

SIÇANLARDA DENEYSEL DİYABETİN ÖĞRENMEYE ETKİSİ

The Effect of Experimental Diabetes on the Ability of Learning in Rats

Şükran KÖROĞLU¹, Meral AŞÇIOĞLU², Ayşegül KÜÇÜK³

Özet : Diabetes mellitus'un çeşitli doku ve organlarda hasara neden olduğu bilinmektedir. Sinir sisteminde, özellikle merkezi sinir sisteminde yaptığı hasar nedeni ile bilişsel fonksiyonları bozduğu da bildirilmektedir. Ancak, literatürde bu konu ile ilgili çelişkili bulgulara rastlanmaktadır. Bu araştırmada 10'u kontrol grubunda, 10'u deney grubunda olmak üzere toplam 20 adet Sprague Dawley, 2 aylık erkek sıçan ile çalışılmıştır. Deneysel diyabet oluşturmak için 60 mg/kg streptozotocin ip. yolla uygulanmış, yer bulma öğrenmesinin değerlendirilmesi için Morris Su Tankı kullanılmıştır. Kontrol ve diyabetik deney grubu sıçanlarda, platformu bulmak için geçirilen toplam süre ve platformlu 1/2'lik alanda geçirilen sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerlerinin istatistiksel olarak grup içi ve gruplar arası karşılaştırması yapıp, diyabetin yer bulma öğrenmesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde öğrenme fazı için her bir gündeki öğrenme performanslarının grup içi karşılaştırmasında tekrarlı ölçümlerle ANOVA, test fazı için gruplar arası karşılaştırmada eşleştirilmemiş t testi kullanılmıştır. Değerlendirme sonunda diyabet oluşturulan sıçanlarda streptozotocin uygulamasını takip eden ilk dört gün öğrenme performansının kontrol grubundaki sıçanlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Bulgulara göre diyabetin akut fazında öğrenmenin kontrol grubuna göre daha iyi olması, akut fazda hücresel hasar gelişmemesi ve oluşan hiperglisemi ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Deneysel diyabet, streptozotocin, sıçan, öğrenme

Summary : Diabetes mellitus is known to cause damage in various tissues and organs. it has been reported to cause cognitive functional disorders due to damage of the nervous system, in particular the central nervous system. However contradictory findings related to this condition are encountered in literature. This research was conducted on a total of 20 male rats, including a control group consisting of 10 young rats of Sprague Dawley and 2 months of age and an experimental group comprising of 10 rats in which diabetes was induced by means of streptozotocin administration. Experimental diabetes was induced by means of administering 60mg/kg streptozotocin (ip.) and their ability of spatial learning was evaluated by using a Morris water maze. The total duration of time spent to find the platform and the duration of time spent in the half of the field including the platform in a value representing the percentage in the total time were compared statistically within and between the rats included in the control and diabetic experiment groups so as to assess the effect of diabetes on the ability of learning to position in rats. The comparison of the learning phase for learning performances displayed on each day within groups was statistically analysed by means of repeated measurements with the ANOVA test whereas the test phase was compared between groups with the unpaired t test. According to the evaluation, the learning performance of rats with induced diabetes was found to be better throughout the first four days after streptozotocin administration in comparison to the rats included in the control group. The findings obtained in this research which point out to better learning performance in the acute phase of diabetes have been related to the absence of cell damage and occurrence of hyperglycemia in the acute phase.

Key words: Experimental diabetes, streptozotocin, rat, ability to learning

¹ Bilim Uz, Erciyes Ün, Sağlık Bil.Ens.Fizyoloji AD, Kayseri

² Prof.Dr.Erciyes Ün, Tıp Fak.Fizyoloji AD, Kayseri

³ Araş.Gör.Erciyes Ün, Sağlık Bil.Ens.Fizyoloji AD, Kayseri

Diyabetin zamanla ilişkili olarak çeşitli doku ve organlarda yapısal hasara ve fonksiyonel bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Özellikle merkezi sinir sistemi (MSS)'nde yaptığı hasar nedeniyle

* Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 02.11.19 nolu proje ile desteklenmiştir.

bilişsel fonksiyonlarda da bozulmalara neden olduğu bildirilmektedir (1, 2). Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda Morris su tankında yer bulma öğrenmesi test edilerek benzer sonuçlar elde edilmiş ve diyabete bağlı olarak gelişen doku hasarı ve serebral kan akımı değişikliklerinin bilişsel fonksiyonların bozulmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(1, 3). Ancak literatürde diyabetle bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki konusunda çelişkili bulgulara da rastlanmaktadır (4, 5).

Diyabetin ilerleyen dönemlerinde bilişsel fonksiyonların ne yönde etkilendiğini araştıran çok sayıda çalışma bulunmasına karşın akut dönemdeki etkilenmeyi araştıran az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bu nedenle; sunulan bu çalışmada kontrol grubu sıçanlardaki yer bulma öğrenmesi parametreleri ile i.p STZ enjeksiyonu uygulanarak diyabet oluşturulan sıçanlarda STZ uygulanmasından hemen sonraki ilk dört günde elde edilen yer bulma öğrenmesi parametreleri karşılaştırılarak diyabete bağlı olarak geliştiği bildirilen bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın diyabetin akut döneminde de oluşup oluşmadığı konusuna açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sprague Dawley (SD), 2 aylık, 25 adet sıçan ile yürütülmüştür. Ağırlıkları 348±33gr olan 10 adet sıçan kontrol grubu olarak, ağırlıkları 355±45gr olan 10 adet diyabetik sıçan deney grubu olarak çalışıldı (6-8). Çalışma başlangıcında 5 adet sıçan ile ön deneme uygulaması gerçekleştirilip literatürlerde belirtilen çalışma şartlarının çalıştığımız laboratuvar şartları ve çalışılan deney hayvanları için uygun olup olmadığı incelendi.

Sıçanlarda diyabet oluşturmak için Serva, Heidelberg, Germany marka STZ kullanıldı. STZ uygulaması 60mg/kg dozunda ip. yolla tek doz olarak yapıldı. Uygulama için kullanılacak solüsyon 300mg STZ 10ml distile suda çözündürülerek hazırlandı. Solüsyon 250gr hayvan ağırlığı için 0.5ml solüsyon içinde 60mg/kg STZ uygulamasını gerçekleştirecek şekilde hesaplanarak hazırlandı (9).

Kontrol grubu hayvanlara deney gurubuna benzer şekilde öğrenme fazından bir gün önce aynı oranda (250gr hayvan ağırlığına 0.5ml olacak şekilde) serum fizyolojik ip. olarak uygulandı. Diyabet grubu sıçanların her birinin STZ enjeksiyonundan önce ve sonraki günlerde vücut ağırlıkları ve kan glukoz değerleri ölçüldü ve bunlara herhangi bir antidiyabetik tedavi uygulanmadı.

Kan glukoz ölçümü Precision Q.I.D, MediSense glukometre ile yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce cihaz kalibre edildi. Ölçüm için sıçanlar özel sabitleyicilere konulup hareketsiz kalmaları sağlandı ve sıçanın kuyruk veninden alınan kan Precision Q.I.D, MediSense glukometre kartına damlatılıp glukometreye yerleştirilerek kan glukoz değeri okundu. Kan glukoz ölçümü sıçanlarda STZ uygulamasından önce, bir gün sonra ve deney boyunca her gün tekrarlandı. Diyabet için kan glukoz düzeyi >125mg/dl olarak kabul edildi (9). Çalışmada kontrol grubu sıçanların vücut ağırlıkları ve kan şekeri değerleri öğrenme deneyleri başlangıcında bir defa, deney grubu sıçanlarda ise 60 mg/kg STZ dozu uygulamasından önceki gün ve sonraki her gün ölçüldü.

Çalışmada 'yer bulma' öğrenmesinin değerlendirilmesi için 130cm çapında, 45cm yüksekliğinde ve süt tozu ile opaklaştırılmış 28±1°C sıcaklıktaki su ile yarısına kadar doldurulan Morris Su Tankı kullanıldı. Tankın dışında kaçma platformunun karşısındaki duvara sıçan resimleri olan siyah karton pano, sol yan tarafa üzerinde kırmızı geometrik şekiller olan beyaz karton pano, sağ yan tarafa üzerinde siyah geometrik şekiller olan beyaz karton panolar yerleştirildi. Tank içindeki kaçma platformu, tank kenarına olan uzaklığı kenardan kenara 24cm olacak şekilde yerleştirildi. Deney sırasında hayvanlar, su içine tam kaçma platformunun karşısından yüzleri kaçma platformuna bakacak şekilde bırakıldı. İlk denemede suda 2dk'dan fazla kalmamalarına dikkat edildi, 2dk'lık sürede kaçma platformunu bulamadıklarında yardımla kaçma platformunu bulmaları sağlandı. Deneylerde üç günlük öğrenme fazında görünür kaçma platformu, öğrenme fazını takip eden dördüncü gün test fazında gizli kaçma platformu kullanıldı. Öğrenme ve test fazı sırasında sıçanların çevre ipuçlarını tanımları için kaçma platformunda kalma

süresi 30sn olarak ayarlandı. Diyabetli grupta Morris Su Tankı denemelerine STZ uygulamasından bir gün sonra başlandı ve çalışma; deneylere her gün saat 9'da başlanıp, 30'ar dk ara ile günde dört deneme olacak şekilde gerçekleştirildi (9). Sonucu etkileyebileceği olasılığı düşünülerek çalışma süresince farklı parfüm, deodorant kullanılmamasına özen gösterildi (10). Değerlendirme için her bir sıçan suya bırakıldıktan sonra kaçma platformunu bulana kadar geçen süre ile bu süre içinde platformun bulunduğu 1/2'lik alanda geçirilen süreler dijital bir kronometre ile ölçüldü, 1/2'lik alanda geçirilen sürelerin platformu bulmak için geçen sürenin %'si cinsinden değerleri her bir deneme için ayrı ayrı hesaplandı (9).

Kontrol ve deney grubu sıçanlarda her bir gündeki öğrenme performanslarının değerlendirilmesi için; sıçanların platformu bulmaları için geçen toplam sürelerin ve tankın platformlu 1/2'lik alanında geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerlerinin istatistiksel olarak grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları yapıldı. Grup içi karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerle ANOVA testi, test fazında gruplar arası karşılaştırma unpaired t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol ve deney grubu sıçanların; vücut ağırlıkları Tablo I 'de, kan şekeri değerleri Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo I'de görüldüğü gibi, vücut ağırlığı açısından karşılaştırma yapıldığında deney grubu sıçanların vücut ağırlığının test fazında kontrol grubu sıçanlarına göre anlamlı düzeyde azaldığı ($p < 0.05$) gözlenmiştir.

Tablo II'de sunulduğu üzere, kontrol ve deney grubu sıçanların kan şekeri değerleri açısından karşılaştırıldığında başlangıçta iki grubun değerleri arasında bir fark gözlenmezken deney grubunda STZ uygulamasından sonra kan şekerinin $268 \pm 96 \text{mg/dl}$ olacak şekilde anlamlı düzeyde arttığı ($p < 0.05$) görülmüştür.

Morris Su Tankı ile yapılan öğrenme deneylerinde kontrol grubu ve diyabet oluşturulan deney grubu sıçanların öğrenme ve test fazında kaçma platformunu bulmaları için geçen toplam sürelerin günler arasında grup içi karşılaştırmaları Tablo III'te sunulmuştur.

Tablo III'de görüldüğü üzere kontrol grubu için kaçma platformunu bulma süreleri açısından 1. gün değerleri ile 3. ve test fazı olan 4. gün değerleri arasındaki fark anlamlı ($p < 0.05$) olup deney sırasında sıçanların 3. günde kaçma platformunun yerini güçlü bir şekilde öğrendikleri gözlenmiştir. Deney grubunda ise kaçma platformunu bulma süresi için 1. güne göre anlamlı farkın 2. günden itibaren olduğu ve deney grubunda öğrenmenin daha çabuk gerçekleştiği gözlenmiştir.

Kontrol ve deney grubu sıçanların deneyin 1., 2., 3. ve 4. günlerinde kaçma platformunu bulma sürelerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo IV'de sunulmaktadır.

Tablo I. Kontrol ve deney grubu sıçanların vücut ağırlıkları

Çalışma Günleri	Vücut Ağırlıkları (gr) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)		p değeri
	Kontrol Grubu (n=10)	Deney Grubu (n=10)	
1.	348 \pm 33	355 \pm 45	>0.05
2.	345 \pm 33	330 \pm 40	>0.05
3.	340 \pm 30	320 \pm 37	>0.05
4.	332 \pm 28	297 \pm 36	<0.05

1,2,3 : Öğrenme fazı günleri

4 : Test fazı günü

n = Sıçan Sayısı

Tablo II. Kontrol ve deney grubu sıçanların kan şekeri değerleri

Gruplar	Kan şekeri (mg/dl) (X ± SD)	Kan şekeri (mg/dl) (X ± SD)
Kontrol Grubu (n=10)	<u>Deney Öncesi</u>	<u>Deneyin 1.Günü</u>
	95.200±15.718	100±16.214
Deney Grubu (n=10)	<u>STZ Öncesi</u>	<u>STZ Sonrası</u>
	102.700±13.208	268.400±96.920 ^{▲♣}

n :Sıçan sayısı

▲ : p<0.05, kontrol grubu kan şekeri değeri ile karşılaştırıldığında

♣ : p<0.05, deney grubunda STZ uygulaması öncesindeki kan şekeri değerleri ile karşılaştırıldığında

Tablo III. Kontrol ve deney grubu sıçanların 1.,2.,3. ve 4. günlerde kaçma platformunu bulmaları için geçen toplam sürelerin grup içi karşılaştırılması

Deney Günleri	Kaçma Platformunu Bulma Süresi (sn) (X ± SD)	
	Kontrol Grubu (n:10)	F
1	38.793±19.078	
2	37.425±22.141	6.028
3	16.800±7.638 ^{*•}	
4	16.125±11.265 [*]	
	Deney Grubu (n:10)	F
1	30.760±10.168	
2	16.600±8.184 [*]	15.476
3	13.300±4.624 ^{*•}	
4	10.425±4.298 [*]	

* : 1.gün değeri ile karşılaştırıldığında p < 0.05

• : 2.gün değeri ile karşılaştırıldığında p < 0.05

Tablo III ve Tablo IV'te görüldüğü gibi hem kontrol grubu, hem de deney grubu için deneyin öğrenme fazı olan 1.,2.,3. günlerinde ve test fazı olan 4. günde kaçma platformunu bulma sürelerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması yapıldığında her iki grup için grup içi fark anlamlı ve her bir gündeki kaçma platformunu bulma süreleri için gruplar arası fark 3. gün hariç anlamlı bulunmuştur. Buna göre

deney grubu sıçanlarda kontrol grubundaki sıçanlara göre öğrenme performansının daha iyi olduğu görülmektedir.

Kontrol ve deneysel diyabet grubu sıçanların Morris Su Tankında kaçma platformu bulunan yarı alanda geçirdikleri sürenin toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden (1. gün dikkate alınmaksızın) 2., 3. ve 4.günler için grup içi karşılaştırması Tablo V'te sunulmuştur.

Tablo IV. Kontrol ve deney grubu sıçanların 1., 2., 3. ve 4. günlerinde kaçma platformunu bulma sürelerinin gruplar arası karşılaştırılması

Çalışma Günü	Kaçma Platformunu Bulma Süresi (sn) (X ± SD)		p değeri	t değeri
	Kontrol Grubu	Deney Grubu		
1.	38.793±19.078	30.760±10.168	0.05	4.232
2.	37.225±22.260	16.600±8.184	0.01	6.877
3.	16.800±7.638	13.300±4.624	0.08	3.442
4.	16.125 ± 11.241	10.425 ± 4.298	0.05	4.422

Tablo V. Kontrol ve deney grubu sıçanların kaçma platformlu yarı alanda geçirdikleri sürelerin toplam sürenin %'si cinsinden değerlerinin deneyin 2., 3. ve 4. günleri için grup içi karşılaştırılması

Deney Günleri	Kaçma Platformlu Yarı Alanda Geçirilen Sürenin % Değeri (X ± SD)	
	Kontrol Grubu (n:10)	F
2	63.205 ± 11.291	0.302
3	59.828 ± 9.123	
4	61.546 ± 8.538	
	Deney Grubu (n:10)	F
2	56.675 ± 4.058	0.685
3	60.304 ± 5.284	
4	58.060 ± 9.988	

Tablo V'te sunulduğu üzere kontrol ve deney grubunda kaçma platformlu yarı alanda geçirilen sürelerin toplam sürenin %'si cinsinden değerler için grup içi karşılaştırma yapıldığında deney grubu için 4. günde 2. güne göre anlamlı olacak şekilde daha uzun olması alanı tanıma performansının deney grubunda daha iyi olduğunu göstermiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda diyabetik sıçanların vücut ağırlıklarında gözlenen anlamlı azalmanın vücut hücrelerinin enerji için glukozu kullanamaması ile ilişkili olacağı düşünülmüştür. Diyabetin hipokampusdaki nöronal yapılarda nörotransmitter salgılanması ve nörotransmitterlerin reseptörlerle kombinasyonu düzeyinde kimyasal, yapısal ve fonksiyonel çeşitli

bozulmalara ve nöronal apoptozise neden olarak bilişsel fonksiyonları bozduğu bildirilmiştir (1, 3, 4, 9, 11). Literatürde diyabetik sıçanlarda serebral kan akımının azaldığı ve serebral disfonksiyon gelişmesinde vaskülopatinin etkili olduğu bildirilmiş ve sıçanlarda Morris Su Tankındaki öğrenme performansında görülen bozulma bu durum ile ilişkilendirilmiştir (9). Ancak Tip I ve Tip II diyabetin öğrenme ve hafıza işlevleri üzerine olan etkileri konusunda ılımlı bazı çelişkiler de rapor edilmiştir. Özellikle dikkat ve kısa süreli hafızanın diyabetten etkilenmediği bildirilmektedir. Sıçanlarda diyabetin bilişsel fonksiyonlara etkisini araştıran Papovic ve ark. (4) STZ enjeksiyonunu takiben 1., 8. ve 14. günlerde gelişen diyabetin öğrenme performansını azalttığı yönünde sonuçlar elde etmişler

ve öğrenme performansındaki azalmanın zamana bağlı olarak hipokampusdaki nöronal ve sinaptik bozulmaya paralel geliştiğini, insülin tedavisi ile ilişkili olarak geri döndüğünü bildirmişlerdir.

Literatürdeki diğer birçok araştırma da diyabete bağlı olarak öğrenme ve belleğin komponentleri üzerinde ortaya çıkan zayıflamanın, beyin öğrenmede rol alan hipokampus vb. bölgelerinde zamana bağlı olarak oluşan nörokimyasal değişikliklerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (3, 12, 13). Sunulan bu çalışmada STZ uygulamasından 24 saat sonra öğrenme deneyleri yapılmış olup diyabetik sıçanların kaçma platformunu bulma süresinin (10 ± 4 sn), kontrol grubu sıçanların kaçma platformunu bulma süresine (16 ± 11 sn) göre daha kısa ve test fazında kaçma platformlu yarı alanda geçirilen sürenin toplam sürenin yüzdesi cinsinden değerinin anlamlı düzeyde daha yüksek dolayısıyla öğrenme performanslarının daha iyi olduğu belirlenmiş olup STZ uygulamasını takiben ilk dört günde öğrenme performansında artış gözlenmesi, diyabetin öğrenme üzerindeki etkisinin diyabet süresi ile ilişkili olduğu yönündeki bilgiler (3, 4, 12) ile açıklanmıştır. Ayrıca, araştırmalar periferik glukoz düzeylerinin bilgi depolanması işlemleri üzerinde önemli bir rolü olduğunu, beyin hücrelerinin insülden bağımsız olarak glukoz alımı yapmaları nedeni ile kan glukoz düzeyindeki artışın öğrenme performansında da artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Glukozun hayvanlarda ve insanlarda hafızayı geliştirdiği, hafızayı geliştirici etkisinin santral kolinerjik sistem üzerinde gerçekleştiği kabul gören bir düşüncedir. Çünkü santral etkili kolinerjik antagonistler uygulandığında glukozun bu etkisi oluşmamıştır (14-18). Yetişkin farelerde 300 mg/kg intraperitoneal glukoz uygulamasının Morris Su Tankında yer bulma öğrenmesi performansını hızlandırdığı gösterilmiş olmasına karşın bazı çalışmalarda glukoz alımının kelime hatırlama esasına dayalı öğrenme ile ilgili hafıza testlerinin sonucuna etkili olmadığı ileri sürülmüştür. Ancak glukoz uygulamasının hafıza performansını geliştirdiğini ileri süren çalışmalar daha çoktur ve çalışmamızda elde ettiğimiz kan glukoz düzeyindeki yükselme ile ilişkili olarak öğrenme performansında artış yönündeki bulgumuz; bildirilen bu çalışmalar (14-18)'in sonuçları ile paralellik göstermektedir. Bu amaçla

yapılan çalışmalarda glukoz uptake inhibitörlerinin uygulanmasının öğrenmedeki gelişmeyi ve bilginin depolanmasını engellediği, glukoz uptake inhibitörü 2-deoksi glukozun öğrenme üzerindeki etkisinin iki periyotta gerçekleştiği ve etkinin zamanla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Diyabet oluşturulan sıçanlarda Morris Su Tankında yer bulma öğrenmesi test edildiğinde; kaçma platformunu bulma sürelerinin kontrol grubu sıçanlara göre daha kısa ve kaçma platformlu yarı alanda geçirilen sürenin yüzdesi olarak değerlerinin test fazında öğrenme fazına göre daha yüksek olması diyabetin başlangıç döneminde öğrenmenin aktive olduğunu göstermiştir ve elde edilen bulgular, bildirilen literatür bilgileri (3, 4, 12, 14-18) ışığında yorumlandığında diyabetin başlangıç döneminde öğrenme performansında gözlenen artış, oluşan hiperglisemi ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde bu yorumumuzu destekler yönde sonuçlar bildiren çalışmalar kan glukoz düzeyinin yüksek olmasının öğrenmeyi kolaylaştırıcı etkisinin demans vb. patolojilerin tedavisi konusuna ışık tutan yeni ip ucu olarak değerlendirilebileceğini açıklamaktadırlar (14-18).

Sonuç olarak STZ ile diyabet oluşturulan SD sıçanlarda diyabetin başlangıç döneminde gözlenen öğrenme performansındaki artışın gelişen hiperglisemiye bağlı olduğu kanısına varılmış ve beyinde glukoz uptake'inin artırılmasının; demans, Alzheimer gibi öğrenmenin bozulduğu hastalıklar için üzerinde durulabilecek yeni bir çözüm olarak araştırılması gerekliliği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Li ZG, Zhang W, Grunberger G, Sima AAF. *Hipocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes. Brain Res* 2002, 946 (2): 221-231.
2. Baydaş G, Yaşar A. *Diyabetik ratlarda hipokampal N-CAM (Neural cel Adhesion molekülleri) ekspresyonundaki değişim öğrenme ve bellek bozukluklarına neden olur, 1. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı, Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir 16-20 Mart 2002, ss 23.*

3. Gardoni F, Kamal A, Belone C, et al. Effects of streptozotocin-diabetes on the hippocampal NMDA receptor complex in rats. *J Neurochem* 2002, 80(3): 438-447.
4. Papoviç M, Biessels GJ, Isacson RL, Gispen WH. Learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats in a novel spatial object discrimination task. *Behav Brain Res* 2001, 122(2): 201-207.
5. Nunro N, Felton A, McIntosh C. Is multidisciplinary learning effective among those caring for people with diabetes? *Diabetic Medicine: a Journal of The British Diabetic Association* 2002, 19: 799-803.
6. Bulut N, Özesmi Ç, Süer C, Dolu N, Gölgeli A. Streptozotocin ile Diabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Hipergliseminin Elektrodermal Aktiviteye Etkisi, *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 28. Ulusal Fizyoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı*, Eskişehir 24-27/ Eylül 2002, ss 23
7. Montilla PL, Vargas JF, Tunez IF, Munoz de Agueda MC, Valdervira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998, 25(2): 94-100.
8. Zochodne DW, Verge VMK, Cheng C, Sun H, Johnston J. Does diabetes target ganglion neurones? progressive sensory neurone involvement in long-term experimental diabetes. *Brain* 2001, 124: 2319-2334.
9. Manschot MS, Biessels GJ, Cameron NE, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res* 2003, 966(2): 274--282.
10. Ravel N, Chabaud P, Martin C, et al. Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 2003, 17(2): 350-358.
11. McEwen BS, Magariños AM, Reagan LP. Studies of hormone action in the hippocampal formation possible relevance to depression and diabetes. *J Psychosoma Res* 2002, 53(4): 883-890.
12. Reagan LP, McEwan BS. Diabetes, but not stress, reduces neuronal nitric oxide synthase expression in rat hippocampus: implications for hippocampal synaptic plasticity. *Neuroreport* 2002, 13(14): 18801-1804.
13. Blokland A, de Vente J, Prickaerts J, Honig W, Markerink-van Ittersum M, Steinbusch H. Local inhibition of hippocampal nitric oxide synthase does not impair place learning in the morris water escape task in rats. *Eur J Neurosci* 1999, 11(1): 223-232.
14. Benton D, Owens DS. Blood glucose and human memory. *Psychopharmacol* 1993, 113: 83-88.
15. Benton D, Owens DS, Parker PY. Blood glucose influences memory and attention in young adults. *Neuropsychol* 1993, 32: 595-607.
16. Murphy CC, Wemstrom J. Glucose effects on complex memory and nonmemory tasks: the influence of age, sex and glucoregulatory response. *Psychobiol* 1994, 22: 95-105.
17. Foster JK, Lidder PG, Sünram SI. Glucose and memory: fractionation of enhancement effects? *Psychopharmacol* 1998, 137: 259-279.
18. Sünram-Lea SI, Foster JK, Durlach P, Perez C. The effect of retrograde end anterograde glucose administration on memory performance in healthy young adults. *Behav Brain Res* 2002; 134 (1-2): 505-516.