

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**ADOLESAN DÖNEMDE
KRONİK UYKU KISITLAMASI VE EGZERSİZİN
ERİŞKİN ANKSİYETE DAVRANIŞINA ETKİSİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA**

(Doktora Tezi)

NURCAN ERDOĞAN KURTARAN

Referans no: 10515335

EDİRNE-2024

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

**ADOLESAN DÖNEMDE
KRONİK UYKU KISITLAMASI VE EGZERSİZİN
ERİŞKİN ANKSİYETE DAVRANIŞINA ETKİSİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA**

(Doktora Tezi)

NURCAN ERDOĞAN KURTARAN

Destekleyen Kurum: TÜBAP Proje No: 2023/43

EDİRNE-2024

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uyku Bozuklukları (Sleep Disruption)	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflama	3
2.1.2. Uyku Kısıtlamasının Etkileri.....	12
2.1.3. Adolesan Dönemde Uyku Kısıtlaması	17
2.2. Anksiyete Bozuklukları	24
2.2.1. Tanım ve Sınıflama	24
2.2.2. Epidemiyoloji	29
2.2.3. Anksiyete Bozukluklarının Patofizyolojisi.....	30
2.2.4. Anksiyete Bozukluklarının Önemi ve Tedavisi	40
2.3. Egzersiz.....	42
2.4. Anksiyete ve Egzersiz İlişkisi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	48
3.1. Çalışma Grupları.....	48
3.1.1. Kontrol (K) Grubu (n=10).....	48
3.1.2. Egzersiz (E) Grubu (n=10)	48
3.1.3. Uyku Kısıtlama (UK) Grubu (n=10)	49
3.1.4. Egzersiz ve Uyku Kısıtlama (E+UK) Grubu (n=10).....	49
3.2. Kullanılan Cihazlar	49
3.3. Kullanılan Kimyasal Kitler ve Malzemeler	50
3.4. Deney Protokolü	50
3.4.1. Kronik REM Uyku Kısıtlama Protokolü	52
3.4.2. Aerobik Egzersiz Protokolü (Yüzme Egzersizi)	53

3.4.3. Haftalık Ölçümler	54
3.4.4. Anksiyete Benzeri Davranış Testleri	54
3.4.5. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması	57
3.4.6. Plazma ACTH ve Kortikosteron Seviyeleri	58
3.4.7. Beyin Dokusu Monoamin Seviyeleri	60
3.4.8. Beyin Dokusu Kollibistin Seviyesi	60
3.4.9. Histopatolojik İnceleme ve Nöroligin-2 Ölçümü	61
3.5. İstatistiksel Analiz	63
4. BULGULAR	64
4.1. Haftalık Ölçüm Sonuçları	64
4.1.1. Boy Uzunluğu Ölçümleri	64
4.1.2. Vücut Ağırlığı Ölçümleri	65
4.2. Anksiyete Benzeri Davranış Testlerinin Sonuçları	67
4.2.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Test Sonuçları	67
4.2.2. Delikli Levha Testi Sonuçları	77
4.3. Plazma ACTH ve Kortikosteron Sonuçları	84
4.4. Adrenal Bez ve Hipokampusun Nispi Ağırlığı	86
4.5. Beyin Dokusu Monoamin Sonuçları	86
4.5.1. Serotonin	87
4.5.2. Adrenalin	87
4.5.3. Noradrenalin	88
4.5.4. L-DOPA	89
4.5.5. DOPAC	90
4.6. Beyin Dokusu Kollibistin Sonuçları	91
4.7. Beyin Dokusunda Nöronal Hasarın Histopatolojik Değerlendirmesi	92
4.8. Beyin Dokusunda Nöroligin-2 İmmünohistokimya Değerlendirmesi	97
5. TARTIŞMA	100
KAYNAKLAR	108
EKLER	I
EK 1: ETİK KURUL ONAY BELGESİ	I
ÖZGEÇMİŞ	II
BENZERLİK RAPORU	III

ONAY SAYFASI



ETİK BEYAN

“Adolesan dönemde kronik uyku kısıtlaması ve egzersizin erişkin anksiyete davranışına etkisi: Deneysel çalışma” adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Nurcan Erdoğan Kurtaran

İTHAF

Kızlarım Yağmur Feyza ve Zeynep Alya'ya ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve doktora eğitimim boyunca desteğini, bilgilerini, tecrübesini paylaştan, akademik olarak gelişmemde büyük katkısı olan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışman hocam Sayın Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e, bilimsel olarak gelişmemde büyük katkısı olan ve desteğini her zaman hissettiğim Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'a, bilimsel gelişmemde katkısı olan ve laboratuvar çalışmalarının gerçekleşmesinde tecrübesiyle destek olan Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Oktay KAYA'ya, davranış deneylerinin gerçekleşmesi için laboratuvarını ve tecrübesini bizimle paylaştan Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Çetin Hakan KARADAĞ, Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ ve diğer farmakoloji çalışanlarına, çalışmanın histopatolojik kısmının yürütülmesini sağlayan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fulya ÖZ PUYAN'a, deneyin gerçekleşmesi ve laboratuvar çalışmaları sırasında başta Muhammed Ali AYDIN olmak üzere emeği geçen tüm arkadaşlarıma, çalışmanın maddi desteğini sağlayan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimine, doktora sürem boyunca burs desteğinden yararlandığım TÜBİTAK 2211 Yurt İçi Lisansüstü Burs Programına teşekkür ederim.

SİMGE VE KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon
- CDC:** Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
- DOPAC:** 3,4-Dihidroksifenilasetik Asit
- DSM-5:** Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5
- E:** Egzersiz
- E+UK:** Egzersiz+Uyku Kısıtlaması
- FMRI:** Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
- GABA:** γ -aminobütirik asit
- HPA aksı:** Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks
- H&E:** Hematoksilen ve Eozin
- KVH:** Kardiyovasküler Hastalık
- L-DOPA:** Levodopa, 3,4-Dihidroksi-L-Fenilalanin
- LC-MS/MS:** Likit Kromatografi-Kütle/Kütle Spektrometresi
- NREM:** Hızlı Göz Hareketlerinin Yokluğu
- PFC:** Prefrontal Korteks
- PSG:** Polisomnografi
- REM:** Hızlı Göz Hareketleri
- UK:** Uyku Kısıtlaması

ÖZET

“Adolesan dönemde kronik uyku kısıtlaması ve egzersizin erişkin anksiyete davranışına etkisi: Deneysel çalışma”, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Edirne, 2024.

Giriş ve Amaç: Adolesan dönemde kronik uyku kısıtlamasına bağlı anksiyete bozukluğu gelişebileceği bilinmektedir. Egzersizin anksiyete benzeri davranışları azaltabildiği bilgisi de literatürde yer almaktadır. Ancak uzun vadeli sonuçları hakkındaki bilgiler yetersizdir. Çalışmamızın amacı, adolesan dönemde kronik uyku kısıtlamasına bağlı gelişebilecek anksiyete benzeri davranışlar üzerinde aerobik egzersizin olası etkisini ve bu etkinin erişkinliğe kadar devam edip etmeyeceğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 40 adet Wistar Albino türü adolesan erkek sıçan kontrol, uyku kısıtlaması, egzersiz, egzersiz+uyku kısıtlaması gruplarına ayrıldı. Uyku kısıtlaması yaptığımız gruplar 4 hafta boyunca modifiye çoklu platform yöntemi ile haftanın 4 günü 20 saat uyku kısıtlamasına maruz bırakıldı. Egzersiz yapan gruplar ise haftanın 4 günü 30 dk ile başlayıp 60 dk'ya kadar kademeli şekilde uzayan yüzme egzersizini tamamladı. Dört haftanın sonunda anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek üzere yükseltilmiş artı labirent ile delikli levha testleri yapıldı ve kan örnekleri alındı. Ardından tüm grupların normal uyku ve hareketlerini sürdürebildikleri kafeslerinde 8 hafta bekletilerek erişkin döneme gelmeleri sağlandı. Davranış testleri 4 haftalık aralarla 2 kez daha tekrarlandı ve hayvanlar 8. haftanın sonunda sakrifiye edildi. Prefrontal korteks ve hipokampus dokuları çıkarıldı ve tekrar kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde adrenokortikotropik hormon ve kortikosteron değerlendirildi. Prefrontal korteks ve hipokampus dokularında adrenalin, noradrenalin, serotonin, dopamin öncül ve metabolit düzeyleri sıvı kromatografi-kütle/kütle spektrometresi, kollibistin düzeyleri ELISA, nöroligin-2 düzeyleri immünohistokimya yöntemi ile değerlendirildi ve histopatolojik inceleme hematoksilin-eozin boyama ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Uyku kısıtlaması (UK) anksiyete benzeri davranışları artırmadı. Egzersiz (E) grubunda açık kollara girişlerin sıklığı kontrol (K) ve uyku kısıtlama gruplarına göre arttı (E:45,6±6,9; K:20,3±4,1; UK:22,5±4,8 sırasıyla p=0,018 ve p=0,042). Açık kollara giriş sıklığı erişkinlikte egzersiz grubunda kontrol ve uyku kısıtlaması gruplarından anlamlı derecede yüksekti (E:25,8±3,3; K:9,6±3,4; UK: 6,8±2,1 sırasıyla p=0,040 ve p=0,021). Hipokampusun nispi ağırlığı uykusu kısıtlanan grupta kontrol ve egzersiz grubuna göre düşüktü (K:130,5±10,6; E:134,8±7,6; UK:96,6±4,8 (mg/kg)×1000 sırasıyla p=0,030 ve p=0,011). Prefrontal korteks doku kollibistin düzeyleri uyku kısıtlama grubu ve egzersizle birlikte uykusu kısıtlanan grupta (E+UK) kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı (K:3,05±0,22; UK:2,47±0,42; E+UK:2,50±0,42 ng/ml; sırasıyla p=0,017 ve p=0,026). Nöroligin-2 immünohistokimya

sonuçları gruplar arasında farklılaşmadı. Histopatolojik incelemede uyku kısıtlaması ve uyku kısıtlaması ile egzersizin birlikte yapıldığı gruplar için nöronal düzensizlik belirgindi.

Sonuç: Adolesan dönemde uyku kısıtlaması anksiyete benzeri davranışları artırmadı, yüzme egzersizi ise azalttı. Egzersizin bu etkileri erişkinlik başlarında kısmen devam ederken daha sonra ortadan kalktı. Uyku kısıtlaması hipokampus ağırlığını azaltırken egzersiz bu etkiyi kısmen önledi. Erişkin dönem prefrontal korteks doku kolibistin düzeylerinin azalması uyku kısıtlamasının GABAerjik nörotransmisyon üzerine uzun süreli etkisi olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: REM uyku kısıtlaması, egzersiz, anksiyete, kolibistin, nöroligin-2

Destekleyen Kurum: Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2023/43



ABSTRACT

“The effects of chronic sleep restriction and exercise in adolescence on anxiety behavior in adulthood: An experimental study”, Trakya University, Institute of Health Science, Physiology Department, Doctorate Thesis, Edirne, 2024.

Background and Aim: It is known that anxiety disorders can develop in adolescence due to chronic sleep restriction. Furthermore, it is known from the literature that exercise can reduce anxiety-like behaviors. However, information on long-term outcomes is insufficient. The aim of our study was to determine the possible effect of aerobic exercise on anxiety-like behaviors that may develop due to chronic sleep restriction in adolescence and whether this effect will continue into adulthood.

Material and Methods: In the present study, 40 adolescent male Wistar Albino rats were randomly assigned to one of four experimental groups: control, sleep restriction, exercise, and exercise+sleep restriction. The sleep restriction groups were subjected to sleep restriction for 20 hours per day, 4 days per week, for a period of 4 weeks, using a modified multi-platform method. The exercise groups participated in swimming exercises on four days of the week, starting with 30 minutes and then increasing to 60 minutes. At the conclusion of the four-week period, an evaluation of anxiety-like behaviors was conducted using the elevated plus maze and holeboard tests. Additionally, blood samples were collected for analysis. Subsequently, all groups were maintained in their respective cages, where they were permitted to engage in their normal sleep and movement patterns for a period of eight weeks, until they reached adulthood. The behavioral tests were repeated on two further occasions, at four-week intervals, and the animals were sacrificed at the conclusion of the eighth week. Tissues from the prefrontal cortex and hippocampus were removed, and blood samples were also collected. Adrenocorticotrophic hormone and corticosterone were evaluated in the blood samples. Liquid chromatography tandem mass spectrometry was employed to evaluate the levels of various neurotransmitters, including adrenaline, noradrenaline, serotonin, and dopamine precursors and metabolites, in prefrontal cortex and hippocampus tissues. In addition, ELISA was utilized to assess the concentration of collybistin, while immunohistochemistry was employed to determine the expression of neuroigin-2. Additionally, histopathological examination was conducted using hematoxylin-eosin staining.

Results: Sleep restriction did not increase anxiety-like behaviors. The frequency of open arm entries increased in the exercise group (E) compared to the control (C) and sleep restriction (SR) groups (E:45.6±6.9; C:20.3±4.1; SR:22.5±4.8; p=0.018 and p=0.042, respectively). In early adulthood, the frequency of open arm entries was significantly higher in the exercise group than in the control and sleep restriction groups (E:25.8±3.3; C:9.6±3.4; SR:6.8±2.1; p=0.040 and p=0.021, respectively). The relative weight of the hippocampus was lower in the sleep-restricted group compared to the control and exercise groups (C:130.5±10.6;

E:134.8±7.6; SR: 96.6±4.8 (mg/kg)×1000; p=0.030 and p=0.011, respectively). Collybistin levels in prefrontal cortex were significantly decreased in the sleep restriction group and in the group whose sleep was restricted with exercise (E+SR) compared to the control group (C:3.05±0.22; SR:2.47±0.42; E+SR:2.50±0.42 ng/ml; p=0.017 and p=0.026, respectively). Neuroligin-2 immuno-histochemistry results did not differ between the groups. Histopathologic examination results showed the presence of neuronal dysregulation in both the sleep restriction and exercise with sleep restriction groups.

Conclusion: In adolescence, sleep restriction did not increase anxiety-like behaviors, whereas swimming exercise decreased them. These effects of exercise partially persisted into early adulthood and then disappeared. Sleep restriction decreased hippocampus weight, while exercise partially prevented this effect. The decrease in prefrontal cortex tissue collybistin levels in adulthood indicated that sleep restriction may have a long-term effect on GABAergic neurotransmission.

Keywords: REM sleep restriction, exercise, anxiety, collybistin, neuroligin-2

Financial Support: The present study was supported by the Research Fund of Trakya University. Project No: 2023/43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku kaybı uzamış uyanıklığa, akut ya da kronik uyku kısıtlamasına ve uyku hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kısmi uyku yoksunluğu olarak da bilinen uyku kısıtlaması, günlük optimum performansı sürdürmek için ihtiyaç duyulan uyku süresinin azalması ile oluşur. Yeterli uyku uyunmasının önünde engel olarak gece geç saatlere uzayan sosyal yaşam, uzamış ya da düzensiz çalışma saatleri ve uykuyu etkileyen tıbbi hastalıklar gibi birçok faktör uyku kısıtlamasını yaygın bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (1). Yaş grupları arasında bu oran benzer dağılıma sahiptir. Yaklaşık 25.000 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada 10-13 yaş grubu okul çağındaki çocukların %31'i, 14-17 yaş grubu adolesanların %26'sı ihtiyaç duyduğundan daha az uyuduklarını bildirmişlerdir ve cinsiyete göre klinik olarak önemli bir fark yoktur (2). Birleşik Devletler'de yaşayan yetişkinlerin en az üçte biri (%30-40) düzenli olarak yeterince uyuyamadığını bildirmekte ve bu durum onların günlük görevleri yerine getirme yeteneklerini olumsuz etkilemektedir (3). Uyku ihtiyacının artması ve uyanıklık halinin dengesizleşmesine bağlı olarak bilişsel performans, ruh hali ve motor fonksiyon üzerinde olumsuz değişiklikler uyku yoksunluğu uygulanarak yapılan çalışmaları ile defalarca gösterilmiştir (4). Depresyon, anksiyete gibi duygudurum bozuklukları sıklıkla adolesan dönemde başlar (5). Adolesanların optimal ruh hali işleyişi için uyku ihtiyacında bireysel farklılıklar olmakla birlikte (6) gece başına 8-10 saat uykunun yeterli olduğu bildirilmiştir (7). Anksiyete seviyesindeki artma da toplam uyku yoksunluğu çalışmalarında gösterilmiştir. Durumluk kaygıda uyku yoksunluğu nedeniyle anlamlı bir artış bildirilmiştir ancak uyku kısıtlamasında elde edilen veriler şüphelidir (8). Adolesan gruptaki kemirgenlerde kronik uyku bozukluklarının etkilerini araştırmak için yapılmış çok az çalışma vardır. Adolesan dönemde REM uykusu kısıtlamasının, yetişkinlikte anksiyete davranışını artırdığına dair kanıtlar sunulmuştur (9). Meta-analizler egzersiz müdahalesinin kontrol gruplarına kıyasla anksiyete davranışını etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir (10,11). Uyku kısıtlaması durumunda uygulanan egzersizin, anksiyolitik etkileri ve uzamsal hafızayı geliştirdiği bildirilmiştir (12). Uyku yoksunluğuna maruz bırakılan hayvanlarda hipokampusta hücre proliferasyonu (13) ve hacmin azaldığı gösterilmiştir (14), buna karşın uyku kısıtlamasıyla ilgili veriler çok azdır. Adolesan dönemindeki kronik REM uyku kısıtlaması, amigdala ve hipokampusta noradrenalin, serotonin seviyelerinin artmasına ve kaygı benzeri davranışlara neden olmuştur (15). Medial prefrontal korteksteki dopamin seviyeleri anksiyete testlerinde kaygı benzeri davranışla

ilişkilendirilmiştir (16). Anksiyete bozukluğunda inhibitör nöronal sinyaller önemli rol oynar ve nörologin-2 ile kollobistin inhibitör sinapslarda yer alan anksiyete ile ilişkisi gösterilen moleküllerdir (17). Literatürde adolesan dönemde uygulanan uyku kısıtlaması ve egzersizin erişkinlik dönemine etkilerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda insan çalışmaları ile kısıtlı uykunun neden olduğu duygudurum bozukluklarında yer alan mekanizmaları belirlemek zordur, hayvan çalışmaları fizyolojik temeli ortaya koymak için daha faydalı olacaktır. Çalışmamızın amacı adolesan dönemde kronik uyku kısıtlamasına bağlı gelişebilecek anksiyete benzeri davranışlar üzerinde aerobik egzersizin etkisini, bu etkinin erişkinliğe kadar devam edip etmeyeceğini araştırmak ve erişkinlikte hipokampus ile birlikte prefrontal korteks dokularındaki yapısal ve kimyasal değişiklikleri izlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Bozuklukları (Sleep Disruption)

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Uyku, optimum fiziksel ve ruhsal sağlığı sürdürebilmenin bir koşulu olarak organizma için beslenme gibi gerekli bir ihtiyaçtır (5). Uyku içsel ve dışsal faktörlerden etkilenen, karmaşık bir yapıya sahip, bazı kısımlarında beynin uyanıklık kadar aktif olduğu, geri dönüşümlü bir bilinçsizlik ve seçici yanıtsızlık hali olarak tanımlanabilir (6). Uyku ve uyanıklık döngüsünün kontrolünde homeostatik ve sirkadiyen süreçler belirleyicidir. Homeostatik süreç uyanık geçirilen sürenin uzamasına bağlı olarak artan uyku eğilimini ifade ederken, sirkadiyen süreç 24 saatlik bir gün içinde uyku eğiliminin artış ve azalış değişimleridir (7).

Uyku kaybı (sleep loss) ihtiyaç duyulandan daha az uyumadır ve uzamış uyanıklığa, akut/kronik uyku kısıtlamasına ya da uyku hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkabilir (1). Sıklıkla kullanılan bir ifade olan uyku kaybı yanıltıcı olabilir çünkü bazı araştırmalarda bu ifadenin toplam akut uyku yoksunluğunu ifade etmek için kullanıldığı görülmektedir (8). Uyku bozukluğu terimi ise insanlarda görülen çeşitli uyku bozukluğu türlerini kapsayan bir "şemsiye terim" olarak kullanılabilir (9). Uyku bozuklukları günümüzde neredeyse tüm toplumlarda yaygın olarak görülmektedir, önemli düzeyde morbiditeye neden olur ve büyük ekonomik kayıplar oluşturur (10), ancak uyku bozukluğunun düzeltilebilir bir faktör olması komorbid hastalıkların önlenmesi bakımından da önemini ortaya çıkarmaktadır. Düzenli ve yeterli beslenme alışkanlığı edinilmesi sağlığımızla ilgili olumsuz sonuçlarla karşılaşılmasını önlemede nasıl önemliyse, uyku için de benzer durum söz konusudur. Düzenli ve yeterli uyku ihtiyacı karşılanmazsa birçok sağlık sorunu ortaya çıkabilir. Ancak beslenme alanındaki uzman sayıları ile uyku sağlığı üzerine çalışan uzman sayıları arasında ciddi farklar bulunmaktadır. Günümüzde uyku bozukluğu olan birçok kişi hala teşhis ve tedavi edilememektedir. Sağlık çalışanları eğitimleri sırasında uykunun sağlık açısından önemi, yaygın uyku bozukluklarının değerlendirilmesi ve yönetimi konusunda yeterli bilgi almamaktadır (10). Amerika, Kanada, Avusturalya ve Yeni Zelanda'da uyku tıbbi bir uzmanlık alanı olarak yerini almış fakat çoğu ülkede farklı branşlardaki hekimler uyku bozukluklarıyla ilgilenmektedir. Ülkemizde de uyku tıbbi henüz bir uzmanlık alanı değildir. Son 20 yılda uykunun sağlıktaki rolü üzerine yapılan araştırmalar sayıca çok artmıştır (11) ve sağlıklı uyku alışkanlıkları üzerinde önemle durulmaktadır. Uyku eksikliğinin yaygınlığı bilinmektedir, ancak çoğu araştırmanın uyku

eksikliğinin yaygınlığını tahmin etmek için anketleri ve öz bildirime dayalı ölçekleri kullandığını göz önüne aldığımızda kesin boyutu hala belirsizliğini korumaktadır (12).

Uyku bozuklukları ile ilgili çok fazla terim bulunmaktadır. Tam olarak hangi uyku bozukluğundan bahsedildiğini anlamak için terimleri iyi tanımak gerekir. Uyku bilimi ve uyku sağlığı konusunda güvenilir bilgi kaynaklarının terimlerle ilgili açıklamaları aşığıda verilmiştir.

Uyku yoksunluğu (Sleep deprivation):

Bir kişinin yaşına ve sağlık durumuna bağlı olarak önerilenden daha az uyku miktarını ifade eder. Geleneksel olarak sadece uyku miktarına atıfta bulunmak için kullanılsa da, uyku yoksunluğu halk arasında yetersiz uyku (insufficient sleep) veya uyku eksikliğine (sleep deficiency) atıfta bulunmak için kullanılabilir (13).

Tam uyku yoksunluğu (Total sleep deprivation):

Uykunun tüm evreleriyle tamamen ortadan kalktığı durumu ifade etmek için kullanılır. Bu tanımdaki “tamamen” ifadesini %90 ve üzerinde şeklinde anlamakta yarar var. Çünkü pratikte %100 uykusuzluk -mikro uyku atakları nedeniyle- mümkün olmaz. Bu bakımdan tam uyku yoksunluğu genelde 72 saatten kısa süren ve uykunun (NREM ve REM uykusu dahil) %90 ve üzerinde kaybolduğu durumlardır. Bu tür uyku kesintileri genellikle vardiyalı çalışanlar, acil servis çalışanları ve 36-48 saatlik vardiyalarda çalışan doktorlar ve askeri durumlarda yaşanan mesleki gereksinimler veya insomnia gibi klinik durumlarda ortaya çıkabilir (14). Sabaha kadar uyanık kalmakta olduğu gibi hiç uyumadan geçen bir zaman dilimi söz konusudur. En az 1 gece uykusuz kalmayı içermelidir. Deneysel koşullarda 24 saat, 36 saat, 40 saat, 48 saat gibi farklı şekillerde tam uyku yoksunluğu uygulanabilir (15).

Günümüzde 48 saati aşan uyku yoksunluğu etik açıdan sorunlu kabul edildiğinden, uzun süreli uyku kaybı sırasında ne olduğu hakkında bilgi edinmek için aşırı uyku kaybı süresine sahip tarihsel çalışmaların incelenmesi gerekmektedir. Uzun süreli uyku yoksunluğu ve uykusuzluğu (insomnia) deliryum, halüsinasyonlar ve duygusal bozulma gibi ciddi psişik rahatsızlıklara yol açtığını ortaya koyan klinik gözlemler bulunmaktadır ve görme fizyolojisi en çok etkilenen alan olurken (%90 çalışma), bunu somatosensoriyel (%52) ve işitsel (%33) işlevler izlemektedir (16).

Kısmi uyku yoksunluğu (Partial sleep deprivation):

Kısmi uyku yoksunluğu farklı şekillerde ortaya çıkabilir.

Uyku kısıtlaması (Sleep restriction):

Kısmi uyku yoksunluğu ya da uyku borcu olarak da isimlendirilir. Yeterli uyku süresinin azalmasıyla kendini gösterir. Mutlaka uykunun olduğu ancak yeterli miktardan az olduğu uyku bozukluğunu ifade eder (13). Bu muhtemelen günlük yaşamda en sık karşılaşılan uyku bozukluğu biçimidir (17). Uyku kısıtlaması yapılan çalışmalarda günlük ne kadar uykuya izin verileceği çalışmaya göre değişiklik gösterebilir. Bu süre bazı çalışmalarda günlük 6 saat iken bazı çalışmalarda 4 saat ile sınırlandırılmıştır (18). Uyku kısıtlaması, toplam uyku yoksunluğundan günlük bir miktar uyku olması gerektiği için farklıdır, kısıtlama mutlaka günlük bir miktar uykuyu içermelidir (17).

Kronik uyku kısıtlamasının kemirgen modelleri yakın zaman denilebilecek bir süre önce geliştirilmiştir (19, 20), bu nedenle bugüne kadar bu modellerle ilgili çok fazla çalışma yapılmamıştır. Genel olarak bu modellerde sıçanlar sabit bir hızda (1,5 rpm) bir motor tarafından tutulan yavaşça dönen bir tekerleğe yerleştirilerek 24 saat içerisinde 18-20 saat uykusu kısıtlanırken geriye kalan zamanda normal kafesine alınarak 4-6 saat uyumasına izin verilir (19).

Seçici uyku evresi yoksunluğu/ Seçici REM uyku yoksunluğu (Selective REM sleep deprivation, REM SD):

Belirli fizyolojik uyku evrelerinin kaybını içerir ve bu nedenle seçici uyku evresi yoksunluğu olarak adlandırılır. Seçici uyku evresi yoksunluğu, uyku parçalanması belirli bir uyku evresiyle sınırlıysa ortaya çıkabilir. Örneğin NREM EVRE-3 uyku yoksunluğu, REM uyku yoksunluğu gibi uykunun bir bölümü ortadan kaldırılır (21). Uykuya daldığımızda ilk NREM evresi ile giriş yaparız ve daha sonra REM evresine geçilir. REM uyku yoksunluğu, REM uykusunu seçici olarak bozarken NREM uykusunu büyük ölçüde bozmadan bırakan deneysel yöntemler kullanılır. NREM ve REM uyku fonksiyonlarının sınırlarının çizilmesini ve birbiriyle karşılaştırılmasını sağlar (14). Örneğin uyku apne sendromunda apne atakları öncelikle REM uykusunu bozduğunda oluşabilir. Bu nedenle insanlarda PSG yöntemiyle uyku evresi (N3, REM gibi) belirlenir ve istenilen evre ışığı açma, zil sesi kullanma ve fiziksel müdahalelerle seçici olarak bozulur (21). REM uykusunun rolü kognitif ve duygusal süreçlerde (22-26) daha aktif olarak gösterilmiş olmasına karşın otonom fonksiyon (27), kardiyak otonomik değişiklikler (28) gibi etkileri de gösterilmiştir. Deneysel REM uyku yoksunluğu modeli oluşturmak için sıklıkla modifiye çoklu platform yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde paradoksal uyku sırasında gelişen kas atonisi ön plandadır, tonus kaybı olduğunda sıçanlar

platformun üzerinden su dolu kafese düşer ve uyanmış olur. Böylece uykunun diğer evrelerini uyuyabilirken atoni gelişen bölümü engellenmiş olur. Polisomnografik kayıtlar kullanılarak platform yöntemi ile REM uykusunun tamamen ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir. Buna ek olarak yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılan derin uykunun (NREM-EVRE 3) neredeyse %40'lık bir kayba uğradığı gösterilmiştir (29).

Uyku parçalanması / Uykunun sık kesilmesi (Sleep fragmentation/ Sleep interruption):

Uyanmalarla birlikte uykunun kesintiye uğramasıdır. Uyku parçalanması, genellikle uyku periyodu sırasında tekrarlanan kesintileri ifade etmek için kullanılır (13). Uykunun fizyolojik olarak bir bütün olarak seyretmesini engeller. Belirli uyku bozukluklarında bu türden bir kalıp ortaya çıkabilir. Tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apnesi bu duruma örnek verilebilir. Uyku fragmentasyonu sırasında, uyku evrelerinin normal ilerlemesi ve sıralaması farklı şekillerde bozulabilir. Sonuç olarak yatakta geçirilen süre uzun olmasına karşın uykunun yetersiz olmasına sebep olur. Obstrüktif uyku apne sendromu, huzursuz bacaklar sendromu, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu vb birçok hastalıkta görülen uyku bölünmesini simüle etmek için geliştirilmiştir (14). Altı ve 24 saatlik sürede 2 dakikada bir koşu bandının hareketiyle uyandırılan sıçanların, çoklu uyku latans testi ile değerlendirilen uyku latansında (yattıktan sonra ilk uyku evresi görülene kadar geçen süre) azalma, delta gücünde (kortikal yavaş dalga aktivitesi) artış ve bazal önbeyinde adenozin seviyelerinin yükselmesi ile belirgin uykululuk hali sergilediği bildirilmiştir (30).

Uyku eksikliği (Sleep deficiency):

Kısaltılmış uyku süresi ve/veya uyku parçalanması nedeniyle oluşan yetersiz dinlenme miktarını tanımlar (13). Uyku eksikliği, optimum işlev için gerekli olan uyku süresinin kısalması, uyku zamanlamasının bozulması veya uyku kalitesinin bozulması gibi nedenlerle ortaya çıkabilir ve modern toplumda oldukça yaygındır (31).

Yetersiz Uyku Sendromu (Insufficient sleep syndrome):

Uyku için yeterli fırsat olmaması nedeniyle, gündüz uyanıklığını sürdürmek için yeterli olan miktardan daha az uyku süresi yetersiz uyku olarak tanımlanır (32). Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması-3 (ICSD-3) kriterlerine göre yetersiz uyku sendromu tanısı koymak için gerekli kriterler: hastanın uyku süresi yaşına göre belirlenenden kısa, uyku süresinin azalmasına sebep olan faktörler dışsal, hastada gündüzleri aşırı uykululuk, adolesan dönem

öncesinde uykululuğun sebep olduğu davranış bozuklukları, semptomların en az 3 ay devam etmesi ve uyku süresinin uzatılması ile semptomlarda düzelme olmasıdır (33).

Uykusuzluk (İnsomnia):

Kişinin uyuması için güvenlik ve süre bakımından elverişli bir ortam olmasına karşın uykuya dalamadığı veya istediği kadar uyuyamadığı bir uyku hastalığıdır. Bu uykusuzluk durumu akut ya da kronik olabilir ve günlük işlevlerde bozulmaya neden olabilir. Uykusuzluğun kesin bir klinik tanımı vardır, Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması-3'te uyku hastalıkları içinde gruplandırılmıştır ancak bu terim sıklıkla uyku sorunlarını genel olarak ifade etmek için de kullanılır (13).

Bunların dışında başka uyku bozukluğu tipleri de (jet lag ve uyku düzenini etkileyen diğer sirkadiyen bozukluklar) mevcuttur ve bunlarla ilgili hayvan modelleri de geliştirilmiştir (9). Uzun süreli toplam uyku yoksunluğunun etkilerini araştıran bazı eski çalışmalarının aksine (34), günümüz uyku araştırmaları insanlarda görülen uyku bozukluklarını taklit eden koşulların kemirgen modellerine odaklanmaktadır.

Yetersiz uyku, uykuda solunum bozuklukları ve insomnia en yaygın görülen uyku hastalıklarıdır ancak tek sorun bunlar değildir. Birleşik Devletler özelinde baktığımızda toplamda yaklaşık 50-70 milyon kişinin kronik olarak uyku ve uyanıklık bozukluğundan etkilendiği tahmin edilmektedir (35). Bu sağlıksız uyku alışkanlıklarının nedenleri hala belirsizliğini korumaktadır. Ancak modern toplum, uykunun üretken olmayan bir zaman olduğu fikrini desteklemektedir. Artan ekonomik ve sosyal taleplerle birlikte kronik uyku kaybı ortaya çıkmaktadır. Bu koşullar altında, Japonya'da olduğu gibi çoğu ülkede insanlar, en iyisini başarmaya çalışmak ilkesini, uyku pahasına olsa bile önemli bir değer olarak kabul etmiştir (36). Psikiyatrik bir hastalığa sahip olma, bazı mesleklerde çalışma, sosyal yaşam, fiziksel bozukluklar ve uyku hastalıkları uyku eksikliğine neden olan faktörlerden bazılarıdır.

Uyku miktarı, yeni doğan bebeklerde günde yaklaşık 16-18 saat iken daha yaşlı bireylerde 6-7 saate düşer. Bu değişikliklerin neden meydana geldiği ve bunları hangi faktörlerin belirlediği tam olarak bilinmese de, farklı yaşlardaki optimum uyku miktarı için çeşitli rakamlar önerilmiştir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), yeterli uykuyu teşvik ederek halk sağlığını iyileştirmek amacıyla yaşlara göre yeterli uyku sürelerini yayınlamıştır (37). Tablo 2.1'de yaş grupları için ideal uyku süreleri verilmiştir (37).

Tablo 2.1. Yaş gruplarına göre önerilen uyku süreleri (37)

Yaş Grubu	Yaş	Günlük Uyku Süresi (saat)
Yenidoğan	0-3 ay	14-17
Bebek	4-12 ay	12-16
Yürüme Çağı	1-2 yıl	11-14
Okul Öncesi	3-5 yıl	10-13
Okul Çağı	6-12 yıl	9-12
Adolesan	13-17 yıl	8-10
Yetişkin	18-60 yıl	≥7
Yetişkin	61-64 yıl	7-9
Yetişkin	≥65 yıl	7-8

Yaşa, cinsiyete, etnik kökene ve medeni duruma bağlı olarak bazı gruplar uyku eksikliği riski altında bulunmaktadır (31). Yaş, uyku miktarının belirleyen faktörlerden en önemlisidir ancak tek belirleyici değildir. Uyku miktarı ülkeler arasında da belirgin şekilde farklılık gösterir. Çoğunlukla Asya ve Kafkas kökenli 17 ülke/bölgede, uyku miktarı doğumdan 3 yaşına kadar bir internet anketi yoluyla araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre en kısa günlük toplam uyku miktarının 11,6 saat ile Japonya’da olduğu, en uzun miktarın ise 13,3 saat ile Yeni Zelanda’da olduğu kabul edilmiştir. Yaş grubu aynı olmasına karşın uyku miktarında görülen farklılıkların kültürel değişkenlere bağlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışma kapsamında ekran süresi ve okul sonrası ders dışı aktiviteler, uyku miktarındaki azalmaya sebep olan diğer faktörler olarak tanımlanmıştır. Akşamları gecikmiş yatma saatinin 3 yaşındaki çocuklarda bile uyku miktarını azalttığı bulunmuştur (36).

CDC, hafta içi veya iş günü gecelerinin 7 saatten az olduğu kısa uyku süresinin yaygınlığını ve günlük yaşamdaki aktiviteleri nasıl etkilediğini değerlendirmek için 2005-2008 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi’nden alınan verileri analiz etmiştir. Yirmi yaş ve üzeri yaklaşık 11.000 kişinin analiz edildiği rapora göre düzenli olarak gece başına 7 saatten az uyuyan yetişkin oranı %37,1’dir. Erkeklerin %39,8’i ve kadınların %35,3’ü kısa uyku süresi bildirmiştir ve bu oran benzerdir, dolayısıyla uyku yetersizliği ile ilgili etkilenimde cinsiyetin önemli bir risk faktörü olmadığı düşünülebilir. Normalden kısa uyku sürelerinin yaşa göre

dağılımlarına bakıldığında 20-39 yaş aralığındaki yetişkin bireylerde oranı %37 bulunurken 40-59 yaş aralığındaki yetişkinlerin oranı %40,3 bulunmuştur, aynı zamanda 60 yaş ve üzeri yaşlı yetişkinlerde bu oran %32 olarak belirlenmiştir. Genç erişkin ve orta yaş grubundaki kişiler yaşlılara göre daha fazla uyku yetersizliği yaşamaktadır. İspanyol kökenli olmayan siyahilerde yetersiz uyku %53 oranı ile diğer ırk/etnik kökenlere sahip kişilere göre daha yaygın bulunmuştur. Öğrenim düzeyi lise olanlarda kısa uyku süresi %40,9 iken üniversite eğitimi alan kişilerde %34,5 bulunmuştur (38). Çalışanlar arasında bildirilen kısa uyku süresi sektöre ve mesleğe göre değişmekte olup son yirmi yılda artmıştır (39). Bu bulgular kısıtlı uykunun birçok sebebe bağlı olabileceğini göstermektedir.

Gece sadece 4-6 saatlik bir “çekirdek uyku (core sleep)” süresinin fizyolojik olarak gerekli olduğu, bu süreden daha uzun ek uykunun isteğe bağlı uyku olduğu ve bir bireyin çok az nörolojik davranışsal sonuçla azaltılmış uyku miktarına uyum sağlayabileceği iddia edilmiştir. Kronik kısmi uyku kısıtlaması ile yapılan deneyler bu iddiayı destekleyen sonuçlar bulmamış ve bu sürenin yetersiz olduğu gösterilmiştir (17).

Uykunun miktarı önemli bir kriter olmasına karşın yeterli uyku için tek başına belirleyici değildir. Uyku miktarı gibi uyku kalitesi de temel bileşenlerden biridir (36). Uyku kalitesi ve miktarı, uyumak için güvenli bir yere sahip olmak ve yeterli zaman ayırabilmek gibi değiştirilebilir faktörlere bağlıdır (10). Uyku kalitesini nesnel olarak tanımlamak zordur ve uyku miktarı üzerine yapılan çalışmalardan daha uzun bir süre sonra önemli bir uyku özelliği olarak kabul görmüştür. Günümüzde uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılabilecek objektif bir yöntem bulunmamaktadır. Uyku kalitesini değerlendirmek için dünya çapında yaygın olarak kullanılan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) bulunur, ancak PSQI'deki sorular son bir aydaki olağan uyku alışkanlıklarıyla ilgilidir ve öznel bildirim dayanır. Laboratuvar ortamında uykunun değerlendirilmesi gece boyunca EEG, EMG, EOG'yi de içeren çok kanallı elektrofizyolojik kayıt yöntemleri ile olur. Bunlara genel olarak polisomnografi (PSG) adı verilir. Bir kişinin PSG kaydı, gecenin ilk üçte birinde daha yüksek oranda derin uyku, gecenin son üçte birinde artan REM uykusu, uyanma sıklığının düşük olduğu bir gece uykusu gösterse bile, kişi o geceki uykusundan memnun değilse o gecenin uyku kalitesi kötü olarak tanımlanır (36).

Geceleri en az 7 saat kaliteli uyku, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi ve Uyku Araştırmaları Derneği (40), Amerikan Toraks Derneği (10) ve Amerikan Kalp Derneği (41) tarafından önerilmektedir. Bireysel farklılıklar göz önüne alındığında yeterli uyku süresi genel

olarak 7-9 saat arasında değişiklik göstermektedir (10). Normalden daha uzun uyku sürelerinin de (>9-10 saat) olumsuz sağlık sonuçlarının olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (42, 43).

Gelişmiş ülkelerde yaşayan bireylerin neredeyse üçte biri uyku yetersizliğinden etkilenmektedir. Günlük olarak önerilen 7 saat veya daha fazla uyku uyuduğunu bildiren yetişkinlerin oranı nüfusun yalnızca %65'i kadardır, bu da nüfusun en az üçte birinin uyku eksikliği riski altında olduğunu ifade etmektedir (31). On sekiz yaş ve üzeri 324.000 yetişkin ile CDC'nin yaptığı bir çalışma, 1985 ile 2012 yılları arasında uyku süresinin kademeli azaldığını ve 6 saatin altında uyuyanların oranının arttığını göstermiştir. Uyku süresindeki azalma ve 6 saatten az uyuyanların oranındaki artış 1985-2004 yılları arasında daha çok belirgin olurken 2004-2012 yılları arasında çok fazla değişmemiştir. Yetişkinlerin gecede 6 saat veya daha az uyuma oranı 1985'ten 2012'ye kadar %31 artmıştır (44). Çalışmaların çoğu bu yöndeyken 2003-2016 dönemi için nüfusunun birçok kesiminde uyku süresinin arttığını gösteren ilk çalışma 2018'de yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre her yıl için hafta içi 1,5 dk artış söz konusuysen hafta sonu 1 dk artış olmuştur. Bu artışın öğrenciler, çalışan grup ve emeklilerde gözleendiği buna karşın işsizlerde veya işgücünde yer almayan grupta gözlenmediği bulunmuştur. Uyku süresindeki artış akşamları daha erken saatte uyumakla, yatmadan önce televizyon izleme ya da kitap okuma gibi boş zaman faaliyetlerinin azalmasıyla açıklanmıştır. Alışveriş ve bankacılık işlemlerini evden gerçekleştirebilmek, eğitim, iş ve idari görevleri yerine getirmek için çevrimiçi görüşmelerin artması da uyku süresinin artmasına katkıda bulunan zamanı oluşturan faktörlerden kabul edilebilir. Bu değişimin sebebi Uyku Tıbbı Akademisi ve CDC'nin yeterli uykuyu teşvik ederek halk sağlığını iyileştirme amacıyla 2013 yılında başlattığı Ulusal Sağlıklı Uyku Farkındalık Projesi olduğu düşünülmektedir (12). Ancak artan bu uyku süresinin hala yeterli uykuyu karşılayacak seviyede olmaması ve yeterli uyku uyumayanların sayısının yüksek olması bu konuda daha fazla önlem alınması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Uyku bozukluklarıyla ilişkili bir diğer önemli faktör ise ekonomik maliyetlerdir. Yapılan araştırmalar yetersiz uyku nedeniyle Birleşik Devletler'in her yıl yaklaşık 1,2 milyon iş gücüne eşdeğer zaman kaybettiğini belgelemektedir. Bu durumun yıllık olarak 411 milyar dolar civarında ekonomik kayba neden olduğu ve bu tutarın gayri safi yurt içi hasılanın %2,28'ine denk geldiği düşünülmektedir (45). Uyku ile ilgili ekonomide hastalar, işverenler, hizmet sektöründe çalışanlar, sağlık sistemleri liderleri, politikacılar ve diğerleri yer almaktadır.

Bu grupların her biri farklı bir nedene bağlı olarak uykuya önem verir. Örneğin, hastalar uykuya yaşam kalitesinin artırılması, daha fazla eğlenceye katılım ve ailesi, sevdikleriyle zaman geçirme aracı olarak önem vermektedir. Ödeme yapanlar sağlıkla ilgili harcamaların azalmasına ve işverenler iş verimliliğinin artmasına önem vermektedir (46). Morbidite ve mortalite sonuçlarına ek olarak iki ayrı maliyet yükünden bahsedilebilir. Birincisi doğrudan maliyetleri ifade eder ve muayene, teşhis işlemleri, hastane yatışları, tedavi giderleri gibi belirli bir hastalık için tıbbi bakımla doğrudan ilişkili maliyetleri içerir. Öte yandan dolaylı maliyetler, hasta zamanının maliyeti, aile (veya aile dışı) bakıcıların maliyeti, genel sağlık hizmeti kullanımı (örneğin, komorbid hastalıklar için), kaza riski ve işyeri verimliliği gibi ek olarak ortaya çıkan hastalığa özgü olmayan sonuçları içerir. Özellikle, bu dolaylı maliyetlerin her biri parasal olarak ölçülebilir ve öncelikle bir paydaş tarafından karşılanır (örneğin, işyeri verimliliği ile ilgili maliyetler işverenler tarafından karşılanır). Uyku sorunları sadece iş yerindeki devamlılığı veya işin verimsizliğini etkilemez, aynı zamanda kazalar, hatalar ve endüstriyel yaralanmaları da artırabilir (46). Avustralya’da 2019-2020 yılında toplam nüfus yaklaşık 25,5 milyon iken uyku bozukluklarının tahmini toplam maliyeti 35,4 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Uyku bozukluklarının finansal maliyeti 10 milyar dolar civarındadır ve sağlık sistemi maliyetleri 0,7 milyar dolar; üretkenlikteki kayıplar 7,7 milyar dolar; gayri resmi bakım maliyeti 0,2 milyar dolar; tıbbi olmayan kaza maliyetleri 0,4 milyar dolarını oluşturmaktadır. Finansal olmayan maliyet 25,4 milyar dolar civarındadır ve Avustralya’nın toplam hastalık yükünün %3,2’sine karşılık gelmektedir. Bu sonuçlara göre uyku bozukluklarının sağlık sistemine maliyetleri, sonuçlarıyla ilişkili maliyetlere göre daha düşüktür. Bu durum uyku bozukluklarının tespit, tedavi ve önleme için daha fazla harcama yapılmasının önemini vurgular (47). Uyku bozukluğunun sağlık hizmeti kullanımı ve harcamaları açısından değerlendirildiği bir çalışmada, çalışma popülasyonunun %5,6±0,2’sinin uyku bozukluğu teşhisi aldığı bulunmuştur. Bu sonuçlar her yıl uykuya ilgili sorunlarla ilişkili yaklaşık 94,9 milyar dolar sağlık harcamasını öngörmektedir (48). Türkiye’de uyku ile ilgili bozuklukların ekonomiye doğrudan ve dolaylı olarak getirdiği yükler önemlidir. Türkiye’de ölüm nedenlerinden ilk 3 sırada yer alan hastalıklar (dolaşım sistemi hastalıkları, tümörler ve solunum sistemi hastalıkları) uyku eksikliğinden etkilenmektedir ve 2021 yılındaki toplam ölümlerin yaklaşık %61’ini oluşturmaktadır (49). Aynı zamanda bu hastalıkların sağlık sistemine getirdiği yük her geçen gün artmaktadır.

Birçok çalışma, hasta olmayan genel nüfus arasında yetersiz uykunun ekonomik etkisini ölçmeye çalışmıştır. 2014 yılında CDC, yetişkinlerin üçte birinden fazlasının düzenli olarak yeterince uyumadığını tespit ettikten sonra yetersiz uykuyu bir halk sağlığı sorunu olarak ilan etmiştir (50). Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü (OECD) ülkelerinde yetersiz uykunun ekonomik yükünün incelendiği bir çalışma (45) 2016 yılında yayınlanmış ve ekonomisinin büyüklüğü nedeniyle 280-411 milyar dolar arasında en yüksek yıllık ekonomik kayba Birleşik Devletler'in uğradığı, onu yılda 88-138 milyar dolar arasında kayba uğrayan Japonya'nın izlediği tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada (51), 2017 yılında Avustralya'da yetersiz uykunun toplam maliyetinin 42-50 milyar dolar aralığında değiştiği bulunmuştur.

2.1.2. Uyku Kısıtlamasının Etkileri

Uyku bir tercih meselesi değil biyolojik bir ihtiyaçtır. Uyku bozukluklarıyla ilgili araştırmalar ilk olarak tam uyku yoksunluğuna odaklanmıştır. Tam uyku yoksunluğunun etkisinin araştırıldığı deneysel çalışmalardan birinde uzun süreli uyku yoksunluğunun ölüme sebep olabileceği gösterilmiştir (52). Uzun süreli uyku yoksunluğu çalışmalarına artık etik onay verilmemektedir. Bu sürenin 24-48 saat ile sınırlandırılması uygun görülmektedir. Uyku süresinin normalden kısa olması ki bu çoğu çalışmada ≤ 6 saat uyku olarak ifade edilir ve olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir. Uyku yoksunluğu ile uyku kısıtlaması karşılaştırmalarında örneğin bir gece boyunca hiç uyumamak ile bir hafta gerekenden az uyumak arasında etkileri bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Uyku yoksunluğunun etkilerinin kısa sürede daha şiddetli olduğu görülürken uyku kısıtlamasının etkilerinin daha uzun süre içerisinde benzer şekilde ortaya çıktığı gösterilmiştir, hatta bir çok araştırma da sirkadyen fazdaki kaymaların da benzer etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (1, 8, 15, 17, 53, 54). Uyku kısıtlaması tıbbi durumlar, uyku bozuklukları ve yaşam tarzı (örneğin vardiyalı çalışma, jet lag, uzun çalışma saatleri) nedeniyle daha yaygındır ve toplumun daha büyük kesimi için risk oluşturur (17). Şimdiye kadar tam uyku yoksunluğu araştırmaları daha çok çalışılmış olmasına karşın uyku kısıtlaması günlük hayatta yaşadığımız durumu daha iyi simüle etmektedir. Toplam uyku yoksunluğuna göre uyku kısıtlamasının daha fazla kişiyi etkilediği düşünülmektedir ve uyku için yeterli fırsat olmaması nedeniyle, gündüz uyanıklığını sürdürmek için yeterli olan miktardan daha az uyunması yaygın bir durumdur ve yetişkin nüfusunun üçte biri gecede 7 saatten az uyuduğunu bildirmektedir (32).

Uyku kısıtlamasının kognitif işleme üzerinde olumsuz etkileri meta-analizlerle güçlü biçimde gösterilmiştir. Bu etki davranışsal inhibisyon, sürdürülebilir dikkat ve uzun süreli bellek için geçerli bir şekilde birden çok görevi aynı anda gerçekleştirme, dürtüsel karar verme veya zeka alanlarında olumsuz etki tespit edilmemiştir (55). Kognitif işlevlerdeki azalma özellikle vijilans etkileri ve bir haftalık uyku kısıtlamasına uyku kaybından daha hassas tepki verir (56). Kronik uyku kısıtlaması, uyandıktan hemen sonra ortaya çıkan performans düşüşlerini şiddetlendirebilir (57). Uyku kısıtlaması dikkat dağınıklığı, çalışma belleğinde yavaşlama gibi kognitif işlevlerde azalma, depresif ruh hali ve saplantılı düşünce gibi bir dizi nörodavranışsal eksikliğe neden olabilir. Bu durum da hata ve kaza riskini artıracaktır (17). Yetersiz uyku sağlık hizmetlerinde daha çok tıbbi hataya ve iş üretkenliğinin kaybına neden olmaktadır (58). Uyku eksikliğine bağlı dikkat eksikliği ve gündüz uykululuk hali, motorlu taşıt kazaları riskini artıran kısa süreli zihinsel bozukluklarla ilişkilidir. Gündüz uykululuğuna bağlı trafik kazası geçirme ya da son anda kazadan kurtulma oranı %15,3 olarak bulunmuştur ve bu çalışmanın sonucuna göre diğer faktörler dışlandığında sadece uyku halinin trafik kazası riskini artırdığı ortaya konulmuştur (59). Genel olarak ortaya çıkan bu etkiler yaş aralığına, cinsiyete, gün içindeki saate, kısıtlanan uykunun biriken etkisine ve hissedilen uykululuk düzeyine bağlı değişiklik gösterebilir. Sonuç olarak uyku kısıtlaması kognitif işleyişi önemli ölçüde bozar ve bu konudaki ilk kapsamlı kanıt meta-analiz ile sağlanmıştır (55).

CDC'nin geniş bir kitleyle yaptığı çalışmada yetersiz uyku ile ilişkili olarak konsantre olmak, hatırlamak, araba kullanmak, mali işleri yürütmek gibi işlevsel alanlardan en çok konsantrasyonun etkilendiği ve yetişkinlerin %23'ünün konsantrasyon güçlüğü bildirdiği bulunmuştur. Algılanan uykuyla ilgili zorluklar, <7 saat uyuduğunu bildiren kişilerde, 7-9 saat uyuduğunu bildirenlere göre daha fazladır. Uyku ile ilgili zorluklardan her iki grup için de en yaygın olanı 7-9 saat uyuyan katılımcıların %20'sini etkileyen ve gecelik <7 saat uyuyanların %30'unu etkileyen konsantre olmakla ilgilidir. Kronik uyku yoksunluğunun hem zihinsel hem de fiziksel iyi hissetme durumu için gittikçe artan olumsuz bir etkisi vardır (38).

Birkaç gün üst üste olacak şekilde normal süreden 2-3 saat az uyumak endokrin sistem, immün sistem, kardiyovasküler sistem ve kognitif işlevlerde bozulmalara yol açabilir (9, 15). İki hafta boyunca gece başına 6 saat ya da 4 saat uyumak 2 gece tam uyku yoksunluğuna benzer şekilde kognitif fonksiyonlarda düşmelere sebep olmuştur (18). Yetersiz uyku anormal davranışların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Kronik olarak uyku kısıtlaması olan denekler artan risk alma davranışı sergileyebilir veya öznel olarak bir sorunun tüm yönlerini dikkate

almadan erken sonuçlara varmaktan kaynaklanan muhakeme eksiklikleri gösterebilir. Bu şekilde dürtüsel davranmak artan ancak farkında olunmayan risklere yol açabilir (60).

Geniş bir kitleyle 25 yıllık süreçte yapılan bir çalışma 50, 60 ve 70 yaşlarında kalıcı kısa uyku süresi, kalıcı normal uyku süresine kıyasla, sosyodemografik, davranışsal, kardiyometabolik ve ruhsal sağlık faktörlerinden bağımsız olarak %30 oranında artmış demans riskiyle ilişkilendirilmiştir (61). Güncel bir meteanaliz sonucuna göre uyku süresi ile bilişsel gerileme arasında doğrusal olmayan bir ilişki bulunmuştur. Normal uyku süresine göre normalden daha uzun ve daha kısa uyku sürelerinin bilişsel gerileme riskini artırdığı gösterilmiştir (62).

Gecede 7 saatten az olacak şekilde kronik uyku kısıtlaması birçok dokuda insülin direncine yol açarak tip 2 diyabetin gelişimine katkıda bulunabilir. Tüm vücuttaki glikoz toleransını bozar ancak iskelet kası ve yağ doku en çok etkilenen kısımlardır. Bu etkiyi iskelet kasında insülin duyarlılığını azaltarak ve yağ dokuda insülin sinyalizasyonunu bozarak gerçekleştirir (63). Güncel bir kohort çalışması kısa uyku süresi ile diyabet arasındaki ilişkiyi uyku süreleri ile ilişkili plazma protein modelleriyle açıklamaya çalışmıştır (64).

Dünya çapında gerçekleştirilen kesitsel çalışmalar çocuklar ve yetişkinler arasından kısa uyku süresine sahip olanlarda obezite riskinin orantılı bir şekilde arttığını göstermiştir (65, 66). Genel popülasyonun son 10 yıldaki uyku süresi azalmasına paralel olarak obezite yaygınlığı artmıştır ve birçok çalışma iki durum arasında ilişki bulmuştur (65, 67, 68). Uyku süresi ile obezite arasındaki ilişki diğer yaş gruplarına kıyasla genç yetişkinlerde daha güçlü şekilde ortaya çıkmıştır (69). Kısa uyku süresi iştahın artması, beslenme alışkanlıklarının düzensizleşmesi, ara öğünlerin artması ve fiziksel aktivite seviyesinin azalması gibi davranışlara neden olarak obezite için zemin hazırlayabilir (70). Kısıtlı uykunun diyet kısıtlamasını azalttığı ve özellikle kadınlarda kilo alımına yol açtığı gösterilmiştir. Yetersiz uyku sırasında fazladan yiyecek alımının, uyanıklığı sürdürmek için gerekli enerjiyi karşılama amaçlı fizyolojik bir adaptasyon mekanizması olduğu fakat yiyeceğe kolay ulaşılabilirse ihtiyacın üzerinde yiyecek alımı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yetersiz uykudan yeterli/iyileşme uykusuna geçişin enerji alımını, özellikle yağ ve karbonhidrat alımını azalttığı gösterilmiştir (71). Uyku kısıtlamasının vücuda tokluk sinyali gönderen plazma leptin konsantrasyonunu azalttığı ve mideden salınarak iştahı artıran *ghrelini* artırdığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler iştahın artması ve obezitenin ortaya çıkmasının sebebi olabilir (72). Bir meta-analiz kısa uyku sürelerinin kilo alımıyla ilişkili olduğunu ve kısa uyku süresinin obezite riskini de

artırabileceğini göstermiş ve yeterli uykuyu teşvik etmeye yönelik halk sağlığı çabalarının obezitenin önlenmesinde önemli olabileceğini bildirmiştir (73). Aktigrafi veya PSG kullanarak uyku süresini ölçen kesitsel çalışmalar bu karışık örüntüyü gösterirken uzunlamasına yapılan çalışmalar da bu ilişki gösterilememiştir (70).

Yirmi üç çalışmanın incelendiği bir meta-analizde kısa uyku süresi ile hipertansiyon riskinin artması arasındaki ilişkili gösterilmiştir. Bu risk özellikle 65 yaşın altındaki bireyler ve kadınlar arasında daha fazladır. Kısa uyku süresi ile 65 yaşından küçük bireylerde hipertansiyon başlangıcı riskinin arttığı da gösterilmiştir (74). Gecede 5 saat veya daha az uyuduğunu bildiren 32 ila 59 yaşlarındaki yetişkinlerin, 7 ila 8 saat uyuduğunu bildirenlere kıyasla 8 ila 10 yıl boyunca hipertansiyon gelişimi için 1,60 düzeltilmiş risk oranına sahip olduğunu gözlemlemiştir. Bu ve benzeri birçok sonuca bağlı olarak kısa uyku süresi ile hipertansiyon arasında ilişki olduğu söylenebilir (75).

Güncel meta-analiz sonuçları hem erkeklerde hem de kadınlarda kısa uyku süresinin metabolik sendrom riskiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Kısa uyku süresinin normalden uzun uyku süresine kıyasla metabolik sendrom riski açısından daha fazla risk oluşturduğu söylenilebilir (76).

Uyku süresi, çeşitli hücresel işlevleri düzenleyen sirkadiyen ritme bağlıdır ve sirkadiyen ritimde meydana gelen bozulmalar kanser riskinde rol oynar. Uyku süresi ile meme kanseri gelişmesi arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmalar tutarlı olmayan sonuçlar ortaya koymuştur (77, 78). Normalden kısa ya da uzun uyku süresinin kanser riskiyle anlamlı bir ilişki içinde olmadığı yapılan metaanalizle gösterilmiştir (79).

Normal uyku süresinin 5 gece yarıya indirilmesiyle gerçekleştirilen çalışmada sağlıklı bireylerde lenfosit aktivasyonu ile proinflatuar sitokinlerin (IL-1 β IL-6 ve IL-17) üretiminde artışa sebep olmuştur. Ardından 2 gecelik toparlanma uykusundan sonra artışlar sabit kalmıştır ve kalp hızı ile serum C-reaktif protein seviyeleri de artmıştır. Bu nedenle, uzun süreli uyku kısıtlaması bağışıklık sisteminde kalıcı değişikliklere yol açabilir ve IL-17 üretiminin C-reaktif protein ile birlikte artması KVH geliştirme riskini artırabilir (80, 81). Altı gece boyunca gecede 6 saat uyku ve ardından 3 gecelik gecede 10 saat toparlanma uykusunun etkilerinin değerlendirilmiş. Uykululuğun öznel ve nesnel ölçümleri, yorgunluk seviyeleri, IL-6 seviyeleri ve kortizol seviyeleri gibi inflammatuar biyobelirteçlerin toparlanma uykusundan sonra başlangıç seviyesine döndüğü buna karşın, gündüz performans ölçümlerini değerlendirmek için yapılan psikomotor uyanıklık testi sonuçlarının uyku kısıtlamasından sonra kötüleşip ve telafi

uykusundan sonra düzelmediği bulunmuştur. Ancak bunun kısa vadeli sonuçlar olduğu ve daha uzun süreli sonuçların tekrarlanması gerektiği vurgulanmıştır (82).

Yaklaşık 5.000 katılımcının analiz edildiği çalışmada, PSG ile 6 saatten az uyku ile kanıtlanan uykusuzluk veya kötü uykunun, KVVH riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir ve kısa uyuyanlarda KVVH riski %29 daha yüksek bulunmuştur (83). Sağlıklı kişiler üzerinde yapılan prospektif kohort çalışmalarını inceleyen bir meta-analiz, kısa ve uzun uyku süresinin herhangi bir nedene bağlı ölüm, KVVH, koroner kalp hastalığı ve inme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu kanıtlamıştır. En düşük risk cinsiyete göre pek değişkenlik göstermeyen yaklaşık 7 saatlik uyuyanlarda hesaplanmıştır. Günde 7 saat standart uykuya kıyasla uykudaki her 1 saatlik azalma her nedene bağlı ölüm riskini %6, KVVH riskini %6, koroner kalp hastalığı riskini %7 ve inme riskini % 5 oranında artırır. Benzer şekilde uzun uyku süreleri ile de risklerin arttığı söylenebilir (84).

Uyku azlığı KVVH riskini kan basıncı, kalp atış hızı, otonom sistem aktivitesi, insülin duyarlılığı, inflamasyon, sıvı homeostazında bozukluklar yoluyla artırabilir (85). Uyku ayrıca fiziksel aktivite gibi davranışlar üzerindeki etkileri yoluyla dolaylı olarak KVVH riskini de etkileyebilir. Daha az uyuyanların fiziksel aktivitelerinin azaldığını bildirmesiyle KVVH'a katkıda bulunur. Hem fizyolojik tepkiler hem de belirtilen ilişkili davranışlar aracılığıyla, yetersiz uyku obeziteye ve diyabete yol açabilir ve inflamasyon, sempatik aktivasyon ve hipertansiyon gibi KVVH risk faktörleri üzerinde belirgin etkilere sahiptir (66).

Normalden daha kısa uyku süreleri ile kronik hastalıkların ortaya çıkışı arasındaki bağlantıyı açıklayan temel mekanizmalar, obezite veya proinflamatuvar durumların aracı olabileceğini ileri sürmektedir. Kısa süreli uykunun kronik hastalıkların gelişimini tetikleyebileceği bir diğer mekanizma depresyon ve diğer ruhsal hastalıklar olabilir. Ancak, uyku kesintileri depresyonda da ortaya çıkan durumlar olduğu için ikisi arasındaki etkileşimi analiz edebilmek oldukça zordur (10).

Güncel meta-analizler, yetişkinler için normalden uzun uyku süresinin olduğu gibi kısa uyku süresinin de depresyon riskini artırdığını göstermektedir (86). Uyku yoksunluğunun ruh halini olumsuz etkilediği bilinen bir gerçektir. Gecede sadece 5 saat uyuyarak bir haftayı tamamlayan katılımcıların ruh halleri giderek kötüleşmeye başlamıştır. Uyku yoksunluğu koşullarında duygusal bir uyarana yanıt olarak amigdala aktivitesinin %60 arttığı bildirilmiştir. Bu artış, limbik bölgeler üzerinde kontrolü olan ve duygusal tepkileri bağlama uygun şekilde düzenleme veya modüle etme işlevi gören prefrontal kortekste (PFC) aktivitenin azalmasıyla

ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak yeterli uykunun, gelişmiş PFC işlevi yoluyla duygu düzenlemesini iyileştirdiği söylenebilir (87).

Uyku kaybı yalnızlık ve sosyal mesafedeki değişiklikler üzerinde nöral ve davranışsal yollarla etkilidir. Uyku kaybının, ruh hali ve anksiyete düzeylerinde eş zamanlı oluşturduğu duygusal değişikliklerden bağımsız olarak sosyal geri çekilme ve yalnızlık durumuna katkıda bulunabileceği gösterilmektedir. Uyku eksikliğinin asosyal etkisinin yayılabileceği, uykusuz bir bireyle, kısa süre temas kuran kişilerin kendilerini daha yalnız hissettiği ve bu durumun uyku kaybının neden olduğu sosyal izolasyonun viral bulaşmasını göstermektedir (88).

Epidemiyolojik çalışmalar, anksiyetesi olan bireylerde uyku şikayetlerinin yaygınlığının yüksek olduğunu göstermektedir. Uyku bozuklukları, kötü uyku kalitesi, yetersiz uyku miktarı ve uyku yapısı değişiklikleri gibi farklı biçimlerde kendini gösterebilir. Öznel uyku kalitesi ve toplam uyku süresi ciddi düzeyde, uyku sürekliliği ve uyku derinliği orta düzeyde etkilenmiştir. Komorbid depresif bozukluk bu etkileri hafifletmiyor gibi görünüyor, bu da anksiyetenin başlı başına uyku değişiklikleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (89). Uykusuzluk, anksiyetenin başlangıcı için önemli bir öngörücüdür, anksiyete yaşayan bireylerde oldukça yaygındır bir dizi anksiyete/anksiyeteye ilişkili bozuklukta tanımlayıcı bir kriterdir. Uykudan mahrum olan kişiler yeterince uyuyamamaktan ve bu durumun olası sonuçlarından endişe duyarlar. Bu konu hakkındaki düşünceleri, tutumları ve davranışları uyku bozukluklarının devam etmesine sebep olabilir veya daha da kötüleşmesine katkıda bulunabilir (89). Güncel meta-analiz sonuçlarına göre uykuyu hayatın içine yeterli düzeyde dahil edebilmek genel ruh halini iyileştirir, stres, depresyon ve anksiyete semptomları üzerinde olumlu etkiler oluşturur (90).

2.1.3. Adolesan Dönemde Uyku Kısıtlaması

Adolesan dönem diğer adıyla ergenlik pubertenin yani bedensel ve cinsel olgunlaşmanın başlangıcıyla başlayan ve yetişkinlik evresinin başlamasıyla sona eren bir dönemdir. Bu değişikliklerin meydana geldiği yaşlar bazı coğrafi bölgelerde daha erken bazılarında daha geç ortaya çıkarak dünya genelinde farklılıklar gösterir (91). Adolesan dönemde uyku sorunları yetişkinlere göre daha yaygındır.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi daha önce yapılan araştırma sonuçlarına göre 13-18 yaş arası adolesanların her gece 8-10 saat uyumaları gerektiğini önermektedir (92). Yakın tarihli araştırmalara göre adolesanların optimum düzeyde sağlığını korumaları, işlevselliğine devam

edebilmeleri ve duygularını düzenleyebilmeleri için gece başına 9-9,35 saat uyumaları gereklidir (93, 94). Aynı süre uyuyan 14 yaşındaki adolesanların uyku verimliliği aynı olmayabilir. Okul gecelerinde benzer uyku düzenlerine rağmen bazı öğrenciler kaliteli uyku uyuduğunu bildirirken en uyanık hissettikleri saati de farklı olarak belirtmişlerdir. Bu durum bize bireysel farklılıkların söz konusu olabileceğini göstermektedir (95).

Yetersiz uyku özellikle son 50 yılda neredeyse iki kat artmıştır ve dikkat çekici bir şekilde lise çağındaki öğrenciler arasında yeterli miktardan az uyuduğunu bildirenlerin yaygınlığı %70-84 arasında değişmektedir (63). Geniş çaplı bir araştırmaya göre 50.000 lise öğrencisinin %68'i okul günlerinin geceleri 7 saat ya da daha az uyuduğunu, %23'ü 8 saat uyuduğunu bildirmiştir (96). Birçok çalışma adolesanların sabahları uyandığında çok uykulu, yorgun hissettiğini, uyanmak için bir yetişkine ihtiyaç duyduğunu belirtmiştir ve bu oran %60-70 arasında değişmektedir (97). Adolesanlarda yatma vakti zorlukları ve gündüz uykululuğu yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Cinsiyete göre uyku ile ilgili zorluklar kızlarda daha sık görülmüştür (98). Başka bir araştırma Norveç'te yaşayan adolesanların çoğunun okul günlerinde yeterli olan uyku miktarını (8+ saat) alamadığını göstermektedir ve uykuya dalma süresinin uzaması yetersiz uykunun ana nedeni olarak gösterilmiştir (99). Geç saatte yatma ve okul nedeniyle sabah erken uyanma, adolesan grupta kaçınılmaz olarak kronik uyku borcuna yol açmaktadır. Birçok kuruluş tarafından yapılan öneriler söz konusuyken adolesan öğrencilerin çoğunluğu (yaklaşık dörtte üçü) 24 saatlik sürede 8 saatten az uyuduğunu bildirmektedir ve ortaokuldan liseye doğru geçişle birlikte uykusuz kalma olasılığı da artmaktadır (100).

Dünyanın bir çok yerinde adolesan dönemde yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, birçok adolesan için yetersiz uykunun (yüzde 6 ila 37) söz konusu olduğunu, bu durumun uykunun başlangıcında, gece boyunca ve gece uykusunun sonuna doğru zorluklarla yansıdığını göstermektedir. Ayrıca gündüz uykululuk seviyeleri de artmıştır (100). Okul günlerinde erken uyanma söz konusuyken hafta içinde biriken uyku borcu nedeniyle haftasonu daha uzun uyuma (toparlanma uykusu) ve geç uyanma saatleri dikkat çekmektedir. Okul günleri ile tatil günleri uyku zamanlamasında en büyük farklılıkları özellikle akşamcıl kronotipler gösterir. Okul günleri ve tatil günleri arasında ortaya çıkan sosyal ve biyolojik zaman arasındaki tutarsızlık "sosyal jet lag" olarak tanımlanmıştır (101).

Adolesanların melatonin salınımı ile ilgili literatürde tutarsızlıklar söz konusudur. Bazı araştırmalar adolesan dönem bazal melatonin seviyelerinde önceki çalışmaların (102) aksine

genel bir azalma bulmuştur (103). Güncel çalışmalar adolesan grupta melatoninin akşam ışığa karşı duyarlılığın daha fazla olduğunu bulmuştur (104). Bu durum akşam uyku saatlerini belirlemekte zorluklara yol açarak, daha geç uykuya dalmaya ve sabah geç uyanma isteğine sebep olmaktadır (105). Bu sonuçlar bize adolesan dönemde olan sirkadyen faz kaymasını açıklayabilir. Bu bulgulara bağlı olarak adolesan dönemde sirkadyen kronotip akşamcıl olmaya doğru geçiş yapar. Sonuç olarak akşam daha geç yatma saatleri kendini gösterir.

Biyolojik değişikliklere ek olarak çeşitli psikososyal faktörler de adolesan grubun uykusunu etkileyebilir. Yetişkinlerle birlikte sosyal aktivitelere katılmak için geç yatma isteği, çeşitli uyarıcı faaliyetlere kolay erişim bunlardan bazılarıdır (106). Geçmişte, hava karardıktan sonra gece geç saatlere kadar uyanık kalmak için çok az seçenek bulunurken günümüzde ise televizyona, telefona, internete, video oyunlarına ve gece geç saatlere kadar devam eden sosyal aktivitelere kolay erişim uyku süresinin azalmasına sebep olabilecek uyarıcı faktörlerden bazılarıdır (63). Aynı zamanda kafein, nikotin vb uyarıcılara kolayca ulaşabiliyor olmak bu sonucu desteklemektedir. Adolesan dönemde hızlı bir şekilde gerçekleşen duygusal ve fiziksel değişimlere karşı adaptasyon güçlükleri, yeni sosyal ortamların oluşturduğu duygusal zorluklar da yeterli uykunun alınmasını engelleyebilir (106). Adolesan dönemde değişen biyolojik faktörler, yaşam tarzı değişiklikleri ve akademik performans beklentilerine ek olarak okul zamanlaması da yeterli uykuyu karşılayamadaki etkenlerden biridir. Okulların erken saatte başlaması özellikle 08.30'dan önce bildirilen okul saatleri adolesan dönemdeki sirkadyen değişikliklerle belirgin bir uyumsuzluk oluşturur ve bu durum kronik uyku kısıtlamasına yol açabilir (107). Adolesan dönemde okul gecelerindeki yatma zamanları daha geçe kayarken kalkma zamanları sabit kalmakta veya daha erken olmaktadır (108). Bu konuda çokça çalışma yapılmaktadır ve birçok çalışma okul başlama saatlerini geçe alınmasının faydalı olduğunu göstermiştir (100).

Adolesanların uykuyla ilgili bu yetersizliğini gidermeye yönelik önlemlerden birisi okulların başlama saatlerini değiştirmek olabilir. Hem kısa süreli uykuyu düzeltmek hem de uyku zamanlamalarıyla ilişkili problemleri ortadan kaldırmak için okul başlama saatlerinin ertelenmesi çözüm sağlayabilir. Amerikan Pediatri Akademisi (107), Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (109) kısa uyku süresinin davranışsal ve duygusal kötü sonuçlar için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalara dayanarak ortaokul ve lise döneminde okulların 08:30 veya daha geç saatte başlamasını önermiştir. Okula başlama saatlerinin geciktirilmesini destekleyen literatürün çoğu Birleşik Devletler'den toplanmıştır, ancak Türkiye, Hong Kong, Çin, İsviçre,

İspanya ve Yeni Zelanda gibi diğer bölgelerden elde edilen veriler de okullar daha geç başladığında daha iyi uyku sonuçları elde edildiğini göstermektedir (108). Bir lisede okul başlangıç saatinin değiştirilmesiyle elde edilen literatürde sabah 10:00'da başlamanın hastalıkları büyük ölçüde azaltabileceği ve akademik performansı iyileştirebileceği geri dönüşümlü olarak gösterilmiştir. Sabah 08:30 ve daha geç okul başlama saatleri adolesanların uyku ritimlerindeki sirkadiyen gecikmeye bağlı oluşan akşam kronotipleri için özellikle faydalıdır (110).

Uyku kısıtlamasının yaş ve sosyal grup farkına bağlı olarak davranışsal ve psikolojik sonuçlarını araştıran bir çalışma yeterli uyku ile gerçekte olan uyku süresi arasındaki en büyük farkı adolesan grupta hesaplamıştır. Bu dönemde kızlar daha fazla uyku ihtiyacının olduğunu, daha çok yorgunluk yaşadığını, ruh hali ve kognitif işlevlerle ilişkili problemlerin daha çok ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Adolesanlar uyanma sırasında yorgunluk (46%), sinirlilik ve genel halsizlikten şikayet etmişler, aynı zamanda yorgunluk semptomlarını çalışan yetişkinlerdeki kadar sık olarak bildirmişlerdir (111).

Adolesan dönemde yetersiz uyku, yaşam tarzlarını etkileyen çok çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Kronik olarak kısıtlanan uyku zihinsel ve fiziksel sağlığı etkileyebildiği gibi bilişsel ve akademik performans ile birlikte risk alma davranışlarını da etkiler (100). Adolesan dönemindeki uyku azlığına bağlı olarak görülen fiziksel semptomlar çeşitli şekillerde olabilir. Bunlardan ilki vücut ağırlığındaki artıştır, 4 yıl izlenen çalışmada uyku süresindeki azalma çocukluktan adolesan döneme geçtikçe şiddeti artmaktadır (112, 113). Kısa uyku süresi adolesanlarda obezite için artmış risk oluştururken vücut kitle indeksi dağılımının üst yarısında bulunanlarda uyku süresinin artırılması, aşırı kilo ve obeziteyi önlemeye yardımcı olabilir (114). Uyku yoksunluğu iştahın artması, enerji harcamasının azaltılması, uyanık kalınan dolayısıyla yemek yenilebilecek sürenin artması ve obezite ile ilişkili olabilir. Bu ilişki, leptin düzeylerinin azalması, ghrelin düzeylerinin artması, ghrelin/leptin oranının artması, düşük testosteron düzeyleri ve akşam kortizol düzeylerinin yüksek olmasıyla ortaya çıkabilir (115).

Otonom sinir sisteminin düzensizliği, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivitesinin yükselmesi ve aktive olmuş sistemik inflamatuvar süreçler aracılığıyla uyku eksikliği ve obezite arasındaki ilişkide rol oynayabilir. Kısa uyku süresi genellikle daha az fiziksel aktivite ve daha fazla stresle ilişkilidir ve bu da katekolamin kaynaklı lipoliz, total kolesterol ve LDL seviyelerini artırabilir. Kızlarda uyku kısıtlamasında daha yüksek LDL-kolesterol düzeyleri görülmesi uyku-kolesterol ilişkisi üzerine cinsiyet farkının etkili

olabileceğini göstermektedir (115). Adolesanlarda kısa uykunun kan basıncında artışa sebep olduğu ve kardiyovasküler sağlık için zararlı olabileceği (116), hiperkolesterolemiye yol açarak kardiyometabolik riski artırabileceği bildirilmiştir (117).

Adolesanlarda kısa uyku kas iskelet sistemi problemleriyle de eşleştirilmiştir. Hem kız hem de erkeklerde boyun ve bel ağrıları, sadece kızlarda omuz ağrısıyla ilişkilendirilmiştir (118) ve kısa uykuya bağlı gündüz uykululuğunun da ağrı semptomlarını şiddetlendireceği öngörülebilir (119). Adolesanlarla yürütülen bir araştırmada okul haftası boyunca yetersiz uyku süresi bildirilmiş ve uykuya dalmada zorluk, dinlendirici olmayan uyku ve huzursuz bacak hissi ortaya çıkmıştır. Yorgunluk, depresif ruh hali ve anksiyete kaydedilmiştir. Geç saatte yatma, uykuya dalma süresinin uzun olması ve ortaya çıkan daha kısa uyku süreleri gündüz işlevselliğinin azalmasına sebep olmuştur (120). Kısa uyku uyuyanlarda uykusuz kalan süreye bağlı olarak sürekli dikkat bozukluğu ve uykululuk kaçınılmazdır (89).

Adolesan dönemde kronik uyku kısıtlamasının simüle edilmiş bir sınıfta dikkat eksikliğine, öğrenmede azalmaya ve düşük uyarılmaya neden olabileceği gösterilmiştir (121). Uyku kısıtlamasının bir sonucu olarak hafıza, dikkat ve yönetici işlevler gibi çeşitli kognitif işlevlerde performans düşüşleri, uyku iyileştirildiğinde ise bu performanslarda artış gösterilmiştir (122). Kronik olarak yetersiz uyku süresinin, nörodavranışsal tepki süresini 2 katına çıkardığı ve dikkat kayıplarını 5 kat artırdığı bulunmuştur (123). Kognitif fonksiyonlar üzerindeki bu zararlı etkiler adolesanların akademik performanslarını bozabilir. Bazı çalışmalar, yetersiz uyku kalitesi ile düşük okul başarısı arasında güçlü bir korelasyon olduğunu savunmuştur. Adolesanların arasında iki kronotipi karşılaştıran bir çalışmada uyku sorunları ve uykuya dalmakta zorluk çekme akşamcıl kronotipte çok fazla görülürken sabahçıl kronotipe kıyasla daha düşük akademik performans bildirmiştir (124).

Akut veya kronik uyku kaybının ruh hali ve duygu düzenleme üzerinde oluşturduğu fizyolojik değişimler yetersiz uykunun ruhsal bozuklukların başlangıcındaki rolünü açıklayabilir (87). Normalden daha az uyuyan adolesan öğrencilerin ders notları ve öz saygıları daha düşük buna karşın depresif semptomları daha yüksek bulunmuştur. Zaman ilerledikçe uyku süresinin azaldığı buna bağlı olarak depresif semptomların artıp, öz saygının azaldığı bildirilmiştir (125). Yetersiz uyku, zayıf akademik performansla ilişkilidir (32, 109). Uyku kısıtlaması dürtüsel davranışları artırabilir ve depresyon gibi duygusal bozukluklarla ilişkilidir (32, 109). Yetersiz uyuyan okul çağındaki çocukların daha zayıf nörodavranışsal işlevlere, özellikle yönetici ve sosyal-duygusal işlevlere sahip oldukları gözlemlenmiştir (32). Uyku

hijyeni eğitimi verilen öğrencilerin başlangıca göre yıl sonu akademik başarılarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (126).

Öğrencilerin %70'i, okul olan günlerin geceleri yetersiz uyku bildirmiştir (121). Kısıtlı uyku ile riskli davranışlar arasındaki ilişki pozitifdir (100). Uyku kısıtlaması ruh hali ve davranış kontrolü üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir (127). Sigara, esrar ve alkol gibi uyarıcıları kullanma, kontrolsüz cinsel aktivitede bulunma, intiharı ciddi olarak düşünme, üzgün veya umutsuz hissetme, zorbalık, fiziksel şiddet, fiziksel olarak aktif olamama, ekranın karşısında uzun zaman geçirme gibi sağlıksız davranış kalıpları ortaya çıkabilir (100, 121). Adolesan gruptaki kronik uyku kısıtlamasının intihar riskini artırabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir (127). Uyarılma, stres veya sıkıntı uykuyu engelleyerek duyguların uykusuzluğa neden olduğu ve uykusuzluğun da duyguları şiddetlendirdiği bir kısır döngü oluşturabilir. Bu duygular ayrıca PFC bölgeleriyle de ilişkilidir (128). Sonuç olarak adolesan öğrencilerin 2/3'ü yetersiz uyku bildirmiştir ve bu durum birçok riskli davranışla ilişkili olabilir. Uykunun yeterince karşılanmamasının sonuçlarına ilişkin daha fazla farkındalık gerekmektedir ve bu konu hayati önem taşımaktadır (121).

Uykuyla ilişkili kazalar genç sürücüler açısından önemlidir. Gündüz uykululuğu, uyku kısıtlamasının sonucu olarak ortaya çıkan ve adolesanlar tarafından sıklıkla bildirilen bir bulgudur (129). Uyku kısıtlaması sabahları uyanma zorluğu ve gün içi aşırı uykululuğa neden olur bunun nedeni ise uyku fırsatlarının azalması ve uyku kaybına karşı hassasiyet olabilir (130). Uykululuk, motorlu taşıt ve diğer kazaların riskini önemli ölçüde artıran olaylar olan kısa zihinsel düşümlere yönelik güçlü bir eğilimle de bağlantılıdır (129). Uyku kısıtlamasından sonra hız ile ilgili sorunların ve çarpışmaların arttığı güncel bir meta-analiz ile gösterilmiştir (130). Motorlu taşıt kazası riskinin artması özellikle endişe vericidir çünkü genç, acemi sürücüler uyku eksikliğinde daha yüksek kaza riskine sahiptir ve motorlu taşıt kazaları tüm ölümlerin %35'ini ve gençlerde istem dışı yaralanmalardan kaynaklanan ölümlerin %73'ünü oluşturmaktadır (109). Bu nedenle uykunun hayati bir rolü olduğu söylenebilir.

Adolesanlar yetersiz uykularını telafi edebilmek için kafeinli içecek tüketimini artırmaktadır, eskiye göre daha fazla kahve ve kafeinli gazlı içecekler tüketilmektedir. Kafein adolesanların uykuya dalışını zorlaştıran bir faktör olarak düşünülürken aynı zamanda gündüz uykululuğunu azaltmak için de bir uyarıcı olarak kullanılan bir stratejidir (128).

Adolesan dönemde ortaya çıkan ve kalıplaşan problemler yetişkinlik döneminde oluşabilecek bozuklukların gelişme ve kronikleşme ihtimalini artırır (100). Sağlık çalışanlarının

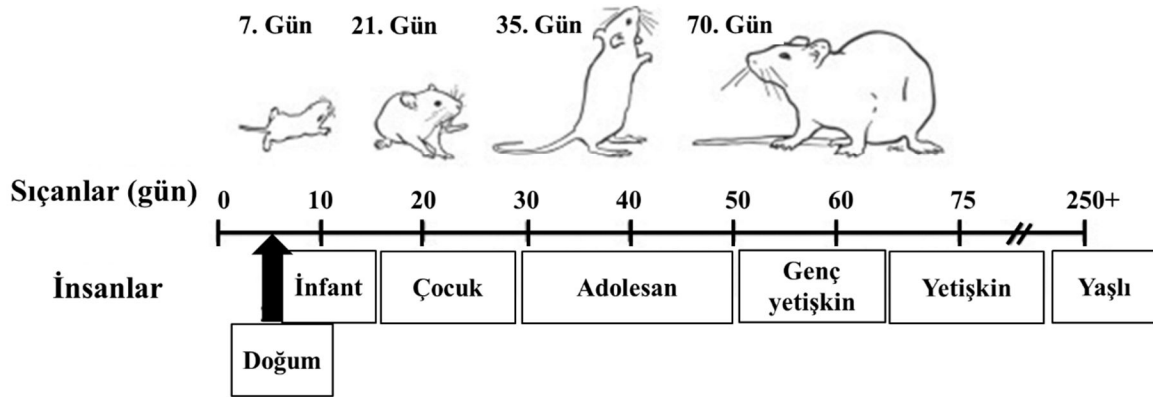
uyku hijyeni konusunda daha fazla eğitim almalarını ve öğrencileri uyku sürelerini en üst düzeye çıkarmaya teşvik etmelerini ve uykunun önemini vurgulayan toplumsal eğitim programlarının geliştirilmesini önermektedir. Adolesanlar uykulu araç kullanmaya karşı özellikle hassas bir grup olabilir, bu nedenle sürüş eğitimleri sırasında uyku farkındalığının da dahil edilmesini önermektedir (10).

Adolesan gelişimin sağlıklı ilerlemesi için öne çıkan uyku ile ilgili kalıplar söz konusudur. Uyku özellikle beynin olgunlaşma dönemlerinde önemlidir ve bu dönemde uyku ve sirkadiyen düzenlemede önemli biyolojik ve psikososyal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Fiziksel ve psikososyal alanlar arasındaki değişiklikler uyku düzenlerine yansımaktadır. Birçok adolesan bireyin sıklıkla yetersiz uyku aldığına dair araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Buna bağlı olarak ise uyku kısıtlamasının en büyük olumsuz etkilerinin davranış, duygu ve dikkat kontrolü, sosyal ve akademik etkinlikte bozulma ve psikiyatrik bozuklukların gelişimi üzerinde olduğu düşünülmektedir. Uyku ile davranışsal ve duygusal düzenleme arasında çift yönlü etkilere dair önemli kanıtlar mevcuttur. Ancak buna rağmen adolesan dönemde uyku ile ilgili belirli sağlık politikası kararlarına ve önerilerine rehberlik edecek, uyku problemleri ile ilgili etkilenimi en aza indirecek stratejiler belirlemeye dönük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle adolesan bireylerde yetersiz uykunun akut ve kronik etkilerinin daha iyi anlaşılmasına, davranış ve duygu düzenlemesi ile uyku arasındaki bağlantıların daha iyi belirlenmesine ihtiyaç vardır (106).

Uyku bozuklukları ve anksiyete arasındaki ilişkiyi değerlendirirken adolesan gruba odaklanılmalıdır. Yetişkinlerdeki bozuklukların yaşamın erken döneminde başladığı bilinmektedir. Her bir anksiyete bozukluğu türüne sahip yetişkinlerin yaklaşık yarısına 15 yaşına gelindiğinde bir psikiyatrik bozukluk (1/3'i anksiyete bozukluğu) tanısı almıştır (131). Pek çok çalışma adolesan dönemde bu iki sorunun sıklıkla birlikte olduğunu göstermiştir. Uyku bozukluğu anksiyetenin oluşması için bir risk faktörü ise potansiyel risk altında olan bireyleri belirlemek ve bu riski azaltmaya yönelik müdahalelerde bulunmak önemlidir (132).

Çocuklarda ve adolesanlarda uyku kalitesi ile sağlık veya hastalıklar arasındaki ilişkiler üzerine diğer yaş grupları kadar çalışma yapılmamış olsa da, dinlenmişlik, uykulu hissetmeme, daha fazla uykuya ihtiyaç duymama, yeterli nesnel uyku derinliği gibi faktörler düşünüldüğünde iyi kalitede uyku elde etmeye daha fazla dikkat edilmelidir (36). Bu nedenlerle gelişim döneminde yeterli uykuya daha fazla dikkat edilmesi gerektiği gelecekteki olası sonuçlarına dikkat çekerek önemle vurgulanmıştır (120).

Sıçanların yaşam süreleri insanlara kıyasla daha kısa olduğu için gelişim dönemleri de daha kısadır. Bir sıçanın yaşı ile insan beyninin gelişim aşamaları arasındaki göreceli yaş karşılaştırması Şekil 2.1’de gösterilmiştir. Adolesan bireylere benzer şekilde kemirgen adolesanlarda da sosyal oyun davranışının yükselmesi, akran yönlendirmeli etkileşimler gibi sosyal davranışlar gençler ve yetişkinlere kıyasla artmıştır (133).



Şekil 2.1. Sıçanın yaşı ile insan beyni gelişim aşamalarının göreceli karşılaştırması (133)

2.2. Anksiyete Bozuklukları

2.2.1. Tanım ve Sınıflama

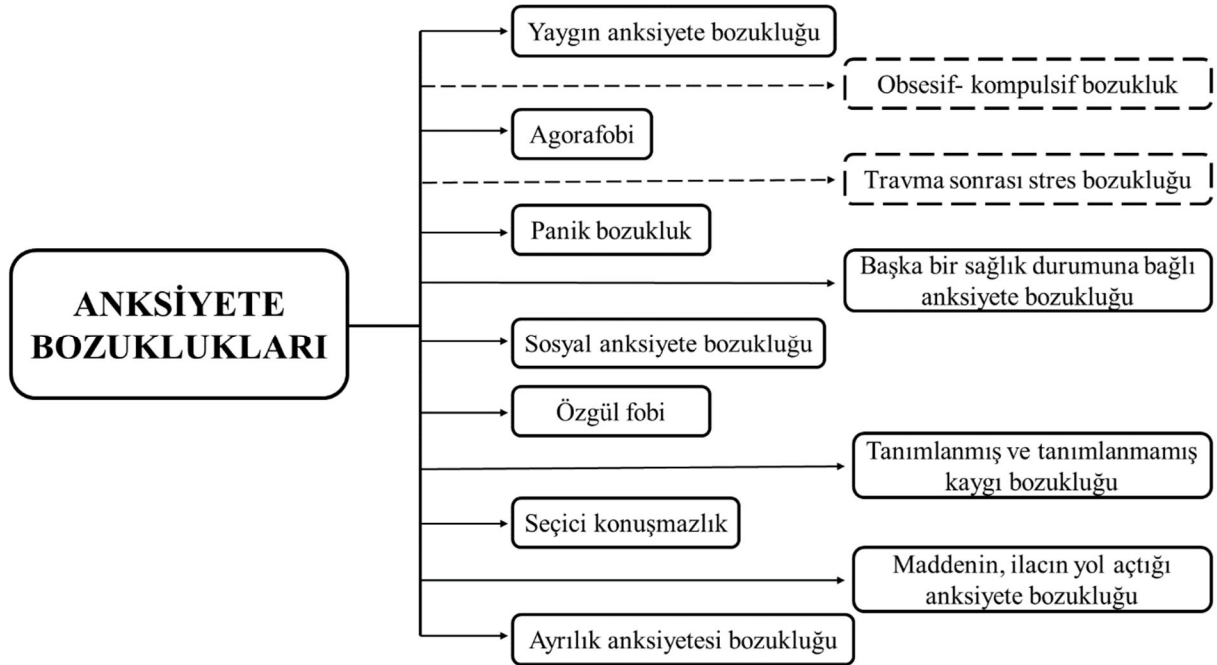
Anksiyete bozuklukları, MÖ IV. yüzyıl gibi erken bir tarihte Hipokrat’ın yazılarında tanımlanmıştır (134). Önemi ise yaklaşık son 50 yılda anlaşılmıştır (135). Organizmanın bedensel ve ruhsal yönden varlığını tehlikede hissetmesi korku ve kaygıya (anksiyete) neden olur. Organizmanın homeostazisini bozabilecek gerçek tehditlere karşı verdiği tepki korku olarak tanımlanırken potansiyel tehditlere karşı verdiği tepki anksiyete olarak tanımlanır (136). Anksiyete çalışmalarında iki kavramdan bahsedilebilir: durumluk kaygı (durum kaygısı) ve sürekli kaygı (kişilik özelliği kaygısı, özellik kaygısı). Durumluk kaygı, belirli bir zaman diliminde ortaya çıkan olumsuz durumlarla doğrudan ilişkisi olan fizyolojik ve psikolojik geçici tepkileri ifade eder. Sürekli kaygı ise, durumluk kaygının ortaya çıkmasıyla ilişkili olan bireysel farklılıkları ifade eden kişilik özelliğini tanımlar. Bu nedenle, kişilik özelliği kaygısı zaman içinde nispeten sabittir ve sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek kaygı özellikleri gösterdikleri için kaygı bozuklukları olan hastaların önemli bir özelliği olarak kabul edilir (137). Bu iki kaygı türünün farkı süreleridir, durumluk kaygı olası bir tehdide karşı akut bir tepki iken özellik

kaygısı kroniktir çünkü bireyin yaşamı boyunca sürekli olarak ifade edilir ve bu nedenle bireyin kişiliğinin bir özelliği olarak kabul edilir. Anksiyete zarar olasılığı olan ancak bu olasılığın düşük veya belirsiz olduğu bir duruma karşı uzun süreli duygusal yanıtı tanımlar (138). Gelecek bir zaman diliminde gerçekleşebilecek tehdit veya tehlikelere karşı duygusal bir tepkidir. Yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak sürekli olumsuz duygusal, davranışsal, somatik ve bilişsel semptomlar ortaya çıkarır (139). Anksiyete abartılı, gerçek tehdit ile orantısız, sürekli korku ve endişe duyguları ile karakterizedir (140). Anksiyete bozuklukları olan bireyler, alışılmadık sosyal durumları ve bilinmeyen yerleri çevresel tehdit olarak algılayabilir veya daha önce deneyimlemediği bedensel duyular gibi içsel değişiklikleri aşırı bir korkuyla karşılayabilir, kaygılanır ve kaçınma davranışına girerler (141). Bu tepkiler davranışların engellenmesi, tarama, tehlike kaynağından kaçınma vb. davranışsal tepkileri içerebileceği gibi kalp atım hızında, kan basıncında değişiklik vb. fizyolojik tepkileri de içerebilir (136).

Anksiyete günlük yaşam aktivitelerini, işlevselliği ve refah düzeyini olumsuz olarak etkileyebilir (140). Anksiyete yaygın bir durum olmasına rağmen, uzun bir süre devam ettiğinde ve normal günlük yaşamı etkilediğinde ruhsal bozukluk olarak sınıflandırılır (142). Gelişimsel olarak normal veya stres kaynaklı geçici kaygıdan belirgin (yani mevcut gerçek tehdit ile orantısız) derecede farklı, kalıcı ve günlük işleyişi bozmaları bakımından farklılık gösterirler. Günlük yaşamda sosyal, mesleki ve diğer işlevsel alanlarda bozulmalar görülür (141). Normal düzeyde bir anksiyete organizmayı potansiyel bir tehdite karşı haberdar olmak ve hazırlamak için uyarır ancak günlük hayatı olumsuz yönde etkilediğinde, tehdit ile uyumsuz, kalıcı ve kontrol edilemez bir yapıya büründüğünde patolojik kabul edilir. Korku da benzer şekilde kısa süreli olduğunda hayatta kalmak için uyarlanabilen ancak anormal ve kronik olduğunda anksiyete bozukluklarına yol açabilen içgüdüsel ve/veya öğrenilmiş bir tepkidir. Bu nedenle, korku ve kaygı farklı olsa da, belirgin örtüşmeler ve birlikte ortaya çıkmalar vardır, çünkü kaygı genellikle korkutucu bir deneyimi takip eder ve buna karşılık bir tehdide karşı korku tepkilerini düzenler (139).

Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, agorafobi, sosyal fobi (sosyal anksiyete bozukluğu), özgül fobi, başka bir tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu, madde ile ilişkili anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu ve selektif mutizm (seçici konuşmazlık) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 5 (DSM-5) kriterlerine göre anksiyete bozukluklarını oluşturur. Daha önceden anksiyete bozuklukları içinde kabul edilen obsesif-

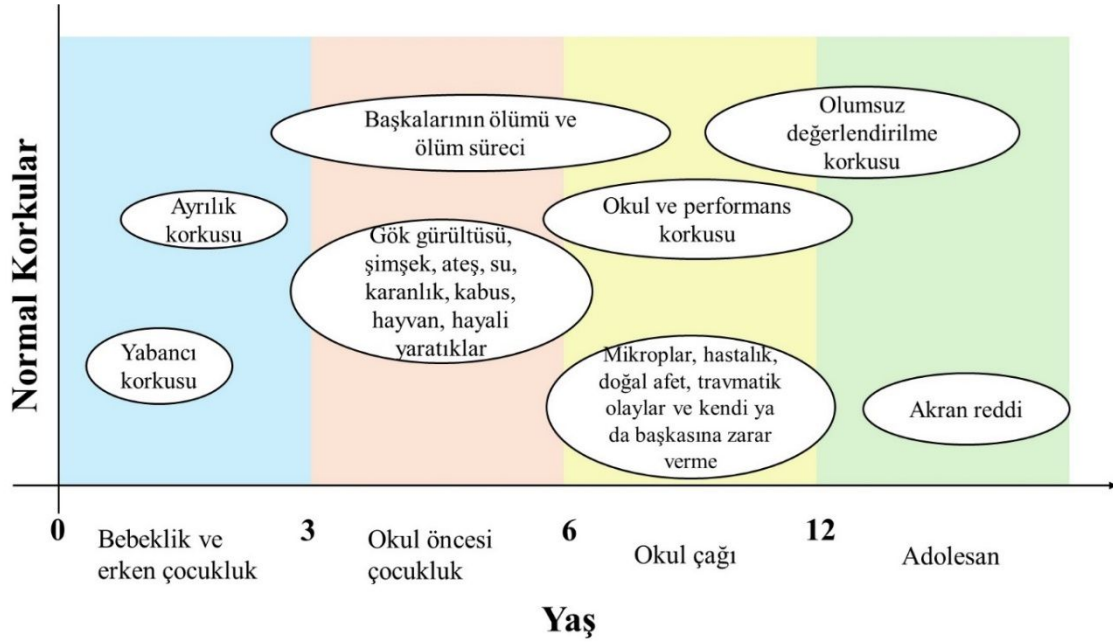
kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu DSM-5'te bu gruptan çıkarılmıştır (Şekil 2.2) (143).



Şekil 2.2. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (DSM-V)'e göre anksiyete bozukluklarının sınıflandırması (144)

Çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıkan korkuların çoğu yaşa bağlı olarak normal kabul edilir (Şekil 2.3) ve bunlar arasından yaklaşık %23'ü anksiyete bozukluklarını ifade eder (141). Normal bir yaşantıda bazı stresli dönemlerden geçerken geçici korku veya anksiyete ortaya çıkabilir ve bu durum normal kabul edilir. Semptomlar kalıcı olduğunda (en az 6 ay devam eden) ve işleve müdahale ettiğinde anksiyete bozuklukları olarak teşhis edilir, çocuk çağında bazı durumlar için bu süre 4 hafta olarak kabul edilmektedir (141). Anksiyete, adolesan dönemde madde kullanımıyla birlikte hem fizyolojik hem de psikolojik değişiklikler oluşturması nedeniyle en yaygın görülen ruhsal bozukluklardan biridir (142). Özellikle 10-19 yaş grubu adolesanlar, çocukluktan yetişkinlik dönemine geçiş sırasında meydana gelen duygusal, fiziksel ve psikososyal değişimlerin dramatik şekilde oluşması nedeniyle anksiyete bozukluklarına karşı özellikle savunmasızdır (145). Adolesan dönem için bu konuda çalışan uzmanlar, stres ve ruhsal bozukluklar açısından riskin arttığı dönem ifadesini kullanır (146). Adolesanlar gelecekteki hayatını da etkileyecek fiziksel ve sosyal aktivitelerle ilgili davranış kalıplarını bu dönemde oluştururlar. Bu davranış kalıpları içinde bulundukları dönem ya da

gelecek dönemdeki sağlıklarıyla ilişkili koruyucu önlemleri ya da potansiyel riskleri oluşturabilir. Psikososyal işlevsellik ile yaşam kalitesini belirgin şekilde bozabilir ve yaşam boyu dezavantajlara neden olabilir, hatta eşik altı anksiyete bozuklukları olan bireylerde de önemli bozulmalar bulunabilir (135).



Şekil 2.3. Çocukluk dönemi ve adolesan dönemde normal kabul edilen korkular (136)

Çocukluk döneminde maruz kalınan fiziksel ceza, ebeveynlerden birinde olan ruhsal bozukluk, düşük sosyoekonomik durum, cinsel istismar gibi kötü müdahale ve aşırı koruyucu veya sert ebeveynlik anksiyete bozukluklarının gelişim riskini artırabilir. Kadın cinsiyete sahip olma anksiyete bozukluğu riskinin daha fazla olması anlamına gelir (141). Anksiyete bozukluğu riski kadınlarda %40 iken erkeklerde %26 civarındadır (147). Bir meta-analize göre tüm anksiyete bozukluklarının ortalama başlangıç yaşı 20-21 olarak verilmektedir. Sosyal fobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, ve özgül fobinin ortalama başlangıç yaşı 15'ten küçüktür. Yaygın anksiyete bozukluğu, agorafobi ve panik bozukluğun 21-35 yaşlarında başladığı düşünülmektedir. Aynı meta-analiz anksiyete bozukluğu alt tiplerinin ortalama başlangıç yaşlarının farklılık gösterdiğini ve başlangıçların erken adolesan dönemden genç erişkinliğe kadar değiştiğini göstermektedir. Gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde başlangıç yaşı ortalaması daha düşük bulunmuştur (148). Örneğin güncel bir çalışma Bileşik Devletler'deki tüm anksiyete bozukluklarının ortalama başlangıç yaşının 11 olduğunu belirtmiştir (147). Çocukluk

çağında ortaya çıkan anksiyete ile ilgili belirtiler çoğunlukla yetişkinliğe kadar devam etmektedir. Anksiyete bozuklukları riski taşıyan çocuklara erken müdahale ciddi bozuklukların gelişmesini ve kronikleşmesini önleyebilir. Önleyici müdahaleler anksiyete bozukluğu alt tiplerine göre yaş aralığı belirlenerek yapılırsa daha iyi sonuçlar alınabilir. Anksiyete bozukluklarının yaygınlığında kadın cinsiyet daha ön planda olmasına karşın ortalama başlangıç yaşında cinsiyete bağlı farklılık oluşmamaktadır (148). Çocuk ve adolesanlardaki anksiyete bozuklukları kendiliğinden düzelebilir veya kronik bir seyir izleyebilir (139). Anksiyete depresyon ile komorbid görülür fakat anksiyetenin başlangıç yaşı daha erkendir (149).

Anksiyete bozuklukları hasta bireyleri ve ailelerini etkilemekle kalmaz toplumları ve ekonomilerini de etkiler. Pediatrik ve adolesan grup diğer popülasyonlara kıyasla anksiyete bozukluklarına karşı daha savunmasızdır (145). Bu bozukluklarından kaynaklanan ekonomik kaybın yıllık maliyeti Birleşik Devletler için yaklaşık 42 milyar dolar iken Avrupa'da için 41 milyar euro civarındadır (150, 151).

Hem akut toplam uyku yoksunluğu hem de kronik uyku kısıtlamasının sağlıklı bireylerde anksiyete düzeylerini artırdığı bilinmektedir (152). Uyku bozuklukları da, anksiyete bozukluklarının yaygın olarak görülen bulgularından biridir. Bunun dışında uyku bozulması, anksiyete bozukluklarının gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (153). İnsomnia şikayetleri olan deneklerde ve hipersomnisi olanlarda anksiyete bozuklukları yaklaşık %27-42 oranında görülür. Anksiyete ve uyku arasındaki ilişkiyi destekleyen bir diğer önemli nokta uyku bozukluğunun bazı anksiyete bozukluklarının tanısı için önemli bir semptom olmasıdır (154). Bu bağlantının kanıtı olarak uyku bozukluğu yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve sosyal kaygı bozukluğu dahil olmak üzere majör kaygı bozukluklarının tümünde mevcuttur (153). Anksiyete ile uyku bozuklukları, özellikle de insomnia sık görülmektedir ve bu durum altta yatan önemli bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (155). Anksiyete bozukluğu olan birçok kişi, uykuyu başlatma ve sürdürmede zorluklarla karşılaştıklarını belirterek uykularından memnun olmadığını bildirmektedir. Panik bozukluğu olan bireylerin uyku PSG'si normal bireylere kıyasla uykuya dalma süresinin uzadığını, uyanık kalınan sürenin arttığını ve uyku etkinliğinin azaldığını göstermektedir. Yaygın anksiyete bozukluğu olan kişilerin %60-70'i uyuma zorluğundan yakınıyor, PSG'de uyku latansı artmış ve uyku devamlılığı azalmıştır (156). Sonuç olarak uyku bozuklukları ve anksiyete bozukluklarının bir kısır döngü içinde olduğu söylenebilir. Anksiyete ile uyku arasındaki bağlantı genellikle iki yönlüdür, özellikle

yatmadan önceki yüksek anksiyete düzeyleri kötü uykuya yol açabilir ve buna karşılık daha kötü uyku gün içinde daha yüksek düzeyde anksiyeteye yol açabilir (153).

2.2.2. Epidemiyoloji

Anksiyete dünya genelinde en yaygın ruh sağlığı problemi olarak bilinir ve yaklaşık %25 oranında görülmektedir (89, 157). Dünya genelinde 1990 yılında 787 milyon civarında anksiyete bozukluğu tespit edilirken 2019 yılında 932 milyona ulaşmıştır. Artış miktarı %18 olarak hesaplanmıştır ve bu artış oranı dikkat çekici derecede yüksektir (145). Bu yıllar arasında artışın en yüksek olduğu yer %290 ile Ekvator Ginesi'dir. Anksiyete bozuklukları vaka sayısı bu süreçte 70 ülkede azalmıştır, en çok azalma -%53 ile Bosna-Hersek'te olmuştur (145).

Anksiyete bozukluklarının gelişimine karşı bir duyarlılık genellikle çocukluk veya adolesan dönemde başlar ve kronikleşerek yetişkinliğe kadar devam eder (139, 158). Anksiyete bozuklukları kadın cinsiyeti daha çok etkilemektedir (158). Anksiyete bozuklukları, yaklaşık 12 çocuktan 1'ini ve 4 adolesandan 1'ini etkileyen özellikle adolesanlar arasında yaygın bir durumdur, aynı zamanda çocuk ve adolesanlarda en sık görülen psikiyatrik tanılar arasında yer alır (145, 159). Birleşik Devletler ve Avrupa'daki çalışmalar, diğer ulusal anketlerin çoğundan daha yüksek anksiyete bozukluğu bildirmiştir, en düşük oranlar ise Asya ve Afrika'da bildirilmiştir. Aynı zamanda Asya ve Afrika kökenli Birleşik Devletler vatandaşlarında daha düşük bozukluk oranları belirtilmiştir (160).

Uzunlamasına yapılan çalışmalarda başlangıçta özgül fobileri olan çocuk ve adolesanların 10 yıl takip süresinde %10'unun bir ruhsal bozukluğu yoktur, %40'ı aynı bozukluğun tekrar ettiğini bildirmektedir. Genel olarak bakıldığında ise %70 civarına bu takip süresinde herhangi bir anksiyete bozukluğu veya depresif bozukluk teşhisi konulmuştur. Benzer şekilde başlangıç sosyal fobileri olanların %13'ünün ruhsal bozukluğu yoktur ve %35'i sosyal fobiyi, 64'ü herhangi bir ruhsal bozukluk bildirmiştir. Diğer ileriye dönük, uzunlamasına çalışmalardan da bu bulguları doğrulamaktadır. Bu nedenle aynı bozukluğun ya da diğer ruhsal bozuklukların varlığıyla gösterildiği üzere anksiyetenin ciddi derecede sürekliliği vardır (161).

Anksiyete bozuklukları, hem yüksek gelirli hem de düşük gelirli ülkelerde engelliliğin nedenlerinden altıncı sırada yer alır ve en yüksek orandaki küresel yük adolesan ve genç erişkinlerden oluşan 15-34 yaş aralığındadır. Anksiyete bozukluklarıyla ilişkili bozulma ve sakatlık kadın cinsiyette erkeklere göre daha fazla ortaya çıkabilir. Anksiyete bozukluğu olan 7-17 yaş arası adolesanlarda akademik bozukluklar sıklıkla ortaya çıkmaktadır (141).

2.2.3. Anksiyete Bozukluklarının Patofizyolojisi

Anksiyete bozukluklarının patofizyolojisi güncel bilgilerle net olarak açıklanamamıştır. Koşullu korkunun aşırı genelleştirilmesinin ya da sönmesindeki yetersizliklerin anksiyete bozukluklarının oluşmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (162, 163). Nöroendokrin modellerin yanı sıra genetik modellerde çeşitli mekanizmalarla anksiyetenin gelişimini açıklamaya çalışmıştır.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA aksı):

Anksiyete bozukluklarının biyo-belirteçlerini belirlemeye yönelik, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenindeki ve periferik bağışıklık sistemindeki işlev bozukluğunu yansıtan, kan aracılığıyla bakılabilen belirteçlere odaklanılmıştır. Anksiyete bozukluklarının bazı türlerinde dolaşımdaki kortizol düzeylerinin azaldığı ve glukokortikoid aşırı duyarlılığının olduğu belirtilmiştir. HPA ekseninin çeşitli stres ve anksiyete modellerinde aşırı aktif olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, örneğin glukokortikoidlerin glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla etki ederek beyin sistemlerindeki işlevsel ve anatomik anormalliklerin önemli araçları olduğunu gösterebilir. Bu sayede anksiyete bozukluklarında korteks ve limbik alanlarda olan bozulmalarla bağlantı sağlanabilir. Ancak, HPA eksenini ile anksiyete arasında bu ilişki tüm araştırmalarda gösterilememiştir. Bu değişkenliğin nedenleri henüz tam olarak anlaşılmamıştır, ancak bozukluğun gelişimsel zaman seyrindeki farklılıklardan, travma maruziyetinin uzunluğundan ve cinsiyet farklılıklarından olabileceği düşünülmektedir (144).

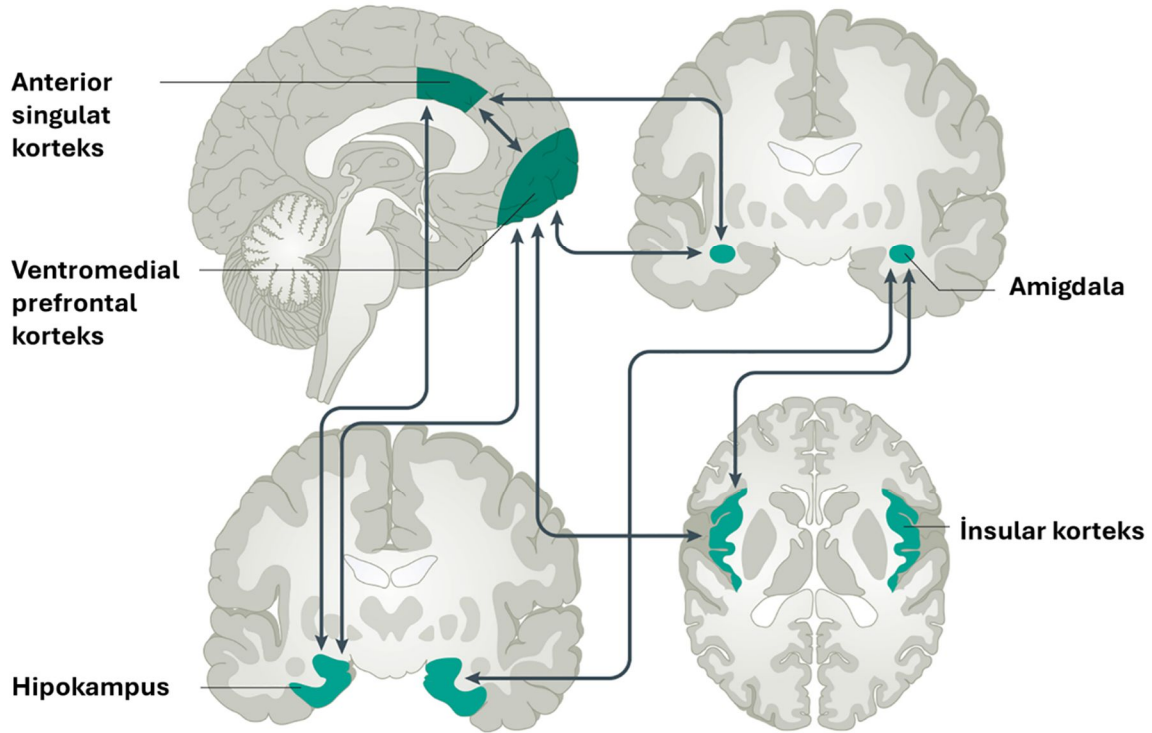
Nöroendokrin model:

Sağlıklı bireylerde hem stres hem de anksiyete tepkileri sırasında hipotalamus, amigdala, PFC ve beyin sapı çekirdekleri de dahil olmak üzere birden fazla beyin bölgesinin aktif olduğunu gösterilmiştir. Amigdala, medial PFC, *locus coeruleus* ve *nucleus accumbens* gibi ödül işleme alanlarını içeren beyin bölgelerinin bir kısmı hem stres bozuklukları hem de anksiyete bozukluklarının hayvan modellerinde etkilenmektedir. Sağlıklı ve patolojik koşullarda, stres ve anksiyeteyi kontrol eden sinir devreleri, bu iki durum arasında çift yönlü güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Stresin fazla olduğu zamanlarda bir zorluğa karşı fiziksel ve psikolojik yanıtların tutarlı olarak oluşturulabilmesi için birden fazla yapı devreye girer. *Locus coeruleus* noradrenerjik sistemi stres tepkilerinde fiziksel ve duygusal olanlara ek olarak tiksindirici hafıza konsolidasyonu ile bağlantılıdır. Noradrenalin salınımı, stresli durumlar sırasında organizmanın yüksek dikkati sürdürmesini, duyuşal işlemeyi kolaylaştırmasını ve

yürütme işlevlerini geliştirmesini sağlayan bir durumluk kaygıyı ortaya çıkararak hafıza konsolidasyonunu artırır (164).

Duygusal uyaranların işlenmesi sırasında amigdala ve insula gibi limbik bölgelerin aşırı aktive olduğu ve bu bölgelerin hem kendi içinde hem de medial PFC gibi diğer inhibe edici bölgelerle anormal fonksiyonel bağlantı kurduğu beyin görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (141). Beyinde amigdala, hipokampus, medial ve lateral PFC içeren korku devresi bulunmaktadır (165). Amigdala, hipokampus ve medial PFC (ventromedyal prefrontal ve anterior singulat korteksler) dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgeleri anksiyeteye ilgili çıktılarının ve tehdide verilen yanıtların modülasyonunda rol oynar.

Hipotalamus, orta beyin (örneğin raphe çekirdekleri) ve beyin sapı (örneğin periaquaduktal gri madde) da anksiyete bozukluklarında rol oynamaktadır. Sonuç olarak, bu veriler amigdala kaynaklı korku ve anksiyete içeren bir sinir sistemi modeline (Şekil 2.4) yol açmaktadır (144).



Şekil 2.4. Korku ve anksiyete ile ilişkili nöroanatomik bölgeler (144)

Hipokampus, stresle ilgili araçların önemli bir hedefidir ve anksiyete ile yakından ilişkilidir. Karmaşık bir anatomik yapıya sahip olması anksiyete düzenleme mekanizmalarındaki rolünün aydınlatılmasını zorlaştırmıştır. Son zamanlarda görüntüleme

yöntemlerinin gelişmesi, optogenetik/kemogenetikteki ilerleyici gelişmeler, hipokampus ve bağlantılı beyin bölgelerindeki belirli hücre tiplerinin aktivasyonu, işlevleri ve bağlantılarının ortaya konulmasını sağlamış ve anksiyetenin altında yatan hipokampal devrenin anlaşılmasını kolaylaştırmıştır. Glutamat, GABA, asetilkolin, dopamin ve serotonin sistemlerini de içine alacak şekilde hipokampal nörotransmitter sistemleri üzerine yapılan çalışmalar, anksiyetenin nöral mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunmuştur. Nöropeptitler ve nöroinflamatuvar ajanlar da anksiyete ile ilgili düzenlemelerde görev alır. Çalışmalar, hipokampusun bilişsel öğrenme, ruh hali ve anksiyete bozukluklarının patogeneğinde yer aldığını, dorsal bölgesinin bilişsel öğrenmeye aracılık ettiğini ve ventral bölgesinin özellikle anksiyeteyi düzenlemede duygusal düzenlemeye katkısının olduğunu ileri sürmüştür. Bazı çalışmalar ise dorsal hipokampus nöronlarının da anksiyete düzenlemesinde rolü olduğunu göstermiştir (166).

Son zamanlardaki kanıtlar bu nöral sistemlerin çocukluk çağında yaşanan olumsuzluklar sonucu işlevsel olarak bozulduğunu (örneğin amigdalanın aşırı aktivasyonu) veya yetersiz aktive olduklarını (örneğin PFC'nin bazı kısımları) göstermektedir. Çocukluk çağında özellikle fiziksel, cinsel ve duygusal istismar ile fiziksel ve duygusal ihmal gibi kötü muameleyle maruz kalmak beyin gelişimi üzerinde güçlü bir olumsuz etkiye sahiptir ve yetişkinlikte ortaya çıkabilecek psikolojik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu maruziyet, hipokampusun (özellikle yetişkinlerde) ve ön singulat, ventromedial ile dorsomedial kortekslerin hacmini azaltır, temel lif yollarının (korpus kallozum, superior longitudinal fasikül, uncinat fasikül ve singulum demeti) gelişimini etkiler ve stresli deneyimleri işleyerek ileten duygusal sistemlerin gelişimini değiştirir. Kötü muameleyle maruz kalmanın tehdit edici uyaranlara karşı amigdala tepkisini artırırken ödüle karşı ventral striatal yanıtı azalttığı, amigdala ve prefrontal bölgeler arasındaki bağlantıyı zayıflattığı bildirilmiştir. Korku ve öfke yüzlerinin işlenmesi sırasında, daha büyük amigdala ve daha az PFC aktivasyonu görülür. Daha küçük sağ dorsolateral PFC gri madde hacimleri bulunmaktadır. Sonuçlar limbik aktivasyonun fazlalığının olumsuz yüz ifadelerine bağlı olmasının, duygusal kötü muamelenin anksiyete semptomlarına bağlandığı hipotezini destekler ve kortekste düzenleyici süreçlerin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir (167). Aynı psikiyatrik tanılara sahip bireyler kötü muamele görüp ve görmeme durumuna göre klinik, nörobiyolojik ve genetik olarak farklılık gösterir. Kötü muameleyle ilişkili beyin değişiklikleri, geçmişte veya şu anda psikolojik bir hastalık belirtileri göstermeyen dayanıklı bireylerde sıklıkla bildirilmektedir. Muhtemelen bu

bireylerin stresle ilişkili nörobiyolojik değişiklikleri etkili bir şekilde telafi etmelerini sağlayan başka nörobiyolojik veya moleküler değişiklikler mevcuttur (168).

Yaygın kaygı bozukluğu olan adolesan bireylerin korkulu ve mutlu bir yüz gördüklerindeki amigdala tepkisindeki fark kontrollere göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca PFC aktivasyonu için de farklılaşan sonuçlar bildirilmiştir. Bu durum çocuklarda ve adolesanlarda anksiyetenin etiolojisinde amigdala ve PFC'nin rolü olduğunu düşündürmektedir (165).

Hayvan modelleri ve/veya farmakolojik çalışmalarda belirlendiği gibi, noradrenalin, asetilkolin, γ -aminobütirik asit (GABA), dopamin, glutamat, serotonin ve adenozin gibi çok sayıda nörotransmitter ve nöromodülatör sistemi uyku ve duygusal düzenlemeyi sağlar (164).

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT):

Serotonerjik nöronların hücre gövdelerinin çoğu rostral beyin sapında, rafe çekirdeklerinde gelişmiştir ve korteks ile limbik sistemden özellikle amigdala, hipokampus ve hipotalamusa projekte olur. Serotoninin uyarıcı etkisi ve reseptör antagonistlerinin veya ters agonistlerinin yatıştırıcı etkisini ortaya koyan farmakolojik çalışmalarla gösterildiği gibi, hem uyku ve uyanıklık hem de ruh halinin düzenlemesi için gerekli bir nörotransmitterdir. Ayrıca, serotoninin nöronlara geri alımını seçici olarak engelleyen seçici serotonin geri alım inhibitörleri anksiyete için faydalı olsa bile uykuyu olumsuz etkileyebilir. Serotoninin ve serebral reseptörlerinin rolü, toplam uyku kaybının sağlıklı bireylerde inferior frontal girus, insula, parietal ve ventrolateral PFC'lerde reseptör bağlanma kapasitesini artırdığı bir çalışma ile gösterilmiştir. Sosyal anksiyete bozukluğunda, serotonin sentezi ve salınımını engelleyen otoresseptörlerinin aşağı düzenlendiği görülmektedir, buna bağlı olarak serotonin sentezi ve taşıyıcıları amigdala, rafe çekirdeği, kaudat çekirdek ile putamende artmıştır. Bu artışlar, uyku bozukluğu da dahil sosyal anksiyete semptomlarının şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (89).

Dopamin:

Omurgalı canlılarda yaygın olarak bulunur (169). Dopamin, substantia nigra ile birlikte ventral tegmental alan ve hipotalamusta da üretilen bir nörotransmitterdir. Beyinde hareket, duygu, ödül, bağımlılık ve olumsuz uyarıların işlenmesinde rol oynar (89, 169). Dopaminle ilişkili biyolojik işlevleri anlamak için öncüllerinin ve metabolitlerinin özelliklerinin bilinmesi önemlidir ve çeşitli hastalıklara karşı yeni ilaçların keşfedilmesi veya mevcut durumdakilerin

geliştirilmesi için önemlidir. Bu çalışmada 3,4 dihidroksi-L-fenilalanin (L-DOPA) ve 3,4 dihidroksi-fenilasetik asit (DOPAC) bizim üzerinde duracağımız belirteçlerdir.

L-DOPA dopamin öncülüdür, L-DOPA dekarboksilazın enzimatik etkisiyle dopamin oluşur. Sıçanlarda monoaminerjik sistem lezyonlarının farklı kombinasyonlarını kullanarak, L-DOPA'nın anksiyete ve anksiyetede rol oynayan bir beyin yapısı olan amigdalanın nöral aktivitesi üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada L-DOPA, dopamin eksikliğinden kaynaklanan veya noradrenalinle kullanıldığında ortaya çıkan anksiyeteyi iyileştirmektedir. Serotoninin dopamine ek olarak azalması L-DOPA etkinliğini değiştirir. L-DOPA, serotonin tükenmesine bağlı olarak değişiklik gösteren amigdala nöronlarının aktivitesini artırır. Dopaminerjik nöronların tek başına veya noradrenerjik ve/veya serotonerjik nöronlarla birlikte lezyonları, anksiyete bozukluğunu indükler. L-DOPA uygulaması, tek başına veya noradrenerjik nöron lezyonuyla birlikte olan dopaminerjik nöron lezyonlarında anksiyeteyi önemli ölçüde azaltır. Ancak, dopaminerjik ve serotonerjik nöronlarının birlikte veya üç monoaminerjik sistemin aynı anda lezyonu olan hayvanlarda L-DOPA uygulaması anksiyete davranışını azaltamaz ve amigdala nöronlarının elektrofizyolojik parametrelerini değiştiremez. Sonuç olarak L-DOPA'nın amigdalanın nöronal aktivitesi ile anksiyete üzerine etkisinde serotonerjik sistemin kilit rolüne dair katkı sağlanmıştır. Serotonerjik nöronlarının aktivitesinin artırılması L-DOPA'nın anksiyolitik etkisini artırabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak serotonerjik nöronların lezyonu dopaminin eksikliğine bağlı oluşan anksiyete üzerindeki L-DOPA'nın etkinliğini ortadan kaldırır. Özet olarak sadece dopaminerjik nöronların lezyonu, L-DOPA ile tersine çevrilen anksiyeteyi oluşturabilir. Noradrenerjik ve/veya serotonerjik nöronların ek lezyonu dopaminerjik nöron lezyonunun anksiyojenik etkisini güçlendirmez. L-DOPA'nın anksiyete üzerinde faydalı etkisini noradrenerjik nöronlarının lezyonu engellemezken serotonerjik nöronların lezyonu bu etkiyi ortadan kaldırır. (170).

DOPAC ise dopamin kullanıldığında ortaya çıkan bir ara üründür. Bazı deneysel çalışmalar, dopaminin birincil metabolitlerinin 3,4-dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) ve homovanilik asit olduğunu belirtmiştir. Homovanilik asitin biyolojik aktivitesi yüksek değildir ve dopamin metabolizmasının son basamağı olarak kabul edilebilir. Buna karşın, dopamin katabolizmasının en bol ara ürünlerinden biri olan DOPAC molekülü çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda görev alır. Örneğin, sinyalleme süreçlerinde, bazı çalışmalar DOPAC'ın G-protein aracılı reseptörlerde bir dopamin agonisti olarak hareket ettiğini ve GABA_A1 reseptörü üzerinde antagonistik bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Ayrıca dopamin

metabolizmasına bağı olarak Parkinson ve şizofreni hastalarında dopamin metabolizması yoluyla DOPAC molekülünün üretiminde değişiklikler görölmektedir. Bu sonuçlar birlikte ele alındığında DOPAC, dopaminerjik nöron lezyonlarının belirlenmesinde önemli bir biyo-belirteç olarak işlev görür. Tüm bunlar DOPAC molekülünün dopamin metabolizmasında ihmal edilmemesi gereken bir ürün olduğunu ve aynı zamanda birçok biyolojik süreç ve bozuklukta da rol oynadığını göstermektedir (169).

Dopamin anksiyete düzenlemesi için beynin farklı bölgelerinde önemli rol oynamaktadır. Dopaminerjik sistem aktivitesinin düzenlenmesi, PFC'deki glutamaterjik nöronlar, nucleus accumbens'ten gelen GABAerjik lifler ve pedunkülopontin çekirdekten gelen kolinerjik lifleri de kapsayacak şekilde çeşitli nörotransmitterler tarafından sağlanır. Bu nedenle GABAerjik ve glutamaterjik sistemdeki değişiklikler ile mezolimbik, mezokortikal ve nigrostriatal dopaminerjik sistemdeki aracılı iletim anksiyete benzeri davranışları etkileyebilir (165). Anksiyete ile amigdala ve rostral anterior singulat kortekste dopamin salınımının azalması arasında ilişki bulunmuştur. Anksiyete bozukluğu olan bireylerde bilişsel davranışçı terapi sonrası PFC ve hipokampusta dopamin reseptör düzeylerinde artış görölmüştür. Toplam uyku kaybı, ventral striatumda dopamin reseptörünün kullanılabilirliğini azaltabilir ve bunu reseptörlerin aşağı düzenlenmesini sağlayarak gerçekleştirir. Bu bulgular yetersiz uyku ile birlikte görölen anksiyetede dopaminerjik sistemin hipoaktivitesine bağı olabilir (89).

Anksiyete için kullanılan mevcut farmakolojik stratejiler ilk olarak serotoninerjik ve GABAerjik yapıyı hedefler. Eski zamanlarda dopaminerjik sistemin anksiyetede rolü gösterilmiştir ve yakın zamanda bu konu üzerinde yeniden durulmaktadır. Anksiyete bozuklukları, depresyon veya travma sonrası stres bozukluğuna sahip hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, anksiyetenin sinirsel temellerini anlamamıza aracılık eder. Bu çalışmalarda amigdala aktivitesinin düzensizlikleri anksiyete modellerinin merkezine yerleşmektedir. PFC ile işlevsel bağlantıların amigdala aktivitesini artırdığı ve azalttığı bilinmektedir. Bununla birlikte, sağlıklı yetişkinlerde kendi kendine bildirilen kişilik özelliğı kaygısı ölçölmüş ve bu bireysel farklılığın nöral alt yapılarını araştırmak için beyin dopamin işlevi ve anksiyete düzenlemesinde rol oynayan devrelerdeki işlevsel bağlantı ile ilişkileri araştırılmıştır. Amigdala ve anterior singulat kortekste daha yüksek dopamin salınımına sahip bireylerin daha düşük kişilik kaygısı bildirdikleri bulunmuştur. Daha düşük kişilik kaygısı, başlangıçta azalmış anterior singulat korteks-amigdala işlevsel bağlantısıyla da ilişkilendirilmiştir. Bu işlevsel bağlantı, dopamin salınımıyla negatif ilişki göstermiş ve azalmış işlevsel bağlantı bu bölgelerde

daha yüksek dopamin salınımı ile birlikte ortaya çıkmıştır. Bu bulgular toplu olarak anksiyetenin hipodopaminerjik modellerine katkıda bulunmaktadır (171).

Son çalışmalar amigdala ve PFC dopaminini hem anksiyete hem de bu bölgelerdeki fMRI aktivitesinin modülasyonu birlikte ele almaktadır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda medial PFC dopamin salınımındaki azalmaların anksiyete puanlarını artırdığı gösterilmiştir. Daha genel olarak, dopamin ve anksiyete arasında bir bağlantı, Parkinson hastalığında anksiyetenin yüksek yaygınlığı ile öne sürülmektedir, bu durumda amigdala ile PFC'ye dopaminerjik girdide azalma vardır ve bu striatal terminallerin kaybına eşlik eder. Bu gözlemler anksiyetenin hipodopaminerjik açıklamalarını destekler ancak hiperdopaminerjik durumların da yüksek anksiyete oluşturduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yüksek dozda uygulanan amfetamin ve kokain ekstraselüler dopamini artırarak kaygı oluşturmaktadır. Dopamin, kortikolimbik aktivite ve anksiyete arasındaki ilişkileri gösterse de, bu ilişkilerin sağlıklı popülasyonlarda ne ölçüde var olduğu ve varsa salınım düzeylerinin anksiyeteye ilişkili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (171).

Noradrenalin:

Sentezi merkezi sinir sistemi boyunca yaygın projeksiyonlar gönderen nöronları içeren *locus ceruleus* tarafından gerçekleştirilir. Amigdala gibi duygu işleme ve düzenleme merkezleriyle çift yönlü ve uyku-uyanıklık düzenlemesinin önemli bir merkezi olan ventrolateral preoptik çekirdeğe engelleyici projeksiyonları olan bir nörotransmitterdir (89). Uyanıklık, dikkat ve stres tepkisinde önemli bir role sahiptir. Bu sistemin bozulması uyku ve uyanıklık bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ile ilişkilendirilmiş bunun için de farmakolojik tedaviler geliştirilmiştir. Noradrenalin nöronların membran potansiyelini, uyarılabilirliğini ve sinaptik plastisite yeteneğini sinaptik iletim üzerinde güçlü nöromodülatör etkiler uygulayarak değiştirebilir. Noradrenalin aktivitesinin uyanıklık sırasında yüksek, NREM uykusu sırasında düşük ve REM uykusu sırasında neredeyse hiç olmadığı ileri sürülmektedir (172). Sağlıklı bireylerde tonik *locus ceruleus* ateşlemesi uyku sırasında düşük, uyanıklık sırasında ise yüksektir. Travma sonrası stress bozukluğunda artmış tonik ateşleme, anormal PSG kaydı olan katılımcılarının beyin omurilik sıvısında, kan plazmasında ve gece idrarında artmış noradrenalin ve metabolit konsantrasyonları ile birlikte. Başka bir kanıt ise, travma sonrası stress bozukluğunda noradrenalin taşıyıcı mevcudiyetinin azalması ile kendi kendine bildirilen hipervijilans seviyeleri arasında bildirilen ilişkidir, bu da uyku zorlukları ve hipervijilansın artan *locus ceruleus* tonik ateşlemesinden kaynaklanabileceğini

düşündürmektedir. Uyku kalitesi düşük ve stres bozukluğu olan bireylerde göz kırpma refleksleri, daha yüksek kalp hızı ve cilt iletkenliği gibi otonomik tepkisellik hiperaktif bir uyarı/yönlendirme ağıyla ilişkilendirilmiştir. Ortaya çıkan bu yanıtlar *locus ceruleus*tan gelen atipik yüksek noradrenerjik aktivite ile modüle edilebilir. Tüm bu nöromoleküler çalışmalar noradrenalin seviyelerini doğrudan ölçmese de, *locus ceruleus* içindeki anormal kalıpların anksiyetede uyarılmayı nasıl artırabileceğine dair bilgi sağlamaktadır (89).

Adrenalin

Amigdalaya enjekte edilen adrenalin, stresli sıçanlarda anksiyete benzeri davranışları ve hafıza performansını etkileyebilir. Anksiyete benzeri davranışların artışına yol açabileceği gösterilmiştir ve aynı zamanda hipokampusta değişikliklere sebep olmuştur (89).

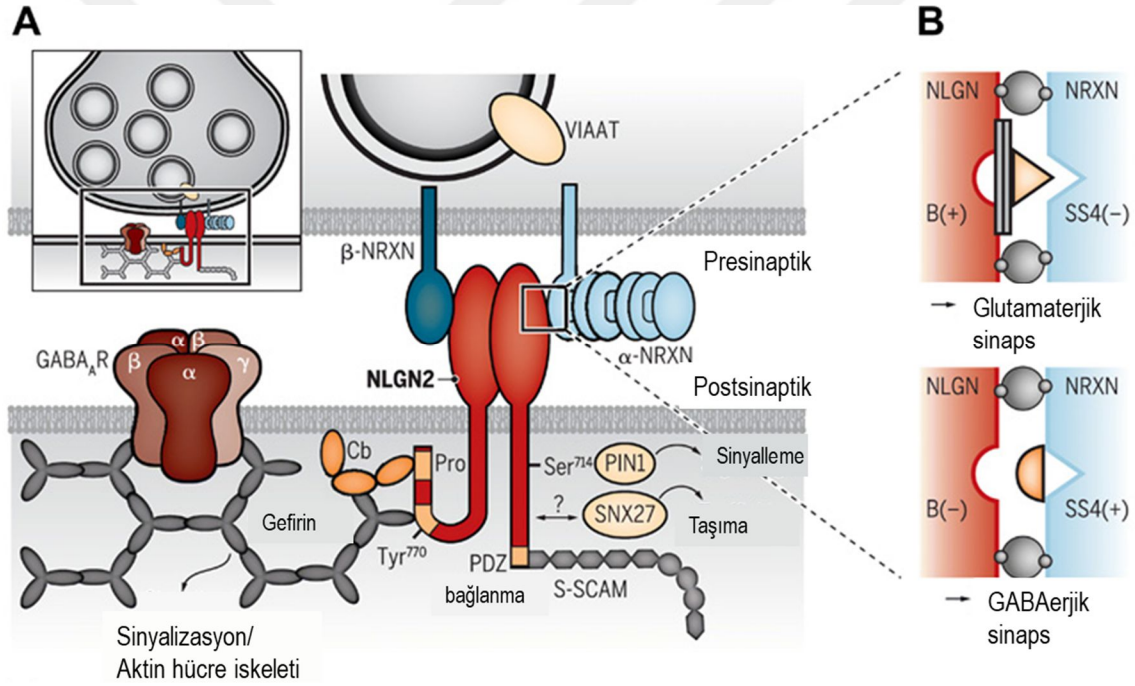
γ -aminobütirik asit (GABA):

GABA reseptörleri merkezi sinir sisteminin her yerinde bulunur ve anksiyete üzerindeki rolleri çoğunlukla benzodiazepin reseptör agonistlerinin ve ters agonistlerin anksiyolitik ve anksiyojenik özelliklerini araştıran farmakolojik çalışmalarla belirlenmiştir. GABA_A reseptörlerinin nörokimyasal görüntülenmesi, yaygın anksiyete bozukluğu olan bireylerde korku ve anksiyeteyi kontrol eden sol temporal kutuptaki benzodiazepin reseptör bağlantısının ve benzodiazepin reseptör yoğunluğunun azaldığını göstermiştir. Ayrıca, panik bozukluk olan bireylerde, her ikisi de korku ve anksiyeteye ile ilişkili olan sağ orbitofrontal korteks ve sağ insulada pozitron emisyon tomografisi ile değerlendirilen benzodiazepin bölgesi bağlanmasında azalma görülmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, GABA_A reseptörlerinin anksiyete ve uyku bozuklukları ile ilişkisini ortaya koymaktadır (89).

Nöronların, normal beyin fonksiyonu için kimliği ve özgüllüğü bulunur. Sinaptik yapıyı oluşturmak için nöronların bağlantı şekillerinin gösterilmesi sinirbilim için önemlidir. Presinaptik hücre yapışma proteini nöreksin ile postsinaptik karşılığı nöroligin arasındaki etkileşimin keşfi bu özgüllüğün moleküler düzeyde anlamlandırılmasına dair önemli bilgi sağlamıştır ve daha aydınlatılamayan çok fazla bilgi olduğuna inanılmaktadır. Transmembran proteinlerden olan nöreksinler ve nöroliginler, transsinaptik etkileşimlerden sorumlu hücre dışı bölgeden ve hücre içi sinyal iletiminde yer alan sitoplazmik alandan oluşmaktadır (173).

Postsinaptik protein kompleksleri, sinaps oluşumunu düzenleme ve bilgi akışını şekillendiren sinaptik iletimin işlevsel özelliklerini tanımlamada önemlidir. Bu protein komplekslerinin temel bir bileşeni olan nöroliginler sinaptik yapışma proteinleri ailesidir.

Nöroliginler, uyarıcı ve engelleyici sinapslarda bulunur, sinaptik iletimin çeşitli yönlerini düzenlemek için presinaptik nöreksinlerle köprüler oluşturur (174). Nöroligin protein ailesi insanlarda beş üyeden (Nöroligin-1, 2, 3, 4X ve 4Y) ve farelerde dört üyeden (Nöroligin-1, 2, 3 ve 4) oluşur ve bunların her biri sinapsların ayrı ancak kısmen örtüşen bir alt kümesinde sinaptik işlevi düzenler (173). İşlevsel özgüllükleri ön beyin ağlarındaki uyarıcı ve inhibe edici sinaps türündeki farklı etkilerinden kaynaklanır. Nöroligin-1'in uyarıcı sinapsların temel bir bileşeni olduğu bulunmuştur. Nöroligin-2 ise ilk olarak 1996'da tanımlanmıştır ve yalnızca inhibe edici sinapslarda yerleştiği bulunan tek aile üyesidir (Şekil 2.5). Nöroligin-3, uyarıcı veya engelleyici sinapslara özgü etkilerle seçici işlev görür. Nöroligin-4 ise evrimsel olarak zayıf bir şekilde korunmuş bir aile üyesidir ve başlangıçta farelerde engelleyici sinaps işleviyle ilişkilendirilirken daha sonra insanlarda uyarıcı sinapsları düzenlediği bulunmuştur (174).



Şekil 2.5. Nöroligin-2'nin inhibitör sinapslardaki yapısı ve işlevi (174). A- Nöroligin-2 (NLGN2) dimerleri presinaptik nöreksinlerle (NRXN) transsinaptik etkileşimlerin yanı sıra kollibistin (Cb) ve gefirin ile postsinaptik etkileşimler oluşturur ve bunlar da GABA_A reseptörlerini sinapsa çeker. B- Nöroliginlerin glutamaterjik ve GABAerjik sinapslara alınmasını belirleyen ek yerlerinin şematik gösterimi.

Sinaptik iskele proteini S-SCAM, peptidil-prolil izomeras PIN1 ve endozom-kargo adaptörü SNX27 diğer etkileşim ortaklarından. Nöroliginlerde B ek yeri olan [B(+), açık turuncu üçgen] ve olmayan [B(-)] yapı. NLGN2 sadece B(-) formunda bulunmaktadır. Nöreksinlerdeki ekleme yeri 4 (splice site4) olan [SS4(+)] ve olmayan [SS4(-)] yapı. SS4(+) ek parçası içeren nöreksinler, nöroligin B(-)'ye yüksek afiniteyle bağlanır ve NLGN2'yi GABAerjik sinapslara çekme olasılıkları daha yüksektir.

Nöroligin-2, sadece GABA_Aerjik sinapslarda işlev gören tek alt tiptir. Nöroligin-2 ve etkileşimde bulunduğu birkaç yapıda olan gen ifadesindeki değişiklikler ve mutasyonlar, şizofreni, otizm ve anksiyete gibi bilişsel ve psikiyatrik bozukluklarla bağlantılıdır (175). Nöroligin-2, GABA_Aerjik sinapslardaki postsinaptik kompleks ile etkileşimleri düzenleyen C-terminal hücre içi bir alan içerir. Bu kompleks, ligand kapılı klorür kanalları olarak işlevleri aracılığıyla hızlı inhibe edici sinaptik iletimi düzenleyen GABA_A reseptörleri ve GABA_A reseptörlerini sinapslarda sabitleyen ve GABA_Aerjik iletimi düzenleyen iskele proteini gefirin ve diğerleri gibi organizatör proteinler içerir. Nöroligin-2'nin, guanozin difosfat/guanozin trifosfat değişim faktörü kollibistine (Kollibistin ARHGEF9 geni tarafından kodlanır) bağlı bir süreçte sinaptik kümelerle gefirin ve GABA_A reseptörlerini çekerek bu kompleksin düzenlenmesinde merkezi rol oynadığı gösterilmiştir. Nöroligin-2, nöreksinlerle etkileşimleri nedeniyle GABA_Aerjik presinaptik terminaller boyunca birikir ve kollibistin ile gefirinle üçlü bir kompleks oluşturur. Bu komplekste, nöroligin-2 esansiyel bir tirozin içeren yapı aracılığıyla gefirine ve prolin açısından zengin bir yapı aracılığıyla kollibistine bağlanır, böylece kollibistin açık ve aktif bir konformasyonunu stabilize eder. Böylece gefirin iskeletinin lokal olarak birleşmesine ve GABA_A reseptörlerinin toplanmasına yol açar (174).

Nöroligin-2'nin özellikle inhibitör sinapsların gelişimi ve işlevi üzerinde merkezi bir rol oynayabileceğine dair erken kanıtlar, nöroligin-2'nin aşırı ekspresyonunun seçici olarak inhibitör sinapsların işlevini artırdığını ancak uyarıcı sinapsların işlevini artırmadığını gösteren nöronal kültürler ve transgenik fareler üzerindeki deneylerden aynı zamanda nöroligin-2 ekspresyonunun işlevsel GABA_A reseptör kümelenmesiyle sonuçlandığını gösteren insan embriyonik böbrek hücrelerindeki çalışmalardan elde edilmiştir. Ardından gelen çalışmalar, beyin bölgelerinde inhibitör sinaps işlevinde nöroliginin rolünü araştırmak için nöroligin-2 nakavt fareleri kullanmıştır (174).

Kollibistin, inhibitör sinapsların belirli bir alt kümesinde gefirin ve GABA_A reseptörlerinin postsinaptik birikimi için önemli olan beyin-spesifik bir guanin nükleotid değişim faktörüdür. $\alpha 1$, $\alpha 2$ veya $\alpha 3$ alt birimlerini içeren GABA_A reseptörleriyle birlikte lokalize olur ve bu da spesifik GABA_A reseptör alt tipleriyle seçici bir ilişkiyi düşündürmektedir. Kollibistin yalnızca bir grup gefirin pozitif inhibitör sinapsla ilişkili olduğu ve inhibitör postsinaptik farklılaşmayı kontrol eden mekanizmalarda önemli bir çeşitlilik bulunduğunu göstermektedir (176).

Beyindeki birçok bölgede, gefirinin hücre içi birikintilerden postsinaptik membranlara toplanması adaptör protein kolibistine bağlıdır. Kolibistin kaybı, ön beynin birçok bölgesinde gefirin ve GABA_A reseptör kümelerinde büyük bir azalmaya, sinaptik plastisitede değişikliğe, artan kaygıya ve bozulmuş mekansal öğrenmeye yol açar, bu da kolibistinın gefirin-GABA_A reseptör kümelerinin başlangıçtaki oluşumunda ve bakımında önemli bir rol oynadığını gösterir. Kolibistinın inhibitör postsinapsların farklılaşmasındaki kritik rolü, insanlarda hiperekpleksiya, epilepsi ve zihinsel geriliğe neden olan hastalıkla ilişkili kolibistin mutasyonlarıyla daha da belirgin hale gelmektedir (177).

Kolibistin, hipokampusta GABA_A reseptör postsinapsların oluşumu ve devamlılığı için gereklidir. Sürekli olarak kolibistin eksikliği olan yetişkin farelerin hipokampusunda, gefirin ve gefirin bağımlı GABA_A reseptörleri postsinaptik bölgelerden kaybolur. Kolibistinın embriyonik gelişim sırasında silinmesi, sinaps oluşurken gefirin kümelenmesini önler ve hipokampustaki piramidal nöronlarının gövdesinde gefirin agregatlarının birikmesine neden olur. Doğum sonrası 3. hafta kolibistin geninin inaktivasyonu, postsinaptik gefirin kümelerinin uzun süreli kaybına ve sitoplazmik gefirin agregatlarının ortaya çıkmasına neden olur. Gefirin dağılımındaki bu değişikliklere GABA_A reseptörlerinin $\gamma 2$ alt birim immünoreaktivitesindeki azalma eşlik etmektedir. Dolayısıyla kolibistinın hem gefirin hem de gefirin bağımlı GABA_A reseptörlerinin hipokampustaki inhibitör postsinaptik membran özelleşmelerinde başlangıç lokalizasyonu ve bakımı için gerekli olduğunu göstermektedir (178).

2.2.4. Anksiyete Bozukluklarının Önemi ve Tedavisi

Anksiyete bozuklukları genellikle yetişkinlikten önce ortaya çıkar, bu nedenle çocuklarla ve adolesanlarla çalışanların dikkatli olması gerekir. Örneğin, ulusal düzeyde temsili bir epidemiyolojik çalışma olan Ulusal Eşlik Eden Hastalık Anketi Tekrarlamasından elde edilen veriler, çoğu anksiyete bozukluğunun ortalama başlangıç yaşının 11 olduğunu bulmuştur (157). Anksiyete bozuklukları yetişkinlerde olduğu gibi adolesan kızlarda erkeklerden daha yaygın ortaya çıkmaktadır ve bu oranın erkeklerin 2 ya da 3 katı olduğu söylenebilir (161, 179). Çocuk ve adolesanlar anksiyete semptomlarını doğrudan tanımlayamaz bunun yerine fiziksel bulguları veya mide-baş ağrısı gibi somatik semptomları tanımlar. Evde veya okulda düzene karşı koyma gibi davranışsal bulgular adolesanlarda anksiyeteye eşlik edebilir. Genellikle sosyal fobi veya yaygın kaygı nedeniyle oluşan okul kaçınması, özellikle adolesanlarda anksiyeteye eşlik eden karşıt davranışın bir şeklidir. Okul kaçınması anksiyete bozukluklarına özgü değildir ve

öğrenme güçlükleri veya akran çatışmaları nedeniyle de ortaya çıkabilir. Çalışmalar, akademik performansdaki düşüşün hatta liseyi tamamlayamamanın çocuklarda ve adolesanlarda anksiyete ile ilişkili olduğunu göstermiştir (165).

Sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu gibi birden çok bozukluğun aynı anda görülmesi adolesan grupta ve yetişkinlerde yaygındır. Anksiyete ve depresyonun da adolesan grupta birlikteliği sıktır. Eş zamanlı madde kullanımı/kötüye kullanımıyla ilgili veriler karışıktır; bazıları anksiyetesi olan adolesan bireylerin daha az risk altında olduğunu gösterirken diğerleri artmış risk göstermiştir. Bu sonuçlar, anksiyete bozukluğunun türüne, cinsiyete bağlı değişiklik gösterebilir. Örneğin adolesan kızlarda alkol kullanımının anksiyete ile ilişkili bulunurken erkeklerde ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Adolesan kızlarda yasadışı uyuşturucu kullanımıyla agorafobi, ayrılık anksiyetesi ve obsesif-kompulsif bozukluğun pozitif ilişkili olduğu, ayrılık anksiyetesinin ise daha az uyuşturucu kullanımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu veya öğrenme güçlükleri de adolesan grupta sıklıkla anksiyete bozukluklarıyla birlikte görülür (165).

Anksiyete bozukluklarına neden olan nöral, bilişsel, çevresel ve diğer faktörlerin daha iyi anlaşılması tedavi geliştirme stratejilerini yönlendirir. Bu sayede tedaviler farklı bireyler için farklı mekanizmaları hedefleyecek şekilde geliştirilebilir ve en az olumsuz etkiye sahip mekanizmalar seçilebilir. Korku genellemesi anksiyete bozuklukları için ayırt edici bir özelliktir ve aynı olumsuz deneyim bazı bireylerde yaygın ve kalıcı korkulara yol açarken bazılarında çok az etkiye sahip olmasını açıklar. Hipokampusun korku anılarının bağlamlaştırılmasındaki rolü kemirgenlerle yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Ancak, bağlamlandırmayı artırarak ilk korku deneyiminin genelleştirilmesini azaltmak veya bağlamlandırmayı azaltarak korku sönmesinin genelleştirilmesini artırmak için hipokampus içindeki belirli nöronal aktivitenin nasıl değiştirileceği yeterince anlaşılmamıştır. Benzer şekilde, sönme eksikliklerinin nöral bağlantıları anlaşılmaya başlanmasına karşın nedenleri hala aydınlatılamamıştır. Yaşamın erken dönemlerinde yaşanan sıkıntılar ile anksiyete bozuklukları riski arasında bir ilişki kurulmuştur ancak bu etkinin nasıl oluştuğu bilinmemektedir. Bu ilişkileri açıklığa kavuşturmak için sıkıntı türü ve şiddetinin ayrıntılı ölçümü olan geniş ölçekli uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır (141).

Anksiyete bozukluklarının birçok tedavi yöntemi bulunmasına rağmen yaklaşık 4 kişiden sadece 1 tanesi tedavi görmektedir (158). Anksiyete tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik ajanlardan yararlanılabilir. Farmakolojik tedavide seçici serotonin geri alım

inhibitörleri, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri, benzodiazepinler ve nonbenzodiazepinler, GABAerjik ajanlardan yararlanılmaktadır (180). Nonfarmakolojik tedaviler ise bilişsel davranışçı terapi, yaşam tarzı müdahaleleri ve uyku düzenlemeleri, transkranyal manyetik stimülasyon, işitsel uyarım ve egzersizdir. Bilişsel davranışçı terapi, anksiyete bozuklukları için hem adolesan hem de yetişkinlerde kanıta dayalı olarak en çok önerilen psikolojik tedavidir. Davranış değişikliklerine sebep olarak anksiyeteyi ortadan kaldırmaya çalışır. Bu değişiklikler belirsiz durumları tehdit edici olarak yorumlamaya sebep olan önyargıları azaltma, güvenlik arayışındaki davranışları başa çıkma davranışıyla değiştirme olabilir. Nefes teknikleri ve gevşeme egzersizleri gibi yöntemlerle otonom sistemin aşırı uyarılmasını azaltan, 10-20 hafta gibi sürelerde gerçekleştirilen, beceriye dayalı bir yöntemdir (141).

Tüm anksiyete bozuklukları için farmakolojik tedaviler bulunmaktadır. İlaçlarla anksiyete semptomlarının azaltılması günlük yaşam aktivitelerinde verimliliği sağlar ve kısıtlılıkları engeller. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, güvenlik ve kötüye kullanım potansiyelinin olmaması nedeniyle antidepresanlar özgül fobiler hariç çoğu anksiyete bozukluğu için birinci basamak farmakolojik tedavidir. Aynı zamanda anksiyete bozukluğu birçok hastada depresyonla birlikte olduğu için antidepresan kullanımı ortak tedaviyi sağlamış olur. Sıklıkla kullanılan antidepresan türleri seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleridir. Aynı zamanda benzodiazepinler, nonbenzodiazepinler, GABAerjik ajanlar da kullanılmaktadır (180).

Fiziksel aktivite, klinik ve klinik olmayan gruplardaki anksiyete bozukluklarına karşı koruyucu olabilir. Fiziksel aktivitenin bir alt kümesi olan egzersizin, anksiyete semptomlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (140).

2.3. Egzersiz

Fiziksel aktivite iskelet kasları tarafından oluşturulan bir bedensel harekettir ve sonucunda enerji harcaması gerçekleşir (181). Düzenli fiziksel aktivitenin kardiovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, osteoporoz, hipertansiyon, obezite ve depresyon gibi birçok kronik hastalıktan ve erken ölümlerden korunmada etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (182). Haftanın çoğu günü veya tamamında günde en az 30 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite önerilmektedir. Psikiyatrik olmayan hastalıklarda olduğu gibi depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi fiziksel hastalıklarda tedavi ve önleme için etkili olabilir. Hastalık olsun ya da olmasın ruh sağlığını

iyileştirmek için daha fazla fiziksel aktivite önerilmektedir. Diğer taraftan, yoğun bir şekilde fiziksel aktivite yapıldığında ruh sağlığını tehlikeye atabilir (183).

Egzersiz, fiziksel uygunluğun iyileştirilmesi veya sürdürülmesi amacıyla planlı, yapılandırılmış ve tekrarlı olarak yapılan belirli bir fiziksel aktivite alt kümesi olarak tanımlanmaktadır (181). Egzersiz enerji kullanma mekanizmasına göre aerobik ve anaerobik egzersiz olarak ikiye ayrılmaktadır. Anaerobik egzersiz, kasılan kasların içindeki enerji kaynakları tarafından beslenen ve enerji kaynağı olarak solunan oksijenin kullanımından bağımsız, çok kısa süreli yoğun fiziksel aktivite olarak tanımlanmıştır (184). Hücrelerimiz oksijen kullanılmadığında glikoliz ve fermantasyon yoluyla adenosin trifosfat (ATP) oluşumuna geri dönmektedir. Anaerobik mekanizma, aerobik egzersize göre daha az ATP üretimini sağlar, ayrıca laktik asit birikimine sebep olur. Genellikle anaerobik olarak düşünülen egzersizler, hızlı kasılan kaslardan oluşur ve sprint, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman, güç kaldırma gibi fiziksel aktivitelerden oluşmaktadır (185).

Aerobik egzersiz sırasında büyük kas grupları kullanılır, ritmik şekilde devam eden ve sürdürülebilen herhangi bir aktivite olarak tanımlanmıştır (186). Yürüme, yüzme ve bisiklete binme gibi aerobik egzersizler düşük maliyetli ve farmakolojik olmayan müdahaledir bu nedenle toplumun büyük çoğunluğu tarafından güvenle kullanılabilir (187). Aerobik egzersizle aktive edilen kas grupları, amino asitlerden, karbonhidratlardan ve yağ asitlerinden ATP formunda enerji elde etmek için aerobik metabolizmayı kullanmaktadır (184). Aerobik egzersiz ile daha yüksek enerji tüketimi gerçekleştirilmiş olur. Aynı zamanda vücut ağırlığı, hemoglobin A1c, dinlenim kan basıncı ve serum kolesterol seviyeleri gibi değişkenleri azaltır. Diğer taraftan aerobik egzersiz yorgunluğa ve rahatsızlığa neden olabilir, bu durumlar uzun süreli uyumun zayıf olmasına yol açabilir (187).

Yüzme, bisiklet sürme, dans etme, yürüyüş, koşu ve yürüme aerobik egzersizler arasında yer alır (184). Yüzme egzersizleri kolay ulaşılabilir ve maliyeti az olduğu için tercih sebebi olabilir. Birçok sanayileşmiş ülkede yürüyüş birinci sırada iken yüzme ikinci en popüler egzersiz biçimidir. Yaralanma riski ve kas iskelet sistemi üzerinde olumsuz etkiler az görülür, sebebi ise vücut ağırlığını taşımak gerekmez ve suyun kaldırma kuvveti nedeniyle sıkıştırıcı eklem kuvvetleri daha düşüktür. Yüzme, egzersizin etkilerini belirlemek için kemirgenlerde sıklıkla kullanılan bir fiziksel aktivite türüdür ve birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir (188).

Direnç egzersizi, kasların dış kuvvete karşı kasılmasına neden olan ve kas gücünü, kütlesini ve kemik yoğunluğunu artırma beklentisi olan bir egzersiz biçimidir. Direnç egzersizleri daha az enerji harcayarak metabolik parametreleri iyileştirebilir. Bu nedenlere bağlı olarak, kardiyovasküler kondisyonu zayıf kişiler veya obez olup aerobik kondisyonu tolere edemeyenler için direnç egzersizleri kullanışlı olabilir. Ancak özel ekipman ve özel yöntemler gerektirmesi nedeniyle aerobik egzersizlere göre daha az tercih edilebilir (187).

Adolesanların fiziksel sağlığını artırmak için fiziksel aktivite yapmaları gerekmektedir. Genel olarak 5-17 yaş aralığındaki çocuk ve adolesanların her gün en az 1 saat orta düzey veya yoğun fiziksel aktivite yapmaları önerilir. Ancak, dünya genelinde 13-15 yaş aralığındaki adolesanların %80'i bu miktarda aktiviteyi gerçekleştiremediğini bildirmiştir (189). Bebeklik ve adolesan dönemde yapılan fiziksel egzersiz öğrenme ve zeka puanlarını artırabilir. Fiziksel egzersiz, egzersiz yapan annelerin ve adolesan dönemde egzersiz yapan kemirgenlerin yavrularında hücre çoğalması ve hayatta kalma üzerinde önemli etkilere sahiptir, yüksek düzeyde nörotrofik faktörler bulunmuştur. Erken yaşta yapılan fiziksel egzersizler daha karmaşık sinir devrelerinin oluşmasına katkıda bulunur. Daha erken yaşlarda egzersiz yapmak, kalıcı sağlık yararları sağlayabilir. Adolesanlarda ortaya çıkabilen egzersiz kaynaklı etkiler, gelişmekte olan beyin yapılarındaki sinirsel esnekliğin yetişkin beynine göre daha fazla olmasıyla açıklanabilir (190).

Egzersizin ruh sağlığı üzerindeki etkilerinin anlaşılması, psikiyatrik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde, yaşam kalitesinin artırılmasında bir araç olarak bir psikolog veya psikiyatristin klinik uygulamasını çeşitli yönlerden etkileme potansiyeline sahiptir (183).

Uyku kısıtlamasına bağlı ertesi günkü egzersiz performansı olumsuz yönde etkilenebilir. Bu etkilenim egzersizin türüne, uykunun kısıtlanma şekline ve zamanına bağlı olarak değişiklik gösterir. Toplam uyku yoksunluğu veya gecenin ikinci yarısındaki uyku kısıtlama yatma saatini geciktirerek uykuyu kısıtlamaktan daha büyük bir olumsuz etki oluşturur. Ayrıca akşam yapılan egzersiz sabah yapılan egzersize kıyasla uyku kısıtlamasından daha çok etkilenebilir. Bütün bunların dışında egzersizden önce uyanık kalınan sürenin uzunluğu da önemli bir faktördür. Birlikte ele alındığında uyku kısıtlaması durumunda bireylerin egzersiz yapıp yapmayacakları birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (63).

2.4. Anksiyete ve Egzersiz İlişkisi

Fiziksel aktivite, klinik ve klinik olmayan gruplardaki anksiyete bozukluklarına karşı koruyucu olabilir. Fiziksel aktivitenin bir çeşidi olarak egzersizin, anksiyete semptomlarını azaltmada kayda değer bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Egzersizin bu etkileri biyolojik ve psikolojik faktörlerin birlikte düzenlenmesiyle ilişkili olabilir. Fiziksel aktivite fiziksel ve ruhsal sağlığı geliştirmede faydalı olabilir. Fiziksel aktivite türü olarak egzersizi yaşamın bir parçası haline getirmek, anksiyete bozukluklarının ortaya çıkmasını engelleyebilir veya tedavisine katkıda bulunabilir. Ancak, tedavi yöntemi olarak önermeden önce literatürdeki önemli boşlukları gidermek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (140).

Egzersiz, anksiyetesi olan bireyler için umut verici, uygun fiyatlı ve kolay erişilebilir olması yönüyle yararlı bir tedavi seçeneği olabilir. Gözlemsel çalışmalar, egzersiz ile anksiyete semptomları arasında ters yönde bir ilişki olduğunu göstermektedir. Geniş çaplı bir çalışmaya 19.288 katılımcı dahil edilmiş ve haftada 240 dakika orta düzeyde egzersiz yapmanın daha az anksiyete ve nevrotik semptomlar ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceği bildirmiştir. Ancak farklı bir bakış açısına göre anksiyetesi olan kişilerin fiziksel olarak aktif olma ve egzersiz yapma olasılığı daha düşük olabilir, bu durum egzersizin faydalarından yararlanmak için engel oluşturabilir (191).

Egzersiz ve anksiyete arasındaki ilişki son 30 yılını kapsamlı bir şekilde incelenmektedir. Egzersizin anksiyete benzeri davranışları azalttığı ancak bu etkinin yalnızca aerobik egzersiz için geçerli olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler genellikle yaş ve sağlık durumu gibi deneğin özelliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkmıştır. Egzersiz durumlu kaygıyı azaltmada gevşeme gibi diğer kaygı azaltıcı yöntemlere benzer etkiler oluşturmuştur. Sürekli kaygıda önemli değişiklikler oluşabilmesi için egzersiz eğitim programlarının 10 haftadan çok olması gerekir. Bir meta-analize göre durumlu ve sürekli kaygıyı azaltmak için en az 21 dakikalık egzersiz seanslarının gerekli olduğu ancak karıştırıcı faktörler bulunduğu için minimum egzersiz süresinin net olarak hesaplanamadığı belirtilmiştir. Egzersiz, ilaç tedavisi veya psikoterapinin tehlikeleri veya maliyetleri olmadan kaygıyı azaltmak için terapötik faydalar sunsa da, egzersizin kaygıdaki azalmalarla tam olarak neden ilişkili olduğu henüz belirlenememiştir (192).

Tanı konulmamış ve normal veya artmış anksiyete düzeyine sahip denekler üzerinde yapılan çalışmalar egzersizin anksiyete düzeylerini azaltabileceğini ancak bu etkinin ne kadar süreceğinin bilinmediğini ifade etmiştir. Kırk çalışmayı kapsayan bir meta-analiz KVH, multipl

skleroz, fibromiyalji, ruhsal bozukluklar ve kanser gibi kronik hastalıkları olan kişilerde egzersizin anksiyete semptomlarını azalttığı sonucuna varmıştır (193). Anksiyete bozukluğu olan kişilerde KVH riski artabilir ve kardiyovasküler fonksiyon zayıflayabilir, egzersiz ise bu sonuçların iyileştirilmesine katkıda bulunabilir (194).

Egzersizin anksiyete üzerindeki olumlu etkisinin birçok faktöre bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hatta bazı araştırmacılar durumluk kaygıyı azaltmak için egzersizin dikkat dağıtıcı bir mekanizma olabileceğini öne sürmüştür. Ses geçirmeyen bir odada dinlenerek de aynı etkinin ortaya çıkacağını göstermişlerdir. Egzersiz sırasında kalp atış hızı artar ve terleme olur, anksiyetesi olan bireyler egzersiz sırasında benzer durumu yaşadıklarında terleme ve hızlı kalp atışının tehlikeli olmadığını deneyimler. Egzersize düşük yoğunluklu aerobik aktivite ile başlanması ve zaman içinde kademeli şekilde artırılması önerilir (193). Düşük fiziksel aktivite düzeyleri artan anksiyete yaygınlığıyla ilişkili olabilir (194).

Egzersizin, anksiyete bozuklukları tanısı almamış kişilerde kronik hastalıklarına rağmen anksiyete semptomlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir. Ancak, anksiyete tanısı almış kişilerde egzersizin anksiyeteyi azaltıp azaltmayacağı belirsizdir. Bir meta-analiz, anksiyete bozukluğu tanısı almış kişilerde egzersizin potansiyel faydalarını araştırmıştır ve şu anda anksiyete tedavisi için aerobik egzersizi önermenin yeterli kanıtı olmadığını bildirmiştir (195). Bir diğer meta-analiz 407 denekten oluşan 7 çalışmayı dahil etmiştir. Kontrol koşulları anaerobik egzersiz, bekleme listesi/plasebo, bilişsel-davranışçı terapi, psikoeğitim ve meditasyon ile karşılaştırmalar yapılmıştır ve aerobik egzersizin anksiyete bozukluklarının tedavisinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (180).

Fiziksel olarak aktif yetişkinler, hareketsiz yetişkinlere göre daha az anksiyete belirtisi bildirmektedir. Ancak, gençler için kanıt miktarı daha az bulunmaktadır. Adolesan dönemde egzersiz müdahalelerinin ruh sağlığı üzerine etkisini değerlendiren sistematik bir inceleme gerçekleştirilmiştir (196). Yoğun egzersizin müdahale olmamasına kıyasla fayda sağlayıp sağlamadığını araştıran çalışmaların analizi küçük ile orta düzeyde olsa da önemsiz bir etki bulmuştur. Ancak çalışmaların kalitesinin düşük olduğu ve metodolojik özelliklerinin farklı olduğu belirtilmektedir. Şiddetli egzersizle düşük yoğunluklu egzersizi karşılaştıran çalışmaların analizi anksiyete üzerinde önemli bir etki göstermemiştir. Egzersizi psikososyal müdahalelerle karşılaştıran çalışmalarda önemli bir fark bulmamıştır. Özetle, gençlerde fiziksel aktivite müdahalelerinin anksiyeteyi azaltmak için küçük bir faydalı etkiye sahip olduğu

gösterilmiştir. Ancak bu bilginin kanıt tabanının sınırlı olduğu ve geliştirilmeye ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (196).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 28.12.2022 tarih ve TÜHADYEK 2022/32 protokol numarası ile çalışma için etik onay alındı (Ek-1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine maddi destek için başvuruldu ve 2023/43 proje numarası ile destek alındı. Çalışmamız İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu ve Hayvan Etiği ve Evrensel İlkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Biriminde yetiştirilen ve standart laboratuvar koşullarında ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ortam sıcaklığında, %50-60 nem oranında, 12 saat gece-12 saat gündüz ışık periyodunda) barındırılan 28 günlük, sağlıklı 40 adet Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Her grupta 10 sıçan olacak şekilde toplam 4 grup oluşturuldu ve her kafese 5 sıçan yerleştirildi. Deney 12 hafta sürdü, deney sonuna kadar yem ve suya sınırsız bir şekilde ulaşabildiler. Kronik REM uyku kısıtlaması ve aerobik egzersiz, haftalık boy ve kilo ölçümleri çalışmanın 4. haftasının sonuna kadar gerçekleştirildi ve bu süre zarfında sıçanlar Deney Hayvanları Biriminde barındırıldı. Sıçanlar 4. haftanın sonunda Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına taşındı ve deney bitene kadar burada barındırıldı. Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı ısıtma-soğutma, havalandırma sistemine sahip olan, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık dönüşümünün otomatik olarak ayarlandığı ve nem takibi yapılan bir ortamdı ve anksiyete testleri, kuyruk kanı alımı, boy kilo ölçümleri ve deney sonu ötenazi işlemi burada gerçekleştirildi.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmada planlanan dört grup Tablo 3.1’de özetlendi. Detay bilgiler sırasıyla açıklandı.

3.1.1. Kontrol (K) Grubu (n=10)

Bu grupta yer alan sıçanlar deney sonuna kadar standart uyku uyanıklık döngüsüne sahip olacak şekilde ev kafeslerinde barındırıldı.

3.1.2. Egzersiz (E) Grubu (n=10)

Bu grupra yer alan sıçanlar yüzme egzersizine adaptasyon sonrası 4 hafta boyunca aerobik egzersiz protokolüne tabi tutuldu. Yüzme egzersizinin sıklığı haftada 4 gün (Pazartesi, Salı, Perşembe, Cuma) olarak planlandı ve sıçanlar büyümeye devam ettiği için egzersizin süresi giderek artırıldı. Yüzme egzersizi ilk 2 hafta boyunca 30 dk, 3. hafta 45 dk ve 4. hafta 60 dk olacak şekilde yaptırıldı.

3.1.3. Uyku Kısıtlama (UK) Grubu (n=10)

Bu grupta yer alan sıçanlara adaptasyon sonrası 4 hafta boyunca haftanın 4 günü (Salı, Çarşamba, Cuma, Cumartesi) uyku kısıtlaması uygulandı. Uyku kısıtlaması saat 16:00'dan bir sonraki gün saat 12:00'a kadar hayvanlar su dolu kafesler içindeki platformun üzerine bırakılarak oluşturuldu. Saat 12:00 ile 16:00 arasında ev kafeslerine alınarak dinlenmelerine izin verildi.

3.1.4. Egzersiz ve Uyku Kısıtlama (E+UK) Grubu (n=10)

Bu grupta yer alan sıçanlara adaptasyon sonrası 4 hafta boyunca haftanın 4 günü (Pazartesi, Salı, Perşembe, Cuma) yüzme egzersizi yaptırıldı ve 4 gün uyku kısıtlaması (Pazartesi, Salı, Cuma, Cumartesi) uygulandı. Yüzme egzersizi ilk 2 hafta boyunca 30 dk, 3. hafta 45 dk ve 4. hafta 60 dk olarak egzersiz grubu ile aynı gün ve saatte yaptırıldı. Uyku kısıtlaması saat 16:00'dan bir sonraki gün saat 12:00'a kadar hayvanlar su dolu kafesler içindeki platformun üzerine bırakılarak uyku kısıtlama grubu ile aynı gün ve saatlerde oluşturuldu. Saat 12:00 ile 16:00 arasında ev kafeslerine alınarak dinlenmelerine izin verildi.

Tablo 3.1. Çalışma grupları

Grup Adı	Sıçan Sayısı	İlk 4 Hafta	Son 8 Hafta
Kontrol Grubu (K)	10	Müdahale yok	Müdahale yok
Egzersiz Grubu (E)	10	Yüzme Egzersizi	Müdahale yok
Uyku Kısıtlaması Grubu (UK)	10	Uyku Kısıtlama	Müdahale yok
Egzersiz+ Uyku Kısıtlaması Grubu (E+UK)	10	Egzersiz+Uyku Kısıtlama	Müdahale yok

3.2. Kullanılan Cihazlar

LC-MS/MS Cihazı: Agilent 6460 Triple Quad, USA

Davranış Analizi: Noldus, EthoVision XT 16

Soğutmalı Santrifüj: MPW 350R, Polonya

Derin Dondurucu: Thermo Elektron Corporation, USA

ELISA Okuyucu: Biotek, USA

ELISA Yıkama Cihazı: Biotek, USA

Spektrofotometre: Spectronic Unicam Helios α , İngiltere

Hassas Terazı: Mettler Toledo, AB204-S, İsviçre

Otomatik Pipetler: Eppendorf Multipette E3, Almanya; Biohit Proline, Finlandiya; Mettler Toledo, İsviçre

Distile Su Cihazı: Millipore, Fransa

Otomatik Boyama Cihazı: Leica ST 5020

Otomatik Lam Kapama Cihazı: Leica CV 5030

Işık Mikroskopu: Nikon Eclipse E600

3.3. Kullanılan Kimyasal Kitler ve Malzemeler

ACTH ELISA Kiti: Nepenthe, Rat ACTH ELISA Kit-96T, Katalog No: NE06C241203

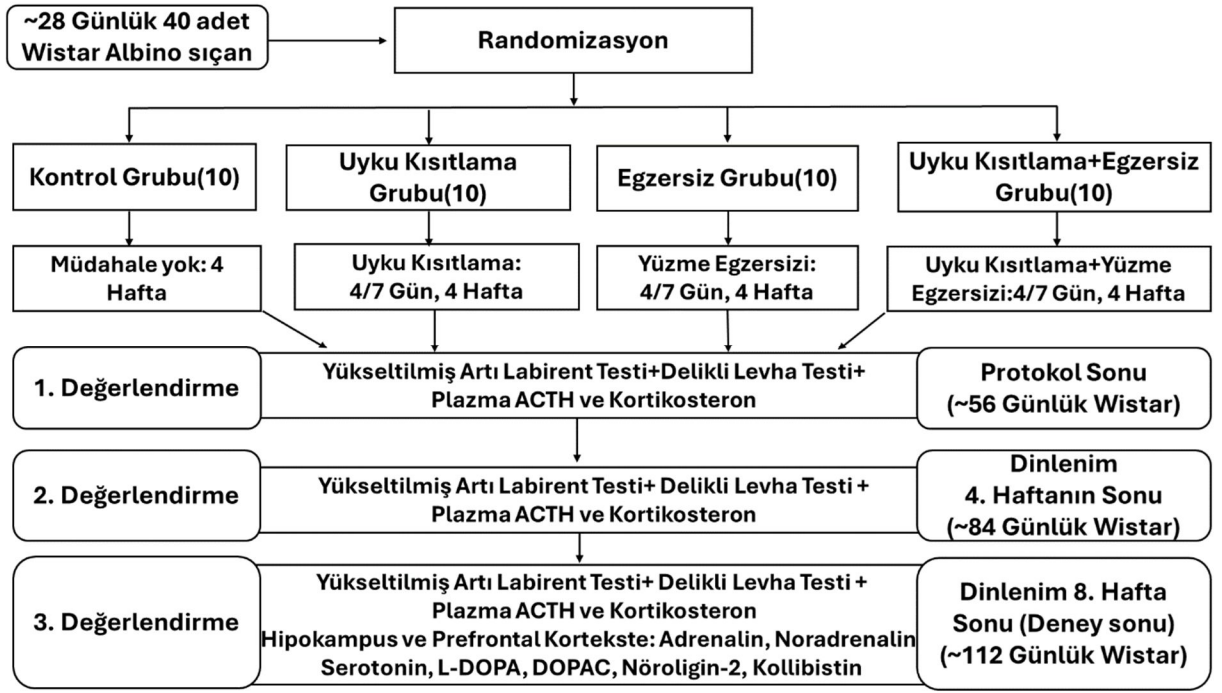
Kortikosteron ELISA Kiti: Nepenthe, Rat Kortikosteron ELISA Kit-96T, Katalog No: NE06C863303

Kolibistin ELISA Kiti: Abbexa, ARHGEF9 ELISA Kit-96T, Katalog No: abx502361, UK

Neurologin 2 Antikor: Genetex, Neurologin 2 Antibody, Katalog No: GTX31597, USA

3.4. Deney Protokolü

Deney protokolü Şekil 3.1’de özetlendi. 28 günlük Wistar sıçanlarla deneye başlandı ve deney toplamda 12 hafta sürdü. Müdahalenin yapıldığı kısım 4 haftaydı, ardından 8 hafta müdahalenin olmadığı bir dinlenme dönemi takip etti. Kronik REM uyku kısıtlaması protokolü 4 hafta boyunca UK grubuna ve E+UK grubuna uygulandı. Aynı zaman diliminde haftada 4 gün olmak üzere süresi kademeli artan yüzme egzersizi E grubuna ve E+UK grubuna uygulandı.



Şekil 3.1. Deney Protokolü

Başlangıçta ve her haftanın sonunda ağırlık ölçümü ve nasal-anal uzunluk ölçümü yapıldı, gıda alım miktarları gruplar için haftalık olarak kaydedildi. Dördüncü haftanın sonunda (hayvanlar ~56 günlükken) anksiyete testleri uygulandı ve testten sonraki 1 saat içinde plazma ACTH, kortikosteron seviyelerini ölçmek için kuyruk kanı alındı. Uyku kısıtlaması ve egzersizin uygulandığı müdahale dönemi sonrası hayvanların erişkin döneme gelmeleri için 8 hafta beklenildi. Sekiz hafta boyunca yiyecek ile suya sınırsız erişimleri sağlandı ve ölçümler dışında herhangi bir müdahale yapılmadı. Dinlenim periyodunun 4. haftasının sonunda anksiyete testleri tekrarlandı ve testten sonraki 1 saat içinde plazma ACTH, kortikosteron seviyelerini ölçmek için kuyruk kanı alındı. Dinlenim periyodunun 8. haftasının sonunda anksiyete testleri tekrarlandı ve testlerin ardından 10 mg/kg ksilazin ve 50 mg/kg ketamin anestezisi altında kan örnekleri toplandı ve giyotin ile dekapitasyon işlemi uygulandı. Uygun cerrahi set kullanılarak buz kalıplarının üzerinde beyin dokusu bir bütün olarak kafa kemiklerinden ayrıldı, hipokampus ve PFC dokularının immünohistokimyaya gönderilecek kısmı tespit solüsyonu olarak %10'luk formaldehit kaplarının içerisine alındı, diğer hipokampus ve PFC dokusu ELISA ve LC-MS/MS analizi için hızlıca donduruldu. Hipokampus ile adrenal bezler çıkarıldı ve nispi adrenal ağırlığın ($[\text{adrenal ağırlık (mg)}/\text{vücut ağırlığı (g)}] \times 1000$) belirlenmesi için tartıldı (197). Hipokampus ve PFC dokularından

LCMS/MS yöntemi ile serotonin, adrenalin, noradrenalin, L-DOPA ve DOPAC seviyeleri, immünohistokimya ile nöroligin-2 seviyesi, ELISA yöntemi ile kolibistin seviyesi ölçüldü. Kan örneklerinden ise plazma ACTH ve kortikosteron seviyeleri ölçüldü.

3.4.1. Kronik REM Uyku Kısıtlama Protokolü

UK grubuna ve E+UK grubuna deneyin başlangıcındaki 4 hafta boyunca kronik REM uyku kısıtlaması oluşturmak için modifiye çoklu platform modeli kullanıldı. Bu süre içerisinde haftanın 4 günü (Pazartesi, Salı, Cuma, Cumartesi) uyku süresi 4 saat ile sınırlandırıldı. Uyku yoksunluğu/kısıtlaması oluşturmak için kafese hafifçe vurma-sallama, yavaşça dönen tambur, modifiye çoklu platform modeli gibi birden çok yöntem bulunmaktadır. Çalışmamızda uyku kısıtlaması için modifiye çoklu platform modelini kullandık ve bu modeli seçmemizin birkaç sebebi vardı. Birincisi bu uyku kısıtlama modelinde REM uykusunun tamamının ve derin uykunun ise yaklaşık 1/3'ünün ortadan kaldırıldığı PSG yöntemi ile doğrulanmıştır (29). İkincisi bağımlı değişkenimiz anksiyete benzeri davranış olduğu için uyku kısıtlaması dışında stres oluşturacak ve anksiyeteyi etkileyebilecek faktörlerin bulunmaması önemlidir. Hayvanlar üzerinde bulunduğu platformlardan boş platformlara rahatça hareket edebildiler ve bu şekilde immobilizasyon stresi engellenmiş oldu. Aynı zamanda kafeslerde tek başına değil grup olarak bulundukları için sosyal izolasyon da oluşmadı. Bu şekilde elde edeceğimiz sonuçların sadece uyku kısıtlamasına bağlı olacağını göstermek istedik. Bu yöntemi kullanarak yapılan çeşitli çalışmalarda anksiyete benzeri davranışların artmış olduğu gösterilmiştir (197, 198).

REM uyku kısıtlama süresi saat 16.00'dan bir sonraki gün 12.00'a kadar günlük 20 saat kısıtlama olacak şekilde haftanın 4 günü uygulandı. Gün içindeki diğer 4 saatte ve haftanın kalan 3 günü ev kafeslerinde kalmalarına ve normal uykularını sürdürmelerine izin verildi. Modifiye çoklu platform modelinde sıçanlar 6,5 cm çapında 8 cm yüksekliğinde yuvarlak platformların içine konulduğu su dolu kafeslerde (123×44×44 cm) hep aynı hayvanlarla olacak şekilde 5'erli gruplar halinde barındırıldı (29). Toplamda 4 kafes kullanıldı, kafesler platform yüzeyinin 1 cm altına kadar suyla dolduruldu ve suyun yüksekliği sıçanın su içinde yürümesine izin verecek seviyededir (29). Kafes başına 8 platform yerleştirildi, bu şekilde hayvanların istediğinde hareket edebilmeleri ve immobilizasyon ve sosyal izolasyon stresinden kurtulmaları sağlandı. Hayvanlar REM uykusuna daldıklarında kas atonisi gelişti, bu durum hayvanların platformdan suyun içine düşmesine, ıslanmasına ve uyanmasına neden oldu (199). Bu yöntemde derin uykunun (NREM Evre 3) da kısmen bastırıldığını belirtilir (29). Suyun içine

düşen sıçanlar ıslanmaktan hoşlanmadıkları ve uykusunu burada devam ettiremeyecekleri için tekrar platformun üzerine çıktı. Çalışma boyunca deney odası kontrollü sıcaklık ($22 \pm 1^{\circ}\text{C}$) ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü (ışıklar saat 08:00'de açılır) altında tutuldu. Yiyecek ve su istenildiği kadar sağlandı ve kafesler uyku kısıtlama süresi bittiğinde günlük olarak temizlendi ve temiz su dolduruldu.

3.4.2. Aerobik Egzersiz Protokolü (Yüzme Egzersizi)

E grubu ve E+UK grubuna yüzme egzersizi 4 hafta boyunca haftada 4 gün (Pazartesi, Salı, Perşembe, Cuma) saat 10.00-12.00 arasında yaptırıldı. E+UK grubunda uyku kısıtlamasının olduğu saatlerde yüzme olacak şekilde planlandı. Yüzme için kullanılan havuz, $120 \times 80 \times 65$ cm ölçülerindeydi ve ~50 cm kadarı su ile dolduruldu. Suyun derinliği sıçanların kuyruklarını dibe sabitleyerek dinlenmelerini engelleyecek yükseklikteydi. Suyun içerisinde hayvanların her birinin kendi parkurlarında yüzmesi için geniş bir havuz kullanıldı. Havuz doldurmak için musluk suyu kullanıldı ve 3 adet akvaryum ısıtıcı aracılığıyla $30 \pm 3^{\circ}\text{C}$ olana kadar ısıtıldı. Hayvanların bir önceki hafta egzersize adaptasyonu için denemeler yapıldı. Bu çalışmada sıçanlar büyüme aşamasında oldukları için egzersiz süresinin giderek arttığı protokol tercih edildi. Hafif-orta şiddette bir aerobik egzersiz uygulandı (200). Birinci ve ikinci haftadaki seanslarda 30 dk, 3. haftadaki seanslarda 45 dk ve 4. haftadaki seanslarda 60 dk yüzme egzersizi yaptırıldı. Hayvanlar sudan çıkarıldığında havlu ile nazik bir şekilde kurulandı ve saç kurutma makinesiyle iyice kurutuldu. Ardından kafeslerine yerleştirildi, suya ve yeme erişimleri sağlandı. Her hafta sonu havuz boşaltılarak temizlendi ve yeniden dolduruldu. Sıçanların aerobik yüzme egzersizi Şekil 3.2'de gösterildi.



Şekil 3.2. Aerobik yüzme egzersizi

3.4.3. Haftalık Ölçümler

Başlangıçta ve her haftanın sonunda sıçanların vücut ağırlıkları ile boy uzunluğunu değerlendirmeyi sağlayan nazal-anal uzunlukları ölçüldü. Haftalık yem tüketimlerini ölçmek için başlangıçta yemler tartılarak verildi ve kalan miktar tartılarak haftalık tüketim hesaplandı. Yem tüketimi her kafeste bulunan 5 hayvan için toplam olarak ölçüldü. Grupların haftalık olarak toplam ne kadar yem tükettikleri kaydedildi.

3.4.4. Anksiyete Benzeri Davranış Testleri

Yükseltilmiş artı labirent testi:

Bu protokolü ilk olarak 1985 yılında Pellow ve arkadaşları tanımlamıştır (201). Artı şeklinde bir platform kullanılır. Platform yerden 50 cm yükseklikte, ortada 10×10cm merkezi bölgesi olan 4 koldan oluşur. 50×10cm iki kol karşılıklı açık, 50×10×40 cm boyutunda iki kol karşılıklı kapalı olacak şekilde dizayn edilmiştir. Üst kısmı açık olan kapalı kolların çevresi 40 cm

yüksekliğinde pleksiglas materyalden oluşur (197). Kapalı kollarda geçirilen süre, anksiyete veya korkunun bir ölçüsü olarak açık kollarda geçirilen süre ile karşılaştırılır. Test, kemirgenlerin açık veya yüksek yerlerden kaçınmaya yönelik doğal eğilimlerinin, kendileri için yeni olan alanları keşfetmeye yönelik doğuştan gelen meraklarıyla dengelenmesine dayanmaktadır. Daha az kaygılı bir sıçan labirentin açık kollarını daha sık ziyaret ederken yüksek kaygılı bir sıçan kapalı kollarda daha fazla zaman geçirme eğiliminde olacaktır (202). Testten 1 saat önce hayvanlar test yapılacak ortama getirilerek ortamı tanımalarına izin verildi. Labirentin açık ve kapalı kollarının kesiştiği merkez noktaya, hayvanların yüzü açık bir kola bakacak şekilde yerleştirilmesiyle 5 dk süren test aşaması başlatıldı (202). Tüm testler loş ışık altında ve ses izolasyonunun yapıldığı boş bir odada gerçekleştirildi. Platform, testler arasında %10 etanol solüsyonu ile temizlendi ve kuruması beklendi, böylelikle bir önceki hayvana ait koku ortadan kaldırıldı (197). Testler tavana yerleştirilen bir balıkgözü kamera aracılığıyla videoya kaydedildi. Kaydedilen videolar Ethovision XT 16 (Noldus, Hollanda) programı aracılığıyla analiz edildi. Açık ve kapalı kollara girişlerin sayısı, her bir kolda harcanan süre, sıçanların bolus (defekasyon ile çıkarılan katı kütle) sayıları kaydedildi ve kollara girişlerin sayısı ile kollarda geçirilen süreden anksiyete indeksi hesaplandı (203). Her bir kola girişlerin sayısı, yalnızca hayvanın her bir bölümü dört pençenin tümü ile geçtiği zaman dikkate alınır (197). Bolus sayısı da kaygının yüksek olduğunun bir göstergesidir. Yükseltilmiş artı labirent testi düzenineğin üstten görünüşü Şekil 3.3'te gösterildi.

$$\text{Anksiyete İndeksi} = 1 - \frac{(\text{Açık kollarda geçirilen süre} / \text{Toplam süre}) + (\text{Açık kollara giriş sayısı} / \text{Toplam keşif sayısı})}{2}$$



Şekil 3.3. Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği

Delikli levha testi:

Boissier ve arkadaşları tarafından tasarlanan delikli levha testi (204), farelerde ve sıçanlarda keşif ve kaygı ile ilgili davranışları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir davranış testidir (205). Zemini 60×60 cm, yüksekliği 45 cm olan, tabanında 3,5 cm çapında, eşit uzaklıkta, 16 eşit silindirik deliği bulunan ahşap bir düzenek kullanıldı. Bu delikler bir yandan sıçanların veya farelerin keşif davranışlarını ölçme imkanı sunarken diğer yandan yaklaşma ve kaçınma arasındaki çatışmayı körükleyebilecek bilinmeyen ipuçlarını temsil etmektedir (205). Ses izolasyonu olan boş bir odada ve loş ışık altında düzeneğin tam orta noktasına bırakılan sıçanların şahlanma sayısı, delikten bakma sayısı ve donma süreleri belirlendi. Bunun için düzeneğin üzerindeki tavana yerleştirilmiş bir balıkgözü kamera ile 5 dk video kaydı alındı. Kaydedilen videolar Ethovision XT 16 (Noldus, Hollanda) programı aracılığıyla analiz edildi. Sıçanın göz hizasına kadar başını deliğe sokarak bakması delikten bakma, arka iki arka ayağının üstüne kalkarak dik durması şahlanma, bakışların bir noktaya odaklanması ve hareket etmeden kalması donma olarak kabul edildi. Yüksek kaygı seviyesi kafa eğme davranışının azalmasına

neden olurken düşük seviyedeki kaygı artışa sebep olur. Aynı zamanda şahlanma sayısının azalması, donma süresinin uzaması da anksiyete davranışının göstergesidir (206). Delikli levha testi düzeneğinin üstten görünüşü Şekil 3.4’te gösterildi.



Şekil 3.4. Delikli levha test düzeneği

3.4.5. Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Kan örneklerinin toplanması:

Üç zaman diliminde kan örneği toplandı. Birinci örnekler uyku kısıtlaması ve egzersiz protokolünün tamamlandığı 4. haftanın sonunda, artı labirent testinden sonraki 1 saat içinde kuyruktan alındı. İkinci örnekler 4 hafta dinlenim dönemi geçtikten sonra yapılan artı labirent testinden sonraki 1 saat içinde kuyruktan alındı. Üçüncü örnekler dinlenim döneminin 8. haftasında yapılan artı labirent testinden sonraki 1 saat içindeki sakrifikasyon aşamasında alındı. Kan örnekleri antikoagülan olarak Na₂-EDTA içeren buz üzerine yerleştirilmiş plastik polietilen tüplerde toplandı. Kanlar 4°C’de 20 dakika 2600 rpm’de santrifüjlendi. Plazma mikro tüplerde toplandı ve ölçüm yapılacak zamana kadar -80°C’de donduruldu.

Doku örneklerinin toplanması:

Kan alımı tamamlandıktan sonra hızlıca giyotin ile dekapitasyon uygulandı. Her iki serebral hemisferde bulunan PFC ve hipokampus hızlıca, buz üzerinde çıkarıldı. Bir hayvanın sağ hemisferi kollobistin ve monoamin seviyelerinin analizi için tartıldıktan sonra dondurulurken sol hemisferi immünohistokimya için tespit solüsyonu olarak %10'luk formaldehit içine alındı. Bir sonraki hayvanda ise sağ hemisfer immünohistokimya için, sol hemisfer kollobistin ve monoamin seviyeleri için ayrıldı. Böylece dominant hemisferden kaynaklanabilecek etki dışlanmış oldu. Hipokampus ağırlıkları [(hipokampus ağırlığı/vücut ağırlığı)×1000] formülü ile nispi olarak belirlendi. Adrenal bezler ise ağırlıkları belirlendikten sonra atıldı. Nispi adrenal ağırlık [(adrenal ağırlık/vücut ağırlığı)×1000] formülü ile hesaplandı.

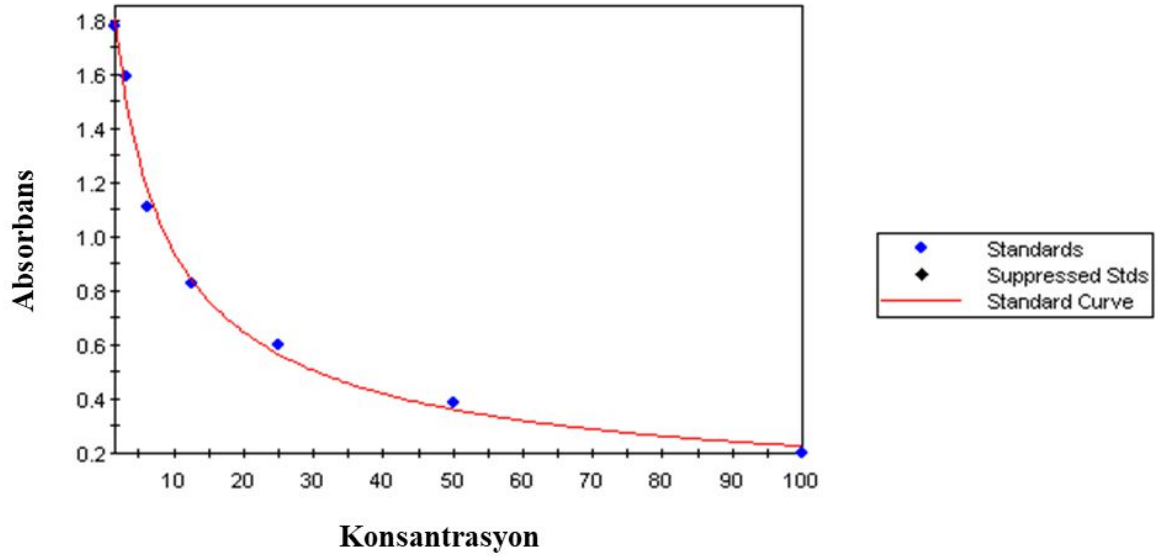
Doku homojenizasyonu:

Tüm gruplardan elde edilen PFC ve hipokampus dokuları çalışma yapılncaya kadar -80°C'de saklandı. Doku homojenatları ELISA çalışmasında kullanılmak üzere buzla soğutulmuş ortamda 0,01 M PBS (pH 7.2) tamponu ile %10'luk (w:v) olacak şekilde hazırlanarak 5000 g'de, +4°C'de, 5 dk santrifüjlenerek süpernatantlar elde edildi.

3.4.6. Plazma ACTH ve Kortikosteron Seviyeleri

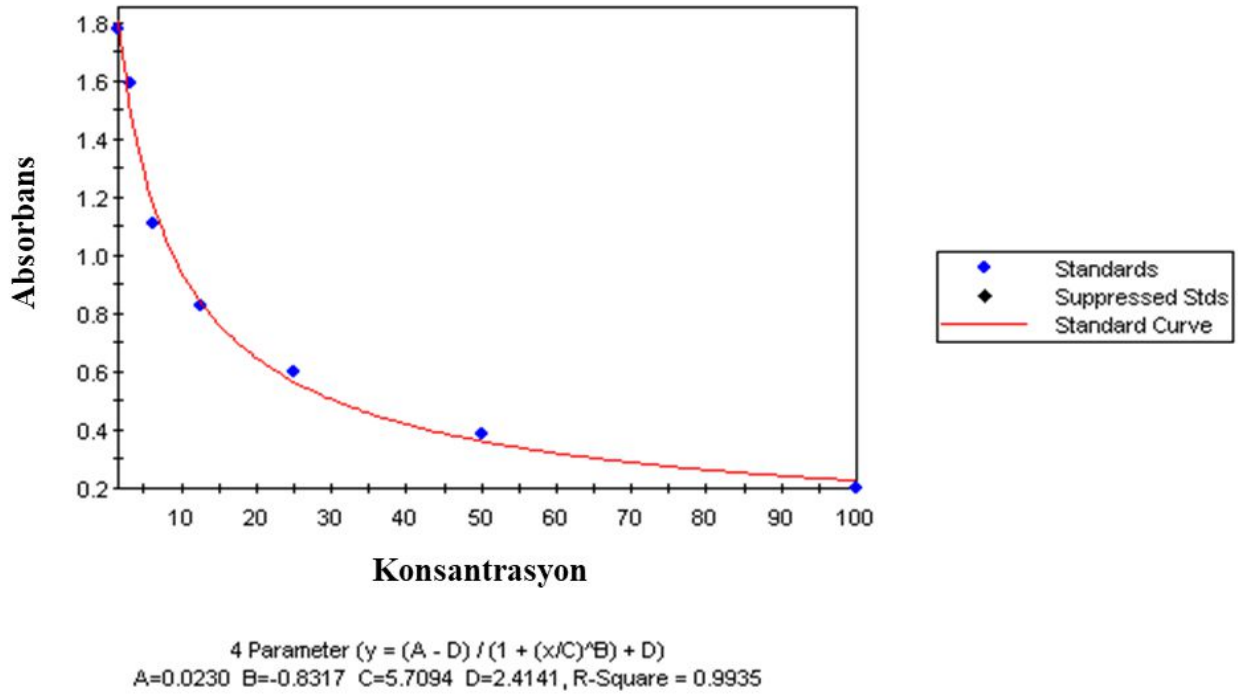
Plazma ACTH ve kortikosteron ölçümü ELISA kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Her iki kitin prosedürü de ortaktı. Ölçüm yapılana kadar -80°C'de bekletilen plazma örnekleri ve kit malzemeleri oda sıcaklığına getirildi. Standartlar kit prosedüründe belirtildiği gibi ilgili kuyucuklara 100µl pipetlendi. Plazma örnekleri de 100µl pipetlendi, 37°C etüvde 80 dk inkübe edildi. Daha sonra laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtildiği gibi 3 kez yıkama yapıldı ve iyice kurutuldu. Yıkamanın ardından her kuyucuğa 100 µl biotinlenmiş antikor eklendi, hafifçe çalkalayarak karıştırıldı ve 37°C etüvde 50 dk inkübe edildi. Yıkama cihazı ile kitte belirtildiği gibi 3 kez yıkama yapıldı ve iyice kurulandı. Her kuyucuğa 100 µl streptavidin HRP eklendi ve 37°C etüvde 50 dk inkübe edildi. Yıkama cihazı ile 5 kez yıkama yapıldı ve iyice kurulandı. Her kuyucuğa 90 µl TMB eklendi ve 37°C etüvde 20 dk inkübe edildi. Ardından her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm ayarlı ELISA okuma cihazında absorbans okumaları yapıldı. ACTH çalışmasının standart absorbans grafiği Şekil 3.5'te, kortikosteron çalışmasının standart absorbans grafiği Şekil 3.6'da gösterildi.

ACTH Düzeyi ELISA Standart Grafiği



Şekil 3.5. ACTH seviyesinin ELISA standart çalışması regresyon grafiği

Kortikosteron Düzeyi ELISA Standart Grafiği



Şekil 3.6. Kortikosteron seviyesinin ELISA standart çalışması regresyon grafiği

3.4.7. Beyin Dokusu Monoamin Seviyeleri

PFC ve hipokampus dokularında serotonin, adrenalin, noradrenalin, L-DOPA, DOPAC seviyeleri LC-MS/MS kullanılarak üçlü kuadropol performansı ile analiz edildi. Sertifikalı standart bileşikler 1-50 ng/ml arasında 5 konsantrasyon noktasında hazırlandı ve kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Bu yöntemde bileşiklerin kromatogramda belirli zaman aralığında çıkması, ana iyon ve doğrulama iyonlarının oranını belirler. Analiz sonucunda elde edilen en üst değerlerin alanı ve derişiminden lineer grafik elde edilir. Böylece yüksek hassasiyette ve doğrulukta madde tayini yapılır. Örnekleri hazırlarken 100 mg örnek üzerine 250 µl ekstraksiyon solüsyonu (%99 Asetonitril %1 formik asit) ilave edildi, 30 sn vorteks cihazında homojenizasyonu sağlandı. Sonra 50°C'de ultrasonik banyoda 15 dk bekletildi ve üzerine 750 µl ultra saf su eklenerek tekrar 50°C'de ultrasonik banyoda 15 dk muamele edildi. Numuneler vortekste karıştırıldıktan sonra 13500 rpm'de 5 dk santrifüj edildi ve 0,22 micron nylon filtreden süzülerek vialine alındı ve analiz için cihaz sistemine gönderildi. Analizler Agilent 1260 infinity likit kromatografi, Agilent 6460 Triple Quadrupole MS/MS Sistem (Jet Stream Electrospray iyon kaynağı) ile ESI+ iyonlaşma MRM (multiple reaction monitoring) modunda gerçekleştirildi.

Mobil Faz A: 5 mM amonyum format, %0,1 formik asit ultra saf suda

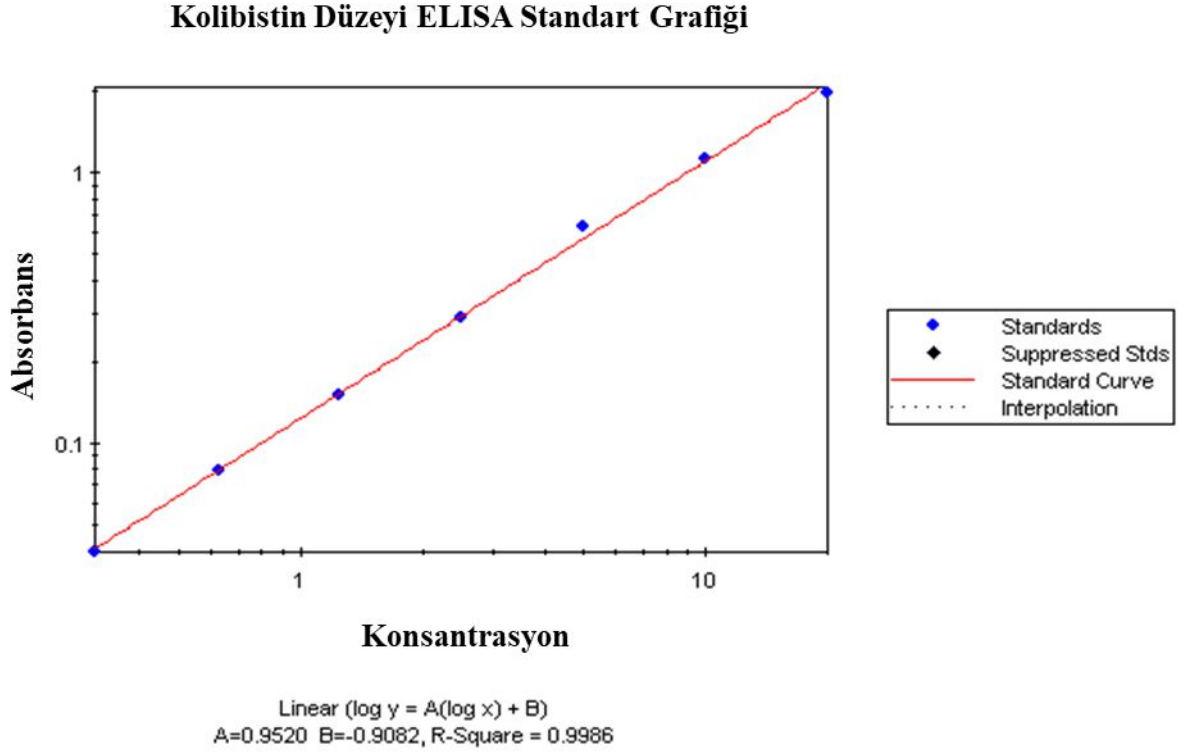
Mobil Faz B: Metanol

Kolon: Agilent Zorbax SB-C18 4.6×150 mm 3,5 micron (207, 208)

3.4.8. Beyin Dokusu Kollibistin Seviyesi

Homojenize edilen PFC ve hipokampus dokusundan ELISA yöntemi ile çalışıldı. Örnekler ve kit malzemeleri oda sıcaklığına getirildi. Seyreltilmiş standartlar kit prosedüründe belirtildiği gibi kuyucuklara 100µl pipetlendi. Süpernatantlar da 100µl pipetlendi, kit hafifçe çalkalanarak karıştırıldı ve üzeri kapatılarak 2 saat boyunca 37°C etüvde inkübasyona bırakıldı. Kapak çıkarıldı ve sıvı döküldü, üzerine 100µl biyotinlenmiş antikor A pipetlendi. Hafifçe karıştırıldıktan sonra 37°C etüvde 1 saat inkübasyona bırakıldı. Sıvı döküldü ve laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile 3 kez yıkama yapıldı. Kit ters çevrilerek iyice kurutulduktan sonra her kuyucuğa 100µl biyotinlenmiş antikor B pipetlendi. Hafifçe karıştırıldıktan sonra 37°C etüvde 1 saat inkübasyona bırakıldı. Kapağı çıkarıp suyu döktükten sonra 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından her kuyucuğa 90 µl TMB substratı pipetlendi. Hafifçe karıştırıldıktan sonra 37°C etüvde 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

Ardından her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 10 dakika içinde ELISA okuyucuda 450 nm’de absorbens değerleri okunarak kaydedildi. Çalışmanın standart absorbens grafiği Şekil 3.7’de gösterildi.



Şekil 3.7. Kolibistin seviyesinin ELISA standart çalışması regresyon grafiği

3.4.9. Histopatolojik İnceleme ve Nöroligin-2 Ölçümü

PFC ve hipokampustan alınan örneklerin Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyanması ile nöroligin-2 antikor ile immunohistokimyasal olarak boyanması Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Hematoksilen Eozin boyama basamakları

Tüm sıçanların hipokampus ve PFC dokuları çıkarıldı. Yaklaşık 1'er cm olacak şekilde kesilerek %10'luk formalin solüsyonunda 24 saat boyunca fiks edildi. Fiks edilen dokular kasetlenerek otomatik takip cihazı ile takip işleminden geçirildi ve parafin bloklara gömülerek 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Ardından 1 saat boyunca 70°C'lik etüvde, 45 dakika da oda

sıcaklığındaki ksilen içerisinde bekletilerek deparafinizasyon işlemi gerçekleştirildi. H&E boyama için lamalar Leica ST 5020 marka otomatik boyama cihazına alındı ve kesitler gittikçe alçalan derecelerdeki etil alkolden (%96, %80, %70) geçirildi ve musluk suyu ile durulandı. Mayer Hematoksilende 5 dakika bekletildikten sonra musluk suyu ile durulandı ve %1'lik asit alkolde diferansiye edildikten sonra yeniden musluk suyu ile durulandı. %1'lik amonyak içerisinde 1 dakika bekletildi ve tekrar musluk suyu ile durulandı. %96'lık etil alkolden geçirildi ve %1'lik alkol bazlı eozinde 20 saniye bekletildi. Dereceleri gittikçe artan etil alkolden (%70, %80, %96) geçirildi, lamalar kurutulduktan sonra ksilen içerisinde 1 dakika bekletildi. Leica CV 5030 marka otomatik lam kapama cihazında ksilen bazlı kapatıcıyla kapatıldı. Nikon Eclipse E600 marka mikroskop ile 10x ve 40x büyütme ile incelendi. PFC ve hipokampus dokularında nöronal hasarı değerlendirmek için nöronlardaki hipoksik değişiklikler (piknotik çekirdek varlığı, nöronlarda nükleer küçülme, nükleer membran düzensizliği, sitoplazmik büzüşme ve sitoplazmik eozinofili) ile nöronal düzensizlik (nöronlarda dağılım bozukluğu, nöronlarda kayıp ve nöronların yerini alan reaktif gliosis) incelenerek semikantitatif bir skorum yapıldı.

Hipoksik Değişiklikler

0= Normal

1= Hafif dereceli

2= Orta dereceli

3= Yüksek dereceli

Nöronal düzensizlik

0= Normal

1= Hafif düzensizlik

2= Orta derece düzensizlik

3= Yaygın düzensizlik

İmmünohistokimyasal boyama basamakları

Nöroligin-2 proteininin tespit edilmesi için proteine karşı geliştirilmiş poliklonal antikor Genetex, Neuroligin 2 Antibody (Katolog No: GTX31597, USA) kullanıldı. Tüm gruplardaki sıçanların hipokampus ve PFC'e ait hazırlanmış parafin bloklardan kesitler alındı. Alınan kesitler 4 mikron kalınlığındaki pozitif şarjlı lamlara alındı ve 70°C'lik etüvde 1 saat bekletildi. Lamalar Benchmark XT marka immünohistokimya cihazına alındı. (Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining modülü). Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH=8'de (CC1) antijen gerikazanımı yapıldı ve antikor inkübasyonu 56 dakika boyunca uygulandı. Optiview Universal DAB Detection Kit ile antijen antikor reaksiyonu gösterildi. Arka plan boyama için Mayer Hematoksilen (Ventana Medica Systems) 8 dakika ve Bluing Reagent (mavileştirme solüsyonu) (Ventana Medica Systems) 4 dakika uygulandı. Lamalar sabunlu suyla yıkandı, absölü alkolde 2 kez çalkalandı ve kurutularak ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı. Her

bir örnek için hazırlanan kesitler ışık mikroskobunda incelendi. Örnekler sitoplazmik boyamanın yaygınlığı ve yoğunluğu açısından değerlendirildi. Boyanma yaygınlığı boyanma yüzdesi esas alınarak, boyanma yoğunluğu ise sitoplazmik boyanma gösteren hücrelerin kromojen ile boyanma şiddetine göre değerlendirildi. Her iki parametre 0 ve 3 arasında aşağıdaki gibi skorlandı (209). Nöroligin-2 için skorlama (boyanma yaygınlığı×boyanma yoğunluğu) formülü ile hesaplandı.

Boyanma Yaygınlığı

0= Boyanma yok

1= %10-25 boyanma

2= %25-50 boyanma

3= >%50 boyanma

Boyanma Yoğunluğu

0= Boyanma yok

1= Hafif şiddette boyanma

2= Orta şiddette boyanma

3= Yüksek şiddette boyanma

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Programı (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) 20.0 sürümü ile analiz edildi ve bulgular GraphPad 9.4.1 sürümü kullanılarak görselleştirildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama±standart sapma ya da ortalama±standart hata kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun verilerin gruplar arası karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post-hoc analizler için Bonferroni testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Anlamlılık saptandığı durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla Bonferroni Düzeltmeli Dunn Testi kullanıldı. Histopatolojik veriler ordinal düzende olduğu için nonparametrik testler kullanıldı. Her grubun kendi içinde zamana göre değişimlerinin karşılaştırılmasında Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

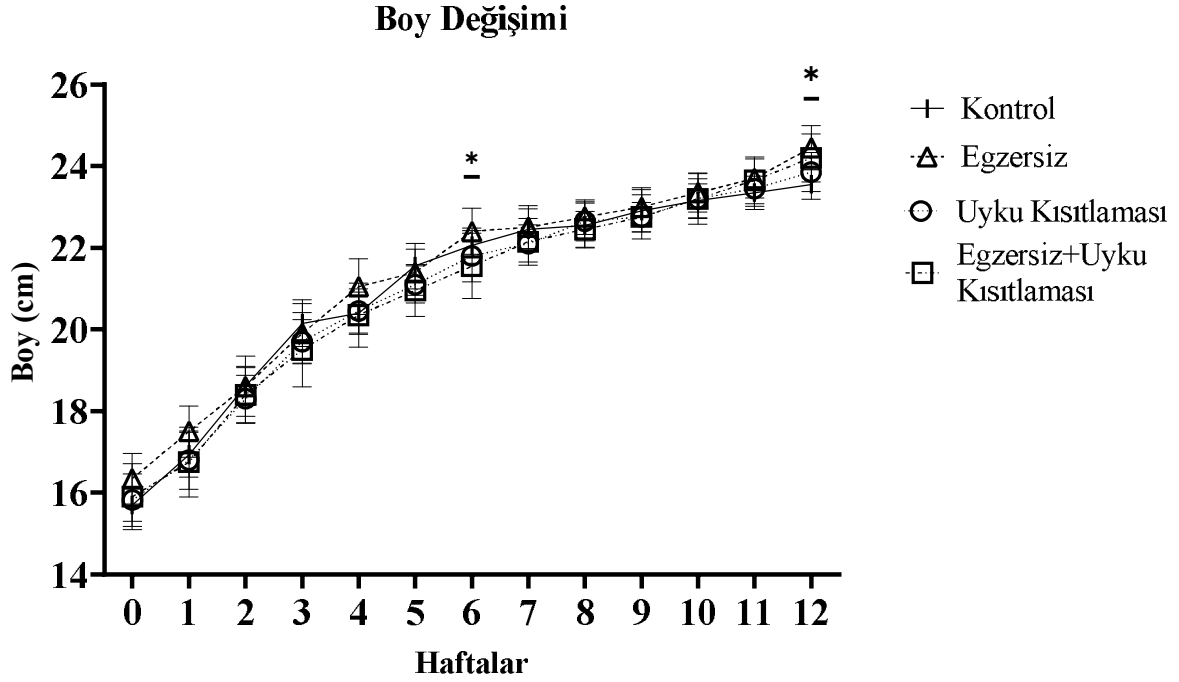
Çalışmamızda 28 günlük Wistar türü erkek sıçanlardan 4 farklı grup (K, E, UK ve E+UK) oluşturuldu. UK ve E+UK gruplarındaki sıçanların 4 hafta süreyle uykusu kısıtlandı. E ve E+UK gruplarındaki sıçanlar 4 hafta yüzme egzersizi yaptı. Bu 4 haftanın sonunda davranış testleri yapıldı ve kuyruk kanı alındı. Herhangi bir müdahalenin yapılmadığı 4 hafta dinlenme döneminin sonunda davranış testleri tekrarlandı ve kuyruk kanı alındı. İkinci testin ardından 4 hafta daha herhangi bir müdahale olmaksızın geçtikten sonra üçüncü davranış testleri yapıldı ve sıçanlar anestezi altında sakrifiye edilerek kan ile doku örnekleri toplandı. Çalışma tüm gruplarda herhangi bir nedenle hayvan kaybı olmadan tamamlandı.

4.1. Haftalık Ölçüm Sonuçları

4.1.1. Boy Uzunluğu Ölçümleri

Başlangıçta ve deney süresince her haftanın son günü ölçülen nazal-anal uzunluk değerleri tüm gruplar için Şekil 4.1’de gösterildi. Gruplar arası ortalamalar karşılaştırıldığında deneyin 6. ve 12. hafta ölçümlerinde anlamlı farklar bulundu (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,002$), diğer haftalarda anlamlı fark yoktu. Altıncı haftanın post-hoc ikili karşılaştırmasında E grubuna göre E+UK grubunun boy ölçümleri anlamlı derecede düşüktü ($p=0,025$). Son haftanın boy ölçümleri K grubuna göre E ve E+UK gruplarında anlamlı olarak yükseldi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,038$). E+UK grubunun kısıtlama ve egzersizin yapıldığı periyotta ve sonraki birkaç haftada en düşük ağırlık değerine sahip olduğu ancak zaman içerisinde bu farkı kapatarak son hafta uyku kısıtlama ve egzersiz grubuna yaklaştığı görüldü.

Her bir grubun başlangıç, 4. hafta, 8. hafta ve 12. haftanın sonundaki boy ölçümlerinin karşılaştırması Tablo 4.1’de gösterildi. Bu verilere göre başlangıçtan deney sonuna kadar tüm gruplardaki sıçanların boy ortalamaları arttı. Zamana göre değişim tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Post-hoc ikili karşılaştırmalar her grup için tüm zaman noktalarında $p<0,001$ seviyesinde anlamlı bulundu.



Şekil 4.1. Deney süresince tüm grupların boy ortalamaları karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma

Altıncı haftada egzersiz grubuna göre egzersiz+uyku kısıtlama grubu $p=0,025$; 12. haftada kontrol grubuna göre egzersiz ve egzersiz+uyku kısıtlama grubu sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,038$.

Tablo 4.1. Her grubun üç zaman noktasında gerçekleştirilen boy ortalamalarının karşılaştırılması (cm)

	Başlangıç	4. Hafta	8. Hafta	12. Hafta	p değeri*
Kontrol	15,4±0,5	20,4±0,5	22,5±0,5	23,5±0,3	<0,001
Egzersiz	16,4±0,6	21±0,6	22,7±0,4	24,4±0,5	<0,001
Uyku Kısıtlaması	15,8±0,6	20,4±0,5	22,6±0,4	23,8±0,4	<0,001
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	15,9±0,8	20,3±0,7	22,4±0,4	24,2±0,5	<0,001

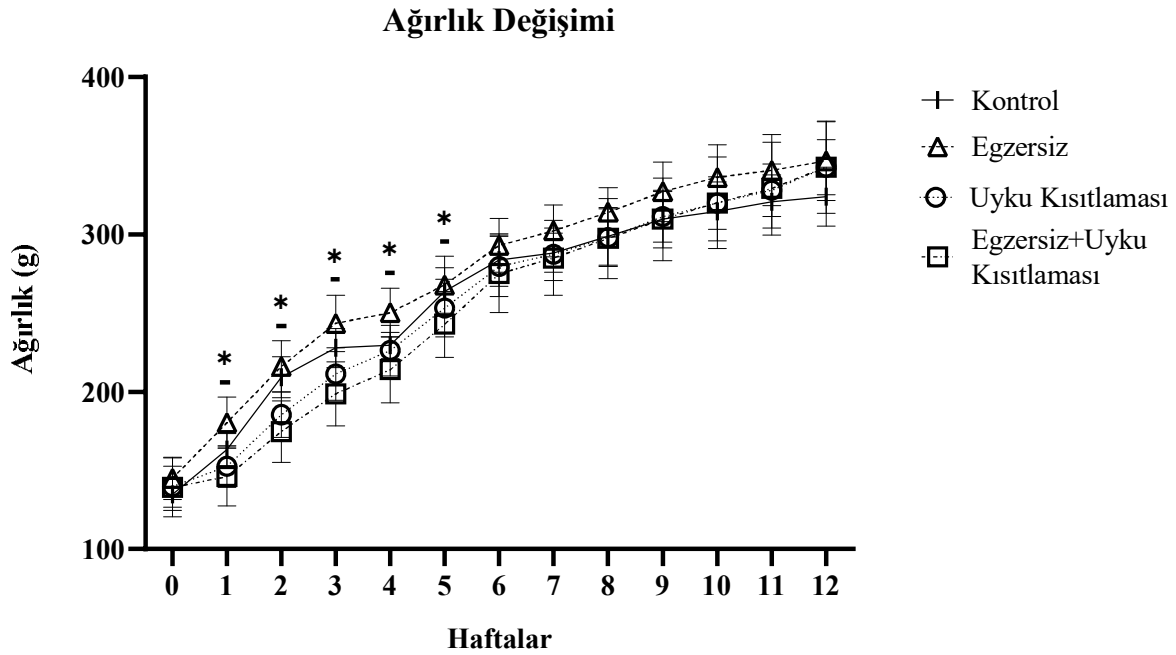
*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma.

Tüm gruplarda ve tüm zaman noktalarında $p<0,001$.

4.1.2. Vücut Ağırlığı Ölçümleri

Başlangıçta ve 12 hafta boyunca haftanın son günü ölçülen vücut ağırlıkları tüm gruplar için Şekil 4.2’de gösterildi. Gruplar arası ortalamalar karşılaştırıldığında “ilk 5 haftanın ölçümlerinde anlamlı farklar bulundu (ilk 4 hafta $p<0,001$ ve 5. hafta $p=0,018$). İkili

karşılaştırmalarda 1. hafta E grubuna göre UK grubu ve E+UK grubu ağırlıkları anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$). İkinci hafta K grubuna göre UK grubu ve E+UK grubu ağırlıkları anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,014$ ve $p<0,001$), E grubuna göre UK grubu ve E+UK grubu ağırlıkları anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$). Üçüncü haftada K grubuna göre E+UK grubu ağırlıkları anlamlı derecede düşüktü ($p=0,003$), E grubuna göre UK grubu ve E+UK grubu ağırlıkları anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$). Dördüncü haftada E grubuna göre K grubu, UK grubu ve E+UK grubu ağırlıkları anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0,035$, $p=0,011$ ve $p<0,001$). Beşinci haftada E grubuna göre E+UK grubu ağırlıkları anlamlı derecede düşüktü ($p=0,024$). Uyku kısıtlaması yapılan gruplarda kilo alımı düştü ve bu düşüş kısıtlama süresince anlamlı seviyede devam etti. Dördüncü hafta sonunda uyku kısıtlama protokolünün sonlandırılmasıyla birlikte bu grupların diğer gruplara göre daha hızlı kilo alımı ile 2 hafta içinde normal uykusunu uyuyan grupların ortalama ağırlık seviyesini yakaladıkları görüldü.



Şekil 4.2. Deney süresince tüm grupların ağırlık ortalamaları karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma.

Birinci haftada egzersiz grubuna göre uyku kısıtlama ve egzersiz+uyku kısıtlama grubu sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$; 2. haftada kontrol grubuna göre uyku kısıtlama ve egzersiz+uyku kısıtlama grubu sırasıyla $p=0,014$, $p<0,001$; egzersiz grubuna göre uyku kısıtlama ve egzersiz+uyku kısıtlama grubu sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$; 3. haftada kontrol ve egzersiz+uyku kısıtlama grubu arasında $p=0,003$, egzersiz grubuna kıyasla uyku kısıtlama ve egzersiz+uyku kısıtlama grubu arasında sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$; 4. haftada kontrol ve egzersiz grubu arasında $p=0,035$, egzersiz grubuna göre uyku kısıtlama ve egzersiz+uyku kısıtlama grubu sırasıyla $p=0,011$, $p<0,001$; 5. haftada egzersiz ve egzersiz+uyku kısıtlama grubu arasında $p=0,024$.

Her bir grubun başlangıç, 4. hafta, 8. hafta ve 12. haftanın sonundaki ağırlık değişimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.2’de gösterildi. Bu verilere göre başlangıçtan deney sonuna kadar 4 gruptaki sıçanların ağırlık ortalamaları giderek arttı. Zamana göre değişim tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlıydı. Post-hoc ikili karşılaştırmalar tüm gruplarda $p<0,001$ seviyesinde anlamlı bulundu.

Tablo 4.2. Her grubun üç zaman noktasında gerçekleştirilen ağırlık ortalamalarının karşılaştırması (g)

	Başlangıç	4. Hafta	8. Hafta	12. Hafta	p değeri*
Kontrol	134±10	229±8	298±18	323±18	0,001
Egzersiz	144±13	250±15	314±15	346±24	0,001
Uyku Kısıtlaması	139±13	226±16	298±18	342±17	0,001
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	139±18	214±20	297±25	342±29	0,001

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma. Testler her grupta ve tüm zaman noktalarında $p<0,001$.

4.2. Anksiyete Benzeri Davranış Testlerinin Sonuçları

4.2.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Test Sonuçları

Açık kollara giriş sayısı, kapalı kollara giriş sayısı, açık kollarda geçirilen süre, kapalı kollarda geçirilen süre, bolus sayıları ve açık kapalı kollara giriş çıkış sayısı ile sürelerden hesaplanan anksiyete indeksi sonuçları verildi.

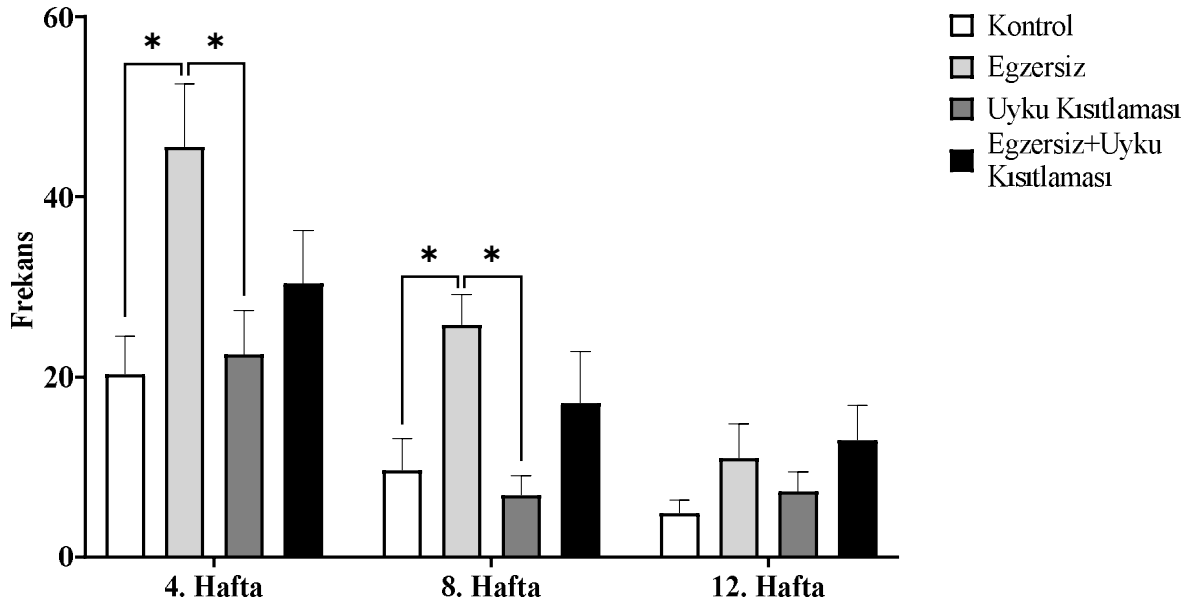
Açık Kollara Giriş Sayısı:

Tüm gruplardaki sıçanların üç zaman noktasında gerçekleştirilen testlerde açık kollara giriş sayısı Şekil 4.3’te gösterildi. Dördüncü haftanın sonundaki ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,015$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda egzersiz grubundaki sıçanların açık kollara giriş sayısı kontrol grubu ve uyku kısıtlama grubuna göre anlamlı derecede fazlaydı (sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,042$). Sekizinci haftanın sonundaki ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,015$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda egzersiz grubundaki sıçanların açık kollara giriş sayısı kontrol grubu ve uyku kısıtlama grubuna göre anlamlı

derecede fazlaydı (sırasıyla $p=0,040$ ve $p=0,021$). On ikinci haftanın sonundaki ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Egzersiz yapan gruplarda açık kollara giriş sayısı tüm zamanlar için diğer gruplardan daha fazlaydı, uyku kısıtlama ile egzersizin birlikte yapıldığı grupta sadece uyku kısıtlaması yapılan gruba göre açık kollara giriş çıkış sayısının arttığı görüldü.

Sıçanların açık kollara giriş sayısının zamana göre değişimleri her grup için Tablo 4.3'te gösterildi. Zamana göre değişim kontrol grubunda $p=0,007$ ile anlamlı bulundu, ikili karşılaştırmalarda 12. haftada açık kollara giriş sayısı 4. haftaya göre anlamlı olarak azaldı ($p=0,012$), diğer zamanlarda anlamlı fark yoktu. Egzersiz grubunun zamana göre karşılaştırması anlamlı bulundu ($p<0,001$), ikili karşılaştırmalarda 12. haftada açık kollara giriş sayısı 4. haftaya göre anlamlı olarak azaldı ($p=0,005$). Uyku kısıtlama grubunda da zamana göre değişim anlamlıydı ($p=0,007$), ikili karşılaştırmalarda 4. hafta açık kollara giriş sıklığına kıyasla 8. hafta ve 12. hafta skorlarında azalma görüldü (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,036$). Egzersiz ve uyku kısıtlamasını birlikte yapan grupta açık kollara giriş sayısının zamana göre karşılaştırması anlamlı bulundu ($p=0,036$), ikili karşılaştırmalarda 12. hafta açık kollara giriş sayısı 4. haftaya göre anlamlı olarak azaldı ($p=0,005$), diğer zamanlarda anlamlı fark yoktu. Bütün gruplarda zaman ilerledikçe açık kollara giriş sayısı azaldı. Kontrol ve egzersiz grubundaki azalma bir önceki ölçüm değerinin yarısı kadarken uyku kısıtlaması yapılan gruplarda azalmanın yarıdan daha az olduğu görüldü.

Açık Kollara Giriş Sayısı



Şekil 4.3. Tüm grupların açık kollara giriş sayılarının karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Dördüncü hafta egzersiz grubu ile kontrol grubu $p=0,018$, egzersiz grubu ile uyku kısıtlama grubu $p=0,042$. Sekizinci hafta egzersiz grubu ile kontrol grubu $p=0,040$, egzersiz grubu ile uyku kısıtlama grubu $p=0,021$.

Tablo 4.3. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda açık kollara giriş sayısı

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	20,3±4,1	9,6±3,4	4,8±1,4	0,007
Egzersiz	45,6±6,9	25,8±3,3	11±3,7	<0,001
Uyku Kısıtlaması	22,5±4,8	6,8±2,1	7,2±2,2	0,007
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	30,4±5,8	17,11±5,7	13±3,8	0,036

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Kontrol grubu 4 hafta ile 12. hafta arasında $p=0,012$; egzersiz grubu 4 hafta ile 12. hafta arasında $p=0,005$; uyku kısıtlama grubu 4 hafta ile 8. ve 12. hafta arasında sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,036$; egzersiz+uyku kısıtlama grubu 4.hafta ve 12. hafta arasında $p=0,005$.

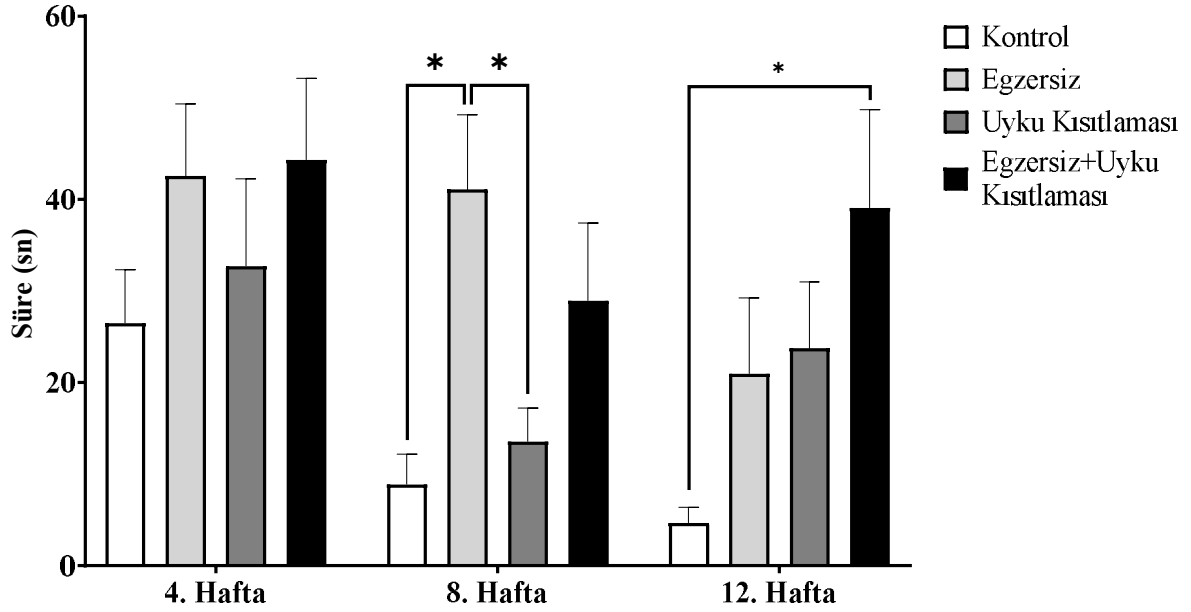
Açık Kollarda Geçirilen Süre:

Tüm gruplardaki sıçanların dört haftalık periyotlarda açık kollarda geçirdikleri süre Şekil 4.4'te gösterildi. Dördüncü haftanın sonundaki ölçümlerde egzersiz yapan grupların açık kollarda bulunma süresi fazla olmasına karşı gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Sekizinci haftanın sonundaki ölçümlerde gruplar arası anlamlı fark bulundu ($p=0,007$). Gruplar arası ikili

karşılaştırmalarda egzersiz grubunun açık kollarda geçirdiği süre kontrol grubu ve uyku kısıtlama grubuna göre anlamlı olarak uzundu (sırasıyla $p=0,010$ ve $p=0,048$). 12. haftanın sonundaki ölçümlerde de gruplar arası anlamlı fark vardı ($p=0,037$). İkili karşılaştırmalarda egzersiz+uyku kısıtlama grubunun açık kollarda geçirdiği süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzundu ($p=0,026$). Egzersiz yapan grubun açık kollarda bulunma süresinin genel olarak daha uzun, uyku kısıtlama grubunun daha kısa olduğu görüldü. Bu sürenin egzersiz müdahalesiyle beraber uyku kısıtlamasının yapıldığı grupta sadece uyku kısıtlaması yapılan gruptan daha uzun olduğu görüldü ve kontrol grubunda tüm zamanlar için diğer gruplardan daha düşük değerler ölçüldü.

Açık kollarda geçirilen sürenin zamana göre değişimleri her grup için Tablo 4.4'te gösterildi. Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişim bulundu ($p=0,001$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda 8. ve 12. hafta açık kollarda geçirilen süre 4. haftaya göre anlamlı derecede azdı (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,018$). Diğer gruplarda zamana göre değişim anlamlı değildi. Açık kollarda geçirilen süre 4. haftaya kıyasla 8. hafta genel olarak azaldı, egzersiz yapan grupta azalmanın olmaması dikkat çekiciydi. Zaman ilerledikçe açık kollarda geçirilen sürenin azaldığı, uyku kısıtlaması yapılan gruplarda 8. haftaya göre 12. hafta artış olduğu görüldü.

Açık Kollarda Geçirilen Süre



Şekil 4.4. Tüm grupların açık kollarda geçirdikleri sürenin 3 noktada karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Sekizinci hafta egzersiz grubu ile kontrol grubu $p=0,010$, egzersiz grubu ile uyku kısıtlama grubu $p=0,042$. Sekizinci hafta egzersiz grubu ile kontrol grubu $p=0,040$, egzersiz grubu ile uyku kısıtlama grubu $p=0,048$. On ikinci hafta kontrol grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubu $p=0,026$.

Tablo 4.4. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda açık kollarda geçirdikleri süre (sn)

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	26,4±5,7	8,9±3,2	4,7±1,6	0,001
Egzersiz	42,5±7,8	41±8,1	20,9±8,2	0,123
Uyku Kısıtlaması	32,7±9,5	13,5±3,6	23,7±7,2	0,105
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	44,3±8,8	28,9±8,4	39,1±10,6	0,266

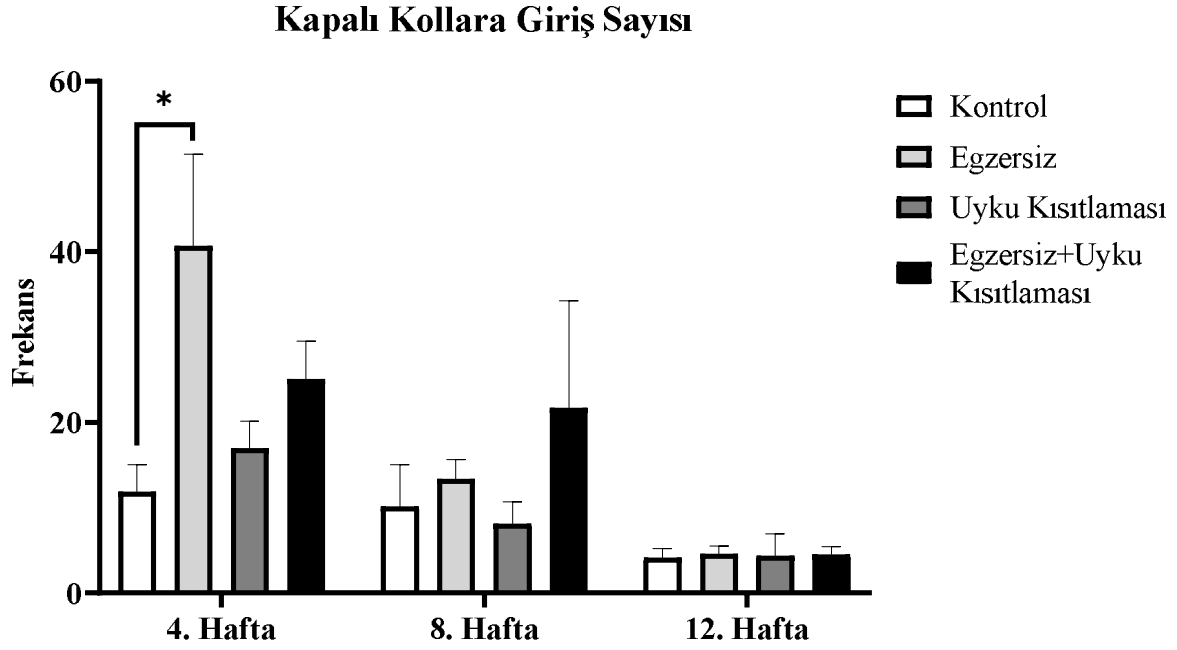
*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi. Ortalama±Standart Hata.

Kontrol grubu 4. ve 8. hafta $p=0,008$; 8. ve 12. hafta $p=0,018$.

Kapalı Kollara Giriş Sayısı:

Tüm gruplardaki sıçanların dört haftalık periyotlarda kapalı kollara giriş sayısı Şekil 4.5’de gösterildi. Dördüncü haftanın sonundaki ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,021$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda E grubundaki sıçanların kapalı kollara giriş sayısı K grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı ($p=0,023$). Genel olarak K grubuna göre UK grubunda kapalı kollara giriş sayısı daha yüksekti, E ile E+UK gruplarında diğerlerinden daha yüksek

skorlar elde edildi. On ikinci haftanın sonunda bütün grupların kapalı kollara giriş sayısı birbirine çok yakındı.



Şekil 4.5. Tüm grupların kapalı kollara giriş sayılarının karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.
Kontrol grubu ile egzersiz grubu p=0,023.

Kapalı kollara giriş sayısının zamana göre değişimleri her grup için Tablo 4.5’de gösterildi. Zamana göre değişim E grubunda anlamlı bulundu (p=0,014), ikili karşılaştırmalarda 12. hafta değerleri 4. hafta ve 8. hafta değerlerine göre anlamlı olarak düşüktü (ikiside p=0,020).

Tablo 4.5. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda kapalı kollara giriş sayısı

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	11,8±3,1	10,1±4,9	4,1±1	0,306
Egzersiz	40,7±10,7	13,4±2,2	4,6±0,9	0,014
Uyku Kısıtlaması	17±3,1	8,1±2,5	4,3±2,5	0,022
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	25,1±4,3	21,7±12,5	4,5±0,9	0,199

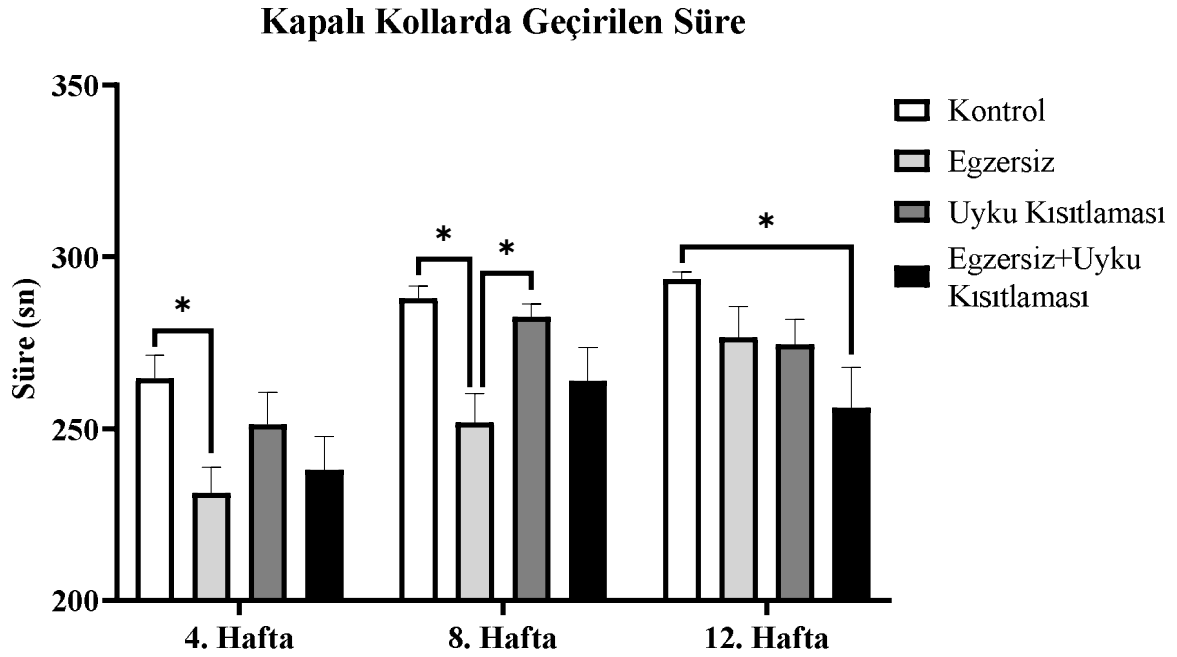
*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Egzersiz grubu 4. hafta ile 8. hafta arasında ve 4. hafta ile 12. hafta arasında her ikisi de p=0,020; uyku kısıtlama grubu 4. hafta ve 12. hafta arasında p=0,046.

UK grubunun zamana göre karşılaştırması anlamlı bulundu ($p=0,022$), ikili karşılaştırmalarda 12. hafta değerleri 4. haftaya göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,046$). K grubu ve E+UK grubunun kapalı kollara giriş sayısının zamana göre değişiminde anlamlı fark yoktu. Bütün gruplarda zamanın ilerlemesiyle kapalı kollara giriş sayısı azaldı. Dördüncü haftaya kıyasla 8. hafta K ve E+UK grubunda çok büyük değişim olmazken E ve UK grubunda kapalı kollara giriş sayısı yarıdan fazla düştü. Sekizinci haftaya kıyasla 12. hafta skorları arasında yarıdan fazla düşme meydana geldi ve diğer tüm zamanlara kıyasla en düşük değerler 12. haftada elde edildi. Müdahale sonrası ölçüm ile son ölçüm arasında en büyük fark egzersiz grubundaydı.

Kapalı Kollarda Geçirilen Süre:

Tüm gruplardaki sıçanların dört haftalık periyotlarda kapalı kollarda geçirdikleri süre Şekil 4.6'da gösterildi.



Şekil 4.6. Tüm grupların kapalı kollarda geçirdikleri sürenin dört haftalık periyotlarda karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Dördüncü hafta kontrol grubu ile egzersiz grubu $p=0,045$; 8. hafta egzersiz grubu ile kontrol grubu $p=0,009$; egzersiz grubu ile uyku kısıtlama grubu $p=0,043$. On ikinci hafta kontrol grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubu $p=0,026$.

Ölçüm yapılan haftalarda gruplar arasında anlamlı farklar vardı (4. hafta $p=0,038$; 8. hafta $p=0,005$ ve 12. hafta $p=0,037$). Dördüncü hafta gruplar arası ikili karşılaştırmalarda

egzersiz grubunun kapalı kollarda geçirdiği süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaydı ($p=0,045$). Sekizinci hafta gruplar arası ikili karşılaştırmalarda egzersiz grubunun kapalı kollarda geçirdiği süre kontrol grubu ve uyku kısıtlama grubuna göre anlamlı olarak kısaydı (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,043$). On ikinci hafta gruplar arası ikili karşılaştırmalarda egzersiz+uyku kısıtlama grubunun kapalı kollarda geçirdiği süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaydı ($p=0,026$). İlk 2 ölçümde kapalı kollarda geçirilen süre K ve UK grubunda yüksekken E grubunda en düşük değere sahipti. Son ölçümde denge bozuldu ve E grubu değerlerinin E+UK grubuna göre arttığı görüldü.

Kapalı kollarda geçirilen sürenin zamana göre değişimleri her grup için Tablo 4.6'da gösterildi. Kontrol grubunda anlamlı değişim bulundu ($p=0,001$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda 8. ve 12. haftanın kapalı kollarda bulunma süreleri 4. haftaya göre anlamlı derecede azdı (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,018$). Diğer gruplarda zamana göre değişim anlamlı değildi. Kapalı kollarda geçirilen süre K ve E gruplarında zaman ilerledikçe arttı, UK ve E+UK grubunda 8. hafta 4. haftaya göre artarken 12. hafta 8. haftaya göre azaldı.

Tablo 4.6. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda kapalı kollarda geçirdikleri süre (sn)

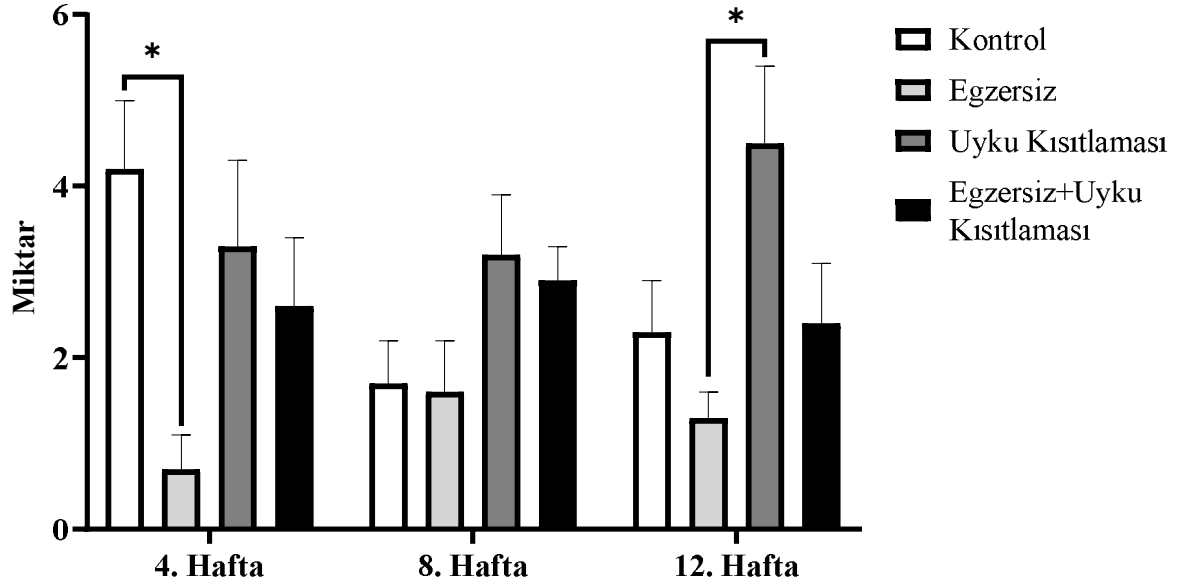
	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	264,6±6,7	287,9±3,6	293,5±2,1	0,001
Egzersiz	231,2±7,6	251,7±8,5	276,5±9	0,123
Uyku Kısıtlaması	251,3±9,2	282,5±3,7	274,4±7,4	0,105
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	238±9,5	263,9±9,7	256,1±11,7	0,266

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata
Kontrol grubu 4. ve 8. hafta $p=0,008$; 8. ve 12. hafta $p=0,018$.

Bolus Sayıları:

Tüm gruplardaki sıçanların artı labirent testi sırasındaki bolus sayıları Şekil 4.7'de gösterildi. Dördüncü hafta ve 12. hafta sayılarında gruplar arası anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,026$), 8. haftada anlamlı fark yoktu. Dördüncü hafta gruplar arası ikili karşılaştırmalarda egzersiz grubunun bolus sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azdı ($p=0,013$). On ikinci hafta gruplar arası ikili karşılaştırmalarda egzersiz grubunun kapalı kollarda geçirdiği süre uyku kısıtlama grubuna göre anlamlı olarak azdı ($p=0,018$). Tüm ölçümlerde bolus sayılarının en düşük egzersiz grubunda en yüksek uyku kısıtlama grubunda olduğu görüldü.

Artı Labirent Testi Sırasındaki Bolus Sayıları



Şekil 4.7. Tm grupların test sırasındaki bolus sayılarının karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Dördüncü hafta kontrol grubu ile egzersiz grubu $p=0,013$; 12. hafta egzersiz grubu ile uyku kısıtlama grubu $p=0,018$.

Bolus sayılarının zamana göre değişimleri her grup için Tablo 4.7’de gösterildi. E grubu ve E+UK grubunda 8. hafta bolus sayıları 4. haftaya göre artarken K grubu ve UK grubunda azalma meydana geldi. On ikinci haftada ise 8. haftaya göre E grubu ve E+UK grubunda bolus sayıları azalırken K grubu ve UK grubunda artma meydana geldi. Değişimlerin hiç birinde anlamlı fark yoktu.

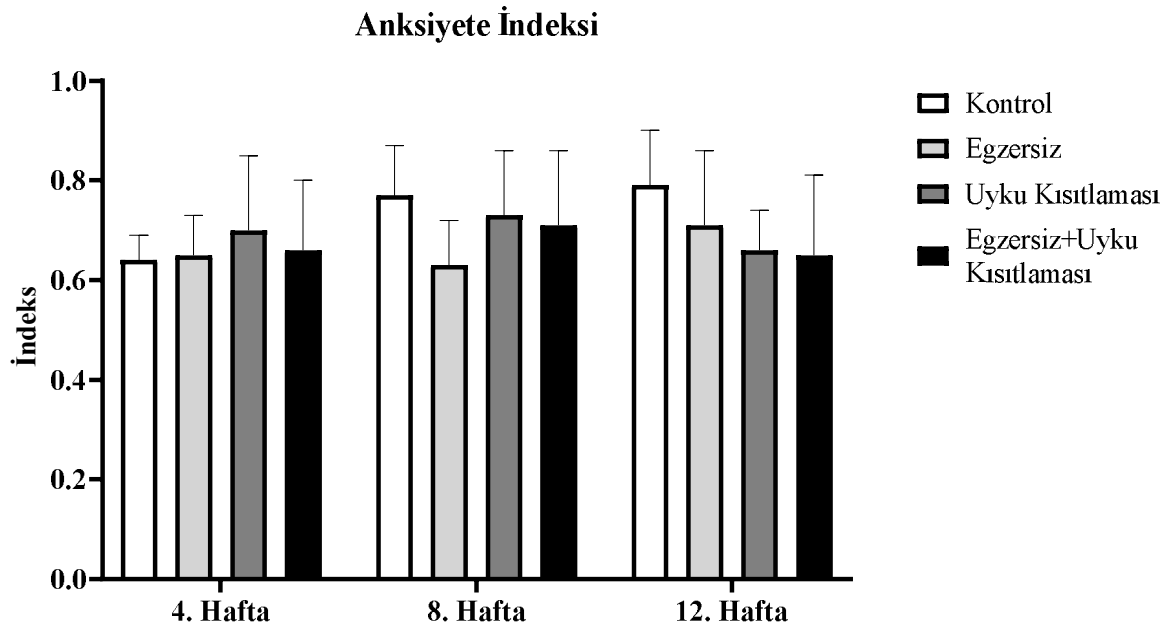
Tablo 4.7. Tm grupların artı labirent testi sırasındaki bolus sayıları (miktar)

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	4,2±0,8	1,7±0,5	2,3±0,6	0,058
Egzersiz	0,7±0,4	1,6±0,6	1,3±0,3	0,240
Uyku Kısıtlaması	3,3±0,8	3,2±0,7	4,5±0,9	0,532
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	2,6±0,8	2,9±0,4	2,4±0,7	0,873

* Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi, Ortalama±Standart Hata

Anksiyete İndeksi:

Açık ve kapalı kollara girişlerin sayısı, her bir kolda harcanan süre, sıçanların bolus sayıları kaydedildi ve kollara girişlerin sayısı ile kollarda geçirilen süreden hesaplanan anksiyete indeksi verileri Şekil 4.8’de gösterildi. Dördüncü haftanın sonunda en yüksek anksiyete indeksi UK grubunda, 8. haftanın sonunda en düşük indeks E grubundaydı. Dördüncü ve 8. haftanın sonundaki anksiyete indeksi uyku kısıtlama grubunda egzersiz grubundan daha yüksekti. Her bir zaman dilimi için gruplar arası karşılaştırmalar anlamlı değildi.



Şekil 4.8. Tüm grupların anksiyete indekslerinin karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA, Ortalama±Standart Hata.

Anksiyete indeksinin zamana göre değişimi her grup için Tablo 4.8’de gösterildi. Kontrol grubunda anlamlı değişim bulundu ($p=0,006$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda 8. ve 12. haftanın anksiyete indeksleri 4. haftaya göre anlamlı olarak artmıştı (sırasıyla $p=0,017$ ve $p=0,029$). E grubunda anksiyete indeksi zamanla artarken UK grubunda azalma meydana geldi.

Tablo 4.8. Tüm grupların anksiyete indeksleri

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	0,64±0,01	0,77±0,03	0,79±0,03	0,006
Egzersiz	0,65±0,02	0,63±0,03	0,71±0,05	0,263
Uyku Kısıtlaması	0,7±0,05	0,73±0,04	0,66±0,03	0,550
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	0,66±0,04	0,71±0,04	0,65±0,05	0,271

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.
Kontrol grubu 4. ve 8. hafta p=0,017; 4. ve 12. hafta p=0,029.

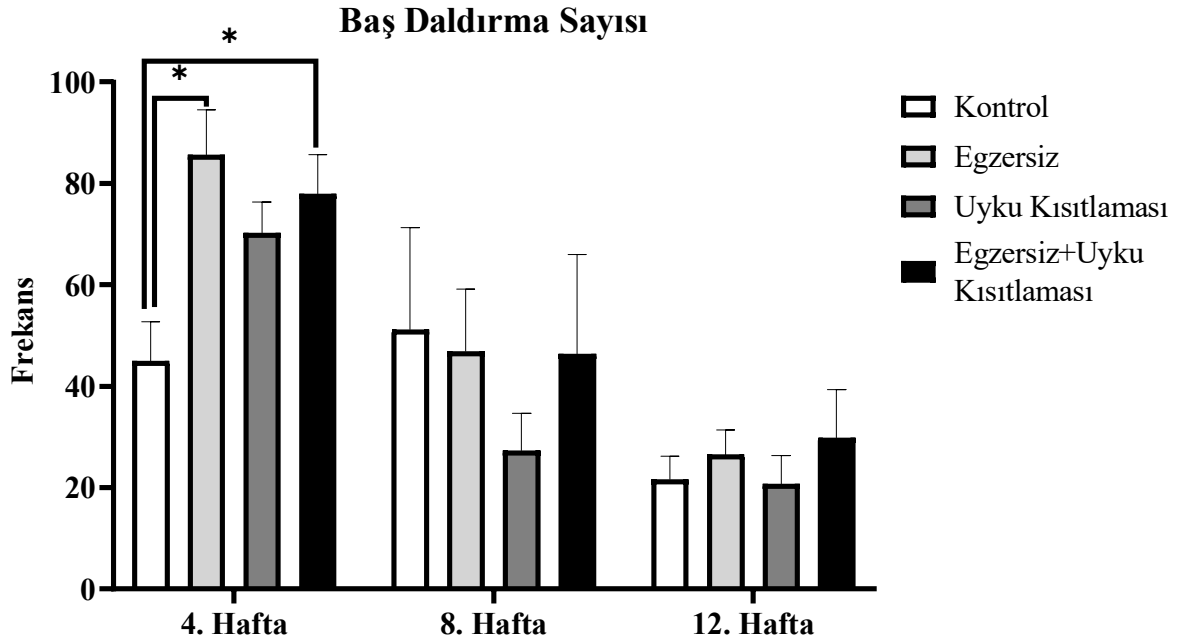
4.2.2. Delikli Levha Testi Sonuçları

Deliklere baş daldırma sayısı, baş daldırma süresi, kendini temizleme sayısı, şahlanma sayısı ve bolus sayısına ait bulgular verildi.

Baş daldırma (head dipping) sayısı:

Tüm sıçanların üç zaman noktasında gerçekleştirilen testlerde baş daldırma sayıları Şekil 4.9’da gösterildi. Dördüncü haftanın sonundaki ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0,004). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda E grubu ve E+UK grubundaki sıçanların baş daldırma sayıları K grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0,004 ve p=0,026). Sekizinci ve 12. haftanın sonundaki ölçümlerde UK grubunda baş daldırma sayıları diğer gruplardan daha düşüktü ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Sıçanların baş daldırma sayısının zamana göre değişimleri her grup için Tablo 4.9’da gösterildi. Zamana göre değişim E, UK ve E+UK grubunda anlamlı bulundu (sırasıyla p<0,001, p<0,001 ve p=0,035). Post hoc karşılaştırmalara göre egzersiz yapan grupta 4. haftanın sonundaki baş daldırma sayısına kıyasla en son testteki baş daldırma sayısında anlamlı azalma bulundu (p<0,001). Uykunun kısıtlandığı grupta baş daldırma sayıları 4. haftanın sonundakine kıyasla 8. ve 12. haftanın sonunda anlamlı derecede azaldı (sırasıyla p=0,001 ve p<0,001). Hem egzersizin yapıldığı hem de uykunun kısıtlandığı grupta ise baş daldırma sayısı son ölçümde 4. haftanın sonundaki ölçüme kıyasla anlamlı azalma gösterdi (p=0,010). Diğer tüm gruplarda baş daldırma sayıları azalan bir şekilde ilerlerken kontrol grubunda 2. Ölçüm sırasında artış olmuş sonra diğerleri gibi azalmıştır. Ancak anlamlı fark bulunmamaktadır.



Şekil 4.9. Tüm grupların baş daldırma sayılarının karşılaştırması

*Tek yönlü ANOVA testi, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Egzersiz grubu ile kontrol grubu $p=0,004$; egzersiz ve uyku kısıtlama grubu ile kontrol $p=0,026$.

Tablo 4.9. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda baş daldırma sayıları

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	44,9±7,8	51,2±20	21,7±4,5	0,299
Egzersiz	85,7±8,8	46,9±12,2	26,5±4,9	<0,001
Uyku Kısıtlaması	70,2±6,1	27,3±7,3	20,8±5,5	<0,001
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	78±7,7	46,4±19,5	29,9±9,42	0,035

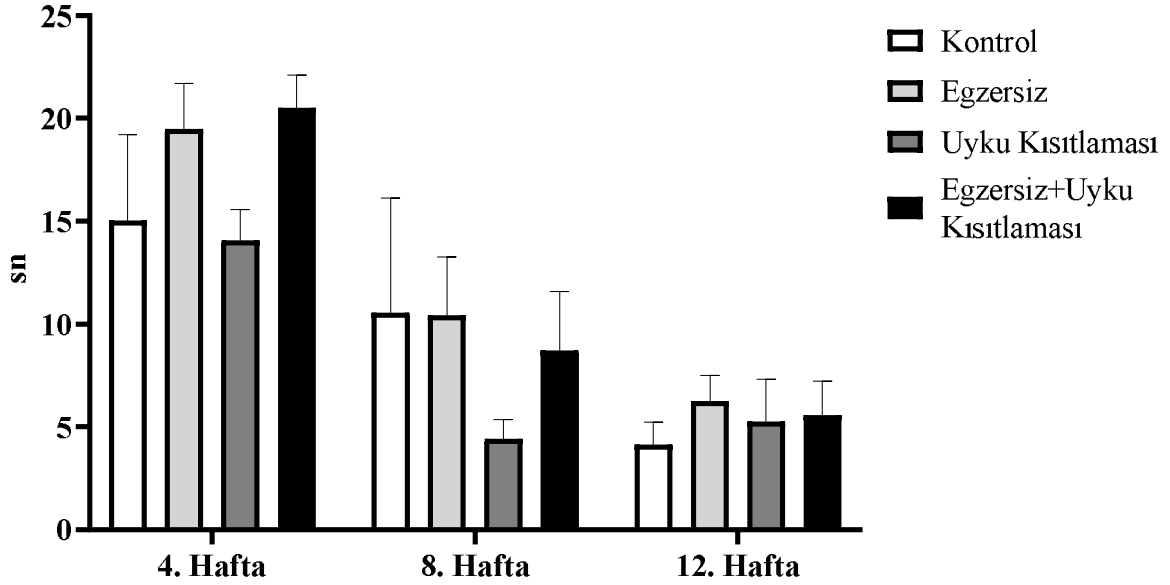
*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Egzersiz grubu 4 hafta ile 12. hafta arasında $p<0,001$; uyku kısıtlama grubu 4 hafta ile 8. ve 12. hafta arasında (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$); egzersiz+uyku kısıtlama grubu 4.hafta ve 12. hafta arasında $p=0,010$.

Baş daldırma (head dipping) süresi:

Tüm sıçanların üç zaman noktasında gerçekleştirilen testlerde baş daldırma süreleri Şekil 4.10'da gösterildi. Dördüncü haftanın sonundaki ölçümlerde egzersiz yapan gruplarda zamanın fazla olmasına karşı anlamlı fark oluşmadı. Sekizinci haftanın sonundaki sürelerin karşılaştırmasında uykusu kısıtlanan grupta gözle görülür bir azlık olmasına karşın fark anlamlı değildi. Son testten elde edilen süreler birbirine benzerdi.

Baş Daldırma Süresi



Şekil 4.10. Tüm grupların baş daldırma süresinin karşılaştırması
Tek yönlü ANOVA testi, Ortalama±Standart Hata.

Sıçanların baş daldırma sürelerinin zamana göre değişimleri her grup için Tablo 4.10'da gösterildi. Zamana göre değişim E, E+UK grubunda $p=0,001$ iken UK grubunda $p=0,002$ bulundu. Post hoc karşılaştırmalara göre egzersiz yapan grupta 4. haftanın sonundaki baş daldırma süresine kıyasla en son testteki baş daldırma süresi anlamlı derecede azaldı ($p<0,001$).

Tablo 4.10. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda baş daldırma süreleri

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	15±4,1	10,5±5,5	4,1±1,1	0,243
Egzersiz	19,4±2,2	10,4±2,8	6,2±1,2	0,001
Uyku Kısıtlaması	14±1,5	4,4±0,9	5,2±2	0,002
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	20,4±1,5	8,7±2,8	5,5±1,6	0,001

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Egzersiz grubu 4 hafta ile 12. hafta arasında $p<0,001$; uyku kısıtlama grubu 4 hafta ile 8. ve 12. hafta arasında ($p<0,001$ ve $p=0,010$); egzersiz+uyku kısıtlama grubu 12. hafta ile 4. ve 8. hafta arasında her biri için $p<0,001$.

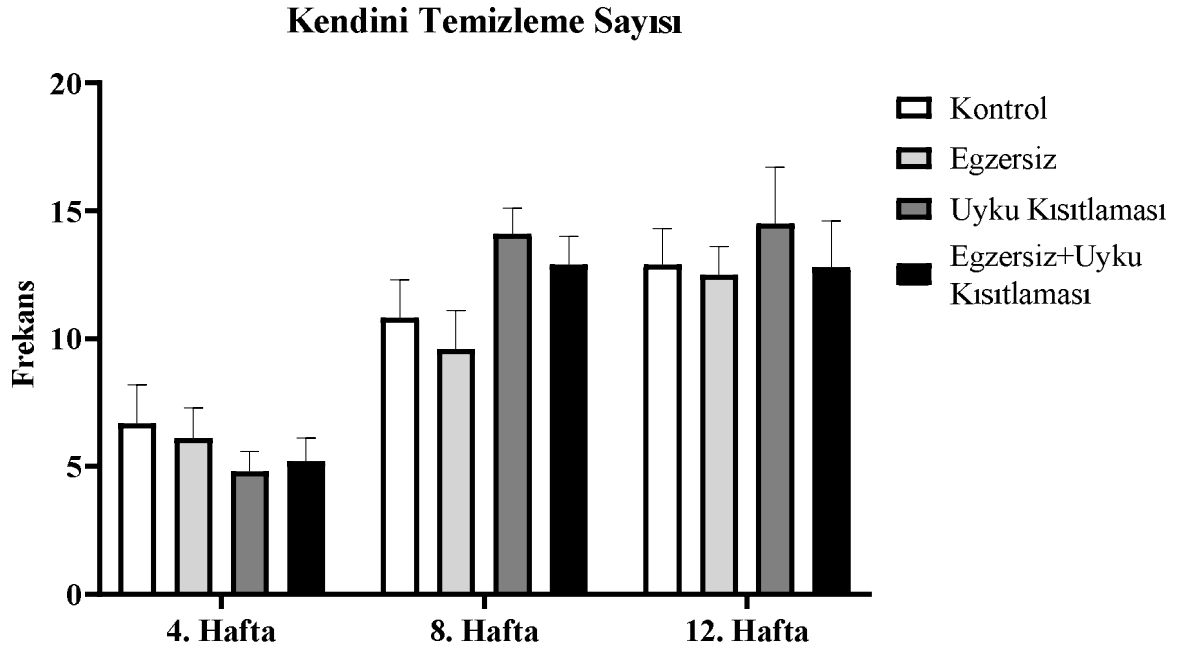
Uykunun kısıtlandığı grupta baş daldırma süreleri 4. haftanın sonundakine kıyasla 8. ve 12. haftanın sonunda anlamlı derecede azaldı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,010$). Hem egzersizin

yapıldığı hem de uykunun kısıtlandığı grupta ise baş daldırma süresi son ölçümde 4. haftanın ve 8. haftanın sonundaki ölçüme kıyasla anlamlı azalma gösterdi ($p<0,001$). Tüm gruplardaki eğilim zaman geçtikçe sürenin azalması yönündeydi. İlk ve son ölçümler arasındaki fark tüm gruplarda neredeyse 3 kat kadar azalmıştı.

Kendini Temizleme Sayısı (Grooming):

Tüm sıçanların üç zaman noktasında gerçekleştirilen testlerde kendini temizleme sayısı Şekil 4.11’de gösterildi. Son testte ve 8. haftanın sonundaki testte kendini temizleme sayısı uykunun kısıtlandığı gruplarda daha yüksek olduğu görüldü, ancak bu fark anlamlı değildi. Sonuç olarak 3 zaman noktası için de grupların kendini temizleme sayıları birbirine benzerdi.

Sıçanların kendini temizleme sayılarının zamana göre değişimi her grup için Tablo 4.11’de gösterildi. Zamana göre değişim tüm gruplarda anlamlıydı ($p<0,005$). K ve E grubunda kendini temizleme sayısı için ilk ölçümle son ölçüm arasında anlamlı artış oldu (sırasıyla $p=0,049$ ve $p=0,009$). Uyku kısıtlaması yapılan grupta kendini temizleme sayısı gittikçe arttı, ilk ölçümle 2. ve son ölçüm arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,003$). Uyku kısıtlaması ile egzersizin birlikte yapıldığı grupta kendini temizleme sayısı ilk ölçüme göre arttı 8. hafta ve 12. hafta arttı ve aradaki fark anlamlıydı (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,017$).



Şekil 4.11. Tüm grupların kendini temizleme sayısı

*Tek yönlü ANOVA testi. Ortalama±Standart Hata.

Tablo 4.11. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda kendini temizleme sayısı

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	6,7±1,5	10,8±1,5	12,9±1,4	0,036
Egzersiz	6,1±1,2	9,6±1,5	12,5±1,1	0,002
Uyku Kısıtlaması	4,8±0,8	14,1±1	14,5±2,2	<0,001
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	5,2±0,9	12,9±1,1	12,8±1,8	0,003

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi. Ortalama±Standart Hata.

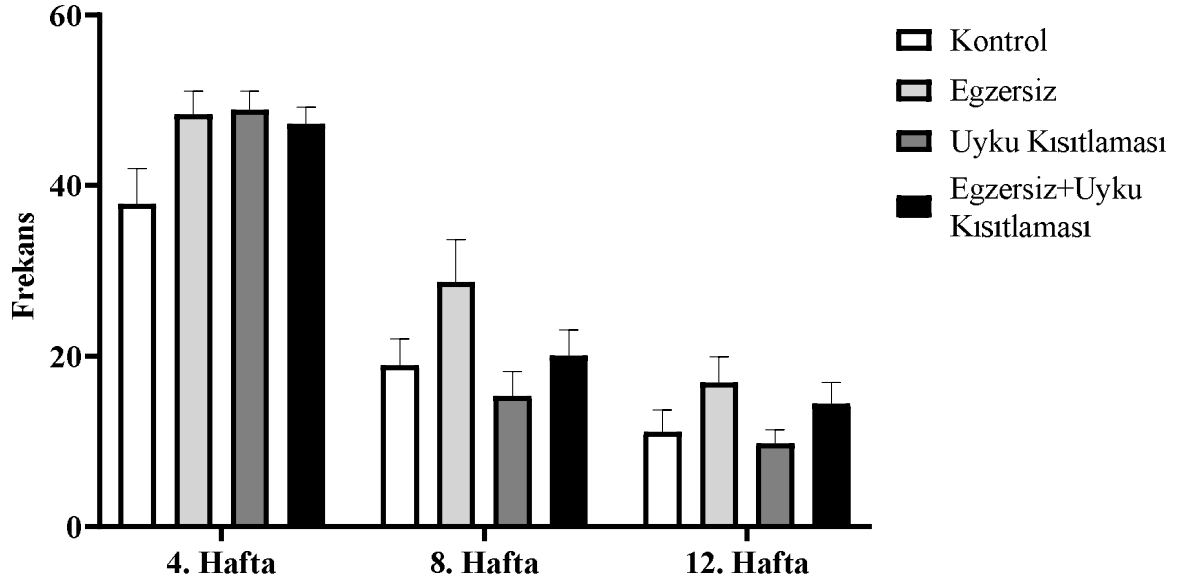
Kontrol grubu 4 hafta ile 12. hafta arasında $p=0,049$; egzersiz grubu 4 hafta ile 12. hafta arasında $p=0,009$; uyku kısıtlama grubu 4. hafta ile 8. ve 12. hafta sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,003$; egzersiz+uyku kısıtlama grubu 4.hafta ile 8. ve 12. hafta arasında sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,017$.

Şahlanma (Rearing) Sayısı:

Tüm sıçanların üç zaman noktasında gerçekleştirilen testlerde destekli ve desteksiz şahlanma sayıları Şekil 4.12’de gösterildi. Son testte ve 8. haftanın sonundaki testte şahlanma sayısının egzersiz yapan gruplarda daha yüksek olduğu görüldü, ancak bu fark anlamlı değildi. Üç zaman noktası için de grupların şahlanma sayıları birbirine benzerdi.

Sıçanların şahlanma sayılarının zamana göre değişimi her grup için Tablo 4.12’de gösterildi. Zamana göre değişim tüm gruplarda anlamlıydı ($p<0,001$) ve gittikçe azalan bir seyir izledi. K ve E grubunda şahlanma sayısı ilk ölçüme göre 2. ve 3. ölçümlerde azaldı (K grubu için sırasıyla $p=0,004$ ve $p<0,001$; E grubu için sırasıyla $p=0,006$ ve $p<0,001$), aynı zamanda 2. ölçüme kıyasla son ölçümde de azalma tespit edildi (K grubu için $p=0,041$, E grubu için $p=0,005$). Uyku kısıtlamasının yalnız yapıldığı ve egzersizle birlikte yapıldığı gruplarda da şahlanma sayısı giderek azaldı ve ilk teste göre 2. test ile son testte şahlanma sayısındaki azalma anlamlıydı (hepsi için $p<0,001$).

Şahlanma Sayısı



Şekil 4.12 Tüm grupların şahlanma sayıları
Tek yönlü ANOVA testi.

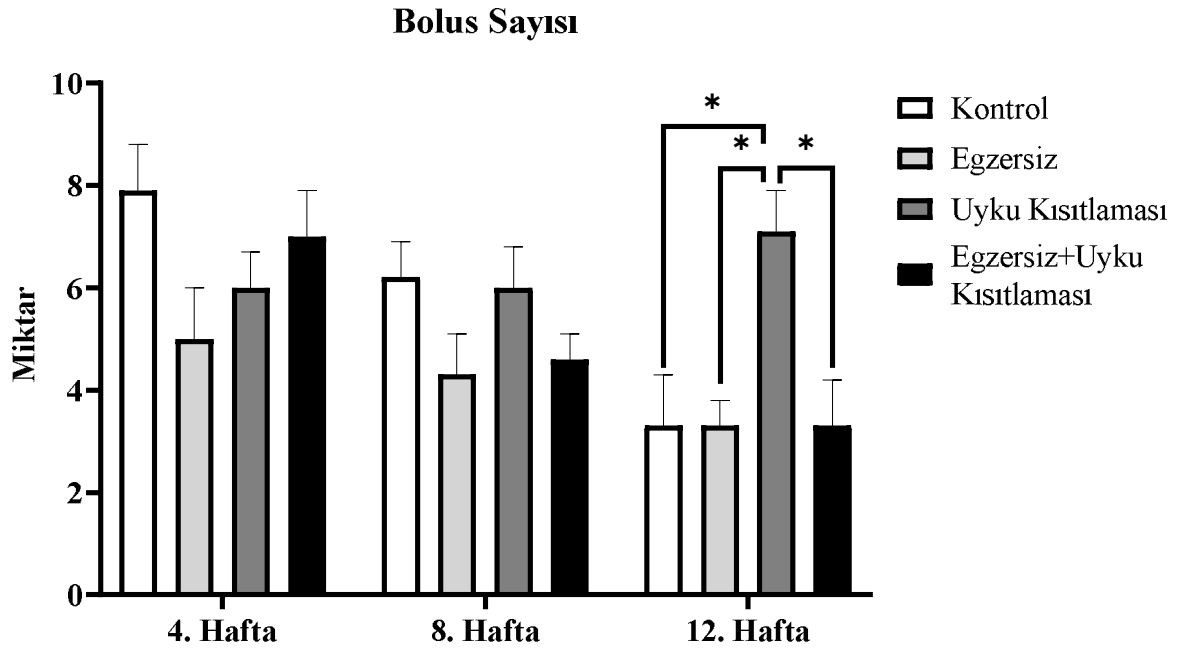
Tablo 4.12 Tüm grupların dört haftalık periyotlarda şahlanma sayısı

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	37,8±4,2	18,9±3,1	11,1±2,6	<0,001
Egzersiz	48,4±2,7	28,7±5	16,9±3	<0,001
Uyku Kısıtlaması	48,9±2,2	15,3±2,9	9,8±1,6	<0,001
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	47,2±2	20,1±3	14,4±2,5	<0,001

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi. Ortalama±Standart Hata. Kontrol grubu 4 hafta ile 8. ve 12. hafta arasında sırasıyla $p=0,004$ ve $p<0,001$; egzersiz grubu 4 hafta ile 8. ve 12. hafta arasında sırasıyla $p=0,006$ ve $p<0,001$; uyku kısıtlama grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubunun her birinde 4. haftaya kıyasla 8. ve 12. hafta $p<0,001$.

Bolus Sayısı:

Tüm sıçanların üç zaman noktasında gerçekleştirilen delikli levha testindeki bolus sayıları Şekil 4.13'te gösterildi. En son testteki bolus sayıları uyku kısıtlama grubunda en yüksekti ve diğer tüm gruplardan farkı $p=0,007$ ile anlamlıydı. Post hoc ikili karşılaştırmalarda UK grubu diğer 3 gruptan $p=0,025$ ile farklılaştı.



Şekil 4.13. Tüm grupların bolus sayıları

*Tek yönlü ANOVA testi, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Hata.

Uyku kısıtlama grubu ile kontrol, egzersiz ve egzersiz+uyku kısıtlama gruplarının hepsi için $p=0,025$.

Sıçanların delikli levha testindeki bolus sayılarının zamana göre değişimi her grup için Tablo 4.13'te gösterildi. Kontrol grubunda zamana göre değişim anlamlıydı ($p=0,005$). Kontrol grubunda ilk teste göre son testteki bolus sayıları azaldı ($p=0,0025$). Aynı zamanda ikinci teste göre son testteki bolus sayıları da anlamlı derecede azalmıştı ($p=0,026$). Zaman ilerledikçe diğer tüm gruplardaki bolus sayısı azalırken uyku kısıtlama grubunda azalmadı.

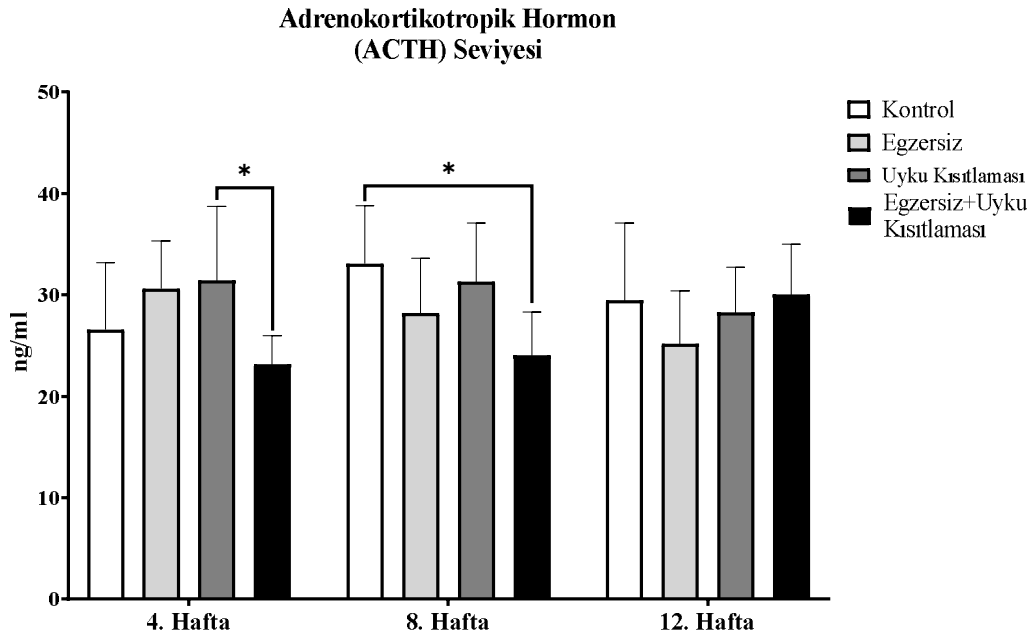
Tablo 4.13. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda bolus sayısı

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	7,9±0,9	6,2±0,7	3,3±1	0,005
Egzersiz	5±1	4,3±0,8	3,3±0,5	0,326
Uyku Kısıtlaması	6±0,7	6±0,8	7,1±0,8	0,662
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	7±0,9	4,6±0,5	3,3±0,9	0,059

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi. Ortalama±Standart Hata. Kontrol grubu 4 hafta ile 12. hafta arasında $p=0,026$ ve 8. hafta ile 12. hafta arasında $p=0,026$.

4.3. Plazma ACTH ve Kortikosteron Sonuçları

Tüm grupların 3 zaman noktasında ölçülen ACTH sonuçları Şekil 4.14'te gösterildi. ACTH ölçümlerinde 4. hafta sonunda gruplar arası anlamlı fark vardı ($p=0,040$) ve sonuçlar UK grubunda E+UK grubuna göre daha yüksekti ($p=0,049$) Sekizinci haftanın sonunda ACTH ölçümleri gruplar arası farklıydı ($p=0,036$) ve K grubu E+UK grubuna göre daha yüksekti ($p=0,046$).



Şekil 4.14. Tüm grupların ACTH seviyeleri

*Tek yönlü ANOVA testi, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma.

Dördüncü hafta uyku kısıtlama grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubu $p=0,049$; 8. hafta kontrol grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubu $p=0,046$.

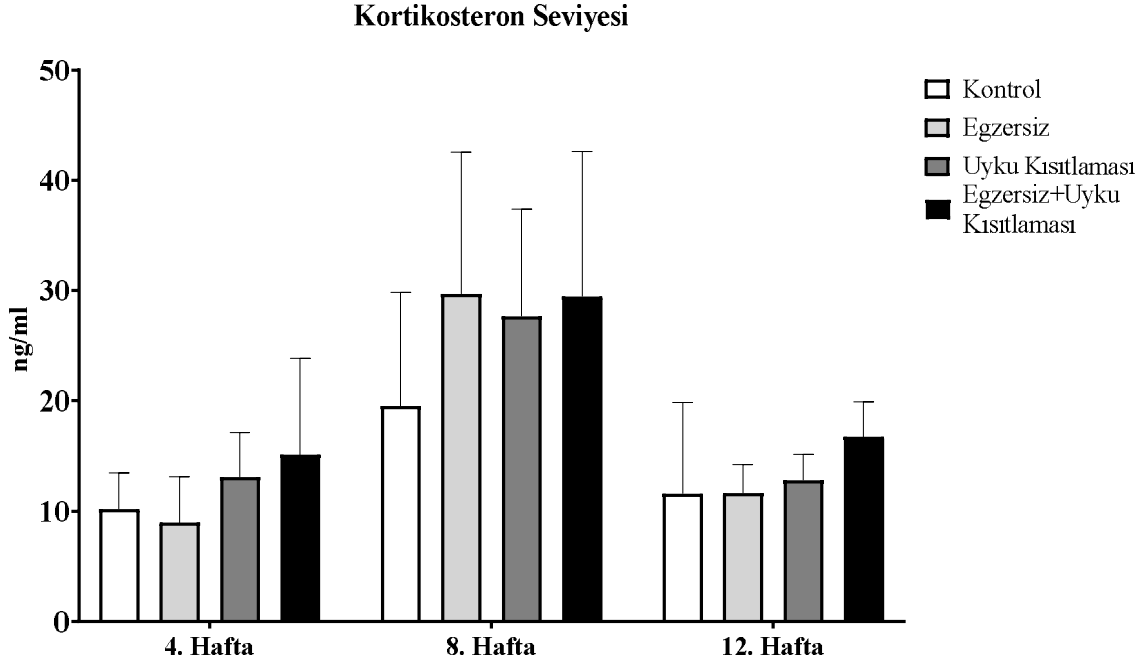
ACTH seviyelerinin zamana göre değişimi Tablo 4.14'te gösterildi. Tüm gruplar için zamana göre değişimde anlamlı bir farklılık oluşmadı.

Tablo 4.14. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda ACTH seviyeleri (ng/ml)

	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	26,6±6,5	33±5,6	29,4±7,6	0,358
Egzersiz	30,6±4,7	28,1±5,3	25,1±5,2	0,066
Uyku Kısıtlaması	31,4±7,3	31,3±5,7	28,2±4,4	0,602
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	23,1±2,8	24±4,2	30±4,9	0,064

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA. Ortalama±Standart Sapma.

Tüm grupların 3 zaman noktasında ölçülen kortikosteron seviyeleri Şekil 4.15'te gösterildi. Gruplar arasında kortikosteron seviyelerinde anlamlı fark yoktu.



Şekil 4.15. Tüm grupların kortikosteron seviyeleri
Tek yönlü ANOVA testi. Ortalama±Standart Sapma.

Kortikosteron seviyelerinin zamana göre değişimi Tablo 4.15'te gösterildi. Kontrol grubu dışında diğer tüm gruplarda zamana göre değişim anlamlıydı.

Tablo 4.15. Tüm grupların dört haftalık periyotlarda kortikosteron seviyeleri (ng/ml)

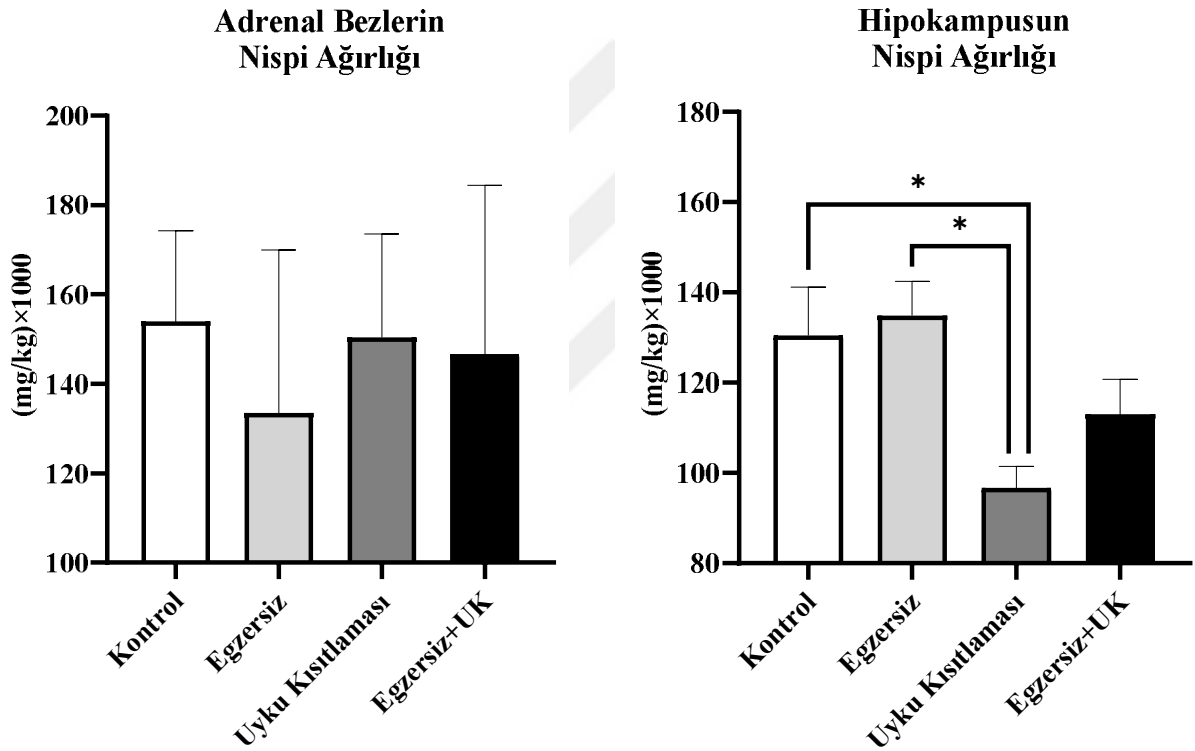
	4. Hafta	8. Hafta	12. hafta	p*
Kontrol	10,1±3,3	19,5±10,3	11,5±8,2	0,075
Egzersiz	8,9±4,1	29,7±12,8	11,6±2,5	0,005
Uyku Kısıtlaması	13±4	27,6±9,7	12,7±2,3	0,001
Egzersiz+Uyku Kısıtlaması	15,1±8,7	29,4±13,1	16,7±3,1	0,034

*Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA, post-hoc Bonferroni testi. Ortalama±Standart Sapma.

Egzersiz grubu 8 hafta ile 4. ve 12. hafta arasında sırasıyla p=0,021 ve p=0,031; uyku kısıtlama grubu 4. ve 8. hafta p=0,009; egzersiz+uyku kısıtlama grubu 4 hafta ile 8. hafta arasında sırasıyla p=0,020.

4.4. Adrenal Bez ve Hipokampusun Nispi Ağırlığı

Adrenal bezlerin ve hipokampusun nispi ağırlıkları sırasıyla $[(\text{adrenal bez}(\text{mg})/\text{vücut ağırlığı}(\text{g})) \times 1000]$ ve $[(\text{hipokampus}(\text{mg})/\text{vücut ağırlığı}(\text{g})) \times 1000]$ formülleri ile hesaplandı ve sonuçlar Şekil 4.16'da gösterildi. Adrenal bezin nispi ağırlıkları gruplar arasında benzerdi. Hipokampusun nispi ağırlığı uyku kısıtlama grubunda anlamlı farklılık oluşturdu ($p=0,007$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda UK grubundaki hayvanların hipokampus nispi ağırlıkları K ve E grubuna göre anlamlı ölçüde düşüktü (K: $130,5 \pm 10,6$; E: $134,8 \pm 7,6$; $96,6 \pm 4,8$ sırasıyla $p=0,030$ ve $p=0,011$).



Şekil 4.16. Adrenal bez ve hipokampusun nispi ağırlığı

*Tek yönlü ANOVA testi, post-hoc Bonferroni testi. Ortalama±Standart Sapma.

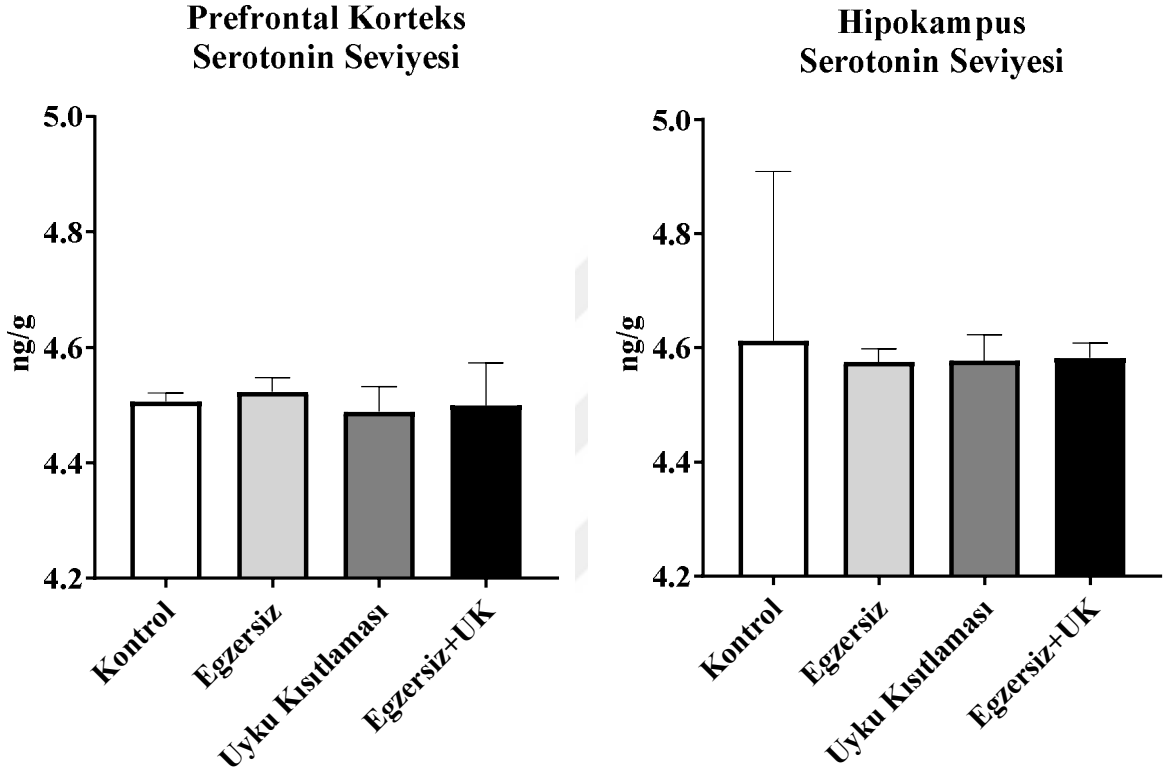
Uyku kısıtlama grubu ile kontrol grubu $p=0,030$ ve uyku kısıtlama grubu ile egzersiz grubu $p=0,046$.

4.5. Beyin Dokusu Monoamin Sonuçları

Deney sonunda PFC ve hipokampus dokularından elde edilen serotonin, adrenalin, noradrenalin, L-DOPA ve DOPAC sonuçları sırayla verilmiştir.

4.5.1. Serotonin

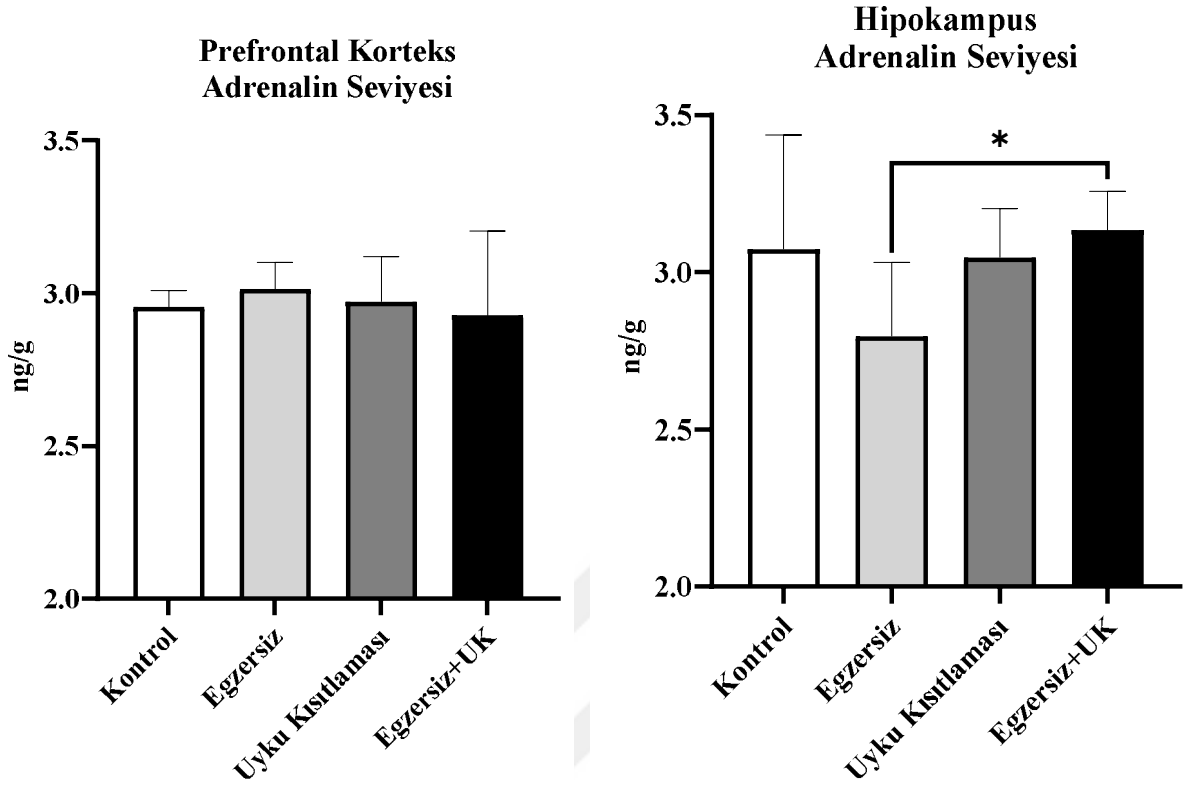
Tüm gruplardaki sıçanların PFC ve hipokampustaki serotonin seviyeleri Şekil 4.16'da gösterildi. PFC'deki serotonin seviyeleri gruplar arasında benzerdi, E grubu için diğer gruplardan biraz daha yüksek olduğu söylenilebilir ancak anlamlı fark oluşmadı. Hipokampustaki serotonin seviyeleri de tüm gruplar arasında benzerdi.



Şekil 4.16. Beyin dokusu serotonin seviyeleri
Tek yönlü ANOVA. Ortalama±Standart Sapma.

4.5.2. Adrenalin

Tüm gruplardaki sıçanların PFC ve hipokampustaki adrenalin seviyeleri Şekil 4.17'de gösterildi. E grubundaki adrenalin seviyesi PFC'de diğer gruplardan daha yüksekken hipokampusta diğer gruplardan daha düşüktü. Adrenalin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında PFC'de anlamlı fark bulunmazken hipokampusta anlamlı fark bulundu ($p=0,017$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda hipokampustaki adrenalin seviyesi E grubuna kıyasla E+UK grubunda anlamlı derecede yüksekti ($E:2,79\pm0,23$; $E+UK:3,13\pm0,12$; $p=0,017$).

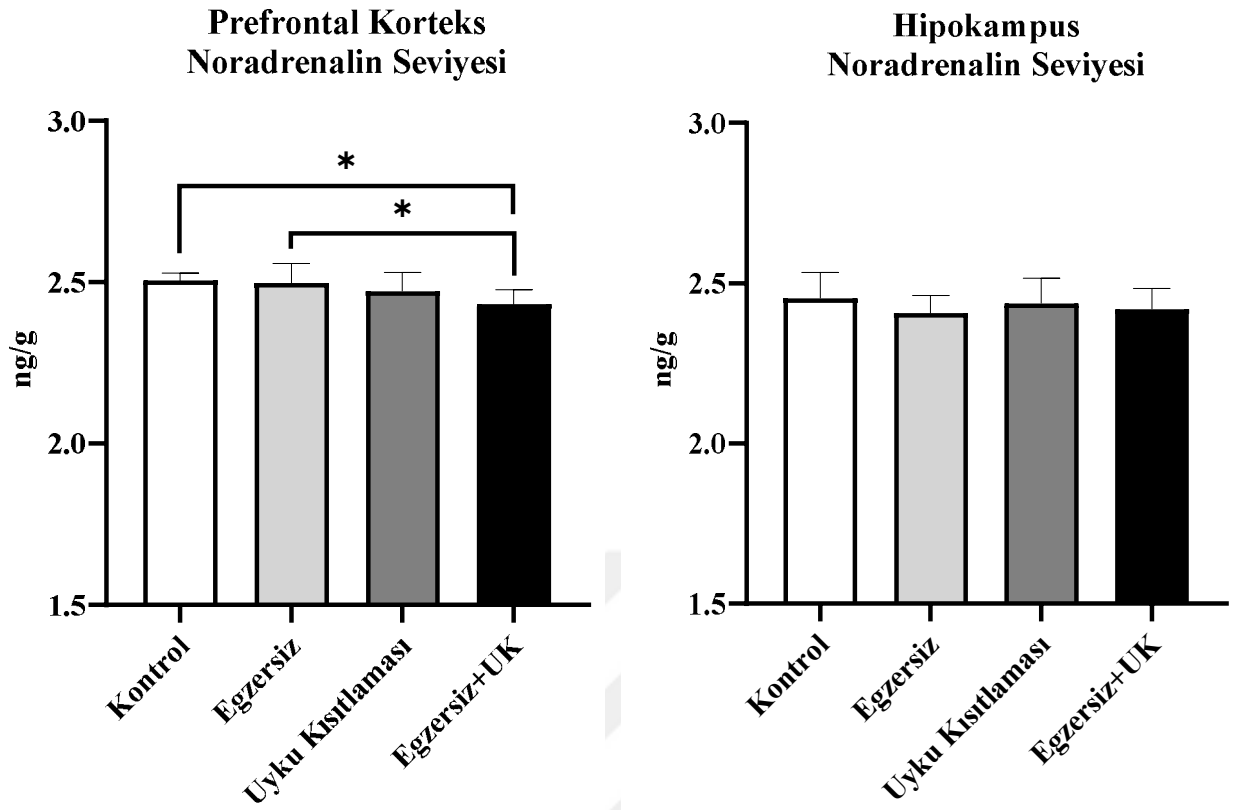


Şekil 4.17. Beyin dokusu adrenalin seviyeleri

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma.
Egzersiz grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubu p=0,017.

4.5.3. Noradrenalin

Tüm gruplardaki sıçanların PFC ve hipokampustaki noradrenalin seviyeleri Şekil 4.18’de gösterildi. Noradrenalin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında hipokampusta anlamlı fark bulunmazken PFC’de anlamlı fark bulundu ($p=0,012$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda E+UK grubu K ve E grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (K: $2,50\pm0,02$; E: $2,49\pm0,06$; E+UK: $2,43\pm0,04$ sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,042$).



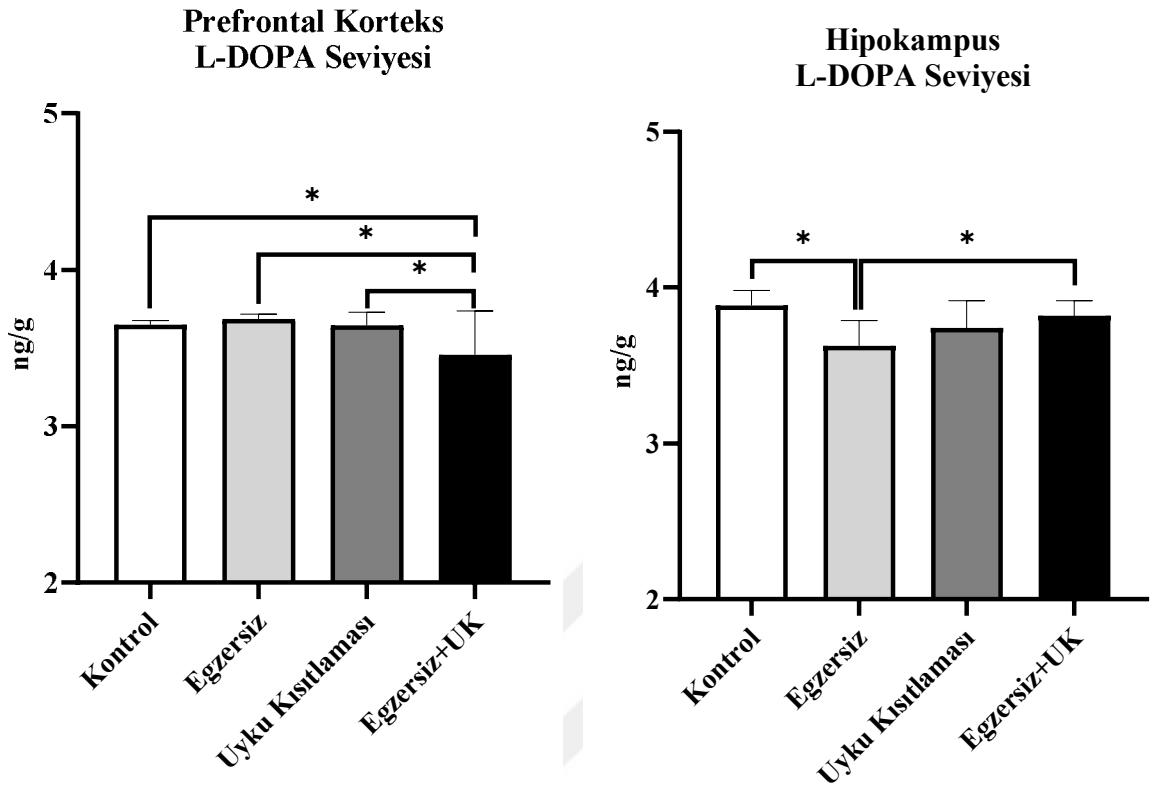
Şekil 4.18. Beyin dokusu noradrenalin seviyeleri

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma.

Kontrol grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubu $p=0,015$; egzersiz grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubu $p=0,042$.

4.5.4. L-DOPA

Tüm gruplardaki sıçanların PFC ve hipokampustaki L-DOPA seviyeleri Şekil 4.19’da gösterildi. L-DOPA seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında PFC ve hipokampusta anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,002$). PFC için post-hoc ikili karşılaştırmalarda E+UK grubu K, E ve UK grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (K: $3,64 \pm 0,02$; E: $3,68 \pm 0,02$; UK: $3,64 \pm 0,08$; E+UK: $3,45 \pm 0,27$; sırasıyla $p=0,038$, $p=0,011$ ve $p=0,043$). Hipokampus için post-hoc ikili karşılaştırmalarda E grubu K ve E+UK grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (K: $3,88 \pm 0,09$; E: $3,62 \pm 0,16$; E+UK: $3,81 \pm 0,09$; sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,023$).



Şekil 4.19. Beyin dokusu L-DOPA seviyeleri

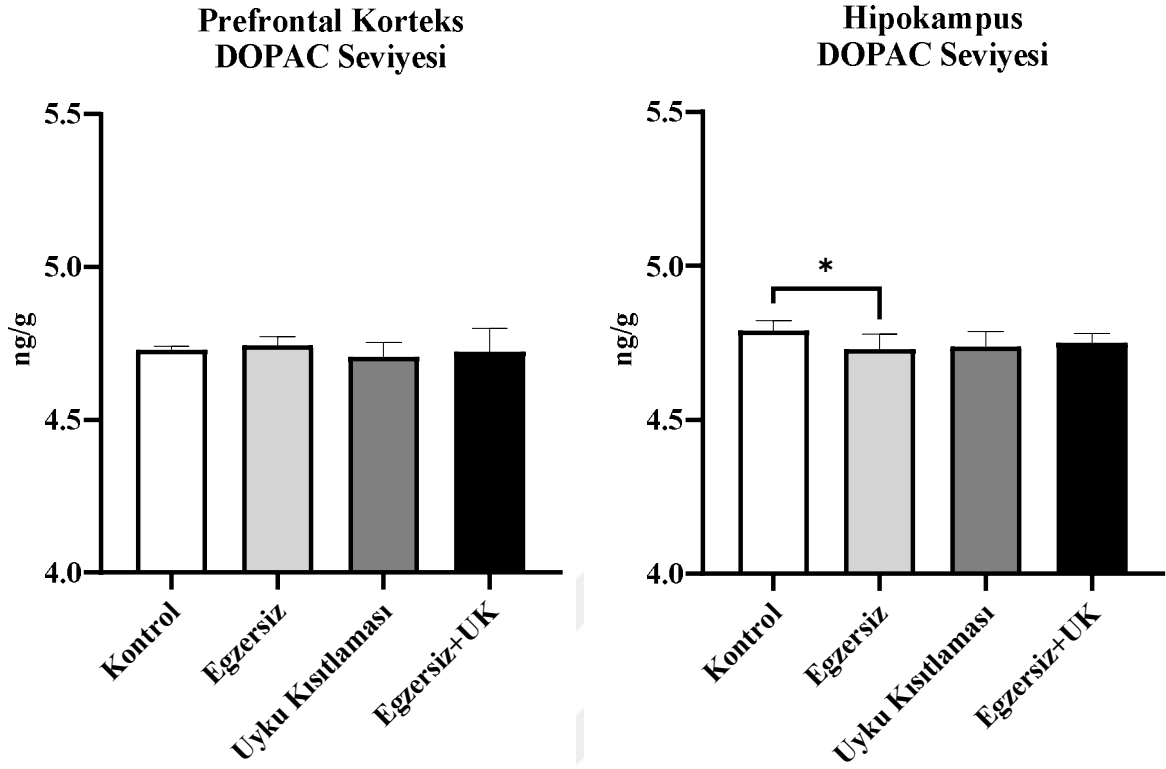
*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma.

Prefrontal kortekste egzersiz+uyku kısıtlama grubu ile kontrol, egzersiz ve uyku kısıtlaması grupları sırasıyla $p=0,038$; $p=0,011$; $p=0,043$)

Hipokampusta kontrol grubu ile egzersiz grubu $p=0,002$ ve egzersiz grubu ile egzersiz+uyku kısıtlama grubu $p=0,023$.

4.5.5. DOPAC

Tüm gruplardaki sıçanların PFC ve hipokampustaki DOPAC seviyeleri Şekil 4.20’de gösterildi. DOPAC seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında PFC’de anlamlı fark bulunmazken hipokampusta anlamlı fark bulundu ($p=0,027$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda E grubu K grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüktü (K: $4,78 \pm 0,03$; E: $4,72 \pm 0,04$; $p=0,027$).

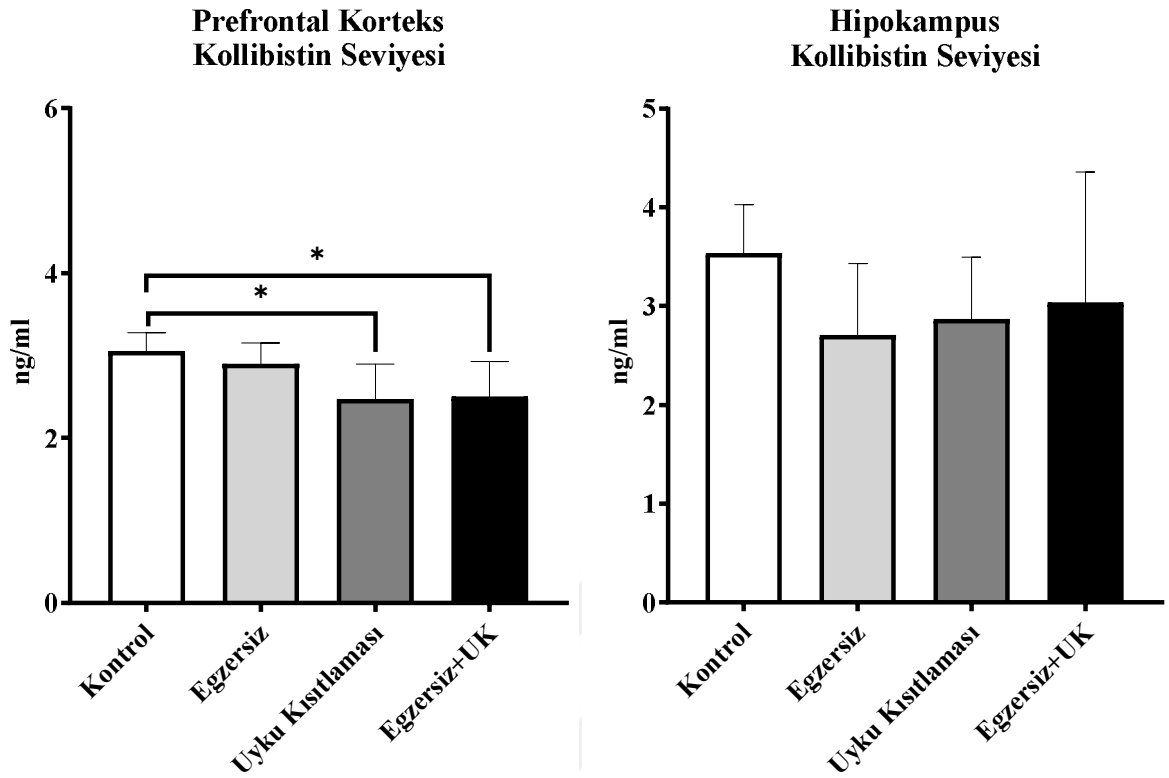


Şekil 4.20. Beyin dokusu DOPAC seviyeleri

*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma.
Kontrol grubu ile egzersiz grubu $p=0,027$.

4.6. Beyin Dokusu Kolibistin Sonuçları

Tüm gruptaki sıçanların PFC ve hipokampustaki kolibistin seviyeleri Şekil 4.21’de gösterildi. Kolibistin seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmasında PFC’de anlamlı fark bulundu ($p=0,004$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda UK ve E+UK grubu K grubuna kıyasla anlamlı derecede düştü (K: $3,05 \pm 0,22$; UK: $2,47 \pm 0,42$; E+UK: $2,50 \pm 0,42$; sırasıyla $p=0,017$ ve $p=0,026$). Hipokampusta kolibistin seviyelerinde anlamlı değişiklik yoktu.



Şekil 4.21. Beyin dokusu kolibistin seviyeleri

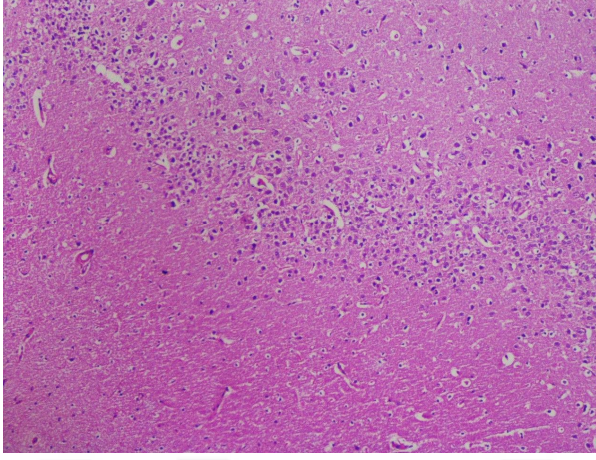
*Tek yönlü ANOVA, post-hoc Bonferroni testi, Ortalama±Standart Sapma.

Kontrol grubu ile uyku kısıtlaması ve egzersiz+uyku kısıtlaması grupları sırasıyla $p=0,017$; $p=0,026$.

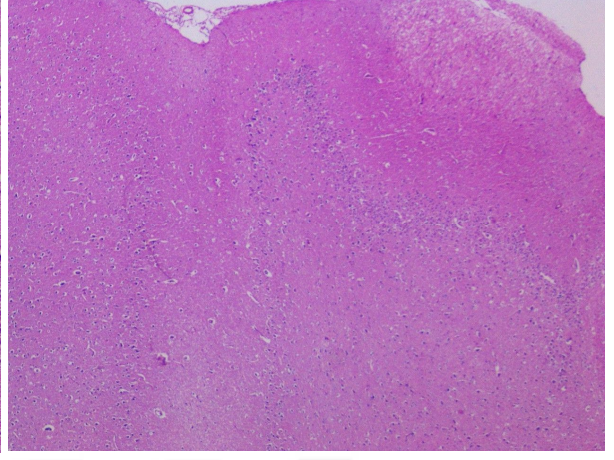
4.7. Beyin Dokusunda Nöronal Hasarın Histopatolojik Değerlendirmesi

Tüm gruplardaki sıçanların PFC ve hipokampus dokularında histopatolojik inceleme gerçekleştirildi. Mikroskopik incelemede H&E ile boyanan doku kesitleri morfolojik değişiklikler açısından değerlendirildi. Histopatolojik inceleme “hipoksik değişik” ve “nöronal düzensizlik” olmak üzere 2 parametre üzerinden yapıldı. PFC’lerin değerlendirmesine ait örnek fotoğraflar Şekil 4.22 ve hipokampusların değerlendirmesine ait örnek fotoğraflar Şekil 4.23’te gösterildi.

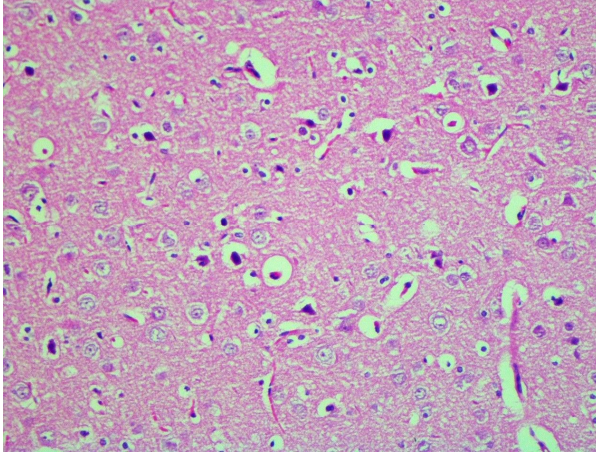
Kontrol Grubu



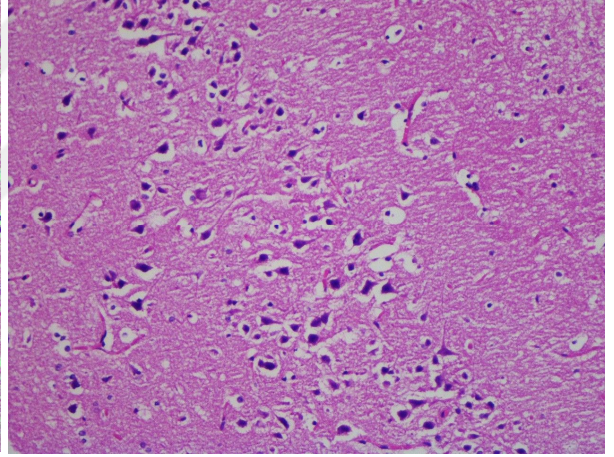
Egzersiz Grubu



Uyku Kısıtlama Grubu

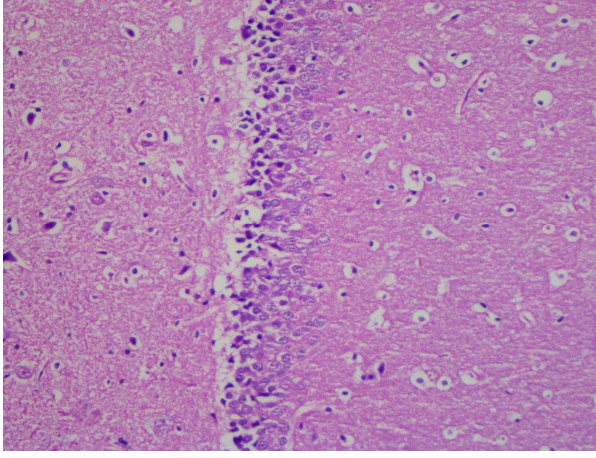


Egzersiz+Uyku Kısıtlama Grubu

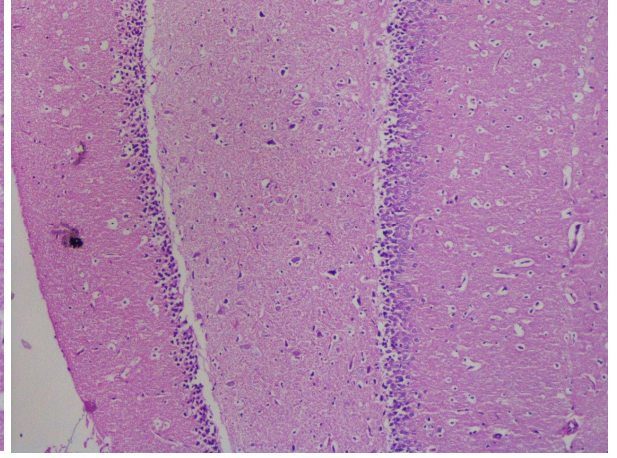


Şekil 4.22. Prefrontal kortekslerin hipoksik değişiklik ve nöronal düzensizlik açısından değerlendirilmesi: Kontrol ve egzersiz grubunda hipoksik ve nöronal değişiklik minimal düzeyde izlendi. Uyku kısıtlama grubunda görülen nöronlarda büzüşme, piknozis ile egzersiz+uyku kısıtlama grubunda görülen nöronal düzensizlikten birer örnek (Sırasıyla H&E x10; x4; x40; x20)

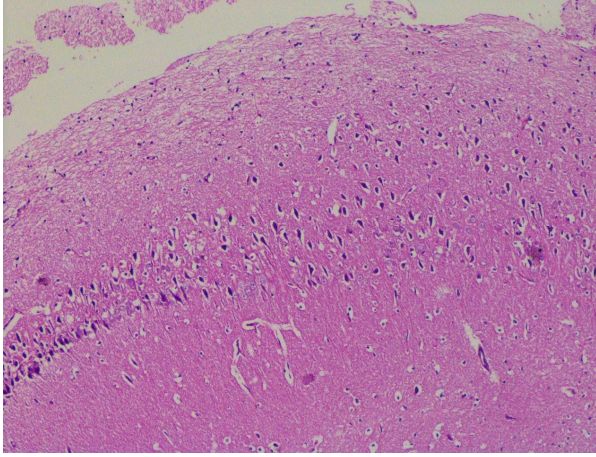
Kontrol Grubu



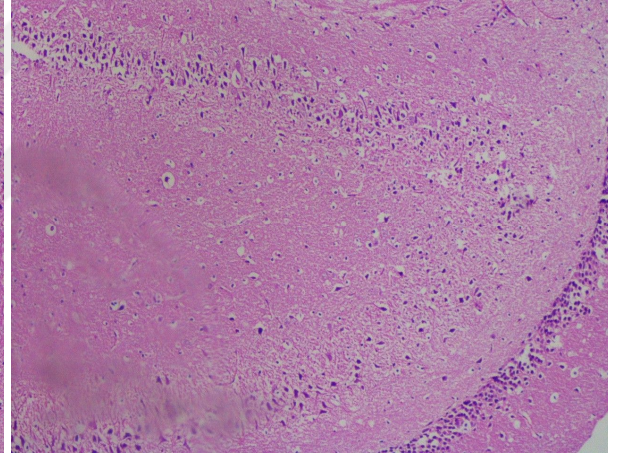
Egzersiz Grubu



Uyku Kısıtlama Grubu



Egzersiz+Uyku Kısıtlama Grubu



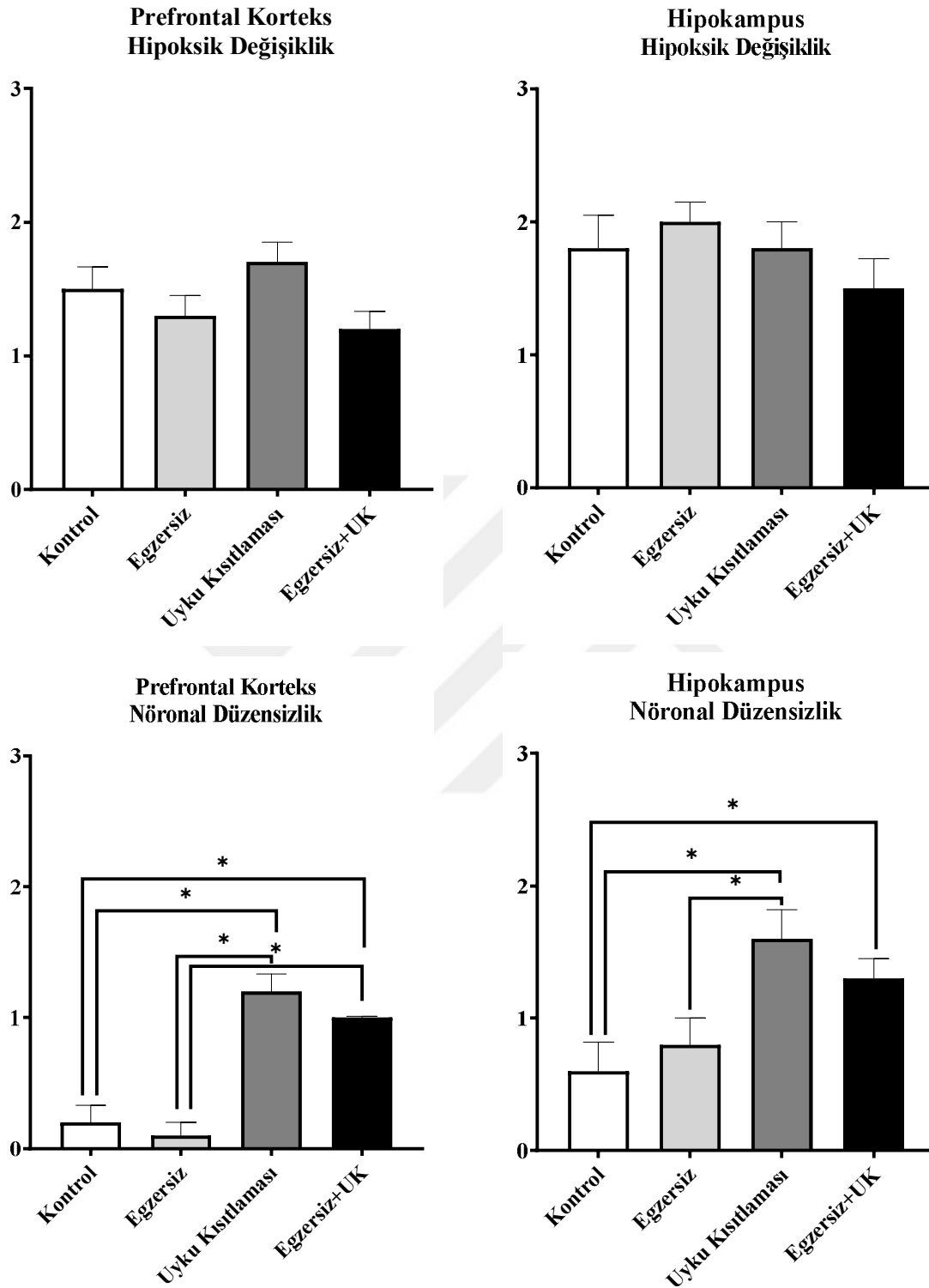
Şekil 4.23. Hipokampusların hipoksik değişiklik ve nöronal düzensizlik açısından değerlendirilmesi: Hipoksik değişiklikler tüm gruplarda benzerdi. Kontrol ve egzersiz grubunda nöronal düzensizlik görülmedi. Ancak uyku kısıtlaması ve egzersiz+uyku kısıtlama grubunda nöronal düzensizlik belgindi (Sırasıyla H&E x20; x4; x10; x4).

Nöronal hasarı değerlendirmek için kullanılan hipoksik değişiklik ile nöronal düzensizlik skorları grafik haline getirildi ve Şekil 4.24'te gösterildi. PFC incelemesinde hipoksik değişiklikler bakımından 4 grupta da benzer özellikler saptandı. Uykusunu alan sedanter gruba kıyasla egzersiz yapan grupta egzersizin hipoksik değişiklikler bakımından fark oluşturmadığı görüldü. Benzer şekilde uykusu kısıtlanan grupta yine K grubuna göre hipoksik değişikliklerin değerlendirilmesi benzer bulgular verdi. Çalışmamızın dördüncü grubu

hem uykusu kısıtlanan hem de egzersiz yapan gruptu. Bu grubun hipoksik göstergeler bakımından değerlendirmesinde de gerek E grubu gerekse UK grubu ile benzer sonuçlar gösterdiği izlendi.

PFC ve hipokampusun bir diğer morfolojik değerlendirme parametresi nöronal düzensizlikti. Uyku kısıtlamasının hem PFC hem de hipokampusta nöronal düzensizliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı görüldü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,009$). Uyku kısıtlaması ile birlikte yapılan egzersiz bu değişiklikleri önlemede yetersiz kaldı (Şekil 4.24). Diğer bir deyişle UK grubu ile E+UK grubunun nöronal düzensizlik düzeyleri birbirine benzerdi. Aynı zamanda bu iki gruptaki nöronal düzensizlik düzeyleri hem K grubuna göre hem de E grubuna göre yüksekti. PFC ve hipokampus için nöronal düzensizlik skorları K ve E grubunda 0 ve 1 değerlerini alırken UK ve E+UK grubunda 1-2-3 değerlerini aldı. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde uyku kısıtlamasının egzersiz varlığından bağımsız olarak nöronal düzensizliği artırdığı söylenebilir.

Dört grubun birlikte karşılaştırmasından sonra post-hoc ikili karşılaştırmalar yapıldı. PFC nöronal düzensizlik açısından yapılan değerlendirmede saptanan istatistiksel anlamlılık gruplar içinde karşılaştırmalar yapılarak incelendiğinde nöronal düzensizlik UK grubunda K ve E grubundan daha fazlaydı (sırasıyla $1,2\pm0,133$; $0,2\pm0,133$; $0,1\pm0,1$; her ikisi için $p<0,001$) ve E+UK grubunda da K ve E grubundan daha fazlaydı (sırasıyla $1\pm0,01$; $0,2\pm0,133$; $0,1\pm0,1$; sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$). Hipokampus için nöronal düzensizlik açısından yapılan değerlendirmede saptanan istatistiksel anlamlılık gruplar içinde karşılaştırmalar yapılarak incelendiğinde nöronal düzensizlik UK grubunda K ve E grubundan daha fazlaydı (sırasıyla $1,6\pm0,221$; $0,6\pm0,221$; $0,8\pm0,2$; sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,018$). Egzersiz ve uyku kısıtlamasının birlikte yapıldığı gruptaki nöronal düzensizlik K grubundan daha fazlaydı ($1,3\pm0,152$; $0,6\pm0,221$ ve $p=0,025$), bu durum egzersizin uyku kısıtlaması ile artan nöronal düzensizliği geri çevirmek için yeterli olmadığını göstermektedir.



Şekil 4.24. Prefrontal korteks ve hipokampus nöronal hasar (hipoksik değişiklik ve nöronal düzensizlik) sonuçları

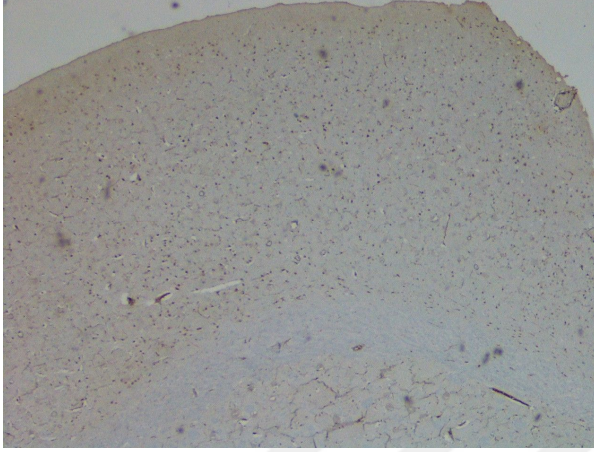
*Kruskal Wallis Testi, post-hoc Dunn testi, Ortalama±Standart Sapma.

Prefrontal korteks nöronal düzensizlik skorları uyku kısıtlaması ile kontrol ve egzersiz grupları için $p < 0,001$; egzersiz+uyku kısıtlaması ile kontrol ve egzersiz grupları sırasıyla $p = 0,001$ ve $p < 0,001$. Hipokampusta nöronal düzensizlik uyku kısıtlaması ile kontrol ve egzersiz grupları için sırasıyla $p = 0,003$ ve $p = 0,018$; egzersiz+uyku kısıtlaması ile kontrol grubu arasında $p = 0,025$.

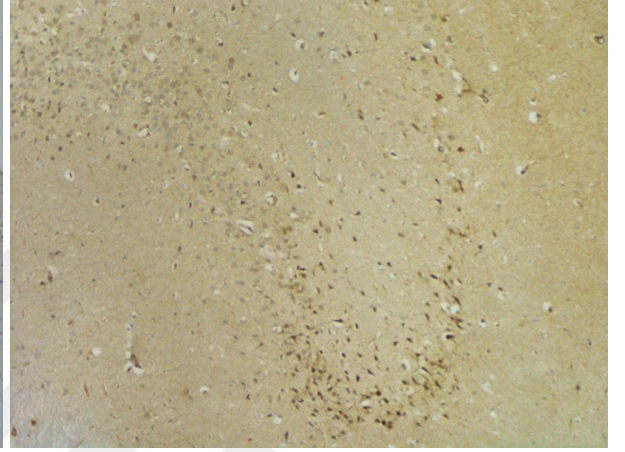
4.8. Beyin Dokusunda Nöroligin-2 İmmünohistokimya Değerlendirmesi

PFC ve hipokampusta Nöroligin-2 immünohistokimya çalışmasına ait görüntüler sırasıyla Şekil 4.25 ve 4.26'da gösterildi.

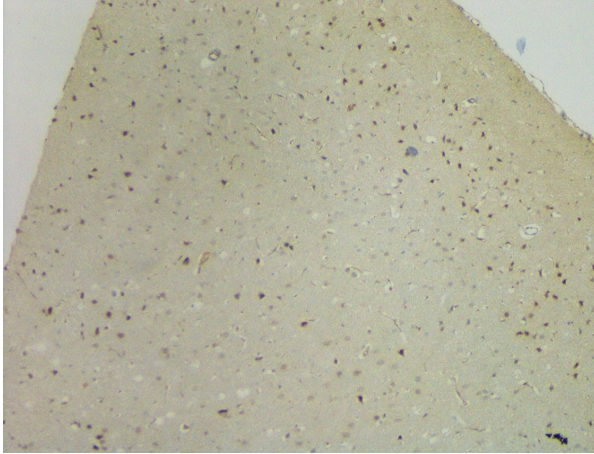
Kontrol Grubu



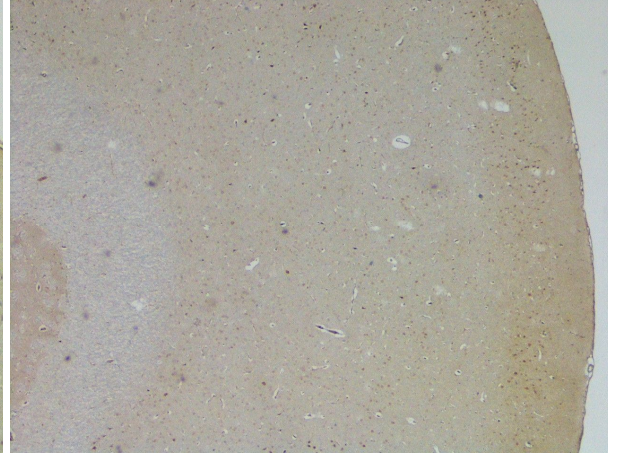
Egzersiz Grubu



Uyku Kısıtlama Grubu

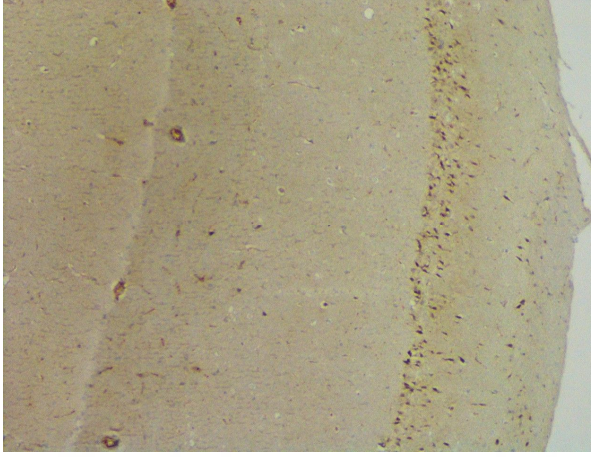


Egzersiz+Uyku Kısıtlama Grubu

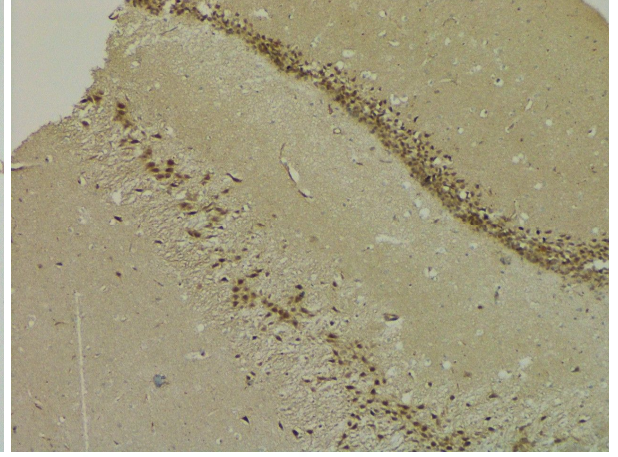


Şekil 4.25. Prefrontal korteks nöroligin-2 immünohistokimyasal boyama görüntüsü (Sırasıyla IHK x4; x10; x10; x4).

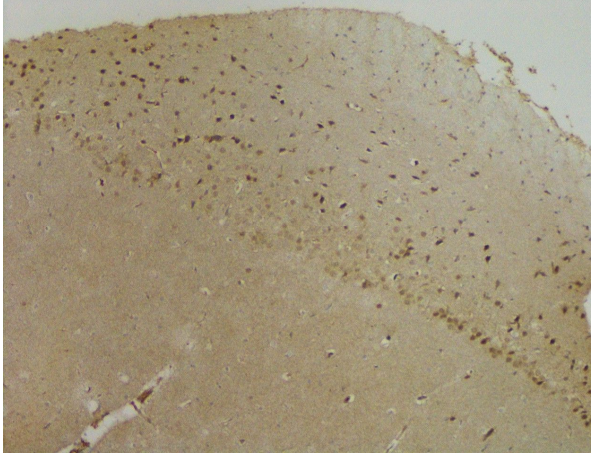
Kontrol Grubu



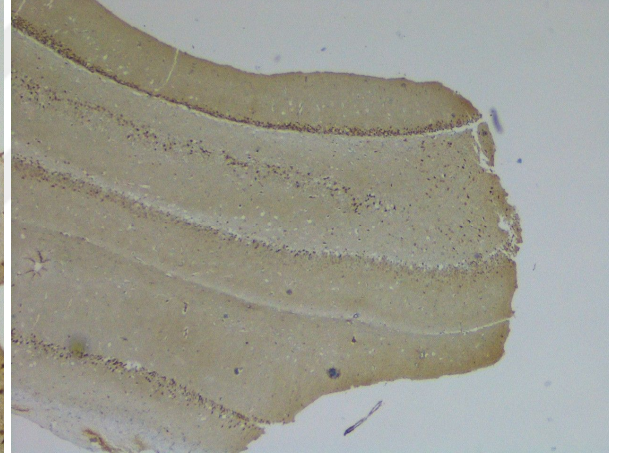
Egzersiziz Grubu



Uyku Kısıtlama Grubu

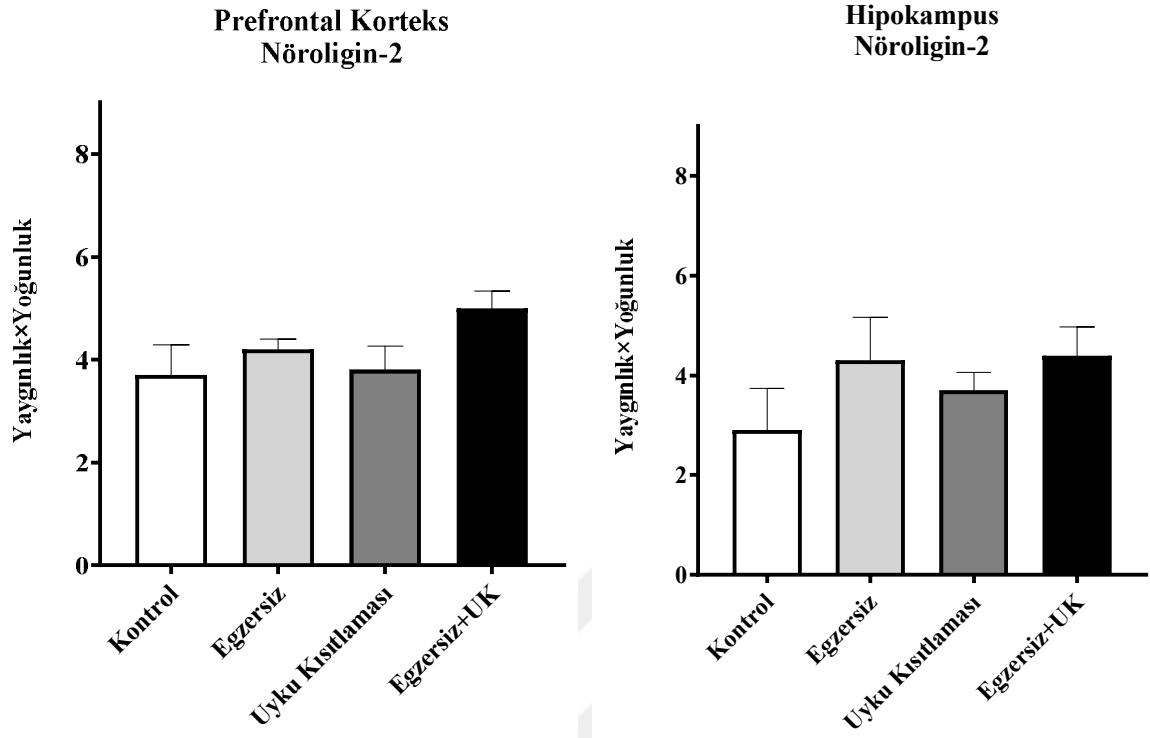


Egzersiziz+Uyku Kısıtlama Grubu



Şekil 4.26. Hipokampus nöroligin-2 immünohistokimyasal boyama görüntüsü (Sırasıyla IHK x10; x10; x10; x4).

Beyin dokusu nöroligin-2 değerlendirmesi için (boyanma yaygınlığı $\times$ boyanma yoğunluğu) skorları hesaplandı ve Şekil 4.27’da gösterildi. Bu skorlar dört grup için de benzerdi. Nöroligin-2 boyanma yaygınlık $\times$ yoğunluk skorlarının gruplar arası karşılaştırmasında PFC dokusu ve hipokampus dokusu için anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 4.27. Beyin dokusu nöroligin-2 seviyeleri
Kruskal Wallis Testi, Ortalama±Standart Sapma.

5. TARTIŞMA

Adolesan dönemdeki yetersiz uykunun erişkin dönemde anksiyete benzeri davranışlara neden olup olmadığını araştırmak için planladığımız bu deneysel çalışmada sıçanlarda adolesan dönem kronik uyku kısıtlamasının anksiyete benzeri davranışları artırmadığını saptadık. Benzer şekilde erişkin dönemde anksiyete benzeri davranışlarda artış yoktu. Adolesan dönemde uygulanan aerobik egzersiz anksiyete benzeri davranışları azalttı ve korkusuz bir şekilde hareket etmeyi sağladı. Bu etki egzersizin devam etmediği erişkin dönemin başlarına kadar kısmen devam etti ve daha sonra ortadan kalktı. Elde ettiğimiz bulgular ışığında erişkin dönemde gözlenen anksiyete benzeri davranışların ortaya çıkmasında adolesan dönemde maruz kalınan uyku kısıtlamasının katkıda bulunmadığını, aerobik egzersizin anksiyolitik etkisinin olabileceğini ve bu etkinin bir süre daha kısmen devam edebileceğini düşündük.

Adolesan dönem büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu bir dönemdir. Bu dönemde ortaya çıkan bazı durumlar büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilirken bazı müdahaleler de olumlu yönde etkileyebilir. Uyku yoksunluğu ya da kısıtlaması uygulanan adolesan sıçanlarda kilo alımında azalma (210) yetişkinlere benzer şekilde (211) gösterilmiştir. Adolesan dönemde 21 gün boyunca her gün 18 saat REM uyku kısıtlamasına tabi tutulan genç sıçanlarda kilo alımının kontrol sıçanlarına kıyasla azaldığı gösterilmiştir (197). Çalışmamızda da ağırlık değerleri başlangıçta gruplar arasında benzerken uyku kısıtlamasının uygulandığı 4 hafta ve kısıtlama sonrası 1 hafta boyunca vücut ağırlığı E grubunda en yüksek değerleri aldı ve uykunun kısıtlandığı gruplardan anlamlı olarak yüksekti. Bu sonuçlar bize adolesan dönemde yapılan egzersizin kilo alımını artırırken uyku kısıtlamasının azalttığını ve uyku kısıtlaması ile birlikte yapılan egzersizin kilo alımını artırma noktasında yetersiz kaldığını göstermektedir. Uyku kısıtlaması gruplarında kontrollerle karşılaştırıldığında sırasıyla 7, 14 ve 21 gün sonra vücut ağırlığı artışında yaklaşık %64, %34 ve %35 oranında bir azalma olduğunu gösterilmiştir. Kısa sürede daha çarpıcı sonuçların ortaya çıktığı ancak zaman uzadıkça adaptif mekanizmalar aracılığıyla kilo alımındaki azalmanın belirli seviyede kaldığı söylenebilir (212). Çalışmamızda uyku kısıtlamasının uygulandığı 4 hafta boyunca olan ve kısıtlamadan sonra 1 hafta daha devam eden kilo alımındaki değişiklikler diğer haftalarda devam etmemiştir ve gruplar benzer sonuçlar sergilemiştir. Bu sonuçlar bize adolesan dönemde uygulanan uyku kısıtlaması ve egzersizin kilo alımını etkileyebildiğini ancak müdahaleler sonlandırıldıktan kısa bir süre sonra bu farkın tamamen ortadan kalktığını, kalıcı bir etki ortaya çıkmadığını gösterebilir.

Literatürde yetişkin erkek sıçanlara 8 günlük uyku kısıtlaması uygulandığında, kilo alımındaki azalmanın doğrudan artan enerji harcamasıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Enerji homeostazisi, merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenen enerji kazanımı ve harcaması arasındaki dengeye bağlıdır ve karmaşık bir nörotransmitter, nöropeptit ve hormon seti tarafından düzenlenir. Uykusu kısıtlanan hayvanlar, toplam enerji alımında hiçbir değişiklik olmaksızın, daha yüksek enerji harcaması nedeniyle negatif enerji dengesi göstererek kilo alımında azalmaya neden olabilir. Çalışmamızda haftalık olarak ölçtüğümüz yem tüketimi neredeyse tüm zamanlarda uyku kısıtlama grubunda biraz fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlılık oluşmadı. Literatürde belirtildiği gibi gıda miktarı önemli şekilde değişmemesine rağmen kilo alımının azalması artan enerji ihtiyacına bağlı olabilir.

Çeşitli koşul, tür ve sürelerde uyku kaybının anksiyeteyi artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Meta-analiz verileri de uyku kaybının anksiyeteyi artıran etkisine güçlü bir şekilde vurgu yapmıştır. Sağlıklı bireylerde uyku yoksunluğu durumunda katılımcıların %80'inin anksiyete düzeylerinde artış bildirdiği bir çalışmanın sonuçları da uyku kaybının sağlıklı bireylerde anksiyete artışına neden olduğu bilgisini doğrulamaktadır (153). Tam uyku yoksunluğunda uykusuz kalınan süreden bağımsız olarak anksiyete ortaya çıkmaktadır, daha uzun uyku yoksunluklarının anksiyetede belirgin bir artışa sebep olabileceği düşünülmektedir. Tam uyku yoksunluğu modellerinde uykusuzluğun şiddeti daha yüksektir ve uykusuz kalınan süre arttıkça anksiyete davranışının arttığı görülmektedir. Güncel bir meta-analiz anksiyete benzeri davranışları artırmada tam uyku yoksunluğunun etkinliğini doğrularken uyku kısıtlaması verilerinin şüpheli olduğunu vurgulamaktadır (152). İki ay boyunca uyku kısıtlaması uygulanan hayvanlarda anksiyete davranışı artmıştır (213). Uyku kısıtlamasının etkilerine karşı adolesanlar daha fazla risk altındadır. Adolesanların okul geceleri sadece birkaç kez uykusunun kısaltılmasından sonra bile ruh halinin kötüleştiği ve olumsuz duyguları düzenleme yeteneklerinin azaldığı gösterilmiştir. Beş gece boyunca gecede 2,5 saat daha az uyuyan adolesanların anksiyete puanları yükselmiştir (214). Hayvan çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir ve adolesan dönem uyku kısıtlaması anksiyete benzeri davranışları ortaya çıkarmıştır (197). Bu bulguların aksine kronik uyku kısıtlamasının anksiyeteye sebep olmadığı yönünde birçok çalışma bildirilmiştir. Uyku kısıtlaması 11 hafta boyunca karanlık dönemde günde 12 saat uygulandığında anksiyeteye ilişkili davranışı değiştirmemiştir (215). Bir başka çalışmada ise 20 gün boyunca günlük 20 saat uykusu kısıtlanan sıçanlarda anksiyete oluşmamıştır (216).

Uyku ve anksiyete ilişkisi biraz karmaşık olabilir. Çünkü anksiyetenin kendisi de bireyde uyku bozukluğuna veya uyku kaybına neden olabilir. Dolayısıyla hangisinin neden hangisinin sonuç olduğuna karar vermek güç olabilir. Bu çalışmada uyku kısıtlamasını anksiyete nedeni olarak çalıştık. Olağan uyku süresinin yarısını ortadan kaldırarak 4 hafta süreyle haftanın 4 günü sadece 4 saat uykuya izin verdiğimiz ve diğer zamanlarda uyku uyuyabilen hayvanlarda anksiyete davranışının artmadığını gözlemledik. Bu durum uyku kısıtlamasının doz olarak önceki çalışmalara göre daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Anksiyete davranışının ortaya çıkmasında uykusuzluğun türü ve süresi önemli olabilir. Günümüzde uzun ve kesintisiz uyku yoksunluklarından ziyade yeterli uykuyu alamamak gibi bir sorun daha yaygın olarak görülmektedir. İş ya da okul sebebiyle bir çok kişi hafta içi günlerde önerilen sürelerden daha az uyurken hafta sonları daha fazla uyuyarak eksik olan uykularını telafi etme çabasıdadır. Uyku kısıtlama süresini seçerken bu durumu göz önüne alarak günlük hayatta yaşadığımız durumu simüle etmek istedik. Seçtiğimiz süre literatürde uygulananlardan farklıdır. Literatürde yer alan hayvan çalışmalarında uyku kısıtlaması 5, 7, 21, 28, 60 gün gibi farklı uzunluklarda ve haftanın her günü kısıtlama olacak şekilde uygulanmıştır (197, 213, 217, 218). Literatürle karşılaştırıldığında uyku kısıtlama protokolümüzün daha hafif olduğu, hayvanların uykusuz kaldıkları süreyi telafi edebilmeleri için daha uzun süreleri olduğu söylenebilir.

Anksiyete benzeri davranışı ölçmek amacıyla kullandığımız yükseltilmiş artı labirent ve delikli levha testlerini üç farklı zaman noktasında uyguladık. İlk test uyku kısıtlaması protokolü bittikten hemen sonra (adolesan dönem), ikincisi sekizinci haftada (erişkin dönemin başı) ve sonuncusu 12. haftada (erişkin) tamamlandı. Yaptığımız ilk test bataryasında egzersiz grubunda anksiyete benzeri davranışlar azaldı, ikinci testte bu etki kısmen devam etti ve üçüncü testte ortadan kayboldu. Hayvanlarda anksiyete benzeri davranışlar arttığı zaman yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollara giriş sıklığı ve süresi azalmaktadır, delikli levha testinde ise araştırmacı hareketler, deliklere başını daldırma sayısı düşmektedir. Bu değerlendirmelerin tümü EthoVision yazılımı ile yapıldığı için grupların standart değerlendirilmeleri sağlanmış oldu.

Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollara giriş sayısı uyku kısıtlama grubunda düşüken egzersiz grubunda daha yüksekti. Bu davranış egzersiz grubunda anksiyetenin düşük olduğunu yani keşfetme davranışını göstermektedir. Erişkinlik başında ve ileri dönemde yapılan testlerde açık kollara girişler egzersiz yapan grupta diğerlerinden daha yüksek seyretti. Erişkinlik döneminin başlarında yapılan ölçümde hala anlamlılık devam ederken daha sonra bu

fark ortadan kalktı. Açık kollara girişler uyku kısıtlaması ile egzersizin birlikte yapıldığı gruplarda sadece egzersiz yapan gruptan daha az ancak uyku kısıtlaması yapılan gruptan daha çok olmuştur. Bu sonuçlar bize yüzme egzersizinin uyku ve uyku kısıtlama durumundan bağımsız şekilde anksiyete davranışını azalttığını düşündürmektedir. Ayrıca egzersize uyku kısıtlaması eşlik ettiğinde egzersizin anksiyolitik etkilerinin biraz bastırıldığı görüldü.

Anksiyete benzeri davranışları ortadan kaldırmada egzersiz girişimlerinin etkili olduğu hem insan hem de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan kapsamlı çalışmalar düzenli egzersiz ile anksiyete bozukluğu riskinin azaldığını göstermiştir. Örneğin, 19.288 gönüllüde gerçekleştirilen bir çalışmada haftada en az 240 dakika egzersiz yapan bireylerde sedanterlere göre anksiyetenin daha az bildirildiği görülmüştür (191). Sağlıklı kişilerde bir defa yapılan egzersizin durumluk kaygıyı azaltabileceği gösterilmiştir (219). Egzersizin klinik çalışmalara anksiyete üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (220) ve düzenli egzersiz yapan kişilerin anksiyete bozukluğu riski daha düşüktür (221). Bu alanda yapılan bir meta-analizde kanıt düzeyi güçlü olan çalışmalardan gelmemekle birlikte egzersizin anksiyete için kolay erişilebilir, uygun, düşük maliyetli bir tedavi seçeneği olabileceği önerilmiştir (222). Benzer bulgular hayvan çalışmalarında da elde edilmiştir. C57BL/6J farelerde kronik REM uyku deprivasyonu ile indüklenen anksiyete benzeri davranışlar koşu bandı egzersizleri ile azaltılabilmektedir (213). Benzer şekilde GFAP-TK türü farelerde de beş hafta süreli koşu egzersizi ile anksiyete düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (223). Birçok egzersiz türü içinden yüzme egzersizini seçmemizin nedeni özel ekipman gerektirmemesi, uygun maliyeti ve herkesin rahatlıkla yapabileceği bir egzersiz olmasıdır. Çalışmamızda 4 hafta yüzme egzersizi, kontrol grubuna kıyasla anksiyete benzeri davranışları önemli ölçüde azalttı. Diğer yandan uyku kısıtlama koşullarında egzersiz girişimi ile benzer sonuçlar elde edemedik. Uykusu kısıtlanan gruplarda egzersizin toparlayıcı etkisi olmadı. Bunun nedeni kullandığımız uyku kısıtlama modelinde sıçanların uykuya daldığında suya düşmesi olabilir. Bu hayvanlar, suya girme ya da düşme ile uyku kaybını eşleştirmiş ise, yüzme egzersizi için suya konulduklarında uykusuzluk kaygıları tetiklenmiş olabilir. Bu etkiyi ayırt edebilmek ancak ileri çalışmalarda birkaç farklı tipte egzersizi (yüzme ve koşu) veya uyku kısıtlaması protokolünü (modifiye çoklu platform, dönen tambur) birlikte uygulamakla mümkün olabilir. Bu bulgular topluca değerlendirildiğinde egzersiz, anksiyete benzeri davranışların azaltılmasında önemli bir yardımcı girişim olarak düşünülebilir. Güncel bir çalışma farelerde 2 ay uyku kısıtlamasına bağlı anksiyete benzeri davranışlarda 4 haftalık koşu bandı egzersizinin iyileştirici etkisi

olduğunu kanıtlanmıştır (213). Çalışmamızda yüzme egzersizinin anksiyolitik etkisini bulduk. Bu bulgu önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde anksiyete önleyici ya da azaltıcı etki için egzersiz düşünüldüğünde kullanılacak program ve modelin önemli olduğunu düşündürmektedir. Egzersiz ile uyku uzunluğu arasında bir korelasyon olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bir meta-analiz, egzersiz ile uyku uzunluğu arasında pozitif yönde bir ilişki göstermiştir. Karıştırıcı faktörler kontrol altına alındıktan sonra bile pozitif korelasyon devam etmektedir. Sonuç olarak fiziksel aktiviteyi teşvik etmenin adolesanlar arasında uyku miktarını artırabileceği gösterilmektedir (224). Bütün hepsi birlikte değerlendirildiğinde adolesan grubun egzersiz yapması uyku bozukluklarını da engellemek için faydalı olabilir.

Gerek uyku kısıtlaması gerekse egzersiz HPA aksını aktive ederek stres oluşturmaları mümkündür. Çalışmamızda gruplar arası gözlemlediğimiz davranış testi farklılıklarının stres faktöründen etkilenip etkilenmediğini belirlemek amacıyla ACTH ve kortikosteron ölçümleri de yaptık. Bu ölçümlerde genel olarak uyku uyuyan gruplarla uykusu kısıtlanan gruplar arasında anlamlı fark elde edemediğimiz için gruplar arası anksiyete benzeri davranış göstergeleri üzerine stresin etkili bir faktör olmadığını düşündük. Çeşitli deneysel uykusuzluk çalışmalarında incelenen HPA eksen bulguları arasında tutarlılık bulunmamaktadır. Örneğin uyku yoksunluğu ile HPA eksen aktivasyonu ve kortikosteron artışı bildiren çalışmaların yanı sıra (217), (225), değişiklik saptamayan (217) ya da tam tersi azalma bildiren çalışmalar da mevcuttur (226). Bu farklılıkların nedeni uyku deprivasyonu protokollerinin farklı oranlarda stres faktörü içermesi olabilir. Gerçekten de platform modelinde kullanılan platform sayısı ve büyüklüğüne bağlı olarak kortikosteron düzeylerinin farklı derecelerde etkilendiği gösterilmiştir (227). Deneysel çalışmalar dışında klinik çalışmalarda da farklı uykusuzluk protokollerinin kortizol düzeylerine etkisi benzer yönde bulunmamıştır. Uyku kısıtlaması ile kortizol artışı bildiren çalışmalarla birlikte değişiklik saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (144, 228). Modelimizde adrenal bez nispi ağırlıklarının gruplar arasında benzer olması da stres faktörünün etkili olmadığı yönündeki düşüncemizi desteklemektedir.

Uyku kısıtlaması ve anksiyete benzeri davranışlar arasındaki ilişkiyi anlama çabası içerisinde PFC ve hipokampusta nörotransmitter (serotonin, adrenalin, noradrenalin, L-DOPA, DOPAC) düzeylerini de ölçtük. Bu ölçümler hayvanların sakrifikasyonunu gerektirdiği için tümü deney sonunda yani 12. haftada diğer bir deyişle uyku kısıtlama protokolü tamamlandıktan 8 hafta sonra erişkin döneme geldiklerinde gerçekleşti. Ölçüm döneminde tüm gruplar kafeslerinde normal uyku ve hareket düzenini sürdürmekteydi. Ölçümünü yaptığımız

nörotransmitterler bakımından gruplar arasında fark bulunmaması adolesan dönemde uyguladığımız uyku kısıtlaması ve egzersiz programının erişkinliğe kadar devam eden değişikliklere neden olmadığını göstermektedir. Bu bulgu adolesan dönemde saptadığımız anksiyolitik etkinin erişkinlikte devam etmemesi ile örtüşmektedir. Nörotransmitter ölçümleri arasında ilginç bir bulgu dopamin öncülü L-DOPA ve dopamin metaboliti DOPAC seviyelerinin egzersiz grubunun hipokampusunda kontrol grubuna göre azalmasıydı.

Egzersiz ve uyku kısıtlamasının ayrı ayrı hipokampusta değişikliklere neden olabileceği bildirilmektedir. Deneysel bir çalışmada erişkin hayvanlarda 2 ay uyku kısıtlaması hipokampusta noradrenalin ve dopamini artırırken serotonin ve GABA'yı azalttığı görülmüştür. Tüm bu davranışsal, nörokimyasal ve nörobiyolojik değişikliklerin 4 haftalık koşu bandı egzersiziyle iyileştirilebileceği görülmektedir. Bu bulgular egzersizin sağlık üzerindeki yararlı etkilerini doğrulamakta ve uyku bozukluğu olan hastalarda zihinsel ve bilişsel sorunlara karşı egzersizin alternatif bir tedavi olarak gelecekte uygulanması için daha fazla deneysel kanıt sağlamaktadır (213). Otuz gün boyunca günde 20 saat uyku kısıtlaması adolesan erkek sıçanlarda hipokampal nörojenezi azaltarak atrofiye neden olur (217). Koşu gibi aerobik egzersizler, yetişkin hipokampal nörojenezi artırır ve öğrenme gibi beyin yapısı veya işlevleri üzerinde olumlu etkilere sahiptir (229). Çalışmamızda haftanın 4 günü uyku süresinin yarıya düşürülmesi şeklinde bir uyku kısıtlaması bile hipokampus nispi ağırlığını ciddi oranda azaltmıştır. Bu bulgu adolesan dönemde maruz kalınan uyku kayıplarının uzun dönemde yeni bilgilerin öğrenilmesinde güçlük oluşturarak akademik başarıyı düşürebileceğini düşündürmektedir. Uyku kısıtlamasına rağmen egzersiz yapan grupta bu etkinin biraz da olsa engellenebildiği görülmektedir. Bu bulgu çocukların erken dönemde egzersize başlatılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anksiyete benzeri davranışlarla ilişkili olabilecek bir diğer nörotransmitter GABA'dır. GABA_A reseptörlerinin moleküler, yapısal ve işlevsel varlığının sürdürülmesi çeşitli postsinaptik nöronal faktörler tarafından koordine edilir. Bu temel nöronal bileşenler özellikle nöroligin-2 ve nöroligin-4 gibi nöroligin ailesi adezyon proteinlerini, iskele proteini gefirini ve adaptör proteini kollobistin'i içerir (230). Çalışmamızda anksiyete benzeri davranışların ortaya çıkışı ile ilişkili olabileceği düşüncesiyle PFC ve hipokampal nöroligin-2 immünohistokimyası ve doku kollobistin düzeylerini çalıştık. Nöroligin-2 değerlendirmesinde gruplar arasında herhangi bir fark saptamadık. Ancak kollobistin PFC'de uyku kısıtlamasına bağlı olarak azalma gösterdi ve bu etki egzersiz müdahalesiyle düzeltilemedi. Kollobistin GABA_Aerjik sinapsların

hem yapımında hem de sürdürülmesinde önemli rol oynadığı için (178) saptadığımız bu bulgu adolesan dönemi uyku kaybı ile erişkin dönem anksiyete bozukluğu arasında bir bağlantı hattı oluşturabilir. Güncel bir meta-analiz önceden uyku bozukluğu olanların anksiyete bozukluğu geliştirme olasılığının yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Önceden uyku bozukluğu özellikle REM uyku bozukluğu olanlarda travma sonrası stres bozukluğu riskinin arttığı gösterilmiştir (231).

PFC ve hipokampus dokularında H&E boyama yöntemi ile nöronal hasar değerlendirmesi yaptık. Hipoksik değişiklikler bakımından herhangi bir fark saptamadık ancak nöronal dağılım uyku kısıtlama grubunda düzensizleşmişti ve uyku kısıtlaması ile birlikte yapılan egzersizin bu etkiyi ortadan kaldırmak için yararı olmadı.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıklarından söz etmek mümkün. Birincisi sadece erkek cinsiyet üzerinde çalışmayı gerçekleştirmemiz olabilir. Davranışsal ve farmasötik testler için çeşitli hayvan modelleri birçok farklı araştırma alanında kullanılmaktadır ancak çoğunlukla erkek cinsiyet üzerinde araştırmalar yürütülmektedir. Dişiler çalışmaya dahil edildiğinde, sıklıkla cinsiyet ve/veya östrus döngüsünün anksiyete benzeri davranışlar üzerindeki etkileriyle ilgili tutarsız sonuçlar literatürde mevcuttur (232, 233) Anksiyete bozukluklarında duygusal hafıza konsolidasyonunun cinsiyetle ilgili farklılıkları olabileceği gösterilmiştir (234). Bu faktörleri göz önüne alarak sonuçların tutarlılığını sağlamak amacıyla çalışma grubumuzu birçok çalışmada olduğu gibi sadece erkek cinsiyetten seçtik (197, 217). Daha sonra yapılacak çalışmalarda dişiler de çalışmaya dahil edilerek cinsiyet karşılaştırması veya östrus döngüsünün kendi içinde karşılaştırması sağlanarak literatür genişletilebilir.

İkincisi bu çalışmada yüzme egzersizini kullandık. Yüzme egzersizin erişkinlik başlarında etkisi kısmen devam ederken kronik dönemde anksiyete benzeri davranış üzerine katkı sağlamamış gibi görünmesi bütün egzersiz modalitelerini kapsamaz. İleriki çalışmalarda direnç egzersizi, koşu bandı egzersizi gibi çeşitli egzersiz modelitelerinin de bu düzenekte çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Üçüncüsü çalışmamızda nöroanatomik substratlar olarak sadece PFC ve hipokampusu inceledik. Ancak anksiyeteye ilişkili diğer beyin bölgeleri hipotalamus, anterior singulat girus, amigdala ve insula değerlendirilebilirdi. İleriki çalışmalar bu alanları kapsayacak şekilde geniş çaplı planlanabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada, 4 hafta haftanın 4 günü uyku kısıtlamasının hem adolesan hem erişkin dönem anksiyete benzeri davranışa katkısı olmadığını tespit ettik. Olası bir anksiyete artışını önlemek için uyguladığımız yüzme egzersizinin adolesan dönemde uyku durumundan bağımsız olarak anksiyete benzeri davranışı azalttığını saptadık. Egzersizin bu etkisi erişkin dönemin başlarında azalarak devam ederken ilerleyen süreçte ortadan kalktı. Stres hormonlarının bu sürecin tamamında önemli ölçüde artmadığını ve adrenal bezlerin ağırlığının gruplar arasında benzer olduğunu tespit ettik. Yine erişkin dönemde PFC ve hipokampusta monoaminlerin önemli miktarda değişikliğe uğramadığını bulduk. GABAerjik sistemin aktivitesini gösteren nörologin-2 immünohistokimya değerlendirmesinin benzer olduğunu buna karşın PFC doku kolibistin düzeylerinin uyku kısıtlama grubunda azaldığını bulduk. Uyku kısıtlaması yapılan grupta hipokampus nispi ağırlığının egzersiz ve kontrol gruplarına göre belirgin derecede azaldığı, uyku kısıtlamasına egzersiz eklendiğinde bu kaybın kısmen engellenebildiği görüldü.

KAYNAKLAR

1. Reynolds AC, Banks S. Total sleep deprivation, chronic sleep restriction and sleep disruption. *Prog Brain Res.* 2010;185:91-103. doi:10.1016/b978-0-444-53702-7.00006-3.
2. (CDC) CfDCaP. Effect of short sleep duration on daily activities--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*2011. p. 239-42.
3. Chaput JP, Janssen I. Sleep duration estimates of Canadian children and adolescents. *J Sleep Res.* 2016;25:541-8. doi:10.1111/jsr.12410.
4. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol.* 2005;25:117-29. doi:10.1055/s-2005-867080.
5. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;77:59-69. doi:10.1016/j.pcad.2023.02.005.
6. Öztürk L, All A. Yanıtını arayan eski bir soru: Niçin uyuruz? *Journal of Istanbul Faculty of Medicine.* 2011;70:114-21.
7. NIH. Sleep-wakefulness [Web Page]. National Institute of Mental Health [Cited Date: 12.07.2024]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/sleep-wakefulness>.
8. Kayser KC, Puig VA, Estep JR. Predicting and mitigating fatigue effects due to sleep deprivation: A review. *Front Neurosci.* 2022;16:930280. doi:10.3389/fnins.2022.930280.
9. McCoy JG, Strecker RE. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96:564-82. doi:10.1016/j.nlm.2011.07.004.
10. Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, Ayas NT, Strohl KP, Gozal D, et al. An official american thoracic society statement: the importance of healthy sleep. recommendations and future priorities. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1450-8. doi:10.1164/rccm.201504-0767ST.
11. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143-72. doi:10.1146/annurev-psych-010213-115205.
12. Basner M, Dinges DF. Sleep duration in the United States 2003-2016: first signs of success in the fight against sleep deficiency? *Sleep.* 2018;41. doi:10.1093/sleep/zsy012.
13. Sleep Foundation. Sleep dictionary [Web Page]. Sleep Foundation [Cited Date: 16.07.2024]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/how-sleep-works/sleep-dictionary>
14. Grandner MA. The Cost of Sleep Lost: Implications for health, performance, and the bottom line. *am j health promot.* 2018;32:1629-34. doi:10.1177/0890117118790621a.
15. Groeger JA, Lo JC, Santhi N, Lazar AS, Dijk DJ. Contrasting effects of sleep restriction, total sleep deprivation, and sleep timing on positive and negative affect. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:911994. doi:10.3389/fnbeh.2022.911994.
16. Waters F, Chiu V, Atkinson A, Blom JD. Severe sleep deprivation causes hallucinations and a gradual progression toward psychosis with increasing time awake. *Front Psychiatry.* 2018;9:303. doi:10.3389/fpsy.2018.00303.
17. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:519-28.

18. Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003;26:117-26. doi:10.1093/sleep/26.2.117.
19. Kim Y, Laposky AD, Bergmann BM, Turek FW. Repeated sleep restriction in rats leads to homeostatic and allostatic responses during recovery sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:10697-702. doi:10.1073/pnas.0610351104.
20. Everson CA, Szabo A. Recurrent restriction of sleep and inadequate recuperation induce both adaptive changes and pathological outcomes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297:R1430-40. doi:10.1152/ajpregu.00230.2009.
21. Liu F, Qu B, Wang L, Xu Y, Peng X, Zhang C, et al. Effect of selective sleep deprivation on heart rate variability in post-90s healthy volunteers. *Math Biosci Eng*. 2022;19:13851-60. doi:10.3934/mbe.2022645.
22. Halonen R, Kuula L, Selin M, Suutari A, Antila M, Pesonen AK. REM Sleep preserves affective response to social stress-experimental study. *eNeuro*. 2024;11. doi:10.1523/eneuro.0453-23.2024.
23. Harrington MO, Johnson JM, Croom HE, Pennington K, Durrant SJ. The influence of REM sleep and SWS on emotional memory consolidation in participants reporting depressive symptoms. *Cortex*. 2018;99:281-95. doi:10.1016/j.cortex.2017.12.004.
24. Hutchison IC, Pezzoli S, Tsimpanouli ME, Abdellahi MEA, Pobric G, Hulleman J, et al. Targeted memory reactivation in REM but not SWS selectively reduces arousal responses. *Commun Biol*. 2021;4:404. doi:10.1038/s42003-021-01854-3.
25. Ackermann S, Rasch B. Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:430. doi:10.1007/s11910-013-0430-8.
26. Sgoifo A, Buwalda B, Roos M, Costoli T, Merati G, Meerlo P. Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitary-adrenocortical stress reactivity in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:197-208. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.06.009.
27. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev*. 2008;12:197-210. doi:10.1016/j.smrv.2007.07.007.
28. Brito LC, Queiroga T, Franco RR, Passone CGB, Lopes MC, Shea SA, et al. Cardiac autonomic control during non-REM and REM sleep stages in paediatric patients with Prader-Willi syndrome. *J Sleep Res*. 2021;30:e13165. doi:10.1111/jsr.13165.
29. Machado RB, Hipólido DC, Benedito-Silva AA, Tufik S. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. *Brain Res*. 2004;1004:45-51. doi:10.1016/j.brainres.2004.01.019.
30. McKenna JT, Tartar JL, Ward CP, Thakkar MM, Cordeira JW, McCarley RW, et al. Sleep fragmentation elevates behavioral, electrographic and neurochemical measures of sleepiness. *Neuroscience*. 2007;146:1462-73. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.03.009.
31. Gohari A, Baumann B, Jen R, Ayas N. Sleep deficiency: Epidemiology and effects. *Clin Chest Med*. 2022;43:189-98. doi:10.1016/j.ccm.2022.02.001.
32. Amin F, Sankari A. Sleep insufficiency. Editor: StatPearls. ed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

33. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed 2014; Darien IAAoSM. 2014.
34. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*. 2002;25:18-24. doi:10.1093/sleep/25.1.18.
35. Institute of Medicine Committee on Sleep M, Research. The national academies collection: reports funded by national institutes of health. editor: colten hr, altevogt bm. sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. ed. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2006, National Academy of Sciences.; 2006.
36. Kohyama J. Which is more important for health: sleep quantity or sleep quality? *Children (Basel)*. 2021;8. doi:10.3390/children8070542.
37. CDC. About sleep [Web Page]. Center for Disease Control and Prevention [Cited Date: 14.07.2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/sleep/about/index.html>.
38. Effect of short sleep duration on daily activities--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:239-42.
39. Luckhaupt SE, Tak S, Calvert GM. The prevalence of short sleep duration by industry and occupation in the National Health Interview Survey. *Sleep*. 2010;33:149-59. doi:10.1093/sleep/33.2.149.
40. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: A joint consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015;38:843-4. doi:10.5665/sleep.4716.
41. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e367-e86. doi:10.1161/cir.0000000000000444.
42. Ai S, Zhang J, Zhao G, Wang N, Li G, So HC, et al. Causal associations of short and long sleep durations with 12 cardiovascular diseases: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses in UK Biobank. *Eur Heart J*. 2021;42:3349-57. doi:10.1093/eurheartj/ehab170.
43. Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev*. 2018;39:25-36. doi:10.1016/j.smr.2017.06.011.
44. Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Trends in self-reported sleep duration among US adults from 1985 to 2012. *Sleep*. 2015;38:829-32. doi:10.5665/sleep.4684.
45. Hafner M, Stepanek M, Taylor J, Troxel WM, van Stolk C. Why sleep matters-the economic costs of insufficient sleep: a cross-country comparative analysis. *Rand Health Q*. 2017;6:11.
46. Babak Mohit RC, and Emerson M. Wickwire. Health economics of sleep disorders, 7.th section. ed.: 2022.
47. Streatfeild J, Smith J, Mansfield D, Pezzullo L, Hillman D. The social and economic cost of sleep disorders. *Sleep*. 2021;44. doi:10.1093/sleep/zsab132.

48. Huyett P, Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for sleep disorders in the United States. *J Clin Sleep Med*. 2021;17:1981-6. doi:10.5664/jcsm.9392.
49. TÜİK. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri 2021 [Web Page]. TÜİK [Cited Date: 12.07.2024]. Available from: <https://datatuikgovtr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2021-45715#:~:text=%C3%96l%C3%BCmler%20nedenlerine%20g%C3%B6re%20incelendi%C4%B1Finde%2C%202021,ile%20solumum%20sistemi%20hastal%C4%B1klar%C4%B1%20izledi2023>.
50. PMID: MMMWRP, 28426640. Announcement: sleep awareness week. Center for Disease Control and Prevention (CDC). April 23–29, 2017.
51. Hillman D, Mitchell S, Streatfeild J, Burns C, Bruck D, Pezzullo L. The economic cost of inadequate sleep. *Sleep*. 2018;41. doi:10.1093/sleep/zsy083.
52. Rechtschaffen A, Gilliland MA, Bergmann BM, Winter JB. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*. 1983;221:182-4. doi:10.1126/science.6857280.
53. Philip P, Sagaspe P, Prague M, Tassi P, Capelli A, Bioulac B, et al. Acute versus chronic partial sleep deprivation in middle-aged people: differential effect on performance and sleepiness. *Sleep*. 2012;35:997-1002. doi:10.5665/sleep.1968.
54. Mao T, Dinges D, Deng Y, Zhao K, Yang Z, Lei H, et al. Impaired vigilant attention partly accounts for inhibition control deficits after total sleep deprivation and partial sleep restriction. *Nat Sci Sleep*. 2021;13:1545-60. doi:10.2147/nss.S314769.
55. Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:586-604. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.07.010.
56. Balkin TJ, Bliese PD, Belenky G, Sing H, Thorne DR, Thomas M, et al. Comparative utility of instruments for monitoring sleepiness-related performance decrements in the operational environment. *J Sleep Res*. 2004;13:219-27. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00407.x.
57. McHill AW, Hull JT, Cohen DA, Wang W, Czeisler CA, Klerman EB. Chronic sleep restriction greatly magnifies performance decrements immediately after awakening. *Sleep*. 2019;42. doi:10.1093/sleep/zsz032.
58. Nuckols TK, Bhattacharya J, Wolman DM, Ulmer C, Escarce JJ. Cost implications of reduced work hours and workloads for resident physicians. *N Engl J Med*. 2009;360:2202-15. doi:10.1056/NEJMs0810251.
59. Özer C, Etcibaşı Ş, Öztürk L. Daytime sleepiness and sleep habits as risk factors of traffic accidents in a group of Turkish public transport drivers. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7:268.
60. Maric A, Montvai E, Werth E, Storz M, Leemann J, Weissengruber S, et al. Insufficient sleep: Enhanced risk-seeking relates to low local sleep intensity. *Ann Neurol*. 2017;82:409-18. doi:10.1002/ana.25023.
61. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, van Hees VT, Paquet C, Sommerlad A, et al. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat Commun*. 2021;12:2289. doi:10.1038/s41467-021-22354-2.

62. Yang Q, Li S, Yang Y, Lin X, Yang M, Tian C, et al. Prolonged sleep duration as a predictor of cognitive decline: a meta-analysis encompassing 49 cohort studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024;105817. doi:10.1016/j.neubiorev.2024.105817.
63. Maloney A, Kanaley JA. Short sleep duration disrupts glucose metabolism: can exercise turn back the clock? *Exerc Sport Sci Rev*. 2024;52:77-86. doi:10.1249/jes.0000000000000339.
64. Svensson T, Svensson AK, Kitlinski M, Engström G, Nilsson J, Orho-Melanders M, et al. Very short sleep duration reveals a proteomic fingerprint that is selectively associated with incident diabetes mellitus but not with incident coronary heart disease: a cohort study. *BMC Med*. 2024;22:173. doi:10.1186/s12916-024-03392-1.
65. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala N-B, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008;31:619-26. doi:10.1093/sleep/31.5.619.
66. Zimberg IZ, Dâmaso A, Del Re M, Carneiro AM, de Sá Souza H, de Lira FS, et al. Short sleep duration and obesity: mechanisms and future perspectives. *Cell Biochem Funct*. 2012;30:524-9. doi:10.1002/cbf.2832.
67. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*. 2005;28:1289-96. doi:10.1093/sleep/28.10.1289.
68. Kohatsu ND, Tsai R, Young T, Vangilder R, Burmeister LF, Stromquist AM, et al. Sleep duration and body mass index in a rural population. *Arch Intern Med*. 2006;166:1701-5. doi:10.1001/archinte.166.16.1701.
69. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep*. 2004;27:661-6. doi:10.1093/sleep/27.4.661.
70. Theorell-Haglöw J, Lindberg E. Sleep duration and obesity in adults: what are the connections? *Curr Obes Rep*. 2016;5:333-43. doi:10.1007/s13679-016-0225-8.
71. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:5695-700. doi:10.1073/pnas.1216951110.
72. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1:e62. doi:10.1371/journal.pmed.0010062.
73. Zhang S, Li L, Huang Y, Chen K. Meta-analysis of prospective cohort studies about sleep duration and risk of weight gain and obesity in adults. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015;36:519-25.
74. Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2012;35:1012-8. doi:10.1038/hr.2012.91.
75. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006;47:833-9. doi:10.1161/01.HYP.0000217362.34748.e0.

76. Xi B, He D, Zhang M, Xue J, Zhou D. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2014;18:293-7. doi:10.1016/j.smrv.2013.06.001.
77. Vogtmann E, Levitan EB, Hale L, Shikany JM, Shah NA, Endeshaw Y, et al. Association between sleep and breast cancer incidence among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Sleep.* 2013;36:1437-44. doi:10.5665/sleep.3032.
78. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer.* 2008;99:1502-5. doi:10.1038/sj.bjc.6604684.
79. Lu Y, Tian N, Yin J, Shi Y, Huang Z. Association between sleep duration and cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8:e74723. doi:10.1371/journal.pone.0074723.
80. van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P, Lindholm H, Luukkonen R, Sallinen M, et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One.* 2009;4:e4589. doi:10.1371/journal.pone.0004589.
81. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:678-83. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.050.
82. Pejovic S, Basta M, Vgontzas AN, Kritikou I, Shaffer ML, Tsaoussoglou M, et al. Effects of recovery sleep after one work week of mild sleep restriction on interleukin-6 and cortisol secretion and daytime sleepiness and performance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305:E890-6. doi:10.1152/ajpendo.00301.2013.
83. Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA, Buysse DJ, Bazzano LA, Gottlieb DJ, et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2018;41. doi:10.1093/sleep/zsy047.
84. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6. doi:10.1161/jaha.117.005947.
85. Jackson CL, Redline S, Emmons KM. Sleep as a potential fundamental contributor to disparities in cardiovascular health. *Annu Rev Public Health.* 2015;36:417-40. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122838.
86. Zhai L, Zhang H, Zhang D. Sleep duration and depression among adults: A meta-analysis of prospective studies. *Depress Anxiety.* 2015;32:664-70. doi:10.1002/da.22386.
87. Talbot LS, McGlinchey EL, Kaplan KA, Dahl RE, Harvey AG. Sleep deprivation in adolescents and adults: changes in affect. *Emotion.* 2010;10:831-41. doi:10.1037/a0020138.
88. Ben Simon E, Walker MP. Sleep loss causes social withdrawal and loneliness. *Nat Commun.* 2018;9:3146. doi:10.1038/s41467-018-05377-0.
89. Chellappa SL, Aeschbach D. Sleep and anxiety: From mechanisms to interventions. *Sleep Med Rev.* 2022;61:101583. doi:10.1016/j.smrv.2021.101583.

90. Scott AJ, Webb TL, Martyn-St James M, Rowse G, Weich S. Improving sleep quality leads to better mental health: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2021;60:101556. doi:10.1016/j.smrv.2021.101556.
91. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, Ross DA, Afifi R, Allen NB, et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet.* 2016;387:2423-78. doi:10.1016/s0140-6736(16)00579-1.
92. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2016;12:785-6. doi:10.5664/jcsm.5866.
93. Short MA, Weber N, Reynolds C, Coussens S, Carskadon MA. Estimating adolescent sleep need using dose-response modeling. *Sleep.* 2018;41. doi:10.1093/sleep/zsy011.
94. Fuligni AJ, Bai S, Krull JL, Gonzales NA. Individual differences in optimum sleep for daily mood during adolescence. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2019;48:469-79. doi:10.1080/15374416.2017.1357126.
95. Mercer PW, Merritt SL, Cowell JM. Differences in reported sleep need among adolescents. *Journal of Adolescent Health.* 1998;23:259-63. doi:https://doi.org/10.1016/S1054-139X(98)00037-8.
96. Wheaton AG, Olsen EO, Miller GF, Croft JB. Sleep Duration and injury-related risk behaviors among high school students--United States, 2007-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:337-41. doi:10.15585/mmwr.mm6513a1.
97. Strauch I, Meier B. Sleep need in adolescents: A longitudinal approach. *Sleep.* 1988;11:378-86. doi:10.1093/sleep/11.4.378.
98. Lewien C, Genuneit J, Meigen C, Kiess W, Poulain T. Sleep-related difficulties in healthy children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2021;21:82. doi:10.1186/s12887-021-02529-y.
99. Saxvig IW, Bjorvatn B, Hysing M, Sivertsen B, Gradisar M, Pallesen S. Sleep in older adolescents. Results from a large cross-sectional, population-based study. *J Sleep Res.* 2021;30:e13263. doi:10.1111/jsr.13263.
100. Alfonsi V, Scarpelli S, D'Atri A, Stella G, De Gennaro L. Later school start time: The impact of sleep on academic performance and health in the adolescent population. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17. doi:10.3390/ijerph17072574.
101. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int.* 2006;23:497-509. doi:10.1080/07420520500545979.
102. Ehrenkranz Jrl, Tamarkin L, Comite F, Johnsonbaugh Re, Bybee De, Loriaux DI, et al. Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1982;55:307-10. doi:10.1210/jcem-55-2-307.
103. Crowley SJ, Acebo C, Carskadon MA. Human puberty: salivary melatonin profiles in constant conditions. *Dev Psychobiol.* 2012;54:468-73. doi:10.1002/dev.20605.
104. Crowley SJ, Cain SW, Burns AC, Acebo C, Carskadon MA. Increased sensitivity of the circadian system to light in early/mid-puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4067-73. doi:10.1210/jc.2015-2775.

105. Jenni OG, Achermann P, Carskadon MA. Homeostatic sleep regulation in adolescents. *Sleep*. 2005;28:1446-54. doi:10.1093/sleep/28.11.1446.
106. Dahl RE, Lewin DS. Pathways to adolescent health sleep regulation and behavior. *J Adolesc Health*. 2002;31:175-84. doi:10.1016/s1054-139x(02)00506-2.
107. Health. ASWGCACoS. School start times for adolescents. *Pediatrics*. 2014;134:642-9. doi:10.1542/peds.2014-1697.
108. Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, Carskadon MA. An update on adolescent sleep: New evidence informing the perfect storm model. *J Adolesc*. 2018;67:55-65. doi:10.1016/j.adolescence.2018.06.001.
109. Watson NF, Martin JL, Wise MS, Carden KA, Kirsch DB, Kristo DA, et al. Delaying middle school and high school start times promotes student health and performance: an american academy of sleep medicine position statement. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:623-5. doi:10.5664/jcsm.6558.
110. Kelley P, Lockley SW, Kelley J, Evans MDR. Is 8:30 a.m. Still too early to start school? a 10:00 a.m. school start time improves health and performance of students aged 13-16. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:588. doi:10.3389/fnhum.2017.00588.
111. Oginska H, Pokorski J. Fatigue and mood correlates of sleep length in three age-social groups: School children, students, and employees. *Chronobiol Int*. 2006;23:1317-28. doi:10.1080/07420520601089349.
112. O'Dea JA, Dibley MJ, Rankin NM. Low sleep and low socioeconomic status predict high body mass index: a 4-year longitudinal study of Australian schoolchildren. *Pediatr Obes*. 2012;7:295-303. doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00054.x.
113. Magee C, Lee JK. Short sleep duration is associated with increased BMI in adolescents over time. *Evid Based Med*. 2014;19:e5. doi:10.1136/eb-2013-101436.
114. Mitchell JA, Rodriguez D, Schmitz KH, Audrain-McGovern J. Sleep duration and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2013;131:e1428-34. doi:10.1542/peds.2012-2368.
115. Azadbakht L, Kelishadi R, Khodarahmi M, Qorbani M, Heshmat R, Motlagh ME, et al. The association of sleep duration and cardiometabolic risk factors in a national sample of children and adolescents: The CASPIAN III Study. *Nutrition*. 2013;29:1133-41. doi:https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.006.
116. Meininger JC, Gallagher MR, Eissa MA, Nguyen TQ, Chan W. Sleep duration and its association with ambulatory blood pressure in a school-based, diverse sample of adolescents. *Am J Hypertens*. 2014;27:948-55. doi:10.1093/ajh/hpt297.
117. Kong AP, Wing Y-K, Choi KC, Li AM, Ko GTC, Ma RC, et al. Associations of sleep duration with obesity and serum lipid profile in children and adolescents. *Sleep Medicine*. 2011;12:659-65. doi:https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.015.
118. Auvinen JP, Tammelin TH, Taimela SP, Zitting PJ, Järvelin MR, Taanila AM, et al. Is insufficient quantity and quality of sleep a risk factor for neck, shoulder and low back pain? A longitudinal study among adolescents. *Eur Spine J*. 2010;19:641-9. doi:10.1007/s00586-009-1215-2.
119. Gustafsson ML, Laaksonen C, Aromaa M, Löyttyniemi E, Salanterä S. The prevalence of neck-shoulder pain, back pain and psychological symptoms in association with daytime

sleepiness - a prospective follow-up study of school children aged 10 to 15. *Scand J Pain*. 2018;18:389-97. doi:10.1515/sjpain-2017-0166.

120. Short MA, Gradisar M, Lack LC, Wright HR, Dohnt H. The sleep patterns and well-being of Australian adolescents. *Journal of Adolescence*. 2013;36:103-10. doi:<https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2012.09.008>.

121. McKnight-Eily LR, Eaton DK, Lowry R, Croft JB, Presley-Cantrell L, Perry GS. Relationships between hours of sleep and health-risk behaviors in US adolescent students. *Preventive Medicine*. 2011;53:271-3. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.06.020>.

122. Lufi D, Tzischinsky O, Hadar S. Delaying school starting time by one hour: some effects on attention levels in adolescents. *J Clin Sleep Med*. 2011;7:137-43.

123. McHill AW, Hull JT, Wang W, Czeisler CA, Klerman EB. Chronic sleep curtailment, even without extended (>16-h) wakefulness, degrades human vigilance performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115:6070-5.

124. Russo PM, Biasi V, Cipolli C, Mallia L, Caponera E. Sleep habits, circadian preference, and school performance in early adolescents. *Sleep Med*. 2017;29:20-2. doi:10.1016/j.sleep.2016.09.019.

125. Fredriksen K, Rhodes J, Reddy R, Way N. Sleepless in Chicago: Tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years. *Child Development*. 2004;75:84-95. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00655.x>.

126. Şahin E, Ozturk L, Oyekcin D, Uludag A. Effects of sleep hygiene education on subjective sleep quality and academic performance. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2016;7.

127. Lee YJ, Cho SJ, Cho IH, Kim SJ. Insufficient sleep and suicidality in adolescents. *Sleep*. 2012;35:455-60. doi:10.5665/sleep.1722.

128. NIH. Sleep Needs, Patterns, and Difficulties of Adolescents: Summary of a Workshop. Consequences of insufficient sleep [Web Page]. National Library of Medicine [Cited Date: 12.08.2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222789/>

129. Dahl RE. The consequences of insufficient sleep for adolescents. *Phi Delta Kappan*. 1999;80:354-9.

130. Shekari Soleimanloo S, White MJ, Garcia-Hansen V, Smith SS. The effects of sleep loss on young drivers' performance: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12:e0184002. doi:10.1371/journal.pone.0184002.

131. Gregory AM, Caspi A, Moffitt TE, Koenen K, Eley TC, Poulton R. Juvenile mental health histories of adults with anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2007;164:301-8. doi:10.1176/ajp.2007.164.2.301.

132. Willis TA, Gregory AM. Anxiety disorders and sleep in children and adolescents. *Sleep Med Clin*. 2015;10:125-31. doi:10.1016/j.jsmc.2015.02.002.

133. COUNOTTE DS, SMIT AB, PATTIJ T, SPIJKER S. Development of the motivational system during adolescence, and its sensitivity to disruption by nicotine. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2011;1:430-43. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.05.010>.

134. Regier DA, Boyd JH, Burke JD, Jr., Rae DS, Myers JK, Kramer M, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment

- Area sites. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:977-86. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800350011002.
135. Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2000;157:669-82. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.669.
 136. Belzung C, Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav Brain Res*. 2001;125:141-9. doi:10.1016/s0166-4328(01)00291-1.
 137. Leal PC, Goes TC, da Silva LCF, Teixeira-Silva F. Trait vs. state anxiety in different threatening situations. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017;39:147-57. doi:10.1590/2237-6089-2016-0044.
 138. Takagi Y, Sakai Y, Abe Y, Nishida S, Harrison BJ, Martínez-Zalacáin I, et al. A common brain network among state, trait, and pathological anxiety from whole-brain functional connectivity. *Neuroimage*. 2018;172:506-16. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.01.080.
 139. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol Ther*. 2019;204:107402. doi:10.1016/j.pharmthera.2019.107402.
 140. Kandola A, Stubbs B. Exercise and anxiety. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:345-52. doi:10.1007/978-981-15-1792-1_23.
 141. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet*. 2016;388:3048-59. doi:10.1016/s0140-6736(16)30381-6.
 142. Pal D, Sahu DP, Maji S, Taywade M. Prevalence of anxiety disorder in adolescents in India: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2022;14:e28084. doi:10.7759/cureus.28084.
 143. Association; AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Association. Washington, DC; 2013.
 144. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17024. doi:10.1038/nrdp.2017.24.
 145. Liu X, Yang F, Huang N, Zhang S, Guo J. Thirty-year trends of anxiety disorders among adolescents based on the 2019 Global Burden of Disease Study. *Gen Psychiatr*. 2024;37:e101288. doi:10.1136/gpsych-2023-101288.
 146. Chiu A, Falk A, Walkup JT. Anxiety disorders among children and adolescents. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016;14:26-33. doi:10.1176/appi.focus.20150029.
 147. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety disorders: A review. *Jama*. 2022;328:2431-45. doi:10.1001/jama.2022.22744.
 148. Lijster JM, Dierckx B, Utens EM, Verhulst FC, Zieldorff C, Dieleman GC, et al. The age of onset of anxiety disorders. *Can J Psychiatry*. 2017;62:237-46. doi:10.1177/0706743716640757.
 149. Cummings CM, Caporino NE, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after. *Psychol Bull*. 2014;140:816-45. doi:10.1037/a0034733.
 150. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12 Suppl 1:1-27. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x.

151. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:427-35. doi:10.4088/jcp.v60n0702.
152. Pires GN, Bezerra AG, Tufik S, Andersen ML. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2016;24:109-18. doi:10.1016/j.sleep.2016.07.019.
153. Ben Simon E, Rossi A, Harvey AG, Walker MP. Overanxious and underslept. *Nat Hum Behav*. 2020;4:100-10. doi:10.1038/s41562-019-0754-8.
154. Staner L. Sleep and anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5:249-58. doi:10.31887/DCNS.2003.5.3/Istaner.
155. Uhde TW, Cortese BM, Vedeniapin A. Anxiety and sleep problems: emerging concepts and theoretical treatment implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2009;11:269-76. doi:10.1007/s11920-009-0039-4.
156. Papadimitriou GN, Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17:229-36. doi:10.1080/09540260500104524.
157. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, R DEG, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007;6:168-76.
158. WHO. Anxiety disorders [Web Page]. World Health Organization. [Cited Date: 21.07.2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>.
159. Naveed S, Amray AN, Jahan N, Moti-Wala FB, Majeed MH. Psychopharmacology in Pediatric Mixed Anxiety Disorder: An Evidence-based Review. *Innov Clin Neurosci*. 2019;16:36-43.
160. Lewis-Fernández R, Hinton DE, Laria AJ, Patterson EH, Hofmann SG, Craske MG, et al. Culture and the anxiety disorders: recommendations for DSM-V. *Depress Anxiety*. 2010;27:212-29. doi:10.1002/da.20647.
161. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32:483-524. doi:10.1016/j.psc.2009.06.002.
162. Dunsmoor JE, Paz R. Fear Generalization and anxiety: behavioral and neural mechanisms. *Biological Psychiatry*. 2015;78:336-43. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.010>.
163. Milad MR, Rosenbaum BL, Simon NM. Neuroscience of fear extinction: Implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. *Behaviour Research and Therapy*. 2014;62:17-23. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.08.006>.
164. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*. 2019;11:100191. doi:10.1016/j.ynstr.2019.100191.
165. Siegel RS, Dickstein DP. Anxiety in adolescents: Update on its diagnosis and treatment for primary care providers. *Adolesc Health Med Ther*. 2012;3:1-16. doi:10.2147/ahmt.S7597.

166. Shi HJ, Wang S, Wang XP, Zhang RX, Zhu LJ. Hippocampus: Molecular, Cellular, and Circuit Features in Anxiety. *Neurosci Bull.* 2023;39:1009-26. doi:10.1007/s12264-023-01020-1.
167. Fonzo GA, Ramsawh HJ, Flagan TM, Simmons AN, Sullivan SG, Allard CB, et al. Early life stress and the anxious brain: evidence for a neural mechanism linking childhood emotional maltreatment to anxiety in adulthood. *Psychol Med.* 2016;46:1037-54. doi:10.1017/s0033291715002603.
168. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17:652-66. doi:10.1038/nrn.2016.111.
169. Sanz-Novo M, Kolesniková L, Insausti A, Alonso JL, León I, Alonso ER. A journey across dopamine Metabolism: A rotational study of DOPAC. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2023;290:122303. doi:10.1016/j.saa.2022.122303.
170. Faggiani E, Naudet F, Janssen MLF, Temel Y, Benazzouz A. Serotonergic neurons mediate the anxiolytic effect of l-DOPA: Neuronal correlates in the amygdala. *Neurobiol Dis.* 2018;110:20-8. doi:10.1016/j.nbd.2017.11.001.
171. Berry AS, White RL, 3rd, Furman DJ, Naskolnakorn JR, Shah VD, D'Esposito M, et al. Dopaminergic mechanisms underlying normal variation in trait anxiety. *J Neurosci.* 2019;39:2735-44. doi:10.1523/jneurosci.2382-18.2019.
172. Benarroch EE. The locus ceruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance. *Neurology.* 2009;73:1699-704. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c2937c.
173. Krueger DD, Tuffy LP, Papadopoulos T, Brose N. The role of neurexins and neuroligins in the formation, maturation, and function of vertebrate synapses. *Current Opinion in Neurobiology.* 2012;22:412-22. doi:https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.02.012.
174. Ali H, Marth L, Krueger-Burg D. Neuroligin-2 as a central organizer of inhibitory synapses in health and disease. *Sci Signal.* 2020;13. doi:10.1126/scisignal.abd8379.
175. Ichtchenko K, Nguyen T, Südhof TC. Structures, alternative splicing, and neurexin binding of multiple neuroligins. *J Biol Chem.* 1996;271:2676-82. doi:10.1074/jbc.271.5.2676.
176. Patrizi A, Viltono L, Frola E, Harvey K, Harvey RJ, Sassoè-Pognetto M. Selective localization of collybistin at a subset of inhibitory synapses in brain circuits. *J Comp Neurol.* 2012;520:130-41. doi:10.1002/cne.22702.
177. Soykan T, Schneeberger D, Tria G, Buechner C, Bader N, Svergun D, et al. A conformational switch in collybistin determines the differentiation of inhibitory postsynapses. *Embo j.* 2014;33:2113-33. doi:10.15252/embj.201488143.
178. Papadopoulos T, Eulenburg V, Reddy-Alla S, Mansuy IM, Li Y, Betz H. Collybistin is required for both the formation and maintenance of GABAergic postsynapses in the hippocampus. *Mol Cell Neurosci.* 2008;39:161-9. doi:10.1016/j.mcn.2008.06.006.
179. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:980-9. doi:10.1016/j.jaac.2010.05.017.

180. Bartley CA, Hay M, Bloch MH. Meta-analysis: aerobic exercise for the treatment of anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:34-9. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.04.016.
181. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100:126-31.
182. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *Cmaj*. 2006;174:801-9. doi:10.1503/cmaj.051351.
183. Peluso MAM, Andrade LHSGd. Physical activity and mental health: The association between exercise and mood *Clinics*. 2005;60:61-70. doi:https://doi.org/10.1590/S1807-59322005000100012.
184. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12:215-7. doi:10.1249/JSR.0b013e31829a68cf.
185. Wasserman K. The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Adv Cardiol*. 1986;35:1-23.
186. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5. doi:10.1161/jaha.115.002495.
187. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2017;66:142-52. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023.
188. Tanaka H. Swimming exercise: impact of aquatic exercise on cardiovascular health. *Sports Med*. 2009;39:377-87. doi:10.2165/00007256-200939050-00004.
189. McMahon EM, Corcoran P, O'Regan G, Keeley H, Cannon M, Carli V, et al. Physical activity in European adolescents and associations with anxiety, depression and well-being. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26:111-22. doi:10.1007/s00787-016-0875-9.
190. Gomes da Silva S, Arida RM. Physical activity and brain development. *Expert Rev Neurother*. 2015;15:1041-51. doi:10.1586/14737175.2015.1077115.
191. De Moor MH, Beem AL, Stubbe JH, Boomsma DI, De Geus EJ. Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. *Prev Med*. 2006;42:273-9. doi:10.1016/j.ypmed.2005.12.002.
192. Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med*. 1991;11:143-82. doi:10.2165/00007256-199111030-00002.
193. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72. doi:10.1111/sms.12581.
194. Stubbs B, Koyanagi A, Hallgren M, Firth J, Richards J, Schuch F, et al. Physical activity and anxiety: A perspective from the World Health Survey. *Journal of Affective Disorders*. 2017;208:545-52. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.028.

195. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2017;249:102-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.020>.
196. Biddle SJ, Asare M. Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. *Br J Sports Med*. 2011;45:886-95. doi:[10.1136/bjsports-2011-090185](https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090185).
197. da Silva Rocha-Lopes J, Machado RB, Suchecki D. Chronic REM sleep restriction in juvenile male rats induces anxiety-like behavior and alters monoamine systems in the amygdala and hippocampus. *Mol Neurobiol*. 2018;55:2884-96. doi:[10.1007/s12035-017-0541-3](https://doi.org/10.1007/s12035-017-0541-3).
198. Liang X, Hou Z, Chen L, Wang Y, Hua K, Sun Y. [Effect of sleep deprivation on the metabolism of hippocampal amino acids and monoamine neurotransmitters in mice and their behaviors]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;54:1139-45. doi:[10.12182/20231160203](https://doi.org/10.12182/20231160203).
199. Perry JC, D'Almeida V, Souza FG, Schoorlemmer GH, Colombari E, Tufik S. Consequences of subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;156:250-8. doi:[10.1016/j.resp.2006.10.004](https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.10.004).
200. Zagaar M, Alhaider I, Dao A, Levine A, Alkarawi A, Alzubaidy M, et al. The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. *Neurobiol Dis*. 2012;45:1153-62. doi:[10.1016/j.nbd.2011.12.039](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.039).
201. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985;14:149-67. doi:[10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7).
202. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The elevated plus maze test for measuring anxiety-like behavior in rodents. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:69-74. doi:[10.1007/978-1-4939-8994-2_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_4).
203. Oh JY, Liu QF, Hua C, Jeong HJ, Jang JH, Jeon S, et al. Intranasal administration of melanin-concentrating hormone reduces stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors in rodents. *Exp Neurobiol*. 2020;29:453-69. doi:[10.5607/en20024](https://doi.org/10.5607/en20024).
204. Boissier JR, Simon P, Lwoff JM. [Use of a particular mouse reaction (hole board method) for the study of psychotropic drugs]. *Therapie*. 1964;19:571-83.
205. Casarrubea M, Di Giovanni G, Aiello S, Crescimanno G. The hole-board apparatus in the study of anxiety. *Physiol Behav*. 2023;271:114346. doi:[10.1016/j.physbeh.2023.114346](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114346).
206. Nutan. HDSD. A review of behavioral tests to evaluate different types of anxiety and anti-anxiety effects. *clin psychopharmacol neurosci*. 2020;18:341-51. doi:[10.9758/cpn.2020.18.3.341](https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.3.341).
207. Kim TH, Choi J, Kim HG, Kim HR. Quantification of neurotransmitters in mouse brain tissue by using liquid chromatography coupled electrospray tandem mass spectrometry. *J Anal Methods Chem*. 2014;2014:506870. doi:[10.1155/2014/506870](https://doi.org/10.1155/2014/506870).
208. Davla S, Daly E, Nedow J, Gritsas A, Curran L, Taylor L, et al. An LC-MS/MS method for simultaneous analysis of up to six monoamines from brain tissues. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2023;1216:123604. doi:[10.1016/j.jchromb.2023.123604](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2023.123604).

209. Zhang G, Sun Y, Wu ZS, Huang X. Clinical relevance and prognostic value of the neuronal protein neuroligin 2 in breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11:630257. doi:10.3389/fonc.2021.630257.
210. Ribeiro-Silva N, Nejm MB, da Silva SM, Suchecki D, Luz J. Restriction of rapid eye movement sleep during adolescence increases energy gain and metabolic efficiency in young adult rats. *Exp Physiol.* 2016;101:308-18. doi:10.1113/ep085323.
211. Martins PJ, Marques MS, Tufik S, D'Almeida V. Orexin activation precedes increased NPY expression, hyperphagia, and metabolic changes in response to sleep deprivation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298:E726-34. doi:10.1152/ajpendo.00660.2009.
212. Menezes L, de Moraes DA, Ribeiro-Silva N, Silva SMA, Suchecki D, Luz J. Chronic REM sleep restriction in young rats increases energy expenditure with no change in food intake. *Exp Physiol.* 2020;105:1339-48. doi:10.1113/ep088474.
213. Tai F, Wang C, Deng X, Li R, Guo Z, Quan H, et al. Treadmill exercise ameliorates chronic REM sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and cognitive impairment in C57BL/6J mice. *Brain Research Bulletin.* 2020;164:198-207. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.08.025.
214. Baum KT, Desai A, Field J, Miller LE, Rausch J, Beebe DW. Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55:180-90. doi:10.1111/jcpp.12125.
215. Zielinski MR, Davis JM, Fadel JR, Youngstedt SD. Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise training on anxiety, spatial memory, and associated neurobiological measures in mice. *Behavioural Brain Research.* 2013;250:74-80. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.038.
216. Novati A, Hulshof HJ, Koolhaas JM, Lucassen PJ, Meerlo P. Chronic sleep restriction causes a decrease in hippocampal volume in adolescent rats, which is not explained by changes in glucocorticoid levels or neurogenesis. *Neuroscience.* 2011;190:145-55. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.06.027.
217. Simionato NM, da Silva Rocha-Lopes J, Machado RB, Suchecki D. Chronic rapid eye movement sleep restriction during juvenility has long-term effects on anxiety-like behaviour and neurotransmission of male Wistar rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2022;217:173410. doi:https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173410.
218. Venancio DP, Suchecki D. Prolonged REM sleep restriction induces metabolic syndrome-related changes: Mediation by pro-inflammatory cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2015;47:109-17. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.12.002.
219. Yeung RR. The acute effects of exercise on mood state. *J Psychosom Res.* 1996;40:123-41. doi:10.1016/0022-3999(95)00554-4.
220. Jayakody K, Gunadasa S, Hosker C. Exercise for anxiety disorders: systematic review. *Br J Sports Med.* 2014;48:187-96. doi:10.1136/bjsports-2012-091287.
221. Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med.* 2003;36:698-703. doi:10.1016/s0091-7435(03)00042-2.
222. Stonerock GL, Hoffman BM, Smith PJ, Blumenthal JA. Exercise as treatment for anxiety: systematic review and analysis. *Ann Behav Med.* 2015;49:542-56. doi:10.1007/s12160-014-9685-9.

223. Schoenfeld TJ, McCausland HC, Sonti AN, Cameron HA. Anxiolytic actions of exercise in absence of new neurons. *Hippocampus*. 2016;26:1373-8. doi:10.1002/hipo.22649.
224. Ganz M, Jacobs M, Alessandro C, Sabzanov S, Karp A, Wei L, et al. Physical activity and sleeping duration among adolescents in the US. *Cureus*. 2022;14:e29669. doi:10.7759/cureus.29669.
225. Hipólide DC, Suchecki D, Pimentel de Carvalho Pinto A, Chiconelli Faria E, Tufik S, Luz J. Paradoxical sleep deprivation and sleep recovery: effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, energy balance and body composition of rats. *J Neuroendocrinol*. 2006;18:231-8. doi:10.1111/j.1365-2826.2006.01412.x.
226. Wu H, Zhao Z, Stone WS, Huang L, Zhuang J, He B, et al. Effects of sleep restriction periods on serum cortisol levels in healthy men. *Brain Res Bull*. 2008;77:241-5. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.07.013.
227. Suchecki D, Lobo LL, Hipólide DC, Tufik S. Increased ACTH and corticosterone secretion induced by different methods of paradoxical sleep deprivation. *J Sleep Res*. 1998;7:276-81. doi:10.1046/j.1365-2869.1998.00122.x.
228. Oztürk L, Pelin Z, Karadeniz D, Kaynak H, Cakar L, Gözükmizi E. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. *Sleep research online: SRO*. 1999;2:107-11.
229. Nokia MS, Lensu S, Ahtiainen JP, Johansson PP, Koch LG, Britton SL, et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. *J Physiol*. 2016;594:1855-73. doi:10.1113/jp271552.
230. Imam N, Choudhury S, Hemmen K, Heinze KG, Schindelin H. Deciphering the conformational dynamics of gephyrin-mediated collybistin activation. *Biophys Rep (N Y)*. 2022;2:100079. doi:10.1016/j.bpr.2022.100079.
231. Seo J, Pace-Schott EF, Milad MR, Song H, Germain A. Partial and Total Sleep Deprivation Interferes With Neural Correlates of Consolidation of Fear Extinction Memory. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6:299-309. doi:10.1016/j.bpsc.2020.09.013.
232. Lopez-Aumatell R, Guitart-Masip M, Vicens-Costa E, Gimenez-Llort L, Valdar W, Johannesson M, et al. Fearfulness in a large N/Nih genetically heterogeneous rat stock: Differential profiles of timidity and defensive flight in males and females. *Behavioural Brain Research*. 2008;188:41-55. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.10.015.
233. Scholl JL, Afzal A, Fox LC, Watt MJ, Forster GL. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiology & Behavior*. 2019;211:112670. doi:https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112670.
234. Cover KK, Maeng LY, Lebrón-Milad K, Milad MR. Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex differences in psychopathology. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e422. doi:10.1038/tp.2014.67.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY BELGESİ



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2022/12

Karar Tarihi: 28.12.2022

Karar No: 2022.12.01

Hayvan Sayısı ve Cinsi: Sıçan 40 adet

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana bilim dalı öğretim üyesi, Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK' ün yaptığı, Nurcan ERDOĞAN KURTARAN' ın doktora tezi olarak planlanan, TÜHADYEK-2022/32 protokol no'lu "Adolesan dönemde kronik uyku kısıtlaması ve egzersizin erişkin anksiyete davranışına etkisi: Deneysel çalışma." başlıklı çalışma isteği görüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

KABUL

Prof. Dr. Hakan ERBAŞ
Başkan
Araştırma ile İlişki: ☒ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Suat ERDOĞAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Tevrik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Nedir SUT
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Doç. Dr. Filiz SANAL
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Dr. Öğr. Üyesi F. Gülşen BAKAR
Dış Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Vet. Hek. Hakan SELVI
Vet. Hek. Üye
Araştırma ile İlişki: ☒ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Hakan GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Tarık AYKIZ
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☒ yok
Toplantı Katılım: ☒ evet ☐ hayır

ÖZGEÇMİŞ



BENZERLİK RAPORU

ADOLESAN DÖNEMDE KRONİK UYKU KISITLAMASI VE EGZERSİZİN ERİŞKİN ANKSİYETE DAVRANIŞINA ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

ORJİNALLİK RAPORU

%**7**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr
İnternet Kaynağı

%**1**

2

openaccess.hacettepe.edu.tr
İnternet Kaynağı

%**1**

3

Güvendi, Güven. "Sıçanlarda Streptozotosin ile Oluşturulan Diyabet Modelinde Glp-1'in Anksiyete Benzeri Davranış ile İlişkisinin Araştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024
Yayın

<%**1**

4

abakus.inonu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<%**1**

5

acikerisim.uludag.edu.tr
İnternet Kaynağı

<%**1**

6

Gönüllü, Edip. "Ratlarda renal iskemi reperfüzyon hasarına iki farklı zamanda uygulanan deksmedetomidinin etkilerinin

<%**1**