



Akut REM Uyku Yoksunluğu Oluşturulan Sıçanlarda Uzun dönem İlimli Egzersizin Depresif/Anksiyete Benzeri Davranış Üzerine Etkisi

Leyla Şahin*

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü, 34333 Yenişehir/Mersin, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ

Araştırma Makalesi

Geliş 01 Ağustos 2018
Kabul 26 Ekim 2018

Anahtar Kelimeler:

Uyku yoksunluğu
Egzersiz
Anksiyete
Sıçan
Davranış

*Sorumlu Yazar:

E-mail: leyladm@gmail.com

ÖZ

Uyku iç ve dış faktörlerden etkilenen, belli dönemlerinde beyin uyanıklıktaki kadar aktif olduğu fizyolojik bir süreçtir. REM uyku yoksunluğunda psikiyatrik bozuklukların daha sık görülmesi nedeniyle ruhsal dinlenmeyi sağlayan bir dönem olduğu ve depresyon/anksiyete benzeri durumlara sebep olduğu literatürde belirtilmiştir. Fiziksel egzersizin depresif/anksiyete üzerine yararlı olabileceğine dair literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Ama uygulanan fiziksel egzersizin ve uyku yoksunluğunun süresi ve şiddeti sonuçları etkilemektedir. Bu nedenle çalışmamızda uzun dönem egzersizin akut REM uyku yoksunluğu oluşturulmuş sıçanlarda depresyon/anksiyete davranışına olan etkisi incelenmiştir. Sıçanlar kontrol (K), egzersiz (E), REM uyku yoksunluğu (UY) ve egzersiz + REM uyku yoksunluğu (E+UY) olmak üzere (n=7) bölünmüştür. REM uyku yoksunluğu oluştururken sıçanlar 48 saatlik bir dönemde uyku yoksunluğu düzeneğinde barındırılmışlardır. Egzersiz uygulaması 15, 30, 45 ve 60 dakika olmak üzere 4 hafta boyunca treadmill ile gerçekleştirilmiştir. Depresif /anksiyete davranışları açık alan ve yükseltilmiş plus maze ile değerlendirilmiştir. Uyku yoksunluğu grubunun açık alan testinde daha az mesafe kat ettiği gösterilmiştir. Yükseltilmiş plus maze testinde yine uyku yoksunluğu grubundaki sıçanların diğer gruplara göre açık kolda daha az süre geçirdikleri ve bu kola giriş çıkış sayılarının da azaldığı gözlemlenmiştir. Davranış testi bulguları, uyku yoksunluğunun oluşturduğu depresif/anksiyete benzeri etkilerin ilimli treadmill egzersizi tarafından azaltıldığını göstermektedir.

Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology, 6(11): 1640-1646, 2018

The Effect of Long Term Moderate Exercise on Depressive / Anxiety-Like Behavior in Rats with Acute REM Sleep Deprivation

ARTICLE INFO

Research Article

Received 01 August 2018
Accepted 26 October 2018

Keywords:

Sleep deprivation
Exercise
Anxiety
Rat
Behaviour

*Corresponding Author:

E-mail: leyladm@gmail.com

ABSTRACT

Sleep is a physiological process that influenced by internal and external factors and brain is as active as waking in certain periods. REM sleep is demonstrated in the literature that provides psychological relaxation due to more frequent occurrence of psychiatric disorders in sleep deprivation and causes depression / anxiety-like situations. There are studies in the literature indicate that physical exercise may be useful on depressive / anxiety. However, the duration and physical severity of the physical exercise and sleep deprivation affects the results. For this reason, we investigated the effect of long-term exercise on depression / anxiety behavior on acute REM sleep deprived rats. Rats were divided into control (C), exercise (E), REM sleep deprivation (SD) and exercise + REM sleep deprivation (E + SD) (n = 7). For developing REM sleep deprivation, rats were kept in a sleep deprivation tank during a 48-hour period. Exercise was performed with treadmill for 15, 30, 45 and 60 minutes for 4 weeks. Depressive / anxiety behaviors were assessed with open field and elevated plus maze tests. It has been shown that the sleep deprivation group takes less distance in the open field test. It was observed that in the elevated plus maze test, the rats in the sleep deprivation group spent less time on the open-arm compared to the other groups, and the number of entries and exits in this group also decreased. Behavioral test findings show that depressive / anxiety-like effects of sleep deprivation are reduced by moderate treadmill exercise.

Giriş

Uyku; birçok iç ve dış faktörlerden etkilenen, belli dönemlerinde beynin uyanıklıktaki kadar aktif olduğu, seçici yanıtızlık özellikleri gösteren bir süreçtir. Uyku, belirli aralıklarla tekrar eden hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği NREM (Non-Rapid Eye Movement) uyku dönemi ve hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği REM uyku döneminden oluşmaktadır (Köknel ve ark., 1959). Ancak REM uykusunun tanımlanmasından sonra REM ve NREM uykusunun farklı işlevlerinin olduğuna yönelik hipotezler ileri sürülmüştür. Bu hipotezlerde; uykunun vücutta enerjinin korunması, beynin gün boyunca oluşan zararlı metabolitlerden arındırılması, beyinde termoregülasyon, doku yenilenmesi, sinaptik homeostasis, öğrenme ve bellek oluşumunda görev aldığı ileri sürülmektedir (Koban ve Swinson, 2005; Everson ve Toth, 2000). Uykunun bu işlevlerinden dolayı yeteri kadar uyumak hem fiziksel durum hem de sağlık açısından önemlidir. Uyku-uyanıklık döngüsünün ortadan kalkması ve uyku yoksunluğu santral sinir sistemi işlevlerini etkiler. Çalışmalar uyku yoksunluğunun; beynin çeşitli bölgelerinde kortikotropin-serbestleştirici faktör (CRF) ‘ün reseptör sayısında azalma, vücut ve timus ağırlığında azalma, metabolik hızda azalma, adrenal bez ağırlığında artma, vücut sıcaklığında azalma, deri direnci düzeyinde artma, ağrı duyarlılığında artış, bilişsel ve davranışsal işlevler ile emosyonel durumda bozulma gibi etkiler oluşturduğunu göstermiştir (Everson ve Reed, 1995; Andersen ve ark., 2005; Andersen, 2004; Hanlon, 2002; Süer, 2011).

Çağımızdaki hızlı yaşam temposu, özellikle gençlerde bilgisayar ve internet kullanımı ile değişen yaşam tarzı, sanayileşme ile vardiya usulü çalışmanın ortaya çıkması, uyku üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Dolayısıyla kişide emosyonel durumda, bilişsel ve motor işlevleri de kapsayan santral sinir sisteminin rol oynadığı pek çok süreci de etkileyecektir (Carskadon ve ark., 1998). Uyku yoksunluğu, bireyin deneysel koşullar veya anormal yaşam koşulları altında yeteri kadar uyumamasını, uykudan yoksun kalmasını ifade eder. Tarih süresince, uyku yoksunluğu uykunun işlevini araştırmak için kullanılan bilimsel yöntemlerden biri olmuştur (Koban ve Swinson, 2005). Günümüzde de uyku yoksunluğu, uyku işlevinin, mekanizmasının ve etkilerinin araştırılması için kullanılmaktadır ve kısmi olarak uykunun farklı dönemleri için uygulanmakta veya uyku-uyanıklık döngüsünde zamanlama değişiklikleri yapılarak çeşitli ilaç tedavileri ile birlikte uygulanmaktadır.

Fiziksel egzersiz sağlıklı yaşlanmanın destekleyicisi olabilecek potansiyel bir faktör gibi düşünülmektedir (Hatchard, 2014). Diyabet (Chang, 2016), kanser (Andersen, 2015) ve kardiyovasküler hastalıkların (Shephard ve Balady, 1999) riskini azaltmakta; bilişsel işlevlerde de sinaptik plastisiteyi arttırmaktadır (Gradari, 2016). Gobbo ve O’mara’nın egzersiz uygulaması yaptığı çalışmalarında öğrenme ve belleğin nöral temelini oluşturan UDG yanıtının geliştiği bildirilmiştir (Gobbo ve O’mara, 2005).

Morris ve Maniam’ın tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, sıçanlar postnatal 2.-14. günleri arasında anneden ayırma stresine maruz bırakılmış, postnatal 20. günden itibaren gönüllü egzersiz uygulanmıştır. Egzersiz

uygulaması ile hayvanlarda anksiyete ve depresyon gibi davranışların gerilediği gözlemlenmiştir (Maniam ve Morris, 2010). Bu durum egzersizin teröpatik bir etkisi olduğunu göstermektedir. Daha önce gerçekleştirdiğimiz çalışmada altı haftalık sosyal izolasyon stresi oluşturulmuş sıçanlarda uzun dönem egzersiz uygulamasının öğrenme ve davranış üzerine etkileri incelenmiştir. Elde edilen verilere göre; egzersiz uygulamasının anksiyolitik etkisi olduğu fakat; öğrenme ve bellek üzerinde etkili olmadığı gözlenmiştir (Cevik ve ark., 2018).

Biz de bu çalışmamızla akut REM uyku yoksunluğu oluşturduğumuz sıçanlarda, ılımlı treadmill egzersizinin depresif/anksiyete benzeri davranış üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Yöntem

Çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra Mersin Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezi’nden sağlanan 21 günlük erken adölesan Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar ile gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar deney süresince 12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü uygulanan ve ortam sıcaklığı $23 \pm 2^\circ\text{C}$ de sabit tutulan bir ortamda $20 \times 40 \times 15\text{cm}$ ebatlarındaki kafeslerde ya da planlandığı üzere uyku yoksunluğu veya ortam kontrol düzeneğinde barındırılmışlardır. Sıçanlar için standart sıçan pellet yemi ortamda sürekli bulundurulmuş beslenmede herhangi bir sınırlama uygulanmamıştır. Sıçanlar kontrol (K), egzersiz (E), REM uyku yoksunluğu (UY) ve egzersiz + REM uyku yoksunluğu grubu (E+UY) olmak üzere (n=7) dört gruba ayrılmıştır.

Yem, Su ve Ağırlık Takibi

Yem ve su takibi günlük olarak tüketilen miktarlar olarak kaydedilmiştir. Hayvan ağırlıkları ise dört hafta boyunca her hafta bir kez olmak üzere ölçülmüştür.

Egzersiz Uygulaması

Egzersiz ve EUY grubu sıçanların egzersiz uygulamaları dört hafta boyunca günde 1 kez ve haftanın beş günü 10:00-14:00 saatleri arasında olmak üzere iki bölmeli özel koşu bandında gerçekleştirilmiştir. Egzersiz şiddeti dört hafta boyunca 0,5 km/s olarak devam ettirilmiş ve eğitim artışı uygulanmamıştır.

Egzersiz uygulaması birinci hafta 15 dakika, ikinci hafta 30 (15dk +15dk, 5dk ara) dakika, üçüncü hafta 45 dakika (15dk +15dk +15dk, 5dk ara) ve dördüncü hafta ise 60 dakika (15dk +15dk +15dk+15dk, 5dk ara) olmak üzere gerçekleştirilmiştir. Egzersiz uygulamasına başlamadan önce sıçanlar koşu bandı üzerinde koşturulmadan ortamı tanımaları ve alışmaları için 10-15 dakika kadar bekletilmiştir, ardından egzersiz uygulaması başlatılmıştır. Egzersiz uygulaması esnasında sıçanların koşu bandının bittiği yere denk gelen kısımda yaklaşık 40 miliamperimli amper (mA) akım verecek ızgaralar kullanılmıştır. Akıma temas eden sıçanlar, akım nedeniyle kesintisiz bir şekilde koşu bandındaki egzersizine devam etmeleri sağlanmıştır.

EUY grubu sıçanlar dört haftalık egzersiz uygulamasını takiben 48 saatlik REM uyku yoksunluğuna

maruz bırakılmıştır. Egzersiz ve uyku yoksunluğu protokollerinin bitiminden sonra sıçanların depresif/anksiyete benzeri davranış değişimlerini belirlemek üzere açık alan testi ve yükseltilmiş plus maze kullanılmıştır.

REM Uyku Yoksunluğu Oluşturulması ve Kontrol Gruplarının Çalışılması

REM uyku yoksunluğu oluşturmak için bilinen klasik uykusuzluk modeli olan “flower pot” ya da “çoklu platform tekniği” olarak adlandırılan yöntem kullanılmıştır. Flower pot tekniğinde, boyutları 145×44×45cm olan pleksiglas bir su tankına her biri 6.5cm çapında olan 14 adet platformun, 10’ar cm aralıklarla ve 16cm yüksekliğindeki ayaklarla sabitlendiği çok platformlu su tankı düzeneği kullanılmıştır.

Flower pot tekniğinde sıçanlar su üzerinde bulunan 6cm çapa sahip platformlar üzerinde tutulur. REM uykusu sırasında kas tonusu kaybedilir ve major kaslar gevşer ve sıçanın REM uykusuna geçmesine imkan tanımaz. Çünkü sıçanlar REM uykusuna geçtiği an dar platformlardan suya düşerler (Süer, 2011). Uyku yoksunluğu ve ortam kontrol grubunu oluşturacak sıçanlar, çalışma başlamadan önce bir hafta boyunca her gün günde bir saat platformda durmaya ve düzeneğe alıştırmışlardır. Uyku yoksunluğu oluşturma aşamasında, tank 15 cm yüksekliğe kadar su ile doldurulmuştur. Yedi adet sıçanın her biri bir platforma konulup, platformların en az dördü boş bırakılarak sıçanların tank içinde bir platformdan diğerine rahat hareket edebilmesi sağlanmıştır. Su tankının üzeri su şişesi ve yem için özel bölmeler içeren tel ızgara kapaklar ile kapatılmıştır. Sıçanlar deney boyunca besine ve suya serbestçe ulaşabilişlerdir.

REM uyku yoksunluğu oluşturmak için ise sıçanlar 48 saatlik bir dönemde uyku yoksunluğu düzeneğinde barındırılmışlardır. 48 saatlik akut REM uyku yoksunluğu süresi tamamlanan sıçanların davranış testleri açık alan ve yükseltilmiş plus maze aparatları kullanılarak yapılmıştır.

Açık Alan Testi

Açık alan; yerden 40 cm yükseklikte dört kenarının yüksekliği 40 cm ve çapı 100 cm olan siyah opak pleksiglastan yapılmış bir düzenektir. Düzeneğin zemin ve merkez kadranı Noldus Ethovision XT kayıt sistemi yardımı ile kalibre edilmiştir. Çalışmaya alınan her bir sıçanın bu düzeneğe 10 dakika süreyle bırakılarak depresif/anksiyete benzeri davranış açık alanda kat ettikleri mesafe ve merkezinde geçirdikleri süre ölçülerek belirlenmiştir. Çalışmadan bir gün önce her sıçanın platforma beş dk bırakılarak ortamı tanınması sağlanmıştır. Sıçanın kat ettiği toplam mesafe (cm) ve hızı (cm/sn) cinsinden Noldus Ethovision XT kayıt sistemi ölçülmüştür (Li ve ark., 2015). Düzenek her hayvan uygulamasından sonra %20’lik alkol ile temizlenmiştir.

Yükseltilmiş Plus Maze Testi

Sıçanların yüksek ve açık alana karşı korku duymaları prensibine göre geliştirilmiştir. Düzenek siyah opak pleksiglastan yapılmış olup; yerden 40 cm yükseklikte, 50 cm uzunluğunda 2’si kapalı 2’si açık olmak üzere 4 koldan oluşmaktadır. 5 dakikalık deney süresi içerisinde düzeneğin merkezine bırakılan sıçanın açık ya da kapalı kola giriş çıkış sayıları ve bu kollarda geçirdikleri süre

Noldus Ethovision XT kayıt sistemi ile ölçülmüştür (Guan ve ark., 2015 19) Çalışmadan bir gün önce her sıçanın platforma 5 dk bırakılarak ortamı tanınması sağlanmıştır. Depresif/anksiyete benzeri davranış, sıçanların açık kolda geçirdikleri sürenin (sn) toplam süreye oranı ve açık kola giriş sayısının toplam giriş (açık-kapalı kola) sayısına (frekans) oranı hesaplanarak belirlenmiştir (Wadhwa ve ark., 2018). Düzenek her hayvan uygulamasından sonra %20’lik alkol ile temizlenmiştir.

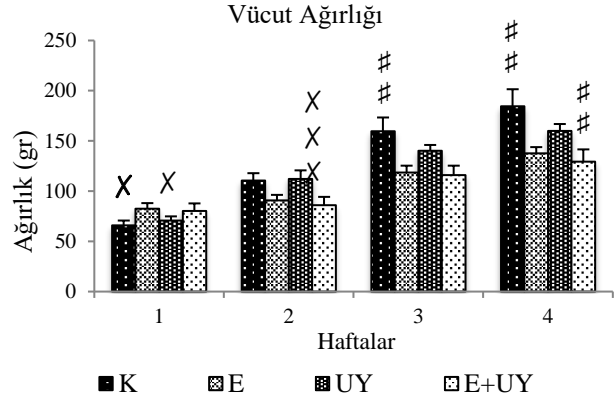
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel karşılaştırmalar için, verilerin her grupta normal dağılımı Shapiro Wilk testi ile bakılmıştır. Normal dağılıma uyan gruplar için tek-yönlü ANOVA analizi, Posthoc testi için Tukey kullanılmıştır. Ayrıca dört haftalık kilo, yem ve su ölçümlerinin analizi için Tekrarlanan Ölçümlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak seçilmiştir.

Bulgular

Vücut Ağırlığı Değişimi

Uygulanan REM uyku yoksunluğu ve egzersiz uygulamasının sıçan vücut ağırlıklarında yapabileceği olası değişiklikleri belirlemek için elde edilen ağırlık ölçümlerinin dört haftalık süreç içindeki grup bazında değişimi Şekil 1’de verilmiştir. Vücut ağırlığı bakımından haftalar arası değişim anlamlıdır ($P<0,0001$).



Şekil 1 Vücut ağırlığı ortalamalarının gruplar arası değişimi

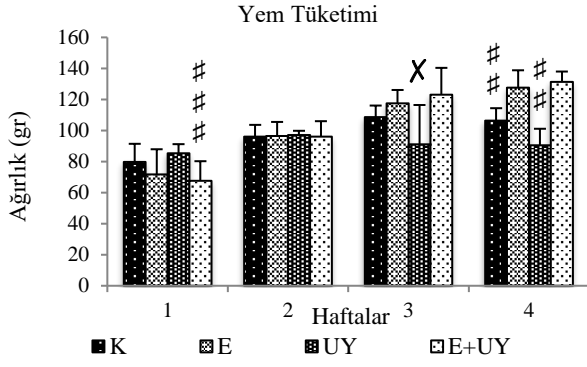
Figure 1 Body weight means change between groups

Anlamlılık düzeyi $P<0,05$ kabul edilmiştir; Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir; X, E ve E+UY ile karşılaştırıldığında $P<0,05$; XXX, E ve E+UY ile karşılaştırıldığında $P<0,001$; ##, diğer gruplarla ile karşılaştırıldığında $P<0,01$; K: Kontrol, E: Egzersiz, UY: REM Uyku Yoksunluğu, E+UY: egzersiz + REM uyku yoksunluğu

Tüketilen Yem ve Su Miktarı

Sıçanların 4 haftalık süre içinde tükettikleri yem ve su miktarlarının gruplar arası değişiminin karşılaştırılması Şekil 2 ve 3’de verilmiştir.

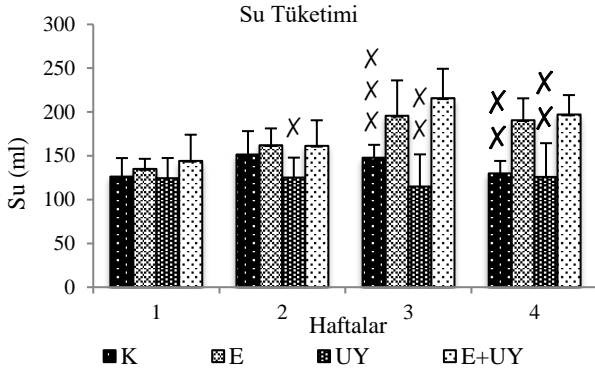
REM uyku yoksunluğu ve egzersiz uygulamasının sıçan yem ve su tüketimi bakımından yapabileceği olası değişiklikleri belirlemek için elde edilen yem ve su tüketiminin dört haftalık süreç içindeki değişimi bakımından haftalar arası fark anlamlıdır ($P<0,001$).



Şekil 2 Gruplar arası yem tüketim ortalamalarının karşılaştırılması

Figure 2 The comparison of feed consumption between groups

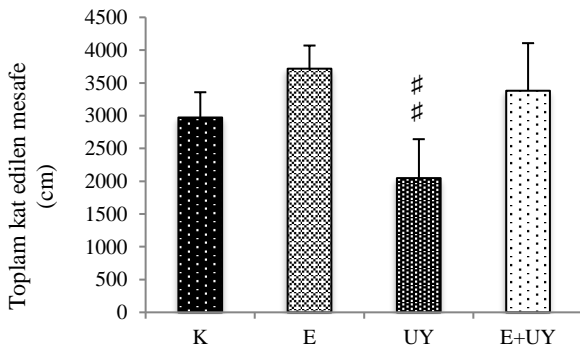
Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir; Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir; X, E ve E+UY ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$; ##, diğer gruplarla ile karşılaştırıldığında $P < 0,01$; ###, UY ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$; K: Kontrol, E: Egzersiz, UY: REM Uyku Yoksunluğu, E+UY: egzersiz + REM uyku yoksunluğu



Şekil 3 Gruplar arası su tüketimi ortalamalarının karşılaştırılması

Figure 3 The comparison of water consumption means between groups

Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir; Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir; X, E ve E+UY ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$; XX X, E ve E+UY ile karşılaştırıldığında $P < 0,001$; XXX, E ve E+UY ile karşılaştırıldığında $P < 0,001$; K: Kontrol, E: Egzersiz, UY: REM Uyku Yoksunluğu, E+UY: egzersiz + REM uyku yoksunluğu



Şekil 4 Toplam kat edilen mesafenin gruplar arası karşılaştırılması

Figure 4 The comparison of the total distance moved between groups

Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir; Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir; ##, diğer gruplarla ile karşılaştırıldığında $P < 0,01$; K: Kontrol, E: Egzersiz, UY: REM Uyku Yoksunluğu, E+UY: egzersiz + REM uyku yoksunluğu

Açık Alan Testi Sonuçları

Gruplar arası depresif/anksiyete benzeri davranış değişimini karşılaştırılmak amacıyla, açık alan testinde sıçanların toplam kat ettikleri mesafe ve merkezde geçirdikleri süre değerlendirilmiştir.

Şekil 4'te sıçanların kat ettikleri mesafenin gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir. UY grubu sıçanlar K, E ($P = 0,000$, $P = 0,001$) ve E+UY ($P = 0,05$) grubu sıçanlara göre anlamlı şekilde daha az mesafe kat etmişlerdir.

Yükseltilmiş Plus Testi Sonuçları

Gruplar arası depresif/anksiyete benzeri davranış değişimini değerlendirebilmek için yükseltilmiş plus maze testinde gruplar arası açık kolda geçirdikleri sürenin (sn) toplam süreye oranı ve açık kola giriş sayısının toplam giriş sayısına (frekans) oranı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Şekil 5'te yükseltilmiş plus maze testinde açık kolda geçirdikleri sürenin (sn) toplam süreye oranının gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre UY grubu sıçanlar açık kolda E ve E+UY grubu sıçanlara göre anlamlı şekilde daha az süre geçirmişlerdir ($P = 0,018$, $P = 0,011$).

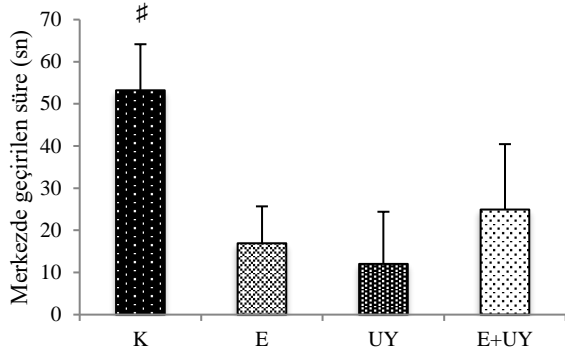
Şekil 6'da ise yükseltilmiş plus maze testinde açık kola giriş sayısının toplam giriş sayısına (frekans) oranının gruplar arası karşılaştırılması verilmiştir. Şekil 7'de ise; açık kola giriş sayısının toplam giriş sayısına oranının karşılaştırılması verilmiştir. Verilere göre UY grubu sıçanlar açık kola E ve E+UY grubu sıçanlara göre anlamlı şekilde daha az giriş yapmışlardır ($P = 0,002$, $P = 0,002$).

Tartışma

Fiziksel egzersiz sağlıklı yaşlanmanın destekleyicisi olabilecek potansiyel bir faktördür (Andersen, 2015). Literatürde düzenli egzersiz yaptırılan hayvanlarda anksiyete ve depresyon gibi davranışlarının gerilediği gözlemlenmiştir (Maniam ve Morris, 2010). Uyku sağlıklı yaşam için gereklidir ve uyku bozuklukları pek çok fizyolojik fonksiyonu olumsuz olarak etkilemektedir (Kumar ve Kalonia, 2007). Uyku yoksunluğu, sağlıklı bireylerde genel ve spesifik anksiyete semptomlarına sebep olmakla birlikte (Babson ve ark., 2010; Sagaspe ve ark., 2006) anksiyete hastalıklarından ızdırap çeken insanların %70'i uyku yoksunluğuna sahiptir (Wyatt ve ark., 1971).

Biz bu çalışma ile 48 saatlik REM uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda 4 haftalık ılımlı treadmill egzersiz uygulamasının depresif/anksiyete benzeri davranış üzerindeki etkilerini davranış testleriyle ortaya koymayı amaçladık.

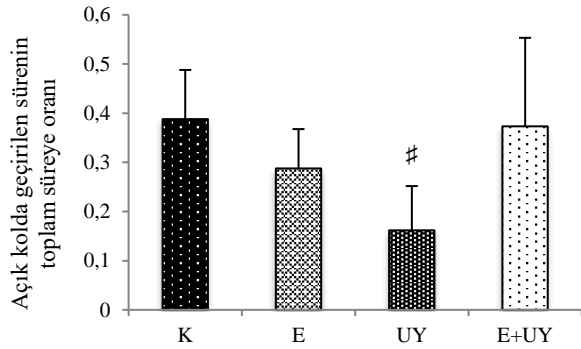
Sıçanların gruplar arası su tüketimleri karşılaştırıldığında tüketilen su miktarları açısından egzersizli gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. Droste'nin çalışmasında (Droste ve ark., 2003) 4 haftalık gönüllü egzersiz uygulaması yapılan erkek C57BL / 6N farelerde tüketilen su miktarının arttığı gözlemlenmiştir. Egzersizli gruplarda su tüketim artışının vücut ısısının yükselmesinin bir sonucu olduğunu belirtmişlerdir. Su tüketimi sonuçları literatür ile paralellik göstermektedir. Özellikle 3 ve 4. haftalarda kontrol ve uyku yoksunluğu grubundaki sıçanların yem tüketimlerinde anlamlı derecede azalma gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar uyku yoksunluğu protokolünün hayvanın kalori ihtiyacını azalttığını düşündürmektedir.



Şekil 5 Merkezde geçirilen sürenin gruplar arası karşılaştırılması

Figure 5 The comparison of the time spent in the centre between groups

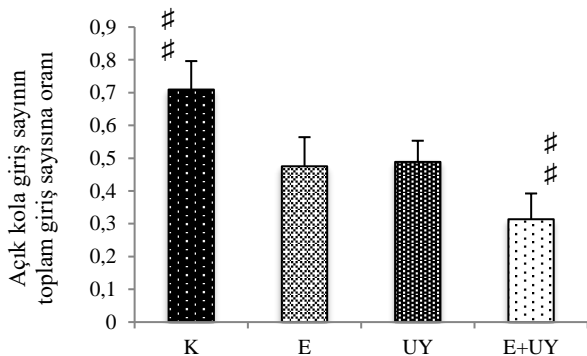
Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir; Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir; #, K ve E+UY ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$; K: Kontrol, E: Egzersiz, UY: REM Uyku Yoksunluğu, E+UY: egzersiz + REM uyku yoksunluğu



Şekil 6 Açık kolda geçirilen sürenin toplam süreye oranının gruplar arası karşılaştırılması

Figure 6 The total duration of time spent in the open arms between groups comparison

Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir; Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir; #, K ve E+UY ile karşılaştırıldığında $P < 0,05$; K: Kontrol, E: Egzersiz, UY: REM Uyku Yoksunluğu, E+UY: egzersiz + REM uyku yoksunluğu



Şekil 7 Açık kola giriş sayısının toplam giriş sayısına oranının karşılaştırılması

Figure 7 The comparison of the ratio of the total number of open arm entries

Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir; Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir; ##, diğerleri ile karşılaştırıldığında $P < 0,01$; K: Kontrol, E: Egzersiz, UY: REM Uyku Yoksunluğu, E+UY: egzersiz + REM uyku yoksunluğu

Çalışmamızda fazla yem tüketmelerine rağmen E ve EU grubundaki hayvan ağırlıklarının diğer gruplara göre az olması, egzersizin sedentar hayat tarzına bağlı olarak gelişebilecek ağırlık artışı riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Özellikle uyku yoksunluğu grubundaki sıçanların az yem tüketmesine rağmen egzersizli gruplara göre fazla kilo artışına sahip olması dikkat çekicidir. Spaeth ve arkadaşlarının (Spaeth ve ark., 2013) insan denekleri üzerinde yaptığı çalışmaya göre uyku yoksunluğu oluşturulmuş grupta daha fazla kilo artışı görülmüştür. Yine bir başka çalışmada Brunner (Brunner ve ark., 2007), stresin fazla ve sosyal desteğin az olduğu meslek gruplarında kalori alımının ve obezite riskinin arttığını göstermiştir. Çalışmamızda uyku yoksunluğu protokolünün 48 saat olması muhtemelen beslenme davranışları üzerindeki etkisini azaltmaktadır. Fakat kronik dönemlerde uygulanan uyku yoksunluk stresinin hiperfaji davranışlarına sebep olduğu literatürde bildirilmiştir (Spaeth ve ark., 20013; Koban ve ark., 2008). Özellikle uyku yoksunluğunun leptin düzeylerini azaltıp ghrelin seviyelerini arttırdığına dair yapılan gözlemler bulunmaktadır (Gangwisch ve ark., 2005).

Elde edilen verilere bakıldığında uyku yoksunluğu sıçanların açık alan testinde daha az mesafe kat etmişlerdir. Ayrıca yükseltilmiş plus maze testinde ise açık kolda harcanan zaman ve bu kola giriş frekanslarının da uyku yoksunluğu gruplarında anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir.

Xie ve arkadaşları (Xie ve ark., 2018) tarafından çoklu platform tekniğiyle gerçekleştirilmiş 24 saatlik paradoksal (REM) uyku bozukluğu yaratılan erkek sıçanların açık alan ve plus maze testleriyle anksiyete benzeri davranışlar test edilmiş, uyku yoksunluğu grubu sıçanların açık alanda daha az mesafe kat ettiği, plus maze testinde ise açık kolda daha az vakit harcadığı ve açık kola giriş frekanslarında da anlamlı azalmanın gösterildiği çalışma bulguları sonuçlarımızla örtüşmektedir. Benzer şekilde Wadhwa ve arkadaşları (Wadhwa ve ark., 2018) tarafından yapılan bir diğer uyku yoksunluğu (48saat) çalışmasında, uyku yoksunluğu grubu sıçanların açık alan, yükseltilmiş plus maze bulguları da sonuçlarımızı destekler yöndedir.

Anksiyete insan ve hayvanlarda uyku yoksunluğunun klasik sonuçlarından biridir (Suchecki ve ark., 2012; Pires ve ark., 2012). Normal uyku, sağlıklı yaşam için önemli bir faktördür ve uyku bozukluğu fizyolojik fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Dement (Dement, 1960) yılında yaptığı total uyku yoksunluğu ve paradoksal uyku yoksunluğu çalışmalarında anksiyete, irritabilite ve konsantrasyon bozukluklarını rapor etmiştir. Bu nedenle uyku enerjinin yeniden kazanımı, kazanımı açısından, özellikle REM uykusu ise hafıza, ruhsal düzenleme ve emosyonel adaptasyon bakımından oldukça önemlidir (Süer, 2011; Cevik ve ark., 2018; Kyung ve ark., 2017).

Fiziksel egzersiz sağlıklı yaşamın önemli bir parçasıdır; obezite, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi açısından da oldukça önemlidir (Blair ve ark., 1995). Egzersizin antidepresan ilaçlarda gözlenen etkilerle benzerlik gösteren çalışmalar mevcuttur (Adlard ve ark., 2004).

Literatürde fiziksel egzersiz ve uyku bozukluklarıyla ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Biz çalışmamızda 15dk.'lık koşma 5dk.'lık molaların olduğu ılımlı egzersiz

protokolü uyguladık. Aksi takdirde yorucu kesintisiz bir egzersiz protokolünün kendisi de anksiyete ve stres oluşturabilirdi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz açık alan bulgularına bakıldığında, egzersiz yapan uyku yoksunluğu grubu sıçanların kontrole yakın şekilde mesafe kat ettiğini görüyoruz. Açık alan testindeki toplam kat edilen mesafe hayvanın lokomotor aktivitesini göstermektedir. Yine açık alan testindeki lokomotor aktivitedeki artış, kaşınma vb. stereotipik davranışlar ve anksiyete, depresyon, şizofreni ve hiperaktivite gibi psikiyatrik hastalıklarda da görülmektedir (Watterson ve ark., 2015; Wang ve ark., 2014). Benzer bulguları daha önce laboratuvarımızda gerçekleştirdiğimiz sosyal izolasyon stresi oluşturup egzersiz uyguladığımız sıçanlarda da gözledik (Cevik ve ark., 2018).

Yükseltilmiş plus maze testi bulgularımızda açık alan testi bulgularımızı destekler yöndedir. Dört haftalık treadmill egzersizi uyguladığımız uyku yoksunluğu grubu sıçanların, açık kolda harcadıkları zamanın toplam zamana oranı ve açık kola giriş frekanslarının toplam açık/kapalı kola giriş frekanslarına oranı kontrol ve egzersiz gruplarıyla aynıdır. Maniam ve Morris (Maniam ve Morris, 2010) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, sıçanlar postnatal 2.- 14. günler arasında maternal izolasyona maruz bırakılarak postnatal 20. günden itibaren gönüllü egzersiz uygulanmıştır. Egzersiz uygulaması ile hayvanlarda anksiyete ve depresyon gibi davranışlarının gerilediği gözlenmiştir (Li ve ark., 2015). Larun (Larun ve ark., 2006) tarafından çocuk ve genç popülasyonda yapılan çalışmada, egzersiz yapan bireylerin depresyon ve anksiyete skorlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Literatürde karşılaştığımız egzersiz çalışma sonuçları oldukça değişkendir. Bu durum uygulanan egzersiz protokolünün gönüllü veya zorunlu olmasının yanısıra egzersizin süresi ve şiddetiyle de oldukça alakalıdır. Özellikle adolesan dönemde dinamik egzersizin, düşük yoğunluktaki egzersiz ve psikososyal müdahalelere göre daha etkili olduğunu göstermektedir (Vancini ve ark., 2017; Turner ve ark., 2017; Ming 2001; Brown ve ark., 1992).

Sonuç olarak, gerek açık alan gerekse yükseltilmiş plus maze testi bulguları uyku yoksunluğunun oluşturduğu depresif/anksiyete benzeri etkilerin, 4 haftalık ılımlı treadmill egzersizi tarafından giderildiğini ve egzersizin anksiyolitik etkisini desteklemektedir.

Kaynaklar

Adlard PA, Cotman CW. 2004. Voluntary exercise protects against stress-induced decreases in brain-derived neurotrophic factor protein expression. *Neuroscience.*, 124(4): 985-92 doi:10.1016/j.neuroscience.2003.12.039

Andersen ZJ, de Nazelle A, Mendez MA, Garcia-Aymerich J, Hertel O, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Nieuwenhuijsen MJ. 2015. A study of the combined effects of physical activity and air pollution on mortality in elderly urban residents: the Danish diet, cancer, and health cohort. *Environ Health Perspect.*, 123(6): 557 doi: 10.1289/ehp.1408698 doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00428.x

Andersen ML, Martins PJ, D'Almeida V, Bignotto M, Tufik S. 2005. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res.*, 14: 83-90 doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00428.x

Andersen ML, Bignotto M, Machado RB, Tufik S. 2004. Different stress modalities result in distinct steroid hormone responses by male rats. *Braz J Med Biol Res.*, 37: 791-797 doi.org/10.1590/S0100-879X2004000600003

Babson KA, Trainor CD, Feldner MT, Blumenthal H. 2010. A test of the effects of acute sleep deprivation on general and specific self-reported anxiety and depressive symptoms: an experimental extension. *J Behav Ther Exp Psychiatry.*, 41: 297-303.

Blair SN, Bouchard C, Gyarfas I, Hollmann R, Iwane H, Knuttgen HG, Renström P. 1995. Exercise for health. *Bull World Health Organ.*, 73(2): 135 doi: 10.3109/03014460.2015.1059889.

Brown SW, Welsh MC, Labbe EE, Vitulli WF, Kulkarni P. 1992. Aerobic exercise in the psychological treatment of adolescents. *Percept Mot Skills.*, 74(2): 555-560 doi: 10.2466/pms.1992.74.2.555

Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. 2007. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol.*, 165(7): 828-837 doi: 10.1093/aje/kwk058

Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, Tzischinsky O, Seifer R. 1998. Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep.*, 21(8): 871-881 doi: 10.1093/sleep/21.8.871

Cevik OS, Sahin L, Tamer L. 2018. Long term treadmill exercise performed to chronic social isolated rats regulate anxiety behavior without improving learning. *Life Sci.*, 200: 126-133 doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.029

Chang SH, Chen MC, Chien NH, Lin HF. 2016. Effectiveness of community based exercise intervention programme in obese adults with metabolic syndrome. *J Clin Nurs.*, 25(17): 2579 – 2589 doi: 10.1111/jocn.13301

Dement W. 1960. The effect of dream deprivation. *Science.*, 131: 1705-1707.

Droste SK, Gesing A, Ulbricht S, Müller MB, Linthorst ACE, Reul JM. 2003. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology.*, 144(7): 3012-3023 doi: 10.1210/en.2003-0097

Everson CA, Toth LA. 2000. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 278(4): 905-916 doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.4.R905

Everson CA, Reed HL. 1995. Pituitary and peripheral thyroid hormone responses to thyrotropin-releasing hormone during sustained sleep deprivation in freely moving rats. *Endocrinology.*, 136: 1426-1434 doi: [10.1371/journal.pone.0022987]

Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. 2005. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep.*, 28(10): 1289-1296.

Gradari S, Palle A1, McGreevy KR, Fontan-Lozano A, Trejo JL. 2016. Can Exercise Make You Smarter, Happier, and Have More Neurons? A Hormetic Perspective. *Front Neurosci.*, 14(3): 93. doi: 10.3389/fnins.2016.00093

Gobbo OL, O'mara SM. 2005. Exercise, but not environmental enrichment, improves learning after kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration in association with an increase in brain-derived neurotrophic factor. *Behav Brain Res.*, 159 (1): 21-26 doi: 10.1016/j.bbr.2004.09.021

Guan J, MacGibbon A, Fong B, Zhang R, Liu K, Rowan A, McJarrow P. 2015. Long-Term Supplementation with Beta Serum Concentrate (BSC), a Complex of Milk Lipids, during Post-Natal Brain Development Improves Memory in Rats. *Nutrients.*, 7(6): 4526-4541 doi: 10.3390/nu7064526

Hanlon EC, Harder BK, Obermeyer WH, Kelley AE, Benca RM. 2002. The effect of sleep deprivation on plasma leptin levels in rats. *Soc Neurosc Program.*, 897: 41(3) doi: 10.1139/apnm-2015-0337}

- Hatchard T, Ting JJ, Messier C. 2014. Translating the impact of exercise on cognition: Methodological issues in animal research. *Behav Brain Res.*, 273: 177 -188 doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.051
- Köknel Ö, Özüğurlu K, Bahadır GA. 1989. Davranış Bilimleri. Bayrak Matbaacılık, İstanbul., ss 85-115.
- Koban M, Swinson KL. 2005. Chronic REM-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate and increases UCP1 gene expression in brown adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 289(1): 68-74 doi: 10.1152/ajpendo.00543.2004
- Koban M, Sita LV, Le WW, Hoffman GE. 2008. Sleep deprivation of rats: the hyperphagic response is real. *Sleep.*, 1(7): 927-933.
- Kumar A, Kalonia H. 2007. Protective effect of *Withania somnifera* Dunal on the behavioral and biochemical alterations in sleep-disturbed mice (Grid over water suspended method). *Indian J Exp Biol.*, 45: 524–528.
- Kyung Lee E, Douglass AB. 2010. Sleep in psychiatric disorders: where are we now? *Can J Psychiatry.*, 55: 403–412 doi: 10.1177/070674371005500703
- Li C, Liu Y, Yin S, Lu C, Liu D, Jiang H, Pan F. 2015. Long-term effects of early adolescent stress: dysregulation of hypothalamic–pituitary–adrenal axis and central corticotropin releasing factor receptor 1 expression in adult male rats. *Behav Brain Res.*, 288: 39–49 doi: 10.1016/j.bbr.2015.04.007
- Larun L, Nordheim LV, Ekeland E, Hagen KB, Heian F. 2006. Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*, Issue 3.
- Ming HYX. 2001. Analysis on the Relation between the Level of College Students' Physical Exercises and Depression, Physical Self-esteem. *J Chengdu Univ Sci Tech.*, 1.
- Maniam J, Morris MJ. 2010. Voluntary exercise and palatable high-fat diet both improve behavioural profile and stress responses in male rats exposed to early life stress: Role of hippocampus. *Psychoneuroendocrinology.*, 35(10): 1553–1564 doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.05.012
- Pires GN, Tufik S, Andersen ML. 2012. Grooming analysis algorithm: use in the relationship between sleep deprivation and anxiety-like behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*, 41: 6–10 doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.11.006
- Sagaspe P, Sanchez-Ortuno M, Charles A, Taillard J, Valtat C, Bioulac B, Philip P. 2006. Effects of sleep deprivation on Color-Word, Emotional, and Specific Stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain Cogn.*, 60(1):76-87 doi: 10.1016/j.bandc.2005.10.001
- Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. 2013. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake, and meal timing in healthy adults. *Sleep.*, 36(7): 981-990 doi: 10.5665/sleep.2792
- Shephard RJ, Balady GJ. 1999. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation.*, 99(7): 963-972.
- Suchecki D, Tiba PA, Machado RB. 2012. REM sleep rebound as an adaptive response to stressful situations. *Front Neurol.*, 2;3:41 doi: 10.3389/fneur.2012.00041
- Süer C, Dolu N, Artis AS, Şahin L, Yılmaz A, Cetin A. 2011. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci Res.*, 70(1): 71-7 doi: 10.1016/j.neures.2011.01.008
- Turner D, Carter T, Sach T, Guo B, Callaghan P. 2017. Cost-effectiveness of a preferred intensity exercise programme for young people with depression compared with treatment as usual: an economic evaluation alongside a clinical trial in the UK. *BMJ Open.*, 26: 7(11) doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016211
- Xie JF, Shao YF, Wang HL, Wang C, Cui GF, Kong XP, Wang LX, Chen YN, Cong CY, Chen HL, Hou YP. 2018. Neuropeptide S Counteracts Paradoxical Sleep Deprivation-Induced Anxiety-Like Behavior and Sleep Disturbances. *Front Cell Neurosci.*, 6: 12:64 doi: 10.3389/fncel.2018.00064
- Vancini RL, Rayes ABR, Lira CAB, Sarro KJ, Andrade MS. 2017. Pilates and aerobic training improve levels of depression, anxiety and quality of life in overweight and obese individuals. *Arq Neuropsiquiatr.*, 75(12): 850-857 doi: 10.1590/0004-282X20170149
- Wadhwa M, Chauhan G, Roy K, Sahu S, Deep S, Jain V, Kishore K, Ray K, Thakur L, Panjwani U. 2018. Caffeine and Modafinil Ameliorate the Neuroinflammation and Anxious Behavior in Rats during Sleep Deprivation by Inhibiting the Microglia Activation. *Front Cell Neurosci.*, 28: 12-49 doi: 10.3389/fncel.2018.00049
- Wyatt RJ, Fram DH, Kupfer DJ, Snyder F. 1971. Total prolonged drug-induced REM sleep suppression in anxious-depressed patients. *Arch Gen Psychiatry.*, 24(2):145-55.
- Watterson E, Daniels CW, Watterson LR, Mazur GJ, Brackney RJ, Olive M, Sanabria F. 2015. Nicotine-induced place conditioning and locomotor activity in an adolescent animal model of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behav Brain Res.*, 291: 184–8 doi: 10.1016/j.bbr.2016.06.050
- Wang YC, Wang EN, Wang CC, Huang CL, Huang ACW. 2014. Dissociating effects of spatial learning from locomotor activity for ouabain-induced bipolar disorder-like rats. *Psychiatry Res.*, 216(3): 432–437.