

PAPER DETAILS

TITLE: GENÇ ERİSKİN ERKEK SIÇANLARDA REM UYKU YOKSUNLUGUNUN ÖĞRENMEYE ETKİSİ

AUTHORS: Sultan ÇEÇEN,Meral ASÇIOĞLU,Cem SÜER,Soner BITİKTAS,Fatos DENEME

PAGES: 103-110

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/693532>

GENÇ ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA REM UYKU YOKSUNLUĞUNUN ÖĞRENMEYE ETKİSİ

The Effect of REM Sleep Deprivation on Learning in Young Adult Male Rats

Sultan ÇEÇEN¹, Meral AŞÇIOĞLU², Cem SÜER²,
Soner BİTİKTAŞ³, Fatoş DENEME⁴

Özet: Uyku, öğrenme ve bellek süreçlerinin birbiriyle ilişkili olduğunu ve REM uyku yoksunluğunun öğrenme süreçlerini olumsuz etkilediğini bildiren çok sayıda çalışma vardır. Ancak, bu çalışmaların sonuçları arasında çelişkiler bulunmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada genç erişkin erkek sıçanlarda uzun süreli REM uyku yoksunluğunun öğrenme ve bellek üzerine olan etkisine açıklık getirilmesi amaçlandı. Çalışma; 8 aylık Wistar Albino cinsi 30 adet erkek sıçanla; uyku yoksunluğu (UY) (n=10), ortam kontrol (OK) (n=10) ve kafes kontrol (KK) (n=10) grupları oluşturularak gerçekleştirildi. Uyku yoksunluğu grubundaki sıçanlar 21 gün süreyle her gün 18 saat boyunca; 14 adet dar platform içeren su tankı şeklindeki düzeneğe barındırılarak uyanık bırakıldılar. Ortam kontrol grubu sıçanlar aynı süre ile geniş platformlu su tankı düzeneğinde, kafes kontrol grubu sıçanlarda standart sıçan kafeslerinde barındırıldı. Uyku yoksunluğu uygulamaları sonunda Morris su tankında öğrenme ve bellek değerlendirildi. Değerlendirmede kullanılan parametrelerin anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ olarak kabul edildi. Bulgular değerlendirildiğinde, günde 18 saatlik uyku yoksunluğuna maruz kalmanın 8 aylık Wistar Albino cinsi erkek sıçanlarda yer-yön bulma öğrenmesi ile ilgili bilişsel işlevleri bozduğu, bellek işlevlerini ise etkilemediği belirlendi.

Anahtar kelimeler: REM uyku yoksunluğu, sıçan, öğrenme, Morris su tankı, modifiye çoklu platform yöntemi

Abstract: There is abundance of evidence showing relationship between sleep, and learning-memory processes and a negative effect of REM sleep deprivation on learning processes. However, there are some contradictions between results of these studies. Therefore, in the present study, we aimed to clarify the effect of exposure of long-term REM sleep deprivation on learning and memory in young adult male rats. The study was performed with 30 male Wistar Albino rats, being 8-month old and performed by generating groups called sleep deprivation (SD) (n=10), environment control (EC) (n=10) and cage control (CC) (n=10). Rats in the sleep deprivation group were kept awake for 18 hours per day for 21 days by sheltering them in the sleep deprivation set up which was in the shape of water tank including 14 narrow platforms. Rats in the environment control group were sheltered in wide platform water tank while cage control rats were sheltered in standard rat cages for equal times to sleep deprivation group. At the end of sleep deprivation exposure, learning and memory were assessed in Morris water tank. For the parameters used to evaluate the level of statistical significance was accepted as $p<0,05$. When findings were evaluated, it was found that exposure of 18-hour/day sleep deprivation impaired cognitive functions about position finding learning and performance in the Morris water tank in 8-month young adult Wistar Albino male rats, memory functions were not affected by REM sleep deprivation.

Keywords: REM sleep deprivation, rat, learning, Morris water tank, modified multiple platform technique

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

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

³ Doktora Öğr.Erc.Ün.Sağlık Bil.Ens.Fizyoloji AD, Kayseri

⁴ Y.Lisans Öğr.Erc.Ün.Sağlık Bil.Ens. Fizyoloji AD, Kayseri

Geliş Tarihi : 03.08.2012

Kabul Tarihi : 15.05.2013

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-10-3294 kodlu proje ile desteklenmiş olup 25-29 Eylül 2012 tarihleri arasında Trabzon'da düzenlenen 38. Ulusal Fizyoloji Kongresinde ise poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Uyku; kişinin ışık, ses vb. duysal ve fiziksel uyarılarla uyandırılabilirdiği bilinçsizlik ya da belli bir amaca hizmet eden farklı bir bilinçlilik durumu olarak tanımlanır (1,2).

Uykunun; vücutta enerjinin korunması, beyin gün boyunca oluşan zararlı metabolitlerden arındırılması, beyinde termoregülasyon, doku yenilenmesi, sinaptik homeostasis, öğrenme ve bellek oluşumunda görev aldığı bilinmektedir (3-6).

Uykunun bu işlevleri nedeni ile yeteri kadar uyumak hem fiziksel hem de sağlık açısından çok önemlidir. Çağımızın hızlı yaşam temposu, özellikle gençlerde bilgisayar ve internet kullanımı ile değişen yaşam tarzı, ayrıca sanayileşme ile vardiya usulü çalışmanın ortaya çıkması, uyku süresinde ve kalıbında olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. Uyku kalıbında oluşan değişikliklerin ise kişide fizyolojik işlevleri önemli ölçüde etkileyerek; duygu durumunda, bilişsel ve motor işlevlerde bozulma yapabildiği bildirilmektedir (7,8). REM uyku dönemi ile öğrenme ve bellek pekiştirme arasında ilişki olduğu konusundaki bilgiler ise hala yeterince açık değildir ve konu ile ilgili daha fazla deneysel kanıt toplanması gerektiği bildirilmektedir (5,9). Bu nedenle bu çalışmada genç erişkin erkek sıçanlarda uzun süreli REM uyku yoksunluğunun yer-yön bulma öğrenmesine ve bellek üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

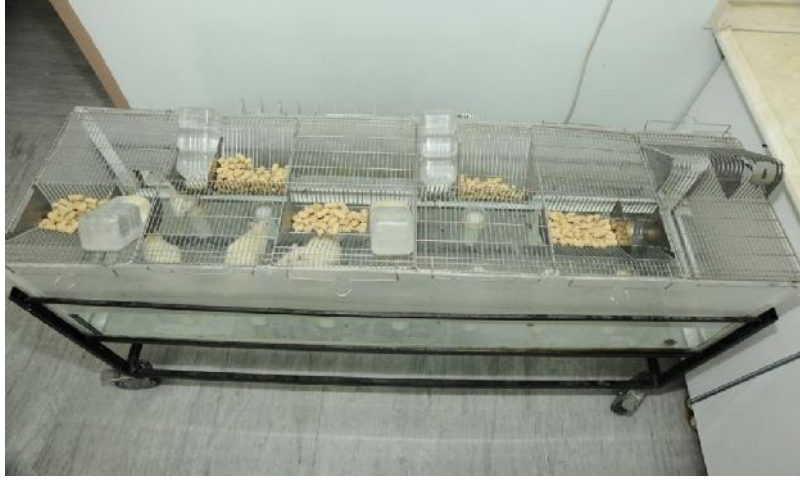
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)' nden sağlanan vücut ağırlığı $319,89 \pm 22,89$ gr olan 8 aylık genç erişkin (10) Wistar Albino cinsi 30 adet sıçanla; uyku yoksunluğu (UY) (n=10), ortam kontrol (OK) (n=10) ve kafes kontrol (KK) (n=10) grupları oluşturularak gerçekleştirildi. 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 uygulanarak standart sıçan kafeslerinde ya da planlandığı üzere uyku yoksunluğu veya ortam kontrol düzeneğinde barındırıldı. Sıçanların beslenmeleri için standart pellet yem ve musluk suyu ortamda sürekli hazır bulun-

duruldu. Çalışmada “ Deney Hayvanları Kullanımı ve Etik İlkeler ” prensipleri doğrultusunda hayvan haklarının korunmasına özen gösterildi (11).

Sıçanlarda uyku yoksunluğu oluşturmak amacıyla boyutları 145x44x45cm olan pleksiglastan yapılmış ve tabanına her biri 6.5cm çapında olan 14 adet platformun, 10'ar cm aralıklarla ve 16cm yüksekliğindeki ayaklarla sabitlendiği çok platformlu modifiye su tankı düzeneği kullanıldı. Uyku yoksunluğu oluşturma aşamasında; tank 15 cm yüksekliğine kadar su ile dolduruldu. Sıçanların tanka yerleştirilmesinde platformların en az dördü boş bırakılıp sıçanların tank içinde serbestçe hareket edebilmesi sağlandı. Su tankının üzeri su şişesi ve yem konulmasına olanak sağlayan tel ızgara kapaklar ile kapatıldı (Resim I) (12-16).

Ortam kontrol grubu sıçanlar için uyku yoksunluğu oluşturmak amacıyla kullanılan su tankı ile aynı boyutlarda fakat 10cm çapındaki geniş platformların yerleştirildiği ikinci bir tank düzeneği hazırlandı. Uyku yoksunluğu oluşturma tankından farklı olarak tank tabanından 15cm yukarıda platform aralarındaki su yüzeyini tamamen kapatacak şekilde paslanmaz tel ızgara yerleştirilerek sıçanların suya düşmeleri ve uykusuz kalmaları önlendi (13-15). Sıçanlarda uyku yoksunluğu oluşturmak için günde 18 saat uykusuz bırakma süresinin yeterli olduğu bildirildiği için (16,17); kronik uyku yoksunluğu oluşturmak üzere, uyku yoksunluğu grubu sıçanlar 21 günlük bir dönemde her gün saat 17.00 ile ertesi gün 11.00 saatleri arasında uyku yoksunluğu düzeneğinde barındırıldılar. Ortam kontrol grubu sıçanlar ise aynı süre ile geniş platformlu tank düzeneğinde barındırıldılar ve her iki grup sıçanlar geri kalan sürede kafeslerine alındılar. Kafes kontrol grubu sıçanlar ise deney boyunca kafeslerinde barındırıldılar. Grubuna göre ilgili düzenek ve/veya kafesteki 21 günlük barındırma süresi tamamlanan sıçanlarda öğrenme performansının değerlendirilmesi Morris su tankı testi ile yapıldı. Uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda uyku yoksunluğu uygulamasına 24 saat ara verilmesi uyku yoksunluğunun etkilerinin ortadan kalkmasını ve geri dönüşü sağladığı için Morris su tankı testi süresinde uyku yoksunluğu oluşturma işlemine devam edildi (9,14,18).



Resim I. Uyku yoksunluğu oluşturma tankının ve platformların üstten görünümü

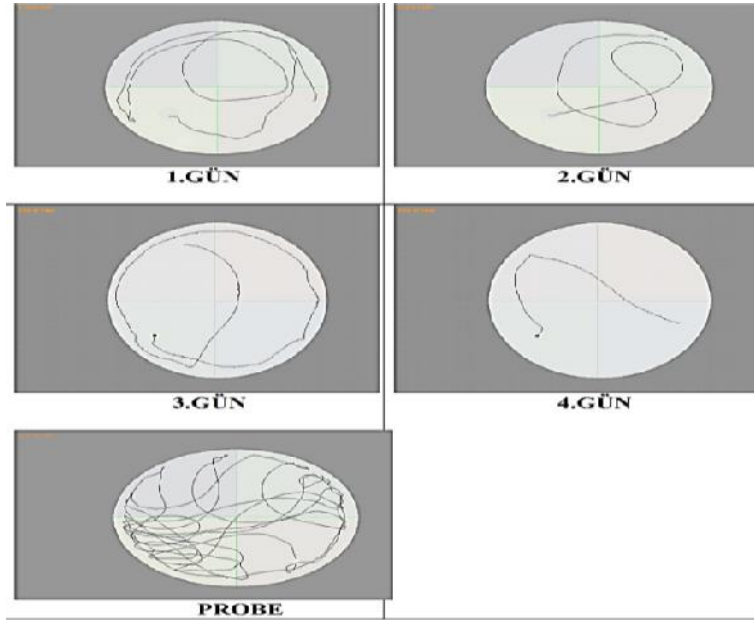
Öğrenmenin test edilmesi için; su tankının bulunduğu sessiz test odasında duvarlara ve çevreye sıçanların mekânsal konumu saptamada görsel ipucu olarak kullanabileceği, ışıklar, paravanlar, zıt renkli geometrik şekiller içeren panolar yerleştirildi ve test süresince ipuçları ve yerleri sabit tutuldu. Deneycinin dış görünüşünün 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 yüksekliğinde silindirik bir kaçış platformu yerleştirildi. Platform, sıçan üzerine çıktığında kendini emin hissedeceği ve pençelerini yerleştirebileceği bir kumaşla kaplandı ve ardışık 4 gün yeri sabit tutuldu.

Sıçanın tank içindeki hareketlerini izlemek, kaydetmek ve analiz etmek için bilgisayarlı video- kamera sistemi (Ethovision; Noldus) kullanıldı.

Morris su tankındaki uzamsal öğrenme testi ilk 4 gün öğrenme periyodu ve 5. gün probe- test periyodu şeklinde yapıldı. Her bir sıçana öğrenme periyodundaki her gün 20 dakika aralıklarla 4 yüzdürme denemesi yaptırıldı. Sıçan, kaçış platformunun bulunduğu kadran hariç tutularak, her seferinde

farklı olacak şekilde diğer üç kadrandan birinden yüzü tank duvarına dönük şekilde suya bırakıldı. Suyu 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 bulamadıklarında yardımla platforma çıkartıldılar ve çevre ipuçlarını tanıyıp öğrenmeleri için 20 saniye platformda bekletildiler. 20 saniyelik bekletme süresi sonunda tanktan çıkartılıp kağıt havlu ile kurutularak kafeslerine alındılar (19-22). Kaçış platformunun kaldırıldığı 5. günde sıçanlara 2 dakika süren tek bir yüzdürme denemesi yaptırıldı ve sıçanlar platform noktasının tam karşısına düşen noktadan suya bırakıldılar (23). Resim II' de bir sıçanın Morris su tankı ile öğrenmenin test edilmesi sürecinde öğrenme periyodunun 1., 2., 3. ve 4. günlerindeki 4. denemesinde ve 5. gün test periyodunda izlediği yolun kayıtları görülmektedir.

Öğrenme periyodunda sıçanın Morris su tankında platformu bulana kadar katettiği toplam yol uzunluğu, platformu bulma süresi ve test periyodunda platformun kaldırıldığı hedef kadranda geçirdiği sürenin tankta geçirdiği toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden değerleri karşılaştırmalar ve istatistiksel analizler için kullanıldı.



Resim II. Bir sıçanın Morris su tankı ile öğrenmenin test edilmesi sürecinde öğrenme periyodunun 1., 2., 3. ve 4. günlerindeki 4. denemesinde ve test periyodunda tankta izlediği yolun kayıtları.

İstatistiksel Değerlendirme

Morris su tankı testi sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS version 15 (2006) paket programı ile Windows 7 Starter bilgisayar programı ortamında günler arasında katettiği toplam yol uzunluğu, platform bulma süresi ve hedef kadranda geçirilen sürenin karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi (Post-Hoc: LSD) ve kafes kontrol, ortam kontrol ve uyku yoksunluğu gruplarının günler arasında katettiği toplam yol uzunluğu, platform bulma süresi ve hedef kadranda geçirilen sürenin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi (Post-Hoc: Tukey) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için olasılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

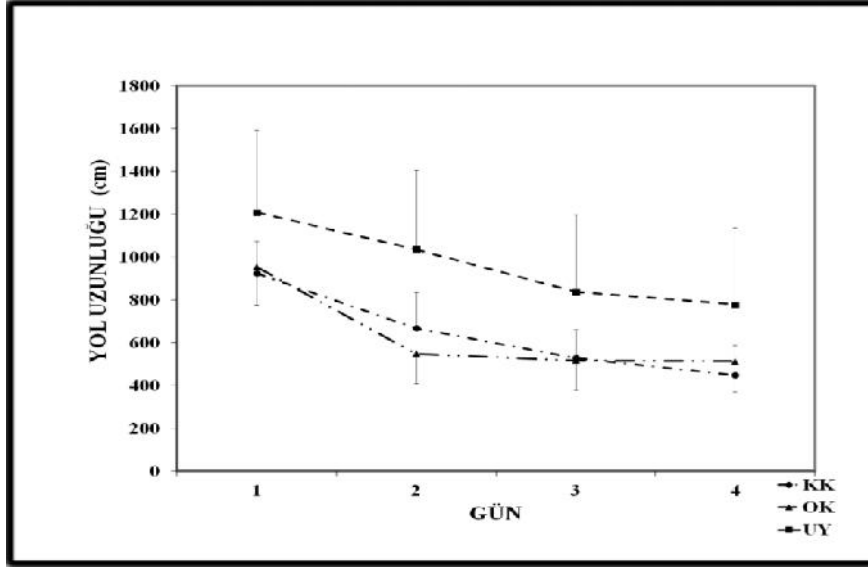
BULGULAR

Morris su tankı testinin öğrenme periyodundaki her bir gün için tüm gruplarda sıçanların kaçış platformunu bulmak için katettiği toplam yol uzunluklarının 1. günden 4. güne doğru istatistiksel olarak

anlamlı düzeyde kısaldığı ($p<0,001$), gruplar arası karşılaştırma yapıldığında uyku yoksunluğu grubu sıçanların kafes kontrol grubu sıçanlarına göre 2. ve 4. günlerde, ortam kontrol grubu sıçanlarına göre 2. günde daha uzun yol kat ettiği bulundu ($p<0,05$) (Şekil I).

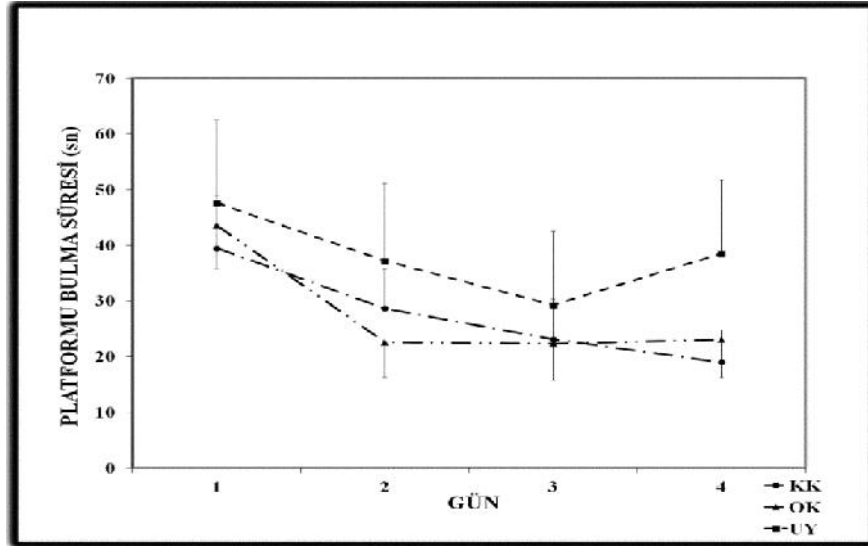
Kafes kontrol, ortam kontrol ve uyku yoksunluğu grubu sıçanların öğrenme periyodundaki her bir günde platform bulma sürelerinin uyku yoksunluğu grubunun 4. gün değeri hariç her bir grup için 1. günden 4. güne doğru anlamlı düzeyde kısaldığı ($p<0,001$) bulunurken gruplar arası karşılaştırmada uyku yoksunluğu grubu ile ortam kontrol grubu arasında 2. günde anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,05$) (Şekil II).

Kafes kontrol, ortam kontrol ve uyku yoksunluğu grubu sıçanların test- probe periyodunda kaçış platformunun kaldırıldığı hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)'si cinsinden değerleri açısından aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil III).



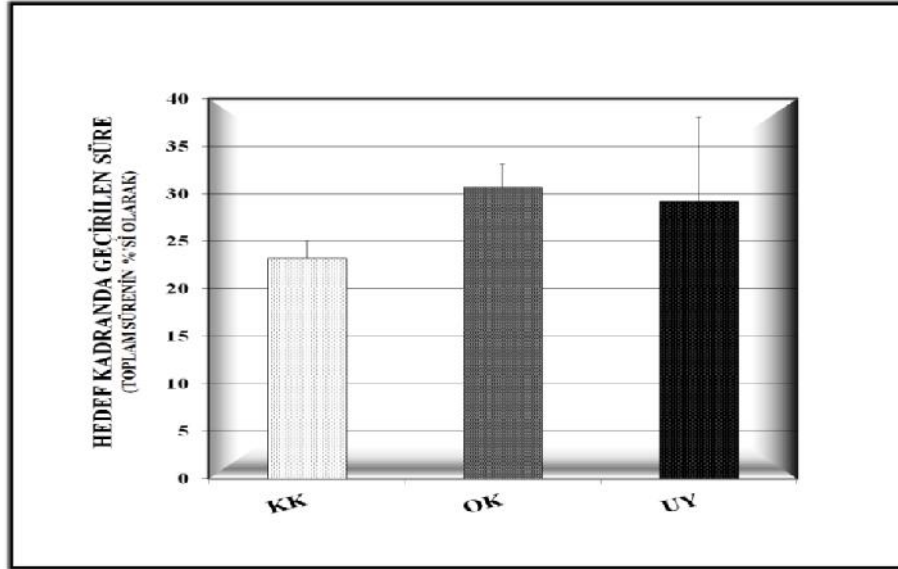
Şekil I. Kafes kontrol, OK ve UY grubu sıçanların öğrenme periyodundaki her bir günde Morris su tankında platformu bulana kadar katettiği toplam yol uzunlukları (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).

KK: kafes kontrol grubu OK: ortam kontrol grubu UY: uyku yoksunluğu grubu



Şekil II. Kafes kontrol, OK ve UY grubu sıçanların öğrenme periyodundaki her bir günde platformu bulma süreleri (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).

KK: kafes kontrol grubu OK: ortam kontrol grubu UY: uyku yoksunluğu grubu



Şekil III. Kafes kontrol, OK ve UY grubu sıçanların test- probe periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin tankta geçirilen toplam sürenin yüzde (%)’si cinsinden değerleri (değerler ortalama± standart hata olarak verilmiştir, anlamlılık düzeyi $p<0,05$).

KK: kafes kontrol grubu OK: ortam kontrol grubu UY: uyku yoksunluğu grubu

TARTIŞMA

Öğrenmede, belleğin yeniden düzenlenmesi ile pekiştirilmesinin; farklı bir bilinçlilik durumu olan uykunun REM döneminde gerçekleştiğini bildiren çok sayıda çalışma vardır. Bu nedenle uykunun öğrenme ve bellek üzerine olan etkilerini açıklamaya yönelik çalışmalar genellikle REM uyku döneminin etkilerinin araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır ve bu çalışmalar nörokimyasal, nörofizyolojik, nörobilişsel yöntemlerin yanı sıra insanlarda ve deney hayvanlarında uyku yoksunluğu oluşturma yöntemlerini kapsamaktadır (2,9,16,24). Ancak literatürde uyku yoksunluğunun öğrenme ve bellek üzerine etkilerini araştıran, farklı öğrenme testlerinin uygulandığı çalışma sonuçları çelişkilidir ve Non-Rapid Eye Movement (NREM) uyku döneminin de öğrenme ve bellek pekiştirilmesinde önemli olduğu vurgulanmaktadır (9,24,25).

Hairston ve arkadaşları (26) uyku kısıtlamasına

maruz bıraktıkları sıçanların Morris su tankında ardışık 4 günde yapılan yüzdürme denemelerinde gizli kaçış platformunu bulma görevini kontrol gruplarına göre daha uzun sürede gerçekleştirdiğini, ancak platformu bulmak için kat edilen toplam yol uzunluğunun bir önceki güne göre kısalacağını bulmuşlar ve uyku kısıtlamasına maruz bırakılan sıçanların platformun gizli olması nedeniyle rastgele bir arama stratejisi kullanma eğilimi göstererek, çevresel ipuçlarını etkin kullanamadıklarını saptamışlardır. Bu bilgi ile paralel olarak; çalışmamızın Morris su tankı öğrenme deneyleri periyodunda sıçanlarda uyku yoksunluğu, ortam kontrol ve kafes kontrol gruplarının Morris su tankında platformu bulmak için kat ettiği toplam yol uzunluklarının 1. günden 4. güne doğru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısalacağı ancak uyku yoksunluğu grubu sıçanların ortam kontrol ve kafes kontrol grubu sıçanlara göre platformu bulmak için daha fazla yol kat ettiği (Şekil I), platformu bulma sürelerinin UY grubunun 4. gün değeri hariç her bir grup için 1. günden 4. güne doğru anlamlı düzeyde

azaldığı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadığı gözlenmiştir (Şekil II). Bu, tüm sıçanların platformun yerini, günlük denemeler ile öğrendiğini; ancak UY grubu sıçanlarda OK ve KK grubu sıçanlara göre öğrenme performansında bozulma olduğunu göstermektedir.

Test periyodunda uyku yoksunluğu grubu sıçanların ortam kontrol ve kafes kontrol gruplarına göre hedef kadranda geçirdikleri sürenin tankta geçirdikleri toplam sürenin %' si cinsinden değerleri açısından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum 21 günlük REM uyku yoksunluğunun genç erişkin sıçanlarda yer bulma öğrenmesi için oluşan bilginin depolanması ve bellekte pekiştirilmesi performansını anlamlı düzeyde bozmadığı ve günde 18 saat süreyle uyku yoksunluğuna maruz bırakılan genç erişkin sıçanlarda uyku yoksunluğuna bağlı olarak gelişen bilginin depolanması ve pekiştirilmesi işlevlerindeki olumsuz etkilerin 6 saatlik uyku ile telafi edilebildiği şeklinde yorumlanmıştır. Machado ve arkadaşları (17) tarafından ortaya konulan kronik uyku yoksunluğu paradigmasında sıçanların 21 gün boyunca günde 18 saatlik uyku yoksunluğuna maruz bırakılması sonucunda NREM uyku döneminin kısmen, REM uyku döneminin tamamen baskılandığı geri kalan 6 saatlik sürede oluşan uyku yoksunluğunun ise kısmen telafi edildiği belirtilmektedir (12-16). REM uyku yoksunluğu sonrası farklı öğrenme testlerinin uygulandığı başka bir çalışmada da uyku yoksunluğunu takiben 5-6 saatlik bir dinlenmenin, deney grubu farelerin kontrol grubu farelerle aynı davranışı göstermesi açısından yeterli olduğu bildirilmektedir (9). Bu bilgiler de (9,12,16) yorumumuzu desteklemektedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, günde 18 saatlik uyku yoksunluğuna maruz bırakmanın 8 aylık Wistar Albino cinsi erkek sıçanlarda yer-yön bulma öğrenmesi ile ilgili bilişsel işlevleri bozduğu, bellek işlevlerini ise etkilemediği belirlendi ve literatürdeki çalışmalardan farklı olarak sıçanların daha uzun süreli uyku yoksunluğuna maruz bırakılıp daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının çelişkileri ortadan kaldıran daha net sonuçlara götürebileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Çeviri: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ. Bölüm Çeviri: Demiralp T. Bölüm: Beynin etkinlik durumları – uyku, beyin dalgaları, epilepsi, psikozlar. Kitap: Tıbbi Fizyoloji. Türkçe 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2007; ss 739-747.
2. Irak M. Farklı bir bilinçlilik durumu: uyku. Pivolka 2005;16:3-7. “Eleştirel- Yaratıcı Düşünme ve Davranış Araştırmaları Laboratuvarı”, <http://www.elyadal.org/pivolka.htm> (10.10.2010).
3. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118:273-274.
4. Abdulkadiroğlu Z, Bayramoğlu F, İlhan N. Uyku ve uyku bozuklukları. *Genel Tıp Dergisi* 1997;7:161-165.
5. Öztürk L. Yanıtını arayan eski bir soru: niçin uyuyoruz? *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;70:114-121.
6. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048-1052.
7. Penev PD. Uyku yoksunluğu ve enerji metabolizması: uyumak, yemek için bir şans mı? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity Türkçe Baskı* 2007;2(4):233-241.
8. Karacan İ, Özmen E. Uyku: etkileyen ilaçlar, nörokimyasal temel uyku bozukluklarının sınıflandırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni I* 1990:18-25.
9. Oniani T, Lortkipanidze N. Effect of paradoxical sleep deprivation on the learning and memory. *Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle* 2003;3:9-43.
10. Saini K, Chaudhary A, Sharma RK. Biochemical estimation of antioxidant enzyme in cerebellum of ageing albino rats vis a vis effect of *Celastrus paniculatus*. *Annals of Neurosciences* 2009;16:103-105.

11. Kobay B. Deney hayvanları kullanımı: etik ilkeler. *Akademik Dizayn Dergisi* 2007;1:19-21
12. Tiba PA, Menezes Oliveira MG, Rossi VC, Tufik S, Suchecki D. Glucocorticoids are not responsible for paradoxical sleep deprivation-induced memory impairments. *Sleep* 2008;31:505-515.
13. Suchecki D, Tufik S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol Behav* 2000;68:309-316.
14. Machado RB, Hipolide DC, Benedito-Silva AA, Tufik G. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. *Brain Res* 2004;1004:45-51.
15. Suchecki D, Palma BD, Tufik S. Sleep rebound in animals deprived of paradoxical sleep by the modified multiple platform method. *Brain Res* 2000;875:14-22.
16. Tufik S, Andersen ML, Bittencourt LR, Mello MT. Paradoxical sleep deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research. *An Acad Bras Cienc* 2009;81(3):521-538.
17. Machado RB, Suchecki D, Tufik S. Sleep homeostasis in rats assessed by a long-term intermittent paradoxical sleep deprivation protocol. *Behavioural Brain Research* 2005;160:356-364.
18. Hobson JA. Sleep and dreaming. *The Journal of Neuroscience* 1990;10:371-382.
19. 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.
20. 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.
21. 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;1:1-9.
22. Topo E, Soricelli A, Di Maio A, et al. Evidence for the involvement of D-aspartic acid in learning and memory of rat. *Amino Acids* 2010;38:1561-1569.
23. Vorhees CV, Schaefer TL, Skelton MR, et al. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) dose-dependently impairs spatial learning in the Morris water maze after exposure of rats to different five-day intervals from birth to postnatal day twenty. *Dev Neurosci* 2009;31:107-120.
24. Ertuğrul A, Rezaki M. Uyku nörobiyolojisi ve bellek üzerine etkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004;15:300-308.
25. Engin AO, Calapoğlu M. İlköğretim okulu öğrencilerinde uyku bozuklukları dağılımı (Kars ili örneği). *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2009;2:29-48.
26. Hairston IS, Little MTM, Scanlon MD, et al. Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning. *J Neurophysiol* 2005;94:4224-4233.