T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Fizyoloji Anabilim Dalı

KRONİK YORGUNLUK VE AÇLIK OLUŞTURULAN RATLARDA DAVRANIŞ, ÖĞRENME VE HAFIZANIN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Zahide DEMİRBAŞ AKEREN

Danışman
Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

Yüksek Lisans Tezi

EYLÜL 2014
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Fizyoloji Anabilim Dalı

KRONİK YORGUNLUK VE AÇLIK OLUŞTURULAN RATLARDA DAVRANIŞ, ÖĞRENME VE HAFIZANIN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Zahide DEMİRBAŞ AKEREN

Danışman
Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TSY-2013-4325 nolu proje ile desteklenmiştir.

Eylül 2014
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Zahide DEMİRBAŞ AKEREN

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

Kronik Yorgunluk ve Açlık Oluşturulan Ratlarda Davranış, Öğrenme ve Hafızanın Araştırılması ”adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan	Danışman
Zahide DEMİRBAŞ AKEREN	**Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ**

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Asuman GÖLGELİ

Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ danışmanlığında **Zahide DEMİRBAŞ AKEREN** tarafından hazırlanan : "Kronik Yorgunluk ve Açlık Oluşturulan Ratlarda Davranış,Öğrenme, Hafıza ve Kas kuvvetinin Araştırılması " adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

İmza

Danışman : Prof. Dr. Asuman Gölgeli (Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Nazan Dolu (Fizyoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Nurhan Cücer (Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı)

ONAY :

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

……. /……../ ……..

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve eleştirileri ile katkıda bulunan çok kıymetli hocam ve tez yöneticim, Prof. Dr. Asuman Gölgeli ‘ye

Uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan Prof. Dr. Cem Süer, Prof. Dr. Sami Aydoğan, Prof. Dr. Nazan Dolu, Prof. Dr. Nurcan Dursun, Prof. Dr. Meral Aşçıoğlu, Prof. Dr. Bekir Çoksevim’e

Yüksek Lisans öğrencisi arkadaşım Kamile Yazgan’a, Anabilim Dalı Araştırma görevlisi, Yüksek Lisans ve Doktora Öğrencisi arkadaşlarıma,

Çalışmalarımda teknik yardımlarını esirgemeyen Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi personeline,

Çalışmanın gerçekleşmesi için maddi destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne (BAP) ,

Çalışmalarımda maddi ve manevi desteğinden dolayı hayatımın her aşamasında sonsuz sabır ve yardımlarını esirgemeyen her koşulda bana inanan öncelikle eşime ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

KRONIK YORGUNLUK VE AÇLIK OLUŞTURULAN RATLARDA DAVRANIŞ, ÖĞRENME VE HAFIZANIN ARAŞTIRILMASI

Zahide DEMİRBAŞ AKEREN
Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2014
Danışman: Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

ÖZET

Kronik yorgunluğun 6 ay ve daha uzun süre devam etmesi durumunda Kronik Yorgunluk Sendromu adını almaktadır. Çalışmada ağırlıkları 100-160 g arasında değişen 38 adet Wistar türü Albino dişi sıçan kullanıldı. Kontrol (n=8), yorgunluk (n=10), aç bırakılan (n=10), aç bırakılan ve kronik yorgunluk oluşturulan deney grubu (n=10) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Aç bırakılan deney grubuna yedi gün boyunca yem verilmeden sadece su verilmiştir. Deneye başlamadan önce tokluk, deney süresince ise açlık kan şekeri ve kilo takiplerine alındı. Kronik yorgunluk oluşturmak için sıçanlar 21 gün boyunca hergün (42 x 14 cm)'lik su dolu cam küvet içinde 15 dakika yüzmeye maruz bırakıldı. Kronik yorgunluk oluşturulan deney grubu ise 21 gün boyunca hergün onbeşer dakika yüzdürüldü. Açık alan test düzeneğinde deney hayvanlarının lokomotor aktiviteleri olarak çizgi geçme sayısı, etrafı keşif davranışı olarak arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı, donma, kaşınma ve defekasyon sayısı ise otonom fonksiyonlarının göstergesi olarak değerlendirildi. Sıçanlar Morris su tankına 4 gün 4 defa farklı kadranlardan suya atılarak platforma çıkma süresi kaydedildi. 5. gün çıktıkları platform kaldırılarak platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri süre bakılarak uzamsal öğrenmeleri ve kısa süreli hafızaları değerlendirildi. Sıçanlarda 7 gün açlık, lokomotor aktiviteyi açık alanda değiştirmemiş, otonomik fonksiyonları azaltırken,merak davranışını artırmıştır (yiyecek aramaya yönelik olabilir). Ögrenme periyodunda sıçanın Morris su tankında platformu bulana kadar kat ettigi toplam yol uzunlugu, platformu bulma süresi, yüzme hızı; test periyodunda ise platformun kaldırıldıgı hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin %' si cinsinden degerleri istatistiksel olarak analiz edildi. Anlamlılık için olasılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Bulgular değerlendirildiginde, KY ve KYA gruplarında lokomotor aktivitelerde değişikliğe yol açmazken KY uzamsal öğrenme ve hafızayı olumlu yönde etkilemiştir. KYA grubunda ise uzamsal öğrenme ve hafıza gruplar içerisinde en olumsuz etkilenen grup olmuştur.
Sonuç olarak bu akut açlığın öğrenme ve hafızaya olumlu etkileri bulunmuş, KY bu durumu azalttığı, KY'un açlık ile birleştirildiğinde ise daha fazla düzeyde olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmiştir.Grupların lokomotor aktivitelerinde anlamlı değişiklik gözlemlenmemiştir. Literatürdeki çalısmalardan farklı olarak sıçanların daha uzun süreli açlığa maruz bırakılıp daha kapsamlı çalısmalar yapılmasının çeliskileri ortadan kaldıran daha net sonuçlara götürebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler : kronik yorgunluk, davranış, öğrenme ve hafıza

A RESEARCH ABOUT BEHAVIOUR, LEARNING AND MEMORY ON RATS WITH CHRONIC FATIGUE AND HUNGER

Zahide DEMİRBAŞ AKEREN

Erciyes University, Institue of Health Sciences

Department of Physiology

Master of Thesis, September 2014

Advisor: Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ

ABSTRACT

Chronic fatigue is named as chronic fatigue syndrome when takes longer than 6 months. In the study, 38 Wistar albino rats having weights varied from 100 to 160g were used. These were seperated into four groups: the control (n=8), hunger (n=10), chronic fatigue (n=10), chronic fatigue and hungry (n=10). Hunger group members are not feeded for seven days, they are given only water. Values of toughness is followed before starting to experiment. Also fasting blood glucose and weights are followed during the experiment. In order to create chronic fatigue rats are swimmed in a water filled glass cuvette with 42x14 cm size for 15 minutes along 21 days. Chronic fatigue group members are swimmmed for 15 minutes along 21 days. Locomotor activities of experimental animals in the open field test setup such as; number of line crossings, number of rising on hindlimbs as a exploratory behavior, freezing, itching and defecation numbers was evaluated as an indicator of autonomic functions. Rats are throwed into morris water tank with different quatrants for 4 days 4 times to record the latency to reach to platform. On 5th day platforms height was increased and by looking to elapsed time to reach platform quadrant spatial learning and short term memory were evaluated. 7 days of hunger on rats does not change locomotor activities in the open field while reducing autonomic function and increased curiosity behavior (can be directed to look for food). In learning period total path length, latency to find platform, swimming speed values until finding platform in the morris water tank was analized. In test period time elapsed on platforms increased heigth to the target quadrant's percentage on total time in tank and swimming speed was analized. For significance the probability level of $p<0,05$ was considered. In evalution findings while CF and CFH groups cause changes in locomotor activity, HF group was effected negatively on spatial learning and memory. Also the CFH group has been affected most adversely on spatial learning and memory in groups.

In conclusion, while acute hunger has positive effects on learning and memory, CF reduces this situation, and CF and hunger groups were found having most negative situations. No significant changes were observed on locomotor activities of groups. Unlike most work in the literature, having more comprehensive studies on rats exposed to long-term hunger eliminates the contradiction and considered to reach to the clear result.

Keywords: chronic fatigue, behavior, learning and memory.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI iii
ONAY : iv
TEŞEKKÜR v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER viii
TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ xi
KISALTMALAR xiii
TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ xiv
KISALTMALAR xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 16
2.GENEL BİLGİLER 16
2.1.YORGUNLUK 3
2.2. FİZYOLOJİK TOPARLANMA 3
2.3. KRONİK YORGUNLUK SENDROMU 4
2.3.1.Etiyopatogenez 4
2.3.1.1. Gıda intoleransı 2.3.1.2. Nonspesifik enfeksiyonlar 4
2.3.2.Klinik ve Ayırıcı Tanı 5
2.3.3.Tedavi 7
2.3.4.Hastalığı anlama 7
2.3.5.Uyku tedavisi 7
2.3.6.İlaç tedavisi 8
2.3.7.Psikolojik ve Sosyal Destek 8

2.3.8.Fiziksel aktivite 8
2.4.DENEY HAYVANLARINDA KRONİK YORGUNLUK SENDROMU 9
2.4.1.Zorunlu yüzme testi 10
2.5. AÇLIK 12
2.5.1. Açlık Fizyolojisi 12
2.5.2.Açlığın Davranış, Hafıza ve Öğrenmeye Etkisi 13
2.6.ÖGRENME VE BELLEK 14
2.6.1.Tanımı 14
2.6.2 Bellegin Sınıflandırılması 17
2.6.2.1. Kısa Süreli Bellek 17
2.6.2.2. Orta-Uzun Süreli Bellek 17
2.6.2.3. Uzun Süreli Bellek 18
2.6.3. Bellegin Pekistirilmesi (Konsolidasyonu) 19
2.6.4. Hipokampusun Ögrenmedeki Rolü 20
2.6.5. Ögrenmede Rol Alan Nörotransmitter Sistemler 21
2.6.6.Öğrenmenin Test Edilmesi 22
2.6.7.Morris Yüzme Testi (Morris Water Maze): 22
3.GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. DAVANIŞ DENEYLERİ 25
3.1.1. Açık Alan Düzeneği (Open Field Arena) 25
3.1.2. Morris Yüzme Testi (Morris Water Maze) 25
3.1.3.Zorlu Yüzme Testi (Forced Swimming Test) 28
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 28
4.BULGULAR 16
4.1.AÇIK ALAN DÜZENEĞİNDE DAVRANIŞ PARAMETRELERİ 29
4.2.MORİS SU TANKINDA UZAMSAL ÖĞRENME VE HAFIZA PERFORMANSLARI 30

4.2.1. Platforma ulaşma süresi 30

4.2.2. Yüzme Hızı 32

4.2.3. Toplamda alınan yol 33

4.2.4. Platforma olan ortalama mesafesi 35

4.2.5. Hedef Kadranda (Platformsuz Alanda) Geçirilen Süre 37

4.3.AĞIRLIK DEĞİŞMELERİ..... 38

4.4. GLİKOZ ÖLÇÜMLERİ 40

5. TARTIŞMA VE SONUÇ..... 16

6. KAYNAKLAR 47

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 2.1. Duygulara bağlı olarak ortaya çıkan tepkilerde rol alan beyin yapıları ve birbirleriyle bağlantıları 13
Şekil 2.2. Beslenme ve çevre ile beyin gelişimi ve davranış etkileşmeleri 14
Sekil 2.3. Farklı bellek türlerinin sınıflandırılması 19
Sekil 2.4. Hipokampusun anatomik yapısı (95). 21
Şekil 4.1. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının açık alan parametreleri 30
Şekil 4.2. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performansları süresi (sn) 32
Şekil 4.2. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1,2.,3., ve 4.,günlerde yüzme hızları açısından öğrenme performansları süresi (cm/sn) 33
Şekil 4.3. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kat ettikleri toplamda aldığı yol (cm) 35
Şekil 4.4. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4., günlerde platforma olan ortalama uzaklık açısından öğrenme performansları (cm) 37
Şekil 4.5. Hedef kadranda platformsuz alanda yüzme hızı(cm/sn) 38
Şekil 4.6. Hedef kadranda platformsuz alanda geçirdikleri zaman yüzdesi (%) 38
Şekil 4.6. Bütün deney gruplarının deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü belirlenen vücut ağırlığı değerleri ve bu değerlerin gruplar arası değerlendirmeleri 40
Şekil 4.7. Kontrol ve kronik yorgunluk grubunun tokluk, açlık ve KYA grubunun açlık glikoz ölçüm değerlerinin karşılaştırılması 41

Resim 3.1. Açık Alan Düzeneği 25
Resim 3.2. Morris su tankı 27
Resim 3.3. Ögrenme periyodu sırasında tank içerisinde bir sıçanın görünümü 27
Resim 3.4 .İki sıçanın cam kavonazda yüzdüğü görüntü 28

Tablo 4.1. Grupların açık alan parametreleri 29
Tablo 4.2. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve kronik yorgunluğa maruz bırakılan sıçanların ve kontrol grubunun platforma ulaşma süresi (sn) 31

Tablo 4.2. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve kronik yorgunluğa maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun yüzme hızları (cm/sn) değerleri 32

Tablo 4.3. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların toplamda aldığı yol (cm) 34

Tablo 4.4. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve KY'a maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun platforma olan ortalama mesafeye (cm) etkisi 36

Tablo 4.5. Platformsuz su tankında grupların yüzme hızları (cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi (%).....37

Tablo 4.6. Bütün deney gruplarının deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü belirlenen vücut ağırlığı değerleri ve bu değerlerin gruplar arası değerlendirmeleri 39

Tablo 4.7. Kontrol ve kronik yorgunluk grubunun tokluk, açlık ve KYA grubunun açlık glikoz ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.....41

KISALTMALAR

KYS	:	Kronik Yorgunluk Sendromu
KY	:	Kronik Yorgunluk
TKŞ	:	Tokluk Kan Şekeri
AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
MYT	:	Morris Yüzme Testi
ZYT	:	Zorlu Yüzme Testi
DEKAM	:	Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
mg	:	Miligram
kg	:	Kilogram
ml	:	Mililitre
C^0	:	Santigrat Derece
mcg	:	Mikrogram
sn	:	Saniye
dk	:	Dakika
dl	:	Desilitre
IgG	:	Immunglobulin G

TABLO, ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 2.1. Duygulara bağlı olarak ortaya çıkan tepkilerde rol alan beyin yapıları ve birbirleriyle bağlantıları 13
Şekil 2.2. Beslenme ve çevre ile beyin gelişimi ve davranış etkileşmeleri 14
Sekil 2.3. Farklı bellek türlerinin sınıflandırılması 19
Sekil 2.4. Hipokampusun anatomik yapısı (95). 21
Şekil 4.1. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının açık alan parametreleri 30
Şekil 4.2. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performansları süresi (sn) 32
Şekil 4.2. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1,2.,3., ve 4.,günlerde yüzme hızları açısından öğrenme performansları süresi (cm/sn) 33
Şekil 4.3. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kat ettikleri toplamda aldığı yol (cm) 35
Şekil 4.4. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4., günlerde platforma olan ortalama uzaklık açısından öğrenme performansları (cm) 37
Şekil 4.5. Hedef kadranda platformsuz alanda yüzme hızı(cm/sn) 38
Şekil 4.6. Hedef kadranda platformsuz alanda geçirdikleri zaman yüzdesi (%) 38
Şekil 4.6. Bütün deney gruplarının deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü belirlenen vücut ağırlığı değerleri ve bu değerlerin gruplar arası değerlendirmeleri 40
Şekil 4.7. Kontrol ve kronik yorgunluk grubunun tokluk, açlık ve KYA grubunun açlık glikoz ölçüm değerlerinin karşılaştırılması 41

Resim 3.1. Açık Alan Düzeneği 25
Resim 3.2. Morris su tankı 27
Resim 3.3. Ögrenme periyodu sırasında tank içerisinde bir sıçanın görünümü 27
Resim 3.4 **.**İki sıçanın cam kavonazda yüzdüğü görüntü 28

Tablo 4.1. Grupların açık alan parametreleri 29
Tablo 4.2. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve kronik yorgunluğa maruz bırakılan

sıçanların ve kontrol grubunun platforma ulaşma süresi (sn) 31
Tablo 4.2. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve kronik yorgunluğa maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun yüzme hızları (cm/sn) değerleri 32
Tablo 4.3. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların toplamda aldığı yol (cm) 34
Tablo 4.4. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve KY'a maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun platforma olan ortalama mesafeye (cm) etkisi 36
Tablo 4.5. Platformsuz su tankında grupların yüzme hızları (cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi (%).....37
Tablo 4.6. Bütün deney gruplarının deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü belirlenen vücut ağırlığı değerleri ve bu değerlerin gruplar arası değerlendirmeleri 39
Tablo 4.7. Kontrol ve kronik yorgunluk grubunun tokluk, açlık ve KYA grubunun açlık glikoz ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.....41

KISALTMALAR

KYS	:	Kronik Yorgunluk Sendromu
KY	:	Kronik Yorgunluk
TKŞ	:	Tokluk Kan Şekeri
AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
MYT	:	Morris Yüzme Testi
ZYT	:	Zorlu Yüzme Testi
DEKAM	:	Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
mg	:	Miligram
kg	:	Kilogram
ml	:	Mililitre
C^0	:	Santigrat Derece
mcg	:	Mikrogram
sn	:	Saniye
dk	:	Dakika
dl	:	Desilitre
IgG	:	Immunglobulin G

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yorgunluk çok sık duyulan, hissedilen, yakınılan ve karşılaşılan bir durumdur. Kapsamlı çalışmalarda, toplumun neredeyse yarısından fazlasında gözlenen bir semptomdur (1). Kronik yorgunluğun etyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik yorgunluğun 6 ay ve daha uzun süre devam etmesi durumunda Kronik Yorgunluk Sendromu adını almaktadır (2). Kronik yorgunluk sendromu (KYS), en az altı ay süren ve organik veya ciddi psikiyatrik bir hastalık olmaksızın gelişen bir yorgunlukla birlikte kas iskelet ağrısı, uyku bozukluğu, konsantrasyonda bozulma ve baş ağrısının eşlik ettiği kronik, sakatlayıcı ve tedavisi zor bir hastalıktır. Yorgunluk hastanın bireysel, sosyal, mesleki, eğitimsel ve ruhsal fonksiyonlarını sınırlandırırken, zengin klinik bulgularla birliktelik göstermektedir (3). Hastalığın patogenezine bakılmaksızın KYS'li kişiler gibi önemli oranda kişisel performans kaybı ya da ulusal ekonomide kayıpla karakterize kayda değer bozukluğa yol açarlar (4). KYS güçten düşürücü yorgunlukla birlikte romatolojik, infeksiyöz ve nöropsikiyatrik semptomların da eşlik ettiği bir hastalıktır (5). Başlama yaşı 11-60; ortalama 37'dir. 20-50 yaş arası kadınlar en sık görüldüğü populasyondur. Kimi araştırmalar toplam vakaların %70'inin kadın olduğunu işaret etmektedir (6,7). .Bunun için bizde çalışmamızda dişi hayvanlar kullandık. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyde KYS oluşturmak için 6 ay ve daha uzun bir süre çalışılmamaktadır. Deney hayvanlarında yorgunluk oluşturmak için çok daha kısa sürede tekraralayan egzersiz uygulamaları yapılmıştır. Yapılmış bir çalışmada KYS olan hastalarda hipotalamik-hipofiz-adrenal eksende anormallik olduğu gözlemlenmiştir. Hipokampus ise uzamsal öğrenme ve belleğin pekiştirilmesinde önemli rol oynayan sinir sistemi yapısıdır. Dolayısıyla,kronik yorgunluk davranış,

öğrenme ve bellek üzerine olumsuz etkilerde bulunabilir. Öğrenmeyi etkileyen önemli faktörlerden biri de uygun besinlerin alınmasıdır. Kısa,orta ve uzun süreli açlığa bağlı olarak organizmada meydana gelen değişikliklerin bir kısmı kompanse edilebilmesine rağmen bazıları kalıcı olabilmektedir. Sunulan projenin amacı kronik yorgunluğun ve açlığın davranış, öğrenme ve hafıza üzerine ne düzeyde olumsuz etkileri olabileceğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.YORGUNLUK

Kasın uzun süre ve kuvvetli kasılmasının kas yorgunlugu durumuna neden olur. Atletlerde yapılan çalısmalar kas yorgunluğu doğrudan kas glikojeninin tükenme hızı ile orantılı olduğunu gösterir. Dolayısıyla kas yorğunluğunun, kas liflerinin kontraktil ve metabolik işlevlerinin aynı iş verimini sürdürememesinden kaynaklanması olasıdır. Araştırmalar uzun süreli motor aktiviteden sonra sinir-kas kavsağından sinir sinyallerinin iletiminin azaldığını, bunun da kas kasılmasının zayıflattığını göstermiştir (8). Kasılan kastan geçen kan akıının kesilmesi de, özellikle oksijensizlik ve besin sağlanamaması, bir kaç dakika içinde tam kas yorgunluğuna neden olur (9).

2.2. FİZYOLOJİK TOPARLANMA

Ağır bir egzersizden sonra, depo olarak tutulan oksijenin tümü bir dakika veya biraz daha fazla bir zaman içinde aerobik metabolizma için kullanılır. Egzersizden sonra normal ihtiyaçtan daha fazla oksijen solunum yoluyla alınarak oksijen depoları yenilenir. İlave olarak, yaklaşık dokuz litreden fazla oksijen, laktik asit ve fosfajen sistemin yeniden yapımı için sarf edilir. Bütün bu fazladan vücuda ödenmesi gereken yaklasık 11,5 litrelik oksijene ‘oksijen açığı’ denir. Oksijen açığının erken fazına alaktik oksijen açığı adı verilir ve bu miktar yaklasık 3,5 litredir. Daha sonraki kısmına laktasit oksijen açığı denir. Bu da yaklasık 8 litredir (8, 10-11, 12).

2.3. KRONİK YORGUNLUK SENDROMU

Yorgunluk, her zaman hissedilebilir ve enerji yokluğu anlamına gelir. Toplumun yaygın şikayetidir ve genelde geçicidir (13). Bir tabloya kronik yorgunluk sendromu denebilmesi için aralıksız en az altı ay süren yorgunluk hali tanımlanmalıdır. Bellek ve konsantrasyonda bozulma, boğaz ağrısı, servikal ve aksiller lenf nodlarında hassasiyet, kas ağrısı, çoğul eklem ağrısı, yeni başağrısı, dinlendirmeyen uyku, egzersiz sonrası bitkinlik gibi sekiz belirtiden dört veya daha fazlasının tabloya eşlik etmesi gerekir. Tanı için ayrıca bu tabloyu açıklayacak ağır bir başka fizik hastalığın bulunmaması gerekir (14). KYS hastalarında beceri isteyen işlerde yavaşlama, planlama, organizasyon ve problem çözme gibi yeteneklerde gerileme vardır. Bunların yanında dikkat eksikliği, konsantrasyon kaybı, karar vermede zorluk gibi bulgular da gösterilmiştir (15). Tüm bu özellikleriyle KYS, birçok ülkede iş gücü kaybı yapabilen hastalıklar kategorisinde yer almıştır. KYS, daha sık olarak beyaz ırkı ve 20-40 yaş kadınları etkilemesine rağmen tüm yaş, cins, ırk ve sosyoekonomik grupları etkileyebilmektedir. Yorgunluk üç kategoride sınıflandırılmıştır. Uzamış yorgunluk (UY), en az 1 aydır devam eden ve özürlülüğe neden olan yorgunluktur. Kronik yorgunluk (KY), en az 6 aydır devam eden ve dizabiliteye sebep olan yorgunluktur. KYS'de ise 6 aydır süren yorgunluk herhangi bir klinik nedenle açıklanamaz. ABD'de 1995'te yapılan bir araştırmada KY oranı %19, KYS oranı %0,1-0,3, İngiltere'de 1997'de KY oranı %11,3, KYS oranı %0,5-2,6 oranında bulunmuştur (16,17). Genel olarak prevalans %0,2-0,7'dir (13). KYS yüzyıllardır insanlığı etkilemesine rağmen, ilk defa 1988 yılında 'US Centers for Disease Control and Prevention' merkezinin geliştirdiği sınıflama sayesinde göze çarpan bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (18).

2.3.1.Etiyopatogenez

Etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte sebep olarak birçok faktör öne sürülmüştür. Hiç birinin kesin olarak KYS'ye sebep olduğu kanıtlanamamıştır. Öne sürülmüş olan başlıca etiyopatogenetik faktörler şunlardır:

2.3.1.1. Gıda intoleransı

2.3.1.2. Nonspesifik enfeksiyonlar

- Herpes virüs?
- Enterovirüs?
- Ebstein Barr virüs (EBV)?

• Enfeksiyöz mononükleozis (+)

• Retrovirüsler (+) (13,19)

2.3.1.3. İmmünolojik faktörler

• HLA ile ilişki bulunmamış

• Lenfosit proliferasyonu ve natural killer hücre sitotoksitesinde azalma

• Serum IgG ve subtiplerinde azalma

• Atopi prevalansında artış, Otoantikor (+)

• SICCA semptomları (+) (20-22)

2.3.1.4. Nöro-endokrin sistem

• Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksta bozukluk

• IGF-I seviyesinde azalma

• Otonomik disfonksiyon

• Serotonin ve dopamin reseptör antagonistlerine artmış duyarlılık (23)

• Dolaşımdaki düşük kortizol düzeylerinin santral karşılıkları diye düşünülen kortikotropin salgılatıcı hormon ve serotonin seviyesi ve fonksiyonundaki anormallikler (24).

2.3.1.5. Nöromusküler sistem

• Kas gücü ve enduransı normal

• Kas biyopsilerinde Tip II lif atrofisi ile tübüler ve mitokondriyal fonksiyonda bozukluk, protein metabolitlerinin üriner atılımında değişme (25)

2.3.1.6. Beyin yapısı ve fonksiyonu

• MRG ile incelemede beyin beyaz cevher anormalliğinde artış

• SPECT ile bakıldığında bölgesel beyin kan akımında artış

• Yürüme ve motor anormallikler (26,27)

2.3.1.7. Kognitif performans

• Dikkat, konsantrasyon, diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluk

• Görsel ve işitsel hafızada bozukluk (13).

2.3.2.Klinik ve Ayırıcı Tanı

Hastalığın en önemli belirtisi yeni veya bilinen bir zamanda başlayan, devam eden bir fiziksel aktivite sonucu olmayan, istirahatla hafiflemeyen, iş, eğitim, sosyal ve özel yaşam aktivitelerinde belirgin azalmaya yol açan bir yorgunluğun olmasıdır. Bu belirtilere kısa süreli hafıza ve konsantrasyon kaybı, boğaz ağrısı, lenf bezlerinde

hassasiyet (servikal veya aksiller lenfadenopati), kas ağrısı, çeşitli eklemlerde artrit olmaksızın artralji olması, yeni oluşan, şekil değiştiren veya ciddileşen baş ağrısı, uyku bozukluğu, yapılan bir iş sonrası 24 saatten fazla sürede geçen kırıklık eşlik eder (28-31). KYS tanısı konmuş 68 kadın hasta üzerinde yapılan bir araştırmada yorgunluk (%100), miyalji (%97), lenfadenopati (%87), artralji (%84), farenjit (%84) en sık görülen bulgular olarak tespit edilmiştir. Ayrıca uyku bozukluğu (%73,5), boğaz ağrısı (%69,1), ateş (%63,2), baş ağrısı (%61,7) bulguları da hastaların önemli bir kısmında bulunmuştur (14). Yapılan başka bir araştırmada, toplumda KYS'nin semptomatik faktör analizi amacıyla Chicago'da telefon yoluyla 18.675 kişiye ulaşan ve değerlendirme soruları neticesinde bunlardan 780'inde (%4,2) kronik yorgunluk tanısı koyan De Paul Üniversitesi'nden bir grup, KYS kliniğinde 4 ana faktörün rol oynadığını ileri sürmüştür. Bunları hastalarda enerji kaybının olması, fiziksel durum, kognitif fonksiyonlar, yorgunluk ve dinlenme süresi olarak ifade etmişlerdir (32). Kronik ağrılı hastalarda sıklıkla depresyonun görüldüğü bilinmektedir. Depresif duygu durumu olan kişide umutsuzluk, sıkıntı hali, çaresizlik duygusu, dikkat azlığı, konsantrasyon güçlüğü ve iştah-kilo kaybı gibi belirtiler görülmektedir. KYS'ye eşlik edebilen psikiyatrik bozukluklar içinde en sık görüleni depresyondur (21). Çevik ve ark. (33) yaptıkları çalışmada, KYS'li hastalarda depresyon düzeylerinin yükseldiğini, depresyon düzeyi yüksek olan hastalarda ise, uyku düzensizliği ve artralji oranının artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Axe ve ark. (34), 6 aydan fazla yorgunluk şikayeti olan 565 hastayı KYS ve psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirmişlerdir. KYS tanısı almış kişilerde psikiyatrik bozukluk oranını KYS tanısı almamış kişilerden daha yüksek bulmuşlardır. KYS semptomlarının yaygınlığıyla depresyon şiddeti arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir.

KYS ve fibromiyalji birlikteliği ile ilgili çalışmalarda; KYS tanısı almış hastalarda fibromiyalji görülme oranı %35-70, fibromiyalji tanısı almış hastalarda KYS görülme oranı %20-70 olarak belirtilmiştir (14,35,36). Yapılan bir çalışmada depresyon düzeyi yüksek olan hastalarda hassas nokta sayısı artmış olarak bulunmuştur(33). Bu hastalarda ayrıca uzun süre yatakta kalmaya bağlı kas atrofisi ve postüral hipotansiyon görülebilmektedir (37,38). KYS'li hastalarda, fizik muayene genelde normaldir. Ayırıcı tanı için fiziksel ve mental durum çok iyi değerlendirilmelidir. Nörolojik defisitin varlığı (Multiple skleroz, polimiyozit vb.), anemi bulgusu, kardiyak ve respiratuar

yetmezlik, şiddetli enfeksiyon (hepatit B, hepatit C, Lyme hastalığı, sifiliz, giardiasis, EBV enfeksiyonu), tümör, konnektif doku hastalığı, psikiyatrik hastalıklar (anksiyete, depresyon, somotoform bozukluklar) ve fibromiyalji gibi yumuşak doku hastalıkları dışlanmalıdır. Spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Tüm değerler normaldir ve sadece diğer tanıları dışlamak için yapılır. Bunun için tam kan, sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, RF, ANA, Anti-DNA, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, immün fonksiyon testleri ve serolojik testler yapılmaktadır(23,39). KYS, benzer semptomlarla seyreden ve tanıyı etkilemeyen bazı hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Bunların arasında fibromiyalji, majör depresyon, anksiyete ve inflamatuar barsak hastalıkları sayılabilir (40,41).

KYS tanısı, tanı kriterleri göz önünde bulundurulup, kronik yorgunluğa sebep olan durumlar ve psikiyatrik hastalıklar dışlandıktan sonra konulmalıdır.

2.3.3.Tedavi

Bireye özgü fiziksel ve sosyal tedavi planı geliştirme, herhangi bir yeni semptomu ya da kötüleşen fonksiyonu değerlendirme, kişiyi ve ailesini eğitimi ve sosyal yaşantısı konusunda destekleme, düzenli şekilde hastayla iletişimi sürdürme KYS tedavisinde esastır (13).

2.3.4.Hastalığı anlama

Geri dönüşümsüz nörolojik ve immünolojik hasara sebep olan çevresel kirleticilerden ve enfeksiyonlardan uzak durması söylenir. Bunun için hastaya medikal, psikolojik ve sosyal yönden destek verilir(13)

2.3.5.Uyku tedavisi

KYS'de normal uyku paterninin kronik bir şekilde kesintiye uğraması yorgunluk, muskuloskeletal ağrı, irritabilite ve konsantrasyon bozukluğunu beraberinde getirir. Uyku tedavisinin amacı uykuyu düzenli hale getirme, uykunun kesilmesini engelleme ve uyku kalitesini geliştirmedir. Tedavide; her gece belli saatte düzenli olarak yatma, sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı, muskuloskeletal ağrı için NSAİİ kullanımı, kestirme ya da 30 dakikanın altındaki uykudan kaçınma, hafif derecede günlük egzersiz yaptırma ve uyku hijyeni stratejileri önerilir (13,42).

2.3.6.İlaç tedavisi

Uzun süreli remisyon sağlayacak bir ilaç şu ana kadar gösterilmemiştir. Subjektif enerji sağlamada (moklobemid), uyku bozukluğuna etkisi (amitriptilin, nefazodone), nöropatik ağrı, kas ve eklem ağrıları için (amitriptilin ve NSAİİ, siklobenzapirin), depresyon için (sertralin, paroksetin, nefazodon), anksiyete için (alprazolam ve lorazepam) önerilmiştir (43,44).

KYS, fibromiyaljiyle birlikte görüldüğünde semptomatik tedavide NSAİİ ve trisiklik antidepresan ajanların kombinasyonunun ağrıyı azaltma ve uykuyu geliştirmede etkili olabileceği söylenmiştir. Bu ilaçlar kullanılmalarına rağmen etkileri tartışmalıdır ve uzun dönem etkileri bilinmemektedir(13,19,45). Tedavide kullanılan asiklovir, antikandidal ilaçlar, Mg enjeksiyonları etkisiz bulunmuştur (42). KYS'yi immün yetmezlik sendromu olarak tanımlayan bazı araştırıcılar KYS'li hastalara yüksek doz IgG uygulamışlar ve immün yetmezliğin düzeldiğini tespit etmişlerdir. Fakat bu düşünceyi destekleyen çalışmaların az olması ve ilacın yan etkisi sebebiyle kullanımının sınırlı olduğu belirtilmiştir (46,47). Yapılan bir çalışmada KYS'de azitromisinin etkisi araştırılmış ve periferik immün sistemi aktive ederek immünmodülatör etki yaptığı tespit edilmiştir (48).

Sulbutiamin, büyüme hormonu, galantamin, fludrokortizonla ilgili yapılan randomize kontrollü bir çalışlmada faydalı olduklarına dair bir kanıt tespit edilmemiştir (32). 600 mg/gün sulbutiaminle ilgili yapılan başka bir çalışmada yorgunluğu azalttığı tespit edilmiştir (49).

S-adenozil metionin, Koenzim Q10'un yapılan çalışmalarda KYS belirtilerini azaltmada belirgin etkili olmadıkları söylenmiştir(1).

2.3.7.Psikolojik ve Sosyal Destek

Son yıllarda bilişsel davranış terapisi uygulanmaktdır (50, 51).

2.3.8.Fiziksel aktivite

KYS'de teorik olarak hastalar için inaktivite yararlıymış gibi görünmesine rağmen, hafif aerobik egzersizlerin hastanın ağrılarını azalttığı ve günlük yaşam aktivitelerini arttırdığı bilinmektedir.

Egzersiz tedavisi

– Submaksimal kalp hızında,

– Maksimal %60 O2 kullanılarak yaptırılmalı,

– En fazla 30 dk. ve hastanın yorgunluk ve diğer semptomlarına göre günlük 1-2 dk. arttırılacak şekilde planlanmalıdır.

Yapılan bir çalışmada kademeli egzersiz tedavisi, uyku bozukluğu veya psikiyatrik bozukluğu olmayan KYS'li hastalarda relaksasyon ve fleksibilite egzersizlerine göre daha etkili bulunmuş ve egzersiz tedavisinin faydaları bir yıl sonrasında da gösterilmiştir (52). Yine yapılan başka çalışmalarda kademeli egzersiz tedavisinin, KYS'li hastanın günlük aktivitesini artırdığı, yorgunluk semptomlarını azaltıp, fonksiyonunu ve egzersiz kapasitesini geliştirdiği tespit edilmiştir (53-55).

Hastalığın tanınmasında ve tedavisindeki bazı belirsizlikler ve zorluklar, multifaktoriyel yaklaşımlı yeni çalışmaları gerektirmektedir (56).

2.4.DENEY HAYVANLARINDA KRONİK YORGUNLUK SENDROMU

Kronik yorgunluğun 6 ay ve daha uzun süre devam etmesi durumunda Kronik Yorgunluk Sendromu adını almaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyde KYS oluşturmak için 6 ay ve daha uzun bir süre çalışılmamaktadır. Deney hayvanlarında yorgunluk oluşturmak için daha kısa sürede tekraralayan egzersiz uygulamaları yapılmıştır. Farelerde yapılan bir çalışmada hayvanlar hergün altışar dakika 7 gün boyunca zorlu yüzme testine maruz bırakılmışlardır. Hayvanların birbirini izleyen günlerde hareketsizlik süresinde önemli artışlar olduğunu gözlemlemişlerdir. Araştırmacılarda bu hareketsizlik süresindeki artışın KYS temsil ettiğini savunmuşlardır. KYS oluşturulan hayvanları GTE (yeşil çay ekstresi) ve 7 gün boyunca kateşin ile tedavi edilmişler ve soncunda hareketsizlik süresinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir (57). Bir başka çalışmada aegle marmelos Corr adlı bir bitki toplanıp, birçok işlemden geçirilerek konsantre edilmiştir. 21 gün,onbeşer dakika zorlu yüzme testine maruz kalan ratlarda KYS oluşturulduktan sonra aegle marmelos Corr.'un KYS 'ye etkisi araştırılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (58). Bazı çalışmalarda da KYS yapmak için forced whell runing yöntemi kullanılmıştır (59). Deney hayvanlarında KYS oluşturulduktan sonra kontrol grubu dışındaki gruplara Kai Xin San (KXS) isimli ilaç uygulanan ve deney sonucunda (KXS) 'nın KYS 'nın düzeltici etkisi olduğunu savunan makaleler de bulunmaktadır (60). Başka bir çalışmada da fareler 15 gün boyunca altışar dakika dikdörtgen bir kavanozda zorlu yüzme testine maruz kalıyorlar ve sonucunda KYS oluşuyor. Birbirini izleyen günlerde farelerde hareketsizlik dönemde önemli bir artış, kas koordinasyonda bozukluk, kaygı yanıtında

artış, hafıza eksikliği, hiperaljezi, hyperlocomotion gibi bulgulara saptanmaktadır. Beyin örneklerinde de norepinefrin, serotonin ve dopamin düzeylerinde bir azalma olduğu tespit edilmiştir. 15 gün için venlafaksin (8 ve 16 mg / kg, ip) enjekte edilerek tedavi edilmiş ve hayvanların hareketsizlik süresinde azalma olduğu görülmüştür. Venlafaksin'in kronik yorgunluk tedavisinde terapötik değeri olabileceği sonucuna varılmıştır(61). Antioksidanların da KYS tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (62). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada da KYS için bir başka terapötik tedavinin EGCG (Epigallocatechin gallate) ile oluşturulabileceğidir (63). Önemli antioksidan olan kurkumin (zerdeçal) kronik yorgunluk sendromunun tedavisinde değerli bir başka seçenek olduğunu göstermektedir. (64) Aynı zamanda zorlu yüzme egzersizi ile ratlarda oluşturulan KYS'nun tedavisinde probiotik olan lactobacillus acidophilus'un faydalı olabileceği de ileri sürülmüştür (65). Erkek albino laca fareler 7 gün altışar dakika seanslarla zorlu yüzme testine maruz bırakılarak KYS oluşturulup antidepresan ilaçların KYS'na faydalı olup olmadığı araştırılmış. 7 gün sonra, çeşitli davranış testleri (lokomotor, ayna odası ve anksiyete için artı labirent testi) yapılıp, hayvanlar sitalopram (5 ve 10 mg / kg) ve 7 gün için günlük imipramin (10 ve 20 mg / kg) ile tedavi edilmiş.Çalışmalar sonucunda incelenen çeşitli antidepresan ilaçların kronik yorgunluk sendromuna klinik yarar sağlayabileceği kanıtlanmıştır (66). Açlığın KY ile ilişkilendirildiği çalışmaya rastlanmadı. Açlığın diyafragma kas yorgunluğuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada akut açlık deney hayvanlarının 130 saat sadece su almalarına izin verilerek oluşturulmuştur (67).

2.4.1.Zorunlu yüzme testi

Zorunlu yüzme testi, Porsolt'un, öğrenmeyle ilgili kullanılan bir başka test olan Morris su tankında, su tankı içerisinde plattformu bulamayan sıçanların bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminden yola çıkarak geliştirdiği bir testtir (68). Porsolt'un zorunlu yüzme testi olarak da bilinen bu test, depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında, en sık kullanılan hayvan modelidir. Bir sıçan ya da fare, su doldurulmuş bir silindir tanka konulduğunda, hareketsiz kalıncaya kadar geçen süre ve belli bir süre içinde ne kadar hareketsiz kaldığı ölçülmektedir. Yirmi dört saat sonra tekrar tanka yerleştirilirlerse hareketsizliğe kadar geçen sürenin daha da kısaldığı görülür (fareler ve sıçanlar arasında model farklılık gösterir, farelerde hareketsizlik ilk uygulamada sabit bir şekilde ortaya konabilir). Hareketsizlik, kaçmaya yönelik

davranışta ısrarın kaybolması "davranşsal umutsuzluk" olarak yorumlanır. Zorunlu yüzme testi aslında öğrenilmiş çaresizliğe benzer bir yanıt, kaçamayacağı bir strese maruz kalan hayvanın kaçma çabasının sona ermesi üzerine kuruludur. İki tekrarlayan uygulama arasında antidepresan tedavi uygulanıp hayvanın yanıtındaki değişim gözlenmektedir. Akut ya da kısa süreli antidepresan tedavilerle hareketsiz kalmaya kadar geçen süre uzayıp, toplam hareketsiz geçen süre azalır. Bu sonuç antidepresanların yüzme stresine karşı aktif başa çıkma yanıtını artırması olarak yorumlanır. Uygulamanın kolaylığı nedeniyle bu model yaygın olarak kullanılmaktadır (69). Zorunlu yüzme testinin geçerliği farklı kimyasal sınıflardan antidepresanlara yanıt vermesinden kaynaklanmakla birlikte (68), testin duyarlılığı ile ilgili sorunlar daha sonraki çalışmalarda ortaya konmuştur. Amfetamin gibi psikostimulanlar yalancı pozitif yanıta neden olmakta, skopolamin gibi hareketliliği arttıran ilaçlar testin sonuçlarının başka bir hareketlilik testi ile doğrulanmasını gerektirebilmektedir. Ancak asıl sorun testin serotonin gerialım inhibitörleriyle yapılan çalşmalarda güvenilir sonuçlar vermemesidir (70). Bu nedenle sıçanlarda test gözden geçirilmiştir. Su tankının klasik uygulamada 15-18 cm olan derinliği 30 cm'e çıkarılmştır. Testin ilk halinde sadece hareketsizliğe geçiş ve hareketsizlik süresi dikkate alınırken, tankın içinde hayvanın davranışları yüzme hareketi, tırmanma hareketi, hareketsizlik olarak kaydedilmiştir (71). Beş saniyelik periyotlarla hakim olan hareket tipi de değerlendirilmeye baþlanmıştır. Bu değişikliklerle SSRI'ya yanıtta güvenilirlik artırılmış, antidepresanların ayırdedici özelliklerini de gösterebilir hale getirilmiştir. Örneğin, norepinefrin gerialım inhibitörleri tırmanma davranışını arttırırken, seçici serotonin gerialım inhibitörleri yüzmeyi artırmaktadırlar. Akut tedaviyle yanıt alınması, ilaçların modeldeki etkinliği ile depresyon üzerindeki etkileri arasındaki paralelliğe kuşku düşürmektedir. Ancak akut uygulamada yanıt alınamayan bazı ilaçlarla kronik tedavi ile antidepresan yanıt alınabilmesi modelin geçerliğine katkıda bulunmuştur (72). Testin farelerde kullanımı, hayvanların yanıtında büyük değişkenlik görülmesi nedeniyle daha sınırlıdır. Farelerde başı suyun üzerinde tutmaya yönelik küçük hareketlerle kaçma davranışını ayırmak güç olmaktadır (73). Testin yordayıcı geçerliği yüksek olsa da, depresyon semptomatolojisi ile tek benzerliği, genel bir hareketsizliğin değil de belli bir çabanın sürdürülmesi ile ilgili isteksizlik ya da kaybın görülüyor olmasıdır (72). Depresyon hastalarında da psikomotor bozukluğun en belirgin görüldüğü ödevler çaba sürdürülmesini gerektirenlerdir. Ancak bu teorik temelle ilgili sorunlar, öğrenilmiş çaresizliktekine

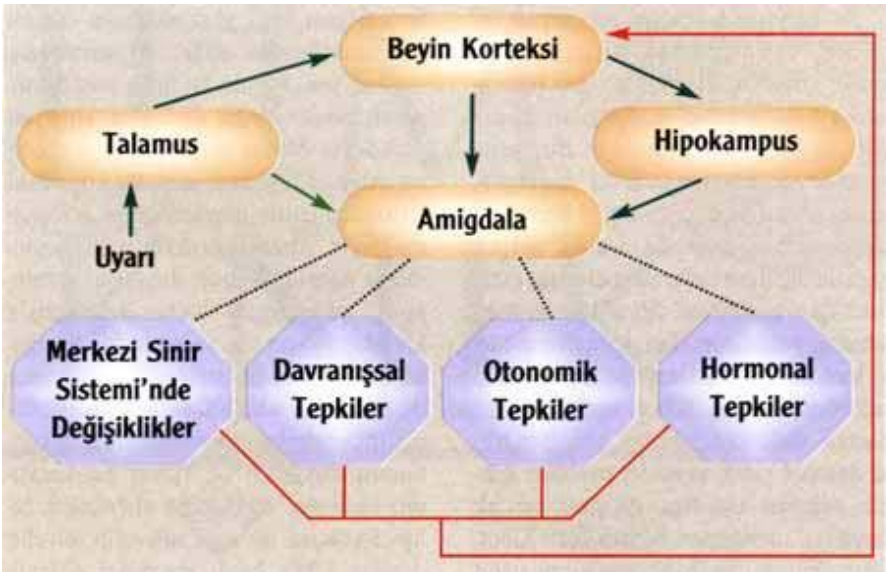
benzer şekillerde, testin yapısal geçerliğini zayıflatmaktadr. Bu modelin davranışsal umutsuzluk olarak yorumlanmasına, hareketsiz kalmanın enerji sarfiyatını azaltarak su üzerinde kalınabilecek süreyi artırdığı ve avantaj sağladığı ilaçların bilişsel işlevler üzerinde etkili olarak hayvanın hareketsiz kalması gerektiğini öğrenmesi üzerinde etkili oldukları şeklinde eleştiriler yapılmıştır.

2.5. AÇLIK

Açlık metabolik ve yapısal olarak organizmayı etkiler.(75). Açlık ve yetersiz beslenme, temel besin maddeleri ve vitaminlerin eksikliğine yol açarak vücutta ağır yıkımlara, ölümlere ve özellikle nörolojik sekellere neden olmaktadır. (76). Hücre metabolizması için gerekli olan bu faktör veya faktörlerin eksikliğinde santral ve periferik sinir hücreleri etkilenmektedir (77).

2.5.1. Açlık Fizyolojisi

Açlıkla beraber ilk önce glikojen depoları aktif olur ve yaklaşık 24 saatte boşalır. Kan glikoz düzeyi yaklaşık 50 mg/dl dolaylarında tutulmaya çalışılır. Enerji kaynağı olarak salt glukozu kullanan merkezi sinir sistemi ve eritrositlere öncelik verilir (74). Dışardan gıda alımı olmadığında diyet ile alınan glikoz miktarı sıfırlanır. Bu durum kanda glikoz miktarının düşmesine neden olur. Buna paralel olarak pankreasın Langerhans adacıkları B hücrelerinden salınan insülin hormonu seviyesi azalır. A hücrelerinden salınan glukagon hormonu seviyesi artar (74). Glukagon hormonunun yükselmesiyle beraber glikojen depolarından glikoz sağlanır. Glukagon karaciğerde cyclic adenosine monophosphate (cAMP)'yi aktive ederek etkisini gösterir. Glikojen depolarından 12-24 saat glikoz sağlanır (75). Açlık devam ederse glikojen depoları tükenir. Vücut için gerekli enerjinin karşılanması amacı ile glukagonun lipolitik etkisi ile trigliseridler, yağasitlerine ve gliserole çevrilir. Gliserol ise gliserol –3 fosfat sekline dönüştükten sonra trioz fosfata çevrilerek glikoz kaynağı olarak kullanılmaktadır (74). Açlık uzun süreli olursa yağasitlerinin B oksidasyonunun aşırı olmasına bağlı olarak meydana gelen acetyl-CoA karaciğerde asetoasetat ve B-hidroksibütirata çevrilerek kana verilir. Bir sonraki aşamada asetoasetat da asetona çevrilir. Bu maddelere keton cisimleri denilir (74). Keton cisimleri ekstrahepatik dokularca enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu dokuların en önemlisi beyindir (74). Vücuttaki adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesi ve periferik tiroksin laktivitesinin düşmesine bağlı olarak bazal metabolizma hızı düşer (75).



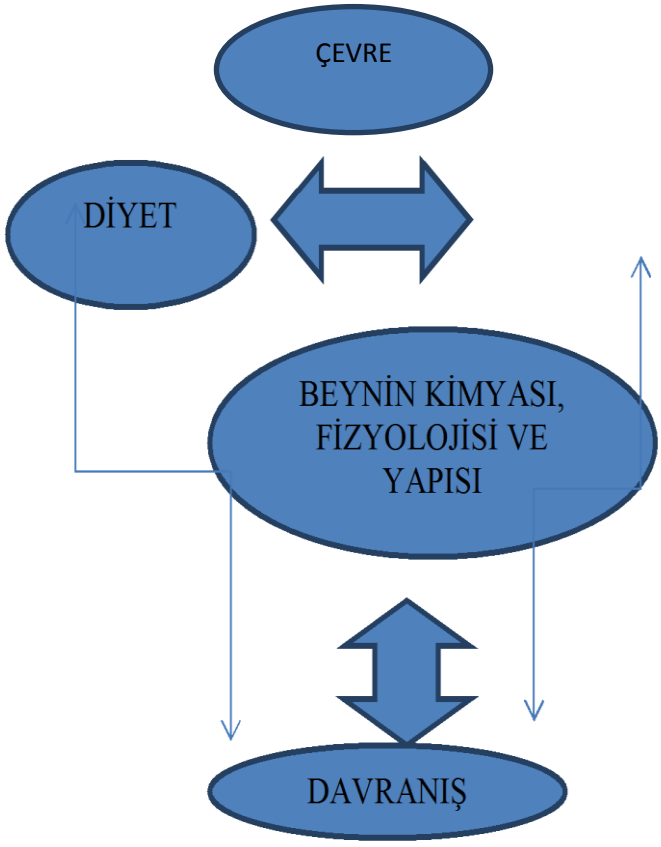
Şekil 2.1. Duygulara bağlı olarak ortaya çıkan tepkilerde rol alan beyin yapıları ve birbirleriyle bağlantıları

2.5.2.Açlığın Davranış, Hafıza ve Öğrenmeye Etkisi

Beynin uyarıyı alımı ve bunların nöral ağlarda işlenmesine öğrenme denir. Bilginin depolanabilmesi ve yeniden kullanılabilme yeteneği ise hafıza olarak tanımlanır. Öğrenme deneyime bağlı davranış modellerinin değiştirilmesini kapsar. Bu nedenle öğrenme ve hafıza kişiliğin temelini oluşturur (78). Öğrenme - hafıza sinir sisteminin yüksek fonksiyonlarından biridir. Öğrenme ve hafıza ile ilgili değişimler sinaps düzeyinde oluşur. Öğrenme üzerindeki birçok araştırma, öğrenmede yer alan nöronal bağlardaki sinaptik farklılıkların mekanizmasını oluşturan biyokimyasal olaylara açıklık getirilmesi konusuna odaklanır (79). Öğrenme merkezi sinir sisteminde nörokimyasal değişikliklere sebep olur (80).

Hafıza : Geçmişte kalmış olayları bilinçli ya da bilinçsiz düzeyde tekrar hatırlama yeteneğidir (81). Hafıza kısa süreli ve uzun süreli hafıza olarak ikiye ayrılır. Kısa süreli hafızada bilgiler birkaç dakikadan fazla kalmaz. Bu süreden uzun zaman diliminde hatırlanan her şey, uzun süreli hafızaya dahil edilir. Bu bilgiler günler, haftalar, aylar, yıllar ve hatta ömür boyu kalır (78). Davranış, çevre ve eğitim faktörleriyle etkileşim içinde şekillenen karmaşık düzeyde bir beyin aktivitesinin genel adıdır. Davranış temel ve yüksek serebral fonksiyonların üzerinde şekillenir. Davranış biçimi temel ve yüksek serebral fonksiyonlar açısından elemanlarına ayrıldığında bu katkı görülebileceği gibi, böylelikle o davranış biçiminin ortaya konulmasında rol alan biyolojik mekanizma ya

da lokalizasyonda tahmin edilebilir (82). Beslenme sosyal etkileşimde önemli olduğu gibi davranış içinde uyarı rolü oynar. Uzun süreli açlık büyümenin yavaşlaması, beyin hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde azalma şeklinde kendini gösterir. Beyin gelişimi bireyin davranışına yansır. Beyindeki morfolojik, kimyasal ve fizyolojik bozukluk öğrenme yeteneğini kısıtlar. Yetersiz ve dengesiz beslenme ve açlık sosyal ilişkileri de olumsuzluklara yol açabilir. Aç olan bireylerde yorgunluk, tembellik dikkatsizlik gibi olumsuz davranışlar gözlemlenmiştir. Bazen aşırı haraketlilik ve huzursuzluk da olabilir. Bu durum bireyin öğrenme yeteneğini kısıtlar. Öğrenme belirli aşamalarda gerçekleştiği için aç birey ilk aşama olan eğitsel uyarıları yanıtlayamaz. Daha sonraki aşamaları anlamada da yetersiz kalır (83).



Şekil 2.2. Beslenme ve çevre ile beyin gelişimi ve davranış etkileşmeleri

2.6.ÖGRENME VE BELLEK

2.6.1.Tanımı

İnsanlar yaşamları boyunca çevre ile etkileşim sonucu bilgi, beceri, tutum ve değerler kazanırlar. Ögrenmenin temelini bu yaşantılar oluşturur (84). Bir yanıyla nörofizyolojik

diğer yanıyla da psikolojik olan öğrenme, yaşantılardaki yinelemeler sonucunda davranışlarda iyi ya da kötü yönde değisiklikler meydana getirme süreci olarak tanımlanabilir. Büyüme, olgunlasma, hastalanma sonucu ortaya çıkan davranış değişiklikleri ögrenme olarak kabul edilmemektedir (85). Ögrenme ile ilgili konular, davranışçı, bilişsel ve biyolojik olmak üzere üç farklı yaklaşımla anlatılmaya çalışılmaktadır. Davranısçı yaklasıma göre ögrenme;1. Alışma (habitüasyon), 2. klasik koşullanma, 3. edimsel koşullanma ve 4. karmaşık öğrenme

şeklinde türlere ayrılmaktadır. En basit öğrenme türü olan alışma, alışılagelmiş ve ciddi sonuçları olmayan bir uyaranı göz ardı etme öğrenme anlamına gelir; örneğin, yeni bir saatin tik taklarına dikkat etmemeyi öğrenme gibi. Klasik ve edimsel kosullanma baglantılar kurma, yani birlikte ortaya çıkan belli olaylar arasındaki baglantıları ögrenmedir. Klasik kosullanmada organizma bir olayı diğerinin izlediğini öğrenir; örneğin bir bebek memeyi emdigi zaman bunu süt gelmesinin izleyeceğini öğrenir. Edimsel koşullanmada ise organizma, bir tepkiyi belirli bir sonucun izleyeceğini ögrenir; örnegin, bir çocuk kardeşine vurdugu zaman anne babasından azar işiteceğini bilir. Karmaşık öğrenme, bağlantılar kurmaya eklenen bir başka işlevi de kapsar; örneğin bir problemi çözerken strateji uygulamak gibi (86). Bu öğrenme türlerinin hepsi de duyusal nörondaki nörokimyasal bir değişikliğin (eksitatör nörotransmitter salınmasında azalma ya da artma) sonucudur (87). Bilişsel yaklaşıma göre öğrenme zihinsel bir süreçtir ve zihne ulasan bilgilere anlam verilmesi ile gerçekleşmektedir. Öğrenmenin başarılı olması için zihinsel ve bedensel olgunluğun yeterli düzeyde olması gerektiği vurgulanmaktadır (84,85). Nörobilim alanında yapılan çalışmalar ve elde edilen bulgulara göre yani biyolojik yaklaşıma göre de öğrenme; "fiziksel uyarımlar sonucu beyinde oluşan biyokimyasal ve elektriksel degişim ya da nöronların esnekliği (nöronal plastisite)' ne bağlı olarak nöronların ve nöronlar arasındaki sinapsların değişmesi ve uyum sağlaması ile yeni sinaptik bağların kurulması" şeklinde tanımlanmaktadır (88). Howland ve Wang (89)'ın belirttiğine göre, Hebb (90) öğrenme ve belleğin temelini beyindeki sinapslarda oluşan yapısal değişikliklerin oluşturduğunu ileri sürmüştür ve yapılan farklı çalısmalarda bu yapısal degişikliği desteklemektedir. Yeni doğmus farelerde yapılan bir çalışmada, farelerden biri dönen tekerlekler, merdivenler, kaydıraklar, oyuncaklar gibi uyaranlardan zengin bir ortama, diğeri benzeri uyaranlar açısından fakir bir ortama konarak uzun süre tutulduğunda uyaranlardan

zengin ortamda yetişen farelerin kortekslerinin; daha kalın, kapiller beslenmesinin daha iyi, glia hücrelerinin daha bol, protein ve asetilkolinesteraz

miktarlarının daha fazla olduğu saptanmıs ve daha sonraki benzer çalısmalarda da sinaps alanlarında genişleme, dendrit dallanmalarında çoğalma ve sinaps sayısında artma olduğu gösterilmiştir. Zengin ortamda yetiştirilen genç erişkinlerde de benzer değişiklikler gösterilmiş olup ögrenmenin nöral bağlantıları zenginleştirdiği konusu üzerinde durulmaktadır (91).

Nöral bağların zenginlesmesi, beynin sinir agları içinde yeni ve kolaylastırılmıs ileti saglayan yolların gelismesi olup bu yollara bellek izleri denilmektedir. Bellek izlerinin bir kez olustuktan sonra aktive edilmesiyle ögrenilenlerin hatırlanmasının kolay olacagı (92) ve

nöronlardaki her bir ateslemenin bir sonraki ateslemeyi tetikledigi ifade edilerek bellegin güçlendirilmesi ve ögrenmenin daha etkin gerçeklestirilebilmesi için tekrarın gerekliligi belirtilmektedir (88,91).

Ögrenme dogumdan itibaren baslayan aktif bir durumdur. Yaşamın baslangıcında beynin birçok bölümünde çok sayıda nöron bulunur ve bu nöronlar diger nöronlarla baglantı kurmak için çok sayıda akson ucu olustururlar. Eger bu aksonlar baska hücreler ile baglantı olusturamazlarsa, birkaç hafta içinde yok olurlar. Hatta yetersiz baglantı durumunda aksonların kaynagı olan nöron bile yok olur. Uygun baglantıların olusması bir sonraki nöron tarafından salgılanan spesifik ve farklı sinir büyüme faktörlerine baglıdır. Bu nedenle dogumdan kısa bir süre sonra beyindeki kalıcı nöronların sayısı ve baglantıları "kullan ya da kaybet" ilkesine göre belirlenir. Bu da bir tip ögrenmedir (92). Yaşantıları, ögrenilen konuları ve bunların geçmişle olan iliskisini bilinçli olarak kayıt eden, depolayan ve gerektiginde geri çagrılmasını içeren sistemler kompleksine bellek adı verilir (85).

Bellegin, bilgiyi isleme ve yorumlamada kullandıgı farklı asamalar vardır. Bu temel aşamaları asagıdaki sekilde açıklayabiliriz:

1. Bilginin kazanılması (Bellege alma)

a) Kodlama,

b) İlişkilendirme.

2. Bilginin saklanması (Depolama)

a) Kalıcı hale getirme,

b) Yeniden yapılandırma.

3. Bilginin geri çagrılısı (Hatırlama)

a) Tarama,

b) Geri çagırma.

2.6.2 Bellegin Sınıflandırılması

Bellege alınan bilginin geri çagrılma isleminin gerçeklestirilebildigi süreye göre üç türlü bellek tanımlanır (91).

2.6.2.1. Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellegin kapasitesi çok sınırlıdır. Görsel ve isitsel verileri kodlama yoluyla bilgileri alır. Bu islev ortalama olarak yedi öge ile sınırlıdır, ancak bu öge sayısı 7±2 olacak sekilde degisebilir. Dolayısıyla bir yetiskin tekrarlama yapmaksızın 10 ile 20 saniye arasında 5 ile 9 ögeyi kısa süreli bellekte tutabilir. Kısa süreli bellekte hatırlama islevi yanılgıya son derecede açıktır. Süre olarak, 6sn ile 25sn arasında degismesi nedeniyle bellege yeni bilgi geldikçe eski bilgilerle yer degistirir ve eski bilgiler silinir (86,91). Yapılan çalısmalar kısa süreli bellegin,

beyinde yeni sinapsların olusması gibi yapısal degisikliklere baglı olmadıgını, beyindeki elektriksel ve kimyasal olaylara baglı oldugunu ortaya koymaktadır (88). Kısa süreli bellek için olası baska bir açıklama da, presinaptik kolaylastırma ve inhibisyondur. Bu durum, presinaptik nöronun sonlanması henüz postsinaptik nöron ile sinaps gerçeklestirmeden önce, kendisinin üzerinde sonlanan bir baska presinaptik sonlanmadaki etkinliklerle olusur. Bu sinapslarda salgılanan nörotransmitterler, sıklıkla, saniyelerle birkaç dakika arasında etkili olan kolaylastırmaya veya inhibisyona neden olarak kısa süreli bellegi olusturur (92).

2.6.2.2. Orta-Uzun Süreli Bellek

Orta-uzun süreli bellek, sinaptik plastisitenin henüz olusmadıgı, prekürsörlerin hazırlık evresinde oldugu bellektir. Süresi 24 saate kadar uzanan bu bellek, bazen haftalarca da sürebilir ve uzun süreli bellege de dahil edilebilir (91). Yapılan hayvan deneyleri, orta

süreli bellekte, presinaptik sonlanma veya postsinaptik zarda birkaç haftaya kadar kalıcı olabilen kimyasal ve fiziksel degisikliklerin olustugunu göstermistir (92).

2.6.2.3. Uzun Süreli Bellek

Ögrenilenlerin depolanmasında sınırsız kapasiteye sahip ve ara-bul-geri getir olayında yanılgısız sonuç veren bellektir. Kısa süreli bellekten farklı olarak anlamsal kodlama baskındır (86,91). Bir bilginin uzun süreli bellekte saklanması ancak sinapslarda meydana gelen kalıcı yapısal, biyokimyasal ve fonksiyonel degisikliklerle mümkündür (88). Bunun gerçeklesmesi için presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasında koordineli bir aktivitenin olması ve ortaya sinaptik bir güçlendirmenin çıkması gerekir (93). Bu sinaptik güçlendirmenin olması için sinapslarda görülen muhtemel yapısal degisiklikler söyle sıralanabilir:

1) Nörotransmitter salgısını artırmak üzere vezikül serbestlenme bölgelerinin artırılması,

2) Serbestlenen nörotransmitter vezikülünün sayısının artırılması,

3) Presinaptik sonlanma sayısının artırılması,

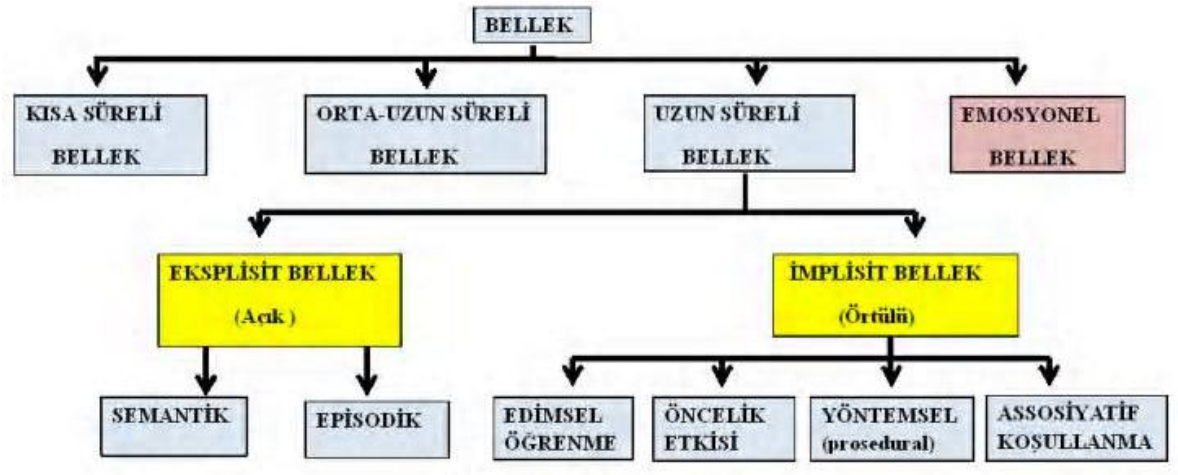
4) Dendrit dikenlerinin sayısında, daha güçlü sinyal iletimi saglayacak yapısal degisikliklerin olusması (92).

Uzun süreli bellegin olusumunda temel mekanizma olarak uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) üzerinde de durulmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde hipokampusta dentat girustan alınan kayıtlarda, bir sinir yolunun üst üste kısa süreli (tetanik stimülasyon) ve güçlü olmayan elektriksel soklarla uyarıldıktan bir süre sonra, tek tek uyarılara daha yüksek genlikli yanıtlar verdigi görülmektedir. Yani bu sinir yolu güçlenmis potansiyalize olmustur (89,91,93-95). Bir baska deyisle bir bilgi üst üste tekrarlanarak ögrenilmisse, sinir sisteminde kendisine bir yol

açar. O bilgi ile ilgili bir uyaran geldiginde, bilginin yolu belli ve açık oldugundan ve bu yol ilgili bilgileri de birbirine bagladıgından, bilginin tümü birden hatırlanır (91). Sinapslarda olusan güçlenme, gen ekspresyonu ve yeni protein sentezi uzun süreli bellek olusumunda rol alan baslıca etkenlerdir (87,96).

Uzun süreli bellek birbirinden farklı ancak bir yerde de çakısan, eksplisit (açık-bilinçli) ve implisit (örtülü-bilinçsiz) bellek isimleri verilen iki evreden olusur. Eksplisit bellek

önceki deneyimleri bilinçli olarak biriktirip saklarken implisit bellek dıs dünyadan gelen bilgileri farkında olmadan biriktirir; fakat olayları birbirinden ayırt etme yetenegi yoktur ve motor becerilerle ilgilidir. Eksplisit bellek yas ilerledikçe bozulur, buna karsın implisit bellek büyük ölçüde saglam kalır. Sekil 2.3' de farklı bellek türlerinin sınıflandırması verilmektedir (91).



Sekil 2.3. Farklı bellek türlerinin sınıflandırılması

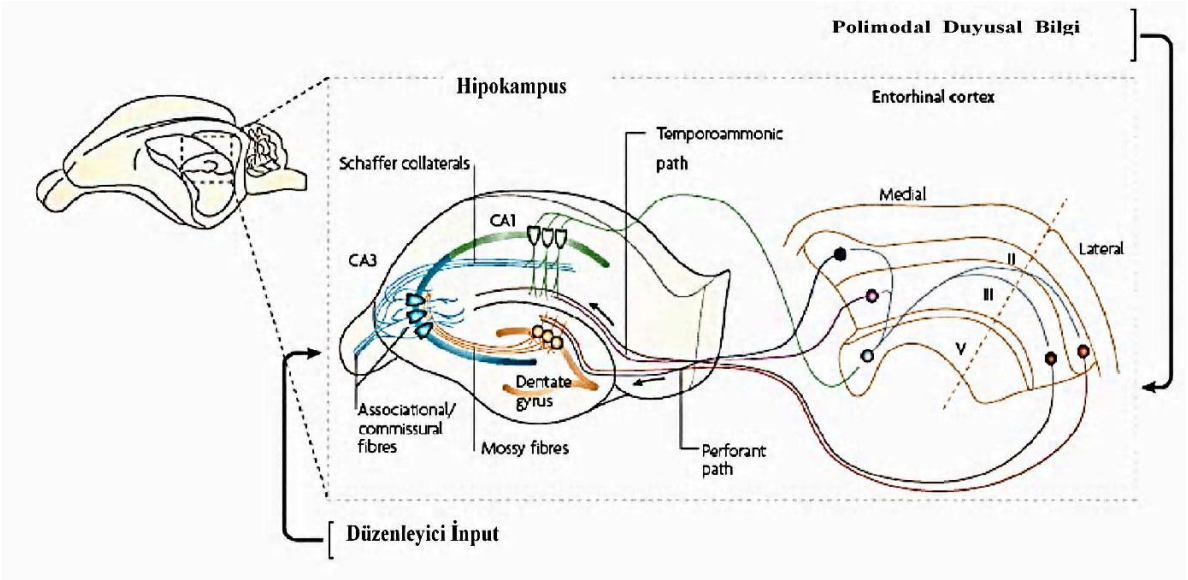
Literatürde dördüncü bir bellek türü olarak emosyonel (duyusal) bellekten de söz edilmektedir. Emosyonel bellek, duyu reseptörleri aracılıgıyla çevreden alınan olumlu, olumsuz, nötr duygu yüklü bilgileri depolar. Bireyin tattıgı, isittigi, gördügü, dokundugu, hissettigi her seyi içerir. Oldukça yüksek bir depolama kapasitesine sahip olmasına ragmen alınan bilgiler saniyeler içinde silinir (88). Emosyonel bellegin olusumunda amigdala'nın rolü baskındır (91). Buna karsın uzun süreli bellegin olusumu neokorteksin birbirinden ayrı bölgelerinde kortiko-kortikal baglantıların olusmasıyla gerçeklesir (88,91).

2.6.3. Bellegin Pekistirilmesi (Konsolidasyonu)

Kısa süreli bellekteki bilgilerin uzun süreli bellege aktarılarak aylar, yıllar sonra hatırlanması için pekistirilmesi gerekir. Yani, kısa süreli bellege gelen bilgiler tekrarlanarak etkinlestirilirse, sinapslarda kalıcı degisimi saglar ve bilgiler uzun süreli bellege aktarılmıs olur. Minimal bir pekistirme ya da tekrar araları için gerekli olan süre5 ile 10 dakika iken güçlü bir pekistirme için bu süre 1 saat ve üzerine çıkmaktadır (92).

2.6.4. Hipokampusun Ögrenmedeki Rolü Limbik sistemin bir bölümünü olusturan hipokampus, serebral korteksin, lateral ventrikülün iç kısmının ventral yüzeyini olusturmak üzere içe dogru katlanarak uzamıs parçasıdır. Hipokampus kendine baglı temporal ve pariyetal lob yapıları ile birlikte hipokampal formasyon adını alır ve limbik sistemin diger bölümleriyle baglantı içindedir (97).

Hipokampus birbiri içine kıvrılmıs iki serit halinde farklı hücresel yapıya sahip nöronları bulunduran bir olusumdur. Bu seritlerden biri dentat girus' tur ve granül hücrelerine sahiptir. Digeri ise piramidal hücrelere sahip olan ammon boynuzu (cornu ammonis)' dur. Cornu Ammonis' in bas harflerini temsilen CA olarak da ifade edilebilen hipokampus bölümü, hücre yapısındaki degisikliklerden dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi farklı alanlara bölünmüstür. Bunlardan CA1 subiculum' a, CA4 ise dentat girus' a yakın olan alandır (24). Hipokampusda yeni bilgilerin kalıcı hale gelmesini saglayan perforant yolak, mossy fiber (yosunsu lif) yolak, schaffer kollateral yolak olmak üzere üç büyük sinaptik yolak vardır (Sekil 2.7) (87,91,94,95,98).



Sekil 2.4. Hipokampusun anatomik yapısı (95).

Hipokampusun en önemli islevi yeni olayları ve olayların niteliksel özelliklerini depolamaktır (anterograd bellek). Böylece, hipokampal formasyon korteksle birlikte eksplisit bellegi olusturur. Sol hipokampus dil ve sözel islevlerle, sag hipokampus yüzleri ve melodileri tanımak, yol bulmak gibi sözel olmayan uzamsal yeteneklerle ilgilidir (91,99,100). Yapılan

çalısmalarda, ögrenme sırasında hipokampus da LTP' nin, dendritik çogalmanın, spesifik nöron aglarının gelisiminin oldugu belirtilerek yetiskin hipokampusun da artan nerogenezis üzerinde (99) durulmaktadır (91). Ayrıca hipokampusdan alınan EEG kayıtları desenkronizedir ve yüksek seviyede uyanıklıga isaret eden teta dalgasından olusur. Bu dalganın kaybolması ögrenme ve bellekte azalma demektir (91).

Hipokampal formasyonun eskiden ögrenilmis bilgileri geri çagırmada önemli bir rolü yoktur. Örnegin, hipokampusun bilateral lezyonlarında eskiye ait bilgilere ulasılabilirken yeni bilgi edinmek mümkün degildir. Hipokampus anıları belirli bir süre pekistirmek için biriktirir ve anılar pekistirildikten (konsolide edildikten) sonra neokorteksin farklı alanlarında depolanır. Bu nedenle hipokampus lezyonlarında eski bilgilere ulasılabilir (86,88,91,100).

2.6.5. Ögrenmede Rol Alan Nörotransmitter Sistemler

Ögrenme ve bellek ile ilgili moleküler düzeyde yapılan çalısmalar bellegin mekanizmasında bir çok nörokimyasal maddenin rol aldıgını göstermektedir. Hipokampusta özellikle glutamat reseptörlerinin alt tipi olan N-metil D-aspartat (NMDA) ve alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propionik asit (AMPA) reseptörlerinin LTP ve sinaptik plastisite olusumunda önemli oldugu gösterilmistir (86,89,91,93-95,101). NMDA reseptör blokörü 2-amino-5-fosfonovalerik asid verilen farelerin egitilseler dahi Morris su tankı deneyinde platform bulma görevini yerine getiremedikleri görülmüstür (91,95,101). Protein kinaz-C (PKC), protein kinaz-A (PKA), siklik adenozin mono fosfat (cAMP), nitrik oksit (NO)' te ögrenmede rol alan birbiriyle baglantılı diger önemli maddelerdendir (91,94). Ayrıca, nöropeptidler, vazopresin, ACTH ve ependimin' ler gibi ekstraselüler proteinlerinde ögrenme ve bellekte önemli olabilecegi belirtilmektedir (91). Kolinerjik bir lezyon sonrasında hipokampus bagımlı ögrenme ve bellek performansında bozulma oldugu ve yapılan deneylerde muskarinik antagonist olan skopolamin uygulanan saglıklı genç deneklerde bellek bozuklugu gelistigi bildirilmistir. Kolinerjik sistemin ögrenme ve bellek gibi karmasık bir mekanizmada norepinefrin, dopamin, serotonin, GABA, opioid peptidler, galanin, P maddesi ve anjiotensin II ile baglı olarak karsılıklı etkilesim ile islev gördügü de belirtilmektedir (101). Sıçanlarda yapılan çok sayıda çalısmada nikotin uygulamasının ögrenme ve bellek süreçleri üzerine yararlı etkilerine isaret edilmekte ve

genç ve yaslı sıçanlarda nikotin tedavisinin kognitif fonksiyonları düzelttigi belirtilmektedir (101,102).

2.6.6.Öğrenmenin Test Edilmesi

Yapılan literatür taramalarında, fare ya da sıçanda, farklı ögrenme türlerinin test edilmesine yönelik T-maze testi, yükseltilmiş plus maze testi, ayak şoku duyusal testi, Vogel'in çekisme

testi, dört levha testi, merdiven testi, pasif kaçınma testi, Skinner'in kutusu, Morris su tankı testi gibi farklı testler uygulanmaktadır. Morris yüzme testi de spasyal öğrenmenin test edilmesinde kullanılan en güvenilir yöntemlerden biridir.

2.6.7.Morris Yüzme Testi (Morris Water Maze):

Laboratuar hayvanlarında spasyal öğrenme ve hafızanın araştırılmasında kullanılmak üzere, ilk olarak 1980' li yıllarda Richard Morris tarafından tanımlanmıştır (103). Daha sonra çeşitli çalışmalarda metod modifiye edilmiştir. Zaman içerisinde Morris yüzme havuzu, Morris labirenti, su labirenti (Morris tarafından en fazla kullanılanı), yüzme labirenti, spasyal navigasyon gibi isimler almıştır. Ancak günümüzde en sık kullanılanı Morris yüzme testidir (104). Morris yüzme testi kemirgenlerde nörokognitif bozuklukların test edilmesinde kullanılan geçerli bir yöntemdir (104). Morris yüzme testi ile hem referans hafıza hem de çalışan hafıza test edilir. Referans hafıza tekrarlayan denemeler sonucunda hafızada kalan sabit bilgilerdir. Çalışan hafızada ise tekrara gerek yoktur. Örneğin çalışmamızda da test etmeyi amaçladığımız, hayvanın belli bir kadranda sabit duran platformu bulması referans hafızayı test eder. Ancak platformun yeri her gün değiştirilerek aynı deney tekrarlanırsa, çalışan hafıza test edilir (105). Morris yüzme testi, içi opaklaştırılmış suyla (süt tozu ya da toksik olmayan beyaz boya ile) dolu yuvarlak bir havuzun içerisine bırakılan deney hayvanının platformu, etraftaki ipuçlarını kullanarak bulması ve bu sayede su içerisinde kalmaktan kurtulması esasına dayanır (103,106,107). Suyun sıcaklığının hayvanın vücut sıcaklığına yakın olması gerekir, çünkü sıcaklığın artması hayvanın hareketlerinin azalmasına, sıcaklığın azalması ise hipotermiye neden olur. Suyun opaklaştırılmasının nedeni, hayvanın platformu görmesini engellemektir. Deneyin amacına göre platform görünür ya da gizli olarak kullanılır. Gizli platform suyun 1-2 cm altına konulur, hayvandan çevresel ipuçlarından faydalanarak yer-yön bulması, platformun yerini öğrenmesi beklenir.

Görünür platform ise ya platformun üzerine konulan bir bayrakla belirlenir ya da platform suyun 1-2 cm üzerine çıkarılır. Böylece motor ve görsel aktivite değerlendirilir (107-110). Deneysel çalışmalar planlanırken ya da sonuçlar analiz edilirken hayvanın vücut ağırlığı, fiziksel gelişimi, yaşı, türü, cinsi, tankın boyutu, deney protokolü, strese ya da enfeksiyona maruz kalışı gibi çeşitli faktörlerin yüzme hızını etkileyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle havuz ve kaçış platformunun büyüklüğü belirlenirken platformu bulmanın çok kolay ya da çok zor olmayacağı şeklinde bir ayarlama yapılmalıdır (104,111)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Erciyes Üniversitesi Yerel Etik Kurulunun 12/126 karar numaralı onayı ile ve Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Arastırma Merkezi (DEKAM)' nden sağlanan vücut ağırlığı 138,82±29,76 gr olan 3 aylık genç (38) Wistar Albino cinsi dişi sıçanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar, deney süresince sıcaklığı 23±2 °C ye ayarlanan ortamda, saat 07.00 – 19.00 ve 19.00 – 07.00 arasında 12'şer saatlik aydınlık – karanlık döngüsü uygulandı. Sıçanlar kontrol, açlık,kronik yorgunluk, kronik yorgunluk+açlık olmak üzere dört gruba ayrıldı ve kontrol grubu 8 adet hayvan olmak üzere diğer gruplarda ise 10'ar adet sıçan kullanıldı. Açlık ve kronik yorgunluk+açlık grupları deneyin son 7 günü aç bırakılarak içme sularına erişimlerinin sınırsız olması sağlandı. Bunun dışındaki kısıtlama haricindeki günlerde ve deney gruplarında sıçanların beslenmeleri için standart pellet yem kullanıldı. Hafıza ve uzamsal öğrenmelerinin nasıl etkilendiği ise Morris su tankı kullanılarak test edildi. Davranışsal çalışmalar için de açık alan düzeneği kulanılarak lokomotor aktivite değerlendirildi. Tüm denemeler saat 9.00-12.00 arasında yapıldı. Her denemeden sonra düzenekler % 20'lik alkolle silindi. Hayvanların açlık ve tokluk kan glukoz ölçümleri yapıldı ve ilk gün, 7.gün, 14.gün ve deney sonu 21.gün olmak üzere de ağırlık ölçümleri takip edildi.Hayvanların kan glukoz düzeyleri glukometre cihazı ile ölçüldü. İki deney grubumuz kronik yorgunluk oluşturabilmek amacıyla yirmibir gün boyunca onbeşer dakika 14x42x50cm ebatlarındaki cam kavonozlarda teker teker olacak sekilde yüzdürüldü. Çalısmada " Deney Hayvanları Kullanımı ve Etik İkeler " prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunmuştur (112).

3.1. DAVANIŞ DENEYLERİ

Çalışmamızda Tablo 3.1'de görüldüğü gibi deney grubu hayvanlarına açık alan, ve Morris yüzme testi uygulandı. Yüzdürülen hayvan gruplarına ise anksiyete oluşturulmadan zorlu yüzme testi uygulandı.

3.1.1. Açık Alan Düzeneği (Open Field Arena)

100x100x30 cm ebatlarında, zemini 16 eşit kareye ayrılmış pleksiglastan yapılmış, kare şeklinde bir düzenek olup (Resim 3.1), bu düzeneğe deney hayvanı hep ortadan olacak şekilde yavaşça bırakıldı. Üç dakikalık test süresince çizgi geçme sayısı (merkez ve kenarda), arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı (şahlanma), kaşınma sayısı, defekasyon sayısı değerlendirildi. Merkez açık alanın ortasında kalan dört kareyi, kenar ise diğer kareleri temsil etmektedir (116,117). Her bir hayvandan sonra düzeneğin içerisi % 20'lik alkol ile silindi ve ardından kurulandı.

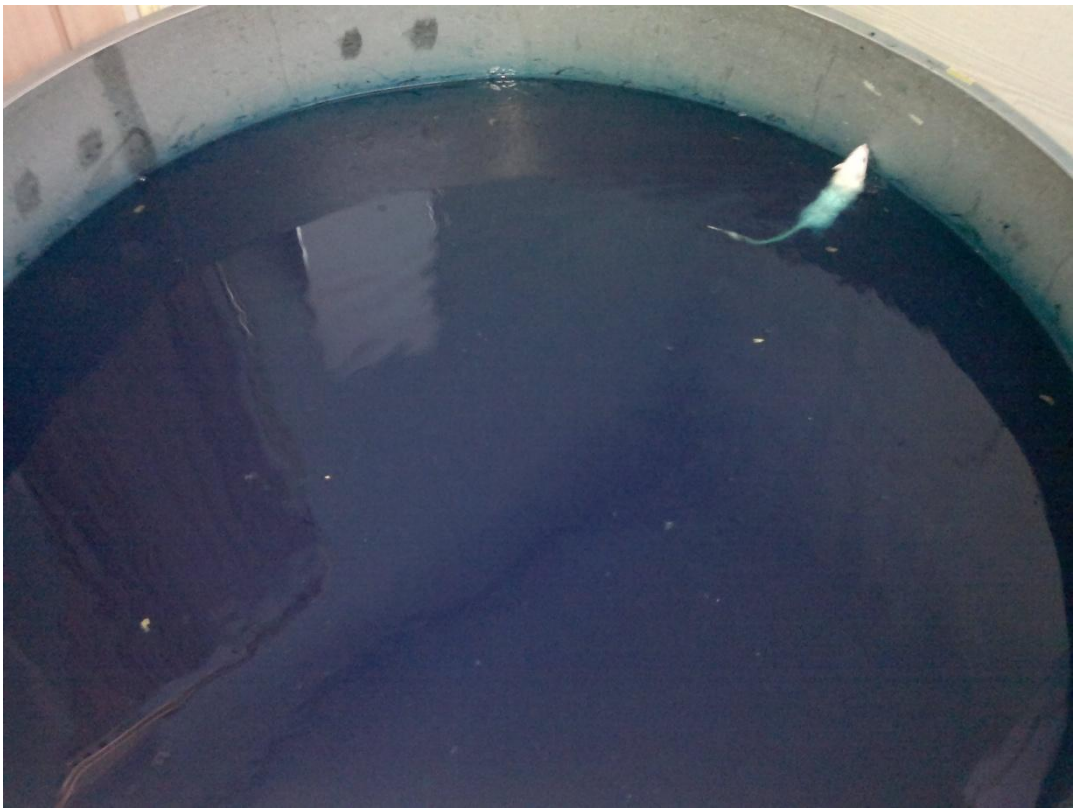


Resim 3.1.Açık Alan Düzeneği

3.1.2. Morris Yüzme Testi (Morris Water Maze)

Morris su tankı ile sıçanlarda ögrenmenin test edilmesi için; 130cm çapında, 45cm yüksekliginde paslanmaz çelikten yapılmıs silindir bir su tankı kullanıldı. Tank, 25cm derinligine kadar suda çözünen ve toksik olmayan mavi renkte bir boya ile

opaklaştırılan 22±2°C sıcaklıgındaki su ile doldurulduğu. Deneyin başından sonuna kadar odada hiçbir şeyin yeri (dolap, perde, ışık vs.) değiştirilmedi. Deneycinin dış görünüsünün ortamdaki konumunun ve kullanıyorsa parfüm vb. kokulu kozmetiklerinin de hep aynı olmasına özen gösterildi. Tank yüzey alanı sanal olarak dört eşit kadrana bölündü. Kadranlardan gelişigüzel birine (hedef kadran) su yüzeyinin 1.0cm altında kalacak şekilde tank duvarından 15cm uzaklıkta paslanmaz çelikten yapılmış 10cm çapında 24cm yüksekliginde silindir bir kaçış platformu yerlestirildi. Platform, sıçan üzerine çıktığında kendini emin hissedecegi ve pençelerini yerleştirebileceği bir kumaşla kaplandı ve ardışık 4 gün yeri sabit tutuldu. Bir video kamera, sıçanın tank içindeki hareketlerini izlemek ve kaydetmek için tankın merkezi üzerine denk gelecek şekilde tavana tespit edildi. Resim 3.2' de kullanılan su tankı görülmektedir. Morris su tankı ile uzamsal öğrenme testi 5 günlük bir sürede gerçekleştirildi. İlk 4 gün öğrenme periyodu ve 5. gün probe ya da test periyodu seklinde yürütüldü. Her bir sıçana öğrenme periyodundaki her gün 20 dakika aralıklarla 4 yüzdürme denemesi yaptırıldı. Sıçan, platformun bulunduğu kadran hariç tutularak, her seferinde farklı olacak şekilde diğer üç kadrandan birinden yüzü tank duvarına dönük şekilde suya bırakıldı. Suya bırakılırken seçilen kadran sırası her gün farklı bir dizgeyi (1.gün 1.-2.- 3.-1., 2.gün 2.-3.-1.-2., 3.gün 3.-1.-2.-3., 4.gün 1.-2.-3.-1) izledi. Böylece sıçanlar gizli platformu bulmak için eğitildiler. Sıçanların tankta 60 saniye yüzmelerine izin verildi bu süre içinde platformu bulamadığında yardımla platforma çıkartıldılar ve çevre ipuçlarını tanıyıp ögrenmeleri için 20 saniye platformda bekletildiler. Platform üzerindeki 20 saniyelik bekletme süresi sonunda tanktan çıkartılıp kağıt havlu ile kurutularak kafeslerine alındılar (113-115,116). Kaçış platformunun kaldırıldığı 5. Günde 2 dakika süren tek bir deneme yapıldı ve sıçanlar platform noktasının tam karşısına düşen noktadan suya bırakıldı (117). Resim 3.2' da öğrenme periyodu sırasında tank içerisinde bir sıçanın görünümü görülmektedir. Öğrenmenin test edilmesi için ögrenme periyodunda sıçanın Morris su tankında platformu bulana kadar kat ettigi toplam yol uzunluğu, platformu bulma süresi, yüzme hızı ve test periyodunda platformun bulunduğu hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden değeri ve yüzme hızı karşılaştırmalar ve istatistiksel analizler için kullanıldı (118).



Resim 3.2. Morris su tankı



Resim 3.3. Ögrenme periyodu sırasında tank içerisinde bir sıçanın görünümü

3.1.3.Zorlu Yüzme Testi (Forced Swimming Test)

Camdan yapılmış dikdörtgen şeklinde, 50 cm yüksekliğinde ve 42 **x** 14 cm boyutlarındaki kavanoz kullnıldı. Kuyruklarının kavanoz tabanına değerek dinlenmelerini engellemek için 30 cm'ye kadar su ile dolduruldu. Yüzme testi deney süresini kısaltmak amacıyla iki adet cam kavanoz kullanılarak aynı anda iki adet deney hayvanı kavanoza bırakıldı . Suyun sıcaklığı deney boyunca 24-26°C arasında tutuldu ve aynı seviyede oldu. Denekler ilk gün 15 dakika yüzmeye bırakıldı ve sonrasında kurutma makinesiyle kurutularak tekrar kafeslerine yerleştirildi. İki deney grubumuz kronik yorgunluk oluşturabilmek amacıyla yirmibir gün boyunca onbeşer dakika yüzdürüldü(Resim 3.4).



Resim 3.4.İki sıçanın cam kavonazda yüzdüğü görüntü

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik metodları SPSS for Windows (ver. 15.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar normal dağılım gösterdiğinden parametrik testlerden ANOVA testi, çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi kullanıldı.

4.BULGULAR

Bu çalışmada kronik yorgunluğun ve açlığın açık alan, zorlu yüzme testi uygulanarak denek hayvanlarının davranışını nasıl etkilediği irdelenmiştir. Morris su tankı testi uygulanarak da uzamsal öğrenmeleri ve hafızalarında oluşturduğu değişiklikler incelenmiştir. $p<0.05$ güvenirlik düzeyi baz alınmıştır.

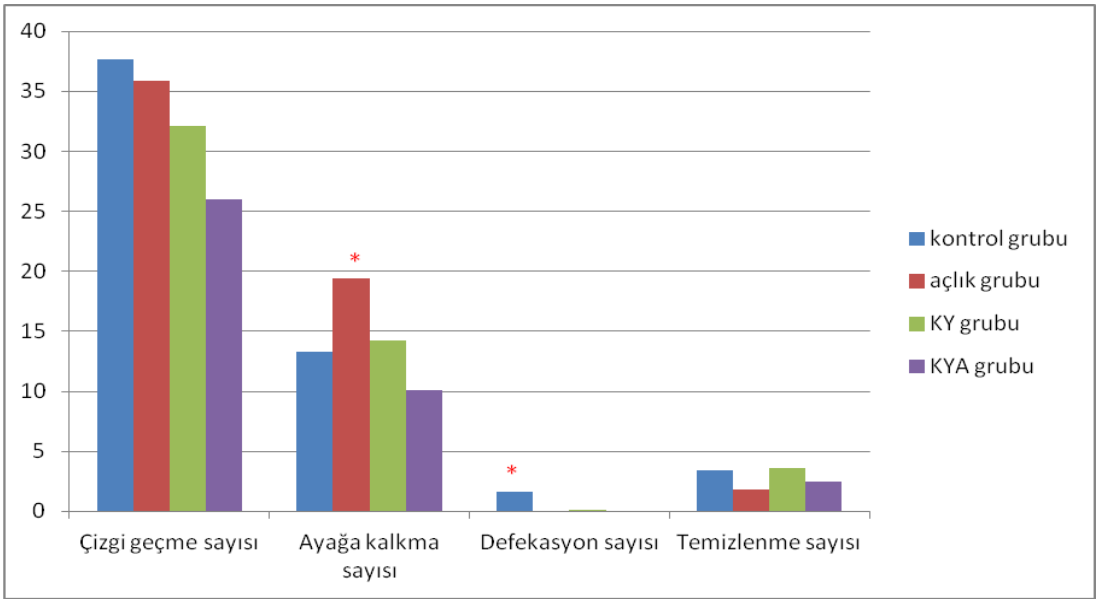
4.1.AÇIK ALAN DÜZENEĞİNDE DAVRANIŞ PARAMETRELERİ

Açık alan düzeneği parametreleri Tablo 4.1'de sunulmuştur. Açık alan düzeneğinin toplam aldığı yolun kontrol grubuna göre açlık, kronik yorgunluk ve kronik yorgunluk+açlık grubunda azaldığı saptanmıştır. Ancak bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Ayağa kalkma sayısı açlık grubunda kontrole göre anlamlı olarak artmış, kronik yorgunluk+ açlık grubunda ise anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). Dakikadaki defekasyon sayısı ise kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). Defekasyon ve temizlenme sayısının KY ve KYA grubunda kontrol grubuna göre az bulunması KYS oluşturduğumuz deney hayvanlarında zorlu yüzme testinde herhangi bir stres yada depresyon maruz kalmadıklarını göstermiştir.

Tablo 4.1.Grupların açık alan parametreleri

	KONTROL(n=8)	AÇLIK(n=10)	KY(n=10)	KYA(n=10)	F	*p*
Çizgi geçme sayısı (çizgi)	37,62±19,19	35,90±9,15	32,10±16,38	26,00±3,42	1,324	0,283
Ayağa kalkma(sayı/dk)	13,25±5,59	19,40±8,11*	14,20±5,80	10,11±2,66*	4,002	0,016
Defekasyon(sayı/dk)	1,62±2,06	0,00±0,00*	0,10±0,31*	0,00±0,00*	5,693	0,003
Temizlenme(sayı/dk)	3,37±1,99	1,80±0,91	3,60±2,06	2,44±1,66	2,309	0,094

*: $p<0.05$ güvenirlik düzeyine göre kontrol grubundan farklı



Şekil 4.1. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının açık alan parametreleri

*
: p<0.05 güvenirlik düzeyine göre kontrol grubundan farklı

4.2.MORİS SU TANKINDA UZAMSAL ÖĞRENME VE HAFIZA PERFORMANSLARI

4.2.1. Platforma ulaşma süresi

Öğrenme denemeleri sırasında 4 gün 4 defa arka arkaya yapılan deneylerde açlığa ve yorgunluğa maruz bırakılan grubun ve kontrol grubunun platforma ulaşma süresi değerleri Tablo 4.1'de sunulmuştur. Platformu bulma süresi gruplarda her geçen gün azalmıştır (p<0,05).1.gün kontrol grubuna göre KY ve KYA grupları, 2.gün kontrol grubuna göre KY grubu anlamlı olarak platforma ulaşma süresi (sn) azalmıştır (p<0,05).

Tablo 4.2. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve kronik yorgunluğa maruz bırakılan sıçanların ve kontrol grubunun platforma ulaşma süresi (sn)

ARENA	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	*P*
KONTROL (n=8)	53,47±13,01	39,31±20,89*	33,26±20,77*	27,10±22,87*	0,007
AÇLIK (n=10)	37,7±20,50	28,42±20,25	20,21±16,37*	24,94±21,17	0,031
KY (n=10)	32,63±24,68*	19,94±20,45**	20,54±16,80*	24,44±21,51	0,001
KYA (n=10)	34,59±22,59*	26,75±23,19	22,50±15,51*	15,96±16,44*	0,001
F	4,206	3,117	2,369	1,074	
P	0,008	0,031	0,078	0,366	

* : p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

* : p<0.05 güvenirlik düzeyinde gün içinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı

Gün içinde gruplara göre değerlendirildiğinde;

1. Gün p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. Kontrol grubu, KY ve KYA grubundan daha fazladır.
2. Gün p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. Kontrol grubu KY grubundan daha fazladır
3. Gün p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark yoktur.
4. Gün p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark yoktur.

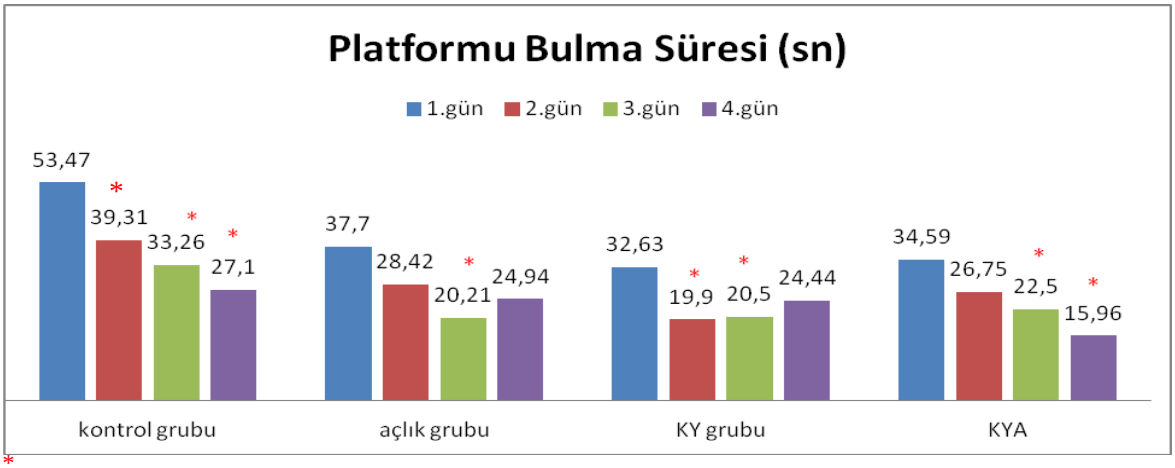
Gruplar günlere göre değerlendirildiğinde;

Kontrol grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 1. gün 2,3 ve 4. günden anlamlı olarak fazladır.

Açlık grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 1. gün 3. günden anlamlı olarak fazladır.

KY grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 1. gün 2. günden anlamlı olarak fazladır.

KYA grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 1. gün 3. ve 4. günden anlamlı olarak fazladır.



* : p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1. güne göre anlamlı olarak farklı

Şekil 4.2. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen süreler açısından öğrenme performansları süresi (sn)

4.2.2. Yüzme Hızı

Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun 4 dün 4 defa arka arkaya yapılan deneylerinde yüzme hızları (cm/sn) Tablo 4.2"de sunulmuştur. Yüzme hızları gün geçtikçe kontrol, KY, açlık gruplarında artış gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.3. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve kronik yorgunluğa maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun yüzme hızları (cm/sn) değerleri

GRUP	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	*p*
KONTROL (n=8)	18,74±3,55	23,21±5,99	23,36±8,91	22,22±7,51	0,455
AÇLIK (n=10)	18,08±4,85	22,17±5,26	20,74±6,03	22,57±6,83	0,541
KY (n=10)	18,41±4,80	20,98±5,75	20,66±7,56	22,14±9,38	0,563
KYA (n=10)	22,14±8,05	19,86±5,00	23,35±11,16	21,13±4,87	0,411
F	2,286	1,445	0,438	0,136	
P	0,085	0,236	0,726	0,938	

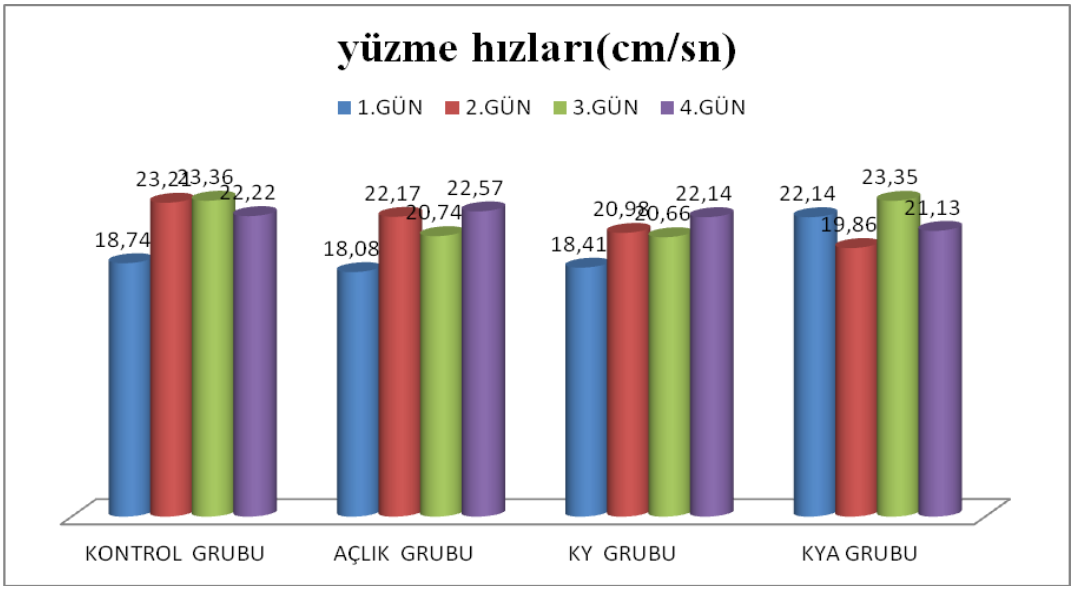
* : p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

* : p<0.05 güvenirlik düzeyinde gün içinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı

Gün içinde gruplara göre değerlendirildiğinde;

1.,2.,3. ve 4. gün p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark yoktur.

Gruplar arasında da ilerleyen günlerde yüzme hızlarında (cm/ sn) artış gözlenmiş p>0,05 olduğundan anlamlı farklılık yoktur.



*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

Şekil 4.3. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1,2.,3., ve 4.,günlerde yüzme hızları açısından öğrenme performansları süresi (cm/sn)

4.2.3. Toplamda alınan yol

Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve kronik yorgunluğa maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun toplamda aldığı yol (cm) Tablo 4.3"da sunulmuştur. 4gün 4 defa arka arkaya yapılan deneylerde kontrol ve KYA'da toplamda alınan yol anlamlı olarak azalmıştır (p<0,05). Gün içinde değerlendirildiğinde 1.,2. ve 3. gün KY ve KYA grubu ve 3. gün açlık grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır (p<0,05).

Tablo 4.4. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların toplamda aldığı yol (cm)

GRUP	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	*P*
KONTROL (n=8)	967,10± 246,11	868±14± 506,55*	626,01± 348,61*	501,90± 394,75*	0,02
AÇLIK (n=10)	638,88± 351,69	586,72± 416,87	400,03± 326,63*	551,52± 528,13	0,114
KY (n=10)	522,89± 388,32*	340,24± 287,18*	343,89± 209,21*	471,14± 443,73	0,215
KYA (n=10)	745,40± 515,65*	479,12± 399,25**	448,68± 253,96**	340,46± 424,18*	0,001
F	4,754	6,281	3,362	0,761	
P	0,008	0,001	0,023	0,519	

*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde gün içinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı

Gün içinde gruplara göre değerlendirildiğinde;

1. Gün p<0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark vardır.Kontrol grubu, KY ve KYA grubundan anlamlı olarak fazladır (p< 0,05).
2. Gün p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. Kontrol grubu KY ve KYA grubundan daha fazladır (p< 0,05).
3. Gün p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. Kontrol grubu açlık, KY ve KYA grubundan daha fazladır (p< 0,05).
4. Gün p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark yoktur.

Gruplar günlere göre değerlendirildiğinde;

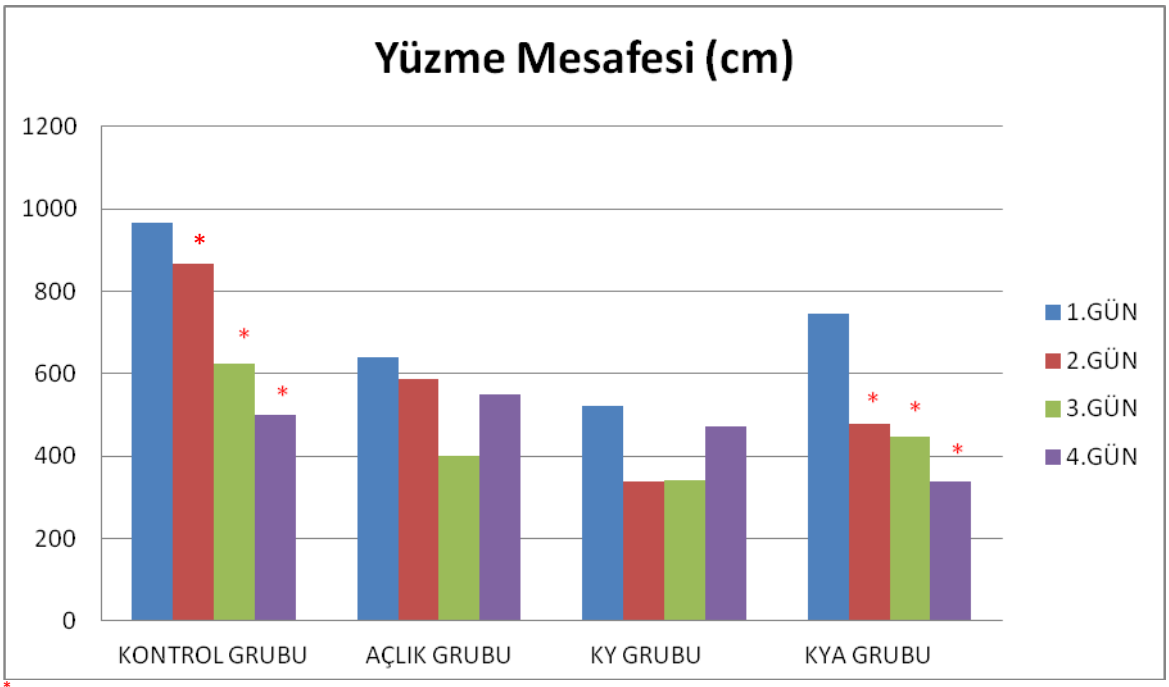
Kontrol grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 1. gün 2. 3. ve 4. günden anlamlı olarak fazladır.

Açlık grubu p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak günler arası anlamlı fark yoktur.

KY grubu p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak günler arası anlamlı fark yoktur.

KYA grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 1. gün 2.,3. ve 4. günden anlamlı olarak fazladır.

.



*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

Şekil 4.4. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4.,günlerde kat ettikleri toplamda aldığı yol (cm)

4.2.4. Platforma olan ortalama mesafesi

Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve ağrıya maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun platforma olan ortalama mesafeye (cm) etkisi Tablo 4.4"de sunulmuştur. 4 gün boyunca 4 defa yapılan tekrarlı deneylerde platforma olan ortalama mesafede 1. gün kontrol grubu KY grubundan 3. ve 4. gün kontrol grubu KYA grubundan anlamlı olarak fazladır ($p< 0,05$). KYA grubu 1.gün 4. günden anlamlı olarak fazladır ($p <0.05$) . Kontrol, açlık ve KY gruplarında ilerleyen günlerde anlamlı artış gözlemlenmemiştir ($p > 0, 05$) .

Tablo 4.5. Öğrenme denemeleri sırasında açlığa ve KY'a maruz bırakılan grupların ve kontrol grubunun platforma olan ortalama mesafeye (cm) etkisi

GRUP	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN	4.GÜN	*P*
KONTROL (n=8)	57,63±8,59	53,09±12,06	50,16±15,54	48,21±10,76	0,331
AÇLIK (n=10)	54,11±11,61	51,10±12,90	44,42±12,72	50,17±10,65	0,110
KY (n=10)	45,50±16,77*	44,22±14,33	46,40±13,19	43,54±14,32	0,663
KYA (n=10)	54,72±8,63	44,90±12,35	41,93±17,39*	38,02±15,33**	0,04
F	3,865	2,465	1,043	3,324	
P	0,013	0,069	0,037	0,024	

* : p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

* : p<0.05 güvenirlik düzeyinde gün içinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı

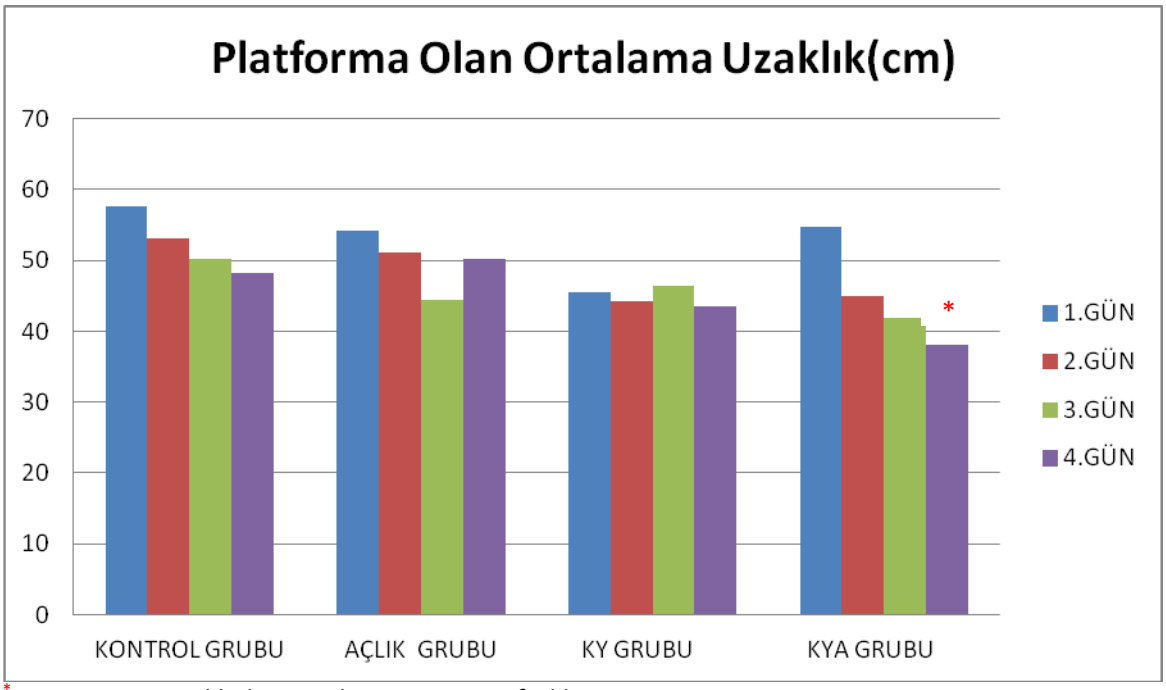
Gün içinde gruplara göre değerlendirildiğinde;

1. Gün p<0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark vardır.Kontrol grubu, KY grubundan anlamlı olarak fazladır (p< 0,05).
2. Gün p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark yoktur.
3. P<0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark vardır.Kontrol grubu, KYA grubundan anlamlı olarak fazladır (p< 0,05).
4. P<0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark vardır.Kontrol grubu, KYA grubundan anlamlı olarak fazladır (p< 0,05).

Gruplar günlere göre değerlendirildiğinde;

Kontrol, açlık ve KY gruplarında p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak günler arası anlamlı fark yoktur.

KYA grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 1. gün 4. günden anlamlı olarak fazladır.



*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

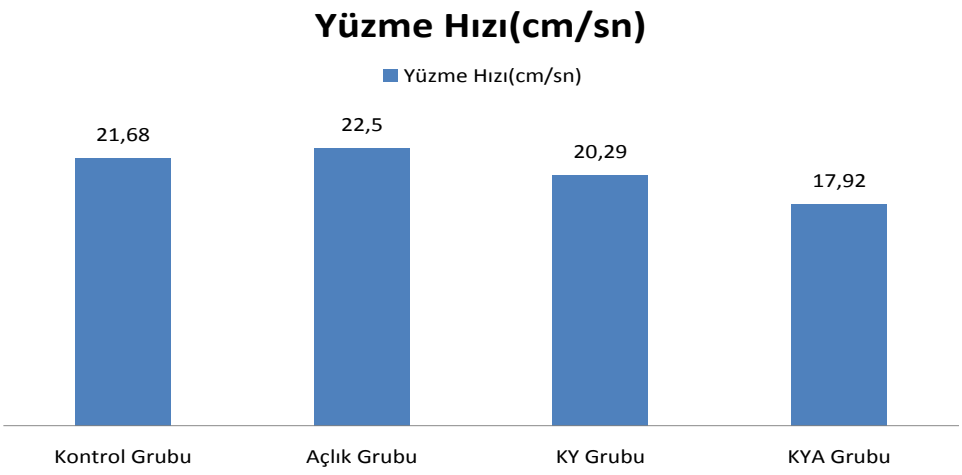
Şekil 4.5. Kontrol grubu ve diğer deney gruplarının 1.,2.,3., ve 4., günlerde platforma olan ortalama uzaklık açısından öğrenme performansları (cm)

4.2.5. Hedef Kadranda (Platformsuz Alanda) Geçirilen Süre

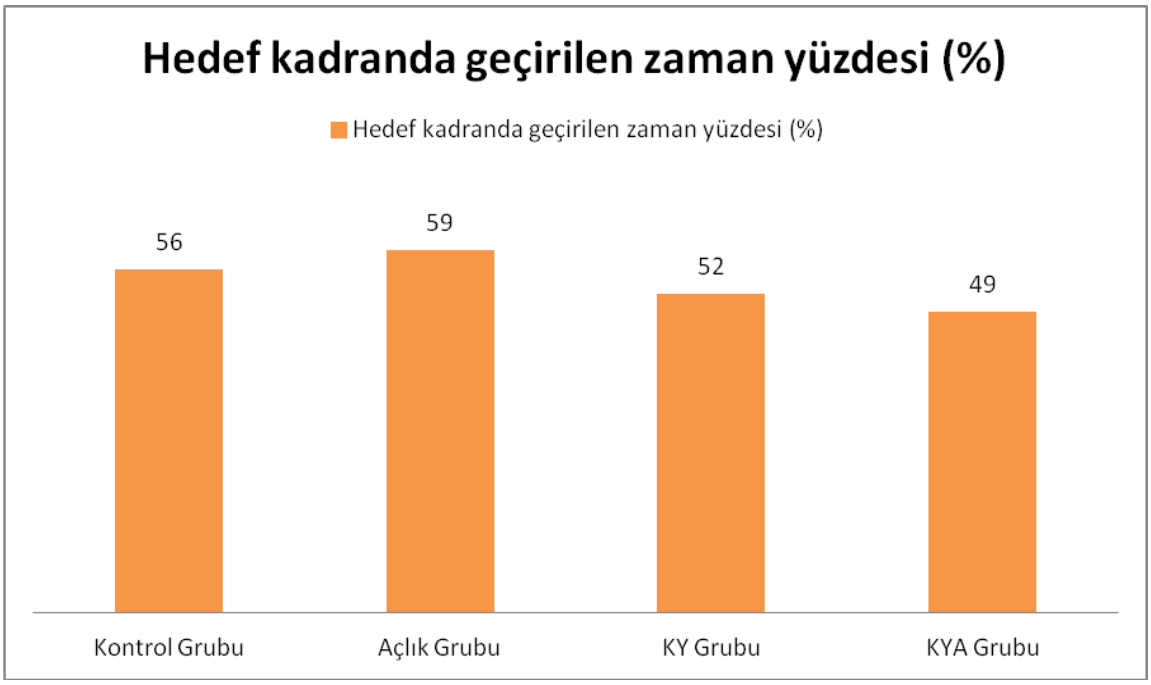
4.günden 24 saat sonra platform kaldırılmıştır. Bu işlemle sıçanların platformun olduğu kadranda geçirdikleri zaman yüzdesine ve yüzme hızlarına bakılmıştır. Bu son işlem hafıza ve bellek yeteneklerini test etmek için yapılmıştır. Tablo 4.5' de platformsuz su tankında grupların yüzme hızları (cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi sunulmuştur. Kontrol, açlık, kronik yorgunluk gruplarında yüzme hızı kronik yorgunluk +açlık grubuna göre fazladır fakat istatiksel olarak anlamlı değildir (p >0,05).

Tablo 4.6. Platformsuz su tankında grupların yüzme hızları (cm/sn) ve hedef kadranda geçirdikleri zaman yüzdesi (%)

Grup	**Yüzme hızı (cm/sn)**	**Hedef kadranda geçirilen zaman yüzdesi (%)**
Kontrol(n=8)	21,68±3,26	56
Açlık(n=10)	22,50±4,18	59
Kronik Yorgunluk(n=10)	20,29±4,13	52
Kronik Yorgunluk+Açlık(n=10)	17,92±5,38	49
F	1,977 4,184 4,484 0,723	p>0.05
p	0,137	



Şekil 4.6. Hedef kadranda platformsuz alanda yüzme hızı(cm/sn)



Şekil 4.7. . Hedef kadranda platformsuz alanda geçirdikleri zaman yüzdesi (%)

4.3.AĞIRLIK DEĞİŞMELERİ

Her bir gruptaki sıçanların 21 günlük çalışma süresince her haftanın birinci gününde ve 21. günün sonunda belirlenen vücut ağırlığı ortalama değerleri, bu değerler için grup içi

ve gruplar arası karsılaştırmalar Tablo 5.6'da ve Şekil 5.7'da sunulmuştur.7., 14. Ve 21. günler açlık ve KYA grubu,14. gün KYA grubu kontrol grubundan anlamlı olarak azalmıştır (p< 0,05). Kontrol grubu 7., 14. ve 21. gün, açlık 14., 21. gün ve KYA grubu 21.gün istatistiksel olarak 1.günden fazladır (p <0,05).

Tablo 4.7.Bütün deney gruplarının deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü belirlenen vücut ağırlığı değerleri ve bu değerlerin gruplar arası değerlendirmeleri

AĞIRLIK	1.gün	7.gün	14.gün	21.gün	*P*
Kontrol	129,5±7,29	137,8±10,86*	145,75±11,78*	155,37±13,31*	0,001
Açlık	134,6±7,56	130,3±6,22*	124,9±5,80*	119,4±5,93**	0,02
KY	133,5±12,95	139,4±9,56	143,6±9,49	148,9±12,28	0,348
KYA	127,88±9,96	118,11±9,91*	108,33±9,06**	99,66±9,41**	0,006
P	0,576	0,04	0,032	0,03	

*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde gün içinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı

Gün içinde gruplara göre değerlendirildiğinde;

1. Gün p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark yoktur.
7. Gün p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır.Kontrol grubu ; açlık ve KYA grubundan anlamlı olarak artış gözlenmiştir.

14. Gün p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır.Kontrol grubu,KYA grubundan anlamlı olarak fazladır.

21. Gün p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır.Kontrol grubu ; açlık ve KYA grubundan anlamlı olarak fazladır.

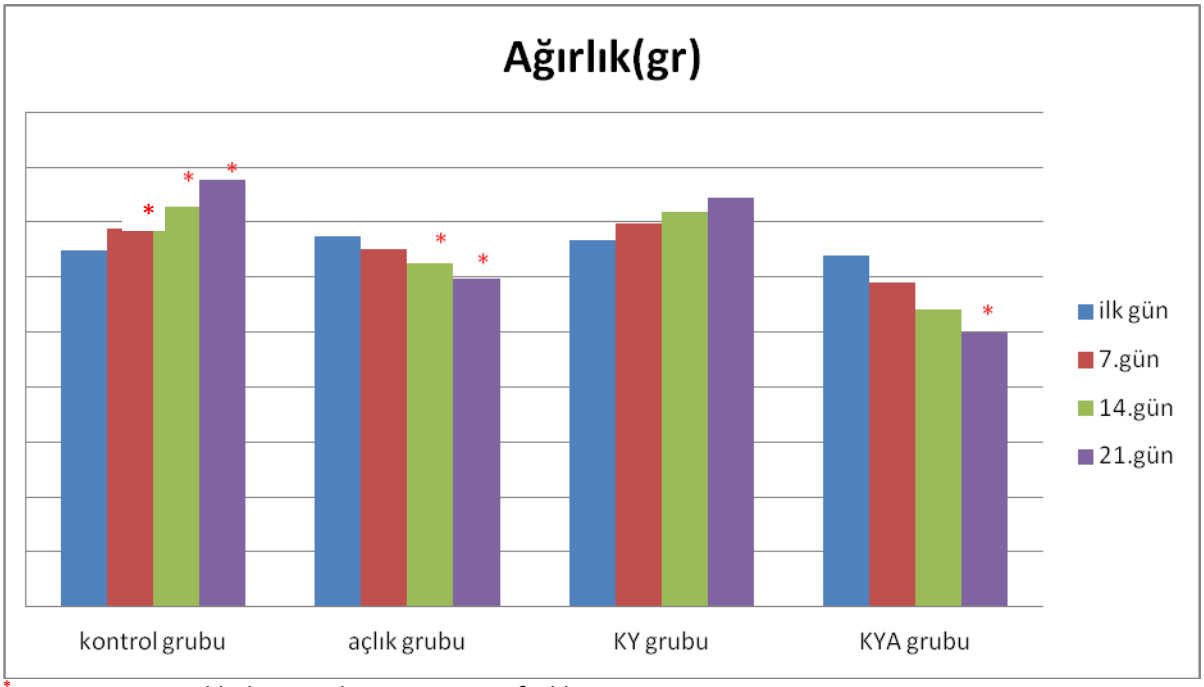
Gruplar günlere göre değerlendirildiğinde;

Kontrol grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır.7., 14. ve 21. günler 1. günden anlamlı olarak fazladır.

Açlık grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 21. gün ve 14. gün1. günden anlamlı olarak azdır.

KY grubu p>0,05 olduğundan istatistiksel olarak günler arası anlamlı fark yoktur.

KYA grubu p<0,05 olduğundan anlamlı farklılık vardır. 21. Gün ve 14. gün 1. günden anlamlı olarak azdır.



*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde 1.güne göre farklı

Şekil 4.8.Bütün deney gruplarının deneyin ilk günü ve deney süresince her haftanın ilk günü belirlenen vücut ağırlığı değerleri ve bu değerlerin gruplar arası değerlendirmeleri

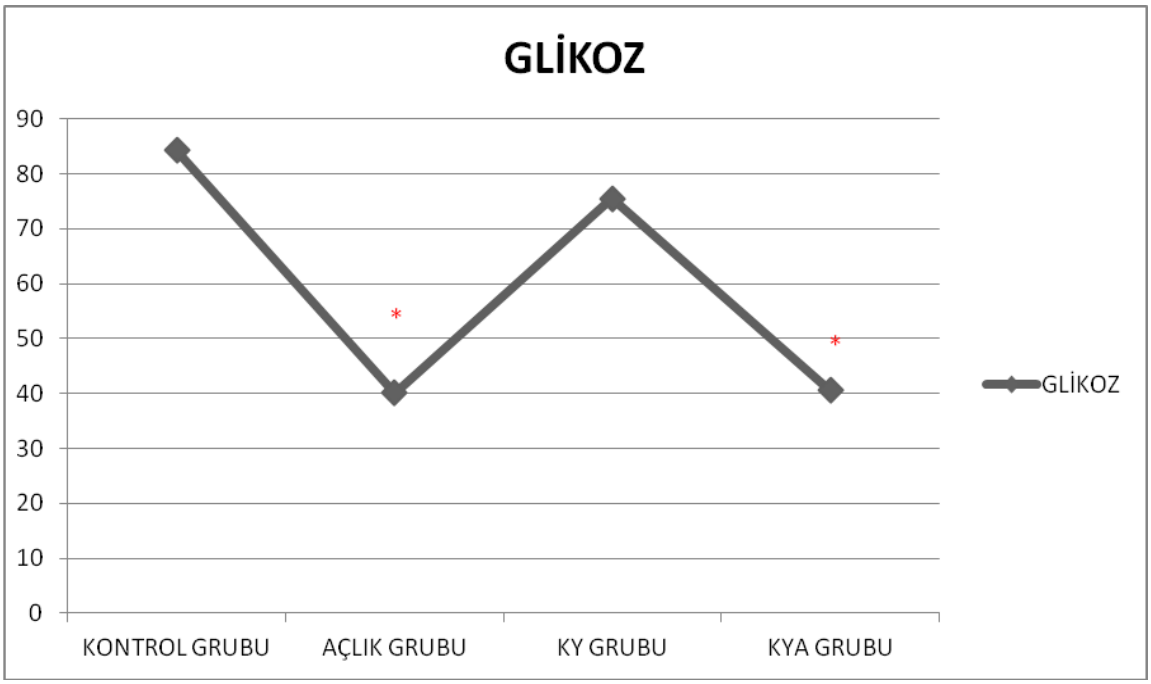
4.4. GLİKOZ ÖLÇÜMLERİ

Çalışmanın başında bütün gruptaki hayvanların açlık kan şekerleri değerlerine bakılmış ve bu hayvanlar kontrol grubu değerleriyle karşılaştırılmıştır.Açlık kan şekeri ölçümü yapılmadan önce bütün hayvanlar 18 saat suya erişimli olarak aç bırakılmıştır.

Tablo 4.7. Kontrol ve kronik yorgunluk grubunun tokluk, açlık ve KYA grubunun açlık glikoz ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	AÇLIK GLİKOZU(mg/dL)
KONTROL	84,25±14,46
AÇLIK	40,1±10,18*
KY	75,5±10,34
KYA	40,55±4,92*
P	0,006

*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı



*: p<0.05 güvenirlik düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı

Şekil 4.9. Kontrol ve kronik yorgunluk grubunun tokluk, açlık ve KYA grubunun açlık glikoz ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik yorgunluğun 6 ay ve daha uzun süre devam etmesi durumunda Kronik Yorgunluk Sendromu adını almaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyde KYS oluşturmak için 6 ay ve daha uzun bir süre çalışılmamaktadır.

Deney hayvanlarında yorgunluk oluşturmak için daha kısa sürede tekraralayan egzersiz uygulamaları yapılmıştır. Dhir A, Kulkarni SK(2008) tarafından KYS oluşturmak amacıyla deney gruplarını sekiz sıçandan oluşturmuşlar, sıçanları 21 gün onbeş dakika (42x14 cm) boyutlarında ayrı ayrı iki cam kavanoz içinde zorlu yüzme testine maruz bırakmışlardır ve KYS'nu oluşturmuşlardır. Bu bilgi ışığında KYS oluşturmak için bu çalışma baz alınarak aynı boyutlarda cam kavanozda aynı süreyle yüzdürerek KYS oluşturuldu.

Singal A (2005) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fareler hergün altışar dakika 7 gün boyunca zorlu yüzme testine maruz bırakılmışlardır. Hayvanların birbirini izleyen günlerde hareketsizlik süresinde önemli artışlar olduğunu gözlemlemişlerdir. Araştırmacılarda bu hareketsizlik süresindeki artışın KYS temsil ettiğini savunmuşlardır. KYS oluşturulan hayvanları GTE (yeşil çay ekstresi) ve 7 gün boyunca kateşin ile tedavi edilmişler ve soncunda hareketsizlik süresinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Dhir A, Kulkarni SK (2008) 'nın çalışmasında da fareler 15 gün boyunca altışar dakika dikdörtgen bir kavanozda zorlu yüzme testine maruz bırakılmış ve KYS ortaya çıkmış. Birbirini izleyen günlerde farelerde hareketsizlik dönemde önemli bir artış, kas koordinasyonda bozukluk, kaygı yanıtında artış, hafıza eksikliği, hiperaljezi,

fazla hareket gibi bulgulara saptanmaktadır. Beyin örneklerinde de norepinefrin, serotonin ve dopamin düzeylerinde bir azalma olduğu tespit ediliyor. 15 gün için venlafaksin (8 ve 16 mg / kg, ip) enjekte edilerek tedavi ediliyor ve hayvanların hareketsizlik süresinde azalma olduğu görülüyor. Venlafaksin'in kronik yorgunluk tedavisinde terapötik değeri olabileceği sonucuna varılmıştır.

Zou J (2008) ve arkadaşlarının çalışmalarda da KYS yapmak için farelerde zorlu dönen tekerlek (forced whell runing) yöntemi kullanılmışlardır.

Cao Y (2011) ve arkadaşları 4 hafta zorlu dönen tekerlek yöntemini farelerde kullanmışlardır. Deney hayvanlarında KYS oluşturulduktan sonra kontrol grubu dışındaki gruplara Kai Xin San (KXS) isimli ilaç uygulanan ve deney sonucunda (KXS) 'nın KYS 'nın düzeltici etkisi olduğunu savunan makaleler de bulunmaktadır.

Sachdeva AK (2011) ve arkadaşları KYS oluşturabilmek amacıyla 28 gün boyunca dikdörtgen cam bir kavanoz içinde deney hayvanlarını zorlu yüzme testine maruz bırakılmışlardır. KYS için bir başka terapötik tedavinin EGCG (Epigallocatechin gallate) ile oluşturulabileceğini ortaya koymuşlardır.

Kumar A ve arkadaşları erkek albino laca fareler 7 gün altışar dakika seanslarla zorlu yüzme testine maruz bırakarak araştırmışlardır. KYS oluşturulup antidepresan ilaçların KYS'na faydalı olup olmadığını araştırmışlardır. 7 gün sonra, çeşitli davranış testleri (lokomotor, ayna odası ve anksiyete için artı labirent testi) yapılıp,hayvanlar sitalopram (5 ve 10 mg / kg) ve 7 gün için günlük imipramin (10 ve 20 mg / kg) ile tedavi edilmiş.Çalışmalar sonucunda incelenen çeşitli antidepresan ilaçların kronik yorgunluk sendromuna klinik yarar sağlayabileceği kanıtlanmıştır .

Çalışmalarda KYS oluşturmak amacıyla sıçanların kullanımının tercih edildiğini, yöntem olarak sıklıkla zorlu yüzme testine maruz bırakıldıklarını ve ratlarda yüzdürme işlemiyle KYS oluşturuldu.

Holmes GP. (1988) ve arkadaşları 20-50 yaş arası kadınlar en yaygın popülasyon ve toplam vakaların %70' inin kadın olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada da verilerin daha açık görülebilmesi amacıyla 38 adet Wistar Albino dişi sıçan kullanıldı.

KYS hastalarında beceri isteyen işlerde yavaşlama, planlama, organizasyon ve problem çözme gibi yeteneklerde gerileme vardır. Bunların yanında dikkat kusuru, konsantrasyon düşüklüğü, karar vermede zorluk gibi bulgular da gösterilmiştir (3).

Yapılan bu çalışmada bu verileri destekledi. Çalışmamızda yüzdürülen deney hayvanlarının birinci güne göre yirmi birinci günde tipik bir şekilde hareketsiz durdukları gözlemlenmiştir. Bu davranışsal durum literatürdeki çalışmalarla parelellik göstermektedir. Yakın zamanlarda Kumar A. (2011) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artan hareketsizlik dönemiyle, deney hayvanlarında kaygı düzeyini yükseldiğini ve lokomotor aktivitenin azaldığını ifade etmişlerdir. Yapılan çalışmada da lokomotor aktivitelerinin azaldığı fakat verilerin istaistiksel olarak anlamlı bulunmadığı tespit edilmiştir. Sachdeva AK. (2009) ve arkadaşları KYS'nun hem zihinsel, hem fiziksel yorgunluk oluşturduğunu ifade etmişlerdir. Yapılan çalışmada KY'un öğrenme ve belleği değiştirmediği fakat açlıkla birleştiğinde yüzme isteğinin azalması fiziksel yorgunluğu oluşturduğunu düşündürdü.

Dhir A, Kulkarni SK(2008) çalışmalarının sonucunda kronik yorgunluk durumunda davranışlarda yavaşlama olduğunu kaydetmişlerdir. Açık alan düzeneğinde KY grubunun toplamda kat ettiği mesafe, kontrol ve açlık grubuna göre daha az bulunmasına rağmen anlamlı değildir. Kat edilen mesafe en az KYA grubunda gözlemlenmiştir. Morris yüzme testinde ise KY grubundaki sıçanların dört gün boyunca yapılan testlerde hızı azalmıştır. Beşinci gün ise diğer gruplardaki sıçanlardan daha yavaştır. Hafızanın değerlendirildiği yarı alanda geçirilen süre yüzdesi açlık ve kontrol grubundan daha fazla olmasına rağmen anlamlı değildir.

Baysal A (2013) açlık, metabolik ve yapısal olarak organizmayı etkiler ve fonksiyonel bozukluklara sebep olur . A. Temur (2008) ve arkadaşları açlığın şiddetine göre kan basıncında, glikoz seviyesinde vücut ağırlığında ve serum gastrin düzeyinde azalmalar olduğunu ifade etmişlerdir. Yaptılan çalışmada bu verileri destekledi. Açlık glikozu seviyesi aç olmayan gruplarda açlık gruplarına göre daha yüksektir. Kontrol grubunun vücut ağırlıkları aynı kalırken, açlık oluşturulan grupların vücut ağırlığında azalma (30gr-10gr) olmuştur.

Gölgeli A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açlığın diyafragma kas yorgunluğuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada akut açlık deney hayvanlarının 130 saat sadece su almalarına izin verilerek oluşturulmuştur. Bu literatür çalışmasına dayanarak bu çalışmada aç bırakılan hayvan gruplarına yedi gün yem veilmeyerek, suya erişimleri sınırsız sağlanmıştır.

Açlığın 3. ve 5. günlerinde limbik ve sensomotor bölgelerin 3. ve 5. katlarında gözlenen morfolojik değişiklikler sensomotor ve limbik bölge nöronlarının açlığa orbital bölgeden daha önce cevap verdiğini ortaya koymaktadır. Bu görüş Popava ve ark. ile Rustamov tarafından yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Açlığın ilk dönemlerinde (1-3 gün) beyin korteksinin nöronları vücudun tümüyle gelen uyarılara cevap vermesini sağlar. Daha ileriki dönemlerde ise hücre içi kompanzasyon süreçler, hücre organellerinin yapısal değişimini sabit tutar. Aynı zamanda açlığın ilk safhalarında nöronlar arası ilişkiler güçlenerek sinaptik esneklik artar ve adaptasyon hafıza sistem programı oluşur. Daha ileriki dönemlerde ise (4 gün açlıktan sonra) hafıza sistemi bozulmaya başlar. Açlık süresi arttıkça hayvanlar açlık ve enerji merkezi (lateral hipotalamusta) az iş yapar. Refleks olarak organizmayı enerji koruma durumuna getirmektedir.

Gupta A(2009) ve arkadaşları önemli antioksidan olan kurkuminin (zerdeçal) kronik yorgunluk sendromunun tedavisinde değerli bir seçenek olduğunu göstermektedir. Singh PK(2012) ve arkadaşları zorlu yüzme egzersizi ile ratlarda oluşturulan KYS'nun tedavisinde probiotik olan lactobacillus acidophilus'un faydalı olabileceğini de ileri sürülerdir.

Sonuç olarak;

- Sıçanlarda 7 gün açlık, lokomotor aktiviteyi açık alanda değiştirmemiş, otonomik fonksiyonları azaltırken, merak davranışını artırdığı bunun da yiyecek aramaya yönelik olabileceği ,
- KY açlık ile birleştiğinde yorgunluk düzeyini daha fazla artırdığından hayvanlarda yüzme isteği azalmış ve morris su testinde platforma ulaşmak için daha az yol katetmişlerdir. KYA grubunun yüzme isteğinin azalmasının fiziksel yorgunluktan kaynaklanabileceği,
- Çalışmada oluşturulan KY'un kontrol grubuyla karşılaştırıldığında öğrenme ve belleğin olumsuz etkilenmediği belirlenmiştir. Bu sonucun, yapılan zorlu yüzme testinin süresinin kısa olması ve uygulama gününün az olmasından kaynaklanabileceğini ,
- Hayvanların yiyeceğe erişimi kesildiğinde kilo kaybının olduğunu fakat bunun morris su testinde yapılan deneylerde öğrenmeyi etkilemediği tespit edildi. Zorlu

yüzme testi ile kronik yorgunluk oluşturulan grup 21 gün sonunda kilo kaybına uğramaz iken açlık ile birleştiğinde anlamlı olarak kilo kaybı gözlenmiştir. Fakat iki grupta da öğrenmeyi etkilemediği sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Kılıçarslan A. Kronik Yorgunluk Sendromu . İç Hastalıkları Dergisi 2007; 14(2): 91-97.
2. Durmuş D, Bölükbaşı N. Kronik Yorgunluk Sendromuna Güncel Bir Bakış. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007;53:69-73.
3. Çevik R, Gür A, Nas K, Acar S, Saraç AJ. Kronik yorgunluk sendromlu hastaların klinik özellikleri. Romatizma 2003;18:18-22.
4. Buchwald D,Pearlman T, Umali J. Functional status in patients with chronic fatigue syndrome, other fatiguing ilnesses, and healthy individuals. Am J Med 1996; 101:364-70.
5. Fukuda K, Straus SE, Hickie I. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive aproach to its definition and study. Ann Int Med 1994; 121:953-9.
6. Blondel E, Shafran SD. Treatment of fatigue syndrome. Drugs 1993; 46 (4) : 639-51.
7. Holmes GP, Kaplan JE,Gantz NM,et al. Chronic Fatigue Syndrome: A working case definition. Ann Intern Med 1988; 108: 387-389.
8. Text book of Medical Physiology (10 nd ed). Guyton and Hall, Missisipi 2001;67-85, 223-224,382-400, 630, 968-973.
9. Genel Histoloji Ders Notları (1 nd ed). Yakan B and Özdamar S, Kayseri 2001;40-45, 111-113.

10. Rump F, Verstappen F, Gevrer WJM. Body composition and cardiorespiratory fitness indicators in prepubescent boys and girls. Int J Sports Med 2002;23: 50-54.

11. Ryotaro K, Joohee IM, Mosher D, et al. Reduced heterogeneity of muscle deoxygenation during heavy bicycle exercise.Med. Sci. Sports Exercise 2004.

12. Febbrairo MA, Pederson B. Contraction-induced production and release: Is skelatal muscle an endocrine organ Med. Sci. Sports Exerc 2004;35:421-434

13. Loblay R, Bertouch J, Darveniza P, Hickie I, Lloyd A, Rowe K, et al. Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines. MJA 2002;176:17-55.

14. Çevik R, Gür A, Nas K, Acar S, Saraç AJ. Kronik yorgunluk sendromlu hastaların klinik özellikleri. Romatizma 2003;18:18-22.

15. Sharpe M, Hawton K, Simkin S, Surawy C, Hackmann A, Klimes I, et al. Cognitive behaviour therapy for the choronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. Br Med J 1996;12:22-6.

16. Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. Ann Intern Med 1995;123:81-8.

17. Lawrie SM, Manders DN, Geddes JR, Pelosi AJ. A population-based incidence study of chronic fatigue. Psychol Med 1997;27:343-53.

18. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Kamaroff AL, Schanberger LB,Straus SE. Chronic fatigue synrome: a working case definition. Ann Intern Med 1988;108:387.

19. Komaroff AL. A 56 year old woman with chronic fatigue syndrome. JAMA 1997;287:1179-85.

20. Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. Lancet 1991;338:707-12.

21. Whiteside TL, Friberg D. Natural killer cells and natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome. Am J Med 1998;105:27-34.

22. Pagani M, Lucini D. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. Clin Sci 1999;96:117-25.

23. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1224-34.

24. İzgi HB, Sofuoğlu S, Asdemir A. Kronik yorgunluk immün disfonksiyon sendromu: nöroendokrin değişiklikler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:133-46.

25. Goldenberg DL. Fibromyalgia and other chronic fatigue syndromes: Is there evidence for chronic viral diseases? Semin Arthritis Rheum 1988;18:111-20.

26. Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. Am J Med 1998;105:50-3.

27. Tireli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, et al. Brain positron tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. Am J Med 1998:105:54-8.

28. Holmes G, Kaplan JE, Gantz NM. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Int Med 1988;108:387-9.

29. Schuederberg A, Straus S, Peterson P: Chronic fatigue syndrome research: Definition and medical outcome assesment. Ann Intern Med 1992;117:325

30. Komaroff AL, Buchwald D: Symptoms and signs of chronic fatigue syndrome. Rev Infect Dis 1991;13:8-11.

31. Bennett RM: The fibromyalgia syndrome, myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. Kelley WN, Haris ED, Rudy S, Sledge CB (editors): Textbook of Rheumatology (4th edition). W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1993, p. 471-9.

32. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, Jordan K, Huang CF, Torres-Harding S, et al. A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2002;37:183-9.

33. Çevik R, Acar S, Gür A, Nas K, Saraç AJ. Kronik yorgunluklu genç kadınlarda depresyon düzeyleri ile klinik bulguların ilişkisi. Romatizma 2004;19:21-8.

34. Axe E, Satz P. Psychiatric correlates in chronic fatigue syndrome. Ann Epidemiol 2000;10(7):458.

35. Russel IJ, Fletcher EM, Michalek JE. Treatment of primary fibrositis/ fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo controlled study. Arthritis Rheum 1991;34:552-60.

36. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. Br J Psych 1990;156:534-40.

37. Bou-Holaigah I,Rowe PC, Kan J, Calkins H. Relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. JAMA 1995;274:961-7.

38. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Dieppe PA, Klippel JH, editors. Rheumatology. 4th edition. Philadelphia: Saunders 1993; p. 473-4.

39. Bennett MR. The fibromyalgia syndrome: myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. In: Kelley WN, Haris DE, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology. 4th edition. Philadelphia: Saunders 1993. p. 473-4.

40. Lloyd A. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: shifting boundaries and attributions. Am J Med 1998;105:7-10.

41. Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain. Curr Opin Rheumatol 1998;10:95-103.

42. Clapp LL, Richardson MT, Smith JF, Wang M, Clapp AJ, Pieroni RE. Acute effects of thirty minutes of light-intensity intermittent exersize on patients with chronic fatigue syndrome. Phys Ther 1999;79:749-56.

43. Jackson JL, O'Malley PG, Kroenke K. Antidepressants and cognitive-behavioral therapy for symptom syndromes. CNS Spectr 2006;11:212-22.

44. Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ, Wolf RC, Braun M, Freudenmann RW. Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode. Pharmacopsychiatry 2006;39:152-4.

45. Sharpe M, Chalder T, Palmer I, Wessely S. Chronic fatigue syndrome a practical guide to assessment and management. Gen Hosp Psychiatry 1997;19:185-99.

46. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. JAMA 2001;286:1360-8.

47. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med 1994;121:953-9.

48. Vermeulen RC, Scholte HR. Azithromycin in Chronic Fatigue Syndrome (CFS), an analysis of clinical data. J Transl Med 2006;4:34.

49. Tiev KP, Cabane J, Imbert JC. Treatment of chronic postinfectious fatigue: randomized double-blind study of two doses of sulbutiamine (400-600 mg/day) versus placebo. Rev Med Interne 1999;20:912-8.

50. Sharpe M. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: efficacy and implications. Am J Med 1998;105:104-9.

51. Christodoulou C, DeLuca J, Lange G, Johnson SK. Relation between neuropsychologic impairment and functional disability with chronic fatigue syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:431-4.

52. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. BMJ 1997;314:1647-52.

53. Lundell K, Qazi S, Eddy L, Uckun FM. Clinical activity of folinic acid in patients with chronic fatigue syndrome. Arzneimittelforschung 2006;56:399-404.

54. Saggini R, Vecchiet J, Iezzi S, Racciatti D, Affaitati G, Bellomo RG, Pizzigallo E. Submaximal aerobic exercise with mechanical vibrations improves the functional status of patients with chronic fatigue syndrome. Eura Medicophys 2006;42:97-102.

55. Greenberg S, Frid M. Chronic fatigue syndrome-exercise and physical activity. Harefuah 2006;145:276-80.

56. Streeten DH. The nature of chronic fatigue. JAMA 1998;280:1094-5.

57. Singal A, Kaur S, Tirkey N, Chopra K. Green tea extract and catechin ameliorate chronic fatigue induced oxidative stress in mice .J Med Food. 2005 Spring;8(1):47-52.

58. Lalremruta V and Prassana GS. Evaluation of protective effect of Aegle marmelos Corr. in an animal model of chronic fatigue syndrome. Indıan J Pharmacol 2012 ;44(3):351-6.

59. Zou J, Yuan J, Lv S, Tu J.'' Effects of exercise on behavior and peripheral blood lymphocyte apoptosis in a rat model ofchronic fatigue syndrome . J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2010 Apr;30(2):258-64. Epub 2010 Apr 21.

60. Cao Y, Y Hu, Liu P, Zhao HX, Çu XJ, Wei YM. Effects of Chinese traditional formula Kai Xin San (KXS) on chronic fatigue syndrome mice induced by forced whell running . J Ethnopharmacol .2012: 6 ;139 (1): 19-25.

61. Dhir A, Kulkarni SK. Venlafaxine reverses chroniic fatigue-induced bahavioral, biochemical and neurochemical alterations in mice. Pharmacol Biochem Behav 2008 ;89(4):563-71.

62. Singh A, Nadiu PS, Gupta S, Kulkarni SK. Effect of natural and synthetic antioxidants in a mouse model of chronic fatigue syndrome . J Med Food. 2002 Winter;5:211-20.

63. Sachdeva AK, Kuhad A, Chopra K. Epigallocatechin galatte ameliorates bahavioral and biochemical deficits in rat model of load-induced chronic fatigue syndrom. Brain Res Bull. 2011 Oct 10;86(3-4):165-72. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.06.007. Epub 2011 Jul 28.

64. Gupta A, Vij G, Sharma S, Tirkey N, Rishi P, Chopra K. Curcumin, a polyphenolic antioxidant,attenuates chronic fatigue syndrome in murine water immersion stress model . 2009;214(1):33-9. doi: 10.1016 /j.imbio.2008.04.0030 Epub 2008 Jun 17.

65. Singh PK, Chopra K, Kuhad A, Kaur IP. Role of Lactobacillus acidophilus loaded floating beads in chronic fatigue syndrome:behavioral and biochemical

avidences.Panjab University, Chandigarh 160014, India. 2012 Apr;24(4):366-e170.

66. Kumar A. Garg R. Gaur V. Kumar P.Nitric oxide modulation in protective role of antidepressants against chronic fatigue syndrome in mice. Chandigarh-160 014, Hindistan ph1108410.4103/0253-7613.81506.

67. Gölgeli A.Özesmi Ç. SÜER C. Effect of Acute Starvation on Rat Diaphragm Function . Japanese Journal of Physiology,44,743-747, 1994.

68. Porsolt RD, Bertin A, Blavet N ve ark. (1978) Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments Eur J Pharmacol, 47: 379-391.

69. Cryan JF, Markou A, Lucki I (2002) Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. Trends Pharmacol Sci, 23:238-245.

70. O'Neill MF, Moore NA (2003) Animal models of depression: are there any? Hum Psychopharmacol Clin Exp, 18: 239-254.

71. Lucki I (1997) The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. Behav Pharmacol, 8: 523-532.

72. Willner P (1991) Animal models as simulations of depression. Trends Pharmachol Sci, 12:131-136.

73. Borsini F, Meli A (1988) Is the forced test a suitable model for revealing antidepressant activity? Psychopharmacology, 94:147- 160.

74. Guyton C., Tıbbi Fizyoloji.(7.baskı). Nobel Tıp Kitap Evi, Ankara, 1989:845-865:1161-1175.

75. Ganong.W.F. Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çeviren). 20. baskı, Ġstanbul: Nobel, 2002.

76. Gökmen E. Wernicke Korsakoff Hastalığı ve Uzun süreli açlığın diğer nörolojik, sistemik komplikasyonları. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ġstanbul, 1998:25-30.

77. Dreyfus PM. Neurologic diseases. Schneider HA, Anderson CE, Coursin DB, ed. Nutritional Support of Medical Practice, 2nd ed. Harper and Row Pub. Inc. 1983.

78. Yiğit R. Kontrol sistemleri, sindirim ve boşaltım fizyolojisi. Ziya Ziylan, Öğrenme ve Bellek, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:293–298.

79. Barry SF, Randolph BS, Stephen MR. Synapsis of neuropsychiatry. New York, Maple Pres, 2000:112–287.

80. Agras WS, Wilson GT. Learning theory. In: Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive textbook of Psychiatry, 7 th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:413-425.

81. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Gökbel H. Sinir sisteminin yüksek fonksiyonları: ġartlı refleksler, öğrenme ve ilişkili Olaylar. BarıĢ Kitabevi, Cilt 1, 17. Baskı, 329–333.

82. Tanrıdağ O. Teoride ve pratikte davranış nörolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 47–48.

83. Baysal A. Beslenmenin beyin gelişimi ve davranış üzerine etkisi. Gıda Teknolojisi Dergisi,2013;1:41–44.

84. 10.Özmen H. Fen ögretiminde ögrenme teorileri ve teknoloji destekli yapılandırmacı (constructivist) ögrenme. The Turkish Online Journal of Educational Technology- TOJET 2004;3:100-110.

85. Ögrenme,Düsünme,Bellek.http://yetgm.meb.gov.tr/aok/Aok_Kitaplar/AolKitaplar/Psikoloji_1/3.pdf (10.10.2010).

86. Alogan Y. Ögrenme ve Kosullanma, Hafiza. Kitap: Psikolojiye Giris (4. baskı), AloganY. (Çeviri editörü), Arkadas Yayınevi, Ankara, 2008: ss 233-262. (“ Atkinson RL, Atkinson RC, Smith EE, Bem DJ, N olen-Hoeksema S. Hilgard’s Introduction to Psychology (12 th ed) “ den çeviri).

87. Demirci S, Esel E. Ögrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla iliskisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2004;5:239-248.

88. Keles E, Çepni S. Beyin ve ögrenme. Türk Fen Egitimi Dergisi 2006;3:66-82.

89. Howland JG, Wang YT. Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus. Progress in Brain Research 2008;169:145-158.

90. Hebb DO. The organization of behavior: a neuropsychological theory. Wiley, Newyork 1949.

91. Yaltkaya K. Bellek ve elektrofizyolojisi (8. baskı), Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Dernegi Yayınları, Meta Basım, İzmir, 1999:1-64.

92. Peker GÖ. Beyin korteksi, beyin zihinsel islevleri, görme ve bellek. Kitap: Tıbbi Fizyoloji (11. baskı), Çavusoglu H, Yegen BÇ. (Çeviri editörleri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007: ss 714-727. ("Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology" den çeviri).

93. Saraf M. Memory-mechanisms, tools and aids. Annals of Neurosciences 2009;16:119- 122.

94. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993;361:31-39.

95. Neves G, Cooke SF, Bliss TVP. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nature Reviews Neuroscience 2008;9:65-75. 65

96. Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, Sonenberg N. Translational control of longlasting synaptic plasticity and memory. Neuron 2009;61:10-26.

97. Yılmaz AÖ. Beynin davranıs ve motivasyonla ilgili mekanizmaları-limbik sistem ve hipotalamus. Kitap: Tıbbi Fizyoloji (11. baskı), Çavusoglu H, Yegen BÇ. (Çeviri editörleri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007:ss 728-739. ("Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology" den çeviri).

98. Sungur A, Özen OA, Sarsılmaz M. Hipokampus. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2001;21:427-431.

99. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? Nat Rev Neurosci 2010;11:339-350.

100. O'Reilly RC, Rudy JW. Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function. Psychological Review 2001;108:311-345.

101. Blokland A. Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? Brain Research Reviews 1996;21:285-300.

102. Sütçü R, Doguç D, Aktürk O, Altuntas İ, Delibas N. Subkronik nikotin uygulamasının,ratlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi. S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2006;13:17-20.

103. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. Journal of Neuroscience Methods 1984;11:47-60

104. Rudi DH, Peter PD. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Research Reviews 2001; 36:60-90

105. Groen T, Kadish I, Wyss JM. Old rats remember old tricks; memories of the water maze persist for 12 months. Behavioural Brain Research 2002; 136:247-255

106. Ferguson SA, Cada AM. Spatial learning/memory and social and nonsocial behaviors in the spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Spraque Dawley rat strains. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2004; 77:583-594

107. Schimanski LA, Nguyen PV. Multidisciplinary approaches for investigating the mechanisms of hippocampus-dependent memory: a focus on inbred mouse strains. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2004; 28:463-483

108. Lalonde R, Qian S, Strazielle C. Transgenic mice expressing the PS1-A246E mutation effects on spatial learning exploration, anxiety and motor coordination.Behavioural Brain Research 2003; 138:71-79

109. Kanıt L, Yılmaz Ö, Taşkıran D, Balkan B, Furedy JJ, et al. Nicotine interacts with sex in affecting rat choice “look out” and “navigational” cognitive styles in the Morris water maze place learning task. Brain Research Bulletin 1998; 46: 441-445

110. Vera K, Jana J, Ondrej K, Pavel S, Ivan K, et al. Combined restraint and cold stress in rats: effects on memory processing in passive avoidance task and on plasma levels of ACTH and corticosterone. Behavioural Brain Research 2003; 142:143-149

111. Hidekazu M, Masaya H, Taneo F, Manabu A, Kiyofumi Y, et al. Dissociation of impairment between spatial memory and motor function and emotional behavior in aged rats. Behavioural Brain Research 1998; 91:73-81

112. Kobay B. Deney hayvanları kullanımı: etik ilkeler. Akademik Dizayn Dergisi 2007;1:19-21

113. Kulkarni SK, Verma A. Protective effect of mentat (BR-16A) a herbal preparation, on alcohol abstinence-induced anxiety and convulsion. Indian Journal of Experimental Biology 1993;31:435.

114. Kumar S, Maheshwari KK, Singh V. Protective effects of punica granatum seeds extract against aging and scopolamine induced cognitive impairments in mice. Afr J Trad CAM 2009;6:49-56.

115. Hayashi F, Takashima N, Murayama A, Inokuchi K. Decreased postnatal neurogenesis in the hippocampus combined with stress experience during adolescence is accompanied by an enhanced incidence of behavioral pathologies in adult mice. Molecular Brain 2008;1:1.

116. Topo E, Soricelli A, Di Maio A, et al. Evidence for the involvement of D-aspartic acid inlearning and memory of rat. Amino Acids 2010;38:1561-1569.

117. Vorhees CV, Schaefer TL, Skelton MR, et al. (+/-)3,4 Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) dose-dependently ımpairs spatial learning in the Morris water maze after exposure of rats to different five-day ıntervals from birth to postnatal day twenty. Dev Neurosci 2009;31:107-120.

118. A. Temur, F. Askerov, H.B. Temur, H. Karadağ. Açlığın beyin korteksinin farklı bölgelerindeki nötral peptid hidrolazların aktifliği üzerine etkisi. Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi, 2008;1:43-48.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

ETİK KURULUN ADRESİ : Erc.Üni. Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi

Tarih: 12.12.2012 **Toplantı Sayısı:** 12 **Karar No:** 12/126

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul **12.12.2012** tarihinde

Prof. Dr. Harun ÜLGER Başkanlığı'nda toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü	İmza
Harun Ülger	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Abdullah İnci	Prof. Dr.	Vet. Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Prof. Dr.	Ecz. Fakültesi	Katılmadı
Coşkun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Füsun F. Erdoğan	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Serpil Sarıözkan	Doç. Dr.	Vet. Fakültesi	Katılmadı
Ahmet Öztürk	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül Aycan.	Doç. Dr.	Ecz. Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Asiye Gökbelen	Yar. Sevenler Der. Baş.	Sivil top. kuruluşu temsilcisi	Katılmadı
Serap A. Eroğlu	Avukat	Kurumla ilişkisi olmayan üye	Katılmadı

Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ tarafından 10.10.2012 tarihinde sunulan ve etik kurul onayı almış olan **"KRONİK YORGUNLUK OLUŞTURULAN RATLARDA DAVRANIŞ, ÖĞRENME VE HAFIZANIN DEĞERLENDİRİLMESİ"** adlı projenin isminin **"KRONİK YORGUNLUK ve AÇLIK OLUŞTURULAN RATLARDA DAVRANIŞ, ÖĞRENME, HAFIZANIN VE KAS KUVVETİNİN ARAŞTIRILASI"** olarak değiştirilmesi uygun bulunmuştur.

ASLININ AYNIDIR

Tarih : 12.12.2012

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Harun ÜLGER

İmzası :

Prof. Dr. Harun ÜLGER
Erciyes Üniversitesi
Hayvan Deneyleri
Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Zahide Demirbaş AKEREN
Uyrugu: Türkiye (TC)
Dogum Tarihi ve Yeri: 9 Eylül 1988, Kırşehir
Tel: 05544381349
email: demirbas.zahide@gmail.com
Yazısma Adresi: Yenice Mah. Prof. Dr. Erol Güngör Cad. No:6 KIRŞEHİR

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Ahi Evran Üniversitesi SYO Hemsirelik	2010
Lise	Mehmet Akif Ersoy YDA Lise	2006

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2014-Halen	Erzincan Üniversitesi Kamu Hastaneleri Birliği Tercan Devlet Hastanesi	Hemşire
2011-2014	Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Genel Cerrahi Servisi	Hemşire
2010–2011	Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi	Hemşire

YABANCI DİL

İngilizce