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre azalmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 29) (Tablo 11).



**Şekil 29:** B grubundaki sıçanların açık alan testinde merkez alanda geçirdikleri toplam süreler (ortalama değer±standart hata) ( $^{++}p<0,01$  KK+SF grubuna göre,  $^{$$$}p<0,001$  OK+SF grubuna göre,  $^{\phi}p<0,05$  UY+SF grubuna göre).

#### 4.5.2. Toplam Kare Sayısı

##### 4.5.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF, OK+SF ve UY+SF grupları arasında hayvanların toplam gezindiği kare sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 30) (Tablo 11).

#### **4.5.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı azalmıştır ( $p<0,01$ ).

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı artmıştır ( $p<0,01$ ).

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı artmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 30) (Tablo 11).

#### **4.5.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

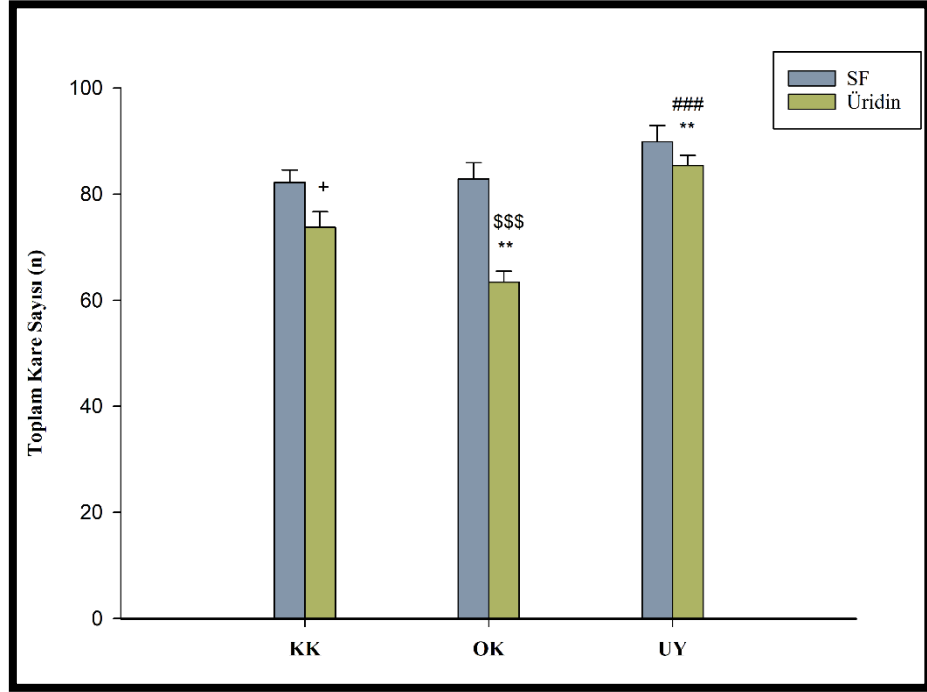
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı azalmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 30) (Tablo 11).

#### **4.5.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı azalmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 30) (Tablo 11).

#### **4.5.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında sıçanların toplam gezindiği kare sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 30) (Tablo 11).



**Şekil 30:** B grubundaki sıçanların açık alan testinde toplam gezindikleri kare sayısı (ortalama değer±standart hata) (\*\*p<0,01 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ###p<0,001 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, +p<0,05 KK+SF grubuna göre, \$\$\$p<0,001 OK+SF grubuna göre).

### 4.5.3. Şahlanma Sayısı

#### 4.5.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların şahlanma sayısı artmıştır (p<0,01).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların şahlanma sayısı artmıştır (p<0,05).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında sıçanların şahlanma sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 31) (Tablo 11).

#### 4.5.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü, OK+Ü ve UY+Ü grupları arasında sıçanların şahlanma sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 31) (Tablo 11).

#### 4.5.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

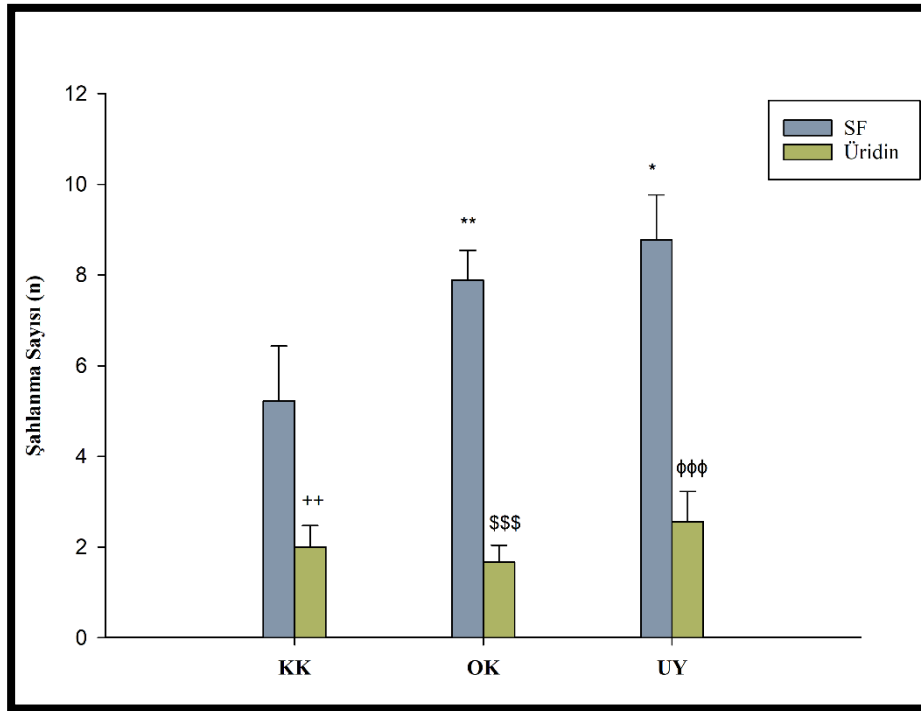
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların şahlanma sayısı azalmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 31) (Tablo 11).

#### 4.5.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların şahlanma sayısı azalmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 31) (Tablo 11).

#### 4.5.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların şahlanma sayısı azalmıştır ( $p<0,001$ ) (Şekil 31) (Tablo 11).



**Şekil 31:** B grubundaki sıçanların açık alan testinde şahlanma sayısı (ortalama değer±standart hata) (\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ++ $p<0,01$  KK+SF grubuna göre, \$\$\$ $p<0,001$  OK+SF grubuna göre,  $\phi\phi\phi p<0,001$  UY+SF grubuna göre).

**Tablo 11:** B grubundaki sıçanların açık alan testinde merkezde geçirdikleri toplam süre, toplam gezdiği kare ve şahlanma sayısının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri (\*p<0,05, \*\*p<0,01 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ###p<0,001 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, +p<0,05, ++p<0,01 KK+SF grubuna göre, \$\$\$p<0,001 OK+SF grubuna göre, \$\$\$p<0,001 UY+SF grubuna göre).

	Merkez Alanda Geçirilen Toplam Süre (s)	Toplam Kare Sayısı (n)	Şahlanma Sayısı (n)
<b>KK+SF</b>	33,866±4,303	82,222±2,362	5,222±1,216
<b>KK+Ü</b>	17,578±2,706 <sup>++</sup>	73,778±2,924 <sup>+</sup>	2±0,471 <sup>++</sup>
<b>OK+SF</b>	38,978±3,366	82,889±3,073	7,889±0,655 <sup>**</sup>
<b>OK+Ü</b>	20,444±4,487 <sup>###</sup>	63,444±2,049 <sup>**</sup> , \$\$\$	1,667±0,373 <sup>\$\$\$</sup>
<b>UY+SF</b>	36,911±5,186	89,889±3,078	8,778±0,990 <sup>+</sup>
<b>UY+Ü</b>	21,667±3,891 <sup>†</sup>	85,444±1,892 <sup>**</sup> , ###	2,556±0,669 <sup>\$\$\$</sup>

#### 4.6. B Grubunun Yükseltmiş Artı Labirent Testi Sonuçları

##### 4.6.1. Açık Kollarda Geçirilen Toplam Süre

###### 4.6.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir (p<0,01).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir (p<0,001).

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir (p<0,001) (Şekil 32) (Tablo 12).

###### 4.6.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir (p<0,01).

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir (p<0,001).



OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (Şekil 32) (Tablo 12).

#### 4.6.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

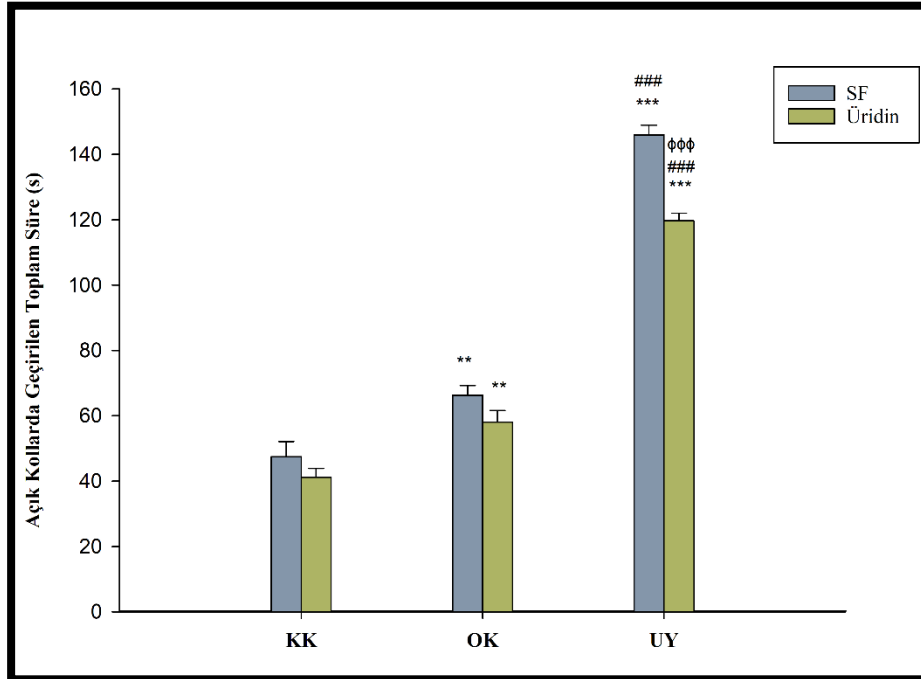
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında sıçanların açık kollarda geçirdiği toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 32) (Tablo 12).

#### 4.6.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında sıçanların açık kollarda geçirdiği toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 32) (Tablo 12).

#### 4.6.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki hayvanlar açık kollarda daha az zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (Şekil 32) (Tablo 12).



## **4.6.2. Kapalı Kollarda Geçirilen Toplam Süre**

### **4.6.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha az zaman geçirmişlerdir ( $p<0,01$ ).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha az zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ).

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha az zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (Şekil 33) (Tablo 12).

### **4.6.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha az zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ).

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha az zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ).

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha az zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (Şekil 33) (Tablo 12).

### **4.6.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

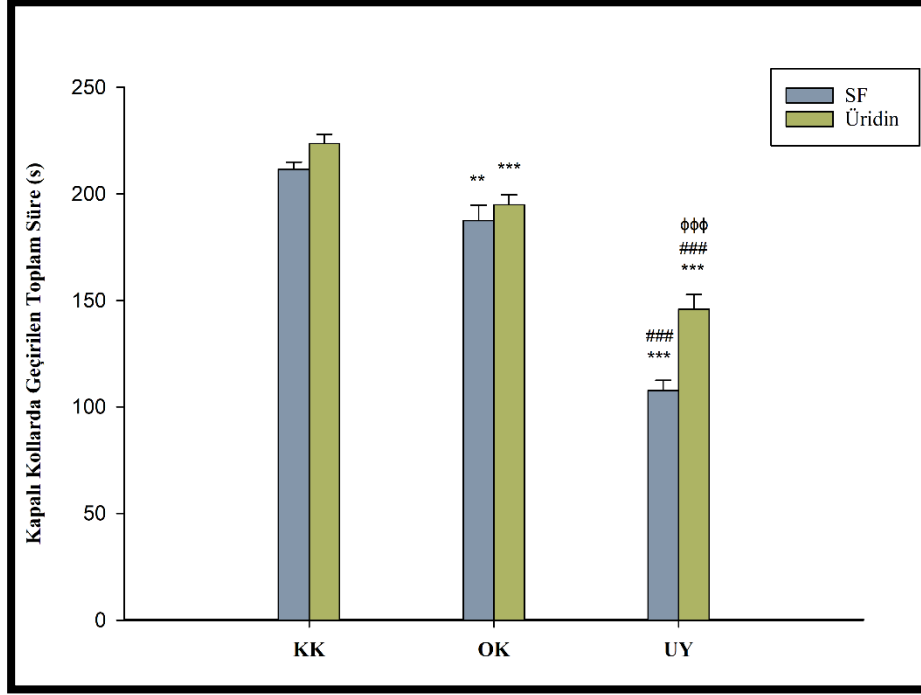
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında sıçanların kapalı kollarda geçirdiği toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 33) (Tablo 12).

### **4.6.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında sıçanların kapalı kollarda geçirdiği toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 33) (Tablo 12).

### **4.6.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (Şekil 33) (Tablo 12).



Şekil 33: B grubundaki sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kapalı kollarda geçirdikleri toplam süre (ortalama değer±standart hata) (\*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ###p<0,001 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, φφφp<0,001 UY+SF grubuna göre).

### 4.6.3. Anksiyete Skoru

#### 4.6.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF ile OK+SF grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların anksiyete skoru artmıştır (p<0,01).

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF sıçanların anksiyete skoru artmıştır (p<0,05) (Şekil 34) (Tablo 12).

#### 4.6.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların anksiyete skoru artmıştır (p<0,01).

OK+Ü ile UY+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 34) (Tablo 12).

#### 4.6.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

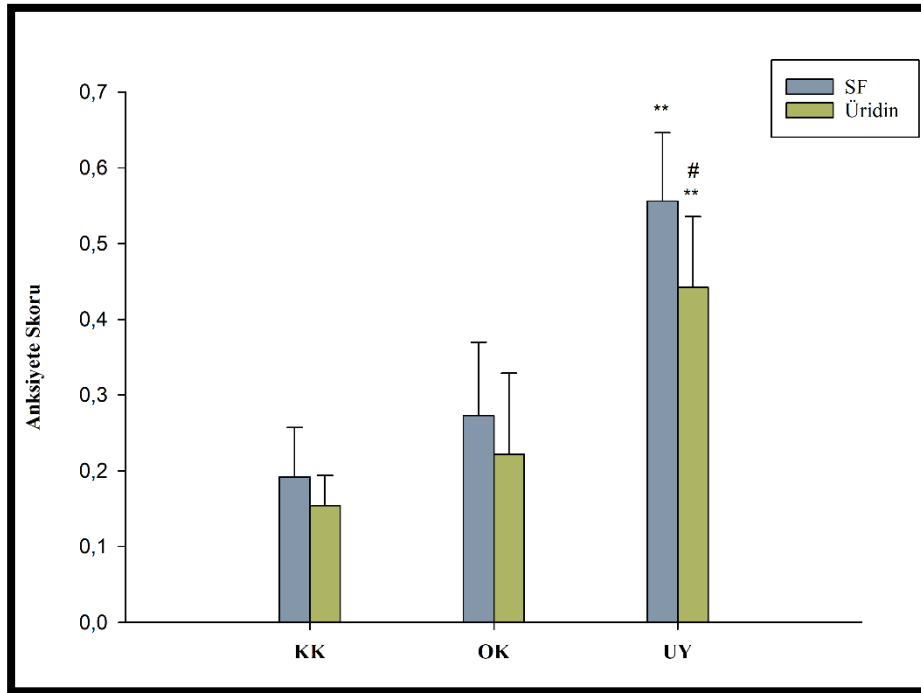
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 34) (Tablo 12).

#### 4.6.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 34) (Tablo 12).

#### 4.6.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 34) (Tablo 12).



**Şekil 34:** B grubundaki sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete skorları (ortalama değer±standart hata) (\*\*p<0,01 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, #p<0,05 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre).

**Tablo 12:** B grubundaki sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda ve kapalı kollarda geçirdikleri toplam süreler ile anksiyete skorlarının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri (\*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, #p<0,05, ###p<0,001 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, φφφp<0,001 UY+SF grubuna göre).

	Açık Kollarda Geçirilen Toplam Süre (s)	Kapalı Kollarda Geçirilen Toplam Süre (s)	Anksiyete Skoru
<b>KK+SF</b>	47,444±4,687	211,556±3,356	0,192±0,0653
<b>KK+Ü</b>	41,2±2,702	223,644±4,297	0,154±0,0402
<b>OK+SF</b>	66,267±3,023**	187,444±7,373**	0,273±0,0967
<b>OK+Ü</b>	58,067±3,553**	194,956±4,637***	0,222±0,107
<b>UY+SF</b>	145,956±2,989***, ###	107,711±4,854***, ###	0,556±0,0901**, #
<b>UY+Ü</b>	119,667±2,382***, ###, φφφ	145,844±7,024***, ###, φφφ	0,442±0,0936**

#### 4.7. C Grubundaki Hayvanların Açık Alan Testi Sonuçları

##### 4.7.1. Merkez Alanda Geçirilen Toplam Süre

###### 4.7.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF ile OK+SF grupları arasında merkez alanda geçirilen toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

KK+SF ile UY+SF grupları arasında merkez alanda geçirilen toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre artmıştır (p<0,05) (Şekil 35) (Tablo 13).

###### 4.7.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü ile OK+Ü grupları arasında merkez alanda geçirilen toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre artmıştır (p<0,05).

OK+Ü grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre artmıştır (p<0,05) (Şekil 35) (Tablo 13).

#### 4.7.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

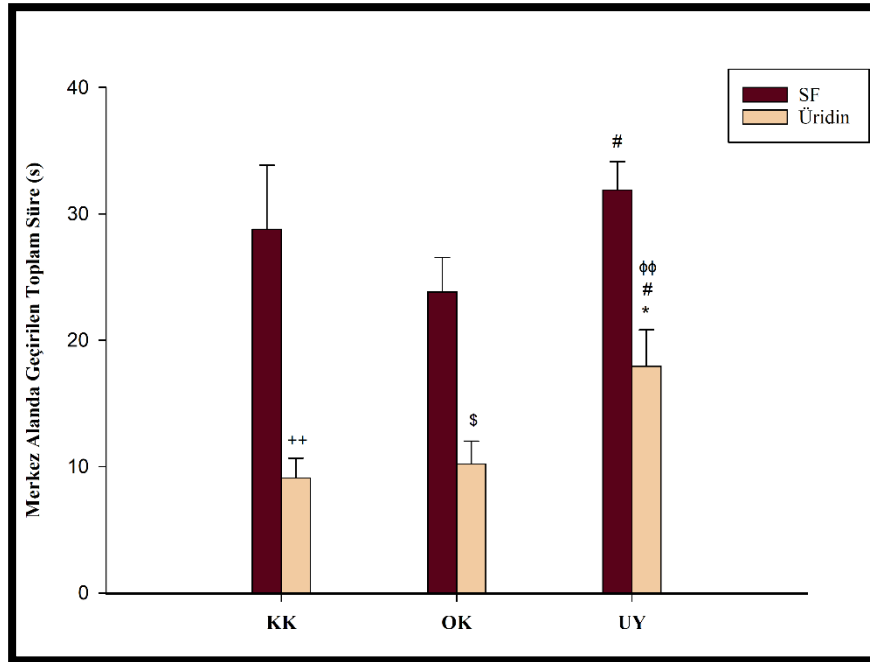
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre azalmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 35) (Tablo 13).

#### 4.7.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre azalmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 35) (Tablo 13).

#### 4.7.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların merkez alanda geçirdikleri toplam süre azalmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 35) (Tablo 13).



Şekil 35: C grubundaki sıçanların açık alan testinde merkez alanda geçirdikleri toplam süreler (ortalama değer±standart hata) (\* $p<0,05$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, # $p<0,05$  aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, ++ $p<0,01$  KK+SF grubuna göre, \$ $p<0,05$  OK+SF grubuna göre, ## $p<0,01$  UY+SF grubuna göre).

#### **4.7.2. Toplam Kare Sayısı**

##### **4.7.2.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı azalmıştır ( $p<0,05$ ).

KK+SF ile UY+SF grupları arasında sıçanların toplam gezindiği kare sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı artmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 36) (Tablo 13).

##### **4.7.2.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü, OK+Ü ve UY+Ü grupları arasında sıçanların toplam gezindiği kare sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 36) (Tablo 13).

##### **4.7.2.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

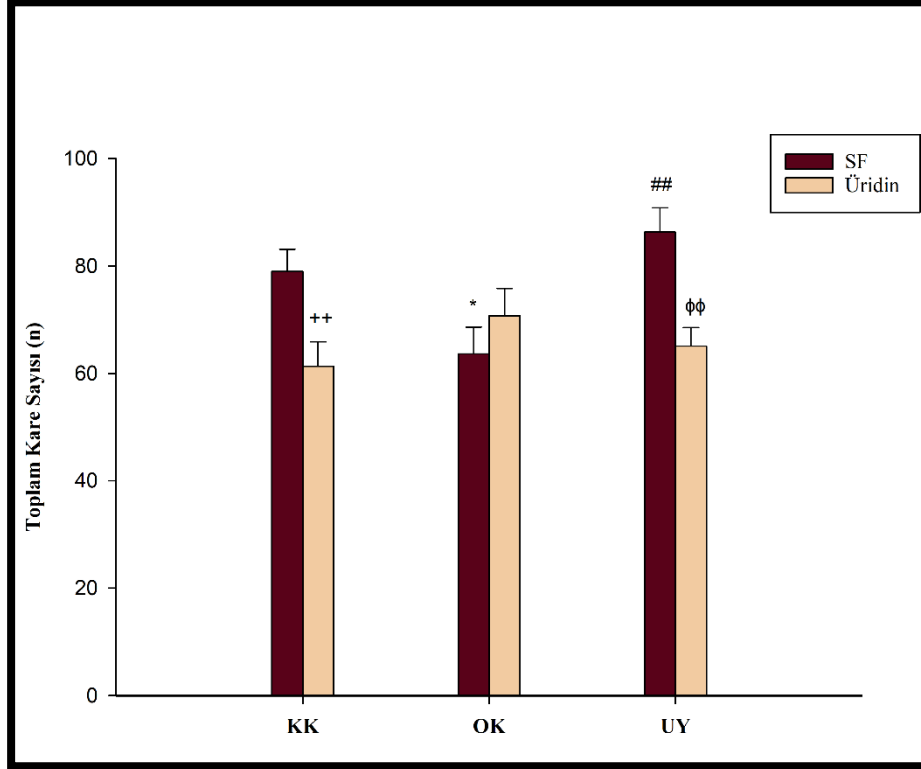
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı azalmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 36) (Tablo 13).

##### **4.7.2.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında sıçanların toplam gezindiği kare sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 36) (Tablo 13).

##### **4.7.2.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanların toplam gezindiği kare sayısı azalmıştır ( $p<0,01$ ) (Şekil 36) (Tablo 13).

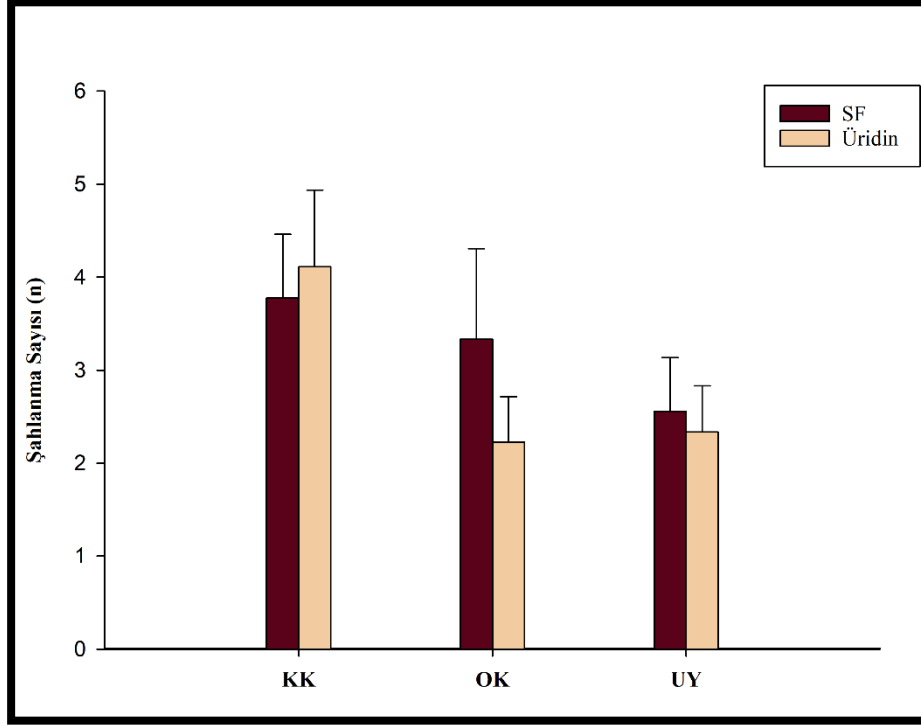


**Şekil 36:** C grubundaki sıçanların açık alan testinde toplam gezindikleri kare sayısı (ortalama değer±standart hata) (\* $p < 0,05$  aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ## $p < 0,01$  aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, ++ $p < 0,01$  KK+SF grubuna göre, φφ $p < 0,01$  UY+ SF grubuna göre).

#### 4.7.3. Şahlanma Sayısı

Şahlanma sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 37) (Tablo 13).





Şekil 37: C grubundaki sıçanların açık alan testinde şahlanma sayısı (ortalama değer±standart hata).

**Tablo 13:** C grubundaki sıçanların açık alan testinde merkez alanda geçirdikleri toplam süre, toplam gezdiği kare ve şahlanma sayısının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri (\*p<0,05 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, #p<0,05, ##p<0,01 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, ++p<0,01 KK+SF grubuna göre, \$p<0,05 OK+SF grubuna göre, \$p<0,01 UY+SF grubuna göre).

	Merkez Alanda Geçirilen Toplam Süre (s)	Toplam Kare Sayısı (n)	Şahlanma Sayısı (n)
<b>KK+SF</b>	28,778±5,072	79±4,136	3,778±0,683
<b>KK+Ü</b>	9,089±1,578 <sup>++</sup>	61,333±4,570 <sup>++</sup>	4,111±0,824
<b>OK+SF</b>	23,822±2,723	63,667±4,980*	3,333±0,972
<b>OK+Ü</b>	10,200± 1,806 <sup>\$</sup>	70,778±5,087	2,222±0,494
<b>UY+SF</b>	31,889± 2,243 <sup>#</sup>	86,333±4,494 <sup>##</sup>	2,556±0,58
<b>UY+Ü</b>	17,956± 2,884 <sup>*,#,\$</sup>	65,111±3,434 <sup>##</sup>	2,333±0,5

#### **4.8. C Grubunun Yükseltilmiş Artı Labirent Testi sonuçları**

##### **4.8.1. Açık Kollarda Geçirilen Toplam Süre**

###### **4.8.1.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+SF grubundaki sıçanlara göre OK+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir ( $p<0,01$ ).

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ).

OK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (Şekil 38) (Tablo 14).

###### **4.8.1.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması**

KK+Ü, OK+Ü ve UY+Ü grupları arasında sıçanların açık kollarda geçirdiği toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 38) (Tablo 14).

###### **4.8.1.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması**

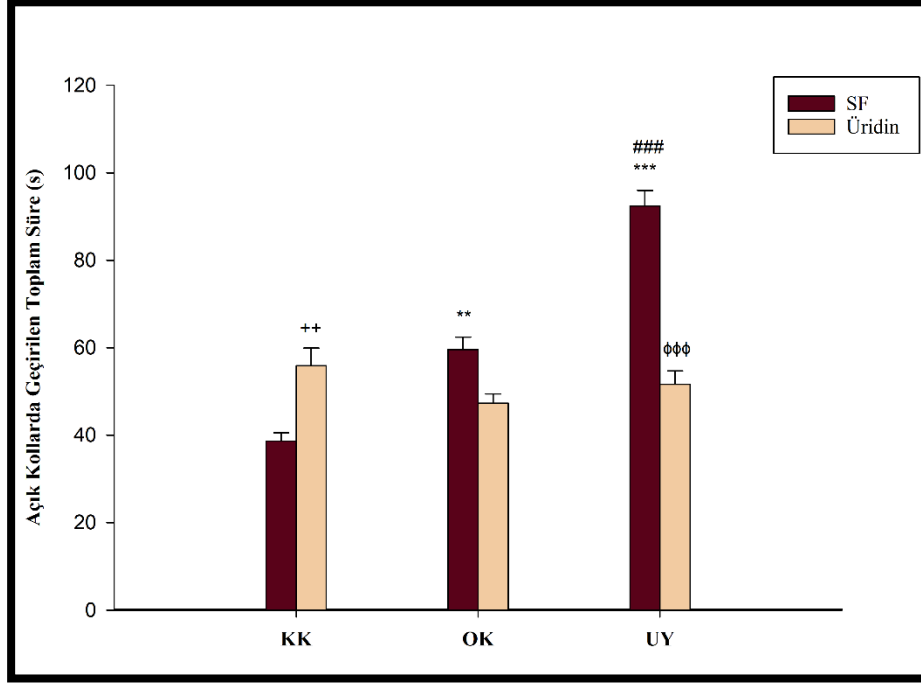
KK+SF grubundaki sıçanlara göre KK+Ü grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla zaman geçirmişlerdir ( $p<0,01$ ) (Şekil 38) (Tablo 14).

###### **4.8.1.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında sıçanların açık kollarda geçirdiği toplam süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 38) (Tablo 14).

###### **4.8.1.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması**

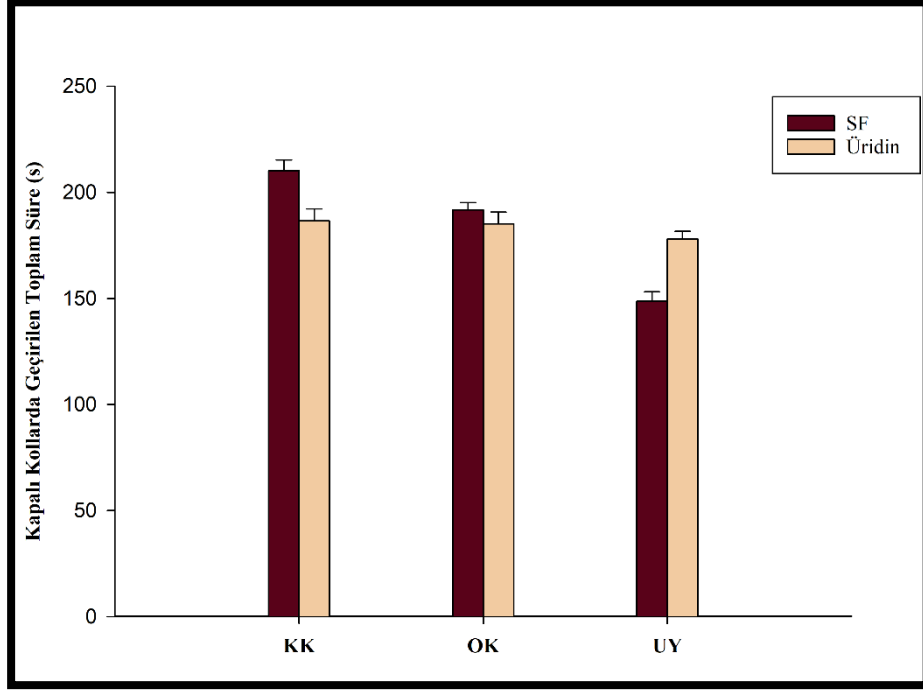
UY+SF grubundaki sıçanlara göre UY+Ü grubundaki sıçanlar açık kollarda daha az zaman geçirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (Şekil 38) (Tablo 14).



**Şekil 38:** C grubundaki sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirdikleri toplam süre (ortalama değer±standart hata) (\*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ###p<0,001 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, ++p<0,01 KK+SF grubuna göre, φφφp<0,001 UY+SF grubuna göre).

#### 4.8.2. Kapalı Kollarda Geçirilen Toplam Süre

Kapalı kollarda geçirilen toplam süre bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 39) (Tablo 14).



Şekil 39: C grubundaki sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde kapalı kollarda geçirdikleri toplam süre (ortalama değer±standart hata).

### 4.8.3. Anksiyete Skoru

#### 4.8.3.1. SF Gruplarının Karşılaştırılması

KK+SF ile OK+SF grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KK+SF grubundaki sıçanlara göre UY+SF grubundaki sıçanların anksiyete skoru artmıştır ( $p < 0,05$ ).

OK+SF ile UY+SF grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 40) (Tablo 14).

#### 4.8.3.2. Üridin Gruplarının Karşılaştırılması

KK+Ü, OK+Ü ve UY+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 40) (Tablo 14).

#### 4.8.3.3. Kontrol Kafes Gruplarının Karşılaştırılması

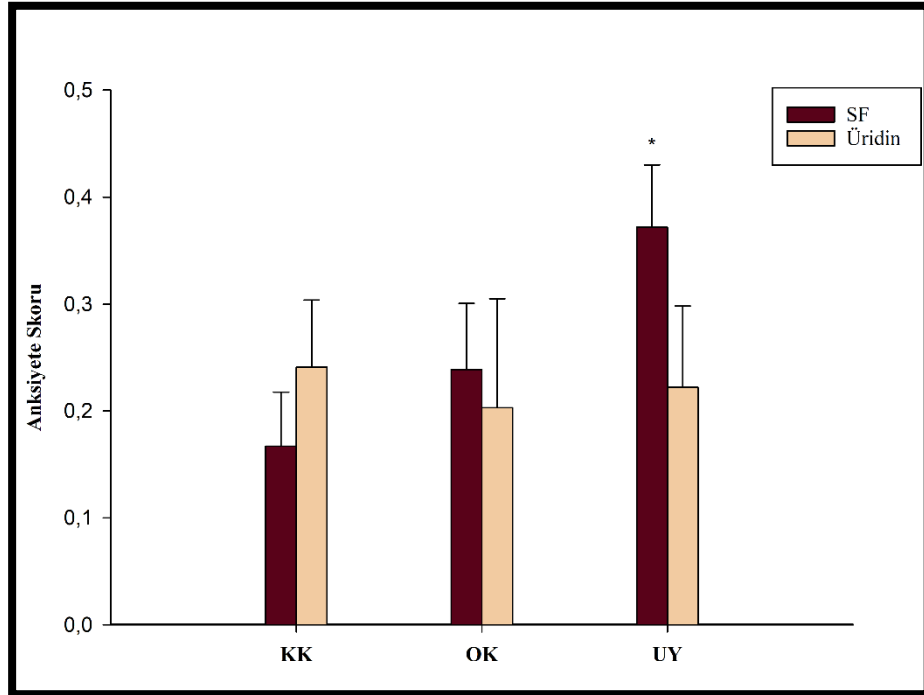
KK+SF ile KK+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 40) (Tablo 14).

#### 4.8.3.4. Ortam Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

OK+SF ile OK+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 40) (Tablo 14).

#### 4.8.3.5. Uyku Yoksunluğu Gruplarının Karşılaştırılması

UY+SF ile UY+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 40) (Tablo 14).



**Şekil 40:** C grubundaki sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete skorları (ortalama değer±standart hata) (\*p<0,05 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre).

**Tablo 14:** C grubundaki sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda ve kapalı kollarda geçirdikleri toplam süreler ile anksiyete skorlarının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri (\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 aynı tedavi uygulanan KK grubuna göre, ###p<0,001 aynı tedavi uygulanan OK grubuna göre, ++p<0,01 KK+SF grubuna göre, <sup>###</sup>p<0,001 UY+SF grubuna göre).

	Açık Kollarda Geçirilen Toplam Süre (s)	Kapalı Kollarda Geçirilen Toplam Süre (s)	Anksiyete Skoru
<b>KK+SF</b>	38,644±1,896	210,2±5,137	0,167±0,0505
<b>KK+Ü</b>	55,867±4,082 <sup>++</sup>	186,6±5,613	0,241±0,0629
<b>OK+SF</b>	59,578±2,853 <sup>**</sup>	191,733±3,493	0,239±0,0617
<b>OK+Ü</b>	47,289±2,103	185,178±5,598	0,203±0,102
<b>UY+SF</b>	92,4±3,557 <sup>***,###</sup>	148,711±4,463	0,372±0,0582 <sup>*</sup>
<b>UY+Ü</b>	51,622±3,076 <sup>###</sup>	178±3,660	0,222±0,0763

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Uyku, normal biyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde önemli rol oynayan fizyolojik bir süreçtir (Tarokh, Saletin, & Carskadon, 2016). İnsan yaşamının 1/3'lük süresini kapsayan uyku, sağlıklı bir zihin ve beden için oldukça önemlidir (Pagel, & Farnes, 2001). Ancak her geçen gün daha fazla sayıda insan hastalık, stres, vardiyalı çalışma, çevresel faktörler gibi çeşitli nedenlerden ötürü uyku yoksunluğuna maruz kalmaktadır (Hillman, & Lack, 2013). Uyku yoksunluğundaki artış nedeniyle, yapılan çalışmalar uyku yoksunluğunun olumsuz etkilerine ve bu etkileri düzeltmeye yönelik tedavi arayışlarına yönelmiştir.

Uykunun öğrenme ve bellek performansı ile ilişkili olduğu, özellikle REM uykusunun öğrenme-bellek süreçlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Li ve ark., 2009). Bu nedenle uyku yoksunluğu çalışmaları özellikle REM uyku yoksunluğu üzerine yoğunlaşmıştır. Hayvanlarda REM uyku yoksunluğu oluşturmak için birçok model geliştirilmiştir ve bu modellerin çeşitli avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (Colavito ve ark., 2013). Çalışmamızda REM uyku yoksunluğu oluşturmak için kullandığımız yöntem daha önce yapılan çalışmalar referans alınarak dizayn edilmiştir (Machado ve ark., 2004; Suchecki, & Tufik, 2000). MÇP yöntemi, uyku yoksunluğu oluşturmak için kullanılan modeller arasında sıklıkla tercih edilen ve uygulaması kolay bir modeldir. Bu yöntem, flower pot modelinin neden olduğu sosyal izolasyon ve immobilizasyon streslerini önlemek amacıyla geliştirilmiştir (van Hulzen, & Coenen, 1981). Sıklıkla kullanılan ve kabul görmüş bir yöntem olmasının yanı sıra 2021 yılında yapılan bir çalışmada MÇP yönteminin de dezavantajları olabileceğinden bahsedilmiştir (Khan ve ark., 2021). Çalışmamızda MÇP yöntemi ile A ve B grubundaki sıçanlarda 96 saat, C grubundaki sıçanlarda ise 24 saat REM uyku yoksunluğu oluşturulmuştur.

Hayvanlarda spasyal öğrenme ve bellek performansının değerlendirilmesinde çeşitli testlerden yararlanılmaktadır. Bu testlerden biri olan Morris su tankı testi, hayvanların çevrede bulunan ipuçlarını kullanarak tankın içindeki kaçış platformunun yerini öğrenmeleri ve hatırlamaları esasına dayanan bir testtir (Morris ve ark., 1982; Vorhees, & Williams, 2006). Tankın içinde bulunan kaçış platformu, test edilecek

bellek türüne göre görünür veya gizli şekilde yerleştirilebilir. Hipokampal öğrenme ve belleğin test edilmesinde gizli platform yönteminin daha etkili olduğu tespit edildiği için çalışmamızda gizli platform yöntemi kullanılmıştır (Graves, Pack, & Abel, 2001).

Üridin ve metabolitleri, protein glikolizasyonu, glikojen ve fosfolipid sentezi gibi fizyolojik süreçlerde önemli rol oynayan pirimidin bileşikleridir (Haugaard ve ark., 1977; Kenndy, & Weiss, 1956; Lecca, & Ceruti, 2008). Fizyolojik süreçlerdeki rollerine ek olarak terapötik etkileri de bulunmaktadır. Üridinin fakirleştirilmiş ortam, hipoksik-iskemik ensefalopati ve hiperoksik beyin hasarının neden olduğu öğrenme ve bellek hasarı üzerinde nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Goren ve ark., 2017a; Goren ve ark., 2017b; Teather, & Wurtman, 2006). Ayrıca REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda üridinin öğrenme ve bellek performansını arttırdığı gözlenmiştir (Ocalan ve ark., 2019). Pulmoner fibrozis, akciğer inflamasyonu ve romatoid artrit nedeni ile artan IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Cicko ve ark., 2015; Jeengar ve ark., 2017; Uppugunduri, & Gautam, 2004). Bu nedenle çalışmamızda üridinin MÇP yöntemi ile REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda öğrenme-bellek parametreleri ve sitokin seviyeleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada kullandığımız üridin dozu, daha önce yapılan çalışmalar referans alınarak belirlenmiştir (Cansev ve ark., 2005; Ocalan ve ark., 2019).

Çalışmamızda 96 saat boyunca REM uyku yoksunluğu oluşturulan A grubundaki sıçanların Morris su tankı testinde 4 gün boyunca öğrenme, 5. gün ise bellek performansları değerlendirilmiştir. Dört günlük öğrenme fazı boyunca bütün gruplardaki sıçanlar birinci güne kıyasla platformu giderek daha kısa sürede bulmuşlardır.

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanlar karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile OK+SF grubundaki sıçanlar karşılaştırıldığında öğrenme fazının 1., 2., 3., ve 4. günlerinde platformun yerini bulmaları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. KK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanlar öğrenme fazının 3. ve 4. günlerinde platformun yerini daha uzun sürede bulmuşlardır. Uyku yoksunluğunun öğrenme performansı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla çeşitli



çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda uyku yoksunluğunun öğrenmeyi olumsuz olarak etkilediğini gösteren çalışmaların yanı sıra (Aleisa ve ark., 2011; Wadhwa ve ark., 2015) öğrenme üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Alzoubi ve ark., 2017; Cakir ve ark., 2020; Wang ve ark., 2009; Zhao ve ark., 2010). Araştırmalarda farklı sonuçların elde edilmesinin nedeni uyku yoksunluğu oluşturma süresinin veya kullanılan davranış testlerinin farklı olması olarak açıklanmaktadır. Çalışmamızda UY+SF grubundaki sıçanlar öğrenme fazının 3. ve 4. günlerinde platformun yerini daha uzun sürede bulmuşlardır. Bu gruptaki sıçanlar REM uyku yoksunluğunun etkisi altındadır. Yirmi dört saat veya daha kısa uyku yoksunluğunun pasif kaçınma testini olumsuz olarak etkilediği ancak Y-maze testinde hayvanların öğrenme performansını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2015; Javad-Moosavi ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020). Daha önce yapmış olduğumuz çalışmada flower pot modeli ile uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanların Morris su tankı testinin öğrenme fazında 1. ve 2. eğitim günlerinde platformun yerini daha kısa sürede buldukları gösterilmiştir (Cakir ve ark., 2020). Yapılan bir diğer çalışmada ise flower pot metodu ile REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda 48 saat içerisinde spasyal öğrenme performansının bozulduğu gösterilmiştir (Youngblood vd., 1997). Çalışmamızın sonuçları REM uyku yoksunluğunun öğrenmeyi olumsuz olarak etkilediğini gösteren çalışmaları destekler niteliktedir.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanlar karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile KK+Ü grubundaki sıçanlar karşılaştırıldığında öğrenme fazının 1., 2., 3., ve 4. günlerinde platformun yerini bulmaları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada üridin kaynağı olan UMP tedavisinin fakirleştirilmiş ortamda bulunan hayvanların öğrenme performansını arttırdığı ancak zenginleştirilmiş ortamda bulunan hayvanların öğrenme performansı üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Teather, & Wurtman, 2006). Daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmada üridin uygulamasının, laboratuvar kafeslerinde takip edilen kontrol grubundaki hayvanların öğrenme performansı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (Ocalan ve ark., 2019). CDP-kolin veya üridin takviyesinin kontrol grubundaki hayvanların öğrenme performansını etkilemediği saptanmıştır (Cakir ve ark., 2020; De Bruin ve ark., 2003). Çalışmamızın sonuçları üridin uygulamasının KK grubundaki

hayvanların öğrenme performansını etkilemediği yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanlar karşılaştırıldığında;

OK+SF grubu ile OK+Ü grubundaki sıçanlar karşılaştırıldığında öğrenme fazının 1., 2., 3., ve 4. günlerinde platformun yerini bulmaları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu gruptaki hayvanlar REM uyku yoksunluğuna maruz kalmadan sadece MÇP yönteminin neden olduğu ortam stresine maruz kalmaktadır. Daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda CDP-kolin veya üridin tedavisinin ortam kontrol kafeslerinde takip edilen hayvanların öğrenme performansı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (Cakir ve ark., 2020; Ocalan ve ark., 2019). Çalışmamızın sonuçları üridin tedavisinin OK grubundaki hayvanların öğrenme performansını etkilemediği yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanlar karşılaştırıldığında;

UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlar öğrenme fazının 4. eğitim gününde platformun yerini daha kısa sürede bulmuşlardır. Üridinin öğrenme üzerindeki etkilerini araştırmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. UMP tedavisinin fakirleştirilmiş ortama maruz bırakılan hayvanlarda öğrenme performansını arttırdığı bildirilmiştir (Teather & Wurtman, 2006). Hiperoksik beyin hasarı ve hipoksik-iskemik ensefalopati oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin apoptotik hücre ölümünü azalttığı ve öğrenme performansı üzerine olumlu etki ettiği saptanmıştır (Goren ve ark., 2017a; Goren ve ark., 2017b). Daha önce yapmış olduğumuz çalışmada üridin tedavisinin, flower pot modeli ile REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda tCaMKII ve pCREB fosforilasyonunu ve öğrenme performansını arttırdığı gösterilmiştir (Ocalan ve ark., 2019). Çalışmamızda UY+Ü grubundaki sıçanların platformun yerini daha kısa sürede bulmaları, REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin öğrenme performansını olumlu olarak etkileyebileceğini düşündürmüştür.

Bellek performansının test edildiği Morris su tankı testinin 5. gününde A grubundaki hayvanların, platformun daha önce bulunduğu kadranda geçirdikleri süre,

platformun daha önce bulunduğu alandan geçiş sıklıkları ve platformun daha önce bulunduğu alana ilk ulaşma süreleri değerlendirilmiştir.

SF uygulanan KK, OK ve UY grupları platformda geçirilen süre ve platformdan geçiş sıklığı parametreleri bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlar arasında platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre ve platformun bulunduğu alandan geçiş sıklığı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uyku yoksunluğunun bellek üzerine etkilerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Uyku yoksunluğunun belleği bozduğunu gösteren birçok çalışma olsa da (Aleisa ve ark., 2011; Alzoubi ve ark., 2017; Peng ve ark., 2020) belleği etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Mahboubi ve ark., 2019; Vaseghi, Arjmandi-Rad, Kholghi, & Nasehi, 2021; Zhang ve ark., 2020). Çalışmalardan elde edilen sonuçların farklı olmasının nedeni uyku yoksunluğu oluşturmak için kullanılan metodun, uyku yoksunluğu oluşturma süresinin ve kullanılan davranış testlerinin farklı olması olarak açıklanmaktadır (Hölscher, 1999; Paul, Magda, & Abel, 2009; Vaseghi ve ark., 2021). Uyku yoksunluğunun platformun bulunduğu kadranda geçirilen süreyi ve platformdan geçiş sıklığını etkilemediğini gösteren çalışmaların yanı sıra (Arıcanlı, 2010) çoğu çalışmada uyku yoksunluğuna bağlı olarak kadranda geçirilen sürenin ve platformdan geçiş sıklığının azaldığı gösterilmiştir (Hajali, Sheibani, Esmaili-Mahani, & Shabani, 2012; McCoy ve ark., 2013). Çalışmamızın sonuçları REM uyku yoksunluğunun kadranda geçirilen süreyi ve platformdan geçiş sıklığını etkilemediğini düşündürmüştür.

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların platformun bulunduğu alana ilk ulaşma süresi parametresi karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlar platformun bulunduğu alana daha kısa sürede ulaşmışlardır. Uyku yoksunluğunun bellek üzerine olumsuz etkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur (Alzoubi ve ark., 2017; Wadhwa ve ark., 2017; Wang ve ark., 2009). MÇP yönteminde UY grubundaki hayvanlar su dolu şeffaf bir kutu içerisine yerleştirilmiş küçük platformlar üzerinde takip edilmektedir. OK grubundaki hayvanlar ise küçük platformlar üzerine yerleştirilmiş olan gridler üzerinde takip edilmektedir. Bu gruptaki hayvanlar MÇP yönteminin neden olduğu stresin etkisi altındadır. UY grubundaki hayvanlarda ise hem MÇP

yönteminin hem de uyku yoksunluğunun neden olduğu stresin etkileri gözlenmektedir. Her iki gruptaki hayvanlar da su ortamı içerisinde bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada MÇP yöntemi ile REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanların Morris su tankında platformun yerini daha kısa sürede bulmaları; uyku yoksunluğu oluşturmada kullanılan yöntem nedeni ile hayvanların su ortamına aşına olması ve böylece Morris su tankı içerisinde bulunan kaçış platformunun yerini daha kısa sürede bulmak için efektif stratejiler geliştirmiş olabileceğini düşündürmüştür (Yin ve ark., 2017). Uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda kortikosteron seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Gonzalez-Castañeda ve ark., 2016; Han ve ark., 2017; Tartar ve ark., 2009). Kontrol hayvanlarına göre uyku yoksunluğu oluşturulmadan ortamın etkilerine maruz bırakılan ortam kontrol hayvanlarında da kortikosteron seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Hajali ve ark., 2012; Suchecki ve ark., 2002). Hipokampus fonksiyonları ve kortikosteroid seviyeleri arasında ters U ilişkisinin olduğu bilinmektedir (Kim, Pellman, & Kim, 2015). Uyku yoksunluğunun hayvanlarda artmış saldırganlık davranışının yanı sıra lokomotor aktivite ve keşfetme davranışını da arttırdığı bildirilmiştir (Albert, Cicala, & Siegel, 1970; De Paula & Hoshino, 2002; Tartar ve ark., 2009). Çalışmamızda OK ve UY grubundaki hayvanların maruz kaldıkları stres nedeniyle lokomotor aktivite ve keşfetme davranışının arttığı, bu gruptaki hayvanlarda su ortamına aşına olmanın, olası bellek hasarını maskeleymiş olabileceğini düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre, platformdan geçiş sıklığı ve platforma ilk ulaşma süresi parametreleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile KK+Ü grubundaki sıçanlar arasında platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre, platformdan geçiş sıklığı ve platforma ilk ulaşma süresi bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada diyet yoluyla 4 hafta boyunca UMP verilen normal hayvanlarda bellek performansının arttığı bildirilmiştir (Holguin ve ark., 2008). UMP formunda verilen üridin, beyinde UTP, CTP ve CDP-kolin seviyelerini arttırmaktadır (Cansev ve ark., 2005). Altı hafta boyunca CDP-kolin uygulamasının ise beyinde fosfolipid seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir (López-Coviella ve ark., 1995). Ancak çalışmamızda üridin uygulamasının KK grubundaki hayvanların bellek performansı üzerine etkisi

saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarının bu çalışmalardan farklı olmasının, uygulanan üridin tedavisi süresinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre, platformdan geçiş sıklığı ve platforma ilk ulaşma süresi parametreleri karşılaştırıldığında;

OK+SF grubu ile OK+Ü grubundaki sıçanlar arasında platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre, platformdan geçiş sıklığı ve platforma ilk ulaşma süresi bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. OK grubundaki hayvanlar MÇP yönteminin neden olduğu stresin etkisi altındadır. Yapılan bir çalışmada bir pirimidin olan kolin tedavisinin şiddetli stres nedeni ile oluşan hipokampus hasarı üzerine olumlu etki ettiği gösterilmiştir (Mulholland, Self, Harris, Littleton, & Prendergast, 2004). Ancak literatürde üridin tedavisinin stres nedeni ile oluşan bellek hasarı üzerine etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları üridin tedavisinin OK grubundaki hayvanların bellek performansı üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre, platformdan geçiş sıklığı ve platforma ilk ulaşma süresi parametreleri karşılaştırıldığında;

UY+SF grubu ile UY+Ü grubundaki sıçanlar arasında platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre, platformdan geçiş sıklığı ve platforma ilk ulaşma süresi bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda üridin tedavisinin, fakirleştirilmiş ortam, hiperoksik beyin hasarı ve hipoksik-iskemik ensefalopati nedeniyle oluşan bellek hasarı üzerine olumlu etki ettiği bildirilmiştir (Goren, ve ark., 2017a; Goren, ve ark., 2017b; Teather & Wurtman, 2006). Dışarıdan verilen UMP vücutta UTP, CTP ve CDP-kolin seviyelerini arttırmaktadır (Cansev ve ark., 2005). CDP-kolin ise vücutta sitidin ve kolin seviyelerini arttırmaktadır (Weiss, 1995). Kolin seviyelerindeki artışın beyinde asetilkolin sentez ve salınımını arttırdığı gösterilmiştir (Cohen & Wurtman, 1975; Ulus, Wurtman, Mauron, & Blusztajn, 1989). Ayrıca UMP tedavisinin genç ve yaşlı hayvanların beyinlerinde asetilkolin seviyelerini ve salınımını arttırdığı bildirilmiştir (Wang, Albrecht, & Wurtman, 2007). REM uyku yoksunluğu sonucunda asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin arttığı ve asetilkolin reseptörlerinde duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir (Benedito & Camarini, 2001; Tufik,

Troncone, Braz, Silva-Filho, & Neumann, 1987). Çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı olmasının sebebinin oluşturulan bellek hasarı farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Stres canlının günlük yaşamını etkileyen, psikolojik ve fizyolojik dengesini bozan faktörler olarak tanımlanabilir (Kim & Diamond, 2002). Stres, HPA aksın aktivasyonuna neden olarak adrenal bezden glukokortikoid salınımını artırır ve kemirgenlerde baskın glukokortikoid kortikosterondur (Finsterwald & Alberini, 2014). Uyku yoksunluğunun bir stres etmeni olduğu ve uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda kortikosteron miktarının arttığı bildirilmiştir (Nollet, Wisden, & Franks, 2020). Uyku yoksunluğunun haricinde, uyku yoksunluğu oluşturmak için kullanılan modellerin de hayvanlarda kortikosteron miktarını arttırdığı gösterilmiştir (Suchecki ve ark., 1998; Suchecki ve ark., 2002). Bu nedenle çalışmamızda A grubundaki hayvanlar Morris su tankı testinin 5. gününde bellek fazının dekapite edilerek boyun kanlarından elde edilen serum örneklerinden ELISA yöntemi ile kortikosteron tayini yapılmıştır.

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların kortikosteron seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanların kortikosteron seviyeleri artmıştır. UY+SF grubundaki hayvanlar REM uyku yoksunluğunun neden olduğu stresin etkisi altındadır. Strese bağlı olarak aktive olan sempatik sinir sistemi, enerji dengesinin ve kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan katekolaminlerin salınımına neden olur (Axelrod & Reisine, 1984; E. O. Johnson, Kamilaris, Chrousos, & Gold, 1992). Uyku yoksunluğuna maruz kalan kişilerde sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ve kan basıncının arttığı saptanmıştır (Lusardi ve ark., 1996; Tochikubo, Ikeda, Miyajima, & Ishii, 1996). Ayrıca uyku yoksunluğunun insanlarda ve hayvanlarda HPA aks aktivitesindeki artış ile birlikte kortizol ve kortikosteron seviyelerinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (Chapotot, Buguet, Gronfier, & Brandenberger, 2001; Hipólide ve ark., 2006; Leproult, Copinschi, Buxton, & Van Cauter, 1997; Meerlo, Koehl, Van Der Borght, & Turek, 2002). Hayvanlarda yapılan uyku yoksunluğu çalışmalarında, uyku yoksunluğunun kendisinin neden olduğu stresin yanı sıra uyku yoksunluğu oluşturmak

için kullanılan yöntemlerin de bir stres etmeni olabileceği belirtilmektedir (Nollet ve ark., 2019; Rechtschaffen, Bergmann, Gilliland, & Bauer, 1999). Çalışmamızda tercih ettiğimiz MÇP yöntemi, flower pot modelinin neden olduğu sosyal izolasyon ve immobilizasyon streslerinin engellenmesi amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. Ancak MÇP yönteminde birden fazla hayvanın aynı tank içerisinde bulunmasının da bir stres etmeni olabileceği düşünülmektedir (Khan ve ark., 2021). Su üstünde disk (Yang, Tsai, Wu, & Cho, 2019), nazik dokunma (Longordo ve ark., 2011), yeni obje sunma (Peñalva ve ark., 2003), flower pot (Machado, Tufik, & Suchecki, 2013) ve MÇP (Suchecki ve ark., 2002) yöntemleri ile uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanların plazmasında ACTH ve kortikosteron miktarının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda UY+SF grubundaki hayvanların kortikosteron seviyelerindeki artışın, REM uyku yoksunluğu ve MÇP yönteminin neden olduğu stresten kaynaklandığı düşünülmektedir.

OK+SF grubundaki hayvanlar REM uyku yoksunluğu oluşturulmadan MÇP yönteminin neden olduğu ortamın etkilerine maruz bırakılmaktadır. MÇP yönteminin ortam kontrolünü sağlamak için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden birisi hayvanları, su dolu tankın içinde bulunan çoklu küçük (6,5 cm çaplı) platformların üzerine yerleştirilen grid üzerinde takip etmektir (van Hulzen, & Coenen, 1981). Böylece hayvanlar REM uyku yoksunluğuna maruz kalmadan MÇP yönteminin neden olduğu stresin etkilerine maruz kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada grid üzerinde takip edilen hayvanlarda kortikosteron miktarının arttığı saptanmıştır (Suchecki, & Tufik, 2000). MÇP yönteminin ortam kontrolünü sağlamak için geliştirilen bir diğer yöntem de su dolu kutunun içine yerleştirilen birden fazla büyük (14 cm çapında) platformlardır (Suchecki ve ark., 1998). Bu yöntemle 4 gün boyunca takip edilen hayvanlarda kortikosteron miktarının arttığı gösterilmiştir (Suchecki ve ark., 2002; Suchecki ve ark., 1998). Çalışmamızda OK+SF grubundaki hayvanların kortikosteron seviyelerinin artması, bu hayvanların MÇP yönteminin neden olduğu stresin etkisi altında olabileceğini düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanlar kortikosteron seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanların kortikosteron seviyeleri artmıştır. Literatürde üridinin normal laboratuvar kafeslerinde takip edilen hayvanların

kortikosteron seviyelerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları üridin tedavisinin KK grubundaki hayvanların kortikosteron seviyelerini arttırdığı yönündedir.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanlar kortikosteron seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında;

OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanların kortikosteron seviyeleri azalmıştır. OK grubundaki hayvanlar MÇP yönteminin neden olduğu stresin etkisi altındadır. Yapılan bir çalışmada üridinin sosyal izolasyon stresine maruz kalan hayvanların kortikosteron seviyeleri üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Kawasaki, Suzuki, Endo, & Ashida, 2013). Çalışmamızın sonuçlarının bu çalışmadan farklı olması; hayvanların maruz kaldığı stresin ve hayvanlara uygulanan üridin dozunun farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanlar kortikosteron seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında;

UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanların kortikosteron seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. UY grubundaki hayvanlar hem REM uyku yoksunluğunun hem de MÇP yönteminin neden olduğu stresin etkisi altındadır. Daha önce yapılan bir çalışmada üridin tedavisinin sosyal izolasyon stresine maruz bırakılan hayvanların kortikosteron seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (Kawasaki ve ark., 2013). Literatürde üridin tedavisinin uyku yoksunluğu ve uyku yoksunluğu oluşturma yönteminin neden olduğu stres üzerine etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda üridin uygulanan OK grubundaki hayvanlarda kortikosteron seviyesi azalırken, üridin uygulanan UY grubundaki hayvanlarda kortikosteron seviyesi değişmemiştir. Bu sonuçlar üridinin, orta dereceli strese maruz kalma nedeni ile artan kortikosteron seviyesini azaltırken daha şiddetli stres durumlarında kortikosteron seviyesi üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.

Sitokinler, çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan ve homeostazisin lokal olarak korunmasını sağlayan glikoprotein veya peptid yapıdaki maddelerdir. Çoğunlukla monositler, makrofajlar, bazofiller, eozinofiller ve lenfositlerden salınan sitokinler, merkezi sinir sisteminde mikroglialar ve astrositler tarafından sentez edilip salınırlar. Hedef hücrede bulunan reseptörüne bağlandığında kemotaksis, hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve yeni protein sentezi gibi etkilere neden olurlar. Uyku



yoksunluğuna maruz kalan hayvanlarda mikroglia aktivitesindeki artış ile birlikte sitokin seviyelerinin değiştiği bildirilmiştir (Dilger & Johnson, 2008; Hsu ve ark., 2003). Öğrenme ve bellek açısından önemli bir beyin bölgesi olan hipokampusta sitokin reseptör sayısının fazla olduğu (Czerniawski ve ark., 2015), bu nedenle hipokampusun sitokin seviyelerindeki değişikliklere daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (Bardou ve ark., 2013). Ayrıca hipokampus bölgesinin uyku yoksunluğuna son derece duyarlı olduğu ve uyku yoksunluğu sonucunda hipokampusta meydana gelen değişikliklerin öğrenme ve bellek fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir (Acosta-Peña ve ark., 2015; Hagewoud ve ark., 2010). Çalışmamızda REM uyku yoksunluğunun hipokampusta neden olduğu sitokin seviyeleri üzerindeki etkilerin araştırılması amaçlanmıştır. Beşinci gün bellek testinin ardından dekapite edilen A grubundaki hayvanlardan elde edilen hipokampus homojenatlarında ELISA yöntemi ile IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A ve TNF- $\alpha$  sitokin seviyeleri, RT-PCR yöntemi ile IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-17A ve TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları incelenmiştir.

IL-1 $\beta$ , enfeksiyon ve doku hasarına karşı oluşan inflamatuvar yanıtın temel düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır (Dinarello, 1996; Lopez-Castejon & Brough, 2011). Endojen pirojen olmasının yanı sıra, çeşitli hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadır (Kaneko ve ark., 2019). Fizyolojik koşullarda merkezi sinir sisteminde düşük seviyelerde bulunan IL-1 $\beta$ 'nin; doku hasarı, enfeksiyon ya da inflamasyon gibi durumlarda özellikle mikroglia hücreleri tarafından üretimi artmaktadır (Eriksson ve ark., 1999; Vitkovic, Bockaert, & Jacque, 2000). İnflamatuvar süreçlerdeki rolüne ek olarak depresyon, epilepsi, öğrenme-bellek ve uykunun düzenlenmesinde etkileri olduğu bilinmektedir (Farooq, Asghar, Kanwal, & Zulqernain, 2017; Huang & Sheng, 2010; Rijkers ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda intraserebroventriküler ya da intraperitoneal IL-1 $\beta$  enjeksiyonunun öğrenme ve bellek fonksiyonlarını olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir (Aubert, Vega, Dantzer, & Goodall, 1995; Barrientos ve ark., 2006; Hein ve ark., 2007; Song, Phillips, & Leonard, 2003). Buna karşılık IL-1 $\beta$  ve IL-1RI gen delesyonu bulunan hayvanlarda öğrenme-bellek performansının azaldığı gösterilmiştir (Avital ve ark., 2003; Goshen & Yirmiya, 2009; Takemiya, Fumizawa, Yamagata, Iwakura, & Kawakami, 2017).

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-1 $\beta$  seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  seviyeleri artmıştır. Stres merkezi sinir sisteminde nöroinflamasyon yanıtı neden olmaktadır (Blandino ve ark., 2009; Nair & Bonneau, 2006; Woodburn, Bollinger, & Wohleb, 2021). Kronik olarak kısıtlama stresine maruz bırakılan hayvanların özellikle hipokampus bölgelerinde mikroglia morfolojisinin değiştiği ve mikroglial aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (Tynan ve ark., 2010). Mikroglia aktivasyonundaki artış ise sitokin seviyelerinde değişikliğe neden olmaktadır (Dilger & Johnson, 2008). Yapılan çalışmalarda kronik veya akut stresin IL-1 $\beta$  seviyelerini arttırdığını gösteren çalışmaların yanı sıra (Nguyen ve ark., 1998; O'Connor ve ark., 2003; Wohleb ve ark., 2011). IL-1 $\beta$  seviyelerini etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Deak, Bellamy, & D'Agostino, 2003; Plata-Salamán ve ark., 2000). Sonuçlardaki bu farklılık, hayvanların maruz bırakıldığı stres türünün farklı olması olarak açıklanmaktadır (Johnson, Barnard, Kulp, & Mehta, 2019). Çalışmamızın sonuçları stresin IL-1 $\beta$  seviyelerini arttırdığı yönündeki çalışmaları destekler nitelikte olup OK grubundaki hayvanlarda MÇP yönteminin neden olduğu stres nedeni ile IL-1 $\beta$  seviyelerinin arttığı düşünülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda IL-1 $\beta$  seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Wadhwa ve ark., 2017; Yehuda ve ark., 2009). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmaları destekler nitelikte olup UY grubundaki hayvanlarda uyku yoksunluğuna ve strese bağlı olarak IL-1 $\beta$  seviyelerinin arttığı düşünülmektedir.

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları artmıştır. OK grubundaki hayvanlar MÇP yönteminin neden olduğu stresin etkisi altındadır. Kronik veya akut strese bağlı olarak IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonu artmaktadır (Bryadon ve ark., 2003; Norman ve ark., 2010). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmaları destekler nitelikte olup OK grubundaki hayvanlarda MÇP yöntemi stresi nedeni ile IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonunun arttığını

göstermektedir. Uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (Wadhwa ve ark., 2018). Çalışmamızın sonuçları da bu çalışmalarını destekler niteliktedir.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-1 $\beta$  seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-1 $\beta$  seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Literatürde üridin tedavisinin kontrol hayvanlarının IL-1 $\beta$  seviyeleri üzerindeki etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları üridin tedavisinin KK grubundaki hayvanların IL-1 $\beta$  seviyelerini etkilemediğini düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları azalmıştır. Literatürde üridinin kontrol hayvanlarının IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları üzerine etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları üridinin KK grubundaki hayvanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonlarını azalttığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-1 $\beta$  seviyeleri karşılaştırıldığında;

OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  seviyeleri azalmıştır. Artrit, ve pulmoner fibrozis modellerinde üridin tedavisinin IL-1 $\beta$  seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Cicko ve ark., 2015; Narendra ve ark., 2015). Literatürde stres modellerinde üridin tedavisinin IL-1 $\beta$  seviyelerine etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları OK grubundaki hayvanlarda üridin tedavisinin IL-1 $\beta$  seviyelerini azalttığı yönündedir.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları azalmıştır. Üridinin stresli durumlarda IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonları üzerine etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları, strese maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda üridin tedavisinin IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonlarını azalttığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-1 $\beta$  seviyeleri karşılaştırıldığında;

UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanların IL-1 $\beta$  seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada antijenle indüklenen artrit modelinde sistemik olarak uygulanan üridin tedavisinin serum IL-1 $\beta$  seviyeleri üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Narendra ve ark., 2015). Buna karşılık dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolit modelinde üridin tedavisinin IL-1 $\beta$  seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Jeengar ve ark., 2017).

IL-4, çoğunlukla mast hücreleri, yardımcı T hücreleri, eozinofiller ve bazofiller tarafından üretilen, inflamutar yanıtta ve merkezi sinir sisteminin fizyolojik süreçlerinde rol oynayan sitokinler arasında yer alır (Gadani, Cronk, Norris, & Kipnis, 2012; Zhao ve ark., 2015). IL-4'ün mikroglia hücrelerinin fagositik aktivasyonunu arttırdığı ve bu artışın Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında önemli rol oynadığı bilinmektedir (Kaminska, Mota, & Pizzi, 2016; Yin ve ark., 2020). IL-4'ün ayrıca multipl skleroz ve iskemi hasarına karşı nöroprotektif etki ettiği bildirilmiştir (Urushitani ve ark., 2006; Zhao ve ark., 2015). IL-4 gen delesyonu bulunan hayvanlarda depresyon benzeri davranışların arttığı gösterilmiştir (Wachholz ve ark., 2017). Yaşlanmaya bağlı olarak IL-4 miktarı azalan hayvanlarda LTP'nin bozulduğu saptanmıştır (Maher ve ark., 2005). Öğrenmeyi takiben hayvanlarda IL-4 seviyesinin arttığı gözlenmiştir (Derecki ve ark., 2010).

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-4 seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlarda IL-4 seviyeleri artmıştır. Stresin IL-4 seviyeleri üzerindeki etkilerine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda strese bağlı olarak IL-4 seviyelerinin arttığı (Almeida-Reis ve ark., 2010; Hasanli, Hojjati, & Koushkie Jahromi, 2021), azaldığı (Lee, Park, Starkweather, An, & Shim, 2016; Lu ve ark., 2010) veya değişmediği (Pertsov, Koplik, Stepanyuk, & Simbirtsev, 2009) gösterilmiştir. Sonuçlardaki bu farklılık maruz kalınan stresin, stres süresinin ve sitokin analiz edilen dokunun farklı olması olarak açıklanmaktadır (Hasanli ve ark., 2021; Lee ve ark., 2016). Çalışmamızda OK grubundaki hayvanlarda MÇP yönteminin neden olduğu stresin

etkileri görülmektedir ve sonuçlarımız stresin IL-4 seviyelerini arttırdığı yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızda UY grubundaki hayvanlar hem uyku yoksunluğunun hem de MÇP stresinin etkisi altındadır. Uyku yoksunluğunun IL-4 seviyelerini azalttığını gösteren çalışmaların yanı sıra (Wadhwa ve ark., 2017; Wang, Wang, Cao, Dong, & Chen, 2021) arttırdığını gösteren çalışmalar da (Ruiz ve ark., 2012; Valvassori ve ark., 2017) bulunmaktadır. Sonuçlarımız uyku yoksunluğunun IL-4 seviyelerini arttırdığı yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir. Değişen koşullarda anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokinler arasındaki ilişkinin ve dengenin değişebildiği, anti-inflamatuar IL-4 ve IL-10'nun pro-inflamatuar olarak görev yapabildiği belirtilmiştir (Kowsar, Keshtegar, & Miyamoto, 2019; Moore, Malefyt, Robert, & Garra, 2001).

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlarda IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır. Hipokampus bölgesinin strese oldukça duyarlı olduğu ve stres nedeniyle hipokampusta mikroglia aktivasyonunun arttığı bilinmektedir (Thomas, Hotsenpiller, & Peterson, 2007; Xiao ve ark., 2021). Strese maruz bırakılan hayvanların özellikle hipokampus ve korteks bölgelerinde IL-4 mRNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Kirsten ve ark., 2021; You ve ark., 2011). Çalışmamızda da MÇP stresine maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda IL-4 mRNA ekspresyonu artmıştır. Uyku yoksunluğunun IL-4 mRNA ekspresyonunu azalttığını gösteren çalışmaların yanı sıra (Wadhwa ve ark., 2018) arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Massie, Boland, Kapás, & Szentirmai, 2018). UY grubundaki hayvanlar hem MÇP yönteminin neden olduğu strese hem de uyku yoksunluğuna maruz kalmaktadır. Uyku yoksunluğunun mikroglia aktivasyonunu arttırdığı ve inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (Irwin ve ark., 2006; Mullington, Haack, Toth, Serrador, & Meier-Ewert, 2009; Yehuda ve ark., 2009). Anti-inflamatuar özellikte olan IL-4'ün bazı inflamasyon durumlarında pro-inflamatuar sitokinlerle birlikte miktarının artabileceği bildirilmiştir (Elenkov & Chrousos, 2002; Perkeybile, Schiml-Webb, O'Brien, Deak, & Hennessy, 2009; You ve ark., 2011).

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-4 seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-4 seviyeleri artmıştır. Yapılan bir çalışmada ev akarı modeli ile akciğer inflamasyonu oluşturulan hayvanlarda lokal üridin uygulamasının IL-4 seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Müller ve ark., 2010). Ancak literatürde üridin uygulamasının kontrol hayvanlarında IL-4 seviyeleri üzerindeki etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları üridin tedavisinin kontrol grubundaki hayvanlarda IL-4 seviyelerini arttırabileceği düşünülmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada inaktif virüs ile birlikte UTP enjeksiyonu yapılan hayvanlarda IL-4 mRNA ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (Iwaki, Sakai, Ochiai, Umemura, & Sunden, 2014). Literatürde kontrol grubu hayvanlarında üridin tedavisinin IL-4 mRNA ekspresyonuna etkisine dair bir çalışma bulunamamıştır. Sonuçlarımız üridin uygulamasının kontrol hayvanlarının IL-4 mRNA ekspresyonlarını arttırdığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-4 seviyeleri karşılaştırıldığında;

OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-4 seviyeleri azalmıştır. Yapılan bir çalışmada ovalbumin ile akciğer inflamasyonu oluşturulan hayvanlarda lokal olarak uygulanan üridin tedavisinin IL-4 seviyelerini azalttığı saptanmıştır (Luo ve ark., 2021). Sonuçlarımız MÇP yöntemi stresine maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda IL-4 seviyelerinin azaldığı yönündedir.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

OK+SF grubundaki hayvanlara göre OK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır. Yapılan bir çalışmada inaktif virüs uygulaması ile birlikte UTP verilen hayvanlarda IL-4 mRNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Iwaki ve ark., 2014). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmayı destekler nitelikte olup

üridin uygulamasının strese maruz kalan hayvanlarda IL-4 mRNA ekspresyonunu arttırdığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-4 seviyeleri karşılaştırıldığında;

UY+SF grubu ile UY+Ü grubundaki sıçanlarda IL-4 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kolin veya üridin tedavisinin ovalbumin ile indüklenen akciğer inflamasyonunda IL-4 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Mehta, Gaur, Arora, & Singh, 2007; Müller ve ark., 2010). Sonuçlarımız bu çalışmalardan farklı olarak üridin tedavisinin UY grubundaki hayvanların IL-4 seviyelerini etkilemediğini düşündürmüştür. Üridin tedavisi lokal veya sistemik uygulandığında farklı sonuçlar görülebilmektedir (Narendra ve ark., 2015). Sonuçlarımızın diğer çalışmalardan farklı olmasının, üridinin uygulanma şekli ve dozunun farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-4 mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlarda IL-4 mRNA ekspresyonları artmıştır. UTP uygulamasının hayvanların serum örneklerinde IL-4 mRNA ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Iwaki ve ark., 2014). Çalışmamızın sonuçları da UY grubundaki hayvanlarda üridin tedavisinin IL-4 mRNA ekspresyonlarını arttırdığı yönünde olup bu çalışmayı destekler niteliktedir.

IL-6 inflamasyon süreçlerinde önemli rol oynayan mediatörlerden biridir. IL-6 inflamasyon süreçlerindeki rolüne ek olarak uyku-uyanıklık mekanizması, serebral glukoz metabolizması ve öğrenme-bellek süreçlerinde rol oynamaktadır (Balschun ve ark., 2004; Matarese & La Cava, 2004; Späth-Schwalbe ve ark., 1998). Patolojik koşulların yanı sıra fizyolojik koşullarda da merkezi sinir sistemindeki çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir (Krueger, Obál, Fang, Kubota, & Taishi, 2001; Rothwell, Luheshi, & Toulmond, 1996). İnsanlarda ve hayvanlarda yaşlanmaya bağlı olarak görülen öğrenme-bellek hasarının, artmış IL-6 seviyeleri ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Godbout & Johnson, 2004; Maggio, Guralnik, Longo, & Ferrucci, 2006; Weaver ve ark., 2002; Ye & Johnson, 2001). Buna karşılık IL-6 gen delesyonu bulunan hayvanlarda keşfetme davranışının, lokomotor aktivitenin azaldığı ve öğrenme-bellek performansının bozulduğu saptanmıştır (Baier, May, Scheller, Rose-

John, & Schiffelholz, 2009; Erta, Giralt, Esposito, Fernandez-Gayol, & Hidalgo, 2015).

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-6 seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlarda IL-6 seviyeleri artmıştır. OK grubundaki hayvanlar MÇP yönteminin neden olduğu strese maruz kalmaktadır. Stres, HPA aksın ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile birlikte glukokortikoidlerin ve katekolaminlerin salınımına neden olmaktadır. Strese maruz bırakılan hayvanlarda HPA aks aktivasyonun ve IL-6 seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Niraula, Wang, Godbout, & Sheridan, 2018). Çalışmamızda MÇP stresine maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda IL-6 seviyelerinin arttığı görülmüş olup çalışmamızın sonuçları bu çalışmaları destekler niteliktedir. Akut veya kronik uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda kortikosteron ve IL-6 seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Brianza-Padilla ve ark., 2018; Venancio & Suchecki, 2015). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmaları destekler nitelikte olup UY grubundaki hayvanlarda IL-6 seviyelerinin arttığını göstermektedir.

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF ve OK+SF gruplarına göre UY+SF grubundaki sıçanlarda IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır. Uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda mikroglia aktivitesi ile birlikte IL-6 mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Hu ve ark., 2003; Wadhwa ve ark., 2018). Çalışmamızın sonuçları bu sonuçları destekler nitelikte olup uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda IL-6 mRNA ekspresyonunun arttığını göstermektedir.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-6 seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile KK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-6 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada üridin tedavisi uygulanan kontrol hayvanlarının plazma örneklerinde IL-6 miktarının azaldığı saptanmıştır (Mironova ve ark., 2018). Çalışmamızda ise üridin uygulanan KK



grubundaki hayvanların IL-6 seviyelerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Sonuçlarımızın bu çalışmadan farklı olmasının sebebinin; uygulanan üridin dozunun farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır. Literatürde kontrol hayvanlarında üridin uygulamasının IL-6 mRNA ekspresyonları üzerine etkisine dair çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız, üridin uygulamasının kontrol hayvanlarının IL-6 mRNA ekspresyonlarını arttırdığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-6 seviyeleri karşılaştırıldığında;

OK+SF grubu ile OK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-6 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. OK grubundaki hayvanlar strese maruz kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada artrit modeli oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin IL-6 seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (Narendra ve ark., 2015). Başka bir çalışmada ise üridin uygulamasının pulmoner fibrozis modeli oluşturulan hayvanlarda IL-6 seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Cicko ve ark., 2015). Ancak literatürde üridin tedavisinin stresle ilişkili IL-6 seviyeleri üzerindeki etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları OK grubundaki hayvanlarda üridin uygulamasının IL-6 seviyeleri üzerinde etkisi olmadığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır. Literatürde daha önce stresli hayvanlarda üridin uygulamasının IL-6 mRNA ekspresyonlarına etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız MÇP yöntemi stresine maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda üridin uygulamasının IL-6 mRNA ekspresyonunu arttırdığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-6 seviyeleri karşılaştırıldığında;

UY+SF grubu ile UY+Ü grubundaki sıçanalrda IL-6 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Üridinin sitokinler üzerindeki etkilerini araştırmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lokal veya sistemik olarak uygulanan üridinin artrit modeli oluşturulan hayvanlarda IL-6 seviyeleri üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (Narendra ve ark., 2015). Buna karşılık kolit veya pulmoner fibrozis modeli oluşturulan hayvanlarda üridin uygulamasının IL-6 seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Cicko ve ark., 2013; Jeengar ve ark., 2017). Sonuçlardaki bu farklılığın kullanılan üridin dozunun ve oluşturulan hayvan modellerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuçlarımız üridin uygulamasının IL-6 seviyelerini etkilemediği yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-6 mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlarda IL-6 mRNA ekspresyonları artmıştır. Yapılan bir çalışmada kolit modeli oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin IL-6 mRNA ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Jeengar ve ark., 2017). Diğer bir çalışmada ise UTP uygulamasının makrofaj hücrelerinde LPS ile indüklenmiş IL-6 mRNA ekspresyonunu daha da arttırdığı bildirilmiştir (Chen & Lin, 1999). Sonuçlarımız üridin uygulamasının IL-6 mRNA ekspresyonlarını arttırdığı yönündeki çalışmaları destekler nitelikte olup çalışmamızda uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda üridin uygulamasının IL-6 mRNA ekspresyonlarını arttırdığı saptanmıştır.

IL-10 yardımcı T hücreler, lenfositler, monositler, makrofajlar gibi çeşitli hücreler tarafından üretilen ve immun yanıt sürecinde önemli rol oynayan bir sitokindir. İnflamasyon sürecine ek olarak IL-10'nun uyku, stres ve öğrenme-bellek gibi süreçlerde de yer aldığı bilinmektedir (Curtin, Mills, & Connor, 2009; Donzis & Tronson, 2014; Taraz ve ark., 2013). IL-10 enjeksiyonunun, LPS ile indüklenen inflamasyon nedeni ile azalan LTP üzerine olumlu etki ettiği gösterilmiştir (Lynch ve ark., 2004). IL-10 gen delesyonu bulunan hayvanlarda öğrenme-bellek performansının azaldığı bildirilmiştir (Richwine ve ark., 2009). Depresyon modeli oluşturulan hayvanlarda IL-10 enjeksiyonunu, öğrenme-bellek performansı üzerine olumlu olarak etki ettiği gözlenmiştir (Worthen, Garzon Zighelboim, Torres Jaramillo, & Beurel, 2020). Buna karşılık IL-10 aşırı eksprese eden hayvanlarda öğrenme ve belleğin

bozulduğu saptanmıştır (Sanchez-Molina, Almolda, Giménez-Llort, González, & Castellano, 2022). Yapılan başka bir çalışmada ise IL-10 seviyelerindeki değişikliğin hayvanların öğrenme-bellek performansını etkilemediği gösterilmiştir (Mesquita ve ark., 2008).

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-10 seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile OK+SF grubundaki sıçanlarda IL-10 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. KK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki hayvanlarda IL-10 seviyeleri artmıştır. OK grubundaki hayvanlar MÇP yöntemi stresine maruz kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada kronik olarak kısıtlama stresine maruz kalan hayvanlarda IL-10 seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir (Curtin ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise kronik stres maruz bırakılan hayvanların serum ve hipokampus örneklerinde IL-10 seviyelerinin değişmediği ancak kortekslerinde IL-10 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (Sahin ve ark., 2016). Akut olarak yüzme stresine maruz kalan hayvanlarda ise IL-10 seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Connor, Brewer, Kelly, & Harkin, 2005). Çalışmamızın sonuçları stresin IL-10 seviyelerini etkilemediği yönündeki çalışmaları destekler nitelikte olup MÇP yöntemi stresine maruz kalan hayvanlarda IL-10 seviyelerinin değişmediğini düşündürmüştür. Çalışmamızda UY grubundaki hayvanlar uyku yoksunluğuna ve MÇP yöntemi stresine maruz kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada uyku yoksunluğuna maruz kalan hayvanlarda IL-10 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (Wadhwa ve ark., 2017). Başka bir çalışmada ise 24 saatlik uyku yoksunluğunun IL-10 seviyelerini azalttığı, ancak daha uzun süren uyku yoksunluğunun IL-10 seviyelerini arttırdığı gözlenmiştir (Brianza-Padilla ve ark., 2018). Benzer şekilde uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda IL-10 seviyelerinin arttığı saptanmıştır (Valvassori ve ark., 2016). Uyku kısıtlamasına maruz bırakılan hayvanlarda ise IL-10 seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir (Venancio & Suchecki, 2015). Sonuçlardaki bu farklılığın uyku yoksunluğu oluşturma süresi ve metodunun farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızın uyku yoksunluğunun IL-10 seviyelerini arttırdığı yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-10 seviyeleri arasında karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile KK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-10 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada akciğer inflamasyonu oluşturulan hayvanlarda lokal üridin uygulamasının IL-10 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Müller ve ark., 2010). Ancak literatürde kontrol hayvanlarında üridin uygulamasının IL-10 seviyelerindeki etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız, üridin uygulamasının kontrol hayvanlarında IL-10 seviyelerini etkilemediğini düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-10 seviyeleri karşılaştırıldığında;

OK+SF grubu ile OK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-10 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kolin ile yapılan bir çalışmada LPS enjeksiyonu ile inflamasyon modeli oluşturulan gebe hayvanlarda kolin takviyesinin IL-10 seviyelerini etkilemediği gözlenmiştir (Zhang ve ark., 2018). Çalışmamızın sonuçları MÇP yöntemi stresine maruz kalan hayvanlarda üridin uygulamasının IL-10 seviyelerini etkilemediği yönündedir.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-10 seviyeleri karşılaştırıldığında;

UY+SF grubu ile UY+Ü grubundaki sıçanlarda IL-10 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Artrit veya akciğer inflamasyonu oluşturulan hayvanlarda lokal ve sistemik üridin uygulamasının IL-10 seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir (Müller ve ark., 2010; Narendra ve ark., 2015). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmaları destekler nitelikte olup uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda üridin uygulamasının IL-10 seviyeleri üzerine etkisi olmadığı yönündedir.

IL-17A, çoğunlukla yardımcı T hücreleri tarafından salınan ve inflamasyon süreçlerinde yer alan IL-17 sitokin ailesinin bir üyesidir. Beyin, kalp, akciğer ve bağırsak gibi çeşitli dokularda meydana gelen inflamasyon durumlarında özellikle IL-1 $\beta$  ve IL-6 artışına bağlı olarak IL-17A miktarı artmaktadır (Acosta-Rodriguez, Napolitani, Lanzavecchia, & Sallusto, 2007). İnflamasyona bağlı olarak hipokampus bölgelerinde IL-17A mRNA ekspresyonu artan hayvanlarda öğrenme-bellek fonksiyonunun bozulduğu bildirilmiştir (Tian ve ark., 2015). Alzheimer hastalığı

patolojisinde rol oynayan amiloid- $\beta$  peptidlerindeki artışın, yardımcı T hücrelerinden IL-17A üretimini arttırdığı saptanmıştır (Browne ve ark., 2013). Anti-IL-17A antikoru enjekte edilen hayvanlarda amiloid- $\beta$  ile indüklenmiş nöroinflamasyon ve bellek hasarının önlendiği gösterilmiştir (Cristiano ve ark., 2019). Buna karşılık aşırı IL-17A ekspresyonu yapan ve Alzheimer hastalığı modeli oluşturulan hayvanlarda amiloid- $\beta$  seviyelerinin azaldığı ve öğrenme-bellek performansının arttığı bildirilmiştir (J. Yang, Kou, Lalonde, & Fukuchi, 2017). Ayrıca IL-17 enjeksiyonu yapılan hayvanlarda öğrenme performansının arttığı gösterilmiştir (Tfilin & Turgeman, 2019).

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-17A seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlarda IL-17A seviyeleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. OK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanlarda IL-17A seviyesi artmıştır. Aynı anda birden fazla stres modeline maruz bırakılan hayvanlarda IL-17A seviyelerinin arttığı ancak tek bir stres modeline maruz bırakılan hayvanlarda IL-17A seviyesinin değişmediği bildirilmiştir (Kim, Suh, & Chang, 2021). Çalışmamızda MÇP yöntemi stresine maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda IL-17A seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir. Buna karşılık OK grubundaki hayvanlara göre UY grubundaki hayvanların IL-17A seviyelerinde artış gözlenmiştir. UY grubundaki hayvanlar hem MÇP yönteminin hem de uyku yoksunluğunun neden olduğu strese maruz kalmaktadır. UY grubundaki hayvanların birden fazla stres faktörüne maruz kalmasının, IL-17A seviyelerini arttırmış olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada 72 saat boyunca uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanların plazma örneklerinde IL-17A seviyelerinin arttığı saptanmıştır (Yehuda ve ark., 2009). Ancak çalışmamızda uyku yoksunluğu ve kontrol grubundaki hayvanlar arasında IL-17A seviyeleri bakımından bir fark gözlenmemiştir. Sonuçlarımızın bu çalışmadan farklı olmasının sebebinin hayvanların maruz kaldığı uyku yoksunluğu süresinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF grubundaki sıçanlarda IL-17A mRNA ekspresyonları artmıştır. KK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanlarda IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. OK+SF grubu ile UY+SF grubundaki sıçanlarda IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. OK grubundaki hayvanlar MÇP yöntemi stresine maruz kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada akut sıcak stresine maruz bırakılan tavukların plazma örneklerinde IL-17A mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Saleh & Al-Zghoul, 2019). Başka bir çalışmada ise akut ve kronik soğuk stresine maruz kalan tavuklarda IL-17A mRNA ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir (Zhao ve ark., 2013). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızda UY grubundaki hayvanlarda uyku yoksunluğunun etkileri gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada akut uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda IL-17A mRNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Cui ve ark., 2019). Ancak çalışmamızda uyku yoksunluğunun IL-17A mRNA ekspresyonlarını etkilemediği gözlenmiştir. Sonuçlarımızın bu çalışmadan farklı olmasının sebebinin uyku yoksunluğu oluşturulan sürelerin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-17A seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-17A seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Literatürde kontrol hayvanlarında üridin uygulamasının IL-17A seviyeleri üzerindeki etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız üridin tedavisinin kontrol grubundaki hayvanlarda IL-17A seviyeleri üzerinde etkisi olmadığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonu karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-17A mRNA ekspresyonları artmıştır. Literatürde üridin uygulamasının kontrol hayvanlarının IL-17A mRNA ekspresyonları üzerinde etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları üridin uygulamasının kontrol hayvanlarında IL-17A mRNA ekspresyonlarını arttırdığı yönündedir.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-17A seviyeleri karşılaştırıldığında;

OK+SF grubu ile OK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-17A seviyeleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. OK grubundaki hayvanlar MÇP yöntemi stresine maruz kalmaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada artrit modeli oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin IL-17A seviyeleri üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Narendra ve ark., 2015). Ancak literatürde üridin tedavisinin stresle ilişkili IL-17A seviyeleri üzerindeki etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız strese maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda üridin tedavisinin IL-17A seviyelerini etkilemediği yönündedir.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonu karşılaştırıldığında;

OK+SF grubu ile OK+Ü grubundaki sıçanlarda IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde üridin tedavisinin IL-17A mRNA ekspresyonları üzerindeki etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda OK grubundaki hayvanlar strese maruz kalmaktadır. Sonuçlarımız strese maruz kalan hayvanlarda üridin uygulamasının IL-17A mRNA ekspresyonları üzerinde etkisi olmadığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-17A seviyeleri karşılaştırıldığında;

UY+SF grubu ile UY+Ü grubundaki sıçanlarda IL-17A seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada kolit modeli oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin IL-17A seviyelerini etkilemediği bildirilmiştir (Narendra ve ark., 2018). Çalışmamızın sonuçları bu çalışmayı destekler nitelikte olup uyku yoksunluğu oluşturulan UY grubunda üridin tedavisinin IL-17A seviyelerini etkilemediği gözlenmiştir.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların IL-17A mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

UY+SF grubu ile UY+Ü grubundaki sıçanlarda IL-17A mRNA ekspresyonları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Literatürde üridin tedavisinin IL-17A mRNA ekspresyonları üzerindeki etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin IL-17A mRNA ekspresyonlarını etkilemediğini düşündürmüştür.

Çoğunlukla makrofajlar ve monositler tarafından üretilen TNF- $\alpha$ , immün yanıtta ve çeşitli hastalıkların patolojisinde önemli rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$ , merkezi sinir sisteminde astrosit ve mikroglia hücreleri tarafından üretilir ve serebral iskemi, nöroproteksiyon ve nöroinflamasyon süreçlerinde yer almaktadır. İnflamasyon süreçlerinin yanı sıra iştah, vücut sıcaklığı ve öğrenme-bellek gibi süreçlerde de yer aldığı bilinmektedir (Plata-Salamán ve ark., 2000; Saper & Breder, 1992; Yirmiye & Goshen, 2011). TNF- $\alpha$ 'nın öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Nöroinflamasyon nedeni ile artan TNF- $\alpha$  miktarının öğrenme ve bellek performansını olumsuz olarak etkilediği saptanmıştır (Zhao ve ark., 2019). Benzer şekilde kronik inflamasyona maruz kalan hayvanlarda TNF- $\alpha$  sentez inhibitörü enjeksiyonunun, öğrenme-bellek hasarını engellediği bildirilmiştir (Belarbi ve ark., 2012). Buna karşılık TNF- $\alpha$  gen delesyonu bulunan hayvanlarda öğrenme ve bellek performansının bozulduğu gösterilmiştir (Gerber ve ark., 2004). Ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın LTP süreçlerinde önemli rol oynayan AMPA reseptör aktivasyonunu arttırdığı saptanmıştır (Beattie ve ark., 2002).

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların TNF- $\alpha$  seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  seviyeleri artmıştır. OK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  seviyeleri artmıştır. OK grubundaki hayvanlar MÇP yöntemi stresine maruz kalmaktadır. İmmobilizasyon stresine maruz kalan hayvanlarda TNF- $\alpha$  seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Madrigal ve ark., 2002). Strese bağlı olarak artan glukokortikoidlerin mikroglia aktivasyonunu arttırdığı ve mikroglialarda morfolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Nair & Bonneau, 2006; Tanaka ve ark., 1997). Akut strese maruz bırakılan hayvanların TNF- $\alpha$  seviyelerinin arttığı ve bu artışın mikroglialarda görülen morfolojik değişiklikler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Ohgidani ve ark., 2016). Sonuçlarımız bu çalışmaları destekler nitelikte olup strese maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda TNF- $\alpha$  seviyelerinin arttığı yönündedir. UY grubundaki hayvanlarda hem uyku yoksunluğunun hem de MÇP yönteminin neden olduğu stresin etkileri gözlenmektedir. Uyku yoksunluğu sonucunda TNF- $\alpha$  seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (Chennaoui ve ark., 2015;



Wadhwa ve ark., 2018), değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Brianza-Padilla ve ark., 2018). Çalışmamızın sonuçları uyku yoksunluğına maruz kalan hayvanlarda TNF- $\alpha$  seviyesinin arttığını gösteren çalışmalarını destekler niteliktedir.

SF uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK), ortam kontrol kafeslerinde (OK) veya uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları artmıştır. KK+SF grubu ile UY+SF grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. OK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları azalmıştır. Akut ya da kronik strese maruz bırakılan hayvanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunun değişmediğini gösteren çalışmaların yanı sıra (O'Connor ve ark., 2003; Plata-Salaman ve ark., 2000) mRNA ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Audet, Jacobson-Pick, Wann, & Anisman, 2011; Hudson, Jacobson-Pick, & Anisman, 2014). Çalışmamızda OK grubundaki hayvanlar strese maruz kalmaktadır ve sonuçlarımız strese maruz kalan hayvanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalarını destekler niteliktedir. Uyku yoksunluğunun TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunu arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra (Wadhwa ve ark., 2018; Zielinski ve ark., 2014) mRNA ekspresyonu üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Chennaoui ve ark., 2015; Wisor, Schmidt, & Clegern, 2011). Yapılan bir çalışmada ise uyku yoksunluğuna maruz kalan hayvanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (Hu ve ark., 2003). Sonuçlardaki bu farklılığın hayvanların maruz kaldığı uyku yoksunluğu süresinin farklı olması olarak açıklanmaktadır. Çalışmamızda KK grubundaki hayvanlara göre UY grubundaki hayvanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonlarının değişmemiş olması, uyku yoksunluğunun TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonlarını etkilemediğini düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların TNF- $\alpha$  seviyeleri karşılaştırıldığında;

KK+SF grubu ile KK+Ü grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada kontrol hayvanlarına uygulanan üridin tedavisinin, hayvanların serum örneklerinde TNF- $\alpha$  seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Mironova ve ark., 2018). Çalışmamızda ise üridin tedavisinin

kontrol hayvanlarının hipokampuslerinde TNF- $\alpha$  seviyelerini etkilemediği saptanmıştır. Sonuçlarımızın bu çalışmadan farklı olmasının, kullanılan üridin dozunun farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve laboratuvar kafeslerinde (KK) takip edilen sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları artmıştır. Literatürde üridinin kontrol hayvanlarının TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları üzerindeki etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız üridin tedavisinin kontrol hayvanlarının TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonlarını arttırdığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların TNF- $\alpha$  seviyeleri karşılaştırıldığında;

OK+SF grubu ile OK+Ü grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  seviyeleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kolit modeli oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin TNF- $\alpha$  seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Jeengar ve ark., 2017). Akciğer inflamasyonu modelinde ise üridin uygulamasının TNF- $\alpha$  seviyeleri üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (Evaldsson, Rydén, & Uppugunduri, 2007). Sonuçlarımız strese maruz kalan OK grubundaki hayvanlarda üridin tedavisinin TNF- $\alpha$  seviyesi üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür.

SF veya üridin uygulanan ve ortam kontrol kafeslerinde (OK) takip edilen sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

OK+SF grubu ile OK+Ü grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Üridin uygulamasının kolit veya karaciğer fibrozis modeli oluşturulan hayvanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonlarını azalttığı bildirilmiştir (Jeengar ve ark., 2017; Zheng ve ark., 2021). Buna karşılık artrit modeli oluşturulan hayvanlarda sistemik üridin uygulamasının TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonu üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (Narendra ve ark., 2015). OK grubundaki hayvanlar MÇP yöntemi stresine maruz kalmaktadır. Sonuçlarımız üridin uygulamasının TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonlarını etkilemediği yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların TNF- $\alpha$  seviyeleri karşılaştırıldığında;

UY+SF grubu ile UY+Ü grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  seviyeleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İnflamasyon modelleri oluşturulan hayvanlarda üridin tedavisinin TNF- $\alpha$  seviyelerini değiştirmediğini gösteren çalışmaların (Evaldsson ve ark, 2007; Narendra ve ark., 2015) yanı sıra TNF- $\alpha$  seviyelerini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Mironova ve ark, 2018; Zheng ve ark., 2021). Çalışmamızda UY grubundaki hayvanlarda üridin tedavisinin TNF- $\alpha$  seviyelerini değiştirmediği gözlenmiştir. Sonuçlarımız üridin uygulamasının TNF- $\alpha$  seviyeleri üzerinde etkisi olmadiğını gösteren çalışmaları destekler niteliktedir.

SF veya üridin uygulanan ve uyku yoksunluğu kafeslerinde (UY) takip edilen sıçanların TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları karşılaştırıldığında;

UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlarda TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonları artmıştır. Kolit veya karaciğer fibrozis modeli oluşturulan hayvanlarda lokal ve oral yolla uygulanan üridin tedavisinin TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Jeengar ve ark., 2017; Zheng ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada ise artrit modeli oluşturulan hayvanlarda sistemik üridin uygulamasının TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonlarını etkilemediği ancak lokal üridin uygulamasının TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir (Narendra ve ark., 2015). Çalışmamızın sonuçları uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda üridin uygulamasının TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyonlarını arttırdığı saptanmıştır. Sonuçlardaki bu farklılığın uygulanan üridin dozunun, üridin uygulama yönteminin ve sitokin tayin edilen dokuların farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Açık alan testi, hayvanlarda anksiyete durumu ve lokomotor aktivitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan testlerden biridir. Bu test, hayvanın alıştığı ortamdan alınarak açık alana yerleştirilmesi sonucu oluşan anksiyete davranışlarının gözlenmesi esasına dayanmaktadır (Hall, 1934; Prut & Belzung, 2003). Açık alana yerleştirilen hayvanlarda artan anksiyeteye bağlı olarak testin merkez alanından kaçınma (thigmotaksis) davranışı gözlenmektedir (Prut, & Belzung, 2003). Açık alan testinde hayvanların davranışlarını gözlemek amacıyla ölçülen birçok parametre bulunur. Bu parametrelerden merkez alanda geçirilen süre, toplam gezinilen kare sayısı ve şahlanma sayısı kullanılan parametrelerdir (Seibenhener & Wooten, 2015; Walsh & Cummins, 1976). Çalışmamızda 96 ve 24 saatlik REM uyku

yoksunluğunun anksiyete üzerindeki etkilerini gözlemlemek amacı ile B ve C gruplarındaki hayvanlar açık alan testine tabii tutulmuştur.

B grubunda SF uygulanan KK, OK ve UY grupları merkez alanda geçirilen süre parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlarda merkez alanda geçirilen süre bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. UY grubundaki hayvanlar uyku yoksunluğuna maruz kalmaktadır. OK grubundaki hayvanlar ise MÇP yöntemi stresine maruz kalmaktadır. Ancak OK gruplarındaki hayvanlarda, UY gruplarına göre daha az oranda da olsa uyku yoksunluğu gözlemlendiği bildirilmiştir (Machado ve ark., 2004; Suchecki ve ark., 2000). Uyku yoksunluğunun insanlarda ve hayvanlarda strese neden olduğu bilinmektedir (Guyon ve ark., 2014; Nollet ve ark., 2020; Reynolds ve ark., 2012; Tartar ve ark., 2009). Uyku yoksunluğunun açık alan testi parametreleri üzerindeki etkilerine dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Doksan altı saatlik uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda merkez alanda geçirilen sürenin değişmediği bildirilmiştir (Gonzalez-Castaneda ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada 72 saat uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda kortikosteron miktarının ve açık alan testinde merkezde geçirilen sürenin arttığı saptanmıştır (Hajali ve ark., 2012). Buna karşılık 48 veya 72 saatlik uyku yoksunluğunun merkez alanda geçirilen süreyi azalttığı gösterilmiştir (Wadhwa ve ark., 2018; Wang ve ark., 2020). Başka bir çalışmada ise 5 ve 14 gün boyunca uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda açık alan testinde merkez alanda geçirilen sürenin arttığı, 21 günlük uyku yoksunluğu sonucunda ise merkez alanda geçirilen sürenin değişmediği gözlenmiştir (Han ve ark., 2017). Çalışmamızın sonuçları uyku yoksunluğunun ve MÇP yönteminin açık alan testinde merkez alanda geçirilen süreyi etkilemediği yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

B grubunda SF uygulanan KK, OK ve UY grupları toplam gezinilen kare sayısı parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlar toplam gezinilen kare sayısı bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda 72 veya 96 saatlik uyku yoksunluğunun gezinilen kare sayısını arttırdığını gösteren çalışmaların yanı sıra (Siddique, Tamilselvan, Vishnupriya, & Balamurugan, 2018; Turan, Sayan Ozacmak, Ozacmak, Ergenc, & Bayraktaroğlu, 2021) değişmediğini

gösteren çalışmalar da mevcuttur (Hajali ve ark., 2012; Han ve ark., 2017; Wang ve ark., 2020). Çalışmamızın sonuçları uyku yoksunluğunun ve MÇP yöntemi stresinin gezinilen kare sayısını etkilemediği yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

B grubunda SF uygulanan KK, OK ve UY grupları şahlanma sayısı parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlarda şahlanma sayısı artmıştır. Uzun süreli uyku yoksunluğunun şahlanma sayısını arttırdığını gösteren çalışmalar olsa da (Siddique ve ark., 2018; Turan ve ark., 2021), şahlanma sayısını azalttığını gösteren çalışmalar da vardır (Andersen, Perry, & Tufik, 2005; Hajali ve ark., 2012). Sonuçlarımız, uyku yoksunluğunun ve MÇP yöntemi stresinin şahlanma sayısını arttırdığı yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

C grubunda SF uygulanan KK, OK ve UY grupları merkez alanda geçirilen süre parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF gruplarındaki sıçanlarda merkez alanda geçirilen süre bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada 6 saat boyunca uyku yoksunluğuna bırakılan hayvanlarda merkez alanda geçirilen sürenin arttığı saptanmıştır (Tartar ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise 24 saatlik uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda merkezde geçirilen sürenin azaldığı gösterilmiştir (Vollert ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda ise 24 saatlik uyku yoksunluğunun ve MÇP yöntemi stresinin merkez alanda geçirilen süreyi etkilemediğini göstermiştir. Farklı sonuçların elde edilmesinin nedeninin; hayvan cinsinin, uyku yoksunluğu oluşturulan metodun ve süresinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

C grubunda SF uygulanan KK, OK ve UY grupları toplam gezinilen kare sayısı parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubundaki hayvanlara göre UY+SF grubundaki hayvanların gezindiği kare sayısı bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. OK+SF grubundaki hayvanlara göre UY+SF grubundaki hayvanların gezindiği kare sayısı artmıştır. UY grubundaki hayvanlarda uyku yoksunluğunun etkileri gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda 6 saat boyunca uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda gezinilen kare sayısının ve kat edilen mesafenin değişmediği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2022; Onaolapo, Onaolapo, Akanmu, & Olayiwola, 2016). Başka bir çalışmada 24

saatlik uyku yoksunluğunun kat edilen mesafeyi etkilemediği gösterilmiştir (Ghaheri, Panahpour, Abdollahzadeh, & Saadati, 2022). Buna karşılık 36 saat uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda kat edilen mesafenin arttığı saptanmıştır (Dal-Pont ve ark., 2019).

C grubunda SF uygulanan KK, OK ve UY grupları toplam şahlanma sayısı parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF, OK+SF ve UY+SF grupları arasında şahlanma sayısı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Otuz altı saatlik uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda şahlanma sayısının arttığı bildirilmiştir (Dal-Pont ve ark., 2019). Başka bir çalışmada ise 48 saatlik uyku yoksunluğunun şahlanma sayısını azalttığı ancak 24 saatlik uyku yoksunluğunun şahlanma sayısını üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (Polesel ve ark., 2014). Sonuçlarımız bu çalışmayı destekler nitelikte olup 24 saatlik uyku yoksunluğunun şahlanma sayısını etkilemediğini düşündürmüştür.

Hayvanlarda anksiyete durumunun analiz edilmesinde yaygın olarak kullanılan testlerden biri diğeri ise yükseltilmiş artı labirent testidir. Bu test hayvanların yüksek ve açık kollardan kaçınarak kapalı kollara yönelmesi esasına dayanmaktadır (Pellow, Chopin, File, & Briley, 1985). Labirentin merkezine yerleştirilen hayvanda yüksek ve açık kollar anksiyete artışına neden olarak hayvanın kapalı kollara yönelmesine neden olur (Arantes, Tejada, Bosco, Morato, & Roque, 2013). Açık ve kapalı kollarda geçirilen süre ile kollara giriş sayısı yükseltilmiş artı labirent testinde en yaygın olarak ölçülen parametrelerdir (Walf & Frye, 2007). Çalışmamızda 96 ve 24 saatlik REM uyku yoksunluğunun anksiyete üzerindeki etkilerini gözlemlemek amacı ile B ve C gruplarındaki hayvanlar yükseltilmiş artı labirent testine tabii tutulmuştur.

B grubunda SF uygulanan KK, OK ve UY grupları açık kollarda ve kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru parametreleri bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla süre geçirmiştir. OK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla süre geçirmiştir. KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha az süre geçirmiştir. OK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanlar kapalı kollarda daha az süre geçirmiştir. KK+SF grubuna göre OK+SF grubundaki sıçanların anksiyete skorlarında anlamlı bir fark

gözlenmemiştir. KK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanların anksiyete skorları artmıştır. OK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanların anksiyete skorları artmıştır. Yapılan çalışmalarda 72 veya 96 saatlik uyku yoksunluğunun açık kollarda geçirilen süreyi arttırdığını (Suchecki ve ark., 2002; Yaoita ve ark., 2020), azalttığını (Silva ve ark., 2004; Wang ve ark., 2020) veya etkilemediğini (Gonzalez-Castaneda ve ark., 2016; Han ve ark., 2016; Turan ve ark., 2021) gösteren çalışmalar mevcuttur. Benzer şekilde uyku yoksunluğunun kapalı kollarda geçirilen süreyi azalttığını (Suchecki ve ark., 2002), arttırdığını (Konakanchi, Raavi, ML, & Shankar MS, 2022) ve etkilemediğini (Tai ve ark., 2020; Zielinski ve ark., 2014) gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızın sonuçları uyku yoksunluğunun açık kollarda geçirilen süreyi arttırdığını, kapalı kollarda geçirilen süreyi ise azalttığını gösteren çalışmaları destekler niteliktedir.

C grubunda SF uygulanan KK, OK ve UY gruplar açık kollarda ve kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru parametreleri bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla süre geçirmiştir. OK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla süre geçirmiştir. KK+SF grubu ile OK+SF ve UY+SF grubundaki sıçanlar arasında kapalı kollarda geçirilen süre bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. KK+SF grubuna göre UY+SF grubundaki sıçanların anksiyete skoru artmıştır. Yapılan bir çalışmada 24 saat boyunca uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda açık ve kapalı kollarda geçirilen sürenin değişmediği bildirilmiştir (Silva ve ark., 2004). Başka bir çalışmada ise 24 saatlik uyku yoksunluğunun açık kollarda geçirilen süreyi arttırdığı gözlenmiştir (Pokk, & Zharkovsky, 2002). Bizim de sonuçlarımız bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Uyku yoksunluğunun insanlarda anksiyete ile birlikte dikkat eksikliği ve agresif davranışlara neden olduğu bilinmektedir (Baum ve ark., 2014; Dement, 1960; Nielsen ve ark., 2010; Wu ve ark., 2008). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise uyku yoksunluğunun anksiyete benzeri davranışları arttırdığını gösteren çalışmaların yanı sıra (Kumar & Singh, 2008; Nair ve ark., 2011; Silva ve ark., 2004) azalttığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (Andersen ve ark., 2005; Suchecki ve ark., 2002; Zielinski, Davis, Fadel, & Youngstedt, 2013). Uyku yoksunluğunun anksiyeteye ek olarak dikkat

eksikliğine, artmış dürtüsellğe, agresif davranışlara ve manik davranışlara neden olduğu bilinmektedir (Anderson & Platten, 2011; Gessa, Pani, Fadda, & Fratta, 1995; Kamphuis, Meerlo, Koolhaas, & Lancel, 2012; Killgore, 2010). Hayvan çalışmalarında görülen uyku yoksunluğuna bağlı olarak anksiyete benzeri davranışlardaki azalmanın, uyku yoksunluğunun neden olduğu manik davranışlardaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (Gessa ve ark., 1995; Pires, Bezerra, Tufik, & Andersen, 2016a, Pires ve ark., 2016b; Young, Henry, & Geyer, 2011). Açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testleri hayvanların anksiyete durumlarına ek olarak lokomotor aktivite, keşfetme ve risk alma davranışları hakkında da bilgi sağlamaktadır. Anksiyöz hayvanlarda lokomotor aktivitenin ve keşfetme davranışının azaldığı bilinmektedir (Carobrez & Bertoglio, 2005; Pires, Tufik, & Andersen, 2012). Manik davranış sergileyen hayvanlarda ise lokomotor aktivite, keşfetme ve risk alma davranışlarının arttığı, hiperseksüalite ve stereotipik hareketlerin gözlemlendiği gösterilmiştir (Beyer & Freund, 2017; Miranda ve ark., 2020; Menegas ve ark., 2020; Milienne-Petiot, Geyer, Arnt, & Young, 2017). Daha önce yapılan çalışmalarda kısa veya uzun süreli uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testlerinde lokomotor aktivite, risk alma ve keşfetme davranışlarının arttığı saptanmıştır (Dal-Pont ve ark., 2019; Turan ve ark., 2021; Yaoita ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada kısa süreli uyku yoksunluğunun hayvanlarda kortikosteron miktarı ile birlikte keşfetme davranışını arttırdığı bildirilmiştir (Tartar ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise uzun süreli uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda kortikosteron miktarı ile birlikte keşfetme ve risk alma davranışlarının arttığı gözlenmiştir (Han ve ark., 2017). Uyku yoksunluğu sonucunda hayvanlarda gözlenen davranışsal değişikliklerin, uyku yoksunluğuna bağlı olarak değişen beyin nörotransmitter seviyeleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Siddique ve ark., 2018). Çalışmamızda 96 saat boyunca takip edilen B grubunda kontrol kafes grubuna göre uyku yoksunluğu grubunda açık alan testinde şahlanma sayısı artarken gezinilen kare sayısı ve merkez alanda geçirilen süre değişmemiştir. Ayrıca kontrol kafes grubuna göre uyku yoksunluğu grubunda yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen süre artmıştır. Yirmi dört saat boyunca takip edilen C grubunda kontrol kafes grubu ile uyku yoksunluğu grubu arasında açık alan testi parametrelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak kontrol kafes grubuna



göre uyku yoksunluğu grubunda yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirilen süre artmıştır. Bu sonuçlar 96 ve 24 saatlik uyku yoksunluğunun hayvanlarda lokomotor aktivite ile birlikte keşfetme ve risk alma davranışlarını arttırdığını gösteren çalışmaları destekler niteliktedir (Armani ve ark., 2012; Decker ve ark., 2000; Kim, Kim, & Park, 2022; Streck ve ark., 2015; Tartar ve ark., 2009).

B grubunda SF veya üridin uygulanan gruplar merkez alanda geçirilen süre parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlar merkez alanda daha az süre geçirmiştir. OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanlar merkez alanda daha az süre geçirmiştir. UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlar merkez alanda daha az süre geçirmiştir. Üridinin açık alan testinde merkez alanda geçirilen süre üzerine etkisine dair çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda üridinin 96 saat boyunca takip edilen KK, OK ve UY grubundaki hayvanlarında merkez alanda geçirilen süreyi azalttığı gözlenmiştir.

B grubunda SF veya üridin uygulanan gruplar toplam gezinilen kare sayısı parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanların gezindiği kare sayısı azalmıştır. OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanların gezindiği kare sayısı azalmıştır. UY+SF ile UY+Ü grupları arasında gezinilen kare sayısı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada üridinin sosyal izolasyon stresi oluşturulan hayvanlarda katedilen mesafeyi azalttığı ancak kontrol hayvanlarında katedilen mesafe üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (Kawasaki ve ark., 2013). Çalışmamızda üridin uygulamasının 96 saat boyunca takip edilen KK ve OK gruplarında gezinilen kare sayısının azaldığı, UY grubunda ise değişmediği gözlenmiştir. Sonuçlarımızın bu çalışmadan farklı olmasının sebebinin; uygulanan üridin dozu ve kullanılan hayvan türünün farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

B grubunda SF veya üridin uygulanan gruplar şahlanma sayısı parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlar daha az şahlanmıştır. OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanlar daha az şahlanmıştır. UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlar daha az şahlanmıştır. Literatürde üridin uygulamasının

şahlanma üzerine etkisine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuçlarımız üridinin 96 saat boyunca takip edilen KK, OK ve UY gruplarında şahlanmayı azalttığı yönündedir.

C grubunda SF veya üridin uygulanan gruplar merkez alanda geçirilen süre parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlar merkez alanda daha az süre geçirmiştir. OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanlar merkez alanda daha az süre geçirmiştir. UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlar merkez alanda daha az süre geçirmiştir. Literatürde üridinin merkez alanda geçirilen süre üzerine etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim sonuçlarımız üridin uygulamasının 24 saat boyunca takip edilen KK, OK ve UY hayvanlarında merkez alanda geçirilen süreyi azalttığı yönündedir.

C grubunda SF veya üridin uygulanan gruplar toplam gezinilen kare sayısı parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanların gezindiği kare sayısı azalmıştır. OK+SF grubuna göre OK+Ü grubundaki sıçanların gezindiği kare sayısı değişmemiştir. UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanların gezindiği kare sayısı azalmıştır. Yapılan bir çalışmada açık alana testinde üridin uygulaması ile kontrol hayvanlarında toplam katedilen mesafenin etkilenmediği, ancak sosyal izolasyon stresine maruz bırakılan hayvanlarda katedilen mesafenin azaldığı gösterilmiştir (Kawasaki, 2013). Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak 24 saat boyunca takip edilen KK hayvanlarında keşfetme davranışının azalmasının sebebinin; kullanılan üridin dozlarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

C grubunda SF veya üridin uygulanan gruplar şahlanma sayısı parametresi bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF ile KK+Ü grupları arasında, OK+SF ile OK+Ü grupları arasında, UY+SF ile UY+Ü grupları arasında şahlanma sayısı bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde üridin uygulamasının şahlanma üzerine etkisine dair bir çalışma bulunamamıştır. Bu sonuçlar üridin uygulamasının 24 saat boyunca takip edilen KK, OK ve UY gruplarında şahlanma üzerine etkisi olmadığı yönündedir.

B grubunda SF veya üridin uygulanan gruplar açık kollarda ve kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru parametreleri bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF ile KK+Ü grupları arasında açık ve kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. OK+SF ile OK+Ü grupları arasında açık ve kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlar açık kollarda daha az süre, kapalı kollarda daha fazla süre geçirmiştir. UY+SF ile UY+Ü grupları arasında anksiyete skoru bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde üridin uygulamasının yükseltilmiş artı labirent testi üzerine etkilerine dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim sonuçlarımız üridinin 96 saat boyunca takip edilen KK ve OK hayvanlarında yükseltilmiş artı labirent testine etkisi olmadığı ancak UY hayvanlarında açık kollarda geçirilen süreyi azaltırken kapalı kollarda geçirilen süreyi arttırdığı yönündedir.

C grubunda SF veya üridin uygulanan gruplar açık kollarda ve kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru parametreleri bakımından karşılaştırıldığında;

KK+SF grubuna göre KK+Ü grubundaki sıçanlar açık kollarda daha fazla süre geçirmiştir ancak kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. OK+SF ile OK+Ü grupları arasında açık ve kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. UY+SF grubuna göre UY+Ü grubundaki sıçanlar açık kollarda daha az süre geçirmiştir ancak kapalı kollarda geçirilen süre ve anksiyete skoru bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları 24 saat boyunca takip edilen KK hayvanlarında üridin uygulamasının açık kollarda geçirilen süreyi arttırarak anksiyolitik etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür. Bunun aksine 24 saat boyunca uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda üridin uygulaması açık kollarda geçirilen süreyi azaltmıştır. Bu durumun uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda manik benzeri davranışların artması ve üridin uygulamasının bu davranışları azaltmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; uyku, sağlıklı bir zihin ve beden için vazgeçilmezdir. Ancak birçok insan değişen yaşam koşulları, hastalıklar ve stres gibi çeşitli sebeplerden ötürü uyku yoksunluğuna ve uyku yoksunluğunun neden olduğu olumsuz etkilere maruz kalmaktadır. Günümüzde uyku yoksunluğunun neden olduğu olumsuz etkileri azaltmak ve alternatif tedavi yöntemleri geliştirmek üzere çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Üridin, insanlarda dolaşımında bulunan temel pirimidin bileşiğidir ve

çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alır. Üridin ve metabolitlerinin terapötik etkileri birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Üridinin REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda öğrenme-bellek ve anksiyete parametreleri ile kortikosteron ve sitokin seviyeleri üzerine etkileri daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda MÇP yöntemi ile 96 saat boyunca REM uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda öğrenme parametrelerinin olumsuz olarak etkilendiği ancak bu hayvanların bellek fazında platformun bulunduğu alana daha kısa sürede ulaştıkları saptanmıştır. Üridinin REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda öğrenme parametreleri üzerine olumlu olarak etki ettiği, bellek parametreleri üzerine ise etkisi olmadığı gösterilmiştir. REM uyku yoksunluğu sonucunda IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-4 sitokinlerinin mRNA ekspresyonları ile birlikte IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4 ve IL-10 sitokin seviyelerinin arttığı ve üridinin IL-1 $\beta$  mRNA ekspresyonlarını azalttığı tespit edilmiştir. REM uyku yoksunluğu oluşturulan hayvanlarda kortikosteron seviyelerinin arttığı ancak üridinin bu artış üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. Yirmi dört ve 96 saatlik REM uyku yoksunluğunun hayvanlarda manik benzeri davranışlara neden olduğu ve üridin uygulamasının bu davranışlar üzerine olumlu etki ettiği saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen verilerin üridinin uyku yoksunluğunun neden olduğu hiperaktivite, öğrenme hasarı ve manik benzeri davranışlar üzerine tedavi edici niteliğinin olduğunu göstermiş olup üridinin tedavi edici etkinliğinin ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağını düşündürmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abbracchio, M. P., Burnstock, G., Boeynaems, J.-M., Barnard, E. A., Boyer, J. L., Kennedy, C., ... Weisman, G. A. (2006). International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacological Reviews*, 58(3), 281–341. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.3>
- Abel, T., Nguyen, P. V., Barad, M., Deuel, T. A., Kandel, E. R., & Bourchouladze, R. (1997). Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*, 88(5), 615–626. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81904-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81904-2)
- Achermann, P., & Borbély, A. A. (2003). Mathematical models of sleep regulation. *Frontiers in Bioscience*, C, 8, ss. 683–693. <https://doi.org/10.2741/1064>
- Acosta-Peña, E., Camacho-Abrego, I., Melgarejo-Gutiérrez, M., Flores, G., Drucker-Colín, R., & García-García, F. (2015). Sleep deprivation induces differential morphological changes in the hippocampus and prefrontal cortex in young and old rats. *Synapse (New York, N.Y.)*, 69(1), 15–25. <https://doi.org/10.1002/syn.21779>
- Acosta-Rodriguez, E. V., Napolitani, G., Lanzavecchia, A., & Sallusto, F. (2007). Interleukins 1 $\beta$  and 6 but not transforming growth factor- $\beta$  are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nature Immunology*, 8(9), 942–949. <https://doi.org/10.1038/ni1496>
- Agut, J., & Ortiz, J. A. (1991). Age-related changes in memory and their pharmacologic modulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 640, 295–297. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb00237.x>
- Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R. A., Cramer, R., ... Akdis, C. A. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), 984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>
- Alam, M. A., Kumar, S., McGinty, D., Alam, M. N., & Szymusiak, R. (2014). Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep. *Journal of Neurophysiology*, 111(2), 287–299. <https://doi.org/10.1152/jn.00504.2013>
- Albani, S. H., Andrawis, M. M., Abella, R. J. H., Fulghum, J. T., Vafamand, N., & Dumas, T. C. (2015). Behavior in the elevated plus maze is differentially affected by testing conditions in rats under and over three weeks of age. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(FEB), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00031>
- Albert, I., Cicala, G. A., & Siegel, J. (1970). The behavioral effects of REM sleep deprivation in rats. *Psychophysiology*, C, 6, ss. 550–560. United Kingdom: Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1970.tb02244.x>
- Aleisa, A. M., Helal, G., Alhaider, I. A., Alzoubi, K. H., Srivareerat, M., Tran, T. T., ... Alkadhi, K. A. (2011). Acute nicotine treatment prevents REM sleep deprivation-induced learning and memory impairment in rat. *Hippocampus*,

- 21(8), 899–909. <https://doi.org/10.1002/hipo.20806>
- Alhola, P., & Polo-Kantola, P. (2007). Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *C*, 3, ss. 553–567.
- Almeida-Reis, R., Toledo, A. C., Reis, F. G., Marques, R. H., Prado, C. M., Dolhnikoff, M., ... Tibério, I. F. L. C. (2010). Repeated stress reduces mucociliary clearance in animals with chronic allergic airway inflammation. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 173(1), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.06.011>
- Alzoubi, K. H., Al-Jamal, F. F., & Mahasneh, A. F. (2020). Cerebrolysin prevents sleep deprivation induced memory impairment and oxidative stress. *Physiology and Behavior*, 217(January), 112823. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112823>
- Alzoubi, K. H., Rababa'h, A. M., Owaisi, A., & Khabour, O. F. (2017). L-carnitine prevents memory impairment induced by chronic REM-sleep deprivation. *Brain Research Bulletin*, 131, 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.04.004>
- Andersen, M. L., Perry, J. C., & Tufik, S. (2005). Acute cocaine effects in paradoxical sleep deprived male rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(2), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.007>
- Anderson, C., & Platten, C. R. (2011). Sleep deprivation lowers inhibition and enhances impulsivity to negative stimuli. *Behavioural Brain Research*, 217(2), 463–466. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.09.020>
- Antonov, I., Kandel, E. R., & Hawkins, R. D. (2010). Presynaptic and postsynaptic mechanisms of synaptic plasticity and metaplasticity during intermediate-term memory formation in *Aplysia*. *Journal of Neuroscience*, 30(16), 5781–5791. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4947-09.2010>
- Arantes, R., Tejada, J., Bosco, G. G., Morato, S., & Roque, A. C. (2013). A novel anxiety index for the rat behavior in the elevated plus-maze. *BMC Neuroscience*, 14(S1), P326. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-s1-p326>
- Armani, F., Andersen, M. L., Andreatini, R., Frussa-Filho, R., Tufik, S., & Fernandes Galduróz, J. C. (2012). Successful Combined Therapy with Tamoxifen and Lithium in a Paradoxical Sleep Deprivation-Induced Mania Model. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 18(2), 119–125. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00224.x>
- Aton, S. J., Seibt, J., Dumoulin, M., Jha, S. K., Steinmetz, N., Coleman, T., ... Frank, M. G. (2009). Mechanisms of sleep-dependent consolidation of cortical plasticity. *Neuron*, 61(3), 454–466. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.007>
- Aubert, A., Vega, C., Dantzer, R., & Goodall, G. (1995). Pyrogens Specifically Disrupt the Acquisition of a Task Involving Cognitive Processing in the Rat. *Brain, Behavior, and Immunity*, 9(2), 129–148. <https://doi.org/10.1006/BRBI.1995.1013>
- Audet, M. C., Jacobson-Pick, S., Wann, B. P., & Anisman, H. (2011). Social defeat promotes specific cytokine variations within the prefrontal cortex upon subsequent aggressive or endotoxin challenges. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(6), 1197–1205. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2011.03.010>
- Avital, A., Goshen, I., Kamsler, A., Segal, M., Iverfeldt, K., Richter-Levin, G., & Yirmiya, R. (2003). Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus*, 13(7),

- 826–834. <https://doi.org/10.1002/hipo.10135>
- Axelrod, J., & Reisine, T. D. (1984). Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 224(4648), 452 LP – 459. <https://doi.org/10.1126/science.6143403>
- Baier, P. C., May, U., Scheller, J., Rose-John, S., & Schifflholz, T. (2009). Impaired hippocampus-dependent and -independent learning in IL-6 deficient mice. *Behavioural Brain Research*, 200(1), 192–196. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2009.01.013>
- Baldi, E., & Bucherelli, C. (2005). The inverted “u-shaped” dose-effect relationships in learning and memory: modulation of arousal and consolidation. *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine*, 3(1), 9–21. <https://doi.org/10.2201/nonlin.003.01.002>
- Balschun, D., Wetzel, W., Rey, A., Pitossi, F., Schneider, H., Zuschratter, W., & Besedovsky, H. O. (2004). Interleukin-6: a cytokine to forget. *The FASEB Journal*, 18(14), 1788–1790. <https://doi.org/10.1096/fj.04-1625fje>
- Balschun, Detlef, Randolph, A., Pitossi, F., Schneider, H., Del Rey, A., & Besedovsky, H. O. (2003). Hippocampal interleukin-1 beta gene expression during long-term potentiation decays with age. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 992, 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03132.x>
- Banks, S., & Dinges, D. F. (2007). Behavioral and Physiological Consequences of Sleep Restriction REVIEW ARTICLES. İçinde *Journal of Clinical Sleep Medicine* (C. 3).
- Bardou, I., Brothers, H. M., Kaercher, R. M., Hopp, S. C., & Wenk, G. L. (2013). Differential effects of duration and age on the consequences of neuroinflammation in the hippocampus. *Neurobiology of Aging*, 34(10), 2293–2301. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.034>
- Barrientos, R. M., Higgins, E. A., Biedenkapp, J. C., Sprunger, D. B., Wright-Hardesty, K. J., Watkins, L. R., ... Maier, S. F. (2006). Peripheral infection and aging interact to impair hippocampal memory consolidation. *Neurobiology of Aging*, 27(5), 723–732. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2005.03.010>
- Baum, K. T., Desai, A., Field, J., Miller, L. E., Rausch, J., & Beebe, D. W. (2014). Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 55(2), 180–190. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12125>
- Bazan, N. G., Halabi, A., Ertel, M., & Petasis, N. A. (2012). Neuroinflammation. *Basic Neurochemistry*, 610–620. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374947-5.00034-1>
- Beattie, E. C., Stellwagen, D., Morishita, W., Jacqueline, C. B., Ha Byeong, K., Von Zastrow, M., ... Robert, C. M. (2002). Control of Synaptic Strength by Glial TNF $\alpha$ . *Science*, 295(5563), 2282–2285. <https://doi.org/10.1126/science.1067859>
- Belarbi, K., Jopson, T., Tweedie, D., Arellano, C., Luo, W., Greig, N. H., & Rosi, S. (2012). TNF- $\alpha$  protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 23. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-23>
- Bellinger, F. P., Madamba, S., & Siggins, G. R. (1993). Interleukin 1 beta inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus. *Brain Research*, 628(1–2), 227–234. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90959-q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90959-q)
- Benedito, M. A., & Camarini, R. (2001). Rapid eye movement sleep deprivation

- induces an increase in acetylcholinesterase activity in discrete rat brain regions. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 34(1), 103–109. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2001000100012>
- Besedovsky, L., Lange, T., & Born, J. (2012). Sleep and immune function. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, C. 463, ss. 121–137. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1044-0>
- Beyer, D. K. E., & Freund, N. (2017). Animal models for bipolar disorder: from bedside to the cage. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0104-6>
- Blandino, P., Barnum, C. J., Solomon, L. G., Larish, Y., Lankow, B. S., & Deak, T. (2009). Gene expression changes in the hypothalamus provide evidence for regionally-selective changes in IL-1 and microglial markers after acute stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(7), 958–968. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2009.04.013>
- Bliss, T.V.P., & Lomo, T. (1973). *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path.* 331–356.
- Bodnoff, S. R., Humphreys, A. G., Lehman, J. C., Diamond, D. M., Rose, G. M., & Meaney, M. J. (1995). Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *Journal of Neuroscience*, 15(1 D), 61–69. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-01-00061.1995>
- Boehm, S., Huck, S., & Illes, P. (1995). UTP- and ATP-triggered transmitter release from rat sympathetic neurones via separate receptors. *British Journal of Pharmacology*, 116(5), 2341–2343. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb15075.x>
- Boucetta, S., Cissé, Y., Mainville, L., Morales, M., & Jones, B. E. (2014). Discharge profiles across the sleep-waking cycle of identified cholinergic, GABAergic, and glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of the rat. *Journal of Neuroscience*, 34(13), 4708–4727. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2617-13.2014>
- Boudil, A., Matei, I. R., Shih, H.-Y., Bogdanoski, G., Yuan, J. S., Chang, S. G., ... Guidos, C. J. (2015). IL-7 coordinates proliferation, differentiation and Tcra recombination during thymocyte  $\beta$ -selection. *Nature Immunology*, 16(4), 397–405. <https://doi.org/10.1038/ni.3122>
- Bowman, R. E., Maclusky, N. J., Diaz, S. E., Zrull, M. C., & Luine, V. N. (2006). Aged rats: sex differences and responses to chronic stress. *Brain Research*, 1126(1), 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.047>
- Brennan, F. X., Beck, K. D., & Servatius, R. J. (2004). Proinflammatory cytokines differentially affect leverpress avoidance acquisition in rats. *Behavioural Brain Research*, 153(2), 351–355. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.12.025>
- Brianza-Padilla, M., Sánchez-Muñoz, F., Vázquez-Palacios, G., Huang, F., Almanza-Pérez, J. C., Bojalil, R., & Bonilla-Jaime, H. (2018). Cytokine and microRNA levels during different periods of paradoxical sleep deprivation and sleep recovery in rats. *PeerJ*, 2018(9), 1–14. <https://doi.org/10.7717/peerj.5567>
- Browne, T. C., McQuillan, K., McManus, R. M., O'Reilly, J.-A., Mills, K. H. G., & Lynch, M. A. (2013). IFN- $\gamma$  Production by Amyloid  $\beta$ -Specific Th1 Cells



- Promotes Microglial Activation and Increases Plaque Burden in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Immunology*, 190(5), 2241–2251. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200947>
- Brunborg, G. S., Mentzoni, R. A., Molde, H., Myrseth, H., Skouverøe, K. J. M., Bjorvatn, B., & Pallesen, S. (2011). The relationship between media use in the bedroom, sleep habits and symptoms of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 20(4), 569–575. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00913.x>
- Burnstock, G., & Knight, G. E. (2004). Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems. *International Review of Cytology*, 240, 31–304. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(04\)40002-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(04)40002-3)
- Cakir, A., Ocalan, B., Koc, C., Suyen, G. G., Cansev, M., & Kahveci, N. (2020). Effects of CDP-choline administration on learning and memory in REM sleep-deprived rats. *Physiology and Behavior*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112703>
- Callaway, C. W., Lydic, R., Baghdoyan, H. A., & Hobson, J. A. (1987). Pontogeniculooccipital waves: spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 7(2), 105–149. <https://doi.org/10.1007/BF00711551>
- Cansev, M. (2006). Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization. *Brain Research Reviews*, 52(2), 389–397. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.05.001>
- Cansev, M., Watkins, C. J., van der Beek, E. M., & Wurtman, R. J. (2005). Oral uridine-5'-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. *Brain Research*, 1058(1–2), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.07.054>
- Cansev, M., & Wurtman, R. J. (2007). Chronic administration of docosahexaenoic acid or eicosapentaenoic acid, but not arachidonic acid, alone or in combination with uridine, increases brain phosphatide and synaptic protein levels in gerbils. *Neuroscience*, 148(2), 421–431. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.06.016>
- Carobrez, A. P., & Bertoglio, L. J. (2005). Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(8), 1193–1205. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.017>
- Chamberlin, N. L., Arrigoni, E., Chou, T. C., Scammell, T. E., Greene, R. W., & Saper, C. B. (2003). Effects of adenosine on GABAergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience*, 119(4), 913–918. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00246-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00246-X)
- Chapotot, F., Buguet, A., Gronfier, C., & Brandenberger, G. (2001). Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Activity Is Related to the Level of Central Arousal: Effect of Sleep Deprivation on the Association of High-Frequency Waking Electroencephalogram with Cortisol Release. *Neuroendocrinology*, 73(5), 312–321. <https://doi.org/10.1159/000054648>
- Chen, B. C., & Lin, W. W. (1999). Potentiation of lipopolysaccharide-induced IL-6 release by uridine triphosphate in macrophages: Cross-interaction with cyclooxygenase-2- dependent prostaglandin E2 production. *Journal of Biomedical Science*, 6(6), 425–432. <https://doi.org/10.1007/BF02253674>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... Zhao, L. (2018).

- Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Cheng, Y., Jope, R. S., & Beurel, E. (2015). A pre-conditioning stress accelerates increases in mouse plasma inflammatory cytokines induced by stress. *BMC Neuroscience*, 16(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0169-z>
- Chennaoui, M., Gomez-Merino, D., Drogou, C., Geoffroy, H., Dispersyn, G., Langrume, C., ... Sauvet, F. (2015). Effects of exercise on brain and peripheral inflammatory biomarkers induced by total sleep deprivation in rats. *Journal of Inflammation*, 12(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0102-3>
- Chorna, N. E., Santiago-Pérez, L. I., Erb, L., Seye, C. I., Neary, J. T., Sun, G. Y., ... González, F. A. (2004). P2Y2 receptors activate neuroprotective mechanisms in astrocytic cells. *Journal of Neurochemistry*, 91(1), 119–132. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02699.x>
- Cicko, S., Grimm, M., Ayata, K., Beckert, J., Meyer, A., Hossfeld, M., ... Müller, T. (2015). Uridine supplementation exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in an animal model of pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0264-9>
- Coenen, A. M. L., & Van Luijtelaaar, E. L. J. M. (1985). Stress induced by three procedures of deprivation of paradoxical sleep. *Physiology and Behavior*, 35(4), 501–504. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(85\)90130-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(85)90130-1)
- Cohen-Cory, S. (2002). The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits. *Science (New York, N.Y.)*, 298(5594), 770–776. <https://doi.org/10.1126/science.1075510>
- Cohen, E. L., & Wurtman, R. J. (1975). Brain acetylcholine: increase after systemic choline administration. *Life Sciences*, 16(7), 1095–1102. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90194-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(75)90194-0)
- Colavito, V., Fabene, P. F., Grassi-Zucconi, G., Pifferi, F., Lamberty, Y., Bentivoglio, M., & Bertini, G. (2013). Experimental sleep deprivation as a tool to test memory deficits in rodents. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7(DEC), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00106>
- Colombo, M., Fernandez, T., Nakamura, K., & Gross, C. G. (1998). Functional differentiation along the anterior-posterior axis of the hippocampus in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 80(2), 1002–1005. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.2.1002>
- Connor, T. J., Brewer, C., Kelly, J. P., & Harkin, A. (2005). Acute stress suppresses pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  independent of a catecholamine-driven increase in IL-10 production. *Journal of Neuroimmunology*, 159(1–2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUROIM.2004.10.016>
- Crawley, J., & Goodwin, F. K. (1980). Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 13(2), 167–170. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(80\)90067-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(80)90067-2)
- Cristiano, C., Volpicelli, F., Lippiello, P., Buono, B., Raucci, F., Piccolo, M., ... Maione, F. (2019). Neutralization of IL-17 rescues amyloid- $\beta$ -induced neuroinflammation and memory impairment. *British Journal of Pharmacology*, 176(18), 3544–3557. <https://doi.org/10.1111/bph.14586>
- Cui, L., Xue, R., Zhang, X., Chen, S., Wan, Y., & Wu, W. (2019). Sleep deprivation inhibits proliferation of adult hippocampal neural progenitor cells by a

- mechanism involving IL-17 and p38 MAPK. *Brain Research*, 1714, 81–87. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2019.01.024>
- Curtin, N. M., Mills, K. H. G., & Connor, T. J. (2009). Psychological stress increases expression of IL-10 and its homolog IL-19 via  $\beta$ -adrenoceptor activation: Reversal by the anxiolytic chlordiazepoxide. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(3), 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.12.010>
- Czéh, B., Müller-Keuker, J. I. H., Rygula, R., Abumaria, N., Hiemke, C., Domenici, E., & Fuchs, E. (2007). Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: Hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1490–1503. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301275>
- Czerniawski, J., Miyashita, T., Lewandowski, G., & Guzowski, J. F. (2015). Systemic lipopolysaccharide administration impairs retrieval of context-object discrimination, but not spatial, memory: Evidence for selective disruption of specific hippocampus-dependent memory functions during acute neuroinflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 44, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.014>
- Dal-Pont, G. C., Jório, M. T. S., Resende, W. R., Gava, F. F., Aguiar-Geraldo, J. M., Possamai-Della, T., ... Valvassori, S. S. (2019). Effects of lithium and valproate on behavioral parameters and neurotrophic factor levels in an animal model of mania induced by paradoxical sleep deprivation. *Journal of Psychiatric Research*, 119(April), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.09.003>
- Datta, S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, 20(22), 8607–8613. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-22-08607.2000>
- Datta, S., Mavanji, V., Ulloor, J., & Patterson, E. H. (2004). Activation of Phasic Pontine-Wave Generator Prevents Rapid Eye Movement Sleep Deprivation-Induced Learning Impairment in the Rat: A Mechanism for Sleep-Dependent Plasticity. *Journal of Neuroscience*, 24(6), 1416–1427. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4111-03.2004>
- Davies, S. K., Ang, J. E., Revell, V. L., Holmes, B., Mann, A., Robertson, F. P., ... Skene, D. J. (2014). Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(29), 10761–10766. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402663111>
- De Bruin, N. M. W. J., Kiliaan, A. J., De Wilde, M. C., & Broersen, L. M. (2003). Combined uridine and choline administration improves cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80(1), 63–79. [https://doi.org/10.1016/S1074-7427\(03\)00024-8](https://doi.org/10.1016/S1074-7427(03)00024-8)
- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- de Miranda, A. S., Vieira, É. L. M., dos Reis Bastos, J., Ferreira, R. N., Nicoli, J. R., Teixeira, M. M., ... Teixeira, A. L. (2020). Role of gut microbiota in the GBR12909 model of mania-like behavior in mice. *Journal of Neuroimmunology*, 346(June), 577292. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577292>
- De Paula, H. M. G., & Hoshino, K. (2002). Correlation between the fighting rates of REM sleep-deprived rats and susceptibility to the “wild running” of audiogenic seizures. *Brain Research*, 926(1–2), 80–85. <https://doi.org/10.1016/S0006->

8993(01)03306-6

- Deak, T., Bellamy, C., & D'Agostino, L. G. (2003). Exposure to forced swim stress does not alter central production of IL-1. *Brain Research*, 972(1–2), 53–63. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02485-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02485-5)
- Deboer, T., Détári, L., & Meijer, J. H. (2007). Long term effects of sleep deprivation on the mammalian circadian pacemaker. *Sleep*, 30(3), 257–262. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.3.257>
- Decker, S., Grider, G., Cobb, M., Li, X. P., Huff, M. O., El-Mallakh, R. S., & Levy, R. S. (2000). Open field is more sensitive than automated activity monitor in documenting ouabain-induced hyperlocomotion in the development of an animal model for bipolar illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24(3), 455–462. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(99\)00111-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(99)00111-6)
- Dembic, Z. (2015). Cytokines of the Immune System. *The Cytokines of the Immune System*, 123–142. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-419998-9.00005-5>
- Dement, W. (1960). The Effect of Dream Deprivation. *Science*, 131(3415), 1705–1707. Tarihinde adresinden erişildi <http://www.jstor.org/stable/1705755>
- Derecki, N. C., Cardani, A. N., Yang, C. H., Quinnes, K. M., Cirifield, A., Lynch, K. R., & Kipnis, J. (2010). Regulation of learning and memory by meningeal immunity: A key role for IL-4. *Journal of Experimental Medicine*, 207(5), 1067–1080. <https://doi.org/10.1084/jem.20091419>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, C. 11, ss. 114–126. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Dilger, R. N., & Johnson, R. W. (2008). Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *Journal of Leukocyte Biology*, 84(4), 932–939. <https://doi.org/10.1189/jlb.0208108>
- Dinarello, C. A. (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 87(6), 2095–2147. <https://doi.org/10.1182/blood.V87.6.2095.bloodjournal8762095>
- Donzis, E. J., & Tronson, N. C. (2014). Modulation of learning and memory by cytokines: Signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiology of Learning and Memory*, 115, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.008>
- Drager, L. F., Togeiro, S. M., Polotsky, V. Y., & Lorenzi-Filho, G. (2013, Ağustos 13). Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, C. 62, ss. 569–576. Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.045>
- Drummond, S. P., Gillin, J. C., & Brown, G. G. (2001). Increased cerebral response during a divided attention task following sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, 10(2), 85–92. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2001.00245.x>
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 41–50. <https://doi.org/10.1038/35036213>
- Elenkov, I. J., & Chrousos, G. P. (2002). Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966, 290–303. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x>
- Elgersma, Y., & Silva, A. J. (1999). Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(2), 209–213.

- [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(99\)80029-4](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(99)80029-4)
- Eriksson, C., Van Dam, A. M., Lucassen, P. J., Bol, J. G., Winblad, B., & Schultzberg, M. (1999). Immunohistochemical localization of interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1beta converting enzyme/caspase-1 in the rat brain after peripheral administration of kainic acid. *Neuroscience*, 93(3), 915–930. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00178-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00178-5)
- Erta, Maria, Giralt, M., Esposito, F. L., Fernandez-Gayol, O., & Hidalgo, J. (2015). Astrocytic IL-6 mediates locomotor activity, exploration, anxiety, learning and social behavior. *Hormones and Behavior*, 73, 64–74. <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2015.06.016>
- Erta, María, Quintana, A., & Hidalgo, J. (2012). Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *International Journal of Biological Sciences*, 8(9), 1254–1266. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4679>
- Evaldsson, C., Rydén, I., & Uppugunduri, S. (2007). Anti-inflammatory effects of exogenous uridine in an animal model of lung inflammation. *International Immunopharmacology*, 7(8), 1025–1032. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2007.03.008>
- Everson, C. A., Bergmann, B. M., & Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep*, 12(1), 13–21. <https://doi.org/10.1093/sleep/12.1.13>
- Farooq, R. K., Asghar, K., Kanwal, S., & Zulqernain, A. (2017). Role of inflammatory cytokines in depression: Focus on interleukin-1 $\beta$ . *Biomedical Reports*, 6(1), 15–20. <https://doi.org/10.3892/br.2016.807>
- Fink, C. C., & Meyer, T. (2002). Molecular mechanisms of CaMKII activation in neuronal plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(3), 293–299. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00327-6](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00327-6)
- Finsterwald, C., & Alberini, C. M. (2014). Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 112, 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.017>
- Franken, P., Dijk, D. J., Tobler, I., & Borbély, A. A. (1991). Sleep deprivation in rats: effects on EEG power spectra, vigilance states, and cortical temperature. *The American Journal of Physiology*, 261(1 Pt 2), R198-208. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.261.1.R198>
- Fredholm, B. B., Bättig, K., Holmén, J., Nehlig, A., & Zvartau, E. E. (1999). Actions of Caffeine in the Brain with Special Reference to Factors That Contribute to Its Widespread Use. *Pharmacological Reviews*, 51(1), 83 LP – 133. Tarihiinde adresinden erişildi <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/51/1/83.abstract>
- Frey, D. J., Fleshner, M., & Wright, K. P. (2007). The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(8), 1050–1057. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.04.003>
- Gadani, S. P., Cronk, J. C., Norris, G. T., & Kipnis, J. (2012). IL-4 in the Brain: A Cytokine To Remember. *The Journal of Immunology*, 189(9), 4213–4219. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202246>
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T. T., Darsaud, A., Desseilles, M., ... Peigneux, P. (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), 18778–18783. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705454104>

- Gais, S., Rasch, B., Wagner, U., & Born, J. (2008). Visual-procedural memory consolidation during sleep blocked by glutamatergic receptor antagonists. *Journal of Neuroscience*, 28(21), 5513–5518. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5374-07.2008>
- Gallopín, T., Luppi, P. H., Cauli, B., Urade, Y., Rossier, J., Hayaishi, O., ... Fort, P. (2005). The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience*, 134(4), 1377–1390. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.05.045>
- Gao, Y., Akers, B., Roberts, M. B., & El-Mallakh, R. S. (2017). Corticosterone Response in Sleep Deprivation and Sleep Fragmentation. *Journal of Sleep Disorders and Management*, 3(1), 1–4. <https://doi.org/10.23937/2572-4053.1510018>
- Gerber, J., Böttcher, T., Hahn, M., Siemer, A., Bunkowski, S., & Nau, R. (2004). Increased mortality and spatial memory deficits in TNF-alpha-deficient mice in ceftriaxone-treated experimental pneumococcal meningitis. *Neurobiology of Disease*, 16(1), 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.01.013>
- Gessa, G. L., Pani, L., Fadda, P., & Fratta, W. (1995). Sleep deprivation in the rat: an animal model of mania. *European Neuropsychopharmacology*, 5(SUPPL. 1), 89–93. [https://doi.org/10.1016/0924-977X\(95\)00023-I](https://doi.org/10.1016/0924-977X(95)00023-I)
- Ghaheri, S., Panahpour, H., Abdollahzadeh, M., & Saadati, H. (2022). Adolescent enriched environment exposure alleviates cognitive impairments in sleep-deprived male rats: Role of hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 82(2), 133–145. <https://doi.org/10.1002/jdn.10165>
- Gibellini, F., & Smith, T. K. (2010). The Kennedy pathway—De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *IUBMB Life*, 62(6), 414–428. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/iub.337>
- Godbout, J. P., & Johnson, R. W. (2004). Interleukin-6 in the aging brain. *Journal of Neuroimmunology*, 147(1–2), 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.10.031>
- Gomez-Gonzalez, B., Hurtado-Alvarado, G., Esqueda-Leon, E., Santana-Miranda, R., Rojas-Zamorano, J., & Velazquez-Moctezuma, J. (2013). REM Sleep Loss and Recovery Regulates Blood-Brain Barrier Function. *Current Neurovascular Research*, 10(3), 197–207. <https://doi.org/10.2174/15672026113109990002>
- Gonzalez-Castañeda, R. E., Galvez-Contreras, A. Y., Martínez-Quezada, C. J., Jauregui-Huerta, F., Grcia-Estrada, J., Ramos-Zuñiga, R., ... Gonzalez-Perez, O. (2016). Sex-related effects of sleep deprivation on depressive- and anxiety-like behaviors in mice. *Experimental Animals*, 65(1), 97–107. <https://doi.org/10.1538/expanim.15-0054>
- Goren, B., Cakir, A., Ocalan, B., Serter Kocoglu, S., Alkan, T., Cansev, M., & Kahveci, N. (2017a). Long-term cognitive effects of uridine treatment in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Brain Research*, 1659. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.01.026>
- Goren, B., Cakir, A., Sevinc, C., Serter Kocoglu, S., Ocalan, B., Oy, C., ... Cansev, M. (2017b). Uridine treatment protects against neonatal brain damage and long-term cognitive deficits caused by hyperoxia. *Brain Research*, 1676. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.010>
- Goshen, I., & Yirmiya, R. (2009). Interleukin-1 (IL-1): A central regulator of stress

- responses. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(1), 30–45. <https://doi.org/10.1016/J.YFRNE.2008.10.001>
- Grahnstedt, S., & Ursin, R. (1985). Platform sleep deprivation affects deep slow wave sleep in addition to REM sleep. *Behavioural Brain Research*, 18(3), 233–239. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(85\)90031-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(85)90031-2)
- Graves, L., Pack, A., & Abel, T. (2001). Sleep and memory: a molecular perspective. *Trends in Neurosciences*, 24(4), 237–243. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01744-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01744-6)
- Guyon, A., Balbo, M., Morselli, L. L., Tasali, E., Leproult, R., L’Hermite-Balériaux, M., ... Spiegel, K. (2014). Adverse effects of two nights of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(8), 2861–2868. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4254>
- Guzman-Marin, R., Ying, Z., Suntsova, N., Methippara, M., Bashir, T., Szymusiak, R., ... McGinty, D. (2006). Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. *Journal of Physiology*, 575(3), 807–819. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.115287>
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801–806. <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Hagewoud, R., Havekes, R., Novati, A., Keijsers, J. N., Van Der Zee, E. A., & Meerlo, P. (2010). Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal AMPA receptor phosphorylation. *Journal of Sleep Research*, 19(2), 280–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00799.x>
- Hajali, V., Sheibani, V., Esmaeili-Mahani, S., & Shabani, M. (2012). Female rats are more susceptible to the deleterious effects of paradoxical sleep deprivation on cognitive performance. *Behavioural Brain Research*, 228(2), 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.12.008>
- Hall, C. S. (1934). Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*, 18(3), 385–403. <https://doi.org/10.1037/h0071444>
- Han, C., Li, F., Ma, J., Liu, Y., Li, W., Mao, Y., ... Liu, J. (2017). Distinct behavioral and brain changes after different durations of the modified multiple platform method on rats: An animal model of central fatigue. *PLoS ONE*, 12(5), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176850>
- Han, K. S., Kim, L., & Shim, I. (2012). Stress and sleep disorder. *Experimental Neurobiology*, 21(4), 141–150. <https://doi.org/10.5607/en.2012.21.4.141>
- Hasanli, S., Hojjati, S., & Koushkie Jahromi, M. (2021). The Effect of Exercise and Psychological Stress on Anti- And Proinflammatory Cytokines. *NeuroImmunoModulation*, 27(4), 186–193. <https://doi.org/10.1159/000512814>
- Hasegawa, E., Yanagisawa, M., Sakurai, T., & Mieda, M. (2014). Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *Journal of Clinical Investigation*, 124(2), 604–616. <https://doi.org/10.1172/JCI71017>
- Hassani, O. K., Lee, M. G., Henny, P., & Jones, B. E. (2009). Discharge profiles of identified GABAergic in comparison to cholinergic and putative glutamatergic basal forebrain neurons across the sleep-wake cycle. *Journal of Neuroscience*, 29(38), 11828–11840. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1259-09.2009>
- Haugaard, E. S., Frantz, K. B., & Haugaard, N. (1977). Effect of uridine on cellular

- UTP and glycogen synthesis in skeletal muscle: stimulation of UTP formation by insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(6), 2339–2342. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.6.2339>
- Haynes, S. E., Hollopeter, G., Yang, G., Kurpius, D., Dailey, M. E., Gan, W.-B., & Julius, D. (2006). The P2Y<sub>12</sub> receptor regulates microglial activation by extracellular nucleotides. *Nature Neuroscience*, 9(12), 1512–1519. <https://doi.org/10.1038/nn1805>
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior; a neuropsychological theory. İçinde *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. Oxford, England: Wiley.
- Hein, A. M., Stutzman, D. L., Bland, S. T., Barrientos, R. M., Watkins, L. R., Rudy, J. W., & Maier, S. F. (2007). Prostaglandins are necessary and sufficient to induce contextual fear learning impairments after interleukin-1 beta injections into the dorsal hippocampus. *Neuroscience*, 150(4), 754–763. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.003>
- Hill, V. M., O'Connor, R. M., & Shirasu-Hiza, M. (2020). Tired and stressed: Examining the need for sleep. *European Journal of Neuroscience*, C, 51, ss. 494–508. <https://doi.org/10.1111/ejn.14197>
- Hillman, D. R., & Lack, L. C. (2013). Public health implications of sleep loss: the community burden. *The Medical Journal of Australia*, 199(8), S7-10. <https://doi.org/10.5694/mja13.10620>
- Himmerich, H., Fischer, J., Bauer, K., Kirkby, K. C., Sack, U., & Krügel, U. (2013). Stress-induced cytokine changes in rats. *European Cytokine Network*, 24(2), 97–103. <https://doi.org/10.1684/ecn.2013.0338>
- Hipólido, D. C., Suchecki, D., de Carvalho Pinto, A. P., Chiconelli Faria, E., Tufik, S., & Luz, J. (2006). Paradoxical Sleep Deprivation and Sleep Recovery: Effects on the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Activity, Energy Balance and Body Composition of Rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 18(4), 231–238. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01412.x>
- Hobson, J. A., & Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: Neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(9), 679–693. <https://doi.org/10.1038/nrn915>
- Holguin, S., Huang, Y., Liu, J., & Wurtman, R. (2008a). Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats. *Behavioural Brain Research*, 191(1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.042>
- Holguin, S., Martinez, J., Chow, C., & Wurtman, R. (2008b). Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *The FASEB Journal*, 22(11), 3938–3946. <https://doi.org/10.1096/fj.08-112425>
- Hölscher, C. (1999). Stress impairs performance in spatial water maze learning tasks. *Behavioural Brain Research*, 100(1–2), 225–235. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00134-x](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00134-x)
- Hsu, J.-C., Lee, Y.-S., Chang, C.-N., Chuang, H.-L., Ling, E.-A., & Lan, C.-T. (2003). Sleep deprivation inhibits expression of NADPH-d and NOS while activating microglia and astroglia in the rat hippocampus. *Cells, Tissues, Organs*, 173(4), 242–254. <https://doi.org/10.1159/000070380>
- Hu, J., Chen, Z., Gorczynski, C. P., Gorczynski, L. Y., Kai, Y., Lee, L., ... Gorczynski,



- R. M. (2003). Sleep-deprived mice show altered cytokine production manifest by perturbations in serum IL-1ra, TNFa, and IL-6 levels. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(6), 498–504. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2003.03.001>
- Huang, E. P. (1998). Synaptic plasticity: Going through phases with LTP. *Current Biology*, 8(10), 350–352. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(98\)70219-2](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(98)70219-2)
- Huang, Z. B., & Sheng, G. Q. (2010). Interleukin-1 $\beta$  with learning and memory. *Neuroscience Bulletin*, 26(6), 455–468. <https://doi.org/10.1007/s12264-010-6023-5>
- Hudson, S. P., Jacobson-Pick, S., & Anisman, H. (2014). Sex differences in behavior and pro-inflammatory cytokine mRNA expression following stressor exposure and re-exposure. *Neuroscience*, 277, 239–249. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2014.07.007>
- Hurtado-Alvarado, G., Domínguez-Salazar, E., Pavon, L., Velázquez-Moctezuma, J., & Gómez-González, B. (2016b). Blood-Brain Barrier Disruption Induced by Chronic Sleep Loss: Low-Grade Inflammation May Be the Link. *Journal of Immunology Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4576012>
- Irwin, M. R., Wang, M., Campomayor, C. O., Collado-Hidalgo, A., & Cole, S. (2006). Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Archives of Internal Medicine*, 166(16), 1756–1762. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1756>
- Ishikawa, A., Kanayama, Y., Matsumura, H., Tsuchimochi, H., Ishida, Y., & Nakamura, S. (2006). Selective rapid eye movement sleep deprivation impairs the maintenance of long-term potentiation in the rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 24(1), 243–248. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04874.x>
- Iwaki, Y., Sakai, Y., Ochiai, K., Umemura, T., & Sunden, Y. (2014). Enhancement of antibody production against rabies virus by uridine 5'-triphosphate in mice. *Microbes and Infection*, 16(3), 196–202. <https://doi.org/10.1016/J.MICINF.2013.11.012>
- Jankowsky, J. L., Derrick, B. E., & Patterson, P. H. (2000). Cytokine responses to LTP induction in the rat hippocampus: a comparison of in vitro and in vivo techniques. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 7(6), 400–412. <https://doi.org/10.1101/lm.32600>
- Javad-Moosavi, B.-Z., Nasehi, M., Vaseghi, S., Jamaldini, S. H., & Zarrindast, M.-R. (2020). Activation and Inactivation of Nicotinic Receptnors in the Dorsal Hippocampal Region Restored Negative Effects of Total (TSD) and REM Sleep Deprivation (RSD) on Memory Acquisition, Locomotor Activity and Pain Perception. *Neuroscience*, 433, 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.03.006>
- Jeengar, M. K., Thummuri, D., Magnusson, M., Naidu, V. G. M., & Uppugunduri, S. (2017). Uridine Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04041-9>
- Jenkins, J. G., & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence during Sleep and Waking. *The American Journal of Psychology*, 35(4), 605–612. <https://doi.org/10.2307/1414040>
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, 10(1), 100–107.

<https://doi.org/10.1038/nn1825>

- Johnson, E. O., Kamilaris, T. C., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). Mechanisms of stress: A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16(2), 115–130. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80175-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80175-7)
- Johnson, J. D., Barnard, D. F., Kulp, A. C., & Mehta, D. M. (2019). Neuroendocrine regulation of brain cytokines after psychological stress. *Journal of the Endocrine Society*, 3(7), 1302–1320. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00053>
- Jouvet, D., Vimont, P., & Delorme, F. (1964). [STUDY OF SELECTIVE DEPRIVATION OF THE PARADOXAL PHASE OF SLEEP IN THE CAT]. *Journal de physiologie*, 56, 381.
- Kaminska, B., Mota, M., & Pizzi, M. (2016). Signal transduction and epigenetic mechanisms in the control of microglia activation during neuroinflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(3), 339–351. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2015.10.026>
- Kamphuis, J., Meerlo, P., Koolhaas, J. M., & Lancel, M. (2012). Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Medicine*, 13(4), 327–334. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.12.006>
- Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T., Morikawa, S., & Masumoto, J. (2019). The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflammation and Regeneration*, 39, 12. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0101-5>
- Kawasaki, A., Suzuki, N., Endo, K., & Ashida, N. (2013). Novel effects of uridine on behavioral changes due to social isolation stress in mice. *Food Science and Technology Research*, 19(3), 455–461. <https://doi.org/10.3136/fstr.19.455>
- Kelly, Á., Lynch, A., Vereker, E., Nolan, Y., Queenan, P., Whittaker, E., ... Lynch, M. A. (2001). The anti-inflammatory cytokine, interleukin (IL)-10, blocks the inhibitory effect of IL-1 $\beta$  on long term potentiation: A role for JNK. *Journal of Biological Chemistry*, 276(49), 45564–45572. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108757200>
- Kennedy, E. P., & Weiss, S. B. (1956). The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *The Journal of Biological Chemistry*, 222(1), 193–214.
- Khan, S., Kaur, M., & Mallick, B. N. (2021). Flowerpot method for rapid eye movement sleep deprivation does not induce stress as defined by elevated serum corticosterone level in rats. *Neuroscience Letters*, 745(August 2020), 135631. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135631>
- Kheirbek, M. A., Drew, L. J., Burghardt, N. S., Costantini, D. O., Tannenholz, L., Ahmari, S. E., ... Henl, R. (2013). Differential control of learning and anxiety along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Neuron*, 77(5), 955–968. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.038>
- Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. İçinde *Progress in Brain Research* (ss. 105–129). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5>
- Kim, E. J., Pellman, B., & Kim, J. J. (2015). Stress effects on the hippocampus: A critical review. *Learning and Memory*, 22(9), 411–416. <https://doi.org/10.1101/lm.037291.114>
- Kim, J. J., & Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 453–462.

<https://doi.org/10.1038/nrn849>

- Kim, J., Suh, Y. H., & Chang, K. A. (2021). Interleukin-17 induced by cumulative mild stress promoted depression-like behaviors in young adult mice. *Molecular Brain*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00726-x>
- Kim, S. A., Kim, S., & Park, H. J. (2022). REM-Sleep Deprivation Induces Mitochondrial Biogenesis in the Rat Hippocampus. *In Vivo*, 36(4), 1726–1733. <https://doi.org/10.21873/invivo.12885>
- Kirsten, K., Pompermaier, A., Koakoski, G., Mendonça-Soares, S., da Costa, R. A., Maffi, V. C., ... Barcellos, L. J. G. (2021). Acute and chronic stress differently alter the expression of cytokine and neuronal markers genes in zebrafish brain. *Stress*, 24(1), 107–112. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1724947>
- Klinzing, J. G., Niethard, N., & Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience*, C. 22, ss. 1598–1610. Springer US. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>
- Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Nasu-Tada, K., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., ... Inoue, K. (2007). UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature*, 446(7139), 1091–1095. <https://doi.org/10.1038/nature05704>
- Konakanchi, S., Raavi, V., ML, H. K., & Shankar MS, V. (2022). Effect of chronic sleep deprivation and sleep recovery on hippocampal CA3 neurons, spatial memory and anxiety-like behavior in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 187, 107559. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107559>
- Kopp, C., Longordo, F., Nicholson, J. R., & Lüthi, A. (2006). Insufficient sleep reversibly alters bidirectional synaptic plasticity and NMDA receptor function. *Journal of Neuroscience*, 26(48), 12456–12465. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2702-06.2006>
- Korman, M., Raz, N., Flash, T., & Karni, A. (2003). Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(21), 12492–12497. <https://doi.org/10.1073/pnas.2035019100>
- Kowsar, R., Keshtegar, B., & Miyamoto, A. (2019). Understanding the hidden relations between pro- and anti-inflammatory cytokine genes in bovine oviduct epithelium using a multilayer response surface method. *Scientific Reports*, 9(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39081-w>
- Kozora, E., Laudenslager, M., Lemieux, A., & West, S. G. (2001). Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 7(6), 745–754. <https://doi.org/10.1017/s1355617701766106>
- Kreutzmann, J. C., Havekes, R., Abel, T., & Meerlo, P. (2015). Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: Changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*, C. 309, ss. 173–190. IBRO. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.053>
- Krueger, J. M., Obál, F., Fang, J., Kubota, T., & Taishi, P. (2001). The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 211–221. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05826.x>
- Kruegers, H. J., Hoogenraad, C. C., & Groc, L. (2010). Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nature Reviews*

- Neuroscience*, 11(10), 675–681. <https://doi.org/10.1038/nrn2913>
- Kubin, L. (2001). Carbachol models of REM sleep: Recent developments and new directions. *Archives Italiennes de Biologie*, C. 139, ss. 147–168. <https://doi.org/10.4449/aib.v139i1.210>
- Kumar, A., & Singh, A. (2008). Possible nitric oxide modulation in protective effect of (*Curcuma longa*, Zingiberaceae) against sleep deprivation-induced behavioral alterations and oxidative damage in mice. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 15(8), 577–586. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.02.003>
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B., & Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of Sleep Research*, 17(1), 3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00622.x>
- Lassalle, J. M., Bataille, T., & Halley, H. (2000). Reversible inactivation of the hippocampal mossy fiber synapses in mice impairs spatial learning, but neither consolidation nor memory retrieval, in the Morris navigation task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 73(3), 243–257. <https://doi.org/10.1006/nlme.1999.3931>
- Latifi, B., Adamantidis, A., Bassetti, C., & Schmidt, M. H. (2018). Sleep-wake cycling and energy conservation: Role of hypocretin and the lateral hypothalamus in dynamic state-dependent resource optimization. *Frontiers in Neurology*, C. 9, ss. 1–16. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00790>
- Lecca, D., & Ceruti, S. (2008). Uracil nucleotides: from metabolic intermediates to neuroprotection and neuroinflammation. *Biochemical Pharmacology*, 75(10), 1869–1881. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.12.009>
- Lee, H. J., Park, H. J., Starkweather, A., An, K., & Shim, I. (2016). Decreased Interleukin-4 Release from the Neurons of the Locus Coeruleus in Response to Immobilization Stress. *Mediators of Inflammation*, 2016(Lc). <https://doi.org/10.1155/2016/3501905>
- Lee, T., Jarome, T., Li, S. J., Kim, J. J., & Helmstetter, F. J. (2009). Chronic stress selectively reduces hippocampal volume in rats: A longitudinal magnetic resonance imaging study. *NeuroReport*, 20(17), 1554–1558. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328332bb09>
- Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., & Van Cauter, E. (1997). Sleep Loss Results in an Elevation of Cortisol Levels the Next Evening. *Sleep*, 20(10), 865–870. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.10.865>
- Leutgeb, S., Leutgeb, J. K., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Place cells, spatial maps and the population code for memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 738–746. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.002>
- Li, S., Tian, Y., Ding, Y., Jin, X., Yan, C., & Shen, X. (2009). The effects of rapid eye movement sleep deprivation and recovery on spatial reference memory of young rats. *Learning & Behavior*, 37(3), 246–253. <https://doi.org/10.3758/LB.37.3.246>
- Liu, H., Huang, X., Li, Y., Xi, K., Han, Y., Mao, H., ... Wu, Z. (2022). TNF signaling pathway-mediated microglial activation in the PFC underlies acute paradoxical sleep deprivation-induced anxiety-like behaviors in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 100, 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.006>
- Liu, Q., Xin, W., He, P., Turner, D., Yin, J., Gan, Y., ... Wu, J. (2014). Interleukin-17 inhibits Adult hippocampal neurogenesis. *Scientific Reports*, 4, 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep07554>

- Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods*, 25(4), 402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- Longordo, F., Fan, J., Steimer, T., Kopp, C., & Lüthi, A. (2011). Do mice habituate to “gentle handling?” A comparison of resting behavior, corticosterone levels and synaptic function in handled and undisturbed C57BL/6J mice. *Sleep*, 34(5), 679–681. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.679>
- Lopez-Castejon, G., & Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(4), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.10.001>
- López-Coviella, I., Agut, J., Savci, V., Ortiz, J. A., & Wurtman, R. J. (1995). Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *Journal of Neurochemistry*, 65(2), 889–894. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.65020889.x>
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441(7093), 589–594. <https://doi.org/10.1038/nature04767>
- Lu, Y., Liu, M., Shi, S., Jiang, H., Yang, L., Liu, X., ... Pan, F. (2010). Effects of stress in early life on immune functions in rats with asthma and the effects of music therapy. *Journal of Asthma*, 47(5), 526–531. <https://doi.org/10.3109/02770901003801964>
- Lucassen, P. J., Oomen, C. A., Naninck, E. F. G., Fitzsimons, C. P., van Dam, A., Czeh, B., & Korosi, A. (2015). Regulation of adult neurogenesis and plasticity by (early) stress, glucocorticoids, and inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(a021303), 1–16.
- Lucero, M. A. (1970). Lengthening of REM sleep duration consecutive to learning in the rat. *Brain Research*, 20(2), 319–322. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(70\)90299-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90299-4)
- Luo, J., Phan, T. X., Yang, Y., Garelick, M. G., & Storm, D. R. (2013). Increases in cAMP, MAPK activity, and CREB phosphorylation during REM sleep: Implications for REM sleep and memory consolidation. *Journal of Neuroscience*, 33(15), 6460–6468. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5018-12.2013>
- Luo, Y., Chen, H., Huang, R., Wu, Q., Li, Y., & He, Y. (2021). Guanosine and uridine alleviate airway inflammation via inhibition of the MAPK and NF- $\kappa$ B signals in OVA-induced asthmatic mice. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 69, 102049. <https://doi.org/10.1016/J.PUPT.2021.102049>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434–445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Luppi, P. H., & Fort, P. (2019). Sleep–wake physiology. *Handbook of Clinical Neurology*, 160, 359–370. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00023-0>
- Lusardi, P., Mugellini, A., Preti, P., Zoppi, A., Derosa, G., & Fogari, R. (1996). Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. *American Journal of Hypertension*, 9(5), 503–505. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00389-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)00389-4)
- Lynch, A. M., Walsh, C., Delaney, A., Nolan, Y., Campbell, V. A., & Lynch, M. A. (2004). Lipopolysaccharide-induced increase in signalling in hippocampus is abrogated by IL-10 - A role for IL-1 $\beta$ ? *Journal of Neurochemistry*, 88(3), 635–

646. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02157.x>
- Lynch, M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews*, 84(1), 87–136. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2003>
- Machado, R. B., Tufik, S., & Suchecki, D. (2013). Role of Corticosterone on Sleep Homeostasis Induced by REM Sleep Deprivation in Rats. *PLOS ONE*, 8(5), e63520. Tarihinde adresinden erişildi <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063520>
- Madrigal, J. L. M., Hurtado, O., Moro, M. A., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Castrillo, A., ... Leza, J. C. (2002). The increase in TNF- $\alpha$  levels is implicated in NF- $\kappa$ B activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after immobilization stress. *Neuropsychopharmacology*, 26(2), 155–163. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00292-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00292-5)
- Maei, H. R., Zaslavsky, K., Teixeira, C. M., & Frankland, P. W. (2009). What is the most sensitive measure of water maze probe test performance? *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3(MAR), 1–9. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.004.2009>
- Maggio, M., Guralnik, J. M., Longo, D. L., & Ferrucci, L. (2006). Interleukin-6 in aging and chronic disease: A magnificent pathway. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(6), 575–584. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.575>
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398–4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Mahboubi, S., Nasehi, M., Imani, A., Sadat-Shirazi, M.-S., Zarrindast, M.-R., Vousooghi, N., & Noroozian, M. (2019). Benefit effect of REM-sleep deprivation on memory impairment induced by intensive exercise in male wistar rats: with respect to hippocampal BDNF and TrkB. *Nature and Science of Sleep*, 11, 179–188. <https://doi.org/10.2147/NSS.S207339>
- Maher, F. O., Nolan, Y., & Lynch, M. A. (2005). Downregulation of IL-4-induced signalling in hippocampus contributes to deficits in LTP in the aged rat. *Neurobiology of Aging*, 26(5), 717–728. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.07.002>
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294(5544), 1048–1052. <https://doi.org/10.1126/science.1062856>
- Maren, S. (2001). Neurobiology of pavlovian fear conditioning. *Neuroscience*, 897–931.
- Marks, C. A., & Wayner, M. J. (2005). Effects of sleep disruption on rat dentate granule cell LTP in vivo. *Brain Research Bulletin*, 66(2), 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.03.018>
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 649–711. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.649>
- Massie, A., Boland, E., Kapás, L., & Szentirmai, É. (2018). Mice Lacking Alternatively Activated (M2) Macrophages Show Impairments in Restorative Sleep after Sleep Loss and in Cold Environment. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26758-x>

- Matarese, G., & La Cava, A. (2004). The intricate interface between immune system and metabolism. *Trends in Immunology*, 25(4), 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.02.009>
- McCarley, R. W. (2007). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Medicine*, 8(4), 302–330. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.03.005>
- McCoy, J. G., Christie, M. A., Kim, Y., Brennan, R., Poeta, D. L., McCarley, R. W., & Strecker, R. E. (2013). Chronic sleep restriction impairs spatial memory in rats. *NeuroReport*, 24(2), 91–95. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32835cd97a>
- McCoy, J. G., & Strecker, R. E. (2011). The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 564–582. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.004>
- McDermott, C. M., Hardy, M. N., Bazan, N. G., & Magee, J. C. (2006). Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. *The Journal of Physiology*, 570(Pt 3), 553–565. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.093781>
- McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 105–122. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.105>
- McGaugh, J. L. (2000). Memory - A century of consolidation. *Science*, C. 287, ss. 248–251. <https://doi.org/10.1126/science.287.5451.248>
- Mednick, S., Nakayama, K., & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nature Neuroscience*, 6(7), 697–698. <https://doi.org/10.1038/nn1078>
- Meerlo, P., Koehl, M., Van Der Borgh, K., & Turek, F. W. (2002). Sleep Restriction Alters the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Response to Stress. *Journal of Neuroendocrinology*, 14(5), 397–402. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.0007-1331.2002.00790.x>
- Mehta, A. K., Gaur, S. N., Arora, N., & Singh, B. P. (2007). Effect of choline chloride in allergen-induced mouse model of airway inflammation. *European Respiratory Journal*, 30(4), 662–671. <https://doi.org/10.1183/09031936.00019307>
- Mellott, T. J., Williams, C. L., Meck, W. H., & Blusztajn, J. K. (2004). Prenatal choline supplementation advances hippocampal development and enhances MAPK and CREB activation. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(3), 545–547. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0877fje>
- Menegas, S., Dal-Pont, G. C., Cararo, J. H., Varela, R. B., Aguiar-Geraldo, J. M., Possamai-Della, T., ... Valvassori, S. S. (2020). Efficacy of folic acid as an adjunct to lithium therapy on manic-like behaviors, oxidative stress and inflammatory parameters in an animal model of mania. *Metabolic Brain Disease*, 35(2), 413–425. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00503-3>
- Mesquita, A. R., Correia-Neves, M., Roque, S., Castro, A. G., Vieira, P., Pedrosa, J., ... Sousa, N. (2008). IL-10 modulates depressive-like behavior. *Journal of Psychiatric Research*, 43(2), 89–97. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2008.02.004>
- Milienne-Petiot, M., Geyer, M. A., Arnt, J., & Young, J. W. (2017). Brexpiprazole reduces hyperactivity, impulsivity, and risk-preference behavior in mice with dopamine transporter knockdown—a model of mania. *Psychopharmacology*, 234(6), 1017–1028. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4543-7>
- Miller, S., & Mayford, M. (1999). Cellular and molecular mechanisms of memory: the

- LTP connection. *Current Opinion in Genetics & Development*, 9(3), 333–337. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(99\)80050-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0959-437X(99)80050-1)
- Mills, P. J., Von Känel, R., Norman, D., Natarajan, L., Ziegler, M. G., & Dimsdale, J. E. (2007). Inflammation and sleep in healthy individuals. *Sleep*, 30(6), 729–735. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.6.729>
- Milosevic, J., Brandt, A., Roemuss, U., Arnold, A., Wegner, F., Schwarz, S. C., ... Schwarz, J. (2006). Uracil nucleotides stimulate human neural precursor cell proliferation and dopaminergic differentiation: involvement of MEK/ERK signalling. *Journal of Neurochemistry*, 99(3), 913–923. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04132.x>
- Mironova, G. D., Khrenov, M. O., Talanov, E. Y., Glushkova, O. V., Parfenyuk, S. B., Novoselova, T. V., ... Lemasters, J. J. (2018). The role of mitochondrial KATP channel in anti-inflammatory effects of uridine in endotoxemic mice. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 654, 70–76. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2018.07.006>
- Montgomery, K. C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48(4), 254–260. <https://doi.org/10.1037/h0043788>
- Moore, A. H., Wu, M., Shaftel, S. S., Graham, K. A., & O'Banion, M. K. (2009). Sustained expression of interleukin-1beta in mouse hippocampus impairs spatial memory. *Neuroscience*, 164(4), 1484–1495. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.073>
- Moore, K. W., Malefyt, R. D. W., Robert, L., & Garra, A. O. (2001). Interleukin -10 and the Interleukin -10. *Molecular and Cellular Biology*, 1(1), 683–765. Tarihiinde adresinden erişildi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244051>
- Moraes, D. A., Venancio, D. P., & Suchecki, D. (2014). Sleep deprivation alters energy homeostasis through non-compensatory alterations in hypothalamic insulin receptors in Wistar rats. *Hormones and Behavior*, 66(5), 705–712. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.015>
- Morin, L. P. (2013). Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Experimental Neurology*, C. 243, ss. 4–20. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.06.026>
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774–776. <https://doi.org/10.1038/319774a0>
- Morris, R G M, Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681–683. <https://doi.org/10.1038/297681a0>
- Morris, Richard G.M. (2013). NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology*, C. 74, ss. 32–40. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.014>
- Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M. B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience*, C. 31, ss. 69–89. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>



- Mulholland, P. J., Self, R. L., Harris, B. R., Littleton, J. M., & Prendergast, M. A. (2004). Choline exposure reduces potentiation of N-methyl-d-aspartate toxicity by corticosterone in the developing hippocampus. *Developmental Brain Research*, 153(2), 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.08.008>
- Müller, T., Grimm, M., De Vieira, R. P., Cicko, S., Dürk, T., Sorichter, S., ... Idzko, M. (2010). Local administration of uridine suppresses the cardinal features of asthmatic airway inflammation. *Clinical and Experimental Allergy*, 40(10), 1552–1560. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03518.x>
- Mullington, J. M., Haack, M., Toth, M., Serrador, J. M., & Meier-Ewert, H. K. (2009). Cardiovascular, Inflammatory, and Metabolic Consequences of Sleep Deprivation. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 51(4), 294–302. <https://doi.org/10.1016/J.PCAD.2008.10.003>
- Nair, A., & Bonneau, R. H. (2006). Stress-induced elevation of glucocorticoids increases microglia proliferation through NMDA receptor activation. *Journal of Neuroimmunology*, 171(1–2), 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.09.012>
- Nair, D., Zhang, S. X. L., Ramesh, V., Hakim, F., Kaushal, N., Wang, Y., & Gozal, D. (2011). Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathways in mouse. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(11), 1305–1312. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1173OC>
- Nakazawa, K., Sun, L. D., Quirk, M. C., Rondi-Reig, L., Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (2003). Hippocampal CA3 NMDA receptors are crucial for memory acquisition of one-time experience. *Neuron*, 38(2), 305–315. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00165-X)
- Narendra, S. C., Chalise, J. P., Magnusson, M., & Uppugunduri, S. (2015). Local but Not Systemic Administration of Uridine Prevents Development of Antigen-Induced Arthritis. *PLOS ONE*, 10(10), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141863>
- Neckelmann, D., Mykletun, A., & Dahl, A. A. (2007). Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep*, 30(7), 873–880. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.873>
- Nguyen, K. T., Deak, T., Owens, S. M., Kohno, T., Fleshner, M., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (1998). Exposure to acute stress induces brain interleukin-1 $\beta$  protein in the rat. *Journal of Neuroscience*, 18(6), 2239–2246. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-06-02239.1998>
- Nielsen, T., Paquette, T., Solomonova, E., Lara-Carrasco, J., Colombo, R., & Lanfranchi, P. (2010). Changes in cardiac variability after REM sleep deprivation in recurrent nightmares. *Sleep*, 33(1), 113–122. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.1.113>
- Niraula, A., Wang, Y., Godbout, J. P., & Sheridan, J. F. (2018). Corticosterone production during repeated social defeat causes monocyte mobilization from the bone marrow, glucocorticoid resistance, and neurovascular adhesion molecule expression. *Journal of Neuroscience*, 38(9), 2328–2340. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2568-17.2018>
- Nollet, M., Hicks, H., McCarthy, A. P., Wu, H., Möller-Levet, C. S., Laing, E. E., ... Winsky-Sommerer, R. (2019). REM sleep's unique associations with corticosterone regulation, apoptotic pathways, and behavior in chronic stress in

- mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(7), 2733–2742. <https://doi.org/10.1073/pnas.1816456116>
- Nollet, M., Wisden, W., & Franks, N. P. (2020). Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship. *Interface Focus*, 10(3), 20190092. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0092>
- O'Connor, K. A., Johnson, J. D., Hansen, M. K., Wieseler Frank, J. L., Maksimova, E., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2003). Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor. *Brain Research*, 991(1–2), 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.08.006>
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1), 171–175. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press. Tarihinde adresinden erişildi <http://hdl.handle.net/10150/620894>
- Ocalan, Busra, Cakir, A., Koc, C., Suyen, G. G., & Kahveci, N. (2019). Uridine treatment prevents REM sleep deprivation-induced learning and memory impairment. *Neuroscience Research*, 148, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2019.01.003>
- Ohgidani, M., Kato, T. A., Sagata, N., Hayakawa, K., Shimokawa, N., Sato-Kasai, M., & Kanba, S. (2016). TNF- $\alpha$  from hippocampal microglia induces working memory deficits by acute stress in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 55, 17–24. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2015.08.022>
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2(2), 97–116. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.2.2.97>
- Onaolapo, J. O., Onaolapo, Y. A., Akanmu, A. M., & Olayiwola, G. (2016). Caffeine and sleep-deprivation mediated changes in open-field behaviours, stress response and antioxidant status in mice. *Sleep Science*, 9(3), 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2016.10.008>
- Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 591–605. <https://doi.org/10.1038/nrn895>
- Pagel, J. F., & Farnes, B. L. (2001). Medications for the treatment of sleep disorders: An overview. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3(3), 118–125. <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0303>
- Parameswaran, N., & Patial, S. (2010). Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 20(2), 87–103. <https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v20.i2.10>
- Park, M., Kim, C. H., Jo, S., Kim, E. J., Rhim, H., Lee, C. J., ... Cho, J. (2015). Chronic Stress Alters Spatial Representation and Bursting Patterns of Place Cells in Behaving Mice. *Scientific Reports*, 5(July), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep16235>
- Paul, C.-M., Magda, G., & Abel, S. (2009). Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research*, 203(2), 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.022>
- Pavlidis, C., Watanabe, Y., Magariños, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term

- potentiation. *Neuroscience*, 68(2), 387–394. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00151-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00151-8)
- Pavlidis, C., Watanabe, Y., & McEwen, B. S. (1993). Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*, 3(2), 183–192. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030210>
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14(3), 149–167. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)
- Peñalva, R. G., Lancel, M., Flachskamm, C., Reul, J. M. H. M., Holsboer, F., & Linthorst, A. C. E. (2003). Effect of sleep and sleep deprivation on serotonergic neurotransmission in the hippocampus: a combined in vivo microdialysis/EEG study in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 17(9), 1896–1906. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02612.x>
- Peng, Z., Dai, C., Ba, Y., Zhang, L., Shao, Y., & Tian, J. (2020). Effect of Sleep Deprivation on the Working Memory-Related N2-P3 Components of the Event-Related Potential Waveform. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 469. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00469>
- Perkeybile, A. M., Schiml-Webb, P. A., O'Brien, E., Deak, T., & Hennessy, M. B. (2009). Anti-inflammatory influences on behavioral, but not cortisol, responses during maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.02.014>
- Pertsov, S. S., Koplík, E. V., Stepanyuk, V. L., & Simbirtsev, A. S. (2009). Blood cytokines in rats with various behavioral characteristics during emotional stress and treatment with interleukin-1 $\beta$ . *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 148(2), 196–199. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0668-y>
- Peters, G. J., van Groeningen, C. J., Laurensse, E. J., Lankelma, J., Leyva, A., & Pinedo, H. M. (1987). Uridine-induced hypothermia in mice and rats in relation to plasma and tissue levels of uridine and its metabolites. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 20(2), 101–108. <https://doi.org/10.1007/BF00253962>
- Pickering, M., & O'Connor, J. J. (2007). Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus. *Progress in Brain Research*, 163, 339–354. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63020-9)
- Piérard, C., Liscia, P., Philippin, J.-N., Mons, N., Lafon, T., Chauveau, F., ... Béracochéa, D. (2007). Modafinil restores memory performance and neural activity impaired by sleep deprivation in mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 88(1), 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.07.006>
- Pires, G. N., Bezerra, A. G., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2016a). Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*, 24, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.019>
- Pires, G. N., Bezerra, A. G., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2016b). Effects of experimental sleep deprivation on anxiety-like behavior in animal research: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 575–589. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.028>
- Pires, G. N., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2012). Relationship between sleep deprivation and anxiety: experimental research perspective TT - Relação entre privação de sono e ansiedade na pesquisa básica. *Einstein (São Paulo)*, 10(4), 519–523.

Tarihinde

adresinden

erişildi

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082012000400022](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082012000400022)

- Plata-Salamán, C. R., Ilyin, S. E., Turrin, N. P., Gayle, D., Flynn, M. C., Bedard, T., ... Anisman, H. (2000). Neither acute nor chronic exposure to a naturalistic (predator) stressor influences the interleukin-1 $\beta$  system, tumor necrosis factor- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$ 1, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions. *Brain Research Bulletin*, 51(2), 187–193. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(99\)00204-X](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(99)00204-X)
- Polesel, D. N., Fukushima, D. F., Andersen, M. L., Nozoe, K. T., Mári-Kawamoto, E., Saito, L. P., ... Tavares, M. F. M. (2014). Anxiety-like effects of meta-chlorophenylpiperazine in paradoxically sleep-deprived mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 49, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.11.007>
- Pooler, A. M., Guez, D. H., Benedictus, R., & Wurtman, R. J. (2005). Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated pheochromocytoma cells. *Neuroscience*, 134(1), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.050>
- Post, A. M., Wulsch, T., Popp, S., Painsipp, E., Wetzstein, H., Kittel-Schneider, S., ... Reif, A. (2011). The COGITAT holeboard system as a valuable tool to assess learning, memory and activity in mice. *Behavioural Brain Research*, 220(1), 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.054>
- Price, G. D., Robertson, S. J., & Edwards, F. A. (2003). Long-term potentiation of glutamatergic synaptic transmission induced by activation of presynaptic P2Y receptors in the rat medial habenula nucleus. *The European Journal of Neuroscience*, 17(4), 844–850. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02501.x>
- Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology*, 463(1–3), 3–33. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01272-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01272-X)
- Qin, H., Fu, L., Hu, B., Liao, X., Lu, J., He, W., ... Chen, X. (2018). A Visual-Cue-Dependent Memory Circuit for Place Navigation. *Neuron*, 99(1), 47-55.e4. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.021>
- Ramesh, V., Nair, D., Zhang, S. X. L., Hakim, F., Kaushal, N., Kayali, F., ... Gozal, D. (2012). Disrupted sleep without sleep curtailment induces sleepiness and cognitive dysfunction via the tumor necrosis factor- $\alpha$  pathway. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 1–15. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-91>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Ravassard, P., Pachoud, B., Comte, J.-C., Mejia-Perez, C., Scoté-Blachon, C., Gay, N., ... Salin, P. A. (2009). Paradoxical (REM) sleep deprivation causes a large and rapidly reversible decrease in long-term potentiation, synaptic transmission, glutamate receptor protein levels, and ERK/MAPK activation in the dorsal hippocampus. *Sleep*, 32(2), 227–240. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.227>
- Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M., & Winter, J. B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*, 221(4606), 182 LP – 184. <https://doi.org/10.1126/science.6857280>
- Rechtschaffen, Allan, Bergmann, B. M., Gilliland, M. A., & Bauer, K. (1999). Effects of Method, Duration, and Sleep Stage on Rebounds from Sleep Deprivation in

- the Rat. *Sleep*, 22(1), 11–31. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.1.11>
- Rendeiro, C., Spencer, J. P. E., Vauzour, D., Butler, L. T., Ellis, J. A., & Williams, C. M. (2009). The impact of flavonoids on spatial memory in rodents: From behaviour to underlying hippocampal mechanisms. *Genes and Nutrition*, 4(4), 251–270. <https://doi.org/10.1007/s12263-009-0137-2>
- Reul, J. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505–2511. <https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505>
- Reynolds, A. C., Dorrian, J., Liu, P. Y., Van Dongen, H. P. A., Wittert, G. A., Harmer, L. J., & Banks, S. (2012). Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PloS One*, 7(7), e41218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041218>
- Ribeiro, M., Brigas, H. C., Temido-Ferreira, M., Pousinha, P. A., Regen, T., Santa, C., ... Ribot, J. C. (2019). Meningeal  $\gamma\delta$  T cell-derived IL-17 controls synaptic plasticity and short-term memory. *Science Immunology*, 4(40). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay5199>
- Ribeiro, S., Goyal, V., Mello, C., & Pavlides, C. (1999). Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience. *Learning & Memory*, 6, ss. 500–508. US: Cold Spring Harbor Laboratory Press. <https://doi.org/10.1101/lm.6.5.500>
- Ribeiro, S., Mello, C. V., Velho, T., Gardner, T. J., Jarvis, E. D., & Pavlides, C. (2002). Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 22(24), 10914–10923. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-24-10914.2002>
- Richwine, A. F., Sparkman, N. L., Dilger, R. N., Buchanan, J. B., & Johnson, R. W. (2009). Cognitive deficits in interleukin-10-deficient mice after peripheral injection of lipopolysaccharide. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(6), 794–802. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.020>
- Rijkers, K., Majoie, H. J., Hoogland, G., Kenis, G., De Baets, M., & Vles, J. S. (2009). The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: A critical review. *Experimental Neurology*, 216(2), 258–271. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2008.12.014>
- Roche, K. W., O'Brien, R. J., Mammen, A. L., Bernhardt, J., & Huganir, R. L. (1996). Characterization of Multiple Phosphorylation Sites on the AMPA Receptor GluR1 Subunit. *Neuron*, 16(6), 1179–1188. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80144-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80144-0)
- Rod, N. H., Kumari, M., Lange, T., Kivimäki, M., Shipley, M., & Ferrie, J. (2014). The joint effect of sleep duration and disturbed sleep on cause-specific mortality: Results from the Whitehall II cohort study. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091965>
- Roediger, B., Kyle, R., Tay, S. S., Mitchell, A. J., Bolton, H. A., Guy, T. V., ... Weninger, W. (2015). IL-2 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function during pulmonary inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6), 1653-1663.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.043>
- Roosendaal, B., Okuda, S., Van Der Zee, E. A., & McGaugh, J. L. (2006). Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America*, 103(17), 6741–6746.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0601874103>
- Rosenzweig, E. S., & Barnes, C. A. (2003). Impact of aging on hippocampal function: Plasticity, network dynamics, and cognition. *Progress in Neurobiology*, 69, ss. 143–179. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00126-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00126-0)
- Ross, F. M., Allan, S. M., Rothwell, N. J., & Verkhratsky, A. (2003). A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. *Journal of Neuroimmunology*, 144(1–2), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.08.030>
- Rothwell, N. J., Luheshi, G., & Toulmond, S. (1996). Cytokines and their receptors in the central nervous system: Physiology, pharmacology, and pathology. *Pharmacology & Therapeutics*, 69(2), 85–95. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(95\)02033-0](https://doi.org/10.1016/0163-7258(95)02033-0)
- Ruiz, F. S., Andersen, M. L., Martins, R. C. S., Zager, A., Lopes, J. D., & Tufik, S. (2012). Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immunity*, 18(1), 44–54. <https://doi.org/10.1177/1753425910385962>
- Sahin, C., Albayrak, O., Akdeniz, T. F., Akbulut, Z., Yanikkaya Demirel, G., & Aricioglu, F. (2016). Agmatine Reverses Sub-chronic Stress induced Nod-like Receptor Protein 3 (NLRP3) Activation and Cytokine Response in Rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 119(4), 367–375. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12604>
- Sakai, K., Crochet, S., & Onoe, H. (2001). Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep. *Archives Italiennes de Biologie*, 139(1–2), 93–107. <https://doi.org/10.4449/aib.v139i1.207>
- Sakamoto, T., Cansev, M., & Wurtman, R. J. (2007). Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. *Brain Research*, 1182, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.08.089>
- Saleh, K. M. M., & Al-Zghoul, M. B. (2019). Effect of acute heat stress on the mRNA levels of cytokines in broiler chickens subjected to embryonic thermal manipulation. *Animals*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/ani9080499>
- Salehi, B., Cordero, M. I., & Sandi, C. (2010). Learning under stress: The inverted-U-shape function revisited. *Learning and Memory*, 17(10), 522–530. <https://doi.org/10.1101/lm.1914110>
- Sanchez-Molina, P., Almolda, B., Giménez-Llort, L., González, B., & Castellano, B. (2022). Chronic IL-10 overproduction precedes the age-related disruption of microglia-neuron dialogue resulting in impaired hippocampal neurogenesis and spatial memory. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2021.12.026>
- Saper, C. B., & Breder, C. D. (1992). Chapter 28 - Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile response. İçinde D. F. Swaab, M. A. Hofman, M. Mirmiran, R. Ravid, & F. W. B. T.-P. in B. R. Van Leeuwen (Ed.), *The Human Hypothalamus in Health and Disease* (C. 93, ss. 419–429). Elsevier. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64587-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64587-2)
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*, 24(12), 726–731. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)02002-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)02002-6)
- Saper, C. B., Fuller, P., Pedersen, N., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep State

- Switching Clifford. *Neuron*, 68(6), 1023–1042.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032>. Sleep
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257–1263.  
<https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 10(9), 2897–2902. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990>
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learning and Memory*, 7, ss. 73–84.  
<https://doi.org/10.1101/lm.7.2.73>
- Sasaki, K., Suzuki, M., Mieda, M., Tsujino, N., Roth, B., & Sakurai, T. (2011). Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness states in mice. *PLoS ONE*, 6(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020360>
- Scammell, T. E., Arrigoni, E., & Lipton, J. O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*, 93, ss. 747–765. Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994? İçinde *Memory systems 1994*. (ss. 1–38). Cambridge, MA, US: The MIT Press.
- Schönfeld, P., Ackermann, K., & Schwabe, L. (2014). Remembering under stress: Different roles of autonomic arousal and glucocorticoids in memory retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, 39(1), 249–256.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.09.020>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(1), 103–113. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.103>
- Seibenhener, M., & Wooten, M. C. (2015). Use of the Open Field Maze to Measure Locomotor and Anxiety-like Behavior in Mice. *JoVE*, (96), e52434.  
<https://doi.org/doi:10.3791/52434>
- Shors, T. J. (2001). Acute stress rapidly and persistently enhances memory formation in the male rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 75(1), 10–29.  
<https://doi.org/10.1006/nlme.1999.3956>
- Shors, T. J., Gallegos, R. A., & Breindl, A. (1997). Transient and persistent consequences of acute stress on long-term potentiation (LTP), synaptic efficacy, theta rhythms and bursts in area CA1 of the hippocampus. *Synapse (New York, N.Y.)*, 26(3), 209–217. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199707\)26:3<209::AID-SYN2>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199707)26:3<209::AID-SYN2>3.0.CO;2-B)
- Siddique, S., Tamilselvan, T., Vishnupriya, M., & Balamurugan, E. (2018). Evaluation of neurotransmitter alterations in four distinct brain regions after rapid eye movement sleep deprivation (REMSD) induced mania-like behaviour in swiss albino mice. *Neurochemical Research*, 43(6), 1171–1181.  
<https://doi.org/10.1007/s11064-018-2533-8>
- Silva, R. H., Kameda, S. R., Carvalho, R. C., Takatsu-Coleman, A. L., Niigaki, S. T., Abílio, V. C., ... Frussa-Filho, R. (2004a). Anxiogenic effect of sleep deprivation in the elevated plus-maze test in mice. *Psychopharmacology*, 176(2), 115–122.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-004-1873-z>
- Simard, M., Arcuino, G., Takano, T., Liu, Q. S., & Nedergaard, M. (2003). Signaling

- at the gliovascular interface. *Journal of Neuroscience*, 23(27), 9254–9262. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-27-09254.2003>
- Smith, C., & Rose, G. M. (1996). Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Physiology & Behavior*, 59(1), 93–97. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)02054-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02054-3)
- Smith, Carlyle, & Butler, S. (1982). Paradoxical sleep at selective times following training is necessary for learning. *Physiology and Behavior*, 29(3), 469–473. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(82\)90268-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(82)90268-2)
- Smith, Carlyle, Lowe, D., & Smith, M. J. (1977). Increases in paradoxical and slow sleep during the acquisition of an appetitive task in rats. *Physiological Psychology*, 5(3), 364–372. <https://doi.org/10.3758/BF03335346>
- Smith, Carlyle, & Rose, G. M. (2000). Evaluating the relationship between REM and memory consolidation: A need for scholarship and hypothesis testing. *Behavioral and Brain Sciences*, 23(6), 1007–1008. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00224035>
- Smith, Carlyle, & Wong, P. T. (1991). Paradoxical sleep increases predict successful learning in a complex operant task. *Behavioral Neuroscience*, C. 105, ss. 282–288. US: American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.2.282>
- Smith, Carlyle, Young, J., & Young, W. (1980). Prolonged increases in paradoxical sleep during and after avoidance-task acquisition. *Sleep*, 3(1), 67–81. <https://doi.org/10.1093/sleep/3.1.67>
- Song, C., Phillips, A. G., & Leonard, B. (2003). Interleukin 1 beta enhances conditioned fear memory in rats: Possible involvement of glucocorticoids. *European Journal of Neuroscience*, 18(7), 1739–1743. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02886.x>
- Sonoda, T., & Tatibana, M. (1978). Metabolic fate of pyrimidines and purines in dietary nucleic acids ingested by mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis*, 521(1), 55–66. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0005-2787\(78\)90248-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0005-2787(78)90248-4)
- Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F. X., & Paula-Barbosa, M. M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*, 97(2), 253–266. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00050-6)
- Späth-Schwalbe, E., Hansen, K., Schmidt, F., Schrezenmeier, H., Marshall, L., Burger, K., ... Born, J. (1998). Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(5), 1573–1579. <https://doi.org/10.1210/jc.83.5.1573>
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13515–13522. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13515>
- Stickgold, R. (2002). EMDR: A putative neurobiological mechanism of action. *Journal of Clinical Psychology*, C. 58, ss. 61–75. <https://doi.org/10.1002/jclp.1129>
- Stickgold, R., & Walker, M. P. (2007). Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Medicine*, 8(4), 331–343.



- <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.03.011>
- Streck, E. L., Scaini, G., Jeremias, G. C., Rezin, G. T., Gonçalves, C. L., Ferreira, G. K., ... Quevedo, J. (2015). Effects of Mood Stabilizers on Brain Energy Metabolism in Mice Submitted to an Animal Model of Mania Induced by Paradoxical Sleep Deprivation. *Neurochemical Research*, 40(6), 1144–1152. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1575-4>
- Suचेcki, D., Tiba, P. A., & Tufik, S. (2002). Hormonal and behavioural responses of paradoxical sleep-deprived rats to the elevated plus maze. *Journal of Neuroendocrinology*, 14(7), 549–554. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2002.00812.x>
- Suचेcki, D., Lobo, L. L., Hipólido, D. C., & Tufik, S. (1998). Increased ACTH and corticosterone secretion induced by different methods of paradoxical sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, 7(4), 276–281. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1998.00122.x>
- Suचेcki, D., & Tufik, S. (2000). Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiology and Behavior*, 68(3), 309–316. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00181-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00181-X)
- Suचेcki, Deborah, Tiba, P. A., & Tufik, S. (2002a). Paradoxical sleep deprivation facilitates subsequent corticosterone response to a mild stressor in rats. *Neuroscience Letters*, 320(1–2), 45–48. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00024-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00024-1)
- Tadavarty, R., Rajput, P. S., Wong, J. M., Kumar, U., & Sastry, B. R. (2011). Sleep-deprivation induces changes in GABA<sub>B</sub> and mglu receptor expression and has consequences for synaptic long-term depression. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024933>
- Tai, F., Wang, C., Deng, X., Li, R., Guo, Z., Quan, H., & Li, S. (2020). Treadmill exercise ameliorates chronic REM sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and cognitive impairment in C57BL/6J mice. *Brain Research Bulletin*, 164(February), 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.08.025>
- Takemiya, T., Fumizawa, K., Yamagata, K., Iwakura, Y., & Kawakami, M. (2017). Brain interleukin-1 facilitates learning of a water maze spatial memory task in Young Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11(October), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00202>
- Talamini, L. M., Nieuwenhuis, I. L. C., Takashima, A., & Jensen, O. (2008). Sleep directly following learning benefits consolidation of spatial associative memory. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 15(4), 233–237. <https://doi.org/10.1101/lm.771608>
- Tanaka, J., Fujita, H., Matsuda, S., Toku, K., Sakanaka, M., & Maeda, N. (1997). Glucocorticoid- and mineralocorticoid receptors in microglial cells: The two receptors mediate differential effects of corticosteroids. *Glia*, 20(1), 23–37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1136\(199705\)20:1<23::AID-GLIA3>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(199705)20:1<23::AID-GLIA3>3.0.CO;2-6)
- Taraz, M., Khatami, M. R., Hajiseyedjavadi, M., Farrokhian, A., Amini, M., Khalili, H., ... Dashti-Khavidaki, S. (2013). Association between antiinflammatory cytokine, IL-10, and sleep quality in patients on maintenance hemodialysis. *Hemodialysis International*, 17(3), 382–390. <https://doi.org/10.1111/hdi.12035>
- Tarokh, L., Saletin, J. M., & Carskadon, M. A. (2016). Sleep in adolescence: Physiology, cognition and mental health. *Neuroscience and Biobehavioral*

- Reviews*, 70, 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.008>
- Tartar, J. L., Ward, C. P., Cordeira, J. W., Legare, S. L., Blanchette, A. J., McCarley, R. W., & Strecker, R. E. (2009). Experimental sleep fragmentation and sleep deprivation in rats increases exploration in an open field test of anxiety while increasing plasma corticosterone levels. *Behavioural Brain Research*, 197(2), 450–453. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.08.035>
- Teather, L. A., & Wurtman, R. J. (2006). Chronic administration of UMP ameliorates the impairment of hippocampal-dependent memory in impoverished rats. *The Journal of Nutrition*, 136(11), 2834–2837. <https://doi.org/10.1093/jn/136.11.2834>
- Tfilin, M., & Turgeman, G. (2019). Interleukine-17 Administration Modulates Adult Hippocampal Neurogenesis and Improves Spatial Learning in Mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, 69(2), 254–263. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01354-4>
- Thomas, R. M., Hotsenpiller, G., & Peterson, D. A. (2007). Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *Journal of Neuroscience*, 27(11), 2734–2743. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3849-06.2007>
- Tian, A., Ma, H., Zhang, R., Tan, W., Wang, X., Wu, B., ... Wan, C. (2015). Interleukin17A promotes postoperative cognitive dysfunction by triggering  $\beta$ -amyloid accumulation via the transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ )/Smad signaling pathway. *PLoS ONE*, 10(10), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141596>
- Tobler, I., Deboer, T., & Fischer, M. (1997). Sleep and sleep regulation in normal and prion protein-deficient mice. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(5), 1869–1879. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-05-01869.1997>
- Tochikubo, O., Ikeda, A., Miyajima, E., & Ishii, M. (1996). Effects of Insufficient Sleep on Blood Pressure Monitored by a New Multibiomedical Recorder. *Hypertension*, 27(6), 1318–1324. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.27.6.1318>
- Togei, S. M., Carneiro, G., Ribeiro Filho, F. F., Zanella, M. T., Santos-Silva, R., Taddei, J. A., ... Tufik, S. (2012). Consequences of Obstructive Sleep Apnea on Metabolic Profile: A Population-Based Survey. *Obesity*, 21(4), 847–851. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.146>
- Traut, T. W. (1994). Physiological concentrations of purines and pyrimidines. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 140(1), 1–22. <https://doi.org/10.1007/BF00928361>
- Tuan, L.-H., & Lee, L.-J. (2019). Microglia-mediated synaptic pruning is impaired in sleep-deprived adolescent mice. *Neurobiology of Disease*, 130, 104517. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104517>
- Tufik, S., Troncone, L. R., Braz, S., Silva-Filho, A. R., & Neumann, B. G. (1987). Does REM sleep deprivation induce subsensitivity of presynaptic dopamine or postsynaptic acetylcholine receptors in the rat brain? *European Journal of Pharmacology*, 140(2), 215–219. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90808-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90808-9)
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there. *American Psychologist*, 40, 385–398.
- Turan, I., Sayan Ozacmak, H., Ozacmak, V. H., Ergenc, M., & Bayraktaroğlu, T. (2021). The effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (exenatide) on

- memory impairment, and anxiety- and depression-like behavior induced by REM sleep deprivation. *Brain Research Bulletin*, 174(June), 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.06.011>
- Tynan, R. J., Naicker, S., Hinwood, M., Nalivaiko, E., Buller, K. M., Pow, D. V., ... Walker, F. R. (2010). Chronic stress alters the density and morphology of microglia in a subset of stress-responsive brain regions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(7), 1058–1068. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2010.02.001>
- Ulus, I. H., Wurtman, R. J., Mauron, C., & Blusztajn, J. K. (1989). Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum. *Brain Research*, 484(1–2), 217–227. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90364-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90364-8)
- Uppugunduri, S., & Gautam, C. (2004). Effects of uridine, isomatitol and 4-thiouridine on in vitro cell adhesion and in vivo effects of 4-thiouridine in a lung inflammation model. *International Immunopharmacology*, 4(9), 1241–1248. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.04.016>
- Urushitani, M., Sik, A., Sakurai, T., Nukina, N., Takahashi, R., & Julien, J.-P. (2006). Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Neuroscience*, 9(1), 108–118. <https://doi.org/10.1038/nn1603>
- Uschakov, A., Gong, H., McGinty, D., & Szymusiak, R. (2007). Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience*, 150(1), 104–120. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.05.055>
- Vaher, P. R., Luine, V. N., Gould, E., & McEwen, B. S. (1994). Effects of adrenalectomy on spatial memory performance and dentate gyrus morphology. *Brain Research*, 656(1), 71–78. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91367-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91367-6)
- Valle, F. P. (1970). Effects of strain, sex, and illumination on open-field behavior of rats. *The American Journal of Psychology*, 83(1), 103–111.
- Valvassori, S. S., Resende, W. R., Dal-Pont, G., Sangaletti-Pereira, H., Gava, F. F., Peterle, B. R., ... Quevedo, J. (2017). Lithium ameliorates sleep deprivation-induced mania-like behavior, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis alterations, oxidative stress and elevations of cytokine concentrations in the brain and serum of mice. *Bipolar Disorders*, 19(4), 246–258. <https://doi.org/10.1111/bdi.12503>
- van Groeningen, C. J., Peters, G. J., Nadal, J. C., Laurensse, E., & Pinedo, H. M. (1991). Clinical and pharmacologic study of orally administered uridine. *Journal of the National Cancer Institute*, 83(6), 437–441. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.6.437>
- van Hulzen, Z. J., & Coenen, A. M. (1981). Paradoxical sleep deprivation and locomotor activity in rats. *Physiology & Behavior*, 27(4), 741–744. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(81\)90250-x](https://doi.org/10.1016/0031-9384(81)90250-x)
- van Leeuwen, W. M. A., Lehto, M., Karisola, P., Lindholm, H., Luukkonen, R., Sallinen, M., ... Alenius, H. (2009). Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS ONE*, 4(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004589>
- Vaseghi, S., Arjmandi-Rad, S., Kholghi, G., & Nasehi, M. (2021). Inconsistent effects of sleep deprivation on memory function. *EXCLI Journal*, 20, 1011–1027.

- <https://doi.org/10.17179/excli2021-3764>
- Venancio, D. P., & Suchecki, D. (2015). Prolonged REM sleep restriction induces metabolic syndrome-related changes: Mediation by pro-inflammatory cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, 47(December), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.12.002>
- Venner, A., Anaclet, C., Broadhurst, R. Y., Saper, C. B., & Patrick, M. (2017). *the Ventral Lateral Hypothalamus*. 26(16), 2137–2143. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.05.078.A>
- Vitkovic, L., Bockaert, J., & Jacque, C. (2000). “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *Journal of Neurochemistry*, 74(2), 457–471. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740457.x>
- Voderholzer, U., Fiebich, B. L., Dersch, R., Feige, B., Piosczyk, H., Kopasz, M., ... Lieb, K. (2012). Effects of sleep deprivation on nocturnal cytokine concentrations in depressed patients and healthy control subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(3), 354–366. Tarihide adresinden erişildi <http://neuro.psychiatryonline.org/data/Journals/NP/24991/354.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012610562>
- Vogel, S., & Schwabe, L. (2016). Learning and memory under stress: implications for the classroom. *npj Science of Learning*, 1(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/npjscilearn.2016.11>
- Vollert, C., Zagaar, M., Hovatta, I., Taneja, M., Vu, A., Dao, A., ... Salim, S. (2011). Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: Potential role of oxidative stress mechanisms. *Behavioural Brain Research*, 224(2), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.010>
- Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*, 1(2), 848–858. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116>
- Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2014). Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR Journal*, 55(2), 310–332. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilu013>
- Vujovic, N., Gooley, J. J., Zhou, T. C., & Saper, C. B. (2015). Projections from the subparaventricular zone define four channels of output from the circadian timing system. *Journal of Comparative Neurology*, 523(18), 2714–2737. <https://doi.org/10.1002/cne.23812>
- Wachholz, S., Knorr, A., Mengert, L., Plümper, J., Sommer, R., Juckel, G., & Friebe, A. (2017). Interleukin-4 is a participant in the regulation of depressive-like behavior. *Behavioural Brain Research*, 326, 165–172. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2017.03.020>
- Wadhwa, M., Sahu, S., Kumari, P., Kauser, H., Ray, K., & Panjwani, U. (2015). Caffeine and modafinil given during 48h sleep deprivation modulate object recognition memory and synaptic proteins in the hippocampus of the rat. *Behavioural Brain Research*, C. 294, ss. 95–101. Panjwani, U.: Applied Physiology Division, Defence Institute of Physiology and Allied Sciences (DIPAS), Defence Research and Development Organization (DRDO), Lucknow Road, Timarpur, Delhi, India, 110 054, [neurophysiolab.dipas@gmail.com](mailto:neurophysiolab.dipas@gmail.com): Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.08.002>
- Wadhwa, Meetu, Chauhan, G., Roy, K., Sahu, S., Deep, S., Jain, V., ... Panjwani, U. (2018). Caffeine and modafinil ameliorate the neuroinflammation and anxious

- behavior in rats during sleep deprivation by inhibiting the microglia activation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12(February), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00049>
- Wadhwa, Meetu, Kumari, P., Chauhan, G., Roy, K., Alam, S., Kishore, K., ... Panjwani, U. (2017). Sleep deprivation induces spatial memory impairment by altered hippocampus neuroinflammatory responses and glial cells activation in rats. *Journal of Neuroimmunology*, 312, 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.09.003>
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322–328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616–620. <https://doi.org/10.1038/nature01930>
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44, ss. 121–133. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.031>
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annual Review of Psychology*, 57, 139–166. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070307>
- Walsh, R. N., & Cummins, R. A. (1976). The open-field test: A critical review. *Psychological Bulletin*, 83(3), 482–504. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.83.3.482>
- Wang, G.-P., Huang, L.-Q., Wu, H.-J., Zhang, L., You, Z.-D., & Zhao, Z.-X. (2009). Calcineurin contributes to spatial memory impairment induced by rapid eye movement sleep deprivation. *Neuroreport*, 20(13), 1172–1176. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832f0772>
- Wang, L., Albrecht, M. A., & Wurtman, R. J. (2007). Dietary supplementation with uridine-5'-monophosphate (UMP), a membrane phosphatide precursor, increases acetylcholine level and release in striatum of aged rat. *Brain Research*, 1133(1), 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.048>
- Wang, W., Yang, L., Liu, T., Wang, J., Wen, A., & Ding, Y. (2020). Ellagic acid protects mice against sleep deprivation-induced memory impairment and anxiety by inhibiting TLR4 and activating Nrf2. *Aging*, 12(11), 10457–10472. <https://doi.org/10.18632/aging.103270>
- Wang, X., Wang, Z., Cao, J., Dong, Y., & Chen, Y. (2021). Melatonin ameliorates anxiety-like behaviors induced by sleep deprivation in mice: Role of oxidative stress, neuroinflammation, autophagy and apoptosis. *Brain Research Bulletin*, 174(June), 161–172. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.06.010>
- Watson, N. V., & Breedlove, S. M. (2012). The mind's machine: Foundations of brain and behavior. İçinde *The mind's machine: Foundations of brain and behavior*. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates.
- Weaver, J. D., Huang, M. H., Albert, M., Harris, T., Rowe, J. W., & Seeman, T. E. (2002). Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology*, 59(3), 371–378. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.3.371>
- Weiss, G. B. (1995). Metabolism and actions of cdpcholine as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sciences*, 56(9), 637–

660. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)00427-T](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)00427-T)
- Wenk, G. L. (1998). Assessment of Spatial Memory Using the T Maze. *Current Protocols in Neuroscience*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0805bs04>
- Wetzel, W., Wagner, T., & Balschun, D. (2003). REM sleep enhancement induced by different procedures improves memory retention in rats. *European Journal of Neuroscience*, 18(9), 2611–2617. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02890.x>
- Wiegert, O., Joëls, M., & Krugers, H. (2006). Timing is essential for rapid effects of corticosterone on synaptic potentiation in the mouse hippocampus. *Learning and Memory*, 13(2), 110–113. <https://doi.org/10.1101/lm.87706>
- Wisor, J. P., Schmidt, M. A., & Clegern, W. C. (2011). Evidence for neuroinflammatory and microglial changes in the cerebral response to sleep loss. *Sleep*, 34(3), 261–272. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.3.261>
- Wohleb, E. S., Hanke, M. L., Corona, A. W., Powell, N. D., Stiner, L. M., Bailey, M. T., ... Sheridan, J. F. (2011).  $\beta$ -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *Journal of Neuroscience*, 31(17), 6277–6288. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0450-11.2011>
- Woodburn, S. C., Bollinger, J. L., & Wohleb, E. S. (2021). The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>
- Worthen, R. J., Garzon Zighelboim, S. S., Torres Jaramillo, C. S., & Beurel, E. (2020). Anti-inflammatory IL-10 administration rescues depression-associated learning and memory deficits in mice. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01922-1>
- Wu, H., Zhao, Z., Stone, W. S., Huang, L., Zhuang, J., He, B., ... Li, Y. (2008). Effects of sleep restriction periods on serum cortisol levels in healthy men. *Brain Research Bulletin*, 77(5), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.07.013>
- Wurtman, R. J., Regan, M., Ulus, I., & Yu, L. (2000). Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochemical Pharmacology*, 60(7), 989–992. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(00\)00436-6](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(00)00436-6)
- Wurtman, Richard J., Ulus, I. H., Cansev, M., Watkins, C. J., Wang, L., & Marzloff, G. (2006). Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Research*, 1088(1), 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.03.019>
- Xiao, K., Luo, Y., Liang, X., Tang, J., Wang, J., Xiao, Q., ... Tang, Y. (2021). Beneficial effects of running exercise on hippocampal microglia and neuroinflammation in chronic unpredictable stress-induced depression model rats. *Translational Psychiatry*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01571-9>
- Yamamoto, T., Koyama, H., Kurajoh, M., Shoji, T., Tsutsumi, Z., & Moriwaki, Y. (2011). Biochemistry of uridine in plasma. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 412(19–20), 1712–1724. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.06.006>
- Yang, C.-K., Tsai, H.-D., Wu, C.-H., & Cho, C.-L. (2019). The role of glucocorticoids in ovarian development of sleep deprived rats. *Taiwanese Journal of Obstetrics*

- and *Gynecology*, 58(1), 122–127.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.11.023>
- Yang, J., Kou, J., Lalonde, R., & Fukuchi, K. ichiro. (2017). Intracranial IL-17A overexpression decreases cerebral amyloid angiopathy by upregulation of ABCA1 in an animal model of Alzheimer’s disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 65, 262–273. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.05.012>
- Yaoita, F., Namura, K., Shibata, K., Sugawara, S., Tsuchiya, M., Tadano, T., & Tan-No, K. (2020). Involvement of the hippocampal alpha2a-adrenoceptors in anxiety-related behaviors elicited by intermittent rem sleep deprivation-induced stress in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 43(8), 1226–1234. <https://doi.org/10.1248/BPB.B20-00255>
- Ye, S. M., & Johnson, R. W. (2001). Regulation of interleukin-6 gene expression in brain of aged mice by nuclear factor κB. *Journal of Neuroimmunology*, 117(1–2), 87–96. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(01\)00316-2](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(01)00316-2)
- Yehuda, S., Sredni, B., Carasso, R. L., & Kenigsbuch-Sredni, D. (2009). REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 29(7), 393–398. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0080>
- Yin, M., Chen, Y., Zheng, H., Pu, T., Marshall, C., Wu, T., & Xiao, M. (2017). Assessment of mouse cognitive and anxiety-like behaviors and hippocampal inflammation following a repeated and intermittent paradoxical sleep deprivation procedure. *Behavioural Brain Research*, 321, 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.034>
- Yirmiya, R., & Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 181–213. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.015>
- You, Z., Luo, C., Zhang, W., Chen, Y., He, J., Zhao, Q., ... Wu, Y. (2011). Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat’s brain and spleen exposed to chronic mild stress: Involvement in depression. *Behavioural Brain Research*, 225(1), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.006>
- Young, J. W., Henry, B. L., & Geyer, M. A. (2011). Predictive animal models of mania: Hits, misses and future directions. *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1263–1284. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01318.x>
- Youngblood, B. D., Zhou, J., Smagin, G. N., Ryan, D. H., & Harris, R. B. (1997). Sleep deprivation by the “flower pot” technique and spatial reference memory. *Physiology & Behavior*, 61(2), 249–256. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)00363-0](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)00363-0)
- Zhang, M., Han, X., Bao, J., Yang, J., Shi, S. Q., Garfield, R. E., & Liu, H. (2018). Choline Supplementation During Pregnancy Protects Against Gestational Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses. *Reproductive Sciences*, 25(1), 74–85. <https://doi.org/10.1177/1933719117702247>
- Zhang, Y.-W., Li, X.-Q., Tan, W.-F., Fang, B., & Ma, H. (2020). Postoperative 24-h Acute Sleep Deprivation Improves Learning and Memory Through Inhibition of Tau Phosphorylation in the Hippocampal Neurons of Splenectomized Rats. *Nature and Science of Sleep*, 12, 603–613. <https://doi.org/10.2147/NSS.S254449>
- Zhang, Y., Guo, S., Xie, C., & Fang, J. (2020). Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. *BioMed Research International*, 2020, 7091718. <https://doi.org/10.1155/2020/7091718>

- Zhang, Y. W., Li, X. Q., Tan, W. F., Fang, B., & Ma, H. (2020). Postoperative 24-h acute sleep deprivation improves learning and memory through inhibition of tau phosphorylation in the hippocampal neurons of splenectomized rats. *Nature and Science of Sleep*, 12, 603–613. <https://doi.org/10.2147/NSS.S254449>
- Zhao, J., Bi, W., Xiao, S., Lan, X., Cheng, X., Zhang, J., ... Zhu, L. (2019). Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Scientific Reports*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8>
- Zhao, X., Wang, H., Sun, G., Zhang, J., Edwards, N. J., & Aronowski, J. (2015). Neuronal interleukin-4 as a modulator of microglial pathways and ischemic brain damage. *Journal of Neuroscience*, 35(32), 11281–11291. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1685-15.2015>
- Zhao, Z., Huang, L., Wu, H., Li, Y., Zhang, L., Yin, Y., ... Zhao, Z. (2010). Neuropeptide S mitigates spatial memory impairment induced by rapid eye movement sleep deprivation in rats. *Neuroreport*, 21(9), 623–628. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328339b5f9>
- Zheng, W. V., Li, Y., Cheng, X., Xu, Y., Zhou, T., Li, D., ... Chen, Z. (2021). Uridine alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by regulating the activity of liver-related cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, (August), 1–15. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17131>
- Zielinski, M. R., Davis, J. M., Fadel, J. R., & Youngstedt, S. D. (2013). Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise training on anxiety, spatial memory, and associated neurobiological measures in mice. *Behavioural Brain Research*, 250, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.038>
- Zielinski, M. R., Kim, Y., Karpova, S. A., McCarley, R. W., Strecker, R. E., & Gerashchenko, D. (2014). Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. *Neuroscience Letters*, 580, 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.043>
- Zoladz, P. R., Clark, B., Warnecke, A., Smith, L., Tabar, J., & Talbot, J. N. (2011). Pre-learning stress differentially affects long-term memory for emotional words, depending on temporal proximity to the learning experience. *Physiology and Behavior*, 103(5), 467–476. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.01.016>



## 7. SİMGELER ve KISALTMALAR

AMPA: Amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol  
ARAS: Assendan retiküler aktive edici sistem  
Ca<sup>2+</sup>: Kalsiyum  
CaMKII: Kalsiyum kalmodulin bağımlı kinaz II  
CaMP: siklik adenosin monofosfat  
CREB: Siklik adenosin monofosfat yanıt elemanı bağımlı protein  
DR: Dorsal rafe  
DMH: Dorsomedial çekirdek  
EEG: Elektroensefalografi  
EMG: Elektromiyografi  
EOG: Elektrookülografi  
GABA: Gaba amino bütirik asit  
JAK: Janus kinaz  
LC: Lokus seruleus  
LDT: Laterodorsal tegmental  
LTD: Uzun süreli depresyon  
LTP: Uzun süreli potansiyelizasyon  
MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz  
MÇP: Modifiye çoklu platform  
Mg<sup>2+</sup>: Magnezyum  
Na<sup>+</sup>: Sodyum  
NF-κB: Nükleer faktör kappa B  
NMDA: N-metil-D-aspartat  
NREM: non-REM  
PGO: Ponto-genikulo-okspital  
PKA: Protein kinaz A  
PPT: pedinkulopontin tegmental  
SCN: Suprakiazmatik çekirdek  
SLD: sublaterodorsal çekirdek  
SPZ: Subparaventriküler bölge  
STAT: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü  
TMN: Tuberomamillar çekirdek  
TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa  
REM: Hızlı göz hareketleri  
IL-1β: İnterlökin-1 beta  
IL-4: İnterlökin-4  
IL-6: İnterlökin-6  
IL-10: İnterlökin-10  
IL-17A: İnterlökin-17A  
VLPO: Ventrolateral preoptik çekirdek  
vPAG: Ventral periakuaduktal gri madde

## 8. EKLER

T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/42  
Konu: Araştırma Projeniz

03.04.2019

Sayın Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ

Yürütücüsü olduğunuz “*REM Uyku Yoksunluğu Oluşturulan Sıçanlarda Üridin Tedavisinin İnflamatuvar Mediatörler Üzerine Etkisi*” isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 03.04.2019 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Kaşım ÖZLÜK  
HADYEK Başkanı

T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	REM Uyku Yoksunluğu Oluşturulan Sığırlarda Uridin Tedavisinin İnflamatuar Mediatorler Üzerine Etkisi
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ BUÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Araş. Gör. Büşra ÖCALAN Dr. Ayşen ÇAKIR
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Büşra ÖCALAN'ın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Temmuz 2019 – Temmuz 2020
KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI		180 Adet Erkek Sığır

<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarih</b>
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	07.03.2019

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No : 2019 - 04 / 01</b>	<b>Tarih : 03.04.2019</b>
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliğiyle çoğunluğu ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması</li> <li>2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliğinde kurulumuzdan onay alınması,</li> <li>3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi,</li> <li>4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması,</li> <li>5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi</li> </ol>	

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

**ÜYELER**

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK Başkan	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAK Başkan Yardımcısı	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp - Anatomi	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. M. Müfit KAHRAMAN Üye	Vet- Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Ayşe TOPAL Üye	Vet- Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Sibel TAŞ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Sema ÖZKAN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Makine Mühendisi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Taner GÜLER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ziraat Yüksek Mühendisi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

## 9. TEŞEKKÜR

Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimime başladığım ilk günden beri bıkmadan usanmadan bana yol gösteren, her zaman beni dinleyen ve destekleyen, akademik düzeni, iş ahlakı, naif kişiliği, bilgisi ve görgüsü ile örnek aldığım, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum danışmanım Prof. Dr. Nevzat KAHVECİ hocama; Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda eğitim hayatıma başlamama vesile olan, beni her zaman destekleyen ve hoşgörü ile yaklaşan, akademik bilgisine ve çalışma azmine hayran olduğum emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK hocama; üyesi olmaktan her zaman gurur duyduğum, bilgi, ilgi ve tecrübelerini benden eksik etmeyen ve her zaman yanımda olan Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Naciye İŞBİL, Prof. Dr. Tülin ALKAN, Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER ve Prof. Dr. Bülent GÖREN hocalarıma; tez çalışmamda bana destek olan, bilgisinden ve tecrübelerinden yararlandığım, her türlü desteğini benden esirgemeyen Farmakoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet CANSEV hocama; bilgisi ve desteği ile tez çalışmamın yürütülmesinde bana her zaman yardımcı olan, zarif kişiliği, güler yüzü ve akademik bilgisi ile her daim yanımda olan Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Güldal SÜYEN hocama; bilgisi ve tecrübeleri ile bana yardımcı olan Biyofizik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Engin SAĞDİLEK hocama; Fizyoloji Ana Bilim Dalı'na geldiğim ilk günden itibaren her daim yanımda olan, her zaman beni destekleyen ve motive eden, her türlü sorunumda yardıma koşan, birlikte çalışmaktan hep mutlu olduğum ve bana annelik ve ablalık yapan, yol gösteren çalışma arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Ayşen ÇAKIR'a; kahveleri ve neşeli kişiliği ile beni mutlu ve motive eden, başım her sıkıştığında yardıma koşan, iş arkadaşı olmaktan mutluluk duyduğum Araş. Gör. Süeda TUNÇAK'a; yardımlarını ve bilgilerini benden esirgemeyen, kendileri ile çalışmaktan hep keyif aldığım, her zaman yanımda olan çalışma arkadaşlarım Araş. Gör. Cansu KOÇ, Uzm. Dr. Birnur AYDIN, Sevda ŞEHZADE, Dr. Sevgi Ece KOÇ, Doç. Dr. Vahide Aslıhan DURAK'a; sorularına her zaman vakit ayıran, bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen Kimyager Sami AYDIN'a; tez çalışmalarımın yürütülmesinde bana yardım eden, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Sümeyye ÇİLİNGİR'e her zaman yanımda olan Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nın değerli çalışanlarına teşekkür ederim.

Başım her sıkıştığında koştüğüm, akademik kişiliği ile örnek aldığım, her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve hissettiğim, desteğini, sevgisini ve emeğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, kızı olmaktan gurur duyduğum babam Prof. Dr. Hasan Basri ÖCALAN'a; her düştüğümde beni kaldıran, beni sonsuz bir sabır ve sevgi ile saran, benden maddi ve manevi desteğini, emeğini, sevgisini esirgemeyen, varlığıma anlam katan annem Türkan ÖCALAN'a; beni sabırla dinleyen, benimle birlikte ağlayan, gülen, vakit geçirmekten hep keyif aldığım, hayatıma girdiği ilk andan itibaren ablası olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum kardeşim Elif Beyza ÖCALAN'a; bütün inişlerimde ve çıkışlarımda benimle birlikte olan, varlığını ve desteğini her zaman bana hissettiren, sevgisi, saygısı ve şefkati ile beni motive eden, hayatımda olduğu için şanslı hissettiğim eşim Gökhan ESMERCE'ye; bu süreçte desteğini benden esirgemeyen herkese teşekkür ederim.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimini Bursa Merinos İlköğretim okulunda tamamladıktan sonra lise öğrenimini 2008 yılında Bursa Malcılar Süper Lisesi'nde tamamladı. Takiben 2008 yılında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü'nde eğitimine başladı. Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü'ne 2010 yılında yatay geçiş yaptıktan sonra 2012 yılında bu bölümden mezun oldu. Aynı yıl Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı ve 2015 yılında yüksek lisans eğitimini tamamladı. Ardından, aynı yıl doktora eğitimine başladığı Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda 2016 yılında Araştırma Görevlisi olarak atandı. Halen bu görevine devam etmektedir.