



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MÜZİĞE MARUZ BIRAKILMANIN SIÇANLARDA
UZAMSAL ÖĞRENME VE BELLEK
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hilal ADİL
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MÜZİĞE MARUZ BIRAKILMANIN SIÇANLARDA
UZAMSAL ÖĞRENME VE BELLEK
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hilal ADİL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güler ÖZTÜRK

İSTANBUL
Eylül, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hilal ADİL'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "MÜZİĞE MARUZ BIRAKILMANIN SIÇANLARDA UZAMSAL ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Güler ÖZTÜRK

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2020

Yazar Bildirimi

“MÜZİĞE MARUZ BIRAKILMANIN SIÇANLARDA UZAMSAL ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hilal ADİL;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2020

İmza:

- Bu çalışma için Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (ÜÜ-HADYEK) onay alınmıştır.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Güler ÖZTÜRK katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
- Bu uzmanlık tezi çalışması T-UZM-2019-1565 proje numarası ile İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (İMÜ BAP) Koordinasyon Birimince desteklenmiştir.

Dr. Hilal ADİL

Sevdiğim bir konu üzerinde çalışmama imkan sunan ve akademik yaklaşımı ile yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Güler Öztürk'e,

Çalışmanın tasarlanmasından istatistiksel verilerin yorumlanmasına kadarki uzun bir süreçte bana eşlik eden çalışma arkadaşım Vet. Hek. Burcu Çevreli'ye,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca iyi birer asistan olarak yetişmemizde emekleri olan bölüm hocalarım Prof. Dr. Seyit Ankaralı ve Doç. Dr. Ferihan Çetin'e,

Zorlandığım zamanlarda şefkatle yardım elini uzatan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Şule Bulur'a,

Asistanlığım süresince güzel bir işbirliği yaptığımız asistan arkadaşlarıma,
Dünyaya göz açmama ve nasibimce kendimi gerçekleştirmeme vesile olan aileme,

Mutluluk kaynağım sevgili kedim Gevher'e

Ve yüzüme tebessüm kondurarak bana bu satırları yazdırana...

Dr. Hilal ADİL
hilaladil@hotmail.com

Özet

MÜZİĞE MARUZ BIRAKILMANIN SIÇANLARDA UZAMSAL ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ

AMAC: Çalışmalarda Mozart'ın K.448 numaralı sonatını dinlemenin uzamsal öğrenme ve belleği artırdığı gösterilmiştir. Bu etki, glutamatın N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörünün artışına bağlanmaktadır. Bu reseptörün inhibe edilmesi, duyuşal-motor kapılama sistemini bozarak, akustik irkilme refleksinin Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon'unda (ÖUAİ) azalmaya neden olmaktadır. Bu çalışmada amacımız, sıçanların müziğe maruz bırakılması sonrası uzamsal öğrenme ve belleklerini test etmek ve müziğin NMDA reseptörleri üzerinden ÖUAİ değerlerine etkisini ölçmektir.

YÖNTEM: Çalışma boyunca 19:00-07:00 saatleri arasında sıçanların yarısına beyaz gürültü, yarısına Mozart'ın K.448 numaralı sonatı dinletildi. Tüm sıçanlar 42-62. günler arasında 8 kollu ışınşal labirent test protokolüne alınarak uzamsal öğrenme ve bellekleri değerlendirildi. 72. gün her iki sesli ortam koşulunda bulunanlardan, kontrol grubu dışındaki sıçanların yarısına 3 mg/kg ketamin, diğeri yarısına 0,1 mg/kg MK-801 enjekte edildikten sonra ÖUAİ test protokolü gerçekleştirildi.

BULGULAR: Mozart'ın K.448 numaralı sonatı dinletilen sıçanlarda kısa süreli bellek hatası daha yüksek bulundu. Grupların kendi içinde 4 farklı test günü verileri ve bu verilerin ortalamaları karşılaştırıldığında beyaz gürültü dinleyen sıçanların 3. test gününde labirenti tamamlama süresi 1. ve 4. test gününden daha fazla olduğı görüldü. Mozart+MK-801 grubunun 74 dB ön uyarandaki % ÖUAİ değeri Mozart+Ketamin, Beyaz Gürültü+Ketamin ve Beyaz Gürültü+Kontrol grubundan daha düşük tespit edildi.

SONUÇ: Bu çalışmamız sonucunda Mozart'ın K.448 numaralı sonatına maruz bırakılan sıçanlarda kısa süreli bellek bozulurken, uzun süreli belleğin etkilenmediğı görüldü. Müziğin NMDA reseptörlerine etkisi, ÖUAİ değerlerini değıştirmeyecek düzeyde olabilir. Bu durum uzun süre müzik dinletilen sıçanların strese girmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Müzik, Mozart Etkisi, Öğrenme, Bellek, Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon

Abstract

THE EFFECT OF EXPOSURE TO MUSIC ON SPATIAL LEARNING AND MEMORY IN RATS

OBJECTIVE: Studies have shown that listening to Mozart's sonata K.448 enhances spatial learning and memory. This effect is attributed to the increase of the glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. Inhibition of this receptor disrupts the sensory-motor gating system, leading to a decrease in the Prepulse Inhibition (PPI) of the acoustic startle reflex. The aim of this study is to test the spatial learning and memory of rats after exposure to the music and to measure the effect of the music on PPI values via NMDA receptors.

METHODS: Half of the rats listened to the white noise and the other half listened the Mozart's sonata K.448 between 19:00-07:00 throughout the study. All rats were taken into an 8-armed radial maze test protocol and their spatial learning and memory functions were evaluated between 42-62 days. On the 72nd day, the PPI test protocol was performed after injecting 3 mg/kg ketamine in half of the rats outside the control group and 0.1 mg/kg MK-801 in the other half from those present in both audio environment conditions.

RESULTS: Rats listening to Mozart's sonata K.448 made more working memory errors. Comparing the data of 4 different test days and the averages of these data within the groups, on the 3rd test day the total time to complete the session was more than the 1st and the 4th test day for the rats who listening to white noise. In the 74 dB prepulse, the PPI% value of the Mozart+MK-801 group was lower than Mozart+Ketamine, White Noise+Ketamine, and White Noise+Control groups.

CONCLUSION: As a result of our study, working memory was impaired in rats exposed to Mozart's sonata K.448, while reference memory was not affected. The effect of music on NMDA receptors may be at a level that does not change the PPI values. This may be due to the stress of rats listening to music for a long time.

Keywords: Music, Mozart Effect, Learning, Memory, Prepulse Inhibition

İçindekiler

Şekil Listesi	viii
Resim Listesi	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 ÖĞRENME VE BELLEK	2
2.1.1 Kısa Süreli Bellek	2
2.1.2 Orta Süreli Bellek	3
2.1.3 Uzun Süreli Bellek.....	3
2.1.3.1 İmplicit Bellek.....	4
2.1.3.2 Eksplisit Bellek.....	5
2.2 HİPOKAMPUSUN ÖĞRENME VE BELLEKTEKİ ROLÜ	6
2.3 GLUTAMATIN ÖĞRENME VE BELLEKTEKİ ROLÜ	9
2.4 UZAMSAL ÖĞRENME VE BELLEĞİN OLUŞUMU	11
2.5 MÜZİĞİN ÖĞRENME VE BELLEKLE İLİŞKİSİ	19
2.6 ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON VE NMDA RESEPTÖRÜ REGÜLASYONU	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1 ETİK KURULU VE ÇALIŞILAN LABORATUVAR.....	25
3.2 ÇALIŞMADA KULLANILAN HAYVANLAR VE ORTAM ŞARTLARI	25
3.3 ÇALIŞMADA KULLANILAN LABİRENT	26
3.4 ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖUAİ ÖLÇÜM CİHAZI.....	27
3.5 KULLANILAN KİMYASALLAR VE UYGULAMA YOLLARI.....	29
3.6 DENEY PROSEDÜRÜ.....	29
3.7 KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	32
4. BULGULAR	33
4.1 SEKİZ KOLLU İŞİNSAL LABİRENT TESTİ SONUÇLARI.....	33
4.1.1 Kısa Süreli Bellek Hatası	33
4.1.2 Uzun Süreli Bellek Hatası.....	35
4.1.3 Toplam Hata	36
4.1.4 Labirenti Tamamlama Süresi.....	38
4.2 ÖUAİ TESTİ SONUÇLARI	40
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
5.1 TARTIŞMA.....	43
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	54
5.3 SONUÇ	55
Kaynaklar	57
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	76
Ek B. İMÜ BAP Koordinasyon Birimi Proje Kabul Yazısı	77

Şekil Listesi

2.1:	Bellek Çeşitleri.....	3
2.2:	Hipokampus ve Komşulukları.....	6
2.3:	Entorhinal Korteksten Hipokampusa Uzanan Direkt ve Endirekt Yolaklar	7
2.4:	Glutamat-Glutamin Döngüsü	10
2.5:	Uzamsal İşleyen Bellekte Rol Oynayan Persistan Nöral Aktivite.	12
2.6:	Persistan Nöral Aktiviteye Sebep Olan Yansımali Aktivite	12
2.7:	Persistan Nöral Aktiviteye Sebep Olan Resiprokal İnhibitör Sinapslar	13
2.8:	Schaffer Kollaterallerinde Oluşan LTP ve Aktive Ettiği Hücreyel Mekanizmalar	15
2.9:	LTP Mekanizmaları: A. LTP'nin İndüksiyonu, B. LTP'nin Ekspresyonu.....	17
2.10:	LTP'nin Fazları: A. Erken LTP Fazı, B. Geç LTP Fazı.....	18
2.11:	LTD'de Görülen AMPA Reseptörlerinin Endositozu.	19
2.12:	Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon.....	23
2.13:	Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Ölçüm Cihazı.....	24
3.1:	ÖUAİ Parametreleri ve Formülü	29
4.1:	Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Kısa Süreli Bellek Hatalarının 4 Farklı Test Gününde Karşılaştırılması.....	33
4.2:	Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Ortalama Kısa Süreli Bellek Hatalarının Karşılaştırılması.....	34
4.3:	Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Uzun Süreli Bellek Hatalarının 4 Farklı Test Gününde Karşılaştırılması.....	35
4.4:	Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Ortalama Uzun Süreli Bellek Hatalarının Karşılaştırılması	36
4.5:	Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Toplam Hatalarının 4 Farklı Test Gününde Karşılaştırılması	37
4.6:	Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Ortalama Toplam Hatalarının Karşılaştırılması.....	38
4.7:	Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Labirenti Tamamlama Süresinin (Sn) 4 Farklı Test Gününde Karşılaştırılması	39
4.8:	Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Ortalama Labirenti Tamamlama Süresinin (Sn) Karşılaştırılması	40
4.9:	Grupların 74, 78 ve 86 dB Ön Uyarıcılarında %ÖUAİ Değerlerinin Karşılaştırılması	41

Resim Listesi

3.1:	8 Kollu Işınsal Labirent.....	26
3.2:	Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Ölçüm Cihazı.....	27
3.3:	Anogenital Mesafeye Göre Dişi-Erkek Sıçanların Ayrılması	30



α	Alfa
ACh	Asetilkolin
AMPA.....	α -amino 3-hidroksi 5-metilisoksazol 4-propiyonik asit
BDNF.....	Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
Ca.....	Kalsiyum
CaMKII	Ca/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz 2
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CAN	Ca ile Aktive Olan Non-selektif Katyon Kanalları
CD	Kompakt Disk
dB.....	Desibel
dk.....	Dakika
EAAT	Eksitator Aminoasit Taşıyıcılar
EEG.....	Elektroensefalografi
EPSP.....	Eksitator Post-Sinaptik Potansiyel
fMRI.....	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
gr.....	Gram
Hz.....	Hertz
IQ	Zeka Katsayısı - Intelligence Quotient
ISI.....	İnterstimulus İnterval
i.p.....	İntraperitoneal
İMÜ BAP	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
KA.....	Kainat Reseptörü
kg	Kilogram
LTD.....	Uzun Süreli Depresyon - Long-Term Depression
LTP	Uzun Süreli Potansiyasyon - Long-Term Potentiation
Mg	Magnezyum
mg	Miligram
mGluR.....	Metabotropik Glutamat Reseptörü
ml	Mililitre
mm3	Milimetre Küp
ms	Milisaniye
NMDA.....	N-Metil D-Aspartat
NPFUAM	Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi
ÖUAİ.....	Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon
PET.....	Pozitron Emisyon Tomografisi

PKA.....	Protein Kinaz A
PKC	Protein Kinaz C
PND	Doğum Sonrası Gün - Postnatal Day
PPI.....	Prepulse İnhibisyon
sn	Saniye
ÜÜ-HADYEK.....	Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
VGLUT	Veziküler Glutamat Taşıyıcısı



GİRİŞ ve AMAÇ

Müzik terimi dilimize Fransızcadan gelmiştir ve birtakım duygu ve düşünceleri belli kurallar çerçevesinde uyumlu seslerle anlatma sanatına denir (1). Bestelenen müzik parçalarının dinleyen üzerindeki etkisi hep merak konusu olmuştur. Müziğin insanlar üzerindeki etkisinin sadece duygudurumlarında değişiklik yaratmak ya da sanatsal haz vermekle sınırlı olmadığı; aynı zamanda bir takım rahatsızlıklara da iyi gelebileceği düşünülmüştür (2). Bu düşünce bazı araştırmacıları müziğin deney hayvanları ve insanlar üzerindeki etkilerini araştırmaya yönlendirmiştir (3,4). Müziğin en çok incelenen etkilerinden biri de uzamsal öğrenme ve bellek olmuştur (4).

Deney hayvanlarında uzamsal öğrenme ve bellek ölçümünde kullanılan düzeneklerden biri, sıçanlar için tasarlanmış 8 kollu ışınsal labirenttir (5). Bu labirentte hayvana tekrarlayan günlerde yemlerin konumu öğretilmekte ve test günlerinde de hata sayıları ve yemlerin hepsini bulana kadar geçen süre hesaplanmaktadır (6).

Öğrenme ve bellek gelişimi sırasında artış gösteren en önemli moleküllerden biri glutamatın N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörüdür (7). Bu reseptörün antagonize edilmesi, zihinsel filtreleme süreçlerinin sağlamlığını değerlendiren Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon (ÖUAI) testi sonuçlarında bozulmaya yol açmaktadır (7).

Bu çalışmada amacımız, literatüre uygun olarak sıçanların müziğe maruz bırakılması ile uzamsal öğrenme ve belleklerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını 8 kollu ışınsal labirent ile test etmek ve elde edilen sonuçları NMDA antagonisti uygulaması sonrası alınan ÖUAI ölçüm değerleriyle karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

İnsanı diğer canlılardan ayıran en önemli özellik yüksek kognitif (bilişsel) fonksiyonlarındaki gelişmişliktir (8). Bu fonksiyonlar arasında mantıklı düşünme, neden-sonuç ilişkisi kurabilme, analiz etme, içinde bulunduğu çevrenin farkında olma, konuşma, öğrenme ve belleği sayabiliriz (9). Bunların içinde öğrenme ve bellek, insan hayatında çok önemli bir yer tutar (10).

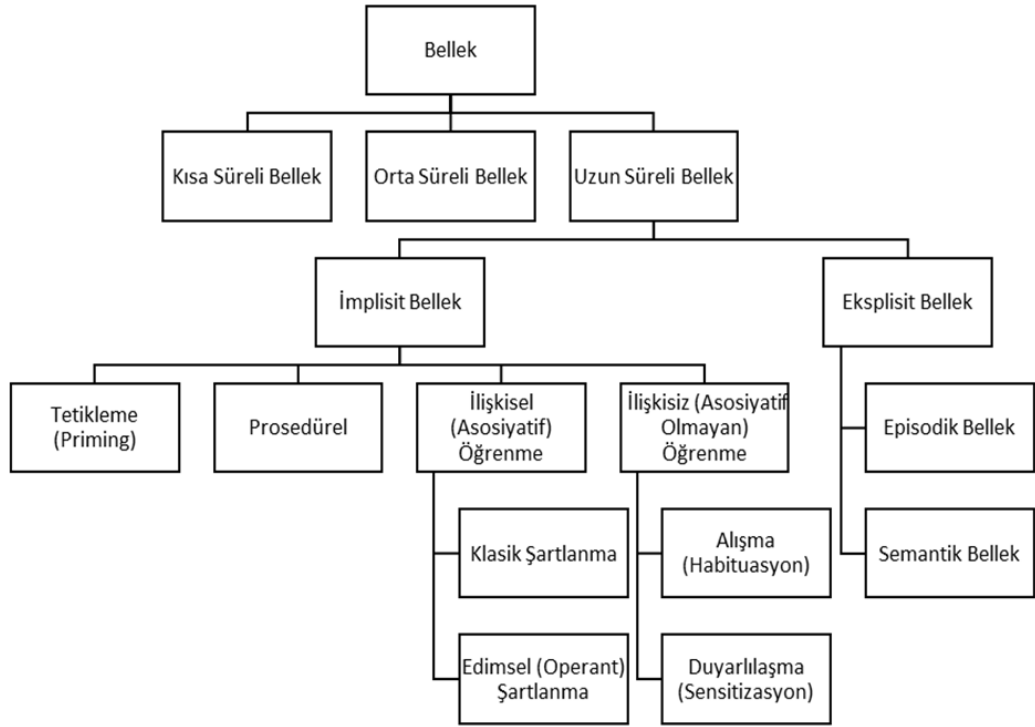
2.1 ÖĞRENME VE BELLEK

İnsan davranışlarını deneyimlerine göre değiştirebilme yeteneğine sahiptir (10,11). Öğrenme bunu gerçekleştirebilmek için bilgi ve beceri kazanabilme, bellek ise bu bilgi ve becerileri koruma, depolama ve gerektiğinde geri çağırma (12). Bellek ayrıca öğrenmenin nöral ağlarda bıraktığı iz olarak da tanımlanabilir (13). Dolayısıyla öğrenme ve bellek, birbiriyle sıkı ilişkili süreçlerdir (13). İnsanların ve hayvanların hayatta kalması, yaşamsal tüm fonksiyonlarını yerine getirmesi için gereklidir (13).

Bellek, zamana göre sınıflandırıldığında kısa süreli bellek, orta süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak üçe ayrılır (Şekil 2.1) (13).

2.1.1 Kısa Süreli Bellek

Saniye ve dakikalarla ifade edilen süre kadar kalıcı olabilen bellektir (14). Bilgi depolama kapasitesi sınırlıdır (13). İşleyen bellek (working memory), kişi bir bilgiye dayanan bir eylem planlarken, bu bilgiyi çok kısa bir süreliğine hazır tutan kısa süreli belleğin bir çeşididir (15).



Şekil 2.1: Bellek Çeşitleri

2.1.2 Orta Süreli Bellek

Dakikalar, günler ve hatta haftalarla ifade edilen süreler boyunca kalıcı olabilen bellektir (14). Bu tür bellek presinaptik ve postsinaptik uçlarda meydana gelen kimyasal değişiklikler neticesinde depolanmaktadır (14). Eğer orta süreli bellek yeteri kadar pekiştirilirse, uzun süreli hafızaya çevrilebilir (16).

2.1.3 Uzun Süreli Bellek

Aylar ve yıllarla ifade edilen süre kadar kalıcı olabilen bellektir (14). Bilgi depolama kapasitesi sınırsızdır (13). Bu belleğin oluşumunda sinapslardaki kimyasal değişikliğin yanında yapısal değişiklikler de rol oynar (14). Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrildiği yer hipokampustur (14). Uzun süreli bellek, oluştuktan sonra serebral kortekste depolanmaktadır (13).

Uzun süreli bellek, depolanan bilginin içeriğine göre implisit ve eksplicit olmak üzere iki temel sınıfa ayrılır (13):

2.1.3.1 İmplisit Bellek

Bir göreve dair performansı yerine getirebilmek için bilinçsiz ve otomatik yapılan bellek çeşididir (15). Deklaratif olmayan bellek de denir (15). Dört alt başlık altında incelenir (15):

Tetikleme: Verilen ipucunun, önceden bellekte depolanmış bilgilere dayanarak bir cevap ortaya çıkarmasına tetikleme denir (17). Birkaç harfi verilen bir kelime sorulduğunda, kelimenin bilinç sarfetmeksizin zihninizde canlanması buna güzel bir örnektir (17).

Prosedürel Bellek: Beceri gerektiren işlerin bilinçsizce otomatik olarak yapılmasını sağlayan bellektir (15). Bir şoförün araba sürmesi ya da bir piyanistin çok iyi bildiği bir parçayı çalması gibi otomatik yapılan işler, prosedürel bellek sayesinde olur (13).

İlişkisel (Asosiyatif) Öğrenme: İki uyaran arasındaki veya bir davranış ile sonucu arasındaki ilişkinin öğrenildiği bellek tipidir (13). Klasik şartlanma ve edimsel (operant) şartlanma olarak ikiye ayrılır (10). Klasik şartlanmada koşullu ve koşulsuz olmak üzere iki uyaran vardır (10). Koşulsuz uyarının belli bir zamanlamayla yeterli miktarda koşullu uyaran ile çiftleştirilmesi sonucunda, kişinin koşulsuz uyarana verdiği cevabı koşullu uyarana da vermesi, klasik şartlanmayı oluşturur (15). Pavlov'un köpek üzerinde yapmış olduğu koşullu şartlanma deneyi buna güzel bir örnektir (10). Pavlov isimli araştırmacı köpeğe önceden salya salgılamasına neden olmayan zil sesi ile, salya salgılamasına neden olan et verme işlemini peşpeşe yapınca, artık et vermese bile zil sesini duyduğunda salya salgıladığını gözlemlemiştir (15). Burada koşullu uyaran zil sesi iken, koşulsuz uyaran et verme işlemidir (15). Koşullu şartlanma iki uyaran arasındaki zamansal korelasyon derecesine bağlıdır ve koşullu uyaran, koşulsuz uyarandan önce gelmelidir (13). Edimsel şartlanmada ise bir davranış ile o davranışın sonucu arasındaki ilişki öğrenilir (13). Eğer sonuç olumlu ise davranış tekrarlanır, olumsuz ise tekrarlanmaz (13). Örneğin test kabini içindeki bir sıçan kaldıraca her bastığında yem ile ödüllendirilirse, kaldıraca basmak ile yem almak arasında ilişki kurar ve acıktıkça kaldıraca basar (13). Eğer başka bir sıçana kaldıraca bastıkça şok verilirse, bu sıçan kaldıraca basmayı bırakır (13). Burada kaldıraca basma ile yem ya da şok

verilmesi arasında geçen süre önemlidir (13). Her iki ilişkisel öğrenme tipinde de zamanlama dikkate alınmazsa, beklenen cevapta sönümlenme gerçekleşir (13). Bu sönümlenme bir unutma değil, aksine yeni bir şey öğrenme yolunda bir adaptasyondur (13).

İlişkisiz (Asosiyatif Olmayan) Öğrenme: Nonasosiyatif öğrenmede hayvan tek bir uyarana verilen tepkinin değişimini öğrenir (10). İki çeşidi vardır: Alışma (Habituasyon) ve Duyarlılaştırma (Sensitizasyon) (15). Alışma, bir uyarana arka arkaya verildiğinde verilen cevapta bir düşüş olmasıdır (15). Örnek olarak havaalanına yakın bir muhite taşınan bir ailenin ilk zamanlarda uçak sesinden uyuyamaması, fakat zamanla uçak sesine alışıp uyku düzeninin sağlanması verilebilir. Duyarlılaştırma, yoğun veya rahatsız edici bir uyarana sonrasında çok çeşitli uyarılara verilen cevabın artmasıdır (13). Örneğin yapılan bir çalışmada, bir deniz salyangozu olan *Aplysia*'nın kuyruğuna elektrik şoku verildiğinde, presinaptik kolaylaştırma sağlayan serotonin salınımının artışı görülmüş ve bu da daha düşük şiddetteki uyarılara verilen yanıtı artırmıştır (18) (14). İlişkisel öğrenme tipinde önemli olan zamanlama ve uyarana arasındaki ilişki, alışma ve duyarlılaştırma öğrenme tiplerinde önemli değildir (13).

2.1.3.2 Eksplicit Bellek

Eksplicit bellek kişiler, ortam, olaylar vb bilgilerin ve önceki deneyimlerin bilinçli olarak geri çağrılabilirdiği bellek çeşididir (13). Deklaratif bellek de denir (15). Eksplicit bellek oldukça esnek olup farklı koşullar altında çok çeşitli bilgi parçalarını bir araya getirebilirken implisit bellek orijinal durumlara sıkı sıkıya bağlıdır (13).

Eksplicit bellek kodlama (encoding), depolama (storage), pekiştirme (consolidation) ve geri çağırma (retrieval) olmak üzere dört aşamadan oluşur (13). Kodlama, yeni bilgilerin alındığı ve bellekteki mevcut bilgilere bağlandığı bir süreçtir (13). Depolama, zaman içinde hafızanın tutulduğu sinirsel mekanizmaları ve bölgeleri ifade eder (13). Pekiştirme, geçici olarak saklanan ve hala kararsız bilgileri daha kararlı hale getiren bir süreçtir; sinapslarda yapısal değişikliklere yol açan genlerin ekspresyonunu ve protein sentezini içerir (13). Geri çağırma, saklanan bilgilerin geri çağırılması

işlemidir (13). Beynin farklı bölgelerinde saklanan farklı türde bilgileri zihne getirmeyi içerir (13).

Eksplisit bellek epizodik ve semantik bellek olarak ikiye ayrılır (19).

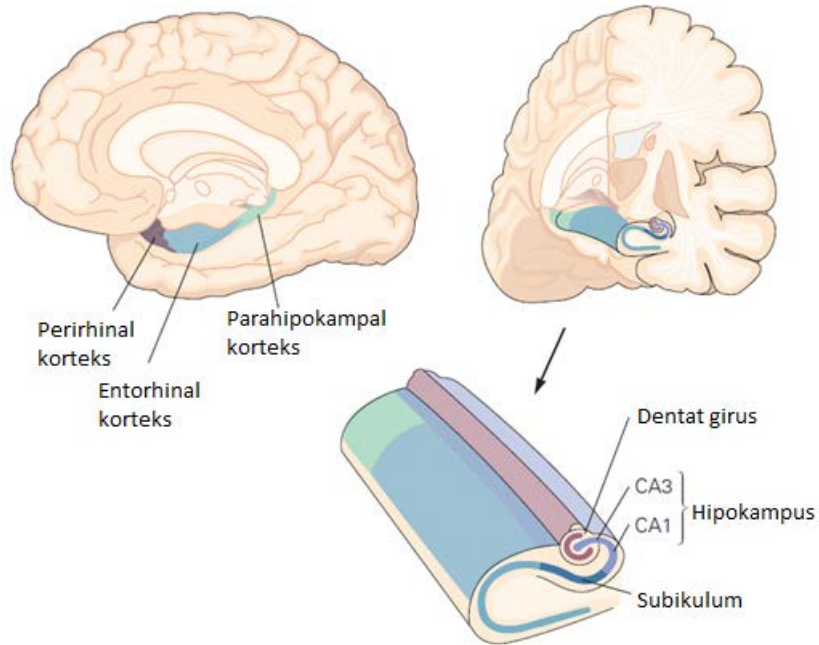
Epizodik Bellek: Yaşadığımız olayları mekana ve zamana bağlı olarak kaydettiğimiz, kişisel tecrübelerimizi içeren otobiyografik bellek çeşididir (20). Örneğin okula ilk başladığımız gün, epizodik belleğe kaydedilmektedir.

Semantik Bellek: Kodlanan bilginin, öğrenildiği mekan ve zamandan bağımsız olarak depolandığı bellek çeşididir (13). 'Türkiye'nin başkenti Ankara'dır.' cümlesi, semantik belleğimize kaydedilen bilgilere örnek olarak verilebilir.

Her iki bellek tipi için de medial temporal lob önemli rol oynar (16).

2.2 HİPOKAMPUSUN ÖĞRENME VE BELLEKTEKİ ROLÜ

Hipokampus, limbik sistemin bir elemanıdır ve medial temporal lobda yer alır (Şekil 2.2) (21). Hücre yapısındaki farklılıklara göre CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere 4 alt bölgeye ayrılır (22).

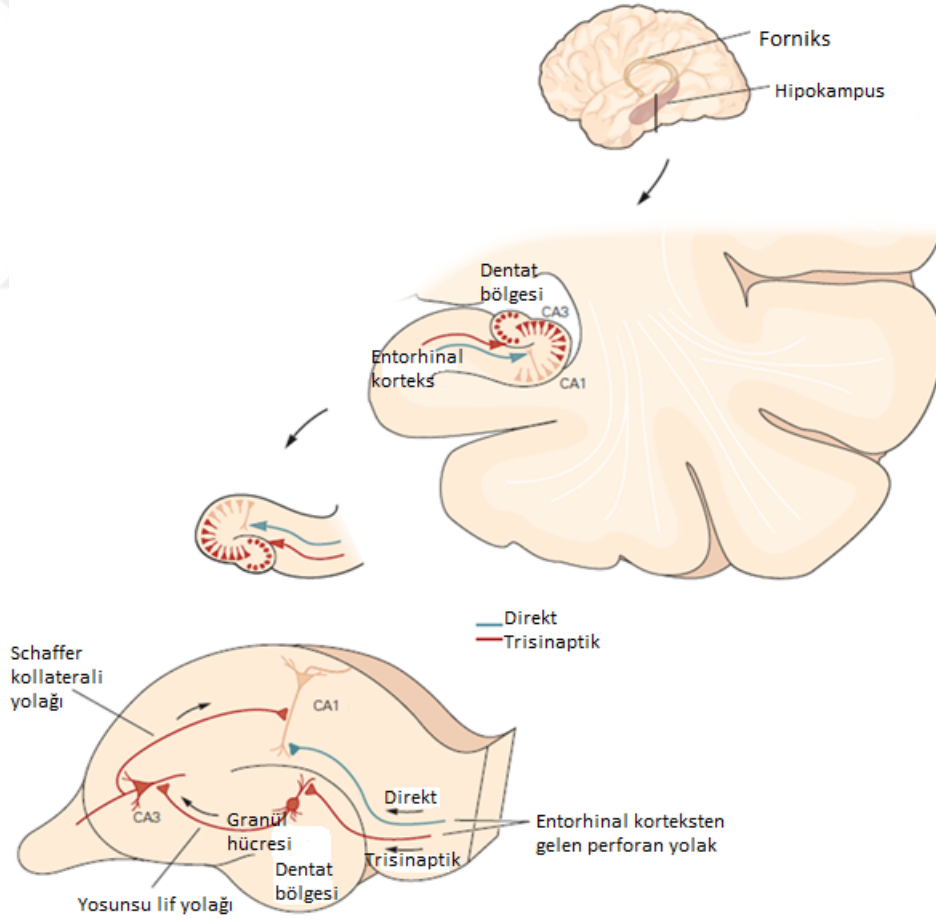


Şekil 2.2: Hipokampus ve Komşulukları (13)

Entorhinal korteksten gelen duyuşsal ve uzamsal bilgi içeren girdiler, hipokampusun CA1 bölgesine 2 eksitatör yolakla ulaşır (13) (Şekil 2.3):

Direkt (temporoammonik) yolak: Entorhinal korteksin 3. tabakasından başlar (13). Aksonları CA1 nöronlarının distal apikal dendritlerinde sonlanır (13).

Endirekt (trisinaptik) yolak: Entorhinal korteksin 2. tabakasından başlar (13). Perforan yolakla dentat girusun granül hücrelerine ulaşır (13). Buradan yosunsu lifler (mossy fiber) ile CA3'teki piramidal hücrelere ulaşır (13). Son olarak buradan Schaffer kollateralleri ile CA1'deki piramidal hücrelerde sonlanır (13). Bu yolakta 3 adet sinaps olduğu için trisinaptik yolak olarak da adlandırılmıştır (13).



Şekil 2.3: Entorhinal Korteksten Hipokampusa Uzanan Direkt ve Endirekt Yolaklar (13)

Hipokampusun bellekteki rolü, kısa süreli belleği uzun süreli belleğe çevirmektir (14) (23). Bu özelliği, sinapslarda oluşan uzun süreli potansiyasyon (Long-Term Potentiation; LTP) ve uzun süreli depresyon (Long-Term Depression; LTD) mekanizmalarına bağlıdır (24-28). Oluşan uzun süreli bellek, daha sonra serebral korteksin farklı alanlarında depolanır (13).

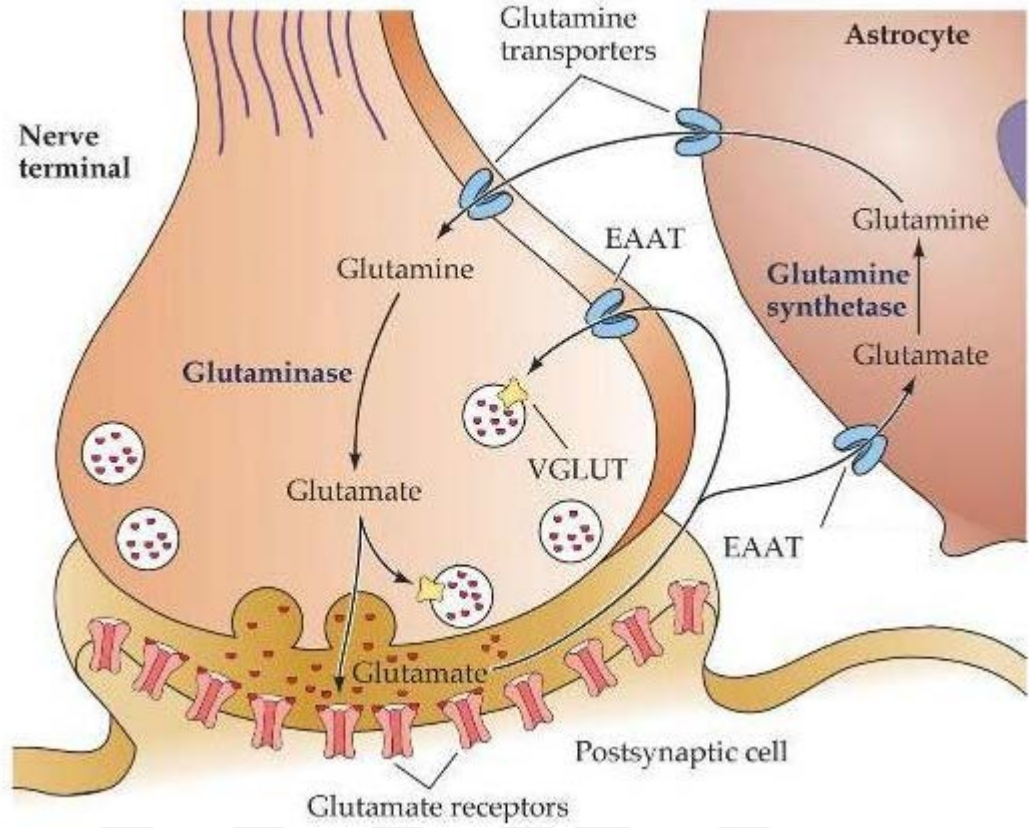
Bu konuyla ilgili olarak H.M. isimli epilepsi hastasıyla yapılan bir çalışma büyük ses getirmiştir (23). H.M. 7 yaşında geçirdiği bir bisiklet kazası sonrası temporal lob epilepsi hastası olan ve o günün şartlarıyla tedavi edilemeyen 27 yaşında bir erkektir (2008'de öldükten sonra isminin Henry Molaison olduğu açıklanmıştır.) (13). Günlük hayatını sürdüremeyecek duruma geldiği için son çare olarak bilateral medial temporal lobektomi uygulanmıştır (13). Bu, epilepsi tedavisi için yapılan ilk bilateral medial temporal lobektomidir (13). Ameliyat sonrası H.M.'nin epilepsisi tam düzelmemekle birlikte ilaçlarla daha iyi kontrol edilebilir hale gelmiştir (13). Fakat bu sefer anterograd amnezi tanısı almıştır; ileriye dönük uzun süreli bellek oluşturamamaktadır (13). Bunun yanında kısa süreli bellek oluşturabildiği, ameliyat öncesi depoladığı uzun süreli belleğini geri çağırabildiği, hatta ameliyat sonrası implisit bellek oluşturmada bir problem yaşamadığı gözlenmiştir (29,30). Bu sonuçlardan hareketle hipokampusun kısa süreli belleğin oluşması, uzun süreli belleğin depolanması ya da implisit belleğin oluşması için gerekli olmadığı, ama kısa süreli belleğin uzun süreli eksplisit belleğe dönüşmesinde rol aldığı anlaşılmıştır (23).

Hipokampusun bir başka göreviyse uzayda yön bulmamızı sağlamaktır (31). 1948'de bilişsel psikolog Edward Tolman tarafından beynin herhangi bir bölgesinde, dış çevreyi temsil eden bilişsel bir harita olması gerektiği ileri sürülmüştür (31). 1971'e gelindiğinde O'Keefe ve Dostrovsky tarafından yayınlanan bir çalışmada sıçanların uzamsal çevrelerinin bilişsel bir harita ile hipokampusta temsil edildiği gösterilmiş ve daha sonra bilişsel harita teorisi (cognitive map theory) öne sürülmüştür (32). Uzamsal haritalama ile ilgili yaptıkları bu çalışmalar neticesinde araştırmacılar 2014 yılı Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü kazanmışlardır (33).

Bir başka ilginç çalışma, Londra'daki taksicilerle yapılmıştır (34). Londra'da taksi şoförü olmak isteyenler, önce bir mülakata tabi tutulur (34). Bu mülakatta adaylardan farklı adresler arasındaki en kestirme yolu bulmaları istenir (34). Mülakatı geçen taksi şoförlerinin beyinleri incelendiğinde hipokampus hacimlerinin normal popülasyona göre daha fazla olduğu saptanmıştır (34). Bu da bize hipokampusun uzamsal öğrenme ve bellekte önemli bir rol oynadığını gösterir (10).

2.3 GLUTAMATIN ÖĞRENME VE BELLEKTEKİ ROLÜ

Glutamat, merkezi sinir sisteminde bulunan aminoasit yapılı majör eksitatör nörotransmitterdir (35). Merkezi sinir sisteminde presinaptik uçta sentezlenen glutamat, veziküler glutamat taşıyıcıları (VGLUT) ile veziküllere taşınıp depolanır (36). Presinaptik uca bir uyarı geldiğinde voltaja bağımlı Ca kanalları açılır ve hücre içine Ca girişi olur. Artan hücre içi Ca konsantrasyonu, glutamat dolu vezikülleri presinaptik membrana yaklaştırır ve veziküllerin ekzositozuyla glutamat, sinaptik aralığa salınır. Daha sonra postsinaptik nöronda kendi reseptörlerini uyarır. Glutamatın reseptörlerini uzun süreli uyarması, hücre içine fazla Ca girişine neden olup nörotoksisiteye neden olur (37). Bu yüzden görevi bittiğinde etkisinin sonlandırılması gerekir. Sinaptik aralıkta glutamati metabolize edecek bir enzim bulunmamaktadır. Sinaptik aralıktaki glutamat, nöron ve astrositlere eksitatör aminoasit taşıyıcılar (EAAT) ile geri alınarak sinaptik aralıktan uzaklaştırılır (38-40). Astrositlere alınan glutamat, burada glutamin sentetaz enzimi ile glutamine dönüştürülür (41). Astrositlerde oluşan glutamin, taşıyıcı proteinler aracılığıyla presinaptik nöronlara alınır (42). Presinaptik uçta glutaminaz enzimiyle yıkılan glutamin, glutamata dönüşür ve bu şekilde veziküllere alınır (42). Böylece glutamat-glutamin döngüsü adı verilen süreç tamamlanmış olur (Şekil 2.4) (42). Nöronlarla astrositler arasında gerçekleşen bu döngü sayesinde, sinaptik aralığa salınan glutamatlar, nöronlara geri alınarak tekrar kullanılabilir (43).



Şekil 2.4: Glutamat-Glutamin Döngüsü (42)

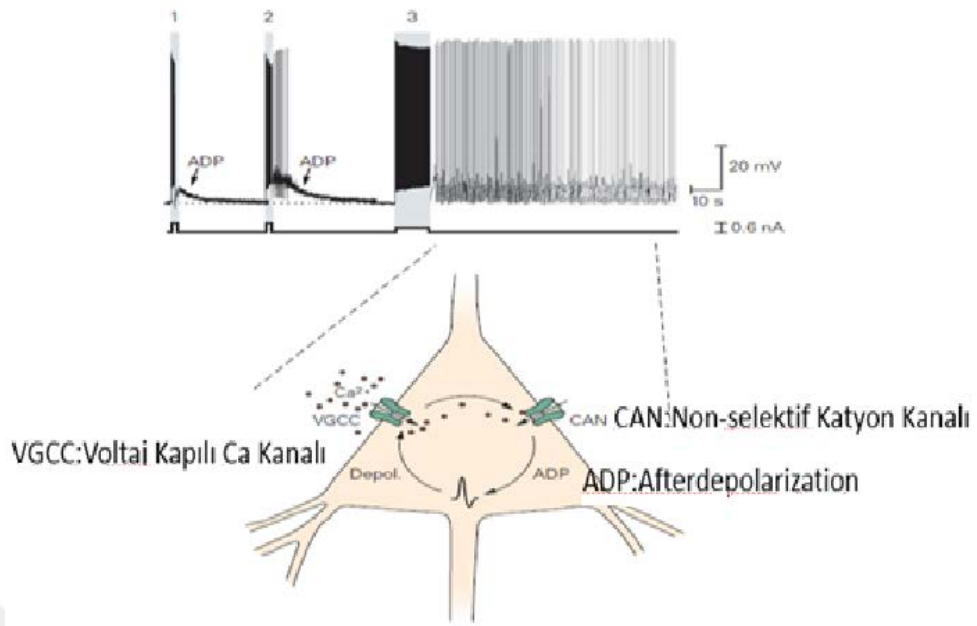
Glutamat reseptörleri metabotropik ve iyonotropik olmak üzere iki sınıfta incelenebilir (44). Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) G proteinini kenetlidir ve çeşitli intraselüler mekanizmaları aktive eder (45). İyonotropik reseptörlerden farklı olarak iyon kanallarını dolaylı yoldan etkiler (45). İyonotropik glutamat reseptörleri ise ligand kapılı iyon kanallarıdır ve ligandlarına göre 3'e ayrılır: Kainat (KA), α -amino 3-hidroksi 5-metilisoksazol 4-propiyonik asit (AMPA) ve NMDA (46). Ligand bağlanınca, katyonların iyonotropik reseptörlerden hücre içine akışı sağlanır (47). Böylece hücre membranı depolarize olur (47). NMDA diğer iki reseptörden farklı olarak hücre içine Ca da geçirir, ayrıca kanalı Mg ile bloklanmıştır (48). Bu bloğun kalkması için ligand bağlanmasının yanında hücre membranının da 20-30 mV kadar depolarize olması gerekir (48). Uzun süreli hafızanın oluşmasında AMPA ve NMDA birlikte rol alır (13).

2.4 UZAMSAL ÖĞRENME VE BELLEĞİN OLUŞUMU

Uzamsal-zamansal akıl yürütme ve düşünme, zihinsel bir imaj oluşturma ve belirli ipuçlarını kullanarak uzay ve zamanda ileriye düşünme yeteneğidir (49). Uzamsal öğrenme ve bellek, nesnelerin lokasyonunu mekansal koordinatlara ve zamana göre kaydeden bellektir (50). Bu açıdan epizodik belleğin bir alt tipi olarak düşünülebilir (50). Fakat epizodik bellekten farklı olarak hem kısa süreli bellek, hem de uzun süreli bellek kategorilerinde incelenebilmektedir (50). Uzamsal belleğin kısa süreli bellek çeşidine uzamsal işleyen bellek (spatial working memory), uzun süreli bellek çeşidine ise uzamsal referans belleği (spatial reference memory) adı verilmektedir (50). Uzamsal işleyen bellek, doğadaki hayvanın yem ararken nerelerden geçtiğini ve şu an nerede bulunduğunu anımsamasını sağlar (51). Uzamsal bellek ölçümü yapılan deney hayvanlarında ise trial-spesifiktir, yani her bir deney fazında o faz süresince kaydedilen kısa süreli bellektir (51). Uzamsal referans belleğe ise doğadaki hayvanın dolaştıktan sonra kendi yuvasını bulması örnek verilebilir (50). Her deney fazında yemin aynı yere konduğu, uzamsal bellek ölçümü yapılan deney hayvanlarında ise, hayvanın önceki fazlarda yemin yerini öğrenip sonraki fazlarda yemi bulmak için bu bilgiyi geri çağırması örnek verilebilir (50).

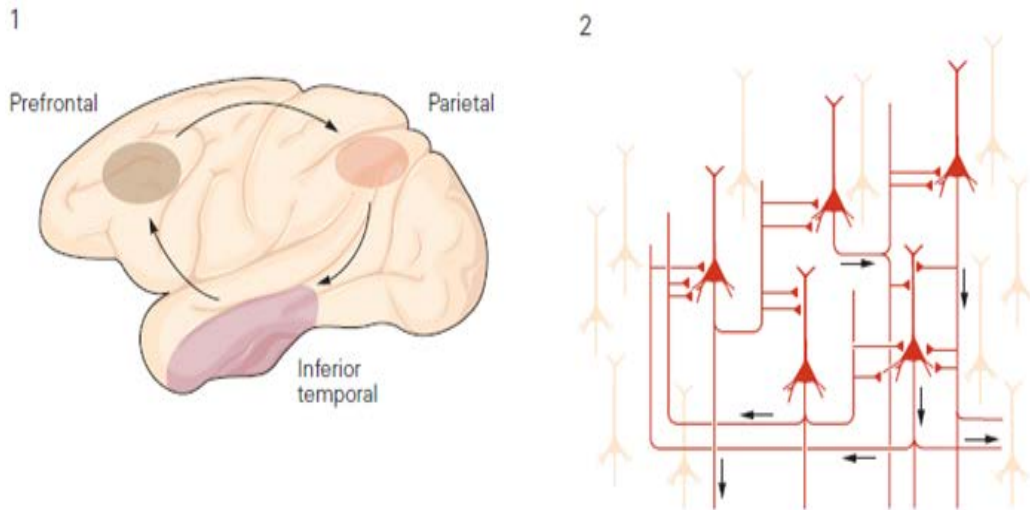
Uzamsal işleyen bellek, prefrontal kortekste persistan nöral aktivite sonucu oluşur (13). Buradaki bazı kortikal nöronlara kısa bir stimulustan sonra saniyeler/dakikalar süren ateşlemeler olur (13). Bu ateşleme eksitator ya da inhibitör sinaptik transmisyonundan etkilenmez (13). Bu da bu durumun membranın intrinsek özelliklerine bağlı olduğunu gösterir (13).

Bu devam eden ateşleme, 'Ca ile aktive olan non-selektif katyon kanalları (CAN)'nın açılmasına bağlıdır (13). Bu kanalların açılması için iki şey gereklidir: (1) Muskarinik reseptör asetilkolin (ACh) ile uyarılmalı, (2) Voltaj kapılı Ca kanalları açılıp intraselüler Ca'nın artışıyla aksiyon potansiyeli oluşmalı (13). Bu artan Ca, daha sonra CAN'a bağlanarak aktive eder (13). CAN açılınca da aksiyon potansiyelinden sonra saniyeler ve dakikalarca devam eden 'afterdepolarization' oluşur (Şekil 2.5) (13). CAN açılınca daha fazla Ca içeri girer ve daha çok CAN aktive olur (13). Bu olay bir pozitif geribildirim mekanizmasıdır (13).



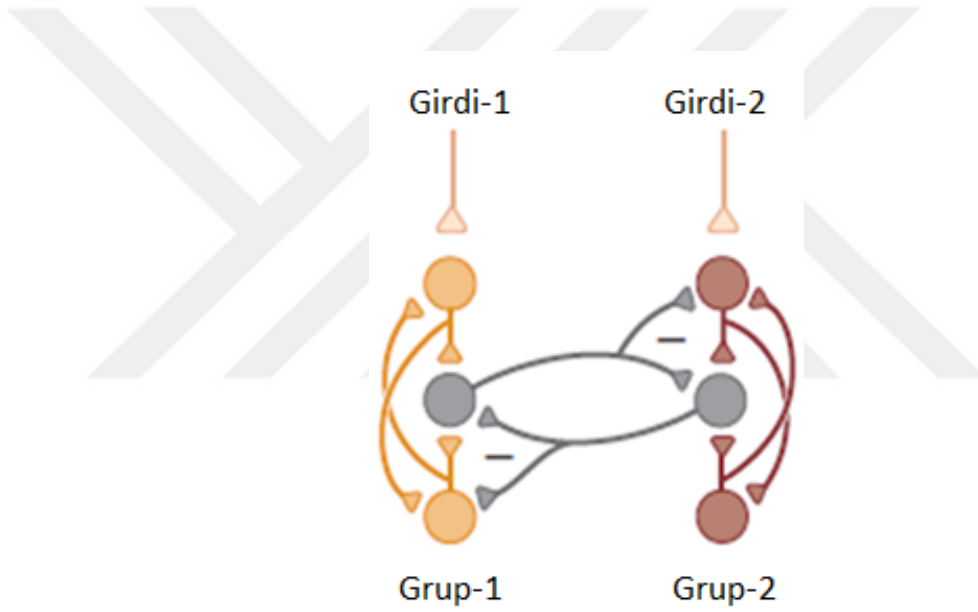
Şekil 2.5: Uzamsal İşleyen Bellekte Rol Oynayan Persistan Nöral Aktivite (13).

Persistan nöral aktiviteye katkıda bulunan bir diğer mekanizma, nöral devrelerdeki aktif nöron toplulukları arasında olan rekürrent eksitator sinaptik bağlantılardır (13). Bu ağ, beynin farklı bölgeleri arasında olabileceği gibi lokal devreler arasında da olabilir (13). Ateşlemenin bu bölgeler arasında olmasına yansımali aktivite (reverberatory activity) denir (Şekil 2.6) (13).



Şekil 2.6: Persistan Nöral Aktiviteye Sebep Olan Yansımali Aktivite. (1) Uzak mesafeli sinaptik etkileşimler (2) Lokal eksitator devre (13).

Aktivitenin sürdürülmesinde başka bir devre ise, 2 nöron topluluğu arasındaki resiprokal inhibitör sinapslara bağlıdır (Şekil 2.7) (13). İki devredeki nöronlar da resiprokal inhibitör sinapslarla bazal seviyede spontan ateşlenirler (13). Fakat, kısa eksitator bir uyarı bu iki topluluktan birine geldiğinde onun ateşlemesini geçici olarak artırır, bu da onların ikinci nöron topluluğu üzerindeki inhibitör çıktısını artırır (13). Sonuç olarak, ikinci topluluğunun ateşleme hızı azalır (13). Onların birinci nöron topluluğu üzerindeki inhibitör çıktısının azalması, ilk topluluğun ateşleme hızını artırır (13). Pozitif geribildirim olan bu mekanizmaya 'Disinhibisyon' denir (13). Böylece uzamsal işleyen bellekte persistan aktivite sağlanmış olur (13).



Şekil 2.7: Persistan Nöral Aktiviteye Sebep Olan Resiprokal İnhibitör Sinapslar (13)

Uzamsal referans belleğinden hipokampus ve onun ilişkili olduğu medial temporal lob sorumludur (13). Uzamsal işleyen belleğin aksine, bilginin hipokampusta uzun süreli depolanması persistan nöral ateşlemeye değil sinaptik bağlantılardaki uzun süreli değişikliklere bağlıdır (13). Bu değişikliklerin temelinde de LTP oluşumu yatar (13). LTP, kısa süreli yüksek frekanslı bir uyarının Eksitator Post-Sinaptik Potansiyel (EPSP)'lerin amplitüdünde yarattığı uzun süreli artıştır ve bu artış günler/haftalar sürebilir (13). Çalışmalar, kısa süreli yüksek frekanslı uyarıların entorhinal korteksten hipokampusa uzanan hem direkt, hem de endirekt yolda

LTP'ye neden olabildiğini göstermiştir (13). Bu yollarda yer alan Schaffer kollaterali, yosunsu lifler ve entorhinal korteksin CA1 girdisinde oluşan LTP mekanizmalarındaki benzerlik ve farklılıklar, glutamatın postsinaptik NMDA reseptörünün incelenmesiyle gözlemlenebilir (13). Üç yolda da kısa süreli tetanik uyarı ile sinaptik transmisyon, persistan olarak artar ve böylece LTP oluşur (13).

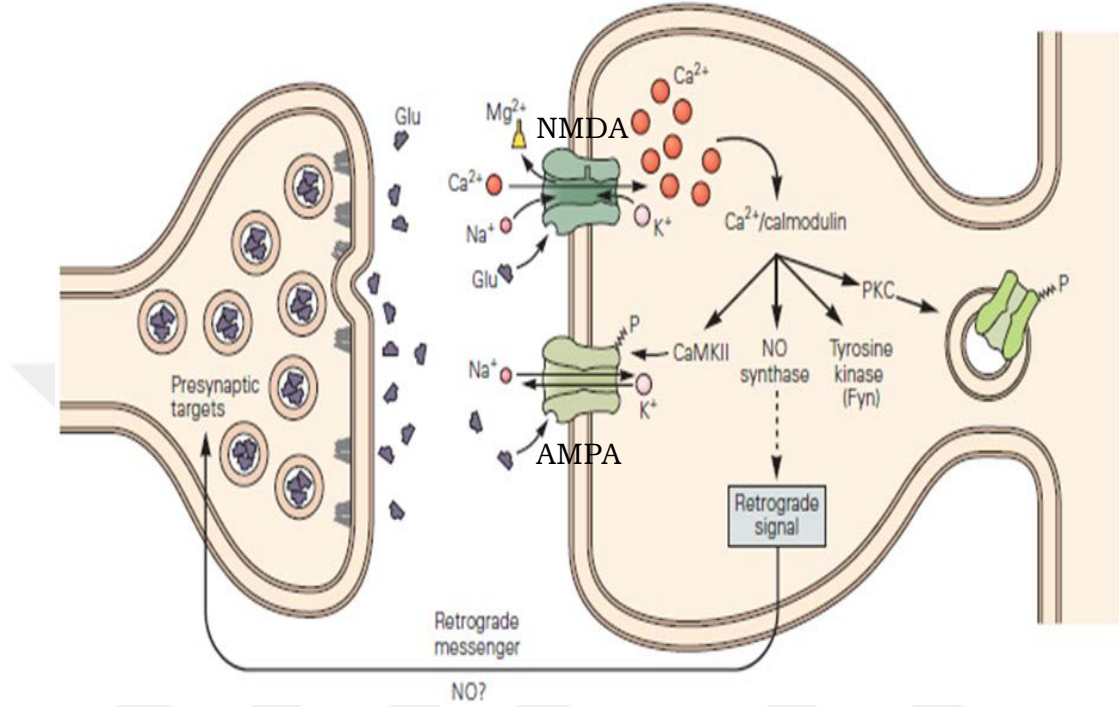
Schaffer kollaterallerinden salınan glutamat, CA1 piramidal nöronlarının postsinaptik membranında hem AMPA hem de NMDA'ya bağlanır ve her iki reseptörün de aktivasyonunu gerektirir; bu da kompleks postsinaptik sinyal kaskadını ortaya çıkarır (13).

NMDA reseptörlerinin açılması, AMPA reseptörlerinden farklı olarak iki şey gerektirir (13). Öncelikle NMDA'nın ligandı olan glutamat bağlanmalıdır (13). Fakat membran dinlenme potansiyalinde ya da zayıf sinaptik bir girdiyle hafif depolarize haldeyken, glutamatın bağlanması NMDA reseptörünü açmaya yetmez (13). Çünkü NMDA'nın poru, ekstraselüler Mg ile bloklanmıştır (13). NMDA'nın yeterli aktivite gösterebilmesi için gerekli olan ikinci şart ise postsinaptik membranın anlamlı derecede depolarize olarak elektrostatik itmeye Mg'yi kovmasıdır (13).

NMDA'nın Mg blokajından ötürü, dinlenme potansiyeline yakın negatif voltajlarda, EPSP'ler AMPA'ların açılmasıyla oluşur (13). LTP indüksiyonu boyunca güçlü sinaptik aktivitenin yaptığı ateşleme, çok sayıda AMPA reseptörünü açar ve böylece postsinaptik aksiyon potansiyeli meydana çıkarmaya yeterli EPSP oluşur (13). Bu aksiyon potansiyeli, NMDA porundan Mg'yi koparır (13). Açılan NMDA porundan hücre içerisine katyonlar girerek postsinaptik depolarizasyona katkıda bulunur (13).

AMPA geniş postsinaptik depolarizasyon yapmaya yeterli iken, LTP'nin indüklenmesi için neden NMDA'lara ihtiyaç olduğunu cevabı, NMDA'ların AMPA'dan farklı olarak Na ve K'nın dışında yüksek derecede Ca'ya da geçirgen olmasıdır (13). Hücre içinde artan Ca; Ca/Kalmodulin bağımlı protein kinaz 2 (CaMKII), protein kinaz C (PKC) (endozomal AMPA reseptörlerini fosforilleyerek postsinaptik membrana yerleşmesini sağlar) ve tirozin kinazı içeren birçok sinyal yolağının aktiflenmesine neden olur (13). Ayrıca AMPA reseptörü sayısının artırılmasıyla postsinaptik hücrenin

glutamata yanıtı artar (13). Ek olarak, postsinaptik hücrede üretilen retrograd habercinin presinaptik hücreye difüzyonu ile presinaptik uçtan salınan glutamat miktarı artar (Şekil 2.8) (13).



Şekil 2.8: Schaffer Kollaterallerinde Oluşan LTP ve Aktive Ettiği Hücresel Mekanizmalar (13)

Yosunsu liflerin oluşturduğu sinapstan salınan glutamat, CA3 nöronlarının postsinaptik membranında hem NMDA hem de AMPA tipi glutamat reseptörlerine bağlanır (13). Fakat çoğu durumda bu yolaktaki NMDA, sinaptik transmisyonunda minör role sahiptir (13). Hatta buradaki NMDA reseptörünün antagonize edilmesi, LTP'yi etkilememektedir (13).

Burada LTP daha çok tetanus uyarısı süresince Ca'nın presinaptik uca yoğun akışıyla uyarılır (13). Ardından Ca/kalmodulin bağımlı adenilil siklaz kompleksi devreye girerek cAMP miktarını artırır (13). Bu artış, Protein Kinaz A (PKA) enzimini aktifler ve sonuç olarak yosunsu liflerin terminalinden glutamat salınımı artarak LTP oluşturur (13).

Buradaki LTP'nin oluşumu için, Schaffer kollaterallerinde gözlemlenenin aksine, postsinaptik membranın aktivasyonuna ihtiyaç yoktur (13). Bu yüzden yosunsu liflerde oluşan LTP non-asosiyatiftir (13).

Entorhinal korteksten çıkıp hipokampusun CA1 bölgesinde sonlanan direkt perforan yolakta oluşan LTP, postsinaptik membranda hem NMDA hem de L tipi voltaj kapılı Ca kanallarının aktivasyonuna bağlıdır (13). İki kanalın da aktive olmasıyla postsinaptik zarda LTP oluşur ve hücre içine yoğun Ca akışı olur (13).

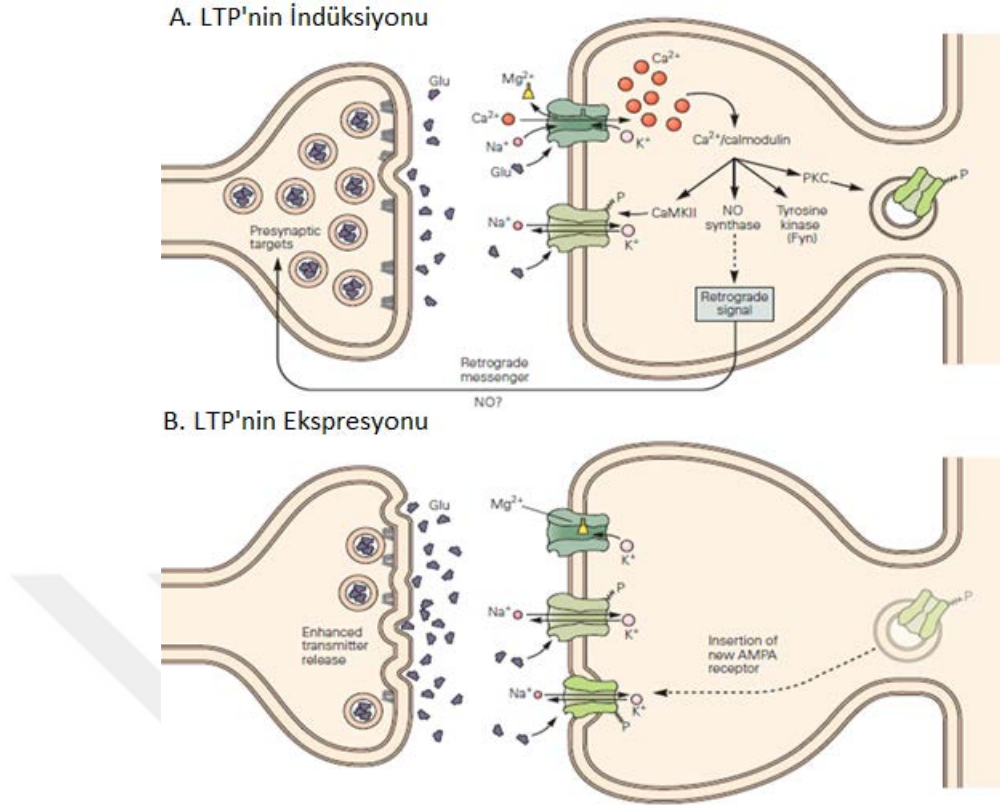
LTP birçok sürecin birarada çalışmasıyla oluşur ve aynı sinapsta bile tek tip değildir (13). Örneğin, 100 Hz'lik tetanus ile Schaffer kollaterali sinapsında oluşan LTP, NMDA'dan geçen Ca akımına bağlıyken; 200 Hz'lik tetanus ile Schaffer kollaterali sinapsında oluşan LTP -tıpkı direkt entorhinal yolak ile CA1 nöronları arasında görülen mekanizma gibi- hem NMDA, hem de L tipi voltaj kapılı Ca kanallarından geçen Ca akımına bağlıdır (13).

LTP'nin altında yatan mekanizmalar incelenirken LTP ikiye ayrılır (Şekil 2.9) (13):

LTP'nin indüksiyonu: Tetanik stimülasyonla aktive olan biyokimyasal reaksiyonlardır (13). CA3-CA1 sinapsındaki LTP'nin indüksiyonundaki mekanizma postsinaptiktir (13).

LTP'nin ekspresyonu: Artmış sinaptik transmisyonla sorumlu olan sinapsta meydana gelen uzun süreli değişiklikleri içeren süreçtir (13). Presinaptik uçta nörotransmitter salınımının artışı (retrograd haberci ile) ve postsinaptik uçta nörotransmittere artmış cevap (AMPA reseptörü up regülasyonu) gözlenir (13).

Schaffer kollaterali yolağında LTP indüksiyonu için presinaptik aktivitenin, postsinaptik nörona ateşleme meydana getirecek kadar güçlü olması gerektiği bulgusu, nöronal devrelerin deneyimlerle nasıl modifiye olduğunu teorik olarak açıklayan Hebb kuralı (52) için bir kanıt sağlar. Bu kurala göre "A hücresinin aksonu B hücresini uyardığında ve tekrarlı ya da persiste edici şekilde ateşlediğinde, bir ya da her iki hücrede A hücresinin B hücresi üzerindeki etkisini artıracak bazı büyüme süreçleri veya metabolik değişiklikler ortaya çıkar." (52).

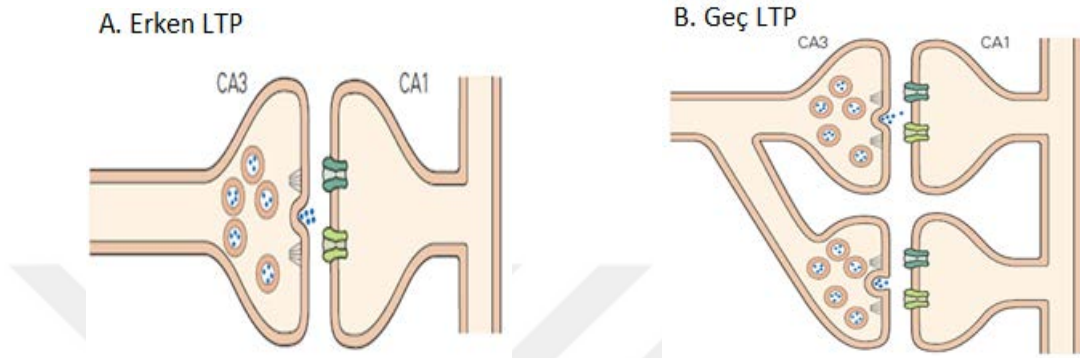


Şekil 2.9: LTP Mekanizmaları: A. LTP'nin İndüksiyonu, B. LTP'nin Ekspresyonu (13)

LTP'nin erken ve geç fazları vardır (Şekil 2.10) (13). Bir dizi aksiyon potansiyeli, 1-3 saat süren erken LTP fazını oluşturur (13). Bu fazda yeni protein sentezi, cAMP ya da PKA aktivasyonu görülmez (13). 4 veya daha fazla dizi sinaptik uyarılma, 24 saatten fazla sürebilen geç LTP fazını oluşturur (13). Bu LTP evresinde cAMP ve PKA rol alır, gen transkripsiyonu ve protein sentezi oluşur (13). Böylece yeni sinapların oluşması, nörotransmitter salınım alanının artması, AMPA reseptörü up regülasyonu vb. değişimler görülür (13).

Laboratuvar hayvanlarında uzamsal belleği değerlendirmek için kullanılan testlerden biri Morris su tankı testidir (5). Bu testte içi opak bir sıvı ile dolu bir tank vardır ve tankın sıvı seviyesinin altında, hayvanın üstüne basıp sıvıdan kurtulacağı bir platform gizlidir (5). Tankın etrafında ise hayvanın yön bulmasını kolaylaştırıcı görsel ipuçları vardır (5). Bir çalışmada NMDA reseptörleri geninde delesyon yapılmış farelerin platformun yerini bulana kadar geçirdikleri sürenin uzadığı ve platformun etrafında daha az zaman geçirdikleri görülmüştür (24). Bu da NMDA reseptörlerinin LTP

indüksiyonuna katkısı nedeniyle uzamsal öğrenme ve bellekte rol oynayabileceğini göstermiştir (24). Farelerle yapılan başka bir çalışmada ise NMDA subunitinin overeksprese edilmesi ile LTP'nin ve Morris su tankı testinde uzamsal öğrenme ve bellek performansının arttığı gösterilmiştir (25).



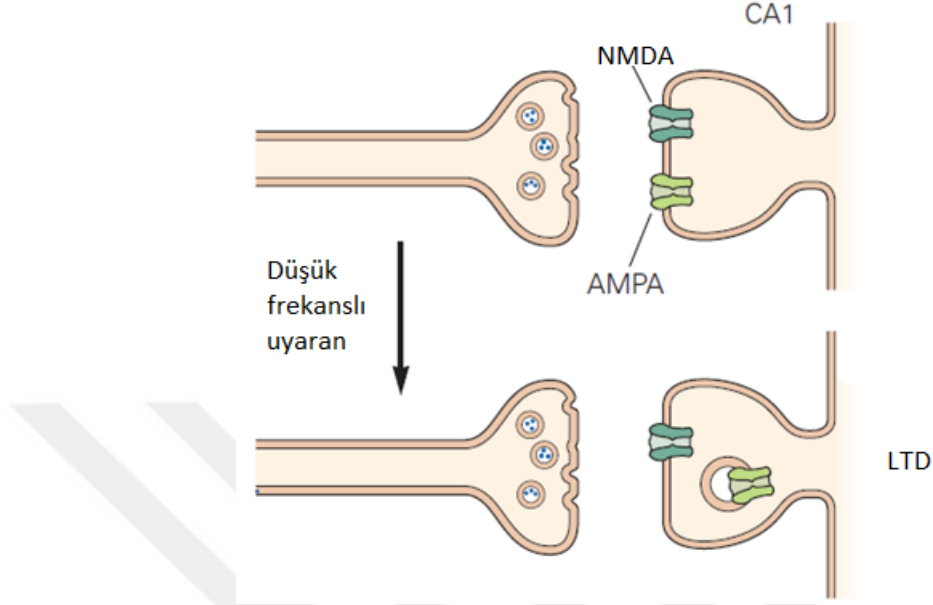
Şekil 2.10: LTP'nin Fazları: A. Erken LTP Fazı, B. Geç LTP Fazı (13)

Uzun süreli belleğin depolanmasında LTP yanında önemli olan bir diğer mekanizma LTD'dir (13). Yeni bilgileri belleğe kaydetmeye devam edebilmek için, LTP neticesi artan sinaptik olayların geriletilmesi ve böylece sinaptik iletimde daha fazla artışın mümkün olamayacağı doyum noktasına ulaşımın önlenmesi lazımdır (13). LTD, LTP'nin etkisini yok etmek için sinaptik fonksiyonu down regüle eder (13).

LTD'nin aktivasyonunda, LTP'de olduğu gibi NMDA reseptörleri rol oynar ve postsinaptik nörona Ca akımı geçmesini sağlar (13). Fakat LTP kısa, yüksek frekanslı uyarılarla indüklenirken; LTD uzun süren düşük frekanslı uyarılarla indüklenir (örneğin; 15 dk, 1 Hz) ve aralarındaki fonksiyon farklılığı burdan kaynaklanır (13).

LTD'de uygulanan düşük frekanslı uyarılarda, LTP'ye göre daha ılımlı postsinaptik depolarizasyon üretilir (13). Bu da NMDA'daki Mg bloğunun kaldırılmasında daha az etkili olur ve postsinaptik Ca konsantrasyonu daha az artar (13). Bu Ca seviyesi, LTP'de rol oynayan CaMKII'yi aktive etmek için yetersizdir (13). Ca bağımlı Fosfatase Kalsinörin enzim kompleksinin Ca'ya afinitesi, CaMKII'den fazladır (13). LTD'de daha az seviyede artan Ca, Ca bağımlı Fosfatase Kalsinörin'e bağlanır (13). Aktive olan kalsinörin, AMPA reseptörlerinin endositozunu tetikler ve böylece LTP ile up regüle olan AMPA

reseptörleri, LTD’de down regüle olur (Şekil 2.11) (13). Bu da LTD’de oluşan EPSP’lerin büyüklüğünü azaltır (13).



Şekil 2.11: LTD’de Görülen AMPA Reseptörlerinin Endositozu (13).

Bir çalışmada LTD’yi bozacak manipölasyonlar yapılan transgenik fareler, Morris su tankında ilk test edilişlerinde normal performans göstermiştir (28). Fakat saklı olan platformun yeri değiştirilip tekrar test edildiklerinde platformun yeni konumunu öğrenmede zorlandıkları, ve önceden öğrendikleri eski konumunun etrafında aramakta ısrar ettikleri gözlenmiştir (28). Bu çalışma ile LTD’nin davranışsal esneklik için gerekli olduğu ve LTP’nin doygunluğa ulaşmasını önlemenin yanında, bellek depolanmasına da aktif olarak katıldığı anlaşılmıştır (28).

2.5 MÜZİĞİN ÖĞRENME VE BELLEKLE İLİŞKİSİ

1993 yılında Rauscher ve arkadaşları Mozart’ın K.448 numaralı sonatını 10 dk. dinlettikleri öğrencilerde, uzamsal öğrenmeyi ölçen IQ testinde kontrol grubuna göre 10-15 dk süren 8-9 puanlık bir artış gözlemlemiştir (53). Araştırmacılar buldukları sonucu beyin korteksinin trion modeliyle açıklamıştır. Bu modele göre müzikal süreçte rol alan korteksteki nöron kolonları, üç aşamalı aktive olur ve uzamsal öğrenme testlerinde kullanılan

nöronları tetikler (54). Daha sonra Mozart'ın K.448 numaralı sonatının, yüksek beyin fonksiyonlarını artırdığı ileri sürülmüştür (55).

1993'teki çalışmanın ardından, müzik dinlemenin zekayı artırması olgusu 'Mozart etkisi' adıyla literatüre girmiştir (56). Mozart etkisi popüler medyada oldukça yankı bulmuş ve çocuklar için hazırlanan müzik CD'lerinin satışında bir patlama yaşanmıştır (4).

Mozart etkisi üzerine çalışmalarını sürdüren Rauscher ve arkadaşları, 6 ay boyunca 3-4 yaşlarındaki çocuklardan oluşan bir gruba klavye ile müzik dersi, bir gruba bilgisayar dersi vermiş, kontrol grubu olarak seçtiği diğer bir gruba ise ders vermemiştir (57). Eğitim öncesi ve sonrası dönemde uzamsal öğrenme testi yapılan gruplardan sadece müzik dersi alanların performansında anlamlı bir artış gözlenmiş ve bu artış 24 saat sürmüştür (57). Bu da Mozart etkisinin sadece kısa süreli değil, uzun süreli de olabileceğini göstermiştir (57).

Zamanla müziğin sadece sağlıklı bireylerdeki değil, farklı hastalıklara sahip kişilerdeki etkisi de çalışılmıştır. Bunlardan Alzheimer hastalarında uzamsal öğrenmede artış görülmüştür (58,59). Epilepsi hastalarında ve komada olanlarda patolojik iktal spiking aktivitesi dramatik olarak azalmıştır (60-62). Şizofreni hastalarında ise klinik semptomların hafiflediği (63); yapılan işe odaklanmanın (64), mental durumun, sosyal işlevselliğin ve hayat kalitesinin arttığı (65) görülmüştür. Müzik dinletilen kan kanseri hastaları ise ağrılarının azaldığını belirtmiştir (66).

Mozart etkisinin komadaki epilepsi hastalarında bile gözlenmesi, etkinin oluşması için açık bir bilincin, dolayısıyla müzikal değerlendirme kabiliyetinin şart olmadığını göstermektedir (60). Bu sonuç, Mozart etkisi konusunda yapılan hayvan çalışmalarına yaklaşımı olumlu yönde etkilemiştir (67).

Mozart etkisini açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan Arousal (Uyarılma) hipotezi, müziğin sessizliğe kıyasla beyindeki adrenalin düzeyini optimal düzeye getirerek test performansını artırdığını ifade eder (68). Fakat bu hipotezin geçerli olması halinde uzamsal öğrenmeyi ölçmeyen, öğrenmeye yönelik diğer testlerde de performans artışı olması beklenir (4).

Bir başka hipotez olan 'Mood (Duygudurum) hipotezi' ise Mozart'ın K.448 numaralı sonatı gibi güçlü pozitif duygudurumlu eserlerin uyarılmaya yol açarak uzamsal öğrenme testlerinde performansı artırırken, Philip Glass'ın besteleri gibi güçlü negatif duygudurumlu eserlerin, performansı azalttığını söyler (69). Fakat yapılan deneylerle müziğin duygudurumu etkilemesine rağmen pozitif ya da negatif duygudurumun uzamsal öğrenme testi performansı ile korele olmadığı, ayrıca negatif duygudurumun da uyarılmaya neden olabildiği gösterilmiştir (69).

'Preference (Tercih) hipotezi' ise uzamsal zekada artışın, kişi dinlemek istediği parçayı dinlediğinde görüleceğini ileri sürer (4). Hipotezi test etmek için kurulan bir deney düzeninde bir gruba Mozart'ın K.448 numaralı sonatı, bir gruba ise Stephen King'in bir korku hikayesi dinletilmiştir (70). İki grubun uzamsal öğrenme test performansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamış ama başlangıçta Mozart'ı tercih edip Mozart'ı dinleyenlerin skoru, King'i tercih edip Mozart'ı dinleyenlerinkinden yüksek çıkmıştır. Benzer şekilde King'i tercih edip King'i dinleyenlerin skoru, Mozart'ı tercih edip King'i dinleyenlerinkinden yüksek çıkmıştır. Bunu da uyarılmaya neden olan faktörün, tercih edilen işitsel uyarıyı dinlemek olmasıyla açıklamışlardır (70).

Tüm bu hipotezlerin, ortak bir etkiye (örneğin; dikkati artırma) sebep olup uzamsal öğrenme test performansını artıran benzer kavramlar mı, yoksa birbirine sebep-sonuç ilişkisiyle bağlı (örneğin; tercih edilen müziği dinlemek keyif verir. Böylece pozitif duygudurum oluşur ve uyarılma gerçekleşir. Ardından dikkat artar ve bu da performansta artışa neden olur.) kavramlar mı olduğu, uyarılmanın tercih etme ile artıp artmayacağı, uyarılmanın sadece uzamsal öğrenme test performanslarını mı artırdığı soruları hala netliğe kavuşturulmayı beklemektedir (4).

Yapılan bir hayvan çalışmasında sessizlik ile beyaz gürültüye maruz bırakılan gruplar arasında anlamlı bir fark çıkmamış ve böylece sessizlik gibi beyaz gürültünün de kontrol grubunda kullanılabileceği gösterilmiştir (71). Hayvan çalışmalarında dikkat edilecek bir diğer husus da sıçanların doğumdan itibaren 11. güne (Postnatal Day 11; PND11) kadar kulak kemikçikleri henüz tam gelişmediği için sağır olduklarıdır (72). Mozart etkisi PND 14'ten itibaren müzik dinletilen sıçanlarda gözlenirken, PND 28

ve PND 56'dan itibaren müzik dinletilenlerde saptanmamıştır (73). Bu da müziğe erken maruziyetin önemini göstermektedir. Çalışmamız bu veriler dikkate alınarak düzenlenmiştir.

Müziğin sıçan ve farelerdeki etkisini inceleyen davranış çalışmalarında müzik dinleyen gruplarda uzamsal öğrenmenin arttığı (49,71,73-83), anksiyetenin ise azaldığı (84-90) gözlenmiştir. Farelerde K.448 dinletilerek uzamsal öğrenme ve bellekte uzun süreli artış görülmüştür (49). K.448 dinletilen sıçanların çoklu T labirentini (multiple T maze) daha hızlı tamamladığı ve daha az hata yaptığı saptanmıştır (76). K.448 dinletilen sıçanların Morris su tankı testinde daha yüksek performans elde ettiği gözlenmiştir (75). Bir başka çalışmada ise Richard Clayderman dinletilen sıçanlarda Morris su tankı test performansında artış belirtilmiştir (81).

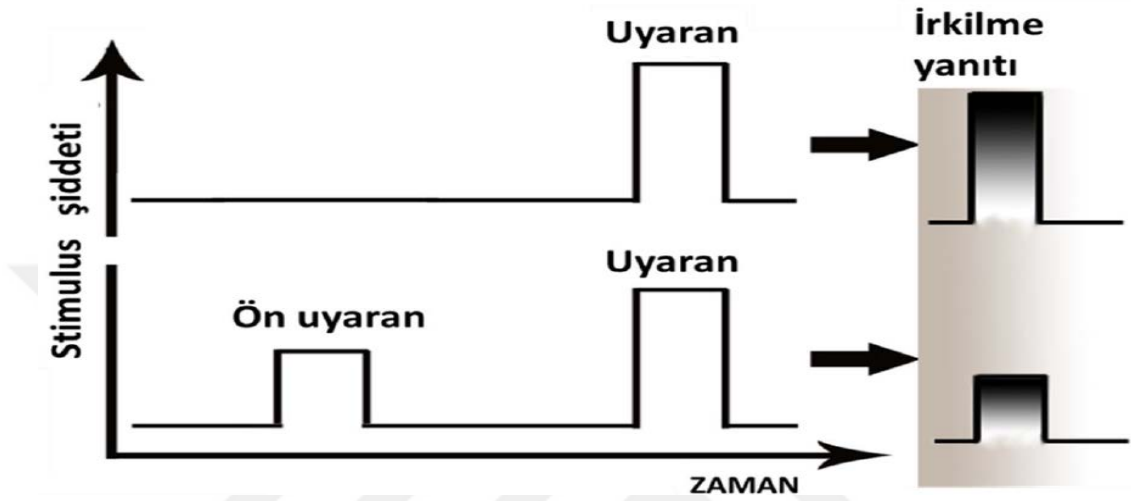
Müziğin beyinde yol açtığı biyokimyasal ve yapısal değişiklikleri araştıran çalışmalarda nörojenesis oluşumunun arttığı (74,78,91,92), amiloid- β 'nın azaldığı (76), Beyin Türevli Nörotrafik Faktör'ün (BDNF) (74,75,83-85,93), dopaminin (94,95) ve NMDA reseptörünün arttığı (73,96) gösterilmiştir. Erken postnatal sağırılıkta NMDA reseptörlerinin azaldığını (97), benzer şekilde erken işitsel deprivasyonun sıçanların işitsel korteksinde NMDA reseptörünü azalttığını (98-100) gösteren çalışmalar da mevcuttur.

2.6 ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON VE NMDA RESEPTÖRÜ REGÜLASYONU

İrkilme refleksi, vücuttaki iskelet kaslarının ani ve yoğun bir uyarana cevap olarak kasılması anlamına gelir (101). İrkilme refleksi akustik (gürültü patlaması ile), elektriksel (cilt üzerinden), dokunsal (hava üflenmesi ile) veya görsel (ışık çakması ile) uyaranlarla meydana gelebilir (102). Merkezi sinir sisteminin aktivitesine dair insan ve kemirgenlerle yapılan davranış deneylerinde bu refleksten faydalanılabilir (102,103).

Akustik irkilme refleksinin şiddeti, irkilmeye neden olan güçlü bir sesli uyarının 30-500 ms öncesinde, irkilme yanıtı oluşturmaya kadar zayıf bir ön uyarı verilirse azalır (104,105). İrkilmenin zayıf bir ön uyarı verilmesi nedeniyle azalmasına Ön Uyarı Aracılı İnhibisyon (ÖUAI; Prepulse Inhibition (PPI)) denir (Şekil 2.12) (105,106). Çevreden beyne

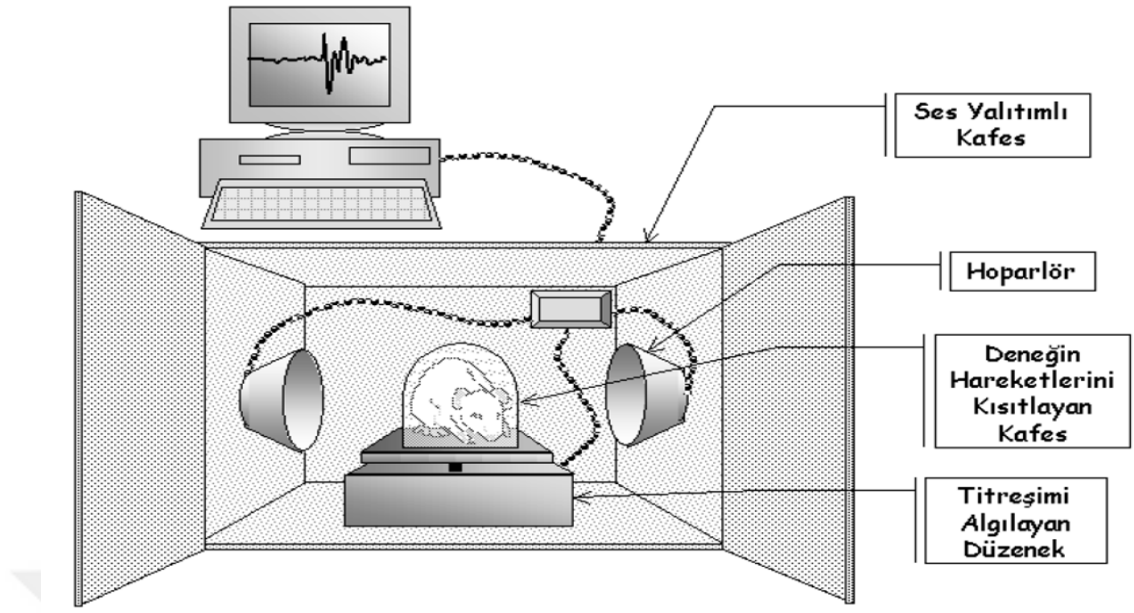
iletilen duyuşsal verilerin bilince ulaşmadan önce filtre edilmesi sürecine duyuşsal motor kapılama (sensorimotor gating) denir ve ÖUAİ ölçümü duyuşsal (ön uyarıcı) motor (irkilme refleksi) kapılamanın değeriendirilmesinde kullanılmaktadır (107,108). ÖUAİ'nin azalması, duyuşsal motor kapılamanın bozulduğunu gösterir (109).



Şekil 2.12: Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon (110)

ÖUAİ ölçümünde kullanılan cihaz Şekil 2.13'te şematize edilmiştir. Bu cihaz ses yalıtımlı bir kabin, kabinin tabanına yerleştirilmiş sıçanın irkilmesine duyarlı algılayıcı, algılayıcının üzerinde bulunan silindirik bir sıçan kafesi, sesli uyarıcı ile ön uyarıcıyı kabin içine ileten hoparlör ve ölçümün monitörize edildiği bir bilgisayardan oluşur (110).

ÖUAİ ölçümü, duyuşsal motor kapılamanın bozulduğu şizofreni (109,112-114), bipolar bozukluk (115), Alzheimer (116) gibi hastalıkların deneysel araştırmalarında kullanılmaktadır. Ayrıca kortiko-striato-pallido-pontin bağlantısında hasar olan kişilerde de duyuşsal motor kapılama bozukluğuna bağlı ÖUAİ'de azalma görülmektedir (108). ÖUAİ ölçümü sırasında tekrarlayan uyarılara karşı irkilme şiddetindeki artma ya da azalma, bir çeşit öğrenmedir ve bu nedenle ÖUAİ ölçümü öğrenmenin nöral mekanizmasını anlamak için de kullanılabilir (102,117).



Şekil 2.13: Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon Ölçüm Cihazı (111)

ÖUAI türleri arasında nörobiyolojik mekanizmaların araştırılmasında kullanılabilecek güvenilir bir ölçümdür (118). Bazı nörotransmitterlerin reseptörlerinin aktive ya da inhibe edilmesi, ÖUAI üzerine etki eder (7). Örneğin dopaminin D2 reseptörünün uyarılması, serotonerjik sistemin aktivasyonu ya da NMDA reseptörlerinin blokajı ÖUAI'de azalmaya neden olur (7).

Nonkompetitif NMDA antagonistleri, lokomotor aktiviteyi etkilemeyecek kadar düşük dozda verildiklerinde bile ÖUAI'yi bozacak kadar güçlü etkilidirler (119). Ketamin (105,120-122) ve MK-801 (123-127), ÖUAI üzerine etkisi en çok çalışılan nonkompetitif NMDA antagonistlerindendir (7). Her iki antagonist ajan da, NMDA reseptörü iyon kanalının poruna bağlanarak hücre içine katyon akışını önler; böylece reseptör inhibe olur (128-130). Bu da duyusal motor kapılamayı azaltarak ÖUAI değerlerini bozar (7).

BÖLÜM 3

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ETİK KURULU VE ÇALIŞILAN LABORATUVAR

Çalışma için Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (ÜÜ-HADYEK) onay alınmıştır (Tarih: 15.02.2019; Sayı: 2019-04; Konu: ÜÜ-HADYEK 29. Kurul toplantısı).

Deneyler Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (NPFUAM) Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

3.2 ÇALIŞMADA KULLANILAN HAYVANLAR VE ORTAM ŞARTLARI

Çalışmada 14 günlük 36 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Her grupta 6 hayvan bulunan Beyaz Gürültü+Kontrol, Beyaz Gürültü+Ketamin, Beyaz Gürültü+MK-801, Mozart+Kontrol, Mozart+Ketamin ve Mozart+MK-801 grupları oluşturuldu. İlk üç grup beyaz gürültü odasına alınırken, diğer üç grup Mozart odasına alındı.

Oda sıcaklıkları $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ve bağıl nem $\%60\pm 5$ olarak ayarlandı. Oda ışıkları saat 07:00'den 19:00'a kadar açık kalarak aydınlık periyot oluşturulurken, 19:00'dan 07:00'ye kadar kapalı kalarak karanlık periyot oluşturuldu. Çalışma boyunca beyaz gürültü odasındaki sıçanlar karanlık periyotta günde 12 saat 65 dB beyaz gürültüye maruz kalırken, Mozart odasındaki sıçanlar karanlık periyotta günde 12 saat 65-75 dB değerlerinde Mozart'ın 2 piyano için bestelediği D majör K.448 numaralı sonatının (Allegro con spirito) 08:24 dk.lık uvertürüne maruz bırakıldı.

Hayvanlar labirent testine bir hafta kalana dek ad libitum beslendi. Deneyin sonraki aşamalarında, labirentte kullanılan yeme ilgilerinin artması için (131,132), ağırlıklarının maksimum %85'ine düşmelerini sağlayacak şekilde, aydınlık periyotta günde sadece 2 saat yem verildi (131). Labirent testlerinin sonuncusu bittiği gün sıçanlar tekrar ad libitum beslenmeye başladılar.

3.3 ÇALIŞMADA KULLANILAN LABİRENT

Kullandığımız 8 kollu ışınsal labirent, merkezdeki bir platform üzerine eşit açılarla ışınsal olarak yerleştirilmiş 8 özdeş yatay koldan (57x11 cm) oluşmaktadır ve siyah renkli pleksiglastan üretilmiştir. Labirentin etrafına, sıçanların labirent içinde dolaşırken yemin yerini hatırlayabilmesi için referans olarak görsel ipuçları kondu (Resim 3.1). Sıçanlar deney sırasında merkezi platforma konarak, kollara yerleştirilen yemleri bulmaları beklendi. Labirenti üst taraftan kaydedecek şekilde tavana yerleştirilen kamera, odanın dışında bulunan bir bilgisayara bağlandı ve hayvanın hareketleri eş zamanlı olarak bilgisayardan izlenip kaydedildi.



Resim 3.1: 8 Kollu Işınsal Labirent

3.4 ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖUAİ ÖLÇÜM CİHAZI

ÖUAİ ölçüm cihazı dört adet ses yalıtımlı kabin, hareket algılayıcı sistemler üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri, sesli uyaran ve ön uyaranları kabin içine ileten hoparlörler ve ölçümü yürütecek yazılımın yüklü olduğu bir bilgisayardan oluşur. Hareket algılayıcılar ivme ölçerlerden oluşmaktadır. İvme ölçerler irkilmeyi hızlanma olarak kaydeder ve sayısal bir sonuç verir. Çalışmada Akustik İrkilme Refleksi Sistemi (Acoustic Startle Reflex System, SRLab San Diego Ins. CA, USA) kullanılmıştır (Resim 3.2).



Resim 3.2: Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Ölçüm Cihazı

Uyguladığımız prosedüre göre (133) ölçüm öncesi sıçanlar 3 gün, günde 10 dk. elle tutularak (handling) araştırmacıya ve enjeksiyon tutuşuna alıştırlır. 4. gün cihaza alışmaları için kabin içindeki sıçan kafesine yerleştirilerek 15 dk. beklenir ve bu esnada hiçbir sesli uyaran verilmez. 5. gün asıl ölçümde kullanılan bilgisayar yazılımında yer alan prosedür -hiçbir gruba herhangi bir enjeksiyon yapılmadan- uygulanarak bazal ölçüm alınır. Çalışmanın

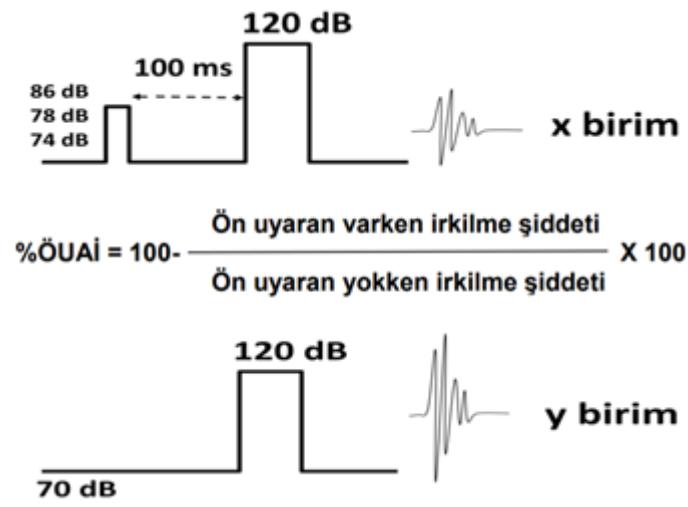
dizaynına göre asıl ölçüm günü geldiğinde, ilaçlı gruplara hemen öncesinde ilgili ilaç verildikten sonra tekrar aynı şekilde ölçüm alınır.

Ölçüm 5 dk alıştırma ile başlar. Bu sırada sadece 70 dB arka-alan sesi verilir. Ardından beş adet 120 dB şiddetinde, irkilmeye yol açan sesli uyarı verilir. Sonrasında, her biri şu beş farklı sesli uyarının 10-30 sn arasında değişen gelişigüzel aralıklarla, gelişigüzel sıralanması ile oluşan on adet uyarı bloğu arka arkaya tekrarlanır:

- I. 40 milisaniye (ms) süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- II. 20 ms süreli 74 (bazal +4) dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- III. 20 ms süreli 78 (bazal +8) dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- IV. 20 ms süreli 86 (bazal +16) dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- V. Sadece 70 dB arka-alan sesi (bu uyarı sıçanın kafes içindeki hareketlerinden doğan cevapların kontrol edilmesi içindir).

Bu on bloktan sonra, ölçümün başında verilen 5 adet 120 dB sesli uyarı tekrar verilir ve ölçüm sonlandırılır. Ölçümün süresi yaklaşık 25 dakikadır.

Ölçüm bitiminde, üç farklı ön uyarı (74, 78, 86 dB) şiddetinin her biri için irkilme şiddetindeki yüzde azalma “Ön Uyarı Aracılı İnhibisyon” olarak adlandırılır ve her bir ön uyarı şiddeti için ayrı olarak Şekil 3.1’deki formülle hesaplanır:



Şekil 3.1: ÖUAİ Parametreleri ve Formülü (134)

3.5 KULLANILAN KİMYASALLAR VE UYGULAMA YOLLARI

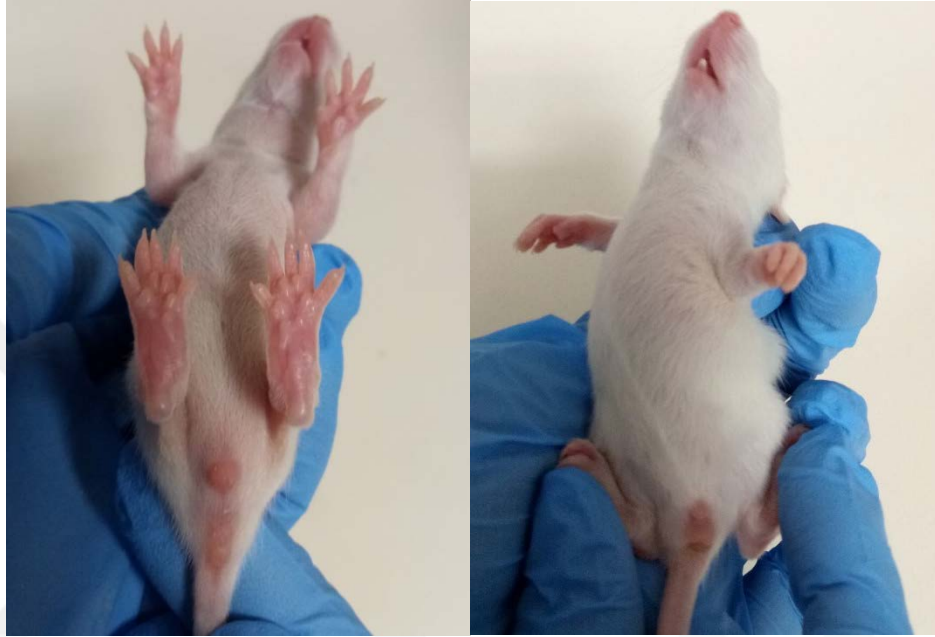
Çalışmada daha önce ÖUAİ bozucu etkisi gösterilmiş nonkompetitif NMDA antagonistleri olan ketamin (Sigma Chemical, USA) ve MK-801 (Dizosilpin) (Sigma Chemical, USA) kullanılmıştır. Ketamin 3 mg/kg dozda, MK-801 ise 0,1 mg/kg dozda verilmiştir. Her iki ajan da 0,1 ml/kg dozda %0,9 izotonik NaCl çözeltisinde çözdürüldükten sonra periton içine (intraperitoneal; i.p.) uygulanmıştır. ÖUAİ ölçümleri, ajan uygulamasından hemen sonra beklenmeden alınmıştır.

3.6 DENEY PROSEDÜRÜ

Beyaz gürültü ve Mozart'ın K448 numaralı sonatının 08:24 dk.lık uvertürü, 12 saat boyunca kesintisiz çalacak şekilde 2 farklı müzik dosyası haline getirildi. Bu dosyalar, ilişkili oldukları beyaz gürültü ve Mozart odaları adlarını verdiğimiz odalardaki hoparlörlerle bağlantılı olan bilgisayarlara yüklendi. Beyaz gürültünün ses şiddeti 65 dB'e, Mozart'ın K448 numaralı sonatının şiddeti ise 65-75 dB aralığına ayarlandı. Nokturnal olan sıçanların uyku kalitesinin bozulmaması için bu 12 saatlik müzik dosyaları, sıçanların karanlık periyodunda (19:00-07:00 saatleri arasında) dinletildi.

ÖUAİ ölçümü sırasında uygulanacak ajana göre ileride kontrol, ketamin ve MK-801 alt gruplarına ayrılacak 18 erkek sıçan beyaz gürültü odasına, 18

erkek sıçan ise Mozart odasına alındı. Sıçanlarda laktasyon 21. güne kadar devam ettiği için, çalışmaya alınan bu 14 günlük erkek sıçanlar başlangıçta dişi kardeş ve anneleriyle birlikte ilgili odalara alındılar. 7. günde anneler ve dişi yavrular odadan çıkarıldı. Yavru sıçanlarda dişi-erkek ayrımı anogenital mesafeye göre yapıldı (Resim 3.3).



Resim 3.3: Anogenital Mesafeye Göre Dişi-Erkek Sıçanların Ayrılması.
Erkek (solda) ve dişi (sağda) sıçanlar.

28. günden itibaren sıçanlar, insan temasına alışmaları için 5 gün boyunca günde 10'ar dk. handling işlemi uygulandı.

33. günde sıçanların ÖUAİ cihazına uyum sağlamaları için alışma evresi (habitüasyon) gerçekleştirildi. Bu evrede sıçanlar kabine kondu ve cihaz çalıştırılmadan, 10 dk. boyunca kapalı kabin içinde bekletildi.

34. günde sıçanların bazal ÖUAİ ölçümleri alındı.

35. gün sıçanların bazal tartımları alındı ve sadece 10:00-12:00 saatleri arasında yem verilecek şekilde yem kısıtlamasına başlandı. Sıçanlar bu aşamadan sonra haftada iki kez tartılarak ağırlıklarının %85'ine düşmeyecek şekilde beslenmeleri sağlanmış oldu (131).

41. gün yemlerine, labirent testinde ödül yemi olarak kullanılacak olan çikolatalı mısır gevreği eklenerek ödül yemini tanımaları sağlandı.

42. gün sıçanlar 09:00-12:00 saatleri arasında, 21 gün sürecek olan 8 kollu ışınal labirent testi protokolüne alındılar (135):

1-3. günler alışma evresi, 4-11. günler öğrenme evresi, 12.,14.,17. ve 21. günler ise test evresi olarak tasarlandı.

Sıçanlar labirente alındıklarında, odalarında iken dinledikleri müzik dosyası (beyaz gürültü veya Mozart'ın K.448 numaralı sonatı) dinletildi.

Herbir sıçan labirentten alındıktan sonra, bıraktıkları kokuların diğer sıçanların performansını etkilememesi için, labirent %70'lik alkolle silindi.

Bu günlerde sıçanlara, labirent ölçümü bittikten sonra 2 saat yem verilecek şekilde yem kısıtlaması uygulandı. Böylece ölçüm öncesi sıçanların aç kalmaları sağlanarak labirentte yem arama motivasyonları artırıldı (131,132).

3 günlük alışma evresinde sıçanların günde bir kere 10 dk boyunca labirentte serbestçe dolaşıp yem yemesine izin verildi. 1. gün sekiz kolun hepsinin giriş, orta ve uç bölgelerine birer tane ve sekizgen merkez alanın ortasına 2 tane olacak şekilde ödül yemi kondu. 2. gün ödül yemleri kolların sadece orta ve uç kısımlarına birer tane olacak şekilde kondu, merkez alana yem konmadı. 3. gün ise sadece sekiz kolun uçlarına birer tane ödül yemi kondu.

4-11. günler arasındaki öğrenme evresi boyunca, kolları saat yönüne göre numaralanan labirentin 2,3,5 ve 7. kollarının uçlarına birer tane yem kondu. Sıçan bu 4 yemi de bulup yediğinde labirentten alındı.

Test evresi olarak tasarlanan 12, 14, 17 ve 21. günlerde yemler, öğrenme evresinde olduğu gibi labirentin 2,3,5 ve 7. kollarının ucuna birer tane kondu. Ölçüm kamera ile kaydedildi ve sıçanlar 4 yemi de bitirdiğinde test sonlandırıldı.

Böylece ilk üç gün hayvanın labirente alışması; 4-11. günlerde ise yemlerin sadece 2,3,5 ve 7. kollarda olduğunu öğrenmesi beklendi. Test günleri (12,14,17,21. günler) arasında sırayla 1, 2 ve 3 gün boşluk bırakılarak, her bir sıçan için toplamda 4 ölçüm alındı ve boş günlerin unutmaya etkisini gözlemek için bu ölçümler iki grup için de karşılaştırıldı. Sıçanın kuyruğu hariç dört ayağıyla kola girmesi 'kola girdi' olarak kabul edilirken, yine

kuyruk hariç dört ayağıyla koldan çıkması 'koldan çıktı' olarak değerlendirmeye alındı. Sıçanların labirentte kalış süresi en fazla 10 dk olacak şekilde sınırlandırıldı. Test süresince sıçanların yem bulunmayan 1,4,6 ve 8. kollara girmesi 'uzun süreli bellek hatası' kabul edilirken, 2,3,5 ve 7. kollara yemi yedikten sonra tekrar girmesi 'kısa süreli bellek hatası' olarak kabul edildi. Uzun ve kısa süreli bellek hatalarının toplamı 'toplam hata' olarak değerlendirilirken, labirentte 4 yemi bulup yiyene kadar geçirdiği süre 'labirenti tamamlama süresi' olarak kaydedildi.

62. gün labirentte son test ölçümleri alındıktan sonra, ÖUAİ ölçümü için ideal kiloya erişmeleri amacıyla sıçanlar ad libitum beslenmeye başlandı.

72. gün her iki odadaki sıçanlar kontrol, ketamin ve MK-801 alt gruplarına ayrıldı. ÖUAİ ölçümünün hemen öncesinde Beyaz Gürültü+Ketamin ve Mozart+Ketamin gruplarına ketamin uygulanırken, Beyaz Gürültü+MK-801 ve Mozart+MK-801 gruplarına MK-801 uygulandı. Beyaz Gürültü+Kontrol ve Mozart+Kontrol gruplarına herhangi bir ajan enjeksiyonu yapılmadı. Ardından ÖUAİ ölçümleri alınarak 74, 78 ve 86 dB değerlerindeki ön uyaranlarda ÖUAİ % değerleri kaydedildi.

3.7 KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

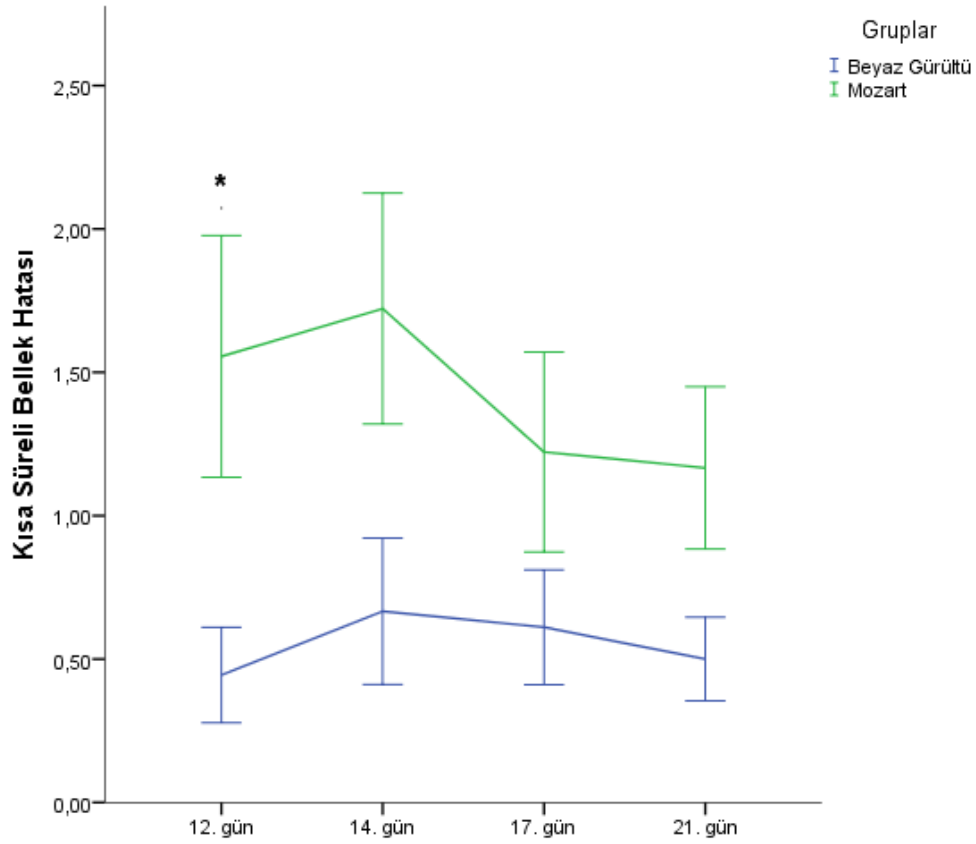
Gruplarımızın istatistiksel analizi IBM SPSS Versiyon 22.0 paket programıyla yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Labirent testinin değişkenleri normal dağılım göstermediği için, beyaz gürültü ve Mozart odalarındaki sıçanların verilerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Dört farklı test günü verilerinin karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Günler arasında anlamlılık saptandığı durumlarda, bu anlamlılığın hangi günler arasında olduğunu göstermek için post hoc Mann-Whitney U Testi yapıldı. ÖUAİ testinin değişkenleri normal dağılım gösterdiği için, 6 grup arasındaki karşılaştırma tek yönlü varyans analizi olan One-way ANOVA testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık saptanan durumlarda, anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için post hoc LSD testi uygulandı. Analiz sonuçları değerlendirilirken, $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1 SEKİZ KOLLU İŞİNSAL LABİRENT TESTİ SONUÇLARI

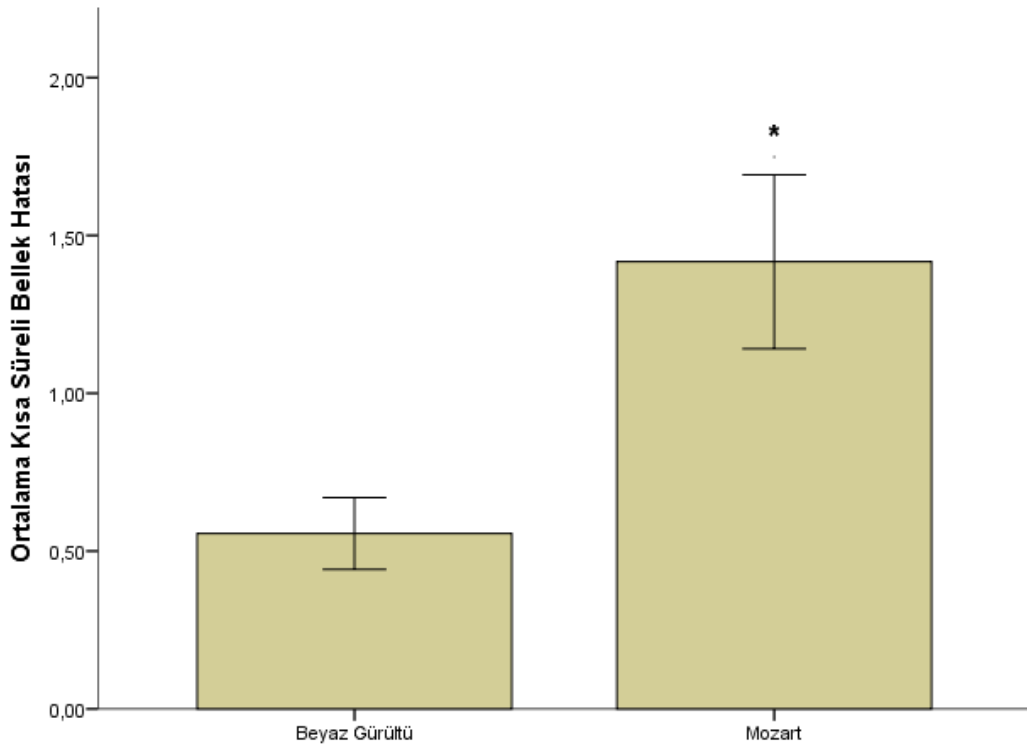
4.1.1 Kısa Süreli Bellek Hatası

Beyaz gürültü ve Mozart odasındaki sıçanların 12, 14, 17 ve 21. günlerde kısa süreli bellek hatalarının karşılaştırılması Şekil 4.1’de, bu dört gündeki kısa süreli bellek hatalarının aritmetik ortalamasının karşılaştırılması ise Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Kısa Süreli Bellek Hatalarının 4 Farklı Test Gününde Karşılaştırılması (*p=0,032)

Şekil 4.1’de görüldüğü gibi kısa süreli bellek hataları gruplar arası karşılaştırıldığında 12. günde Mozart odasındaki sıçanların kısa süreli bellek hatası, beyaz gürültü odasındaki sıçanlarınkinden anlamlı ölçüde daha fazladır ($p=0,032$; Mann-Whitney U testi). 14, 17 ve 21. günlerde alınan kısa süreli bellek hatası ölçümlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Sırayla $p=0,061$, $p=0,200$, $p=0,078$; Mann-Whitney U testi). Beyaz gürültü odasındaki sıçanların 4 test günündeki kısa süreli bellek hataları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,935$; Kruskal-Wallis testi). Benzer şekilde Mozart odasındaki sıçanların 4 test günündeki kısa süreli bellek hataları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,840$; Kruskal-Wallis testi).



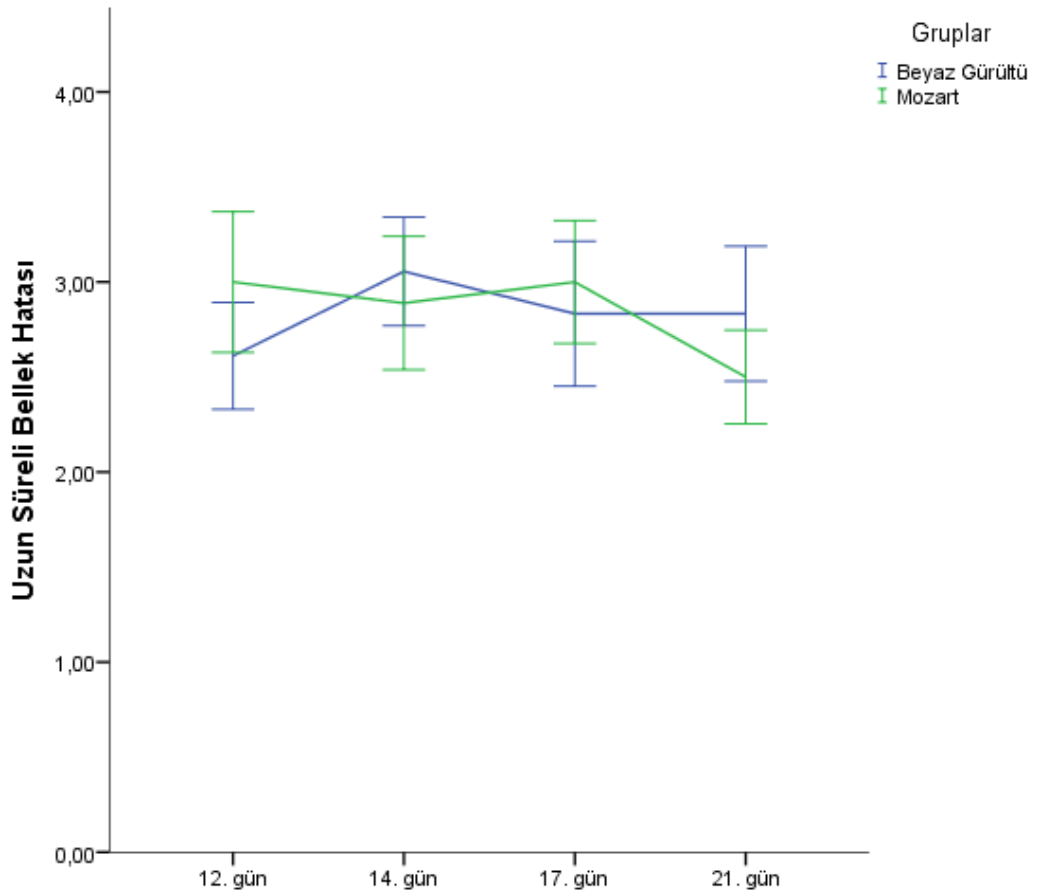
Şekil 4.2: Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Ortalama Kısa Süreli Bellek Hatalarının Karşılaştırılması (* $p=0,023$)

Şekil 4.2’de görüldüğü gibi dört test günündeki kısa süreli bellek hatalarının aritmetik ortalaması gruplar arası karşılaştırıldığında Mozart odasındaki sıçanların ortalama kısa süreli bellek hatası, beyaz gürültü

odasındaki sıçanlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0,023$; Mann-Whitney U testi).

4.1.2 Uzun Süreli Bellek Hatası

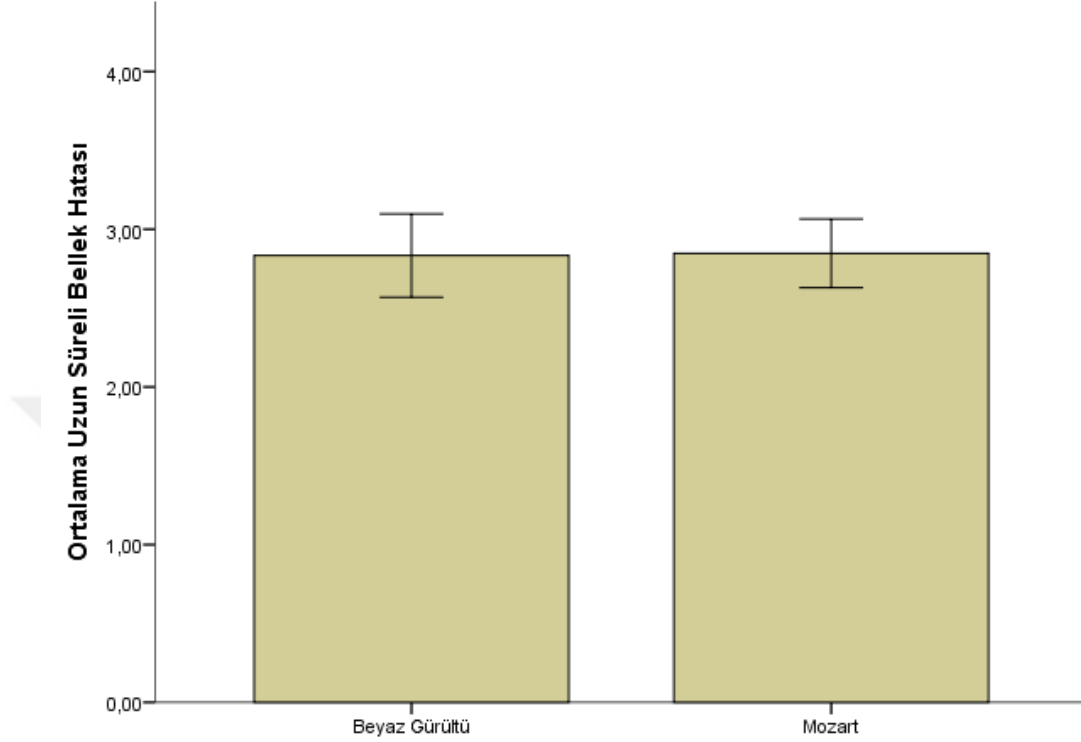
Beyaz gürültü ve Mozart odasındaki sıçanların 12, 14, 17 ve 21. günlerde uzun süreli bellek hatalarının karşılaştırılması Şekil 4.3'te, bu dört gündeki uzun süreli bellek hatalarının aritmetik ortalamasının karşılaştırılması ise Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Uzun Süreli Bellek Hatalarının 4 Farklı Test Gününde Karşılaştırılması

Şekil 4.3'te görüldüğü gibi 12, 14, 17 ve 21. günlerde uzun süreli bellek hataları karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Sırayla $p=0,440$, $p=0,582$, $p=0,741$, $p=0,295$; Mann-Whitney U testi). Beyaz gürültü odasındaki sıçanların 4 test günündeki uzun süreli bellek hataları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,791$; Kruskal-Wallis testi). Benzer şekilde Mozart

odasındaki sıçanların 4 test günündeki uzun süreli bellek hataları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,625$; Kruskal-Wallis testi).

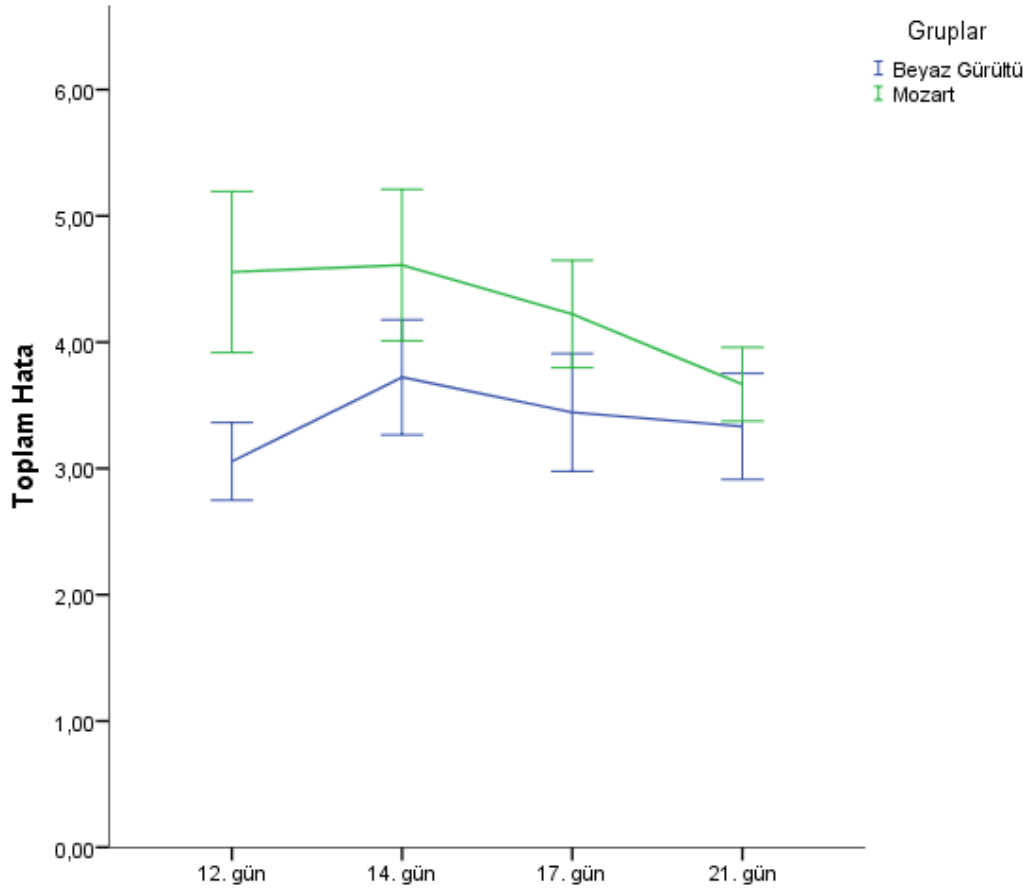


Şekil 4.4: Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Ortalama Uzun Süreli Bellek Hatalarının Karşılaştırılması

Şekil 4.4'te görüldüğü gibi dört test günündeki uzun süreli bellek hatalarının aritmetik ortalaması gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p=0,968$; Mann-Whitney U testi).

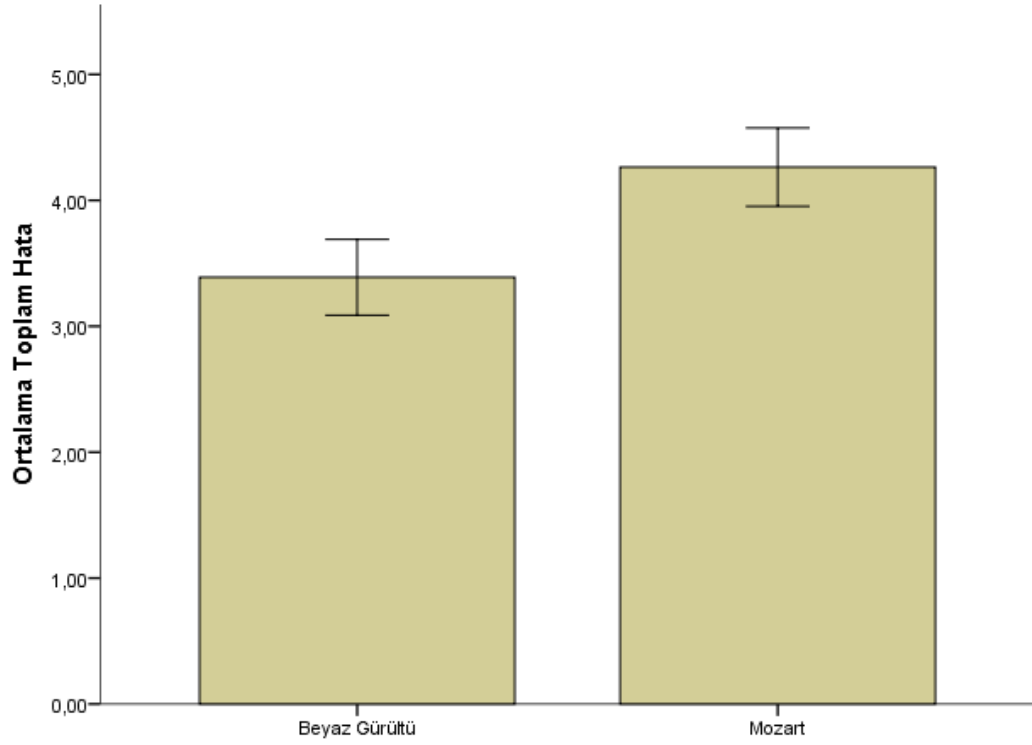
4.1.3 Toplam Hata

Beyaz gürültü ve Mozart odasındaki sıçanların 12, 14, 17 ve 21. günlerdeki toplam hatalarının karşılaştırılması Şekil 4.5'te, bu dört gündeki toplam hatalarının aritmetik ortalamasının karşılaştırılması ise Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.5: Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Toplam Hatalarının 4 Farklı Test Gününde Karşılaştırılması

Şekil 4.5'te görüldüğü gibi 12, 14, 17 ve 21. günlerde toplam hataları karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Sırayla $p=0,107$, $p=0,247$, $p=0,226$, $p=0,443$; Mann-Whitney U testi). Beyaz gürültü odasındaki sıçanların 4 test günündeki toplam hataları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,830$; Kruskal-Wallis testi). Benzer şekilde Mozart odasındaki sıçanların 4 test günündeki toplam hataları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,662$; Kruskal-Wallis testi).

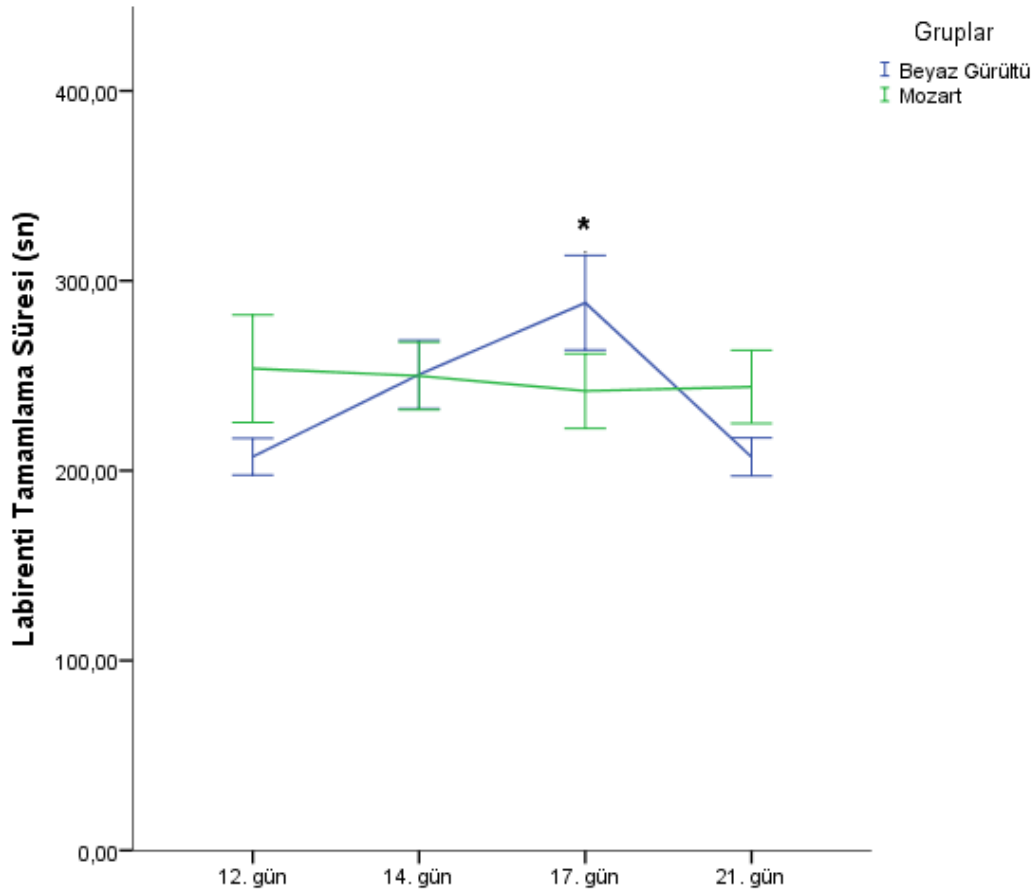


Şekil 4.6: Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Ortalama Toplam Hatalarının Karşılaştırılması

Şekil 4.6’da görüldüğü gibi dört test günündeki toplam hatalarının aritmetik ortalaması gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p=0,124$; Mann-Whitney U testi).

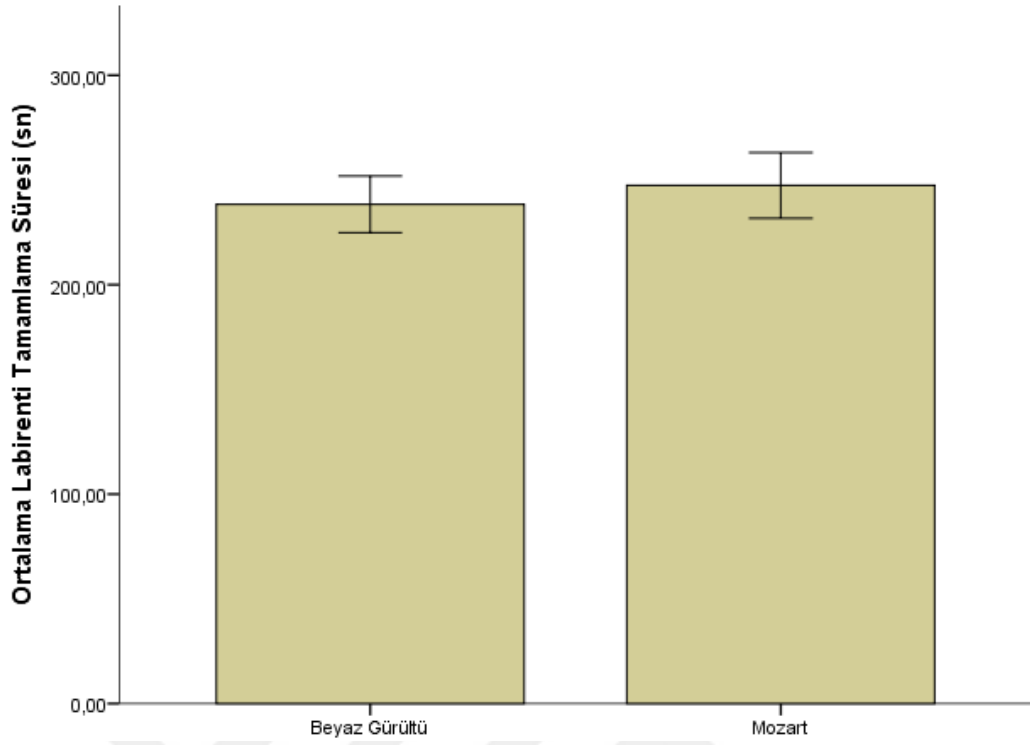
4.1.4 Labirenti Tamamlama Süresi

Beyaz gürültü ve Mozart odasındaki sıçanların 12, 14, 17 ve 21. günlerde labirenti tamamlama sürelerinin karşılaştırılması Şekil 4.7’de, bu dört gündeki labirenti tamamlama sürelerinin aritmetik ortalamasının karşılaştırılması ise Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7: Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Labirenti Tamamlama Süresinin (Sn) 4 Farklı Test Gününde Karşılaştırılması

Şekil 4.7’de görüldüğü gibi 12, 14, 17 ve 21. günlerde labirenti tamamlama süreleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Sırayla $p=0,351$, $p=0,977$, $p=0,137$, $p=0,154$; Mann-Whitney U testi). Beyaz gürültü odasındaki sıçanların 4 test günündeki labirenti tamamlama süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,016$; Kruskal-Wallis testi). Bu farklılığın hangi günler arasında olduğunu anlamak için yapılan post hoc Mann-Whitney U testinde beyaz gürültü grubunun 17. günde labirenti tamamlama süresinin 12. ve 21. günlerden anlamlı ölçüde daha uzun olduğu görülmüştür (Sırayla $p=0,016$, $p=0,008$; Mann-Whitney U testi). Mozart odasındaki sıçanların 4 test günündeki labirenti tamamlama süreleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,942$; Kruskal-Wallis testi).

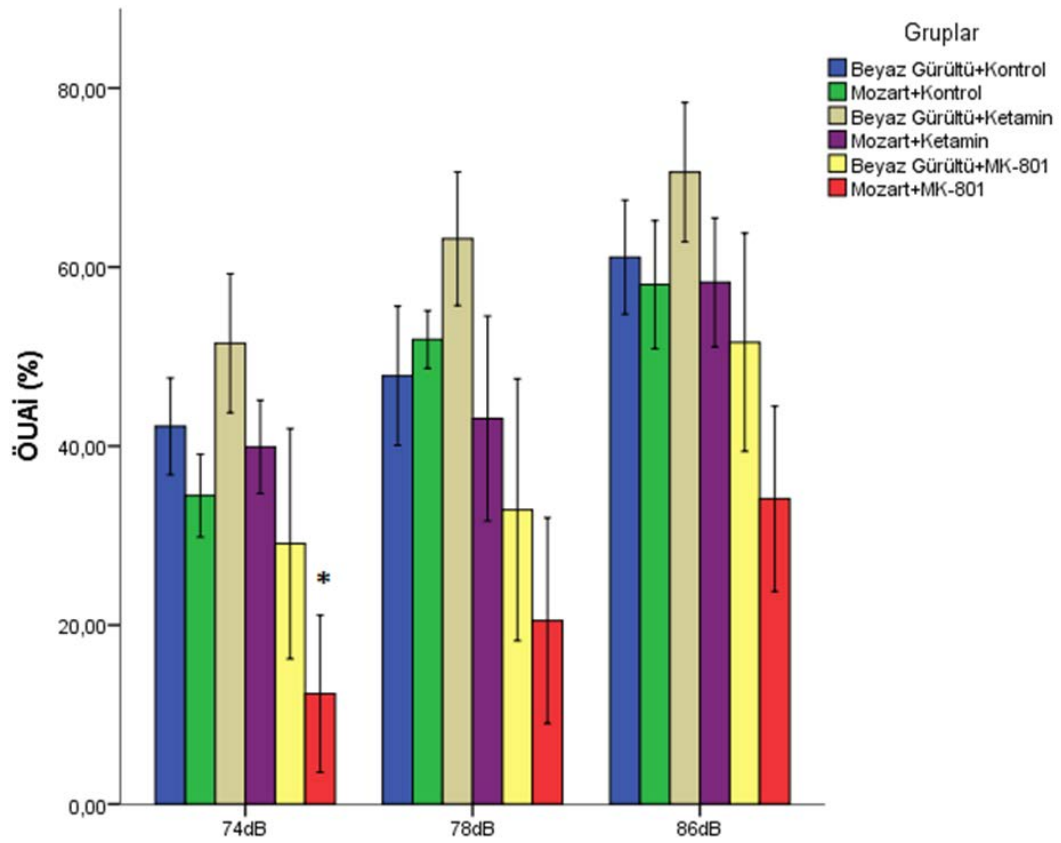


Şekil 4.8: Beyaz Gürültü ve Mozart Gruplarının Ortalama Labirenti Tamamlama Süresinin (Sn) Karşılaştırılması

Şekil 4.8’de görüldüğü gibi dört test günündeki labirenti tamamlama sürelerinin aritmetik ortalaması gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p=0,812$; Mann-Whitney U testi).

4.2 ÖUAİ TESTİ SONUÇLARI

Beyaz Gürültü+Kontrol, Mozart+Kontrol, Beyaz Gürültü+Ketamin, Mozart+Ketamin, Beyaz Gürültü+MK-801 ve Mozart+MK-801 gruplarının 74, 78 ve 86 dB ön uyarın şiddetinde ÖUAİ % değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4.9’da gösterilmiştir.



Şekil 4.9: Grupların 74, 78 ve 86 dB Ön Uyarılarında %ÖUAİ Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 4.9'da görüldüğü gibi 74, 78 ve 86 dB ön uyarın büyüklüklerindeki ÖUAİ (%) değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında 74 dB'de anlamlılık saptanmıştır ($p=0,033$; ANOVA). Bu anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu görmek için yapılan post hoc LSD testinde Mozart+MK-801 grubunun ÖUAİ % değeri Beyaz Gürültü+Kontrol ($p=0,013$), Beyaz Gürültü+Ketamin ($p=0,002$) ve Mozart+Ketamin ($p=0,020$) gruplarından daha düşük çıkmıştır.

78 dB ön uyarısına yapılan ANOVA testinde gruplar arası anlamlı bir fark çıkmazken ($p=0,078$), post hoc LSD testinde şu gruplar arasında anlamlı farklar elde edilmiştir: Beyaz Gürültü+MK-801 grubunun ÖUAİ değeri Beyaz Gürültü+Ketamin grubununkinden daha düşük çıkmıştır ($p=0,041$). Mozart+MK-801 grubunun ÖUAİ değeri hem Mozart+Kontrol grubununkinden ($p=0,035$), hem de Beyaz Gürültü+Ketamin grubununkinden ($p=0,005$) daha düşük çıkmıştır.

86 dB ön uyarana yapılan ANOVA testinde gruplar arası anlamlı bir fark çıkmazken ($p=0,116$), post hoc LSD testinde şu gruplar arasında anlamlı farklar elde edilmiştir: Mozart+MK-801 grubunun ÖUAİ değeri Beyaz Gürültü+Kontrol grubununkinden ($p=0,037$) ve Beyaz Gürültü+Ketamin grubununkinden ($p=0,006$) daha düşük çıkmıştır.



TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Mozart etkisi sadece bilim insanlarının değil, toplumun da ilgisini çekmiştir (4). Bu durum anne karnındaki çocuğa klasik müzik dinletmenin zekayı artıracığına inanılmasına ve müzik şirketlerinin buna yönelik satışlar yapmasına yol açmıştır (4). Fakat literatüre baktığımızda Mozart etkisinin insanlarda gözlenemediği bazı çalışmalar bulunmaktadır (4,136). Bu konuda Rauscher ve ark. Mozart etkisinin gözlenebilmesi için bir açıklamada bulunmuştur; seçilen müzik, Mozart'ın K.448 numaralı sonatı ile sınırlı olmamakla birlikte, stil ya da periyoduna bakılmaksızın kompleks yapıda olmalıdır (137). Ayrıca kullanılan test uzamsal öğrenme ve belleği ölçmelidir (137).

Biz de çalışmamızda literatüre uygun şekilde müzik olarak Mozart'ın K.448 numaralı sonatını kullandık. Test için ise uzamsal öğrenme ve bellek ölçümünde sık kullanılan 8 kollu ışınsal labirenti tercih ettik (5).

Labirentin 12. gününde alınan test ölçümlerinde, Mozart'ın K.448 numaralı sonatını dinleyen sıçanların kısa süreli bellek hatasının beyaz gürültü dinleyen sıçanlarınkinden anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. 14., 17. ve 21. günlerde alınan test ölçümlerinde ise kısa süreli bellek hatası açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca dört ayrı test günündeki kısa süreli bellek hatalarının ortalaması alındığında yine Mozart dinleyen sıçanların beyaz gürültü dinleyen sıçanlardan anlamlı olarak daha fazla kısa süreli bellek hatası yaptığını gördük. Dört ayrı test günü verileri ve bu verilerin ortalaması alındığında elde edilen sonuçlarda, beyaz gürültü dinleyen sıçanlar ile Mozart dinleyen sıçanlar arasında uzun süreli bellek hatası, toplam hata ve labirenti tamamlama süresi açısından anlamlı bir

fark çıkmamıştır. Bu sonuçlar, 14 günlük sıçanların 42 gün boyunca 19:00-07:00 saatleri arasında ortalama 65-75 dB şiddetinde Mozart'ın K.448 numaralı sonatına maruz bırakılmasının, uzun süreli belleklerini etkilemezken kısa süreli belleklerinde bozulmaya neden olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde Rauscher'in açıklamasına uygun tasarlanmasına rağmen Mozart etkisinin gözlenemediği bir takım insan çalışmaları mevcut iken (138,139) hayvan çalışmasına rastlamadık. Bu insan çalışmalarında Mozart etkisinin gözlenemeyişine dair yapılan açıklamalardan biri yayın yanlılığı (publication bias) adı verilen olgudur (4,140). Yayın yanlılığı, yayınlanmış çalışmaların olumlu sonuç verme olasılığının, yayınlanmayan çalışmalara göre daha yüksek olmasıdır (141). Bir diğer deyişle, aslında Mozart etkisinin gözlenmediği farklı çalışmalar olabilir. Fakat sonuçlar, Mozart etkisinin görüldüğü yayınlarla örtüşmediği için araştırmacı ya da yayıncı tarafından yayınlanması tercih edilmeyebilmektedir. Bu da bizi Mozart etkisinin genel geçerliliği konusunda yanılgıya düşürebilir. Bir başka açıklama ise çalışmaların farklı laboratuvarlarda yapılmasının, sonuçları etkileyebilir olmasıdır (4,140). Örneğin Mozart etkisini gösteren çalışmalar yapan Frances Rauscher ve Bruce Rideout adlı araştırmacıların laboratuvarlarında, çalışmaya alınan insanlara Mozart'ı dinlerken daha dikkatli olmaları talimatı verilmiştir (4,140). Bu talimat üzerine Mozart dinlerken müziğe odaklanan insanlarda, dikkatin uyarılmaya neden olarak uzamsal öğrenme ve bellek testinin diğer laboratuvarlarda alınan sonuçlardan daha iyi çıkması beklenebilir (4).

Deneklere talimat verilmesi, bizim gibi hayvan çalışması yapılan laboratuvarlar için geçerli olmasa da, daha farklı koşullar çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir. Örneğin 'litter etkisi' aynı anneden doğan yavruların aynı deney grubunda, farklı anneden doğan yavruların farklı deney grubunda olması; dolayısıyla benzer genetik özelliklere sahip yavruların deney gruplarına randomize dağılamamasının çalışma sonuçlarını etkilemesidir (72). Fakat literatürde fare ve sıçanların perinatal dönemden itibaren müziğe maruz bırakıldığı ve Mozart etkisinin gözlemlendiği çalışmalar (71,77-79) mevcuttur. Bizim çalışmamızda da PND14'ten itibaren müziğe maruz bırakılan sıçanlar PND21'e kadar annelerini emdikleri için,

kardeş sıçanlar aynı odalara / gruplara konmak zorundaydı. Fakat annelerin inbred olması ve aynı koşullarda yetişmesi litter etkisini en aza indirmemizi sağlamıştır.

Wistar, Sprague Dawley, Long Evans ve Wistar-Sprague Dawley çaprazlaması ile oluşan melez sıçanların ışınal labirent ölçümlerinin alındığı bir çalışmada, türler arasında anlamlı farklar bulunmuştur (142). Sprague Dawley türü sıçanlar tüm ölçümlerde en kötü performansı gösterirken, Wistar'lar diğer türlerden anlamlı ölçüde daha az kısa süreli bellek hatası yapmıştır (142). Wistar-Sprague Dawley çaprazlaması ile oluşan melez sıçanlar ise Wistar'lara ve Long Evans'lara kıyasla anlamlı olarak daha az uzun süreli bellek hatası yapmış ve labirenti daha kısa sürede tamamlamıştır (142). Diğer yandan, literatürde Wistar (79), Sprague Dawley (78), Long Evans (71) ve hatta fareler (77) üzerinde Mozart etkisinin gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur. O yüzden çalışmamızın, Wistar türü dışındaki diğer laboratuvar hayvanları ile de tekrarlanması, farklı sonuçlar verebilir.

Kompleks bir uyaran olan müziğin etkisini açıklayabilmek için müziğin spesifik elementlerini inceleyen bir çalışmada melodisiz işitsel ritm, ritmsiz melodi, görsel ritm (bilgisayar ekranında şekli ve pozisyonu ritmik olarak değişen bir kare), melodisiz-ritmsiz sürekli bir ton ve sessizlik olmak üzere 5 farklı koşul oluşturularak uzamsal öğrenme test performansı ölçülmüştür (143). Bu koşullardan sadece melodisiz işitsel ritm ve görsel ritmin uzamsal öğrenme performansını artırdığı görülmüştür (143). Ayrıca PET görüntülemeye ritme seçici dikkat gösterilirken ve uzamsal öğrenme testi yapılırken serebellumda aktivasyon artışı olduğu görülmüştür (143). Bu yüzden Mozart etkisinin ritme bağlı olabileceği düşünülmüştür (143). Trion modelinden bağımsız olan ritm teorisi, neden bazı müziklerin uzamsal öğrenme test performansını artırırken bazılarının artırmadığını tam olarak açıklayamamaktadır (4).

Ritm üzerine yapılan bir başka çalışmada ise bir sıçan grubuna Mozart'ın K.448 numaralı sonatı dinletilirken diğer sıçan grubuna retrograd Mozart olarak adlandırılan, Mozart'ın K.448 numaralı sonatının ses kaydının tersten çalınan hali dinletilmiştir (83). Orijinal sonatı dinleyen sıçanlarda BDNF miktarında ve nörogenezde artış, ayrıca Morris su tankı testinde iyi

performans gözlenirken, retrograd Mozart grubu ve kontrol grubunda bu bulgular gözlenmemiştir (83). Bu da Mozart etkisinin melodi ya da perdeye değil, ritme bağlı olabileceğini göstermiştir (83).

Steele, Mozart'ın K.448 numaralı sonatındaki notaların frekanslarını incelemiş ve bu frekansları sıçanların odyogramları ile karşılaştırdığında aslında sıçanların bu sonattaki notaların sadece %31'ini duyabildikleri sonucuna varmıştır (72). Rauscher ise, Steele'in bu odyogram çalışmasındaki eşik değerini, ayrıca sonatta belirttiği nota sayısı ve frekanslarının hatalı olduğunu; dolayısıyla sıçanların, sonatın iddia edilenden daha büyük kısmını algılayabildiğini –sayısal değer belirtmeden– öne sürmüştü ve Mozart etkisinde Steele'in ele almadığı başka müzikal faktörlerin de etkili olabileceğini belirtmiştir (144). Daha sonraki bir açıklamasında ise sıçanlar için farklı bir odyogram kullanarak, sonattaki notaların %57'sini duyabildiklerini iddia etmiştir (145). Bunun üzerine Steel, sıçanlar notaların %31'ini değil de %57'sini duysa bile, yine de duydukları şeyin, Mozart'ın bestelediği sonattan çok daha farklı bir şey olacağını belirtmiştir (146). Bir başka araştırmacı ise sıçanlarda Mozart etkisinin gözlenmesi için insanların duyduğu tüm notaları duymalarına gerek olmadığını, çünkü Mozart etkisinin notalara değil ritme bağlı olduğunu söylemiştir (83). Bunun altında yatan mekanizmayı K.448 numaralı sonattaki her 20-30 sn'de bir tekrarlayıcı düzenli ritmin, benzer fizyolojik döngüsü olan beyinde güçlü bir cevabı tetikleyebilmesi olarak belirtmiştir (83). Aynı araştırmacı Mozart'ın K.448 numaralı sonatının insan ve sıçanlardaki benzer etkisinin, evrimsel olarak aynı dış evrenden elde edilen benzer fizyolojik ritimlere bağlı olabileceğini düşünmüştür (83).

Diğer bir çalışmada Mozart etkisine yol açan müziklerin ortak özelliklerinin yüksek derecede uzun süreli periyodisite olduğu ve bu müziklerin beyinde yankılanarak uzamsal öğrenme performansını arttırdığı iddia edilmiştir (147).

Çalışmamızda aynı müzik eserini kullanmamıza rağmen Mozart etkisini gözlemlemeyişimizin nedenlerini ararken, Mozart dinleyen sıçanların strese girmiş olma ihtimalini ve bu yüzden öğrenmelerinin olumsuz etkilenebileceğini göz önüne almamız gerekiyor (148). Gözlemlerimize göre Mozart dinleyen sıçanlar, araştırmacıların en ufak hareketlerinde bile

ürkebiliyorken, beyaz gürültü dinleyenler genel olarak daha sakindi. İlk başta müziğe dair strese sokan olası faktörlerden, maruziyet süresinin günde 12 saat olması göze çarpsa da, literatürde 14-28-42 gün (96), 30 gün (79), 42 gün (73), 55 gün (149), 81 gün (71) ve 97 gün (75) boyunca 12 saatlik maruziyete dair farklı çalışmaların olması bu ihtimali zayıflatmaktadır. Bir başka faktör olarak beyaz gürültünün dB değeri sabitken (65 dB), Mozart'ın K.448 numaralı sonatının dB değerinin eser boyunca değişken olması (65-75 dB) ele alınabilir. Mozart etkisinin gözlemlendiği farklı çalışmalarda dB değeri olarak 65 dB (74,78,95), 70 dB (73,96), 65-70 dB (71) ve 65-75 dB (75,79,149) aralıkları kullanılmıştır. Bir çalışmada ise 45-60 dB (81) aralığı kullanılmış ve yine Mozart etkisi görülmüştür.

Sıçanlar annelerinden ayrılarak erken dönem stres modeli oluşturulan bir çalışmada müziğin etkisi incelenmiştir (149). Beyaz gürültünün 65 dB, Mozart sonatının ise 65-75 dB olarak ayarlandığı bu çalışmada müzik grubunda anksiyete ve depresyonun kontrol grubuna göre daha az olduğu gözlenmiştir (149). Bu bulgular her ne kadar kullandığımız dB değerlerinin sıçanlarda stresi önleme açısından uygun olduğunu gösterse de, sıçanların her gün günde 12 saat boyunca değişken dB değerlerinde müziğe maruz kalması fizyolojik bir koşul olmadığı için kronik bir strese yol açmış olabilir. Çalışmamızın 45-60 dB gibi daha düşük dB aralıklarında (81) ve açık alan ya da yükseltilmiş artı labirent testi gibi stres ölçen testler eklenerek tekrar edilmesi, sonuçlarımıza daha net bir açıklama getirmeye yardımcı olabilir.

Nörofizyolojik çalışmalar Mozart'ın K.448 numaralı sonatına maruziyetin kortikal aktivitede ve uzamsal öğrenme ve bellek performansında artışa neden olduğunu EEG (150) ve fMRI (151) yöntemleriyle göstermiştir. PET ve fMRI kullanılarak yapılan başka çalışmalarda müziği algılama esnasında süperior temporal girusta bulunan primer işitsel korteksin yanında, prefrontal korteksin ve parietal lobda bulunan prekuneusun da aktive olduğu gözlenmiştir (152-154). Bunların yanında ritm ve perde ayırımında sol hemisfer baskınken, tını ve melodi ayırımında temel olarak sağ hemisferin rol oynadığı görülmüştür (152-154). Başka bir çalışmada, denekler uzamsal öğrenmeyle ilgili bir testi çözerken gerçekleştirilen PET taramasında aktive olan beyin alanlarının, müzik dinlerken aktive olan

alanlarla (prefrontal, temporal, prekuneus bölgeleri) örtüştüğü gözlenmiştir (155). Müzik dinlemenin, uzamsal öğrenme sırasında beyinde aktive olan aynı bölgeleri uyarması, Mozart etkisine bir açıklama getirebilir (67). Bu veriler ışığında, çalışmamızda Mozart etkisini gözleyemeyişimizin nedenini ararken, beyin dokusunda yapılacak ileri analizler konunun açıklanmasına yardımcı olabilir. Çalışmamızın ileriki aşamalarında Mozart dinleyen sıçanların beyin dokusunda öğrenmede rol oynayan NMDA reseptörü tayinlerini yapabilirsek müzik ve öğrenme üzerine elimizde başka bir somut kanıtımız olabilir. Yine hipokampus bölgesinde yapılacak volümetri ölçümü ise, hipokampuslarında küçülme saptandığı takdirde sıçanların strese girdiklerine dair önemli bir bulgu sağlayabilecektir.

Son olarak 12, 14, 17 ve 21. günlerde uygulanan testlerden elde edilen veriler grupların kendi içinde karşılaştırıldığında, kısa süreli bellek hatası, uzun süreli bellek hatası ya da toplam hata açısından hem beyaz gürültü dinleyen gruplarda, hem de Mozart dinleyen gruplarda test günleri arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Fakat bu dört gündeki labirenti tamamlama süreleri karşılaştırıldığında Mozart dinleyen sıçanlarda anlamlı bir fark çıkmazken beyaz gürültü dinleyen sıçanlarda anlamlılık saptanmıştır. Bu anlamlılığın hangi günler arasında olduğunu görmek için yapılan analizde 17. gündeki labirenti tamamlama süresinin 12. ve 21. günlerdeki labirenti tamamlama sürelerinden anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bulunmuştur. Günler arasındaki diğer karşılaştırmalarda 17. gün ile diğer günler arasında anlamlı bir fark çıkmadığı için bu sonucu tesadüfi olarak yorumlayabiliriz. Test günleri arasında gittikçe uzayan boş günlerin olması, sıçanların labirentteki yemlerin yerini hatırlamasını zorlaştıracaklarını düşünmemize rağmen genel olarak günler arasında anlamlı bir fark çıkmaması, her bir test gününün tıpkı öğrenme evresindeki gibi öğrenmeyi pekiştiriyor olmasıyla açıklanabilir. Çünkü her bir test gününde sıçan yemi bulduğunda, aslında o yemin o kolda olduğunu unuttuysa öğrenmeye, hatırlıyorsa da belleğini güçlendirmeye devam etmektedir. Test günleri performansları arasında, unutmaya bağlı anlamlı bir azalmanın gözlenmesi için, iki test arasında geçen boş gün sayısı artırılabilir.

Literatüre bakıldığında Mozart etkisinin, sınırlı koşullarda ortaya çıkan bilimsel bir olgu olarak kabul edildiğini görüyoruz (140). Bu etkinin

gözlenmesi için laboratuvar şartlarının ve deney düzeneğinin iyi oluşturulması gerektiği vurgulanmaktadır (4).

Labirent testi sonrası alınan ÖUAİ ölçümlerinde 74 dB ön uyaran değerinde Mozart+MK-801 grubunun ÖUAİ değeri Beyaz Gürültü+Kontrol, Beyaz Gürültü+Ketamin ve Mozart+Ketamin gruplarının ÖUAİ değerlerinden anlamlı ölçüde daha az çıkmıştır.

78 dB şiddetindeki ön uyaran için yapılan analizde Beyaz Gürültü+MK-801 grubunun ÖUAİ değeri Beyaz Gürültü+Ketamin grubununkinden anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca Mozart+MK-801 grubunun ÖUAİ değerinin hem Mozart+Kontrol grubununkinden, hem de Beyaz Gürültü+Ketamin grubununkinden anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. 86 dB ön uyaran değeri için yapılan analizde ise Mozart+MK-801 grubunun ÖUAİ değeri Beyaz Gürültü+Kontrol grubununkinden ve Beyaz Gürültü+Ketamin grubununkinden daha düşük saptanmıştır. Fakat 78 dB ve 86 dB ön uyaranlarının gruplar arası analizinde anlamlılık çıkmamıştır.

Çalışmamızın ÖUAİ ölçüm aşamasını tasarlarken ketamin ve MK-801 uygulanan grupların, ilaç uygulanmayan gruplara göre anlamlı olarak ÖUAİ'yi bozmasını bekliyorduk. Bununla birlikte ÖUAİ ölçümünde asıl odak noktamız Beyaz Gürültü+Kontrol grubu ile Mozart+Kontrol grubunun, Beyaz Gürültü+Ketamin grubu ile Mozart+Ketamin grubunun ve Beyaz Gürültü+MK-801 grubu ile Mozart+MK-801 grubunun kıyaslanması idi; bu ikili gruplar arasında fark çıkması halinde müzik maruziyetinin NMDA reseptör sayısına etkisi hakkında fikir yürütebilecektik.

Elde ettiğimiz sonuçlar, Mozart dinleyen sıçanlara MK-801'in 0,1 mg/kg enjeksiyonunun, hem ilaç uygulanmayan beyaz gürültü grubuna göre, hem de ketaminin 3 mg/kg uygulandığı Mozart ve beyaz gürültü gruplarına göre ÖUAİ'yi bozduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ketaminin ilaç uygulanmayan gruplara göre ÖUAİ bozucu etkisi gözlenememiştir. Ayrıca asıl odaklandığımız ikili gruplar arasında da hiçbir ön uyaran şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Kullandığımız ajanların farmakolojik etkilerine baktığımızda ketamin (156) ve MK-801'in (157) disosiyatif anestezik olduğunu ve bilişsel fonksiyonlarda

geçici bozukluk yaptıklarını söyleyebiliriz (130,158). Ayrıca halüsinasyon (128,159), bağımlılık (128,160) ve kötüye kullanıma (128,161) sebep olabilirler. MK-801'in NMDA reseptörü üzerine antagonist özelliği daha güçlü olduğu (158,162) ve ketaminin yarılanma ömrü daha kısa (163-165) olduğu için, güvenilir bir anestezi ajanı olarak klinikte MK-801 yerine ketamin tercih edilir (162). MK-801 ise daha çok hayvan araştırmalarında kullanılmaktadır (162).

Ketamin en güçlü afiniteyi NMDA reseptörlerine göstermekle birlikte bunun dışında birçok reseptör ve nörotransmitteri de etkiler; opioid reseptörlerini inhibe (166) ya da aktive (128) edebilir, GABA reseptörünü aktive eder (166), muskarinik ve nikotinik ACh reseptörlerini inhibe eder (166), D2 (166,167) ve 5-HT₂ (167) reseptörünü aktive eder, serotonin ve noradrenalin geri alımını azaltır (166), dopamin salınımını artırır (128), dopamin ve GABA gerilimini artırır (166), NO sentezini artırır (166). Ketamin, bu kadar fazla reseptör ve nörotransmitter üzerine etkili olmasından ötürü 'farmakologların kabusu' olarak ünlenmiştir (166).

MK-801 ise temel olarak NMDA reseptörlerini inhibe etmekle birlikte nikotinik ACh reseptörlerini inhibe ettiği (168-170), serotonin ve noradrenalinin salınımını artırıp geri alımını azalttığı (171), ekstraselüler dopamin miktarını striatuma azaltırken (172-174) hipokampusta artırdığı (172) belirtilmiştir. Bunun yanında MK-801'in güçlü bir dopaminerjik etkisi olmadığını söyleyen bir çalışma da mevcuttur (175).

Birçok farklı reseptörle etkileşen NMDA antagonistlerinin ÖUAİ bozucu etkilerinin çalışmamızda gözlenmeyişinin altında yatan sebep, bu kompleks farmakolojik özellikleri olabilir (7). Ketamin ve MK-801 hakkında yapılan moleküler çalışmalar arttıkça hangi yollarla hangi reseptörlere ne ölçüde etki ettiği daha ayrıntılı olarak saptanabilecektir. Bu da kurulan hipotezlerin daha sağlam veriler üzerine inşa edilmesini sağlayacak ve çalışmaların kalitesini artıracaktır.

Literatürde ketaminin farklı subanestezi dozlarının ÖUAİ'ye etkisini araştırdığımızda, 10 mg/kg dozunda ön uyaran aracılı kolaylaştırmaya (prepulse facilitation) neden olabildiğini görürüz (176,177). Ön uyaran aracılı kolaylaştırma, ön uyarının uyarana karşı gösterilen irkilme cevabını

azaltmaması, tam tersine artırması demektir (176). Bu cevap, sadece uyaran verildiğinde oluşan irkilme cevabından daha fazladır (178). Ön uyaran aracılı kolaylaştırmanın mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır (178). Ayrıca ön uyaran aracılı inhibisyon ile ön uyaran aracılı kolaylaştırmanın bir sürekliliğin iki ayrı parçası olarak mı yoksa birbirinden tamamen farklı ve bağımsız iki süreç olarak mı değerlendirilebileceği konusu henüz net değildir (178).

Çalışmamızda ön uyaran aracılı kolaylaştırmadan kaçınmak için, literatürde ketaminin ÖUAİ'yi bozduğu belirtilen, 10 mg/kg'dan daha düşük bir değer olan 3 mg/kg ketamin dozunu kullandık (179-181). ÖUAİ, 30-500 ms 'ön uyarının başlangıcından uyarının başlangıcına kadar geçen süre (İnterstimulus İnterval; ISI)' değerlerinde gözlenebilmektedir (108) ve 3 mg/kg ketamin dozunun ÖUAİ'yi bozduğunu belirten bazı çalışmalarda (179,181) kullanılan ISI değeri, bizim de çalışmamızda kullandığımız 120 ms'dir. Farklı ISI'ların ÖUAİ'ye etkisini inceleyen bir çalışmada, ISI 25 ms iken 3 mg/kg ketamin uygulamasının ÖUAİ'yi bozduğu, 40 ms değerinde ise bozmadığı saptanmıştır (182). ISI'nın 120 ms olarak ayarlandığı bir diğer çalışmada ise 1 ve 3 mg/kg ketamin dozunda ÖUAİ'nin bozulmadığı, fakat 5,6 mg/kg dozunda bozulduğu gösterilmiştir (176). Bu veriler bize uygulanan ajanın dozu ve seçilen ISI değerinin ÖUAİ sonuçlarını etkileyebildiğini göstermektedir (7). İleriki çalışmalarda ketaminin ön uyaran kolaylaştırması mekanizmasından kaçınarak, ÖUAİ bozucu etkisini gözlemek için, 3-10 mg/kg arasındaki farklı dozlarla ve 30-500 ms arasındaki farklı ISI değerlerinde ölçüm alınmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

MK-801 uygulanan grupların ÖUAİ ölçümlerine baktığımızda, Mozart+MK-801 grubunun ketamin uygulanan gruplara ve Beyaz Gürültü+Kontrol grubuna kıyasla ÖUAİ'yi bozduğunu gördük. Fakat Mozart+Kontrol grubuyla arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yine benzer şekilde Beyaz Gürültü+MK-801 grubu ile Beyaz Gürültü+Kontrol grubu arasında da ÖUAİ ölçümleri açısından anlamlı bir fark çıkmamıştır.

MK-801'in ketamin uygulanan gruplara kıyasla ÖUAİ'yi anlamlı derecede bozmasını, MK-801'in NMDA reseptörü üzerine antagonist özelliğinin daha güçlü olmasıyla açıklayabiliriz (158,162). Mozart+MK-801 grubu ile Beyaz

Gürültü+Kontrol grubu arasında anlamlılığın çıkmasını MK-801'in ÖUAİ bozucu özelliğiyle açıklayabiliriz (7). MK-801 uygulanan grupların kendi müzik koşullarındaki ilaç uygulanmayan gruplarla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın çıkmamasının nedenlerini incelemek için MK-801'in kullanıldığı doz ve ISI değerlerine, ayrıca uygulandığı ölçüm gruplarına baktığımızda şu veriler karşımıza çıkmaktadır; bizim kullandığımız 0,1 mg/kg dozunda MK-801 uygulamasının 25 ms (182), 40 ms (182), 100 ms (182), 120 ms (124), 140 ms (125) ve 180 ms (182) ISI değerlerinde ÖUAİ bozucu etki yaptığını gösteren çalışmalar mevcut iken bu dozda herhangi bir ISI değerinde ön uyaran aracılı kolaylaştırma yaptığına dair bir çalışmaya rastlamadık. Fakat 0,15 mg/kg dozu ile yapılan bir çalışmada 50, 80, 140 ISI değerlerinde ÖUAİ bozucu etki gösterirken, 30 ISI değerinde ön uyaran aracılı kolaylaştırma yaptığı saptanmıştır (183). 0,05, 0,2 ve 0,5 mg/kg MK-801 dozlarının 30 ve 130 ISI değerlerinde alınan ÖUAİ ölçümlerinde sadece 0,05 mg/kg dozunun 30 ISI değerinde ön uyaran aracılı kolaylaştırmaya yol açtığı görülürken 0,2 ve 0,5 mg/kg dozlarının 130 ISI değerinde ÖUAİ'yi bozduğu saptanmıştır (184). Bu verilerle karşılaştırıldığında, bizim kullandığımız doz ve ISI değerinin ön uyaran aracılı kolaylaştırma gerçekleşmemesi için uygun değerler olduğunu söyleyebiliriz.

MK-801'in ÖUAİ bozucu etkisi üzerine yapılan diğer araştırmalara baktığımızda, sıçanların bazal ÖUAİ ölçüm sonuçlarına göre düşük ve yüksek inhibisyonlu iki gruba ayrıldığı bir çalışmada bu gruplara bizim kullandığımız 0,1 mg/kg dozunda MK-801 uygulanarak, yine bizim kullandığımız ISI değerinde (120 ms) ÖUAİ ölçülmüştür (185). Ölçüm sonucunda MK-801'in her iki inhibisyon grubunda da anlamlı ölçüde ÖUAİ'de bozulma yaptığı görülmüştür (185). Düşük ve yüksek inhibisyonlu farelerle yapılan bir diğer çalışmada ise 0,1 mg/kg dozunda MK-801 uygulaması sonrası 120 ISI değerinde alınan ölçümlerde her iki grupta da ÖUAİ bozulmuştur (186). Sıçanların bazal ÖUAİ ölçüm sonuçlarına göre iki gruba ayrıldığı bir başka çalışmada, bu sefer 0,05 ve 0,15 mg/kg MK-801 uygulaması sonrası yine 120 ms ISI değerinde ÖUAİ ölçümü alınmış ve iki dozun da yüksek inhibisyonlu grupta ÖUAİ'yi bozduğu görülürken, düşük inhibisyonlu grupta bu etki saptanmamıştır (187). Bu verilerden yola

çıkarak, 0,1 mg/kg MK-801'in ÖUAİ üzerine etkisini incelerken, alınan bazal ÖUAİ ölçümleri sonrası düşük ve yüksek inhibisyonlu iki farklı grubun oluşturulmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Uygulanan ajanların dışında, ÖUAİ sonuçlarını etkileyebilecek diğer faktörlere baktığımızda prenatal stresin ÖUAİ'de artışa yol açabileceğine dair bir çalışma karşımıza çıkmaktadır (188). Çalışmamızda kullanacağımız hayvanların doğumu için üretim odasındaki gebe sıçanları takip ettiğimizde, 2 annenin doğum sonrası tüm yavrularını, bir annenin de bir yavrusu haricindeki diğer yavrularını yediğini gördük. Anne sıçanlarda strese bağlı görülebilen yavrularını yeme davranışı (189,190), tüm araştırmacıların laboratuvar kurallarına dikkat etmesine rağmen, farklı bir takım faktörlerin üretim odasındaki anne sıçanları etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu da tıpkı Mozart etkisinde olduğu gibi, çalışılan farklı laboratuvar koşullarının deney sonuçlarını etkileyebileceğini göstermektedir. Ketamin ve MK-801 uygulanan gruplarda, kendileriyle aynı müzik koşullarındaki ilaç verilmeyen gruplara göre anlamlı bir fark çıkmamasının nedeni, bu antagonistlerin ÖUAİ bozucu etkisinin, muhtemel prenatal stresin ÖUAİ artırıcı etkisi ile maskelenmesi olabilir.

Öte yandan, ÖUAİ çalışmalarında en çok kullanılan farmakolojik ajanlardan olmalarına rağmen, günümüzde NMDA reseptörlerinin ÖUAİ üzerine etkileri hala tam anlaşılamamıştır (7,191). Daha önceki çalışmalarla ÖUAİ bozucu etkisi gösterilen fensiklidin (7), memantin (191,192) gibi diğer NMDA antagonistlerinin Mozart etkisi araştırmalarında kullanılması, elde ettiğimiz verileri daha iyi yorumlamamıza yardımcı olabilir.

ÖUAİ ölçümlerimizde ikili gruplar arasında anlamlılığın olmaması, müzik maruziyetinin NMDA reseptör sayısında anlamlı bir fark yaratmadığını göstermektedir. Fakat ÖUAİ ölçüm grafiği incelendiğinde 3 farklı ön uyaran şiddetinde, beyaz gürültüye maruz kalan grupların ÖUAİ ortalama değerinin, Mozart'a maruz kalan gruplarından genel olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu, beyaz gürültü gruplarının labirent performanslarının Mozart gruplarından daha iyi çıkması ile uyumlu bir sonuç olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için göz ardı edilebilir. Her bir deney grubunda 6 hayvan olduğunu düşünülürse, daha geniş örneklem ile çalışmanın tekrarlanması, belirttiğimiz koşullarda Mozart

maruziyetinin NMDA reseptör sayısında azalmaya dayalı ÖUAİ'yi azaltılabileceğine dair anlamlı bulgular verebilir. Ayrıca bu tarz çalışmaların, sıçanların beyin dokusundaki NMDA reseptörlerine yönelik analizi ile desteklenmesi, müzik maruziyetinin NMDA reseptör sayısına ve dolayısıyla öğrenme ve belleğe etkisine ilişkin daha somut veri elde edilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak, müzik maruziyetinin sıçanların kısa süreli belleklerinde olumsuz etki yaptığını söyleyebiliriz. Fakat bu etki, NMDA reseptör sayısını etkileyecek kadar büyük olmayabilir. Literatürdeki hayvan çalışmalarından farklı olarak müziğin uzamsal öğrenme ve bellek üzerine olumsuz etkisini saptamamızın nedeni, müzik uyarısına fizyolojik olmayan süre ve şiddette maruziyetin ve farklı laboratuvar koşullarının sıçanları strese sokarak öğrenme ve belleklerinde bozulmaya yol açması olabilir. Ketamin ve MK-801 uygulamasının beklediğimiz oranda ÖUAİ'yi bozmamasında kullanılan doz ve ISI değerleri, ayrıca prenatal stres rol oynayabilir. Bunun dışında beyaz gürültü ve Mozart dinleyen ikili grupların ÖUAİ ölçümlerinde anlamlı bir fark çıkmaması, kısa süreli belleği bozarken uzun süreli belleği etkilemeyen Mozart maruziyetinin, NMDA reseptör sayısında ÖUAİ sonuçlarını değiştirecek kadar anlamlı bir farka yol açmaması ile açıklanabilir.

Sıçanların bazal ÖUAİ ölçümü sonrası inhibisyon değerlerine göre düşük ve yüksek olarak gruplandırılması, asıl ÖUAİ ölçümü öncesi farklı NMDA antagonistlerinin kullanılması, antagonistlerde farklı doz çalışmalarının yapılması, ölçüm prosedüründe farklı ISI değerlerinin çalışılması ÖUAİ sonuçlarımızı destekleyecek yeni bulgular elde etmemizi sağlayabilir. Son olarak hipokampus ve prefrontal korteks gibi hafızada rol oynayan önemli beyin bölgelerinde NMDA reseptörlerine bakılması, müziğin uzamsal öğrenme ve belleğe etkisini moleküler düzeyde açıklamamıza olanak sağlayabilir.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

- Maddi kısıtlılıklardan ötürü sıçanların beyin dokusunda NMDA reseptörlerinin western blot analizi yapılamamıştır.

5.3 SONUÇ

- 8 kollu ışınsal labirent testinde Mozart dinleyen sıçanların, labirentin ilk test gününde ölçülen kısa süreli bellek hatası ve 4 test gününün ortalaması alındığında çıkan ortalama kısa süreli bellek hatası, beyaz gürültü dinleyen sıçanlarından anlamlı olarak daha fazladır. Bu sonuç, 42 gün boyunca günde 12 saat Mozart'a maruz bırakılmanın sıçanların kısa süreli belleklerinde bozulmaya neden olabileceğini düşündürmektedir.
- 8 kollu ışınsal labirent testinde 4 test günü verileri ve bu verilerin ortalaması alındığında Mozart dinleyen sıçanlarla beyaz gürültü dinleyen sıçanlar arasında uzun süreli bellek hatası, toplam hata ve labirenti tamamlama süresi açısından anlamlı bir fark çıkmamıştır.
- 8 kollu ışınsal labirent testinde grupların 4 ayrı test gününün verileri kendi içinde karşılaştırıldığında, hem Mozart dinleyen gruplarda hem de beyaz gürültü dinleyen gruplarda kısa süreli bellek hatası, uzun süreli bellek hatası ya da toplam hata açısından anlamlı bir fark çıkmamıştır. Mozart dinleyen gruplarda 4 test günü arasında labirenti tamamlama süresi açısından anlamlı fark çıkmazken, beyaz gürültü dinleyen gruplarda 17. gün labirenti tamamlama süresi, 12. ve 21. günlerden daha fazla çıkmıştır. Fakat test günleri arasında çıkan bu farklılık, diğer parametrelerin analiz sonuçlarıyla desteklenmediğinden tesadüfi bir sonuç olarak yorumlanabilir. Buna göre, her bir test gününün tıpkı öğrenme evresindeki gibi öğrenmeyi pekiştirmesi, test yapılmayan günlerin unutmaya yol açmasını önlemiş olabilir.
- ÖUAİ testinde 74 dB ön uyaranda Mozart+MK-801'in ÖUAİ değeri Mozart+Ketamin, Beyaz Gürültü+Ketamin ve Beyaz Gürültü+Kontrol gruplarından anlamlı ölçüde daha düşük çıkmıştır. Bu da MK-801'in 0,1 mg/kg dozunun, ketaminin 3 mg/kg dozundan daha etkili bir şekilde ÖUAİ'yi bozduğunu gösterirken, aynı müzik koşuluna sahip kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MK-801'in ÖUAİ bozucu etkisini desteklememektedir.

- ÖUAİ testinde 3 mg/kg ketamin uygulanan gruplarla aynı müzik koşulundaki ilaç uygulanmayan gruplar arasında anlamlılık çıkmamıştır.
- MK-801 ve ketaminin ÖUAİ bozucu etkisini gözlemlemek için farklı ISI değerlerinde farklı doz çalışmaları denenebilir. Ayrıca sıçanlar bazal ÖUAİ ölçümlerine göre düşük ve yüksek inhibisyonlu gruplara ayrıldıktan sonra bu antagonistlerin etkisi test edilebilir.
- ÖUAİ testinde kontrol grupları, Ketamin uygulanan gruplar ve MK-801 uygulanan gruplarda beyaz gürültü dinleyenler ile Mozart dinleyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Bu sonuçlar bize müziğe maruz bırakılan sıçanlarda kısa süreli bellek bozulurken uzun süreli belleğin etkilenmediğini göstermektedir. Ayrıca müziğin NMDA reseptör miktarına etkisinin, ÖUAİ değerlerini değiştirmeyecek düzeyde olduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. TDK, Available from: <https://sozluk.gov.tr/>.
2. Bunt L, Brynjulf S. *Music Therapy: An Art Beyond Words*. Routledge, 2014.
3. Kühlmann AY, et al. Music Affects Rodents: A Systematic Review of Experimental Research. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018; 12: 301.
4. Hetland L. Listening to Music Enhances Spatial-Temporal Reasoning: Evidence FOR THE Mozart Effect. *Journal of Aesthetic Education*. 2000; 34(3/4): 105-148.
5. Hodges H. Maze Procedures: The Radial-Arm and Water Maze Compared. *Cognitive Brain Research*. 1996; 3(3-4): 167-181.
6. Tarragon E, et al. The Radial Arm Maze (RAM) for the Evaluation of Working and Reference Memory Deficits in the Diurnal Rodent Octodon Degus. *Proceedings of Measuring Behavior*. 2012.
7. Geyer MA, et al. Pharmacological Studies of Prepulse Inhibition Models of Sensorimotor Gating Deficits in Schizophrenia: A Decade in Review. *Psychopharmacology*. 2001; 156(2-3): 117-154.
8. Boesch C. What Makes Us Human (Homo sapiens)? The Challenge of Cognitive Cross-Species Comparison. *Journal of Comparative Psychology*. 2007; 121(3): 227.
9. Carroll JB. *Human Cognitive Abilities: A Survey of Factor-Analytic Studies*. Cambridge University Press, 1993.
10. Thompson RF. The Neurobiology of Learning and Memory. *Science*. 1986; 233(4767): 941-947.
11. Kalat JW. *Biological Psychology*. Sixth edition. Thomson Publishing, California, 1998: 93950; 356.

12. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A-S, Mcnamara JO, Williams SM. Neuroscience. 3rd ed. Ed., Sunderland, Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates, Inc., 2004.
13. Kandel E, et al. Principles of Neural Science, Fifth. *Journal of Chemical Information and Modeling*. New York: Mc-Graw Hill Medical. 2013; 1689-1699.
14. Guyton AC, Hall JE. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri, 2017.
15. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. USA: McGraw Hill. Lange, 2012.
16. Albright TD, Kandel ER, Posner MI. Cognitive Neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*. 2000; 10(5): 612-624.
17. Bartsch T, Butler C. Transient Amnesic Syndromes. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9(2): 86.
18. Marinesco S, Carew TJ. Serotonin Release Evoked By Tail Nevre Stimulationin the CNS of Aplysia: Characterization and Relationship to Heterosynaptic Plasticity. *J Neurosci*. 2002; 16: 425-35.
19. Tulving E. Episodic and Semantic Memory. *Organization of Memory*. 1972; 1: 381-403.
20. Dere E, Kart Teke E, Huston JP, De Souza Silva MA. The Case for Episodic Memory in Animals. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30: 1206-1224.
21. Insausti R, Amaral DG. Hippocampal Formation. *The Human Nervous System*, 2004; 871-914. doi:10.1016/b978-012547626-3/50024-7.
22. AC G, Je H. *Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları - Limbik Sistem ve Hipotalamus*, in *Medical Physiology*, Ç.H. Editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. 1987; 980-981.
23. Scoville WB, Milner B. Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1957; 20(1): 11.

24. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The Essential Role of Hippocampal CA1 NMDA Receptor-Dependent Synaptic Plasticity in Spatial Memory. *Cell*. 1996; 87(7): 1327-1338.
25. Tang Y.P. et al. Genetic Enhancement of Learning and Memory in Mice. *Nature*. 1999; 401(6748): 63.
26. Mayford M, et al. Control of Memory Formation Through Regulated Expression of a CaMKII Transgene. *Science*. 1996; 274(5293): 1678-1683.
27. Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic Long-term Depression in Area CA1 of Hippocampus and Effects of N-methyl-D-aspartate Receptor Blockade. *How We Learn; How We Remember: Toward An Understanding of Brain And Neural Systems: Selected Papers of Leon N Cooper*. 1995; 200-204.
28. Nicholls RE, et al. Transgenic Mice Lacking NMDAR-Dependent LTD Exhibit Deficits in Behavioral Flexibility. *Neuron*. 2008; 58(1): 104-117.
29. Blakemore, C. *Mechanics of the Mind*. (1977).
30. Squire LR. Memory Systems of The Brain: A Brief History and Current Perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2004; 82(3): 171-177.
31. Tolman, EC. Cognitive Maps in Rats and Men. *Psychological Review*. 1948; 55(4): 189.
32. O'Keefe J, Dostrovsky J. The Hippocampus as a Spatial Map: Preliminary Evidence From Unit Activity in the Freely-Moving Rat. *Brain Research*. 1971.
33. Nobel Prizes,. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2014/summary/>.
34. Woollett K, Maguire EA. Exploring Anterograde Associative Memory in London Taxi Drivers. *Neuroreport*. 2012; 23(15): 885.
35. Ghasemi M, Schachter SC. The NMDA Receptor Complex as a Therapeutic Target in Epilepsy: A Review. *Epilepsy & Behavior*. 2011; 22(4): 617-640.

36. Freneau Jr, Robert T. et al. VGLUTs Define Subsets of Excitatory Neurons and Suggest Novel Roles for Glutamate. *Trends in Neurosciences*. 2004; 27(2): 98-103.
37. Palmada, M, Centelles, JJ. Excitatory Amino Acid Neurotransmission. Pathways for Metabolism, Storage and Reuptake of Glutamate in Brain. *Front Biosci*. 1998; 3: d701-d718.
38. Danbolt, NC. Glutamate Uptake. *Progress in Neurobiology*. 2001; 65(1): 1-105.
39. Balcar VJ, Johnston GAR. The Structural Specificity of the High Affinity Uptake of L-glutamate and L-aspartate By Rat Brain Slices. *Journal of Neurochemistry*. 1972; 19(11): 2657-2666.
40. Logan WJ, Snyder SH. High Affinity Uptake Systems For Glycine, Glutamic and Aspartic Acids In Synaptosomes of Rat Central Nervous Tissues. *Brain Research*. 1972; 42(2): 413-431.
41. Derouiche A, Frotscher M. Astroglial Processes Around Identified Glutamatergic Synapses Contain Glutamine Synthetase: Evidence for Transmitter Degradation. *Brain Research*. 1991; 552(2): 346-350.
42. Koeppen B, Stanton B. *Berne & Levy Physiology*. 6 th. Edition, 2008.
43. Westergaard N, Sonnewald U, Schousboe A. Metabolic Trafficking Between Neurons and Astrocytes: The Glutamate/Glutamine Cycle Revisited. *Developmental Neuroscience*. 1995; 17(4): 203-211.
44. Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate Receptors in the Mammalian Central Nervous System. *Progress in Neurobiology*. 1998 (54(5): 581-618.
45. Schoepp D, Bockaert J, Sladeczek F. Pharmacological and Functional Characteristics of Metabotropic Excitatory Amino Acid Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990; 11(12): 508-515.
46. Boulter J, et al. Molecular Cloning and Functional Expression of Glutamate Receptor Subunit Genes. *Science*. 1990; 249(4972): 1033-1037.

47. Headley PM, Grillner S. Excitatory Amino Acids and Synaptic Transmission: The Evidence for a Physiological Function. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1990; 11(5): 205-211.
48. Flatman JA, Schwindt PC, Crill WE. The Induction and Modification of Voltage-Sensitive Responses in Cat Neocortical Nuerons by N-methyl-D-aspartate. *Brain Research*. 1986; 363(1): 62-77.
49. Aoun P, et al. Long-term Enhancement Of Maze Learning in Mice Via a Generalized Mozart Effect. *Neurological Research*. 2005; 27(8): 791-796.
50. Bannerman DM, et al. Hippocampal Synaptic Plasticity, Spatial Memory and Anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014; 15(3): 181-190.
51. Squire LR, et al. Memory Consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2015; 7(8): a021766.
52. Hebb, DO, Hebb DO. *The Organization of Behavior*. New York: Wiley, 1949.
53. Rauscher FH, Shaw GL, Ky CN. Music and Spatial Task Performance. *Nature*. 1993; 365(6447): 611-611.
54. Shaw GL, Silverman DJ, Pearson JC. Model of Cortical Organization Embodying a Basis for a Theory of Information Processing and Memory Recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985; 82(8): 2364-2368.
55. Shaw GL. *Keeping Mozart in Mind*. Elsevier, 2003.
56. Knox RA. Mozart Makes You Smarter, Calif. Researchers Suggest. *Boston Globe*. 1993; 1.nox.
57. Rauscher F, et al. Music Training Causes Long-Term Enhancement of Preschool Children's Spatial-Temporal Reasoning. *Neurological Research*. 1997; 19(1): 2-8.
58. Johnson J, et al. Enhancement of Spatial-Temporal Reasoning After a Mozart Listening Condition in Alzheimer's Disease: A Case Study. *Neurological Research*. 1998; 20(8): 666-672.

59. Johnson JK, et al. Short-term Improvement on A Visual-Spatial Task After Music Listening in Alzheimer's Disease: A Group Study. *Activities, Adaptation & Aging*. 2002; 26(3): 37-50.
60. Hughes JR, et al. The "Mozart Effect" On Epileptiform Activity. *Clinical Electroencephalography*. 1998; 29(3): 109-119.
61. Hughes JR, Fino JJ, Melyn MA. Is There a Chronic Change of the "Mozart Effect" on Epileptiform Activity? A Case Study. *Clin Electroencephalogr*. 1999; 30(2): 44-45.
62. Hughes JR. The Mozart Effect: Additional Data. *Epilepsy & Behavior*. 2002; 3(2): 182-184.
63. He H, et al. Music Intervention Leads TO Increased Insular Connectivity and Improved Clinical Symptoms in Schizophrenia." *Frontiers in Neuroscience*. 2018; 11: 744.
64. Shih YN, et al. Influence of Background Music on Work Attention in Clients With Chronic Schizophrenia. *Work*. 2015; 51(1): 153-158.
65. Geretsegger M, Mössler KA, Bieleninik L, et al. Music Therapy for People With Schizophrenia and Schizophrenia-Like Disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5.
66. Vinayak, The Efficacy of Music Interventions on Pain in Cancer Patients Undergoing Therapeutic Treatment. *International Journal of Current Research*. 2017.
67. Jenkins JS. The Mozart Effect. *Journal of The Royal Society of Medicine*. 2001; 94(4): 170-172.
68. Rideout BE, Fairchild RA, Urban GE. The 'Mozart Effect' and Skin Conductance. *Eastern Psychological Association*. Boston. 1998.
69. Steele KM, Bass KE, Crook MD. The Mystery of the Mozart Effect: Failure to Replicate. *Psychological Science*. 1999; 10(4): 366-369.
70. Nantais KM, Schellenberg EG. The Mozart Effect: An Artifact of Preference. *Psychological Science*. 1999; 10(4): 370-373.

71. Rauscher F, Robinson D, Jens J. Improved Maze Learning Through Early Music Exposure in Rats. *Neurological Research*. 1998; 20(5): 427-432.
72. Steele KM. Do Rats Show A Mozart Effect?. *Music Perception: An Interdisciplinary Journal*. 2003; 21(2): 251-265.
73. Xu J, et al. Early Auditory Enrichment With Music Enhances Auditory Discrimination Learning and Alters Nr2b Protein Expression in Rat Auditory Cortex. *Behavioural Brain Research*. 2009; 196(1): 49-54.
74. Lee SM, et al. Music Application Alleviates Short-Term Memory Impairments Through Increasing Cell Proliferation in The Hippocampus of Valproic Acid-Induced Autistic Rat Pups. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2016; 12(3): 148.
75. Xing Y, et al. Music Exposure Improves Spatial Cognition By Enhancing The BDNF Level of Dorsal Hippocampal Subregions in The Developing Rats. *Brain Research Bulletin*. 2016; 121: 131-137.
76. Jiang J, et al. Musical Electroacupuncture May Be a Better Choice Than Electroacupuncture in A Mouse Model Of Alzheimer's Disease. *Neural Plasticity*. 2016.
77. Chikahisa S, et al. Exposure to Music in the Perinatal Period Enhances Learning Performance and Alters BDNF/TrkB Signaling in Mice As Adults. *Behavioural Brain Research*. 2006; 169(2): 312-319.
78. Kim H, et al. Influence of Prenatal Noise and Music on the Spatial Memory and Neurogenesis in the Hippocampus of Developing Rats." *Brain and Development*. 2006; 28(2): 109-114.
79. Amagdei A, et al. Perinatal Exposure to Music Protects Spatial Memory Against Callosal Lesions. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2010; 28(1): 105-109.
80. Yazdani F, et al. Effects of Dexamphetamine and Music on Reversal Learning. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2016; 10(1).

81. Xiong X, et al. Music Intervention Improves Spatial Learning And Memory and Alters Serum Proteomics Profiling in Rats. *Journal of Neuroscience Research*. 2018; 96(10): 1727-1736.
82. Xing Y, et al. Exposure to Mozart Music Reduces Cognitive Impairment in Pilocarpine-Induced Status Epilepticus Rats. *Cognitive Neurodynamics*. 2016; 10(1): 23-30.
83. Xing Y, et al. Mozart, Mozart Rhythm And Retrograde Mozart Effects: Evidences From Behaviours and Neurobiology Bases. *Scientific Reports*. 2016; 6: 18744.
84. Angelucci F, et al. Investigating the Neurobiology of Music: Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulation in the Hippocampus of Young Adult Mice. *Behavioural Pharmacology*. 2007; 18(5-6): 491-496.
85. Li WJ, et al. Anxiolytic Effect of Music Exposure on BDNF^{Met/Met} Transgenic Mice. *Brain Research*. 2010; 1347: 71-79.
86. Chikahisa S, et al. Anxiolytic Effect of Music Depends on Ovarian Steroid in Female Mice. *Behavioural Brain Research*. 2007; 179(1): 50-59.
87. Meng B, et al. Global View of the Mechanisms of Improved Learning and Memory Capability in Mice With Music-Exposure by Microarray. *Brain Research Bulletin*. 2009; 80(1-2): 36-44.
88. Camargo AM de, et al. Adjuvant Effects of Classical Music On Simvastatin Induced Reduction of Anxiety But Not Object Recognition Memory in Rats. *Psychology & Neuroscience*. 2013; 6(3): 403-410.
89. Escribano B, et al. Role of Noise and Music As Anxiety Modulators: Relationship With Ovarian Hormones in the Rat. *Applied Animal Behaviour Science*. 2014; 152: 73-82.
90. Cruz JN, et al. Anxiolytic Effect of Mozart Music Over Short and Long Photoperiods As Part of Environmental Enrichment In Captive *Rattus Norvegicus* (Rodentia: Muridae). *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* 2015; 41(7): 1-7.

91. Kim CH, et al. Exposure to Music and Noise During Pregnancy Influences Neurogenesis and Thickness in Motor and Somatosensory Cortex of Rat Pups. *International Neuropsychology Journal*. 2013; 17(3): 107.
92. Kirste I, et al. Is Silence Golden? Effects of Auditory Stimuli and Their Absence On Adult Hippocampal Neurogenesis. *Brain Structure and Function*. 2015; 220(2): 1221-1228.
93. Marzban M. The Effect of Mozart's Music on Hippocampal Content of BDNF in Postnatal Rats: P2036. *European Journal of Neurology*. 2012; 19.
94. Feduccia AA, Duvauchelle CL. Auditory Stimuli Enhance MDMA-Conditioned Reward and MDMA-Induced Nucleus Accumbens Dopamine, Serotonin and Locomotor Responses. *Brain Research Bulletin*. 2008; 77(4): 189-196.
95. Tasset I, et al. Changes Caused by Haloperidol are Blocked by Music in Wistar Rat. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2012; 68(2): 175-179.
96. Xu F, et al. Early Music Exposure Modifies GluR2 Protein Expression in Rat Auditory Cortex and Anterior Cingulate Cortex. *Neuroscience Letters*. 2007; 420(2): 179-183.
97. Marianowski R, et al. Expression of NMDA, AMPA and GABAA Receptor Subunit mRNAs in the rat Auditory Brainstem. I. Influence of Early Auditory Deprivation. *Hearing Research*. 2000; 150(1-2): 1-11.
98. Bi C, et al. The Effect of Early Auditory Deprivation on the Age-Dependent Expression Pattern of NR2B mRNA in Rat Auditory Cortex. *Brain Research*. 2006; 1110(1): 30-38.
99. Lu J, et al. Early Auditory Deprivation Alters Expression of NMDA Receptor Subunit NR1 mRNA in the Rat Auditory Cortex. *Journal of Neuroscience Research*. 2008; 86(6): 1290-1296.
100. Wu X, et al. Early Auditory Deprivation and Experience Modify the Expression of NMDA Receptor Subunit NR2B Protein in Rat Auditory Cortex. *Progress in Biochemistry and Biophysics*. 2006; 33(11): 1080.

101. Davis, M, et al. A Primary Acoustic Startle Circuit: Lesion and Stimulation Studies. *Journal of Neuroscience*. 1982; 2(6): 791-805.
102. Geyer MA, Swerdlow NR. Measurement of Startle Response, Prepulse Inhibition, and Habituation. *Current Protocols in Neuroscience*. 1998; 3(1): 8-7.
103. Geyer MA, Moghaddam B. Animal Models Relevant to Schizophrenia Disorders. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. 2002; 50: 690-701.
104. Graham FK. The More or Less Startling Effects of Weak Prestimulation. *Psychophysiology*. 1975; 12(3): 238-248.
105. Silva RCB, Sandner G, Brandão ML. Unilateral Electrical Stimulation of the Inferior Colliculus of Rats Modifies the Prepulse Modulation of the Startle Response (PPI): Effects of Ketamine and Diazepam. *Behavioural Brain Research*. 2005; 160(2): 323-330.
106. Wan FJ, Swerdlow NR. Sensorimotor Gating in Rats is Regulated by Different Dopamine-Glutamate Interactions in the Nucleus Accumbens Core and Shell Subregions. *Brain Research*. 1996; 722(1-2): 168-176.
107. Broberg BV, et al. Assessment of Auditory Sensory Processing in a Neurodevelopmental Animal Model of Schizophrenia—Gating of Auditory-Evoked Potentials and Prepulse Inhibition. *Behavioural Brain Research*. 2010; 213(2): 142-147.
108. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human Studies of Prepulse Inhibition of Startle: Normal Subjects, Patient Groups, and Pharmacological Studies. *Psychopharmacology*. 2001; 156(2-3): 234-258.
109. Braff D, et al. "Prestimulus Effects on Human Startle Reflex in Normals and Schizophrenics. *Psychophysiology*. 1978; 15(4): 339-343.
110. Özçetin A, Uzbay İT. *Sıçanlarda Agmatin ve Poliamin Yolağının Şizofrenideki Rolünün Akustik İrkilme Refleksinin Ön Uyaran Aracılı İnhibisyonu Yöntemi ile Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.*

111. Uzbay T. Şizofreni Tedavisinde Yeni Bir Hedef Agmatin ve Beyin Poliamin Sistemi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2009; 12(4): 188-196.
112. Swerdlow NR, et al. Assessing the Validity of an Animal Model of Deficient Sensorimotor Gating in Schizophrenic Patients. *Archives of General Psychiatry*. 1994; 51(2): 139-154.
113. Braff DL. Prepulse Inhibition of the Startle Reflex: A Window on the Brain in Schizophrenia. *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010; 349-371.
114. Swerdlow NR, et al. Deficient Prepulse Inhibition in Schizophrenia Detected by the Multi-Site COGS. *Schizophrenia Research*. 2014; 152(2-3): 503-512.
115. Perry W, et al. Sensorimotor Gating Deficits in Bipolar Disorder Patients With Acute Psychotic Mania. *Biological Psychiatry*. 2001; 50(6): 418-424.
116. Wang H, et al. Sensorimotor Gating and Memory Deficits in an APP/PS1 Double Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Behavioural Brain Research*. 2012; 233(1): 237-243.
117. Garner B, et al. Early Maternal Deprivation Reduces Prepulse Inhibition and Impairs Spatial Learning Ability in Adulthood: No Further Effect of Post-Pubertal Chronic Corticosterone Treatment. *Behavioural Brain Research*. 2007; 176(2): 323-332.
118. Swerdlow NR, et al. Realistic Expectations of Prepulse Inhibition in Translational Models for Schizophrenia Research. *Psychopharmacology*. 2008; 199(3): 331-388.
119. Lehmann-Masten VD, Geyer MA. Spatial and Temporal Patterning Distinguishes the Locomotor Activating Effects of Dizocilpine and Phencyclidine in Rats. *Neuropharmacology*. 1991; 30(6): 629-636.
120. Bocktor SY, Ferguson SA. Neonatal NMDA Receptor Antagonist Treatments Have no Effects on Prepulse Inhibition of Postnatal Day 25 Sprague–Dawley Rats. *Neurotoxicology*. 2009; 30(1): 151-154.

121. Sandner G, Canal NM, Brandão ML. Effects of Ketamine and Apomorphine on Inferior Colliculus and Caudal Pontine Reticular Nucleus Evoked Potentials During Prepulse Inhibition of the Startle Reflex in Rats. *Behavioural Brain Research*. 2002; 128(2): 161-168.)
122. Cilia J, et al. (±) Ketamine-Induced Prepulse Inhibition Deficits of an Acoustic Startle Response in Rats are not Reversed by Antipsychotics." *Journal of Psychopharmacology*. 2007; 21(3): 302-311.
123. Wu ZM, et al. Different Effects of Isolation-Rearing and Neonatal MK-801 Treatment on Attentional Modulations of Prepulse Inhibition of Startle in Rats. *Psychopharmacology*. 2016; 233(17): 3089-3102.
124. Callahan PM, Terry AV, Tehim A. Effects of the Nicotinic $\alpha 7$ Receptor Partial Agonist GTS-21 on NMDA-Glutamatergic Receptor Related Deficits in Sensorimotor Gating and Recognition Memory in Rats. *Psychopharmacology*. 2014; 231(18): 3695-3706.
125. Finamore TL, et al. Contributions of Hippocampal Cellular Damage and NMDA Receptor Dysfunction to Behavioral Markers of Schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*. 2001; 109(1-2): 61-70.
126. Bubeniková V, et al. The Effect of Zotepine, Risperidone, Clozapine and Olanzapine on MK-801-Disrupted Sensorimotor Gating." *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2005; 80(4): 591-596.
127. Zajackowski W, Czyrak A, Wędzony K. A Competitive Antagonist of NMDA Receptors CGP 40116 Attenuates Experimental Symptoms of Schizophrenia Evoked by MK-801. *Polish Journal of Pharmacology*. 2003; 55(5): 703-712.
128. White JM, Ryan CF. Pharmacological Properties of Ketamine. *Drug and Alcohol Review*. 1996; 15(2): 145-155.
129. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple Mechanisms of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997; 86(4): 903-917.

130. Coyle JT. NMDA Receptor and Schizophrenia: A Brief History. *Schizophrenia Bulletin*. 2012; 38(5): 920-926.
131. Toth LA, Gardiner TW. Food and Water Restriction Protocols: Physiological and Behavioral Considerations. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2000; 39(6): 9-17.
132. Weindruch R. Caloric Restriction and Aging. *Scientific American*. 1996; 274(1): 46-52.
133. Öz P, et al. Lesions of the Paraventricular Thalamic Nucleus Attenuates Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex. *Neuroscience Letters*. 2017; 642: 31-36.
134. Oral S, Göktalay G. *Bazal Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Değerlerine Göre Sıralanmış Sıçanlardaki Farmakolojik Yanıt Farklılıkları*. Uzmanlık Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD. 2013.
135. Valladolid-Acebes I, et al. High-Fat Diets Impair Spatial Learning in The Radial-Arm Maze in Mice. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2011; 95(1): 80-85.
136. Carstens CB, Huskins E, Hounshell GW. Listening to Mozart May Not Enhance Performance on the Revised Minnesota Paper form Board Test. *Psychological Reports*. 1995; 77(1): 111-114.
137. Rauscher FH, Shaw GL. Key Components of the Mozart Effect. *Perceptual and Motor Skills*. 1998; 86(3): 835-841.
138. McKelvie P, Low J. Listening to Mozart Does Not Improve Children's Spatial Ability: Final Curtains for the Mozart Effect. *British Journal of Developmental Psychology*. 2002; 20(2): 241-258.
139. McCutcheon LE. Another Failure to Generalize the Mozart Effect. *Psychological Reports*. 2000; 87(1): 325-330.
140. Pietschnig J, Voracek M, Formann AK. Mozart Effect–Shmozart Effect: A Meta-Analysis. *Intelligence*. 2010; 38(3): 314-323.
141. Begg CB. Publication Bias. *The Handbook of Research Synthesis*. 1994; 25: 299-409.

142. Gökçek-Saraç Ç, Wesierska M, Jakubowska-Doğru E. Comparison of Spatial Learning in the Partially Baited Radial-Arm Maze Task Between Commonly Used Rat Strains: Wistar, Spargue-Dawley, Long-Evans, and Outcrossed Wistar/Sprague-Dawley. *Learning & Behavior*. 2015; 43(1): 83-94.
143. Parsons LM, et al. Musical and Visual Priming of Visualization and Mental Rotation Tasks: Experiment 1. *Manuscript in Preparation*. San Antonio: University of Texas, 1999.
144. Rauscher FH, Hinton SC. The Mozart Effect: Music Listening is not Music Instruction. *Educational Psychologist*, 2006; 41(4): 233-238.
145. Rauscher FH. The Mozart Effect in rats: Response to Steele. *Music Perception*. 2006; 23: 447-454.
146. Steele K. Unconvincing Evidence That rats Show a Mozart Effect. *Music Perception*. 2006; 23: 455-458.
147. Hughes JR, Fino JJ. The Mozart Effect: Distinctive Aspects of the Music-A Clue To Brain Coding?. *Clinical Electroencephalography*. 2000; 31(2): 94-103.
148. Kim JJ, Foy MR, Thompson RF. Behavioral Stress Modifies Hippocampal Plasticity Through N-methyl-D-aspartate Receptor Activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996; 93(10): 4750-4753.
149. Papadakakis A, Sidiropoulou K, Panagis G. Music Exposure Attenuates Anxiety-and Depression-like Behaviors and Increases Hippocampal Spine Density in Male Rats. *Behavioural Brain Research*. 2019; 372: 112023.
150. Sarnthein J, et al. Persistent Patterns of Brain Activity: An EEG Coherence Study of the Positive Effect of Music on Spatial-Temporal Reasoning. *Neurological Research*. 1997; 19(2): 107-116.
151. Bodner M, et al. FMRI Study Relevant to the Mozart Effect: Brain Areas Involved in Spatial-Temporal Reasoning. *Neurological Research*. 2001; 23(7): 683-690.

152. Warren JD. Variations on the Musical Brain. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1999; 92(11): 571-575.
153. Platel H, et al. The Structural Components of Music Perception. A Functional Anatomical Study. *Brain: A Journal of Neurology*. 1997; 120(2): 229-243.
154. Liégeois-Chauvel C, et al. Contribution of Different Cortical Areas in The Temporal Lobes to Music Processing. *Brain: A Journal of Neurology*. 1998; 121(10): 1853-1867.
155. Mellet E, et al. Functional Anatomy of Spatial Mental Imagery Generated From Verbal Instructions. *Journal of Neuroscience*. 1996; 16(20): 6504-6512.
156. Krystal JH, et al. Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans: Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses. *Archives of General Psychiatry*. 1994; 51(3): 199-214.
157. Harder JA, et al. Learning Impairments Induced by Glutamate Blockade Using Dizocilpine (MK-801) in Monkeys. *British Journal of Pharmacology*. 1998; 125(5): 1013-1018.
158. Yamakura, T, Chavez-Noriega LE, Harris RA. Subunit-Dependent Inhibition of Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors and Other Ligand-Gated Ion Channels By Dissociative Anesthetics Ketamine And Dizocilpine. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000; 92(4): 1144-1153.
159. Peng L, et al. Paliperidone Protects Prefrontal Cortical Neurons From Damages Caused By MK-801 Via Akt1/GSK3 β Signaling Pathway. *Schizophrenia Research*. 2013; 147(1): 14-23.
160. Carlezon WA, Wise RA. Rewarding Actions of Phencyclidine and Related Drugs in Nucleus Accumbens Shell and Frontal Cortex. *Journal of Neuroscience*. 1996; 16(9): 3112-3122.
161. Corbett D. Possible Abuse Potential of the NMDA Antagonist MK-801. *Behavioural Brain Research*. 1989; 34(3): 239-246.

162. Kovacic P, Somanathan R. Clinical Physiology and Mechanism of Dizocilpine (MK-801): Electron Transfer, Radicals, Redox Metabolites and Bioactivity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010; 3(1): 3-22.
163. Reich DL, Silvay G. Ketamine: An Update on the First Twenty-Five Years of Clinical Experience. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1989; 36(2): 186-197.
164. Vezzani A, et al. Kinetics of MK-801 and its Effect on Quinolinic Acid-Induced Seizures and Neurotoxicity in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1989; 249(1): 278-283.
165. Miyamoto S, et al. Effects of Ketamine, MK-801, and Amphetamine on Regional Brain 2-deoxyglucose Uptake in Freely Moving Mice." *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22(4): 400-412.
166. Potter DE, Choudhury M. Ketamine: Repurposing and Redefining a Multifaceted Drug. *Drug Discovery Today*. 2014; 19(12): 1848-1854.
167. Kapur S, Seeman P. NMDA Receptor Antagonists Ketamine and PCP Have Direct Effects on the Dopamine D₂ and Serotonin 5-HT₂ Receptors—Implications for Models of Schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 2002; 7(8): 837-844.
168. Amador M, Dani JA. MK-801 Inhibition of Nicotinic Acetylcholine Receptor Channels. *Synapse*. 1991; 7(3): 207-215.
169. Ramoa AS, et al. The Anticonvulsant MK-801 Interacts With Peripheral and Central Nicotinic Acetylcholine Receptor Ion Channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1990; 254(1): 71-82.
170. Briggs CA, McKenna DG. Effect of MK-801 at the Human $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor. *Neuropharmacology*. 1996; 35(4): 407-414.
171. Callado LF, et al. Effects of Dizocilpine (MK 801) on Noradrenaline, Serotonin and Dopamine Release and Uptake. *Neuroreport*. 2000; 11(1): 173-176.

172. Whitton PS, et al. Regional Effects of MK-801 on Dopamine and its Metabolites Studied by in Vivo Microdialysis. *Neuroscience Letters*. 1992; 142(1): 5-8.
173. Kashihara K, et al. Effect of MK-801 on Endogenous Dopamine Release in Vivo. *Brain Research*. 1990; 528(1): 80-82.
174. Dai H, Gebhardt K, Carey RJ. Time Course Effects of MK-801: The Relationship Between Brain Neurochemistry and Behavior. *Brain Research Bulletin*. 1995; 36(2): 175-180.
175. Hubner CB, Pert A. Phencyclidine, But Not MK-801, Produces Increases in Extracellular Dopamine Levels As Assessed By In Vivo Microdialysis. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1990; 16.
176. Mansbach RS, Geyer MA. Parametric Determinants in Pre-Stimulus Modification of Acoustic Startle: Interaction With Ketamine. *Psychopharmacology*. 1991; 105(2): 162-168.
177. De Bruin N, et al. Differential Effects of Ketamine on Gating of Auditory Evoked Potentials and Prepulse Inhibition in Rats. *Psychopharmacology*. 1999; 142(1): 9-17.
178. De Bruin NM, et al. Differential Effects of Ketamine on Gating of Auditory evoked potentials and prepulse inhibition in rats." *Psychopharmacology*. 1999; 142(1): 9-17.
179. Swerdlow N R, et al. Seroquel, Clozapine and Chlorpromazine Restore Sensorimotor Gating in Ketamine-Treated Rats. *Psychopharmacology*. 1998; 140(1): 75-80.
180. van den Buuse M, Mingon RL, Gogos A. Chronic Estrogen and Progesterone Treatment Inhibits Ketamine-Induced Disruption of Prepulse Inhibition in Rats. *Neuroscience Letters*. 2015; 607: 72-76.
181. Ma J, Stan Leung L. Deep Brain Stimulation OF THE Medial Septum or Nucleus Accumbens Alleviates Psychosis-Relevant Behavior in Ketamine-Treated Rats. *Behavioural Brain Research*. 2014; 266: 174-182.

182. Canal NM, Gourevitch R, Sandner G. Non-Monotonic Dependency of PPI on Temporal Parameters: Differential Alteration by Ketamine and MK-801 As Opposed to Apomorphine and DOI. *Psychopharmacology*. 2001; 156(2-3): 169-176.
183. Lins BR, et al. Dissociable Effects of the d-and l-Enantiomers of Govadine on the Disruption of Prepulse Inhibition by MK-801 and Apomorphine in Male Long-Evans Rats. *Psychopharmacology*. 2017; 234(7): 1079-1091.
184. Al-Amin HA, Schwarzkopf SB. Effects of the PCP Analog Dizocilpine on Sensory Gating: Potential Relevance to Clinical Subtypes of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1996; 40(8): 744-754.
185. Aktaş Ö, Göktalay G. *Yaşa Bağlı ÖUAI Değişimlerinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji AD. 2020.
186. Hitzemann R, et al. Short-Term Selective Breeding for High and Low Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Response; Pharmacological Characterization and QTL Mapping in the Selected Lines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2008; 90(4): 525-533.
187. Sema O, Göktalay G. Şizofreni Hastalığının Biyolojik Belirteçlerinden Olan Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Testine (ÖUAI) Göre Gruplandırılmış Sıçanların Dizosilpin (MK-801)'e Verdikleri Yanıt Farklılıkları. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2012; 2(1): 5-10.
188. Lehmann J, Stöhr T, Feldon J. Long-Term Effects of Prenatal Stress Experience and Postnatal Maternal Separation on Emotionality and Attentional Processes. *Behavioural Brain Research*. 2000; 107(1-2): 133-144.
189. Pedersen CA, et al. Corticotropin-Releasing Hormone Inhibits Maternal Behavior and Induces Pup-Killing. *Life Sciences*. 1991; 48.16: 1537-1546.

190. Miley WM, Blustein J, Kennedy K. Prenatal Stimulation and Postnatal Testosterone Affects Infanticide in Female Rats. *Physiology & Behavior*. 1982; 28(4): 627-629.
191. Swerdlow NR, et al. The Effects of Memantine on Prepulse Inhibition. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(7): 1854-1864.
192. Nakaya K, et al. Pharmacological Characterizations of Memantine-Induced Disruption of Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Response in Mice: Involvement of Dopamine D2 and 5-HT2A Receptors. *Behavioural Brain Research*. 2011; 218(1): 165-173.



T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ÜÜ-HADYEK)

Sayı: 2019-04

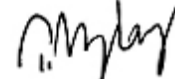
Konu: ÜÜ-HADYEK

29. kurul toplantısı

15.02.2019

Sayın Prof. Dr. Güler Öztürk

"Müziğe maruz bırakılmanın sıçanlarda uzamsal öğrenme ve bellek üzerine etkisi" adlı projeniz üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.



Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı



Prof. Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı
MDBF / Dekan / Moleküler Biyoloji ve Genetik -
Bölüm Başkanı

Doç. Dr. Mesut KARAHAN (T2mE)
SHMYO / Biyomedikal Cihaz Teknolojisi

Prof. Dr. Muhsin KONTUK
Rektör Yardımcısı / MDBF / Moleküler Biyoloji ve
Genetik (İngilizce) - Bölüm Başkanı / Fen Bilimleri
Enstitüsü Müdürü / BİYOTEKMER Müdürü /
PARGE Koordinatörü

Bureu ÇEVRELİ (Katılmadı)
Veteriner Hekim
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma
Merkezi

Dr. Öğr. Üyesi Emel Serdaroglu Kaşıkçı
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

Fadime Canbolat
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi

Yakup İbadi
Araştırma Görevlisi
İTBF / Psikoloji (İngilizce)

Mustafa Alper
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Akif Güztoklusu
Sivil Üye



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi**

Konu: Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
16.08.2019

Sayın Prof.Dr. GÜLER ÖZTÜRK

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Prof.Dr. Mahmut Tayyar KALCIOĞLU
Koordinatör

Proje Başlığı: Müziğe Maruz Bırakılmanın Sıçanlarda Uzamsal Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Proje No: T-UZM-2019-1565

Proje Türü: T.Uzmanlık

Süresi: 12 ay

Başlama Tarihi: 16.08.2019

Onaylanan Bütçesi: 14.201,94 TL

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr. GÜLER ÖZTÜRK

Araştırmacı(lar): HİLAL ADİL, DIĞER BURCU ÇEVRELİ