

## KİTAP/TEZ TANITIMI

### Sıçanlarda uyku bozukluklarının hipokampüs aracılı öğrenme ve hafıza işlevleri üzerine etkisinin araştırılması

### Investigation of the effects of sleep disorders on the hippocampal mediated learning and memory in rats

Mustafa Saygın<sup>1</sup>, Mehmet Fehmi Özgüner<sup>1</sup>, Önder Öztürk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Isparta, Türkiye.

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Isparta, Türkiye.

#### Özet

Bu çalışmada, uyku bozukluklarının hipokampüs aracılı öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ağırlıkları 320-360 gr olan Sprague Dawley cinsi toplam 48 adet erkek sıçan, 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu (K) (n=12), REM Deprivasyonu Grubu (RD) (n=12), Total Uyku Deprivasyonu Grubu (SD) (n=12) ve Uyku Yoksunluğu Grubu (SF) (n=12). Sıçanlara günde 4 kez 5 gün boyunca, Morris su labirenti (Morris Water Maze) düzeneğinde yüzdürme eğitimi verildi (öğrenme dönemi); 6. günden sonra uyku bozuklukları uygulanmaya başlandı ve SD grubu 3 gün, RD ve SF gruplarında 7 gün boyunca uyku bozuklukları oluşturuldu. Günlük düzenekteki platform çıkarılarak hayvanlara 60 sn süreyle probe testi ve ardından platform testi yapıldı. SD grubunda başlangıç günü ve 3. gün, RD ve SF grubuna başlangıç günü ve 7. günde görünür platform testi (visible test) yapıldı. Bellek parametresi olarak, platformun bulunduğu kadranda (2. kadrant, hedef hadran) yüzülen süre (sn), platformun bulunduğu kadranda (2. kadrant, hedef hadran) yüzülen mesafe (cm), sıçanların yüzdüğü ortalama hız (cm/sn), sıçanların yüzdüğü toplam mesafe (cm), dış kadranda yüzülen süre (sn) değerlendirilmiş ve tüm gruplarda bellek parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bozulmalar saptanmıştır (p<0.05). Deney sonunda sıçanların hipokampüs dokuları çıkarılarak; Glutamat, Serotonin, Asetilkolin ve 8-OH-2'-Deoksiguanozin düzeyleri ELİSA yöntemiyle, Glutamaerjik NR2A, NR2B, Nikotinik kolinerjik nAChR- $\alpha$ 7 ve Serotonerjik 5-HT<sub>2A</sub> reseptör ekspresyonlarına Western Blot Analiziyle, NO, TBARS, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> ve Na<sup>+</sup> düzeylerine kolorimetrik yöntemle bakıldı. Glutamat düzeyleri SD ve RD arasında, SD ve SF arasında anlamlı bulunmuştur (p<0.05) ve RD ve SF'de artmıştır. Serotonin düzeyleri, K ile SD, K ile RD ve K ile SF arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05), SD grubunda azalırken, RD ve SF'de artmıştır. 5-HT<sub>2A</sub> reseptör ekspresyonu K ile SD, K ile RD ve K ile SF arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) ve gruplarda kontrole göre ekspresyonu artmıştır. Mg<sup>2+</sup> düzeyi K ile SF arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) ve SF'de azalmıştır. Ağırlıklar, SD, RD'de grup içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) ve gün geçtikçe azalmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Uyku Bozuklukları, Öğrenme ve Hafıza, NMDA,  $\alpha$ 7, 5-HT<sub>2A</sub>, Glutamat, Serotonin, Asetilkolin.

**Yazışma Adresi/Corresponding:** Mustafa Saygın  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Isparta, Türkiye.  
Tel : +90 246 211 3611  
Fax: +90 246 237 1165  
E-mail: mustafasaygin@sdu.edu.tr

#### Abstract

In this study, the effects of sleep disorders on the hippocampus mediated learning and memory were investigated. Forty-eight Sprague-Dawley male rats in total, weighing 320-360 g were divided into 4 groups including Control Group (C) (n=12), the REM deprivation Group (RD) (n=12), total sleep deprivation Group (SD) (n=12) and sleep fragmentation group (SF) (n=12). Rats were subjected to swimming training in the Morris Water Maze float assembly (learning period) for 4 times a day for 5 days period. At the 6th day sleep disorders were begun to be implemented and sleep disorders were created for the SD group in the course of 3 days and for the RD and SF groups for 7 days. Probe test was applied to the animals for a period of 60 seconds by removing the platform from the assembly. Visible platform test was conducted 1 day prior to experiment and 3rd days to the SD group and 1 day prior to experiment and 7th days to the RD and SF groups. As the parameters of memory; swim period (sec) at the platform quadrant (2nd quadrant, target quadrant) swim distance (cm) at the platform quadrant (2nd quadrant, target quadrant), average swim speed (cm/sec), total swim distance (cm), and swimming time (sec) at the outer quadrant were evaluated. For all groups, statistically significant disturbances in the memory patterns were recorded (p<0.05). At the end of the experiment hippocampus tissues were removed and the levels of glutamate, serotonin, acetylcholine, and 8-OH-2'-deoxyguanosine were determined by means of ELISA test, glutamatergic NR2A, NR2B, nAChR- $\alpha$ 7 nicotinic cholinergic and serotonergic 5-HT<sub>2A</sub> receptor expressions were measured by using Western Blot analysis, and the levels of NO, TBARS, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup> were measured by a colorimetric method. Glutamate levels were found to be significant in SD and RD, SD and SF groups and an increase was observed in RD and SF (p< 0.05). Serotonin levels were found to be statistically significant between C and SD, SD and RD, and SD and SF (p< 0.05); while serotonin levels decreased in SD group comparing with control group, they increased in RD and SF groups comparing with SD group. In terms of 5-HT<sub>2A</sub> receptor expression, significant relationships were found in C and SD, C and RD and C and SF (p< 0.05) and comparing with the controls the expression rates increased. In terms of Mg<sup>2+</sup> level, statistically significant relationship was detected between C and SF, and it decreased in the SF group (p< 0.05).

Müracaat tarihi: 06.12.2013

Kabul tarihi: 13.10.2014

Weights were found to be statistically significant in SD and RD groups ( $p < 0.05$ ) and the weights gradually diminished.

As a conclusion, it can be said that serotonin levels and expressions of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors increased in sleep disorders. Compensation of the impairment mechanisms related with memory was realized by this receptor. We conclude that in sleep disorders, serotonin reuptake inhibitor drugs (SSRIs) and 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonists could be used.

**Keywords:** Sleep Disorders, Learning and Memory, NMDA,  $\alpha 7$ , 5-HT<sub>2A</sub>, Glutamate, Serotonin, Acetylcholine.

### Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester,3, American Academy of Sleep medicine. 2005; s.72-73.
2. Delibas N, Doguc DK, Sutcu R, Eroglu E, Gökalp O. Effect of nicotine on hippocampal nicotinic acetylcholine alpha7 receptor and NMDA receptor subunits 2A and 2B expression in young and old rats. *Int J Neurosci*. 2005; 115(8): 1151-1163.
3. Clayton DA, Browning MD. Deficits in the expression of NR2B subunit in the hippocampus of aged Fischer 344 rats. *Neurobiology of aging* 2001; 22(1): 165-168.
4. Levent Öztürk. Uyku yoksunluğunun sağlıklı insanlarda periferal immün sistem üzerine etkileri (tez). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Prof.Dr. Lütfi ÇAKAR), 1997.
5. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptors. *Current Opinion in Neurobiology* 2001; 11(1): 327–335.
6. D’Almeida V, Hipólide DC, Azzalis LA, Lobo LL, Junqueira VB, Tufik S. Absence of oxidative stress following paradoxical sleep deprivation in rats. *Neurosci Lett* 1997; 235(1-2): 25-28.
7. Guyton AC. Hall JE. 1996. *Tıbbi Fizyoloji* çev. ed. Hayrünisa Çavuşoğlu, Berrak Ç. Yegen, Zeynep Aydın, İnci Alican. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti. s. 742-758.
8. Kara HY. Kronik asetil salisilik asit ve C vitamini uygulamasının yaşlı sıçanlarda uzamsal hafıza, NMDA reseptörlerinden NR2A, NR2B ve Nikotinik kolinerjik asetilkolin Reseptörlerinden  $\alpha 7$ ,  $\alpha 4\beta 2$  subtiplerine etkileri. *Tıpta Uzmanlık tezi, Isparta (Yrd. Doç. Dr. Duygu Kumbul Doğuç)*, 2009.
9. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*, 12. Baskı Bölüm 6: Santral sinir sisteminin farmakolojisinin Temelleri, Pelikan Tıp ve Teknik kitapçılık Tic Ltd şti. 2009. S. 636-654, 743-745, 1256-1261.
10. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1(1): 5-10.
11. Youngblood BD, Zhou J, Smagin GN, Ryan DH, Harris RB. Sleep deprivation by the “Flower Pot” technique and spatial reference memory. *Physiol Behav* 1997; 61(2): 249-56.
12. Youngblood BD, Smagin N, Elkins PD., Ryan DH, Harris RBS. The Effects of Paradoxical Sleep Deprivation and Valine on Spatial Learning and Brain 5-HT Metabolism. *Physiol Behav* 1999; 67(5):643–649.
13. Zhao Z, Huang L, Wu H, Li Y, Zhang L, Yin Y, Xiang Z, Zhao Z. Neuropeptide S mitigates spatial memory impairment induced by rapid eye movement sleep deprivation in rats. *NeuroReport* 2010, 21(9): 623–628.