



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL TOTAL UYKU YOKSUNLUĞU MODELİNDE
LAVANDULA ANGUSTİFOLIA UÇUCU YAĞININ BEYNİN
UYKU-UYANIKLIK BÖLGELERİNDE NÖROTRANSMİTTER
İFADELERİNE ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

Arzu YALÇIN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2021-8392 nolu proje ile desteklenmektedir.

ISPARTA - 2022

KABUL ve ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/10/2022

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji A.B.D.

Üye : Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji A.B.D.

Üye : Prof. Dr. Önder ÖZTÜRK

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Hastalıkları A.B.D.

Üye : Doç. Dr. Rahime ASLANKOÇ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji A.B.D.

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Murat KAYABEKİR

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji A.B.D.

ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ebru ÇUBUK DEMİRALAY

Enstitü Müdürü

BEYAN

“*Deneysel Total Uyku Yoksunluğu Modelinde Lavandula Angustifolia Uçucu Yağının Beynin Uyku-Uyanıklık Bۆlgelerinde Nۆrotransmitter İfadelerine Etkisi*” adlı Doktora tezi, Sۆleyman Demirel ۆniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitۆsü Lisansۆstü Tez ۆnerisi ve Tez Yazma Yۆnergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bۆtүн safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bۆtүн bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bۆtүн bilgi ve yorumlara kaynak gۆsterdięimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Arzu YALÇIN

Danışman

Doç. Dr. Mustafa SAYGIN

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca ve tez aşaması sırasında bana sürekli olarak yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen ve benim akademik olarak yetişmemde yardımcı olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa SAYGIN'a, tezimin başlangıç aşamasından bitiş aşamasına kadar yardımcı olan emeği geçen Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e, Prof. Dr. Önder Öztürk'e, Prof. Dr. Nurhan GÜMRAL'a, Doç. Dr. Rahime ASLANKOÇ'a ve çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan çalışma arkadaşım Arş. Gör. Dr. Oğuzhan KAVRIK'a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince verdikleri yardım ve destekleri için SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü çalışanlarına ve TDK-2021-8392 nolu proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığına teşekkürlerimi sunarım. Tıbbi lavanta uçucu yağını analiz sonuçlarıyla birlikte bilime sonsuz destek ilkesiyle çalışmada temin eden Sağlık ve Uyku ARGE (Health and Sleep) şirketine teşekkür ederim.

Hayat boyu maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan desteklerini hiç esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Arzu YALÇIN

ISPARTA, 2022

ÖZET

Deneysel Total Uyku Yoksunluğu Modelinde *Lavandula Angustifolia* Uçucu Yağının Beynin Uyku-Uyanıklık Bölgelerinde Nörotransmitter İfadelerine Etkisi

Uyku canlılar için hayati bir önem taşıyan fizyolojik süreçtir. Bu süreçte oluşan herhangi bir problem total uyku yoksunluğuna sebep olur. Bu çalışmadaki amacımız; total uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda *Lavanta angustifolia*'nın (Tıbbi lavanta) farklı dozlarını, inhalasyon yolu ile kullanarak uyku latansına ve uykunun nöronal mekanizmasına olan etkilerini araştırmak.

Çalışmada 48 adet erkek Sprague-Dawley sıçan beş gruba ayrıldı. Total uyku yoksunluğu (TUY) işlemi tüm gruplara uygulandı. Kontrol grubuna yapılan TUY uygulamasında protokole uygun olarak diğer gruplara nazaran farklı bir platform kullanıldı. Kontrol grubu (K) (n:8): 0,5 ml saline inhalasyon yolu ile verildi ve TUY prosedürü uygulandı. Alprazolam (A) ilaç grubu (n:10) pozitif kontrol grubu olarak belirlendi. Alprazolam maddesi 0,25 mg/kg intraperitoneal yolu ile verildi. Lavanta 1(L1) (n:10): 0,3 ml lavanta, Lavanta 2 (L2) (n:10): 0,5 ml lavanta ve Lavanta 3 (L3) (n:10): 1 ml lavanta inhalasyon yoluyla 20 gün boyunca uygulandı.

Beyin dokusunda locus coeruleus, basal forebrain ve preoptik alanlarda mikroskopik olarak incelendiğinde kontrol grubunda beyin dokusunda hiperemi ve ödem ile nöronlarda dejeneratif değişiklikler dikkati çekti. Alprazolam grubunda dejeneratif değişikliklerin önemli oranda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$). Locus coeruleus, basal forebrain ve preoptik alanlarında c-fos, asetil kolin esteraaz, GABA, α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonlarında, L1, L2 ve L3 gruplarında kontrol ve alprazolam grubuna yakın bir artış gözlemlendi ($p<0,05$).

Sonuç olarak, *Lavandula angustifolia*'nın 0,3, 0,5, 1 ml dozlarının etkisinin yaklaşık aynı olduğu bulunmuştur. Uyku bozukluklarında kullanılan Alprazolam maddesinin iyileştirici etkisine yakın bir etki göstermiştir. Tıbbi lavantanın bu etkisi, potansiyel doğal bir inhalasyon ilacı olma olasılığına önemli bir katkı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Uyku, Total Uyku Yoksunluğu, *Lavandula Angustifolia*

ABSTRACT

Effects of Lavandula Angustifolia Essential Oil on the Sleep-Wake Regions of the Brain in an Experimental Total Sleep Deprivation Model Effect on Neurotransmitter Expressions

Sleep is a vital physiological process for living things, and any problem that occurs in this process causes sleep disturbance. Our aim in this study; To investigate the effects of different doses of Lavender Angustifolia (Medical lavender) on sleep latency and neuronal mechanism of sleep in rats with sleep disorders by inhalation.

In the study, 48 male Sprague-Dawley rats were divided into five groups. The total sleep deprivation (SD) procedure was applied to all groups. In the SD application to the control group, a different platform was used following the protocol compared to the other groups. Control group (F) (n:8): 0.5 ml saline was given by inhalation, and the SD procedure was applied. Alprazolam (A) drug group (n:10) was the positive control group. Alprazolam was given at 0.25 mg/kg intraperitoneally. Lavender 1(L1) (n:10): 0.3 ml lavender, Lavender 2 (L2) (n:10): 0.5 ml lavender and Lavender 3 (L3) (n:10): 1 ml lavender by inhalation It was applied for 20 days.

When the locus coeruleus in the brain tissue, basal forebrain, and preoptic areas were examined microscopically, hyperemia and edema in the brain tissue and degenerative changes in the neurons were noted in the control group. It was observed that degenerative changes were significantly reduced in the alprazolam group ($p < 0.05$). Increased c-fos, acetylcholine esterase, GABA, and $\alpha 2$ -adrenergic receptor expressions were observed in the locus coeruleus, basal forebrain, and preoptic areas L1, L2, and L3 groups close to the control and alprazolam groups ($p < 0.05$).

As a result, the effect of 0.3, 0.5, and 1 ml of Lavender Angustifolia was approximately the same. It has shown an effect close to the curative effect of Alprazolam, which is used in sleep disorders. This lavender's effect significantly contributed significantly to its potential as a natural inhalation drug.

Keywords: Sleep, Total Sleep Deprivation, Lavender Angustifolia

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uyku	3
2.1.1. Uykunun Tarihsel Gelişimi.....	3
2.1.2. Uyku Fizyolojisi	5
2.1.3. Uykunun Tanımı ve Genel Yapısı	5
2.1.4. Uykunun Evreleri	5
2.1.4.1. Non-REM Uykusu	6
2.1.4.2. REM Uykusu.....	7
2.1.5. Uykunun Nörofizyolojik Mekanizması	7
2.1.5.1. Uyku ve Uyanıklığın Sinirsel Kontrolü	7
2.1.5.1.1. Uyanıklığın Sinirsel Kontrolü	7
2.1.5.1.2. Uykunun Sinirsel Kontrolü	8
2.1.6. Uyku ve Uyanıklıkla İlgili Nörotransmitterler	8
2.1.6.1. Uyanıklıkla İlgili Nörotransmitterler	8
2.1.6.1.1. Asetilkolin.....	8

2.1.6.1.2. Noradrenalin.....	8
2.1.6.1.3. Histamin	9
2.1.6.2. Uyku ile ilgili Nörotransmitterler.....	9
2.1.6.2.1. Serotonin	9
2.1.6.2.2. Gama Aminobütirik Asit.....	9
2.1.6.2.3. Galanin	9
2.1.6.2.4. Adenozin	9
2.1.7. Sirkadiyen Ritim ve Homeostatik Mekanizmalar.....	10
2.1.8. Uyku Yoksunluğu	11
2.1.9. Uyku Yoksunluğu ile Basal Forebrain, Locus Coeruleus ve Preoptik Alanlarda Değişen Nörotransmitterler.....	11
2.2. Koku	12
2.2.1. Burun Anatomisi ve Fizyolojisi.....	12
2.2.2. Olfaktor Duyu Nöronun Uyarılma Mekanizması.....	13
2.2.3. Koku Eşiği	14
2.2.4. Koku ve Uyku İlişkisi.....	14
2.2.5. Aromaterapi ve Tarihsel Gelişimi	14
2.2.6. Aromaterapinin Etkileri	16
2.2.7. Aromaterapinin Uygulanma Yöntemleri	16
2.2.8. Aromaterapide Kullanılan Yağlar.....	17
2.2.8.1. Lavanta Yağı	17
2.3. Lavanta Uçucu Yağının Uyku ile İlişkisi	18
2.4. Hipotez	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. Yöntem	20
3.1.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	20
3.1.2. Deney Prosedürü.....	22
3.1.2.1. Total Uyku Yoksunluğu Prosedürü.....	22
3.1.2.2. Lavanta Uçucu Yağı Uygulama Prosedürü.....	23

3.1.2.3. İlaç Uygulaması	23
3.1.3. Lavanta Yağı (<i>Lavandula angustifolia</i>).....	23
3.1.4. Sıçanların Dekapitasyonu	24
3.1.5. Beyin Bölgelerinin Diseksiyonu.....	24
3.1.6. Histopatolojik Yöntem	25
3.1.7. İmmunohistokimyasal Yöntem.....	26
3.1.8. İstatistik Analiz.....	27
3.2. Gereç	27
3.2.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	27
3.2.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Histopatolojik Bulgular	29
4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	30
4.2.1. c-fos İmmunohistokimyasal Bulguları	31
4.2.2. CHAT İmmunohistokimyasal Bulguları	35
4.2.3. GAD İmmunohistokimyasal Bulguları.....	39
4.2.4. ADRB2 İmmunohistokimyasal Bulguları	43
5.TARTIŞMA	47
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	56
EKLER.....	67
Ek 1. Etik Kurul Kararı	67
Ek 2. Lavanta Yağı (<i>Lavandula angustifolia</i>) Analiz Raporu	68
ÖZGEÇMİŞ.....	69

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. <i>Lavandula Angustifolia</i> İçerik Analizi.....	18
Tablo 3.1. Lavanta yağı (<i>Lavandula angustifolia</i>) İçerik Analizi Sonucu	24
Tablo 4.1. Gruplara ve Bölgelere Göre İmmunopozitif Hücre Sayılarının İstatistik Analizi.....	31



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

- Şekil 2.1.** Sağlıklı Erişkin Bireyde Uyku Evrelerini Gösteren Hipnogram 6
- Şekil 2.2.** Beyin Sapı ve Orta Beyinde Farklı Nörotransmitter Salgılayan Nöronların Olduğu Merkezler. Uyku ve Uyanıklıkla İlgili Nörotransmitterler 10
- Şekil 2.3.** Burun Anatomisi ve Fizyolojisi..... 13



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 2.1. Lavanta (<i>Lavandula Angustifolia</i>).	17
Resim 3.1. Çalışma Grupları	21
Resim 3.2. Total Uyku Yoksunluğu Grubu	22
Resim 3.3. Lavandula Angustifolia ve Alprozolam Grupları.....	23
Resim 4.1. Gruplara Göre Locus Coeruleusların Mikroskobik Görünümü	29
Resim 4.2. Grupların PO Alanlarının Mikroskobik Görünümü	29
Resim 4.3. Grupların BF Alanlarının Mikroskobik Görünümü.	30
Resim 4.4. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında c-fos Ekspresyonlarının Görünümü.....	32
Resim 4.5. Grupların PO Alanlarında c-fos Ekspresyonları Görünümü	32
Resim 4.6. Grupların BF Bölgelerinde c-fos Ekspresyonlarının Görünümü.....	33
Resim 4.7. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonlarının Görünümü	36
Resim 4.8. Gruplara Göre PO Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonlarının Görünümü.....	36
Resim 4.9. Grupların BF Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonlarının Görünümü.....	36
Resim 4.10. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında GAD Ekspresyonlarının Görünümü.....	39
Resim 4.11. Gruplara Göre PO Alanlarında GAD Ekspresyonlarının Görünümü....	40
Resim 4.12. Grupların BF Alanlarında GAD Ekspresyonlarının Görünümü.....	40
Resim 4.13. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında ADRB2 Ekspresyonlarının Görünümü.....	43
Resim 4.14. Gruplara Göre PO Alanlarında ADRB2 Ekspresyonlarının Görünümü	43
Resim 4. 15. Grupların BF Alanlarında ADRB2 Ekspresyonlarının Görünümü	44

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında c-fos Ekspresyonları.....	33
Grafik 4.2. Grupların PO Alanlarında c-fos Ekspresyonları.....	34
Grafik 4.3. Grupların BF Alanlarında c-fos Ekspresyonları.....	34
Grafik 4.4. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonları.....	37
Grafik 4.5. Grupların PO Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonları.....	38
Grafik 4.6. Grupların BF Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonları.....	38
Grafik 4.7. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında GAD Ekspresyonları.....	41
Grafik 4.8. Grupların PO Alanlarında GAD Ekspresyonları.....	41
Grafik 4.9. Grupların BF Alanlarında GAD Ekspresyonları.....	42
Grafik 4.10. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında ADRB2 Ekspresyonları.....	44
Grafik 4.11. Grupların PO Alanlarında ADRB2 Ekspresyonları.....	45
Grafik 4.12. Grupların BF Alanlarında ADRB2 Ekspresyonları.....	45

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADRB2	: α_2 adrenerjik reseptör
BF	: Bazal ön beyin
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
CHAT	: Asetil kolin esteraz
cm	: Santimetre
cm²	: Santimetre kare
DAB	: 3,3 Diaminobenzidine
Dk	: Dakika
EEG	: Elektroensefalografi
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EOG	: Elektrokülografi
FG	: Fluorogold
fMOST	: Floresan mikro-optik kesit tomografisi
GABA	: Gama aminobütirik asit
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
Gr	: Gram
HCl	: Hidroklorik asit
HE	: Hematoksilen eozin
HÜDAL	: Deney hayvanları üretimi ve deneysel araştırma laboratuvar
IEG	: Immediate early gene
İp	: İntraperitoneal
Kg	: Kilogram
LH	: Lateral hipotalamus
M.Ö.	: Millattan önce
M.S.	: Millattan sonra
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre

NA	: Noradrenalin
Non-REM	: Yavaş dalga uykusu
PBS	: Phosphate buffer saline
PO	: Preoptik alan
PPT-LDT	: Pedunkulopontin ve laterodorsal tegmental
RAS	: Retiküler aktive edici sistem
REM	: Hızlı göz hareketleri
RS	: Toparlanma uykusu
RSD	: REM uyku yoksunluğu
SCN	: Suprakiazmatik çekirdek
TUY	: Total uyku deprivasyonu
SDÜ	: Süleyman Demirel Üniversitesi
Sn	: Saniye
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
TSD	: Toplam uyku yoksunluğu
vIPAG	: Preoptik-Periaküaduktal grinin
VLPO	: Ventral lateral preoptik nükleus
VLPO	: Ventral lateral preoptik nükleus
α	: Alfa
δ	: Delta
θ	: Teta

1. GİRİŞ

Uyku hayatımızda önemli bir yere sahip olan bir süreçtir. Günlük hayatımızda bazı günler uykusuzluk durumu ile karşı karşıya kalmaktayız. Sosyal yaşantımız ve günlük işlerimizden dolayı ihtiyaç duyduğumuz uykuyu gerektiği kadar alamamaktayız. Uykusuzluk insan vücuduna çeşitli etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler; uykunun süresi, yapısal bozuklukları kronik veya akut olması durumuna göre değişmektedir. Uykusuzluk ile ilgili yapılan çalışmalarda genelde uzun süreli kalınan uykusuzluğun etkileri araştırılmıştır. Günümüzde ise daha çok kısa süreli uykusuzluğun etkileri araştırılmaktadır. Günlük yaşantımızda bu durumla çok sık karşılaşmaktayız. Amerikan toplumu üzerine yapılan bir çalışmada 7 saatin altında uyuma oranı %15,6 olarak belirlenmiştir (1).

Koku duyumuz hayatımızda önemli bir yer edinmesi gerekirken, koku duyumuz hasar gördüğünde sosyal bir varlık olan insanı derinden etkilemektedir. Geçmişten günümüze koku duyası üzerine çok az çalışma yapılmıştır. Fakat 20. yüzyılın başlarında koku ile ilgili bilimsel yayın sayısı giderek artmaktadır. Bunun ana sebebi kokunun beyinde gerçekleşen birçok sistem ile ilişkili olduğundan dolayıdır. Koku hissimizi moda mod şekilde anlamak imkânsızdır. Çünkü kokuların farklı tipleri farklı etkilere sebebiyet vermektedir. Bazı kokular bireyi uyarırken, bazıları ise yatıştırıcı etkisi olabilmektedir (2-6).

Aromaterapi tamamlayıcı ve bütünleştirici terapi yöntemleri içinde önemli bir yeri bulunmaktadır. Aromaterapi, uçucu ve uçucu olmayan yağ taşıyan aromatik bitkilerin güzelleştirme, tedavi etme özelliklerinden dolayı destekleyici bir tedavi türüdür. Aromaterapinin nasıl uygulanacağına dair görüş birliği bulunmamaktadır. Fakat yapılan çalışmalarda masaj uygulaması ile yapılan aromaterapinin hem koku hem de dokunma duyasunu uyardığı için daha etkili olabileceği belirlenmiştir. Özellikle sporcuların, yarış sonrasında toparlanmak için aromaterapi kullandıkları bilinmektedir (7-12).

Lavanta grimsi renkte ve yarı çalimsı bir bitkidir. Özellikle lavantanın çiçekleri ve yaprakları kullanılmaktadır. Lavantanın en önemli bileşenleri linalol ve linalil asetattır. Lavantanın antimikrobiyal, antikonvülsan, antiinflamatuvar gibi

etkileri belirlenmiştir. Lavanta yağı yara iyileşmesi, uyku bozuklukları ve birçok terapötik tedavide kullanılmaktadır (13, 14).

Bu çalışmada total uyku yoksunluğuna bırakılan sıçanlarda *Lavandula angustifolia* uçucu yağının deneysel uyku yoksunluğu ve uykunun moleküller mekanizması üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla; Locus coeruleus, Basal Forebrain, Preoptik alanlarında öncelikle nöronların aktif olup olmadığını belirlemek için c-fos ekspresyonuna bakıldı. İkincil olarak bu bölgelerdeki nöron tipini belirlemek için asetil kolin esteraz (CHAT) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ekspresyonlarına bakıldı. Son olarak; nöroadrenerjik nöronların, α_2 -adrenerjik reseptör (ADRB2) üzerinden etkilerini araştırmak için üç bölgede, α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonuna bakıldı. Literatür araştırması sonucunda; lavanta uçucu yağının uykusuzluk üzerine etkilerini sistematik bir şekilde inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Lavanta uçucu yağının uyku yoksunluğu üzerine yapılan çalışmaları, çoğunlukla klinik çalışmalar olup ve kişinin subjektif değerlendirmesine göre çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamız, özellikle uykuda görev alan nöron gruplarının aktivitelerini ve koku duyusu ile iletilen lavanta uçucu yağının uyku ile ilişkili olası moleküler mekanizmasını ortaya çıkarmak amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku

2.1.1. Uykunun Tarihsel Gelişimi

Geçmişten günümüze birçok bilim insanı ve filozof uyku üzerine tanımlamalar ve yorumlar yapmıştır. Tarihte yapılan ilk tıbbi tanımlama M.Ö. 4. ve 5. yüzyıllarda yazılan *Corpus Hippocraticum*'da bulunmuştur. Yazılan bu kaynakta uyku ve uyanıklıktaki insan vücudunun durumu anlatılmaktadır. Kaynakta “uykuda kan, vücudun iç bölgelerine akar”, “uyanırken insanın dışı sıcak, içi soğuktur; uykuda ise tam tersi olur” şeklinde içerikler bulunmaktadır (15).

Uyku hakkında bilgi verilen diğer bir kaynakta, 10. yüzyılda İbn-i Sina'nın yazdığı *El-Kanun fi't-tıb* kitabıdır. Bu kitapta uyku hijyeni, uyku-uykusuzluk, besinlerin uyku üzerine olası etkileri açıklanmıştır.

Uyku üzerine etkisi olan diğer bir önemli faktörde güneş ışığıdır. Güneş ışığının uykunun düzenlenmesinde önemli bir yeri vardır. Geçmişten günümüze canlıların vücut fonksiyonları 24 saatlik ritimlerle incelendiği bilinmektedir. 18. yüzyılda yaşamış Jean Jacques d'Ortois de Marian sadece gündüzleri çiçek açan *heliotrope* bitkisinin (kediotu), karanlık ortamda yaprağını açtığını ve geceleri kapattığını bulmuştur.

Uyku fizyolojisi araştırmalarının tam anlamıyla anlaşılmasına yol açan önemli adımlardan biri beynin elektriksel aktivitesinin kaydedilmesidir. 1875 yılında tavşan beyninin elektriksel aktivitesi fizyolog Richard Caton tarafından başarıyla kaydedilmiştir (16).

50 yıl sonra, 1925 yılında Hans Berger insan beyninin elektriksel aktivitesini başarılı bir şekilde kaydetmiştir. Yaptığı çalışmayı 1929 yılında yayımlamıştır. Elektroensefalografi (EEG) olarak isimlendirdiği kayıt işlemi günümüzde tıp alanında kullanımı yaygınlaşmıştır (17).

EEG'nin bulunmasına kadar, başka bilim adamları tarafından patolojik durumlar da tanımlanmıştır. Bunlara örnek olarak, 1880 yılında Gelineau narkolepsiyi, Henberg katalepsi sendromunu tanımlamıştır. 1907 yılında Fransız fizyologlar Legendre ve Pieron; uykudan yoksun bırakılmış köpeklerin serumlarını

normal köpeklere verdiklerinde, uykusunu almış bu köpeklerin uykuya daldıklarını bulmuşlardır (18-20).

1937 yılında Loomis, Harvey ve Hobart isimli bilim adamları uykunun tek düze bir süreç olmadığı ve uyku süresince “uyku içiği” ve “delta dalgası” olarak adlandırılan farklı uyku dönemleri olduğunu ortaya koymuşlardır (21). Uyku yapısında görülen diğer bir durumda periyodik olarak görülen hızlı göz hareketleridir. Bunun yanı sıra kalp hızı ve solunum sayısındaki değişikliklerdir. Kleitman ve Aserinsky, yaptıkları araştırmada uyku süresince göz hareketleri üzerine yoğunlaşmışlardır. Bu iki bilim adamı göz küresinin çevresinde bulunan kas yapısının elektriksel potansiyel farkını kaydederek elektrookülografi (EOG)’yi bulmuşlardır. Uyku esnasında EOG kaydı yaparak, uyku içerisinde yavaş göz hareketlerinden farklı olarak, uykunun bazı dönemlerinde görülen farklı göz hareketlerini belirlemişlerdir. Elektrookülografi 1953 yılında iki bilim adamı tarafından hızlı göz hareketleri potansiyeli olarak tanımlanmıştır (22).

19. yüzyılın ortalarında Dement ve Kleitman uyku üzerine yoğun çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda “hızlı göz hareketleri (REM)” ve “yavaş dalga uykusu (Non-REM)” şeklinde iki tanımlamada bulunmuşlardır. Dolayısıyla uyku sürecini Non-REM ve REM olmak üzere ikiye bölmüşlerdir. Sonraki dönemlerde Non-REM uyku bölümünü de evre 1-2-3-4 olarak alt bölümlere ayrılmıştır. 1956 yılına kadar bilim insanları uykunun pasif bir süreç olduğunu düşünmekteydi. William Dement rüyaların %80’nin REM döneminde görüldüğünü ileri sürmüştür. Dement, Kleitman, Fischer ve Ewerts yaptıkları deneylerde REM döneminde serebral kan akışında artış belirlemişlerdir. Sonuç olarak uykunun pasif bir süreç olduğu yönündeki sav tümüyle ortadan kalkmıştır (23).

Dr. İsmet Karacan, 1963 yılında doktora çalışması kapsamında erkeklerde uyku esnasında ereksiyon dönemleri olduğunu belirlemiştir. Ortaya koyduğu bu çalışma (Nokturnal Penil Tümesans Testi) halen günümüzde erkek cinsel işlev bozukluklarında objektif bir ölçme tekniği olarak kullanılmaktadır. Son olarak Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (“American Academy of Sleep Medicine”) 2007 yılında aldığı kararla Non-REM uyku döneminden evre 4 çıkarılmıştır. Sonuç olarak

Non-REM uyku dönemi evre 1-2-3 olarak yeniden tanımlanmıştır REM uyku evresinde ise herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (24).

2.1.2. Uyku Fizyolojisi

2.1.3. Uykunun Tanımı ve Genel Yapısı

Uyku yeme, içme, nefes alma kadar önemli bir fizyolojik ihtiyaçtır. Yeme, içme gibi uyku yoksunluğuna da belli bir süreye kadar dayanılabilir. Fakat uyku ve uyanıklık süresini tamamen ortadan kaldırmak mümkün değildir. Bu yüzden uyku insanın normal fizyolojik durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. İnsan yapısı gereği fiziksel, sosyal, duygusal bir varlıktır. Tüm bu durumların sağlıklı bir insanda her açıdan dengede olması gerekir. Dolayısıyla uykuda, herhangi bir problem olduğunda diğer tüm faktörler gibi vücudun fizyolojisinde sorunlar oluşturur. Uyku, hayatımızın üçte birini oluşturmaktadır. Uyku, genellikle vücudun yatar pozisyonda, gözlerin kapalı olması, kasların sınırlı bir aktivasyonda olması, dışardan gelen uyarılara cevap verememe veya cevap verme yeteneğinde azalma ve azalmış vücut hareketliliği ile karakterize bir durumdur (25).

Uykunun diğer bir tanımı, bilinç düzeyinin geriye dönüşlü değişiklikler gösterdiği, fiziksel aktivitelerin en alt düzeyde olduğu dönemdir. Karşılanması gereken temel fizyolojik bir gereksinimdir (26).

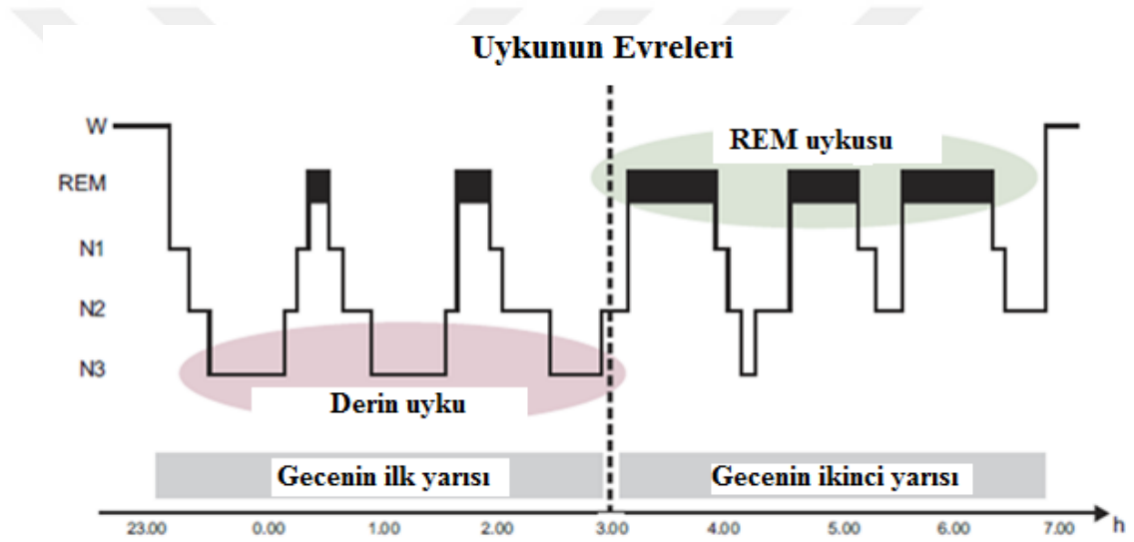
2.1.4. Uykunun Evreleri

İnsanlarda uyku, gece boyunca döngüsel olarak tekrarlayan iki evreden oluşmaktadır. Bu evreler Non-REM ve REM'dir. Non-REM kendi içerisinde 3 evreye ayrılır. Her evre birbirinden farklı davranışsal, nörokimyasal, fizyolojik ve elektrofizyolojik özelliklere sahiptir.

Uyku normal fizyolojik koşullarda Non-REM Evre 1 ile başlar. Evre 1'de EEG dalgalarında yüksek amplitüd ve düşük frekanslı teta dalgalarından oluşmaktadır.

Evre 1'deki uyku siklusu yaklaşık olarak 1-7 dakika sürer. Bu dönem uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir. Bu süre sonunda Evre 2'ye geçiş olur ve 25 dakika kadar sürebilir. Yüzeysel uyku dönemidir. Evre 2'de K kompleksi ve uyku içcikleri görülür. Bu süre sonunda, Evre 3 uykusu başlar. Evre 3 uykusu, yavaş dalga

aktivitesi ile karakterizedir. Evre 3 uykusu, derin uyku dönemidir. Uyku siklusu hafif uykudan derin uykuya doğru, sonrasında tekrar derin uykudan hafif uykuya doğru seyreder. REM ve Non-REM uyku süreleri gece boyunca değişiklik gösterir. Gecenin ilk yarısı çoğunlukla Non-REM uykusunda geçer. Özellikle de Evre-3 baskındır. REM uyku dönemleri ise kapladığı süre itibari ile devam eden uyku süreci içerisinde sürekli olarak artar. Gecenin son çeyreğinde REM uyku dönemi maksimum süreye ulaşır. Gece boyunca REM uyku dönemlerinin sayısı 4 ila 6 arasında değişir. Bu sayı toplam uyku süresi ve her uyku döneminin süresine bağlıdır. Uyku Non-REM Evre 1 ile başlar, REM uykusu ile biter (27-32) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Sağlıklı Erişkin Bireyde Uyku Evrelerini Gösteren Hipnogram (33).

2.1.4.1. Non-REM Uykusu

Non-REM uykusu 3 evreden oluşmaktadır.

Evre 1: Uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir. Gözler kapalı, istirahat durumundaki kişilerde alfa (α) dalgası baskındır. Uykunun gelmesinden hemen önce α dalgaları arasında teta (θ) dalgaları belirir. θ dalgaları korteks nöronlarında uyarılmanın daha eş zamanlı hale geldiğini gösterir.

Evre 2: Yüzeysel uyku dönemidir. EEG'de K kompleksleri ve uyku iğcikleri görülür. K kompleksleri, Evre 2 sırasında aniden ortaya çıkan ve aniden kaybolan,

pozitif defleksiyonla başlayıp negatif defleksiyonla devam eden dalga benzeri keskin yapılarıdır.

Evre 3: Derin uyku dönemidir. K kompleksleri, delta (δ) dalgalarının habercisidir. Evre 3, delta dalgaları ile karakterizedir (34).

2.1.4.2. REM Uykusu

Düşük voltajlı, değişik frekanslı bir aktivitedir. Rüyalar görülür, hızlı göz hareketleri ve kaslarda atoninin olduğu dönemdir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareket aktivitesi oldukça yoğundur. Bu durum fazik REM uyku ve tonik REM uyku olarak adlandırılır. Uykudan REM döneminde uyananların yaklaşık %80'i uyanıdıkları anda son gördükleri rüyaları hatırlarlar (34).

REM uykusunda; beyin sapı mekanizmaları yoluyla spinal motor nöronlarının inhibisyonu, postüral motor tonusun baskılanmasını düzenler. Kalp atımında ise taşikardi, bradikardi dönemleri gözlenmekle birlikte, solunum sayısında ve derinliğinde değişiklik olur. Beynin kan akımı üzerinde yapılan çalışmalarda, REM uykusu sırasında kan akımının uyanıklığa benzediğini göstermektedir. Bütün bu değişimler, fizyolojik aktiviteler açısından uyanıklıkla benzerlik göstermektedir. Bu taraflıyla, REM uykusu felçli bir vücutta yüksek derecede aktif bir beyin şeklinde tanımlanabilir (35).

2.1.5. Uykunun Nörofizyolojik Mekanizması

2.1.5.1. Uyku ve Uyanıklığın Sinirsel Kontrolü

Uyku ve uyanıklık süreci beyin sapı, omurilik ve serebral korteks de bulunan Retiküler Aktive Edici Sistem (RAS) tarafından kontrol edilir. RAS'da bulunan nöronlar aralıklı olarak inhibe ve aktive olurlar. Sonuç olarak inhibisyon da uyku oluşurken, aktivasyonda ise uyanıklık oluşur (25, 36).

2.1.5.1.1. Uyanıklığın Sinirsel Kontrolü

RAS iki yol boyunca ilerler. Birinci yol talamusa doğru giderken, ikinci yol hipotalamusa uzanır. RAS'ın talamusa yönlene kolunda pons'un rostral kısmından ve mezensefalon'un kaudal kısmından kaynaklanan kolinerjik nöronlar bulunur. Bu

nöron gruplarına, pedunkulopontin ve laterodorsal tegmental (PPT-LDT) alan denilir (36).

Pedunkulopontin ve laterodorsal tegmental, nöron grubu talamusun intralaminar çekirdeklerine, röle çekirdeklerine ve retiküler çekirdeğe sinaps yapar. Talamokortikal sistem uyanıklık da aktif rol oynar. RAS'ın ikinci kolunda, locus coeruleus nöroadrenerjik nöronlar, dorsal ve median rafe çekirdeklerinden serotonerjik nöronların aksonları tuberomamiller çekirdekten gelen histaminerjik nöronların aksonlarına katılarak hipotalamusa uzanır. Bu nöron grupları uyanıklık da yüksek seviye de ateşleme hızına sahiptir (36).

2.1.5.1.2. Uykunun Sinirsel Kontrolü

Uykunun oluşumu RAS'ın inhibe edilmesi ile sağlanır. Uyanıklığın oluşumundaki anatomik yapıların gama aminobütirik asit (GABA) nöronları tarafından inhibe edilmesiyle uyku evresi başlar. Bu inhibisyon sürecinde locus coeruleus'daki nöroadrenerjik nöronlar, PPT-LDT nöronları, histaminerjik nöronların inhibisyonu gerçekleşir. Ayrıca beyindeki adenozin düzeyleri uyanıklık sürdükçe yükselmekte ve uyku süresince de azalmaktadır (37-40).

2.1.6. Uyku ve Uyanıklıkla İlgili Nörotransmitterler

2.1.6.1. Uyanıklıkla İlgili Nörotransmitterler

2.1.6.1.1. Asetilkolin

Kolinerjik nöronlardan salgılanır. Merkezi sinir sisteminde uyku ve uyanıklıkla ilgili alanlarda bulunan kolinerjik nöronlarda bulunur. RAS'ın talamusa giden kolunda kolinerjik nöronların aksonları bulunur. Dolayısıyla talamokortikal aktivasyonu sağlar. Kortekste asetilkolin salgılanması uyanıklık ve REM uykusu süresince artmıştır (41).

2.1.6.1.2. Noradrenalin

Noradrenalin salgılayan nöronlar, beyin sapında özellikle de locus coeruleus'un lateral tegmental bölgesinde bulunur. Noradrenalin uyanıklık da salgılanır, locus coeruleus' un aktivasyonunu artırıcı her türlü etki bireyin uyanıklık düzeyini artırır (42, 43).

2.1.6.1.3. Histamin

Histamin salgılayan nöronlar, yalnızca posterior hipotalamusda yer alan tuberomamiller çekirdek içerisinde bulunur. Uyanıklık da histamin seviyeleri yüksektir. Beyinde histamin seviyelerini yükselten ilaçların verilmesi ve serebral ventriküllere doğrudan enjeksiyonu, kortikal aktivasyona neden olduğundan dolayı, bireyin uyanıklık düzeyini artırmaktadır (44).

2.1.6.2. Uyku ile ilgili Nörotransmitterler

2.1.6.2.1. Serotonin

Yapılan ilk çalışmalar, serotonerjik etkinin uyku yarattığını bildirirse de reseptör düzeyinde yapılan yeni çalışmalar serotoninin uyanıklığı artırdığını göstermiştir. Serotonin'in, suprakiazmatik çekirdekte (SCN) vazoaktif inestinal polipeptid (VİP) sentezini kontrol ettiği gösterilmiştir. Lateral preoptik alanda VİP içeren nöronların varlığı ve hipnojenik özelliklerinin gösterilmesi de serotonin ve uyku arasındaki ilişkiyi güçlendirmiştir (43).

2.1.6.2.2. Gama Aminobütirik Asit

GABA; inhibitör nörotransmitter bir maddedir. Ventral lateral preoptik nükleus (VLPO) ve basal forebrain de GABAerjik nöronlar bulunmaktadır. Bu nöronlar uyanıklıkla oluşturan nöron gruplarını inhibe ederek uykunun başlatılmasında ve devam ettirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (45).

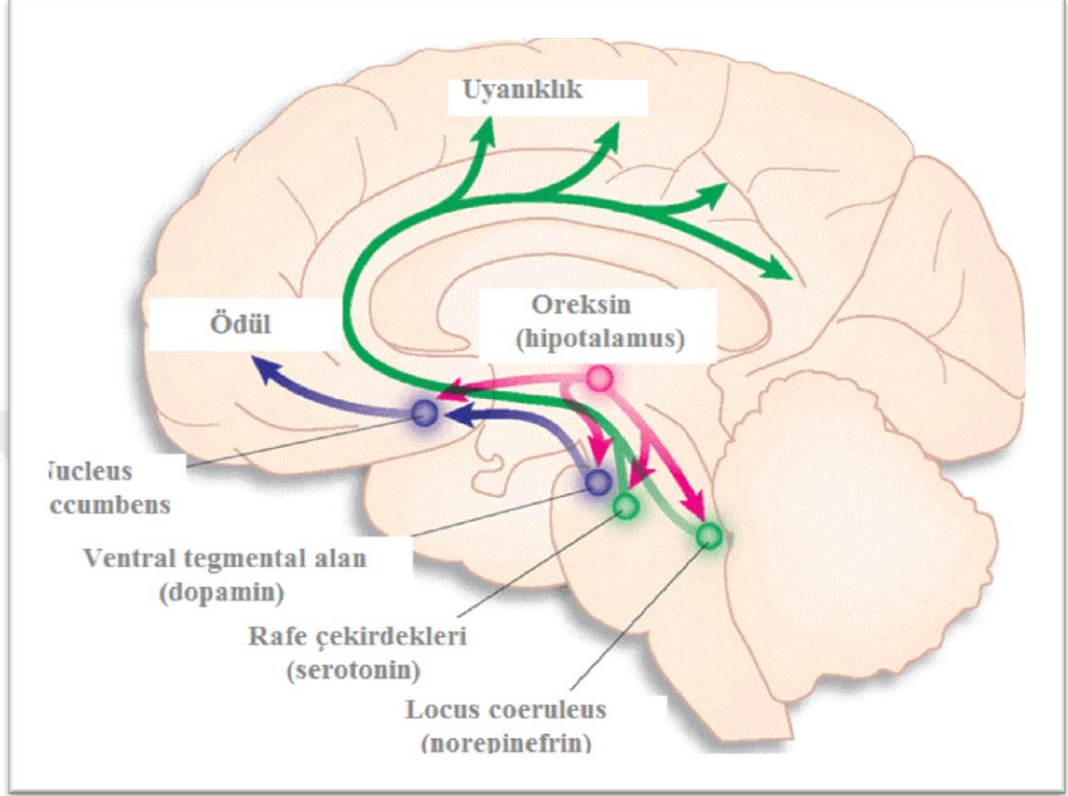
2.1.6.2.3. Galanin

Galanin; inhibitör nörotransmitter bir maddedir. Ventral lateral preoptik nükleus ve basal forebrain de galanin içeren nöronlar bulunmaktadır. Bu nöronlar uyanıklıkla aktifleşen nöron gruplarını inhibe ederek uykunun başlatılmasında ve devam ettirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (46).

2.1.6.2.4. Adenozin

Adenozin; uykunun humoral düzenlenmesinde önemli bir işlev görmektedir. Adenozin, nükleozidin beyinde artması uykunun başlamasında önemli rol alır.

Özellikle kafein gibi maddelerin uykuyu azaltmadaki etkisi, adenozin reseptörlerinin bloke edilmesiyle olmaktadır (43) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Beyin Sapı ve Orta Beyinde Farklı Nörotransmitter Salgılayan Nöronların Olduğu Merkezler. Uyku ve Uyanıklıkla İlgili Nörotransmitterler (47).

2.1.7. Sirkadiyen Ritim ve Homeostatik Mekanizmalar

Güneş ışığının uykunun günlük düzenlenmesinde önemli bir yeri bulunmaktadır. Uyku-uyanıklık dönemi bireyin biyolojik saatinin ayarlanmasını sağlar. Dolayısıyla biyolojik saat bireyin belirli bir zamanda uykuya dalmasına ve uyanmasına sebep olur. Sirkadiyen ritim uykunun düzenlenmesini, ısı ve ışık aracılığı ile kontrol eder (48).

İnsan vücudunun sıcaklığı belli bir ritim gösterir. Vücut sıcaklığı sabahları saat 05.00'da en düşük seviyelere ulaşırken, akşam saat 21.00'de en yüksek sıcaklık

seviyelerine ulaşmaktadır. Bu sıcaklık ritmi hipotalamus da bulunan SCN çekirdekleri tarafından kontrol edilmektedir (48).

Uykunun toplam süresi, şiddeti, zamanlaması homeostatik mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir. Birey uyku yoksunluğu veya az uyku uyumuşsa, bu bireyin vücudunda uykuya gereksinim olur. Bu uykusuz kalınan süre ve yoğunluğa göre değişkenlik gösterebilmektedir. Aksine uykunun süresi çok fazla uzadığında, bireyin uykuya olan gereksinimi azalmaktadır (49).

2.1.8. Uyku Yoksunluğu

Uyku yoksunluğu; uzatılmış uyanıklık durumu veya uykusuzluk olarak adlandırılır. Günlük hayatımızda uykusuzluğun etkilerine çok sık maruz kalırız. Uykusuzluğa birçok organik ve psikolojik problemler neden olabilir. İnsanlar isteyerek veya zorunlu olmak üzere iki farklı şekilde uykusuz bırakılabilirler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda uykusuzluk halinin canlı üzerinde oluşturduğu etkiler araştırılmaktadır. Bu uykusuzluk durumu üç şekilde yapılmaktadır; total uyku yoksunluğu, kısmi uyku yoksunluğu, selektif uyku yoksunluğu (50).

Uyku yoksunluğu türü olan total uyku yoksunluğu, canlıyı 24 saat boyunca uykusuz bırakarak gerçekleştirilmektedir. İkinci uyku yoksunluğu türü olan kısmi uyku yoksunluğu ise, uykunun normal süresinden daha az bir sürede uyku süresini belirtmektedir. Selektif uyku yoksunluğu ise, uykunun bir bölümünün seçici olarak engellenmesi ile gerçekleştirilir. Bu uyku yoksunluğu türüne en önemli örnek REM uyku yoksunluğu gösterilebilir (51).

2.1.9. Uyku Yoksunluğu ile Basal Forebrain, Locus Coeruleus ve Preoptik Alanlarda Değişen Nörotransmitterler

Beyinde uykuyu indükleyen ve inhibe eden bölgelerin karşılıklı çalışması sonucu uyku ve uyanıklık durumları oluşmaktadır. Bu durumlar yapılan uyku yoksunluğu modellerinde, uzatılarak hangi tip nöron ve bölgelerin etkilendiklerini araştırılmıştır. Moduris ve arkadaşların yaptıkları çalışmalarda, Basal forebrain (BF) ve Preoptik alanlarında (PO) uykusuzluk durumunda kolinerjik nöronların aktive olduğu ve GABAerjik nöronların inaktif olduğunu göstermişlerdir. Diğer yandan

adenozin miktarının biriktiği ve GABA reseptörlerini bloke ettiği bulunmuştur. Ayrıca, uyku yoksunluğunda locus coeruleus alanında nöroadrenerjik nöronların aktif ve GABAerjik nöronları inaktif olduğu gösterilmiştir (52, 53).

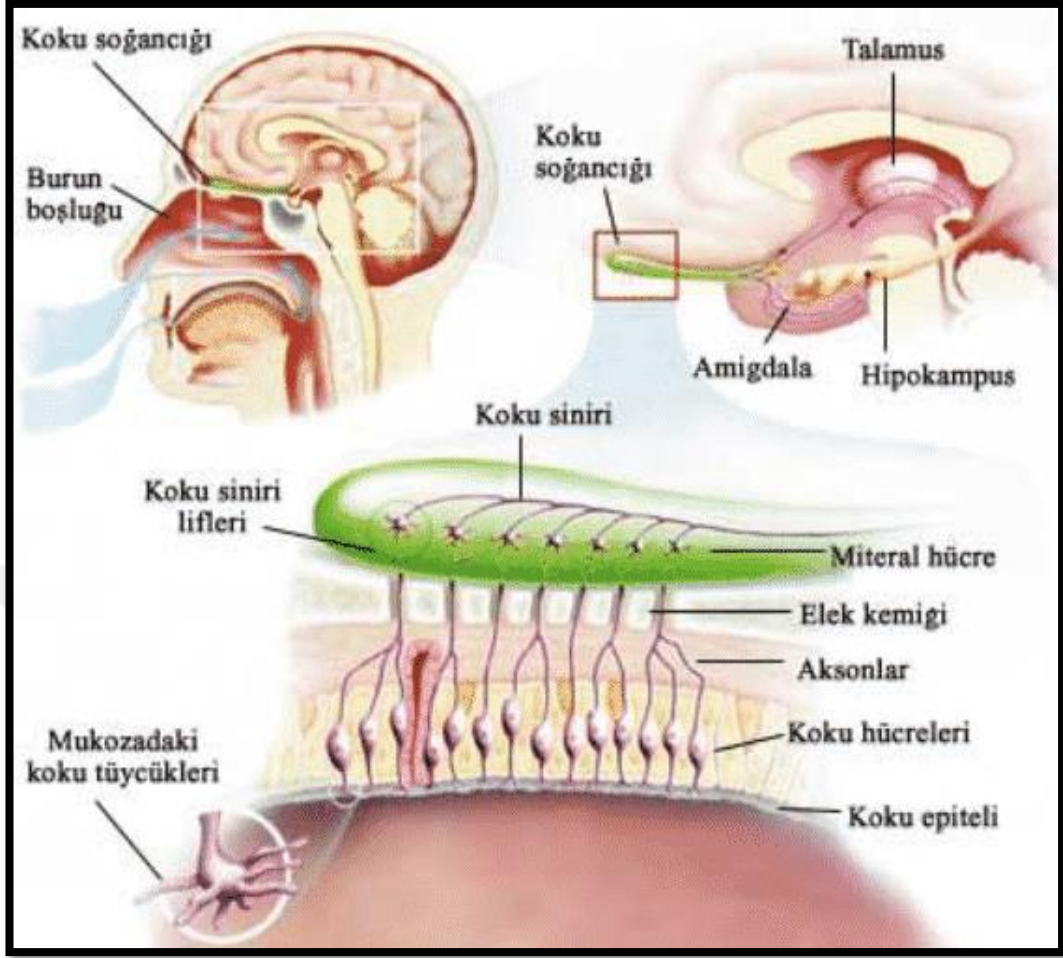
2.2. Koku

Hava içerisinde sürekli olarak yayılabilen uçucu ve kimyasal moleküllere koku molekülleri denir. Havada yayılan bu molekülleri burun içerisinde duyuşsal olarak algılanmasına ise koku alma işleminin denir. Duyuşsal reseptörler tarafından alınan koku, olfaktör nöronlar tarafından medial olfaktör alanda değerlendirilir (54).

2.2.1. Burun Anatomisi ve Fizyolojisi

Kokunun algılandığı yer burun boşluğunun üst kısmında bulunan bölgedir. Bu bölgede olfaktör duyu nöronları bulunmaktadır. Ayrıca olfaktör duyu nöronlarını içeren bu bölgeye regio olfactoria'da denir. Bu bölge ayrıca burnun diğer bölgelerinden farklı olarak sarı renge sahip olmasıyla ayrılır. Bu bölgedeki hücrelerde sarı pigment bulunmaktadır. Bölgenin toplam alanı 5 (sağ:2,5-sol:2,5) cm²'dir. Bölgede olfaktör duyu nöronları, destek hücreleri, bazal hücreler bulunmaktadır.

Regio olfactoria'da bowman bezlerinden salgılanan mukus içerisinde yayılmış olfaktör duyu nöronlarının siliaları bulunmaktadır. Koku moleküllü bu mukus sıvı içinde silialar ile reaksiyona girerek olfaktör duyu nöronlarını uyarır. Silialar da her kokuya özgü reseptör bulunmaktadır. Silialar ile reaksiyona giren koku moleküllü olfaktör duyu nöronlarında aksiyon potansiyeli meydana getirir. Olfaktör duyu nöronlarının aksonları bulbus olfactorius da bulunan glomerül içerisindeki mitral ve tüy hücrelerinin dentritleri üzerinde sonlanır. Mitral ve tüy hücrelerinin aksonlarına traktus olfactorius denir (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Burun anatomisi ve fizyolojisi (55).

Tractus olfactorius beyinin frontal kısmının altından dümdüz ilerleyerek stria olfactoria lateralis ve medialis olmak üzere ikiye ayrılır. Lateralis kolu Brodman'ın 34 numaralı alanında, yani primer olfaktor alanda sonlanır. Medialis kolu ise olfaktor alanda sonlanır (56).

2.2.2. Olfaktor Duyu Nöronun Uyarılma Mekanizması

Koku molekülü ilgili reseptörüne bağlanarak, silia membranında bulunan G proteini aktive eder. Aktive olan G proteini adenilaz siklazı aktif hale getirir ve siklik adenzin monofosfat (cAMP) oluşumuna sebep olur. Oluşan cAMP sodyum kanalını açar ve sodyum girişi membran potansiyelini yükseltir. Meydana gelen aksiyon potansiyeli tractus olfactorius yolu ile merkezi sinir sistemine iletilir (56).

2.2.3. Koku Eşiği

Koku eşiği; bir kokunun fark edilebilmesi için en düşük seviyedeki konsantrasyonuna denilir. 1 ml havada metil merkaptan'ın 1/25.000.000.000 mg'ı koku duyusu oluşturur. Bu sebeple doğal gaza karıştırılır (56).

2.2.4. Koku ve Uyku İlişkisi

Uyku; dışarıdan gelen uyarılara duyarlılığın algılanmasının azaldığı bir durumdur. Uyku esnasında, dışardan gelen uyarılara tepki azalmasına rağmen, uyarılar merkezi sinir sisteminde işlenir ve beyin aktivitesinde değişikliklere sebep olur (57, 58).

Yapılan çalışmalarda; görsel, işitsel, somatosensoriyel uyarıların beyin tepkisi olarak uykunun süresini, yapısını bozduğu gözlemlenmiştir. Ortaya konulan kanıtlarda diğer uyarıların haricinde koku uyarısını uykudan uyanmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, uyku sırasında verilen lavanta uçucu yağının uyku verimliliğini artırdığı ve toplam uyku süresini artırdığını gözlemlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, hasta uyurken odaya verilen yasemin kokusunun uyku verimini artırdığı ve gündüz uykularında uygulanan sedir uçucu yağının uyku gecikmesini azalttığını belirlenmiştir (59-74).

Uyku Non-REM ve REM olarak birbirine takip eden siklulardan oluşmaktadır. Non-REM genel olarak dinlendirici uykudur. REM ise rüyaların görüldüğü uyku dönemidir. Bu dönemleri oluşturan moleküler mekanizmalara uykunun moleküler mekanizması denir. Moleküller mekanizmada oluşabilecek olan herhangi bir bozukluk uykunun süresini, kalitesini, verimliliğini azaltmaktadır. Bu iki uyku dönemin düzgün bir şekilde başlaması ve devam ettirilmesi uykuda görev alan moleküllerin aktiviteleri ve miktarları mekanizmanın işleminde önemli rol oynamaktadır. Kokunun, uykunun moleküller mekanizmasındaki moleküller üzerine etkileri bulunmaktadır (75).

2.2.5. Aromaterapi ve Tarihsel Gelişimi

Geçmişten günümüze insan vücudun güzel kokması, güzelleştirilmesi ve iyileştirilmesi için aromatik bitkiler kullanılmıştır. Antik zamanlarda, Mısır

toplumunda banyo sularına güzel koku ve güzel kokulu aromatik bitkiler ile masaj uygulaması kullanılmıştır. Eski dönemlerde rahipler, krallar ve kraliçeler aromatik bitkileri kullanmaktaydılar. Aromatik bitkilerin uçucu özelliklerini çıkarma sanatı Mısırlılar tarafından başlatıldı. Yunanlı simyacılar, aromatik yağların özlerini 200 yüzyıl sonra dini ve tedavi amaçlı olarak kullanmışlardır. Millattan sonra (M.S.) Avicenna (İbn-i Sina) daha güçlü esanslar elde edebilmek için damıtma sistemine soğutma süreci eklemiştir (76-78).

Aromatik bitkileri uygulayan aromaterapistler, yaygın olarak masaj uygulaması şeklinde kullanmışlardır. 1920'lerin başında Fransız kimyager René-Maurice Gattefosse laboratuvarında deney yaparken, yanlışlıkla elini yakmış ve sonrasında yakınında bulunan lavanta yağı içeren kaba elini daldırmıştır. Kimyager yanan elinin ağrısının azaldığını, kızarıklığının büyük ölçüde azaldığını, iltihaplanma ve kabarma durumunun azaldığını gözlemiştir. Ayrıca yarası hızlı bir şekilde iyileşerek ve yara izi kalmamıştır. Bu olaydan sonra kimyager hayatının geri kalanını uçucu yağların iyileştirici özelliklerini araştırmaya adanmıştır. 1928'de aromatik bitkilerden elde edilen yağların terapötik kullanımını ortaya koyarak "aromaterapi" terimini tanımlamıştır (79, 80).

Aromatik yağlarda; taşıyıcı yağ içerisine bir damla veya daha fazla uçucu yağ eklenerek kullanılır. Elde edilen yağ bireyin vücuduna masaj yoluyla uygulandığında, yağ kan dolaşımına inhalasyon yoluyla veya direkt deriden girebilir. Bu emilimin miktarı oldukça azdır. Tisserand ve Balacs'a göre elde edilen yağ ile aromaterapi masaj uygulamasında, yağın %4-25'i emilecek, kalan kısmı cilt yüzeyinden buharlaşacaktır. Sonuç olarak kan dolaşımına giren yağ miktarı 0,025-0,1 ml (0,5-2 damla) olabilecektir (81-84).

Hipokrat sağlıklı bir hayat ve hastalıkların tedavisi için, her gün aromatik bitkiler içeren sularla banyo yapmayı ve bu bitkilerden elde edilen yağlarla masajı önermiştir. Florence Nightingale; Kırım savaşında yaralı askerlere uçucu yağları tedavi edici olarak kullanmıştır. Aromaterapi uygulamaları 80'li yıllardan itibaren, sağlık personelleri tarafından terapötik tedavi, rahatlatıcı ve cilt bakımında uygulanmıştır. İngiltere, Fransa ve Japonya'da aromaterapi ve masaj okulları 1980

yılında açılmıştır. İsviçre’de halen hastanede çalışan hemşireler tarafından hastalara uygulanmaktadır (85-88).

2.2.6. Aromaterapinin Etkileri

Bilimsel yayınlarda aromaterapinin etkinliği hakkında makaleler yayımlanmıştır. Aromaterapi ile ilgili yapılan araştırmalar aromaterapinin tıbbi uygulamalara önemli katkısı bulunmaktadır. Uçucu yağların kullanımı stres, kaygı ve ruh halini iyileştirmekte ve insanların hem fiziksel hem de ruh ve beden sağlığı düzeyini artırmaktadır. Uçucu yağlar, bu psikolojik semptomları azaltmanın yanı sıra iltihaplanmayı, ağrıyı ve anksiyeteyi azaltıcı etki gösterdiği bilinmektedir (89-97).

Uçucu yağlar, içerdikleri moleküller ile uyarıcı, sakinleştirici, antiviral ve antimikrobiyal etkilere sahiptir. Uçucu yağlar sentetik olmadıklarından dolayı içerisindeki bileşenler bireyin vücudu ile uyumlu bir şekilde birliktelik gösterebilir. Japonya’da üretkenliği artırmak ve grip gibi bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek için lavanta ve biberiye yağlarını havalandırma sistemlerine ekleyerek işçilerin bu havadan olumlu etkilenmesini sağlamışlardır (98-102).

2.2.7. Aromaterapinin Uygulanma Yöntemleri

Uçucu yağların özellikleri ve uygulama alanları oldukça farklılık göstermektedir. Uçucu yağların etkinliğinden maksimum faydalanabilmek için, etkisi kanıtlanmış yağların doğru yöntem, uygun doz, yeterli süre kullanılması gerekmektedir. Uçucu yağlar; solunum yoluyla, deri yoluyla ve ağız yoluyla uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda uçucu yağların enerji verici bir özelliği olduğu bulunmuştur. Aromaterapi yöntemleri içerisinde solunum yolu uygulaması hormonal ve duygusal hisleri uyarır. Uçucu yağlar burun ile koklandığında koku maddesi burun içinde silialara tutunarak aksiyon potansiyeli oluşturur. Aksiyon potansiyeli beyinde bulunan limbik ve hipotalamus bölgelerine iletilir. Sonrasında tepki olarak, merkezi sinir sisteminde serotonin ve endorfinler salgılanır (103-111).

2.2.8. Aromaterapide Kullanılan Yağlar

2.2.8.1. Lavanta Yağı

Lavanta bitkisi Yunanistan'dan İspanya'ya ve Kuzey Akdeniz'in dağlık bölgelerinin orta yükseltilerinde geniş bir alanda ekimi yapılan 20-60 cm boyunda gri yarı çalimsı, çok yıllık çiçekli bir bitkidir. Lamiaceae (Ballıbabagiller) familyasında bulunan lavanta Dünya da yaygın olarak bulunmaktadır. Lavantanın iki türü vardır. Bunlar; *Lavandula intermedia* ve *Lavandula angustifolia*'dir (Şekil 2.1.). Lavantanın parfüm ve kozmetikte kurutulmuş çiçek ve yaprakları bulunmaktadır. Tıbbi olarak ise taze çiçekli dal uçları kullanılmaktadır (112).

Tıbbi olarak kullanılan lavantada, lavanta uçucu yağı elde edilmektedir. Bu yağ lavanta bitkisinin taze dal uçlarından hidrodistilasyon yöntemi ile %0,5-1 oranında uçucu yağ elde edilebilmektedir. Bu uçucu yağın içerisinde %30-40 oranında Linalol ve %35-55 oranında Linalil asetat vardır. Bunların dışında Okaliptol, Borneol, Geraniol, Limoen, Sineol etken maddeleri bulunmaktadır (113).



Resim 2.1. Lavanta (*Lavandula Angustifolia*) (114).

Lavantanın Tablo 2.1'de lavantanın birçok terapötik özelliği gösterilmektedir. Bu özellikler sırasıyla antikonvülsan, anksiyolitik, antioksidan, antiinflamatuvar,

antimikrobiyal, antifungal ve analjezik etkilerdir. Lavanta yağının yara iyileşmesine direkt ve indirekt olarak üzere iyileştirici etkisinin olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda lavanta içeren kremlerin topikal olarak uygulandığı sıçanlarda kontrol grubuna göre antioksidan enzim aktivitelerinde ve deri dokularının rejenarasyonunu olumlu yönde uyardığı belirlenmiştir. İn vitro çalışmalarda lavanta yağının içerisinde bulunan linalol ve linalil asetatın antiinflamatuvar özellik gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca linalol, prostaglandin yolağını etkilemeden nitrik oksit salınımı ve üretimini azalttığını göstermişlerdir. Lavanta yağının bir başka etkisinde granülasyon doku yenilenmesini hızlandırdığı, Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) etkisi ile dokunun yeniden şekillenmesini sağladığı belirlenmiştir. Koca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; sıçanlar üzerine yara iyileşmesi yaptıkları bir çalışmada lavanta yağı kullanılan tedavi grubunda Epidermal büyüme faktörü (EGF) sekresyonunun artması ile epitel oluşum sürecinde artış olduğu belirlenmiştir (115-121).

Tablo 2.1. *Lavandula Angustifolia* İçerik Analizi (121-124).

Bileşen	Sonuç	Bileşen	Sonuç
Linalool	35.04	Hexyl Butyrate	1.5
Linayl Acetate	34.94	Geranyl Acetate	1.01
Kafur	5.84	Trans Beta Fernasene	0.96
1,8 Cineol	3.93	Acetic Acid, hexl ester	0.92
Borneol	2.8	Geraniol	0.92
Alpha Terpeneol	2.23	Cis ocymene	0.89
Lavanduly Acetate	1.96	Limonen	0.66
Trans Ocimene	1.86	Carvacrol	0.6
Trans Caryophyllene	1.77	Amyl Ethyl Ketone	0.59
Beta Myrcene	0.57	Hexyl Tiglate	0.45
Nerlyl Acetate	0.55		

2.3. Lavanta Uçucu Yağının Uyku ile İlişkisi

Konvansiyonel tedaviler, uyku sürecini başlatan ve uzatan ilaçların tümünü içerir. Fakat uykuda kullanılan bu tür tedavi yöntemlerinde kaliteli bir uyku olmayabilir. Ayrıca kullanılan ilaçlar bireylerde bağımlılık ve artan miktarda verilen ilaç dozu yan etkileri artırabilir (125).

Lavanta son yıllarda uyku kalitesi ve uyku bozuklukları üzerine kullanılmaktadır. Bu alanda yapılmış birçok bilimsel yayın bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 35 tane erkek bireyin uyku kalitesi pittsburgh uyku kalite indeksine göre incelenmiş ve kaliteli ve kalitesiz olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Uyku kalitesi

iyi ve kötü hastalara aromaterapi öncesi, sırasında, sonrasında olmak üzere kayıtlar alınmıştır. Sonuç olarak uyku kalitesi iyi olan bireylerde uyanma durumuna bağlı beyin dalgasında azaltıcı etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Uyku kalitesi düşük olan bireylerde her iki hemisferin periyetal lobunda alfa dalgalarında azalma görülmüştür (126).

2.4. Hipotez

Uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda; uyku oluşumunu sağlayan nöronların (GABA) aktif olmasını ve uyanıklığı sağlayan nöronların inhibe olmasını bekliyoruz. Beyinde Locus coeruleus, Basal forebrain (BF) ve Preoptik alan (PO) uyku-uyanıklık sorumlu olan bölgelerdir. Bu alanlardan BF ve PO kolinerjik, GABAerjik nöronlar yaygın olarak bulunur. BF ve PO uyku oluşumunda görev alır. Bu bölgelerde GABAerjik nöronların aktivitesinin araştırılması planlandı. C-fos Immediate-early Genes ürünüdür. Bu gen nöronların reseptörüne ilgili nörotransmitter bağlandığında aktiflenir. BF ve PO öncelikle aktif nöronları belirlenerek, aktif nöronların ekspresyonlarını c-fos proteinine bakılarak belirlenir. Hangi tür nöronların olduğunu belirlemek için GAD ve CHAT bakılacak. Uyku-uyanıklık döngüsünde GABA ve Kolinerjik sistem görev yaptığı için locus coeruleus bölgesindeki nöronal aktiviteye bakılacak. Locus coeruleus bölgesinde, c-fos aktif nöronlarını belirlenecek. CHAT ve GAD nöron türünü belirledik. α -2 adrenerjik reseptörlerle ilgili yapılan çalışmalarda, GABAerjik nöronlar bulunmuştur. Kolinerjik sistem GABAerjik nöronları ADBR2 üzerinden inhibe etmektedir. Sağlıklı bir uykuda ADBR2 seviyesi yüksek olması beklenir. Fakat uyku yoksunluklarında bu ekspresyon seviyesi düşer. Dolayısıyla tıbbi lavanta uçucu yağı uygulanan sıçanların ilgili beyin bölgelerinde ADBR2'nin ekspresyonların yüksek olmasını bekliyoruz.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Yöntem

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulunun 23.09.2021 tarihinde ve 01 karar sayılı etik kurul onayı alındı (Ek 1). Çalışmamızda, 12-14 haftalık 250-300 gram (gr) ağırlığında, 48 adet Sprague Dawley erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar SDÜ Deneyleer Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından (HÜDAL) temin edildi. Deneylee süresince tüm sıçanlar özel kafes ve normal kafeslerde tutularak, standart yem ile musluk suyu *ad libitum* olarak verildi. 21-23 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde ve %55-60 nem oranında tutuldu.

3.1.1. Deneyleer Hayvanları ve Gruplandırma

Çalışmamızda, SDÜ Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, deneylee prosedürüne dâhil edilen sıçanların ağırlık ölçümleri yapıldı ve homojen şekilde kafeslere dağılımı yapıldı. Sıçanların kuyrukları rakam numaralandırma sistemine uygun şekilde işaretlendi.

Deneylee hayvanlarının tümü total uyku yoksunluğuna (TUY) maruz bırakılmıştır. Sıçanlar gruplandırılırken; Kontrol grubu (n:8), TUY + Alprazolam grubu (n:10) ve 3 adet TUY + Lavanta grupları (n:10) olarak toplam beş grup altında toplandı.

Deneylee uygulaması 20 gün sürdü ve hayvanların ağırlıkları haftada bir kez olmak üzere ölçüldü. Sıçanlar deneylee uygulaması süresince SDÜ HÜDAL'da barındırıldı (Resim 3.1.).



Resim 3.1. Çalışma Grupları

1. Kontrol (K) grubu (n=8)

20 gün boyunca TUY uygulandı ve günde bir defa 60 dakika (dk) süresince 0,5 ml saline inhalasyon yolu ile verildi.

2. Alprazolam (A) grubu (n=10)

20 gün boyunca TUY uygulandı ve günde bir defa 0,25 mg/kg intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. Uygulandıktan sonra kafes içerisine 60 dakika diğer koku grupları gibi bekletildi.

3. Lavanta 1 (L1) grubu (n= 10)

20 gün boyunca TUY uygulandı ve günde bir defa 60 dk süresince 0,3 ml lavanta uçucu yağı (*Lavandula angustifolia*) inhalasyon yolu ile uygulandı.

4. Lavanta 2 (L2) grubu (n= 10)

20 gün boyunca TUY uygulandı ve günde bir defa 60 dk süresince 0,5 ml lavanta uçucu yağı inhalasyon yolu ile uygulandı.

5. Lavanta 3 (L3) grubu (n= 10)

20 gün boyunca TUY uygulandı ve günde bir defa 60 dk süresince 1 ml lavanta uçucu yağı inhalasyon yolu ile uygulandı (127).

3.1.2. Deney Prosedürü

3.1.2.1. Total Uyku Yoksunluğu Prosedürü

Kontrol grubuna 5 cm çapında platformlar kullanıldı. Diğer dört gruba 5 cm çapında platformlar kullanılarak yapıldı. Bir kafeste 12 platform olacak şekilde her kafese 10 hayvan yerleştirilerek 1 kafeste deney gerçekleştirildi. Kafeslere platformların 1 cm altına kadar $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ su konularak ve günlük kafes suları değiştirildi. Deney boyunca kafeste sıçanların yem ve suya serbest şekilde ulaşmaları sağlandı. Sıçanlara total uyku yoksunluğu 20 gün boyunca hazırlanan platformlarda uygulandı (Resim 3.2.). Sıçanlar 18 saat uyku yoksunluğunda kalan 6 saat içinde ise kendi ev kafeslerinde dinlenilmeye bırakıldı (128, 129).



Resim 3.2. Total Uyku Yoksunluğu Grubu

3.1.2.2. Lavanta Uçucu Yağı Uygulama Prosedürü

Sıçanlar ilk olarak pleksiglass kafes içerisine alındı. Bu kafes de tek bir giriş bulunmaktadır. Bu girişten nebulizatörün hortumu bağlanmaktadır. Bu hortum da nebulizatörün çıkışına bağlanmaktadır. Sıçanlar kafes içine konulduktan sonra nebulizatörün uygulama kısmına uygun dozlarda tıbbi lavanta uçucu yağı yerleştirildi ve nebulizatör 60 dk boyunca çalıştırıldı (Resim 3.3.).



Resim 3.3. *Lavandula Angustifolia* ve Alprazolam Grupları

3.1.2.3. İlaç Uygulaması

Alprazolam (Pfizer, Xanax, ABD) grubu sıçanlarına, 20 gün süresince günde bir defa olmak üzere 0,25 mg/kg intraperitoneal (ip) yolu ile verildi. İlaç uygulaması grubundaki sıçanlara verilecek olan Alprazolam ilacı serum fizyolojik içerisinde çözdürülerek solüsyon halinde hazırlanıp, ip olarak uygulandı. Sıçanlar ilaç uygulandıktan sonra 60 dk boyunca uygulama kafesinde kaldılar.

3.1.3. Lavanta Yağı (*Lavandula angustifolia*)

Tıbbi lavanta uçucu yağı ticari olarak Sağlık ve Uyku ARGE (Health and Sleep) şirketinden temin edildi. Tıbbi lavanta uçucu yağı, *Lavandula angustifolia* türü olup Türkiye’de doğal olarak üretilen bitkilerden hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilmiştir. Yağın bileşenlerini (Lot no: H&S-101) içeren Analiz Raporu Tablo 3. 1.’de ve Ek 2’de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Lavanta Yağı İçerik Analizi Sonucu (SDÜ Doğal Ürünler Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından analiz edildi. Rapor numarası: 2108036, Rapor tarihi: 19.08.2021)

Sıra No	Bileşik	% Miktar	Sıra No	Bileşik	% Miktar
1	α -Thujene	0,10	23	4-Terpineol	7,15
2	α -Pinene	0,40	24	Cryptone	0,20
3	Camphene	0,18	25	α -Terpineol	1,22
4	2- α -Pinene	0,12	26	Hexyl butanoate	0,23
5	1-Octen-3-ol	0,14	27	n-Dodecane	0,04
6	3-Octanone	0,15	28	Nerol	0,12
7	α -Myrcene	2,31	29	Cuminic aldehyde	0,04
8	Sabinene	0,18	30	Linalyl acetate	24,11
9	dl-Limonene	0,50	31	Endobornyl acetate	0,19
10	1,8-Cineole	1,65	32	Lavandulyl acetate	5,04
11	Cis-Ocimene	8,20	33	Neryl Acetate	0,68
12	Cis-Ocimene Y	3,11	34	Geranyl Acetate	1,39
13	ζ -Terpinene	0,16	35	Trans-Caryophyllene	4,62
14	α -Terpinolene	0,15	36	Santalen	0,55
15	α -Linalool	29,30	37	trans- α -Bergamotene	0,13
16	1-Octen-3-yl-acetate	1,16	38	α -Humulene	0,17
17	Allocimene	1,67	39	trans- α -Farnesene	2,29
18	Camphor	0,11	40	Germacrene-D	0,17
19	α -Ocimene X	0,03	41	Caryophyllene oxide	0,22
20	n-Hexyl isobutyrate	0,06	42	α -Cadinol	0,16
21	1-Borneol	0,53	43	Diğer bileşikler	0,79
22	(-)-Lavandulol	0,29		Toplam	100,0

3.1.4. Sıçanların Dekapitasyonu

Deney prosedürü uygulandıktan sonra sıçanlara ketamin HCl 90 mg/kg + Xylazine HCl 10 mg/kg ip uygulama ile anestezi yapıldı. Anestezi altında sıçanlar dekapite edildi ve sıçanlardan abdominal vena cava inferiordan kan alındı.

3.1.5. Beyin Bölgelerinin Diseksiyonu

Sıçanların her birinin beyni kafatasından ayrılarak çıkartıldı. Çıkarılan beyin yapısı sagittal olarak ikiye bölündü. Sağ orta beyin kısmı histopatolojik inceleme için

%10'luk formaldehit içerisinde konuldu. Sol orta beyin kısmı homojenize edildi ve ependorf tüplerine konuldu. Bu tüpler biyokimyasal çalışmalar için -80°C de donduruldu.

3.1.6. Histopatolojik Yöntem

Nekropsi sırasında dekapitasyonun hemen ardından beyin örnekleri toplandı ve %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildi. İki gün formaldehidde bekletilen dokular BF, PO alan ve locus coeruleus bölgelerini içerecek şekilde trimlenerek takip kasetlerine alındı. Bir gün daha formaldehitte bekletilen kasetler ertesi gün akşam tam otomatik doku takip cihazına (Leica ASP300S; Leica Microsystem, Nussloch, Almanya) rutin doku takibi için yerleştirildi. Kaset içindeki dokular gece boyunca dereceli alkol serilerinden (%70'den %100'e) geçirilerek doku içindeki suların çekilmesi sağlandı. Ardından iki adet ksilolden geçirilerek dokulardaki yağ alındı, ardından sıcak parafinden geçirilerek doku boşluklarına parafin dolması sağlandı. Gece boyunca cihaz içinde takibi yapılan dokular ertesi gün sabahın parafine gömülerek parafin bloklar elde edildi. Bu blokların herbirinden 4-5 saat soğutmadan sonra hem histopatolojik hemde immunohistokimyasal incelemeler için Leica 2155 rotary mikrotom ile 5 mikrometre (μm) kalınlığında seri kesitler alındı. Normal lama alınan kesitleri rutin boyama olan hematoksilin eozin (HE) ile boyandı. Bu amaçla lamlara çekilen beyin kesitleri etüvde 2 saat 60°C 'de kurutuldu ve ardından parafinin uzaklaştırılması için 30'ar dakika süre ile 3 ayı ksilol serisinden geçirildi. Daha sonra sırasıyla yüksek dereceli alkollerden düşük dereceli alkollere (sırasıyla %100, 96, 90, 80 ve 70'lik alkoller) geçirilerek dokulara su verilmesi sağlandı. Takiben Harris hematoksilinde 15 dakika ve ardından eozinde 3 dakika tutularak HE boyaması gerçekleştirildi. Boyamanın ardından düşük dereceli alkollerden yüksek dereceli alkollere (sırasıyla %70, 80, 90, 96 ve 100'lük alkoller) geçirilerek dokuların suyunun tamamen alınması sağlandı. Ksilolde parlatılan dokuların üzerine entellan damlatılarak lamel yapıştırıldı ve mikroskop altında incelendi.

3.1.7. İmmunohistokimyasal Yöntem

Bu amaçla polilizinli lamlara çekilerek hazırlanan kesitlerin streptoavidin-biotin peroksidaz yöntemine göre boyamaları gerçekleştirildi. İmmunohistokimyasal inceleme için Polyclonal Anti-Choline Acetyltransferase/CHAT picoband Antibody (Catalog Number: A01192-5 (Boster Bio, CA, USA), GAD Polyclonal antibody (bs-0400R-TR) (Bioss Antibodies Inc.MA, USA), ADRB2 Polyclonal Antibody (bs-0947R-TR) (Bioss Antibodies Inc.MA, USA), c-fos (Ser362) (bs-12910R-HRP) (Bioss Antibodies Inc.MA, USA) primer antikorları kullanıldı. Kesitler 1/100 sulandırma ile immunohistokimyasal olarak boyandı. Bu amaçla kesitler yukarıda açıklandığı gibi ksilol ve dereceli alkollerden geçirilerek deparafinize ve rehidre edildi. Kesitler 10 dakika süreyle suda yıkandı. Daha sonra dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini gidermek amacıyla kesitler %3'lük metanoldeki hidrojen peroksitte 20 dakika süre ile bekletildi. Ardından sitrat buffer solüsyonu içinde 2 defa 5 dakika süreyle kaynatılmaları gerçekleştirildi. Dokular 2 defa 10'ar dakika süreyle phosphate buffer saline (PBS) içinde yıkandı.

Ardından nonspesifik boyamaları önlemek amacıyla normal serumda 15 dakika süreyle inkübe edildi. Bu aşamadan sonra serumun fazlası atılarak ve yıkama yapılmadan primer serumlar ile inkübasyona bırakıldı. Bu işlem oda sıcaklığında bir gece bekletilmek suretiyle gerçekleştirildi. Ardından tüm kesitler aynı şekil ve süreyle PBS'te yıkandı, daha sonra streptoavidin damlatılarak 30 dakika süreyle bekletildi ve PBS ile 2 defa 10'ar dakika yıkandı. Bunun ardından dokular biotinli serum ile 30 dakika süreyle inkübe edildi. Daha sonra kesitler aynı şekilde ve süreyle yıkandı. Ardından, yeni hazırlanmış olan DAB (3,3 diaminobenzidine) kromojen ile boyamaları gerçekleştirildi. Sekonder kit olarak BioVision firmasının ready to use IHC/ICC kit (Biotin free), one step HRP polymer anti-mouse, rat & rabbit IgG with DAB (Catalog K405-50) kullanıldı. Karşıt boyama için Harris hematoksilen kullanıldı. Tüm bu işlemlerin ardından lamel ile kapatılıp kurutulan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Negatif kontrol için kesitlere primer antikör konulmadı ve aynı yöntem ile boyamaları tamamlandı.

İmmunohistokimyasal boyama skorları semikantitatif olarak boyama şiddetine göre 0 ile 3 arasında skorlandı. Buna göre 0, negatif; 1, hafif; 2, orta ve 3

şiddetli boyama olarak değerlendirildi. Sonuçların fotoğraflanması için Olympus CX41 model mikroskop ile morfometrik inceleme ve mikrofotografi için Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) kullanıldı. İmmunohistokimyasal skorlamalar için Image J 1.46r (National Institutes of Health, Bethesda MD) programı kullanıldı.

3.1.8. İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS For Windows 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin homojen dağılıp dağılmadıkları Shapiro-Wilk ve Kruskal Wallis testi ile kontrol edildi. Homojen dağılan veriler için parametrik testler, homojen dağılmayan veriler için ise nonparametrik testler kullanıldı. Nonparametrik verileri için Kruskal Wallis, Mann Whitney-U testleri kullanıldı. Parametrik veriler için ise one-way ANOVA ve post-hoc Duncan testi kullanıldı ve $p < 0,05$ 'ten küçük değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. Gereç

3.2.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

1. *Lavandula angustifolia* (Lot no: H&S-101, Türkiye)
2. Polyclonal Anti-Choline Acetyltransferase/CHAT picoband Antibody (Boster Bio, CA, USA)
3. GAD65 Polyclonal antibody (bs-0400R-TR) (Bioss Antibodies Inc.MA, USA)
ADRB2 Polyclonal Antibody (bs-0947R-TR) (Bioss Antibodies Inc.MA, USA)
4. c-fos (Ser362) (bs-12910R-HRP) (Bioss Antibodies Inc. MA, USA)
5. Alprazolam (Pfizer, Xanax, ABD)
6. Anestezik madde: Rompun (Bayer, Almanya), Ketazol (Richter pharma AG 4600 Wels, Avusturya)

3.2.2. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Soğutmalı santrifüj: Eppendorf MR5415 (Almanya)
2. Soğutmalı mikro santrifüj: Nüve MR5415 (Türkiye)
3. Vorteks: Nüve NM 100 (Türkiye)

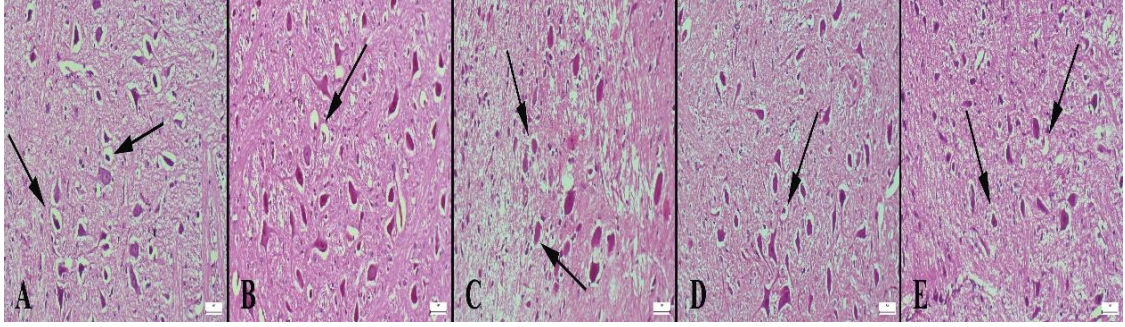
4. Otomatik pipetler: Brand (Almanya), Iso Lab (Almanya)
5. Manyetik karıştırıcı: Nüve (Türkiye)
6. Bosch -20°C derin dondurucu
7. Nebulizatör cihazı (OMRON / NE-C28P, Kyoto / Japonya)
8. Leica (ASP300S; Leica Microsystem, Nussloch, Almanya)
9. Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Corporation, Tokyo, Japan)
10. Işık mikroskobu: Olympus CX41



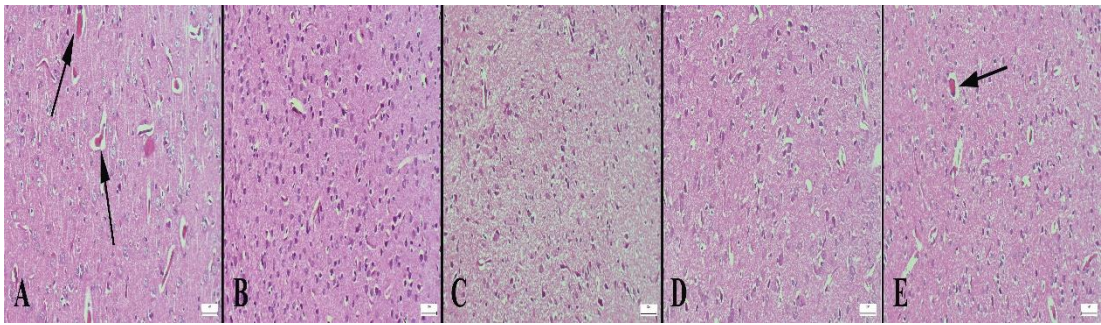
4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

Beyin dokusunda locus coeruleus, BF ve PO alanlar mikroskopik olarak incelendiğinde kontrol grubunda beyin dokusunda hiperemi ve ödem ile nöronlarda dejeneratif değişiklikler dikkati çekti. Alprazolam grubunda dejeneratif değişikliklerin önemli oranda azaldığı gözlemlendi. L1, L2 ve L3 grupları kontrol ile karşılaştırıldığında dejeneratif değişikliklerin azaldığı görüldü. Lavanta grupları içinde en iyi iyileşme L2 grubunda gözlemlendi. Beyin dokusu hasarının şiddetine göre sıralandığında K, L3, L1, L2 ve A grubu olarak sıralandı. Tıbbi lavantanın uçucu yağının Alprazolam kadar olmasa da dejeneratif değişiklikleri azalttığı gözlemlendi (Resim 4.1., 4.2., 4.3.).

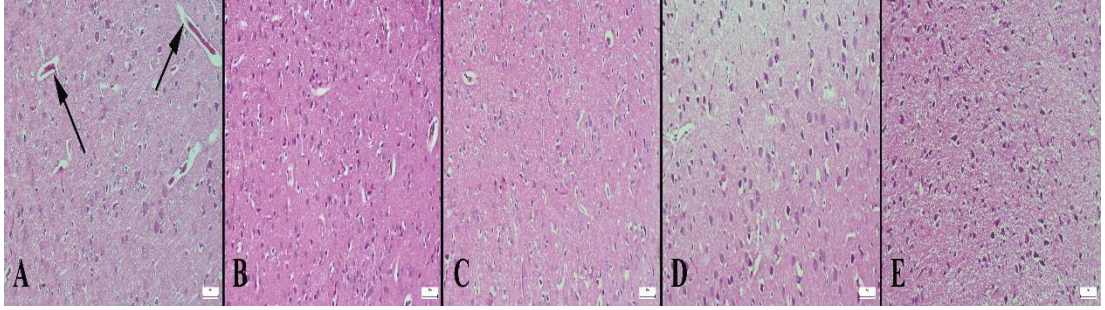


Resim 4.1. Gruplara göre locus coeruleusların mikroskopik görünümü (A) Kontrol grubunda nöronlarda belirgin derecede dejeneratif değişiklikler (oklar), (B) Alprazolam grubunda dejeneratif hücrelerde (ok) belirgin azalma, (C) L1 grubunda kontrole göre azalmış dejeneratif nöronlar (oklar), (D) L2 grubunda belirgin şekilde azalmış dejeneratif nöronlar (ok), (E) L3 grubunda kontrole göre hafif şekilde azalmış dejeneratif nöronların görünümü, HE, Barlar=50µm.



Resim 4.2. Grupların preoptik alanlarının mikroskopik görünümü (A) Kontrol grubunda damarlarda belirgin hiperemi (oklar), (B) Alprazolam grubunda damarlarda belirgin hiperemi (oklar), (C) L1 grubunda damarlarda belirgin hiperemi (oklar), (D) L2 grubunda damarlarda belirgin hiperemi (oklar), (E) L3 grubunda damarlarda belirgin hiperemi (oklar), HE, Barlar=50µm.

grubunda patolojik bulgularda belirgin derecede azalma, (C) L1 grubunda bulgularda azalma, (D) L2 grubunda Alprazolama benzer görünüm, (E) L3 grubunda kontrole göre azalmış patolojik bulguların görünümü, HE, Barlar=50µm.



Resim 4.3. Grupların basal forebrain alanlarının mikroskopik görünümü (A) Kontrol grubunda damarlarda belirgin hiperemi (oklar), (B) Alprazolam grubunda patolojik bulgularda belirgin derecede azalma, (C) L1 grubunda kontrol grubuna göre bulgularda azalma, (D) L2 grubunda patolojik bulgularda belirgin derecede azalmış görünüm, (E) L3 grubunda kontrole göre azalmış patolojik bulguların görünümü, HE, Barlar=50µm.

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

Gruplarda locus coeruleus, PO, BF alanlarında immunopozitif hücre sayımı yapıldı ve Tablo 4.1. de gösterildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Tablo 4. 1. Gruplara ve Bölgelere Göre İmmunopozitif Hücre Sayılarının İstatistiksel Analizi

		K	A	L1	L2	L3
c-fos	Locus coeruleus	1,87±0,80 ^a	0,20±0,13 ^b	2,80±1,47 ^c	0,30±0,15 ^b	0,90±0,56 ^b
	Preoptik alan	276,50±30,27 ^a	1,30±0,53 ^b	97,30±8,61 ^c	0,90±0,50 ^b	24,30±5,57 ^d
	Basal forebrain	271,12±32,59 ^a	2,40±0,76 ^b	117,90±18,14 ^c	20,60±6,05 ^d	67,80±7,65 ^e
CHAT	Locus coeruleus	0,87±0,35 ^a	32,20±5,61 ^b	7,50±0,23 ^c	17,80±3,35 ^d	13,70±4,42 ^e
	Preoptik alan	31,25±4,09 ^a	192,70±15,19 ^b	62,20±6,49 ^c	110,30±40,26 ^d	162,50±15,18 ^e
	Basal forebrain	39,87±5,54 ^a	249,70±15,90 ^b	60,20±4,26 ^c	174,30±19,59 ^d	154,10±5,72 ^e
GAD	Locus coeruleus	9,50±6,30 ^b	26,10±3,41 ^b	8,90±1,96 ^a	24,30±3,05 ^b	17,50±3,74 ^c
	Preoptik alan	8,62±3,96 ^a	235,50±19,98 ^b	124,90±8,19 ^c	101,90±4,70 ^d	80,50±2,79 ^e
	Basal forebrain	18,25±3,84 ^a	103,60±24,59 ^b	39,90±5,13 ^c	58,10±4,04 ^d	33,50±2,75 ^e
ADRB2	Locus coeruleus	6,37±1,99 ^a	22,60±6,97 ^b	5,00±4,10 ^a	30,20±3,61 ^c	4,40±2,22 ^a
	Preoptik alan	6,87±2,35 ^a	30,40±3,68 ^b	40,90±6,17 ^c	16,10±3,07 ^d	4,50±1,95 ^a
	Basal forebrain	6,75±2,96 ^a	59,50±3,43 ^b	105,50±16,37 ^c	72,30±5,05 ^d	41,10±13,22 ^e

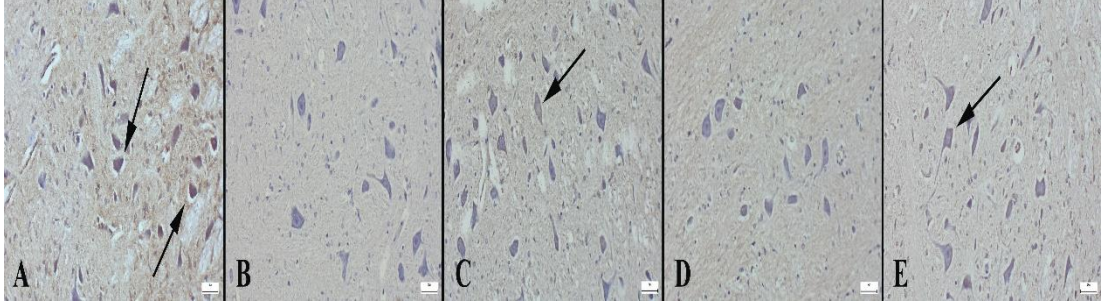
Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemlidir. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Bu çalışmanın sonuçları total uyku yoksunluğunun beyinde locus coeruleus, preoptik alan ve basal forebrain bölgelerinde bakılan nörotransmitter seviyelerinde patolojik değişikliklere sebep olduğu, tıbbi lavanta uçucu yağı uygulamalarının Alprozolam kadar olmasa da ekspresyon seviyelerini artırıcı etkileri olduğunu gösterdi.

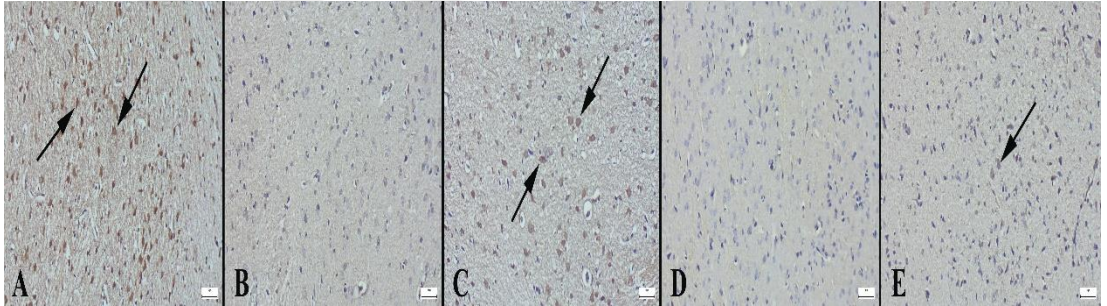
4.2.1. c-fos İmmunohistokimyasal Bulguları

Gruplara göre locus coeruleus, PO ve BF bölgeleri incelendiğinde tüm alanlarda kontrol grubunda ekspresyonların nöronlarda belirgin derecede arttığı görüldü. Alprozolam ekspresyonları belirgin derecede azaltırken, lavanta uçucu yağı

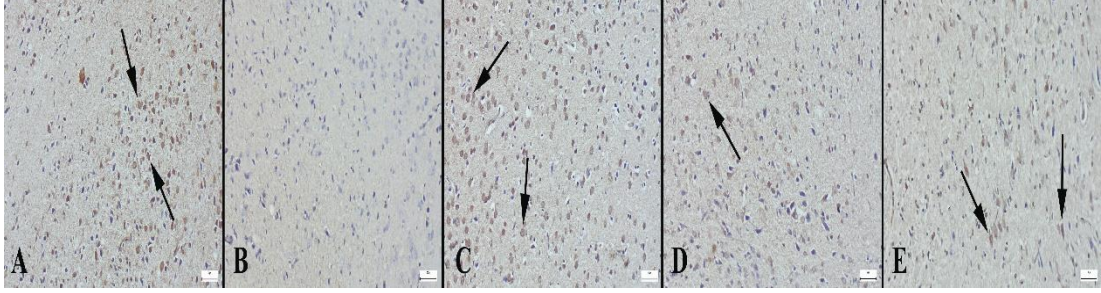
uygulanan gruplar da ekspresyonlarda azalmaya sebep olduğu dikkati çekti. En belirgin azalma L2 grubunda saptandı (Resim 4.4., 4.5., 4.6.) (Grafik 4.1., 4.2., 4.3.).



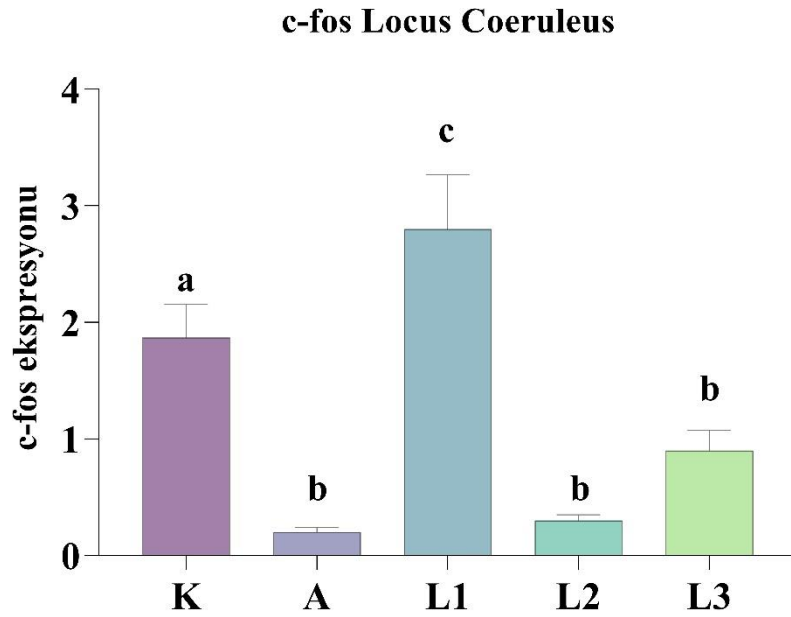
Resim 4.4. Grupların locus coeruleus alanlarında c-fos ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda nöronlarda belirgin derecede artmış ekspresyonlar (oklar), (B) Alprazolam grubunda negatif ekspresyon, (C) L1 grubunda kontrol grubuna göre azalmış ekspresyon (ok), (D) L2 grubunda negatif ekspresyon, (E) L3 grubunda kontrole göre azalmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



Resim 4.5. Grupların preoptik alanlarında c-fos ekspresyonları görünümü (A) Kontrol grubunda nöronlarda şiddetli ekspresyonlar (oklar), (B) Alprazolam grubunda negatif ekspresyon, (C) L1 grubunda kontrol grubuna ekspresyonlarda önemli oranda azalma (ok), (D) L2 grubunda negatif ekspresyon, (E) L3 grubunda nöronlarda kontrole göre azalmış ekspresyon (ok), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



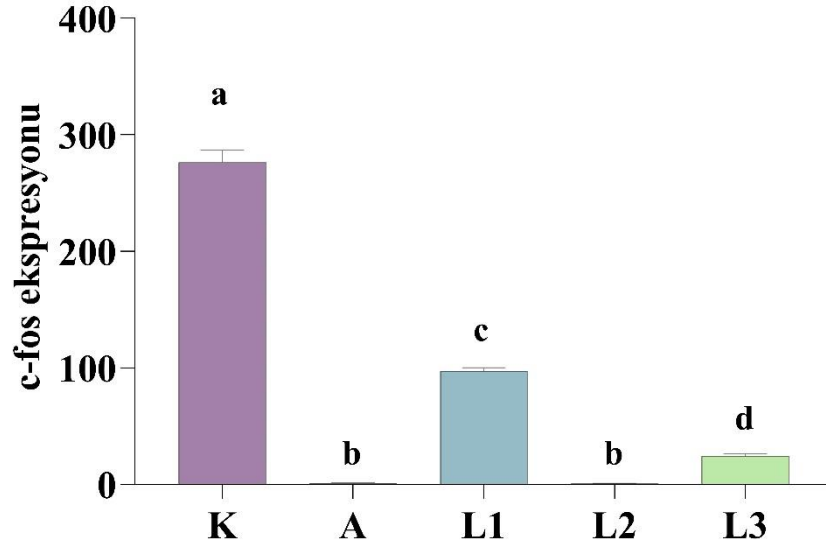
Resim 4.6. Grupların basal forebrain bölgelerinde c-fos ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda çok sayıda nörona çok şiddetli ekspresyon (oklar), (B) Alprazolam grubunda negatif ekspresyon, (C) L1 grubunda kontrol grubuna nöronlarda ekspresyonlarda belirgin şekilde azalma (oklar), (D) L2 grubunda az sayıda nörona hafif ekspresyon (ok), (E) L3 grubunda nöronlarda kontrol grubuna göre daha az nörona hafif şiddette ekspresyon (oklar), Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50 μ m.



Grafik 4.1. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında c-fos Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immüno pozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

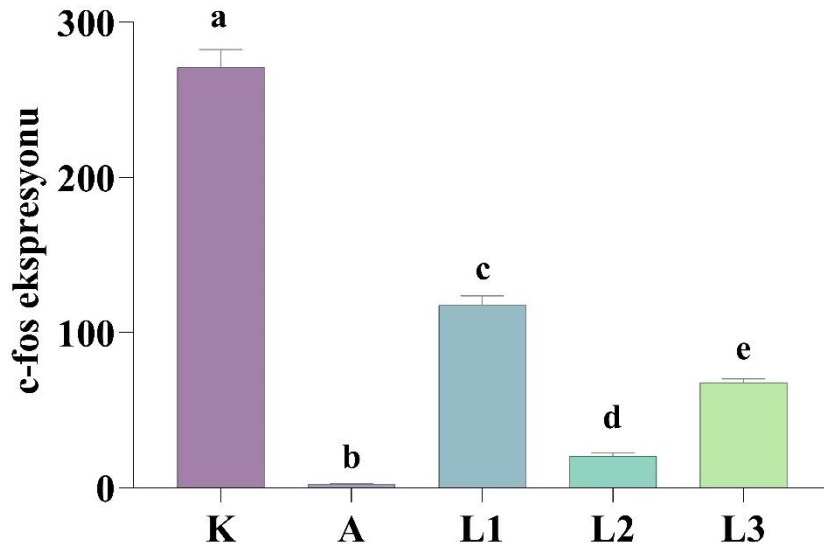
c-fos Preoptik Alan



Grafik 4.2. Grupların PO Alanlarında c-fos Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immünopozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

c-fos Basal Forebrain



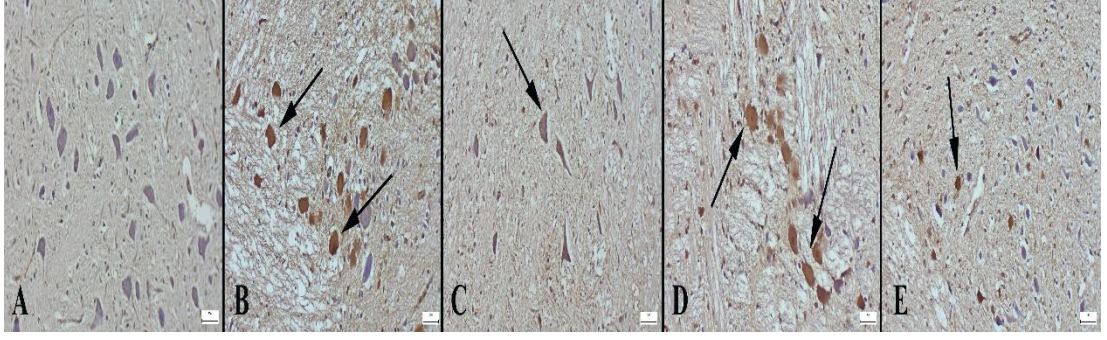
Grafik 4.3. Grupların BF Alanlarında c-fos Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immünopozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

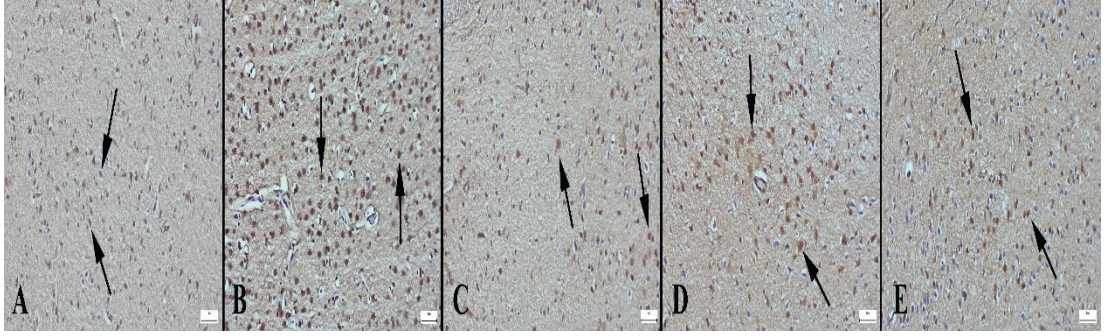
Çalışmamızda; locus coeruleus, BF ve PO da c-fos ekspresyonu için ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; locus coeruleus alanında tedavi gruplarının c-fos ekspresyonlarında Alprazolam grubuna yakın istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlendi. Alprazolam grubuna en yakın istatistiksel olarak anlamlı azalma L2 grubunda bulundu. Normal şartlarda BF ve PO alanlarında, Alprazolam grubunda kontrol grubuna göre c-fos ekspresyonları yüksek olmalıydı. Fakat baktığımız histolojik preparatlarda, ilgili bölgedeki adrenerjik nöron sayısının fazla olmasından dolayı c-fos ekspresyonları düşük bulundu. Diğer yandan, BF ve PO alanlarında tedavi gruplarının c-fos ekspresyonlarında kontrol grubuna yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Kontrol grubuna en yakın istatistiksel olarak anlamlı artış L1 grubunda bulundu.

4.2.2. CHAT İmmunohistokimyasal Bulguları

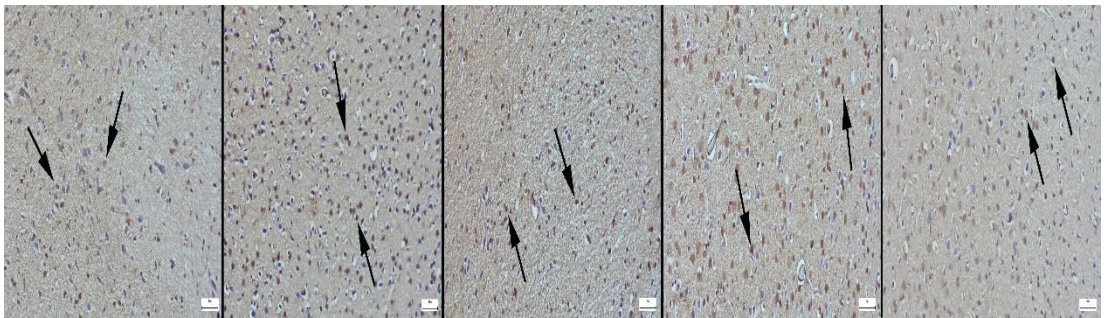
Gruplara göre CHAT immunoekspresyonları incelendiğinde hem PO hemde BF bölgelerinde kontrol grubunda ekspresyonların önemli ölçüde azaldığı, Alprazolam uygulamasının ise ekspresyonları belirgin bir şekilde arttırdığı dikkati çekti. Tıbbi lavanta uygulamasının da ekspresyonların artışına sebep olduğu saptandı. En belirgin artış L2 grubunda dikkati çekti (Resim 4.7., 4.8., 4.9.) (Grafik 4.4., 4.5., 4.6.).



Resim 4.7. Grupların locus coeruleus alanlarında asetil kolin esterez ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda azalmış ekspresyonlar, (B) Alprazolam grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 nöronlarda grubunda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon (ok), (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

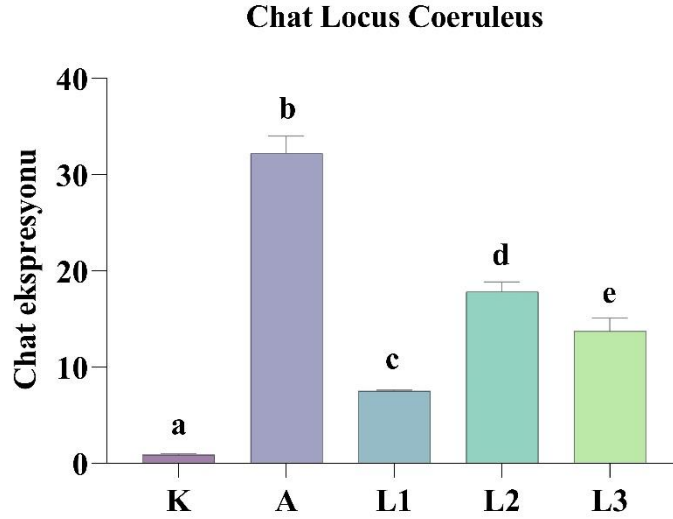


Resim 4.8. Gruplara göre PO alanlarında asetil kolin esterez ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda nöronlarda azalmış ekspresyonlar (oklar), (B) Alprazolam grubunda nöronlarda belirgin şekilde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 nöronlarda grubunda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon (oklar), (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



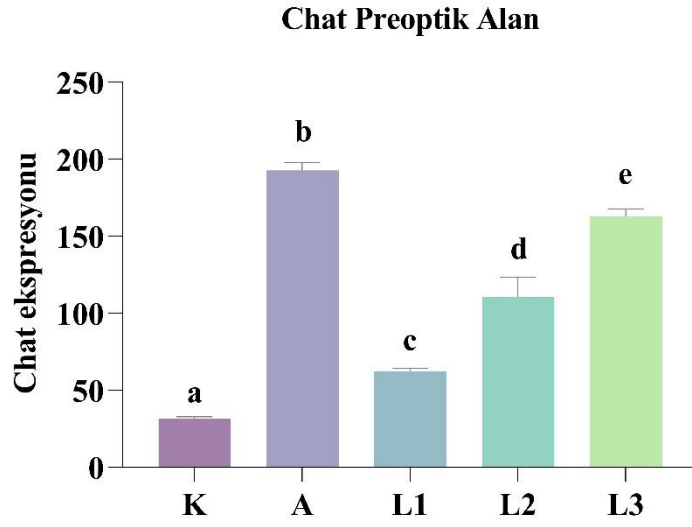
Resim 4.9. Grupların BF alanlarında asetil kolin esterez ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda azalmış ekspresyonlar, (B) Alprazolam grubunda

belirgin şekilde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 nöronlarda grubunda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon (ok), (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



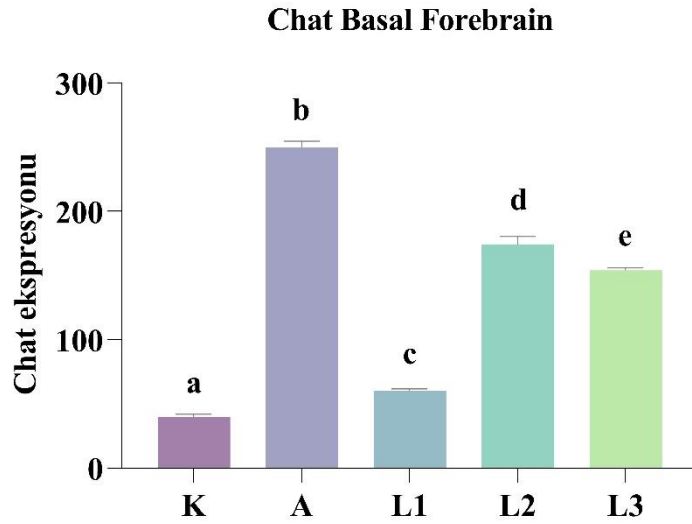
Grafik 4.4. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immünopozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.



Grafik 4.5. Grupların PO Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immünopozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.



Grafik 4.6. Grupların BF Alanlarında Asetil Kolin Esteraz Ekspresyonları.

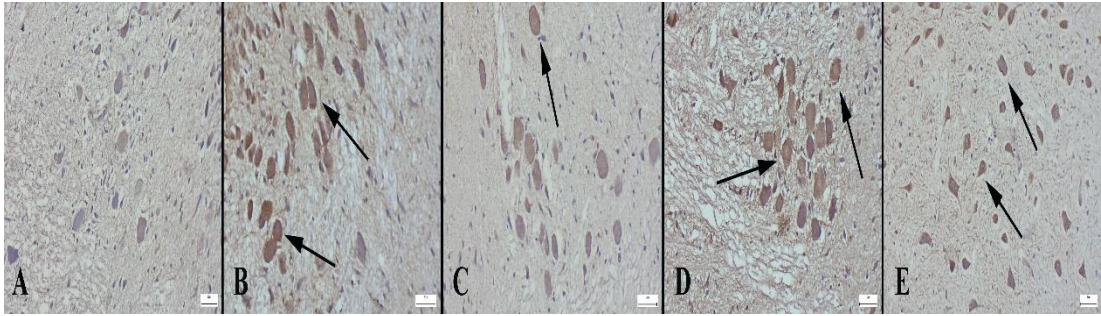
Gruplara ve bölgelere göre immünopozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler

istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

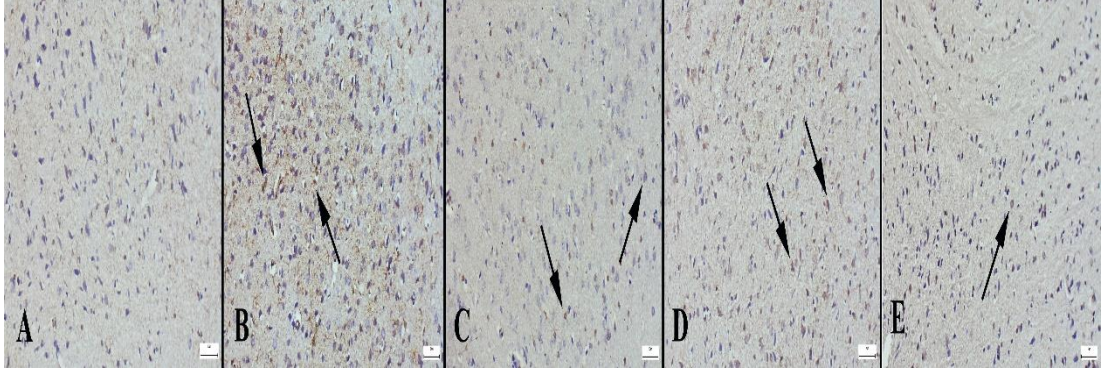
Çalışmamızda; locus coeruleus, BF ve PO da asetil kolin esteraz ekspresyonu için ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Locus coeruleus, BF, PO alanlarında tedavi gruplarının asetil kolin esteraz ekspresyonlarında Alprazolam grubuna yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Locus coeruleus ve BF alanlarında, Alprazolam grubuna en yakın istatistiksel olarak anlamlı artış L2 grubunda ve PO alanında ise L3 grubunda bulundu. Locus coeruleus, BF, PO alanlarında tedavi gruplarının asetil kolin esteraz ekspresyonlarında kontrol grubuna yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi.

4.2.3. GAD İmmunohistokimyasal Bulguları

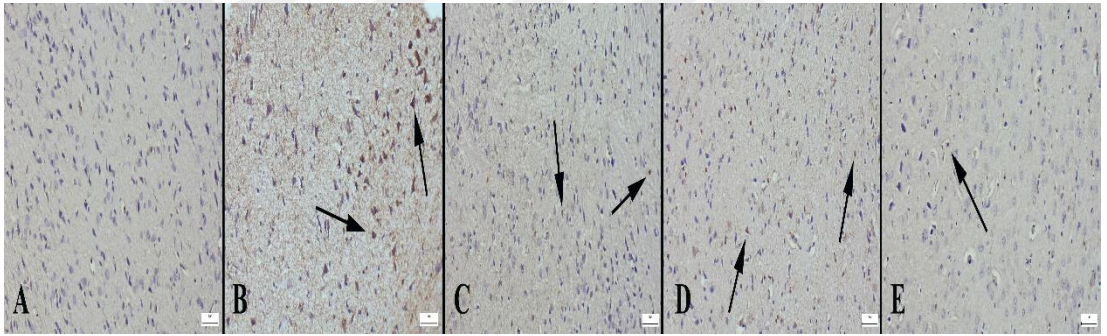
Grupların GAD immunohistokimyasal bulguları incelendiğinde locus coeruleus, PO ve BF bölgelerinde kontrol grubunda ekspresyonların nöronlarda belirgin derecede azalan ekspresyonların Alprazolam tedavisi ile önemli ölçüde arttığı görüldü, tıbbi lavanta ilavelerinin de ekspresyonlarda artmaya sebep olduğu dikkati çekti. En belirgin artış L2 grubunda saptandı (Resim 4.10., 4.11., 4.12.) (Grafik 4.7., 4.8., 4.9.).



Resim 4.10. Grupların locus coeruleus alanlarında GAD ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda azalmış ekspresyonlar, (B) Alprazolam grubunda önemli ölçüde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 nöronlarda grubunda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon (ok), (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda nöronlarda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

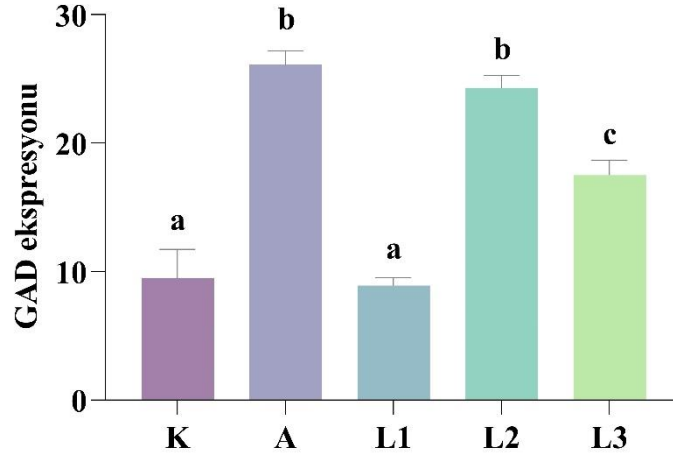


Resim 4.11. Gruplara göre PO alanlarında GAD ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda nöronlarda azalmış ekspresyon, (B) Alprazolam grubunda nöronlarda belirgin şekilde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 grubunda nöronlarda grubunda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon (oklar), (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



Resim 4.12. Grupların BF alanlarında GAD ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda azalmış ekspresyonlar, (B) Alprazolam grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 nöronlarda grubunda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon (ok), (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.

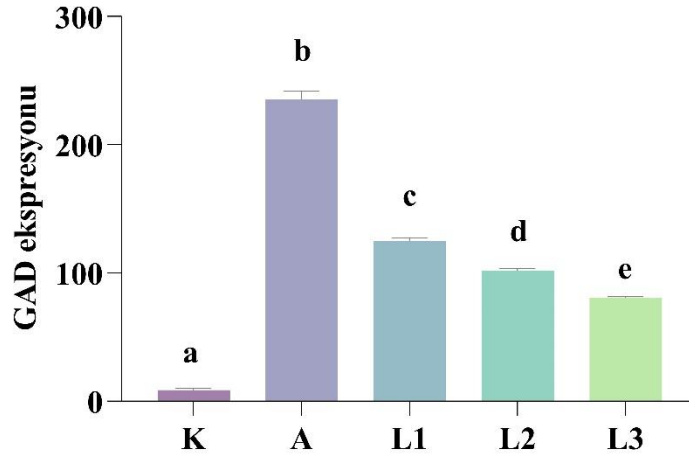
GAD Locus Coeruleus



Grafik 4.7. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında GAD Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immüno pozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

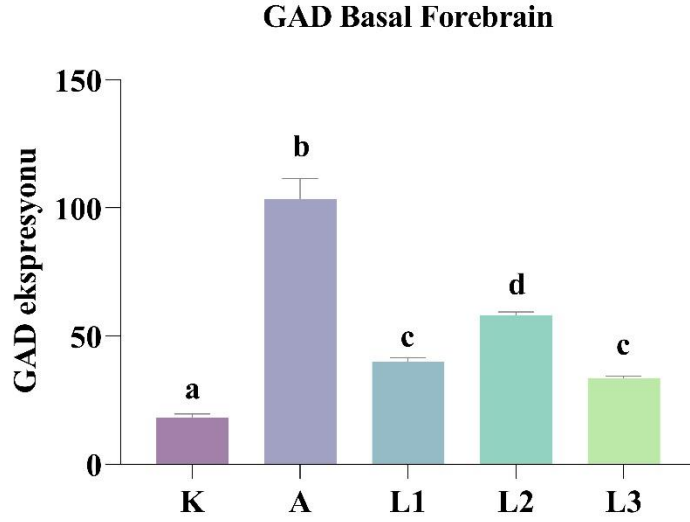
GAD Preoptik Alan



Grafik 4.8. Grupların PO Alanlarında GAD Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immüno pozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler

istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.



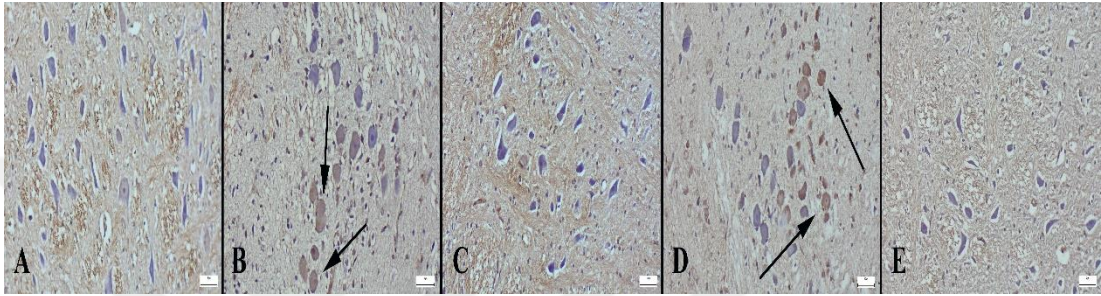
Grafik 4.9. Grupların BF Alanlarında GAD Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immüno pozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

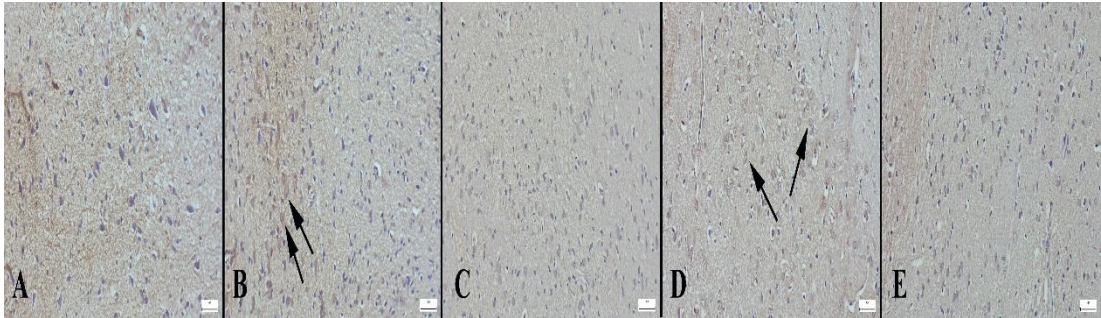
Çalışmamızda; locus coeruleus, BF ve PO da GAD ekspresyonu için ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Locus coeruleus, BF, PO alanlarında tedavi gruplarının GAD ekspresyonlarında Alprazolam grubuna yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Locus coeruleus ve BF alanlarında, Alprazolam grubuna en yakın istatistiksel olarak anlamlı artış L2 grubunda ve PO alanında ise L1 grubunda bulundu. Locus coeruleus, BF, PO alanlarında tedavi gruplarının GAD ekspresyonlarında kontrol grubuna yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi.

4.2.4. ADRB2 İmmunohistokimyasal Bulguları

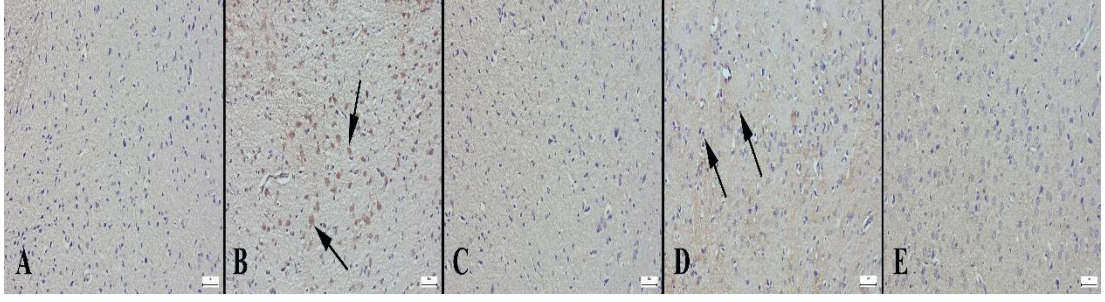
Grupların ADRB2 immunohistokimyasal bulguları incelendiğinde locus coeruleus, PO ve BF bölgelerinde kontrol grubunda nöronlarda ekspresyonların önemli derecede azaldığı gözlemlendi. Alprazolam tedavisi ile ekspresyonların belirgin şekilde arttığı görüldü. Tıbbi lavanta tedavilerinin immunoekspresyonlarda artışa sebep olduğu dikkati çekti. En belirgin artış L2 grubunda gözlemlendi (Resim 4.13., 4.14., 4.15.) (Grafik 4.10., 4.11., 4.12.).



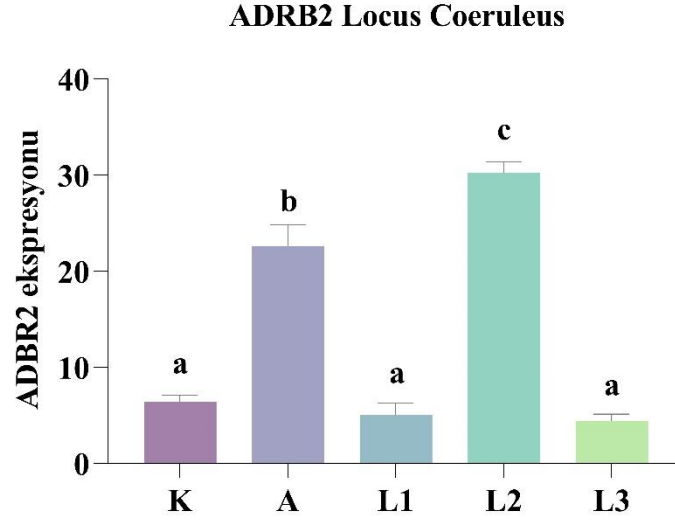
Resim 4.13. Grupların locus coeruleus alanlarında ADRB2 ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda azalmış ekspresyonlar, (B) Alprazolam grubunda önemli ölçüde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 nöronlarda grubunda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon, (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda nöronlarda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



Resim 4.14. Gruplara göre PO alanlarında ADRB2 ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda nöronlarda azalmış ekspresyon, (B) Alprazolam grubunda nöronlarda belirgin şekilde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 grubunda nöronlarda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon (oklar), (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



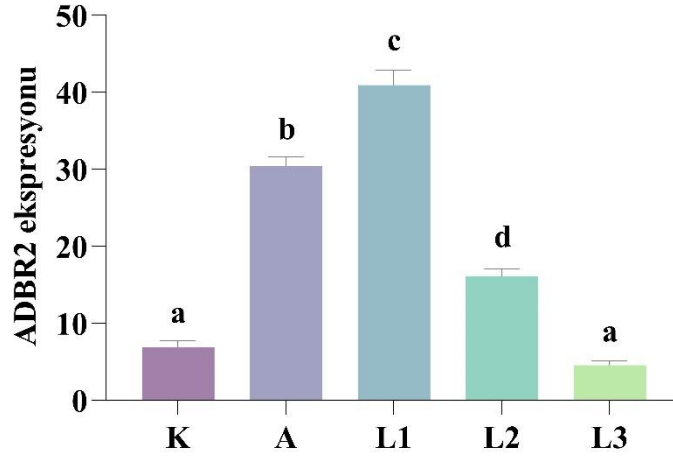
Resim 4. 15. Grupların BF alanlarında ADRB2 ekspresyonlarının görünümü (A) Kontrol grubunda azalmış ekspresyonlar, (B) Alprazolam grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyon (oklar), (C) L1 nöronlarda grubunda kontrol grubuna göre artmış ekspresyon (ok), (D) L2 grubunda belirgin şekilde artmış ekspresyonlar (oklar), (E) L3 grubunda kontrole göre artmış ekspresyonlar, Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar=50µm.



Grafik 4.10. Grupların Locus Coeruleus Alanlarında ADRB2 Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immüno pozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

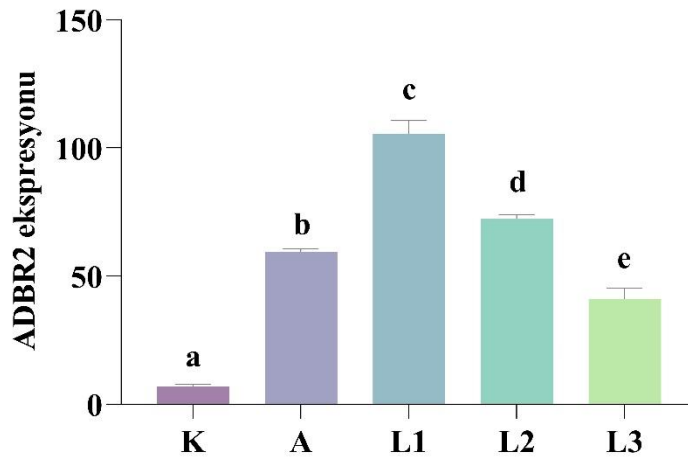
ADRB2 Preoptik Alan



Grafik 4.11. Grupların PO Alanlarında ADRB2 Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immünopozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

ADRB2 Basal Forebrain



Grafik 4.12. Grupların BF Alanlarında ADRB2 Ekspresyonları.

Gruplara ve bölgelere göre immünopozitif hücre sayılarının istatistiksel analizi yapıldı. Gruplar arası farklar için Duncan testi yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Veriler ortalama±standart hata olarak

verilmiştir. Üst simgesi farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda; locus coeruleus, BF ve PO da ADBR2 ekspresyonu için ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Locus coeruleus, BF, PO alanlarında tedavi gruplarının ADBR2 ekspresyonlarında Alprazolam grubuna yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Locus coeruleus alanında, Alprazolam grubuna en yakın istatistiksel olarak anlamlı artış L2 grubunda bulundu. Ayrıca, BF ve PO alanlarında ise Alprazolam grubuna en yakın istatistiksel olarak anlamlı artış L1 grubunda bulundu. Locus coeruleus, BF, PO alanlarında tedavi gruplarının ADRB2 ekspresyonlarında kontrol grubuna yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi.

Bu çalışmanın sonuçları uykusuzluğun beyinde locus coeruleus, PO ve BF bölgelerinde patolojik değişikliklere sebep olduğunu, tıbbi lavanta uçucu yağı uygulamalarının Alprazolam kadar olmasa da nörotransmitterlerin ekspresyon seviyelerini artırıcı etkileri olduğunu gösterdi.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulguları histopatolojik ve immunohistokimyasal verilere dayanarak; *Lavandula angustifolia* uçucu yağının total uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanların PO ve BF alanlarında CHAT, c-fos, GAD ve ADRB2 ekspresyonlarında artış belirlendi. Bu sonuçlar, literatürde total uyku yoksunluğu oluşturulmuş sıçanlarda *Lavandula angustifolia* uçucu yağının uykunun nöronal mekanizması üzerine etkisini araştıran ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Özellikle de bu çalışmada uçucu yağın koku reseptörleri ile beyne ulaşarak beyindeki uyku merkezleri üzerindeki etkilerinin nöronal mekanizma üzerine odaklanıldı.

c-fos hücreleri etkileyerek büyüme ve farklılaşmaya neden olan, hızlı bir şekilde kopyalanan bir gen dir. c-fos geninin üretmiş olduğu fos proteinleri nükleer proteinlerdir. IEG grubunun bir üyesi olmakla beraber aynı zamanda bir protoonkojendir. Fos proteinin en önemli özelliği hücre aktivasyonu ile ekspresyonu artar. c-fos bazı çeşitli uyarıların etkisi sonucunda, nöron topluluklarının hücre çekirdeklerinde, bu genin ekspresyonunu sağlar. Dolayısıyla fos proteinlerinin merkezi sinir sistemindeki nöronlardaki ekspresyonu, nöronal aktiviteyi gösteren bir model olarak düşünülmüştür. Günümüzde nöronların aktivitesini gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu sayede; merkezi sinir sisteminde, nöronların hangisinin aktif hangisinin ateşlenmemiş yani statik olduğuna dayanarak haritalanma yapılabilmektedir (130). Guohong Cai ve arkadaşları, kronik uyku yoksunluğu oluşturdukları fare modelinde, tüm beyin genelinde birikmiş c-fos aktivasyon durumunu kapsamlı bir şekilde analiz etmek için floresan mikro-optik kesit tomografisi (fMOST) tekniği ile haritalama yapmışlardır. Sonuçta, 230 beyin bölgesinde c-fos pozitif hücreler tespit etmişlerdir. Özellikle, retrosplenial, anterior singulat, agranüler insular ve parasubikulum dahil olmak üzere izokorteks-serebral korteks plakası alanı, en hassas bölgeler olarak bulunmuştur (131). Hsieh ve arkadaşları; Fluorogold (FG) ile retrograd etiketleme ile tanımlanan preoptik-Periakvaduktal grinin (vIPAG) ve lateral hipotalamus (LH)-vIPAG projeksiyon nöronlarında c-fos proteininin REM ve REM uykusuna bağlı olmayan ekspresyonunu incelemişlerdir. İncelenen herhangi bir preoptik çekirdek için çift etiketli nöronların yüzdesi ile REM uykusunda harcanan zaman arasında anlamlı bir

korelasyon bulunamamıştır. LH'de, çift etiketli nöronların yüzdesi uyanık sıçanlarda en yüksek, toplam uyku yoksunluğu-toparlanma uykusu (TSD-RS) sıçanlarında orta ve REM uyku yoksunluğu-toparlanma uykusu (RSD-RS) grubunda en düşük bulunmuştur. Sonuçta, medyan preoptik çekirdeğin rostral kısmı ve ventro lateral preoptik alana yansıyan nöronların REM dışı uyku sırasında aktive edildiğini göstermişlerdir (132). Jha ve arkadaşları, sirkadiyen ritmi belirleyen aydınlık/karanlık döngüsünün dışında ışıktan bağımsız etkenlerin etkisine bakmışlardır. Dolayısıyla, Sudan Çim sıçanlarında (*Arvicanthis ansorgei*) uyku yoksunluğu ve başka bir gruba da uykuyu engelleyen kafein tedavisini uygulamışlardır. Gecenin erken saatlerinde uyku yoksunluğu, ventral SCN'de ışık kaynaklı c-fos ekspresyonunu güçlendirdiği göstermişlerdir. Gece yarısı kafein tedavisinin de dorsal SCN'de c-fos ekspresyonunu tetiklediğini ortaya koymuşlardır (133). Çalışmamızda; locus coeruleus, BF ve PO da c-fos ekspresyonu için ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Locus coeruleus alanında tedavi gruplarının c-fos ekspresyonlarında Alprazolam grubuna yakın anlamlı bir azalma belirlendi. Normal şartlarda BF ve PO alanlarında, Alprazolam grubunda kontrol grubuna göre c-fos ekspresyonları yüksek olmalıydı. Fakat baktığımız histolojik preparatlarda, ilgili bölgedeki adrenerjik nöron sayısının fazla olmasından dolayı c-fos ekspresyonları düşük bulundu. BF ve PO da c-fos ekspresyonlarının Alprazolam grubuna yakın bir ekspresyon artışı göstermesi, uyku oluşumunu sağlayan GABAerjik hücrelerin aktivitelerinin arttığının bir göstergesi olabilir.

Kolinerjik sistem, REM uykusunun başlatılması ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan birçok bilimsel çalışmada; kolinerjik sistemin dikkat, öğrenme ve hafıza dâhil birçok bilişsel sürecin ve uyku-uyanıklık durumlarının düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Kolinerjik sistem etkisini asetilkolin salgılayan kolinerjik nöronlar tarafından göstermektedir. Nörotransmitter olarak asetilkolin hidrolizinde görev alan enzim asetil kolin esteraz, nörotransmisyon sırasında membran bütünlüğüne ve geçirgenliğine yardım eder. Kolinerjik nöronlar, aktive olduklarında asetilkolin salgılanır ve uyarı gerçekleşir. Asetil kolin esteraz enziminin uyarılması sinaptik aralıkta asetilkolinin parçalanmasına ve azalmasına sebep olmasından dolayı, kolinerjik aktivitede azalma görülür (134). Bu azalmaya dayanarak asetil kolinin kolinerjik nöronlar tarafından üretilmediği, bu durumun

kolinerjik sistem hücrelerinin aktif olmadığı anlamına gelmektedir. Khadrawy ve arkadaşları, sıçanlarda REM uyku yoksunluğu modeli oluşturmuşlardır. Oluşturdukları bu yoksunluk modelinde, REM uyku yoksunluğu sonucunda beyin bölgelerinde oksidan ve antioksidan kapasiteleri, CHAT ekspresyonunu incelemişlerdir. Sonuç olarak, REM uyku yoksunluğunun oksidatif strese neden olduğunu ve kolinerjik aktiviteyi artırdığını ortaya koymuşlardır (134). Benedito ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdukları REM uyku yoksunluğunun beynin tüm bölgelerindeki asetil kolin esteraz aktivitesine bakmışlardır. Sonuç olarak REM uyku yoksunluğu uygulanan sıçanlarda pons, medulla oblongata ve talamus da asetil kolin esteraz seviyelerini yüksek bulmuşlardır (135). Adsersen ve arkadaşları, asetil kolin esteraz inhibitör aktivitesi için hafıza fonksiyon bozukluğunu tedavisi yapma üzere Danimarka'daki tıbbi bitkileri taramışlardır. Taradıkları 11 bitki üzerinde asetil kolin esteraz inhibitör aktivite testi uygulamışlardır. Sonuç olarak, bu 11 bitki içerisinde yer alan, *Lavandula angulistoliafolia*'nın 0,1 mg/ml de %15'den fazla olarak asetil kolin esterazın orta derecede inhibisyon gösterdiğini bulmuşlardır (136). Mushtaq ve arkadaşları, Nootropik aktivite için *Lavandula stoechas L.* biyomoleküller değerlendirilmesini yapmışlardır. Değerlendirme için, bu bitkinin sulu özütünü sıvı kromatografisiyle saflaştırmışlardır. Elde edilen ürüne, *Lavandula stoechas* aktif fraksiyonu adı vermişlerdir. Elde edilen bu aktif fraksiyonu farelere yedi gün boyunca oral olarak uygulamışlardır. Deney sonunda asetil kolin esteraz ekspresyonlarına bakılmıştır. Sonuç olarak, asetil kolin esteraz ekspresyonlarında azalma belirlenmiştir (137). Çalışmamızda, BF ve PO da asetil kolin esteraz ekspresyonu için ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Kontrol grubuna göre L1, L2, L3 tedavi gruplarında, asetil kolin esteraz ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Alprazolam grubuna göre L1, L2, L3 tedavi gruplarında, asetil kolin esteraz ekspresyonunda bu gruba yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. BF ve PO da c-fos ve asetil kolin esteraz ekspresyonlarının Alprazolam grubuna yakın bir ekspresyon artışı göstermesi, uykunun Non-REM bölümündeki moleküllerin seviyelerini düzelttiğinin bir göstergesi olabilir. Çünkü c-fos iki bölgedeki hücre aktivitesini gösterirken asetil kolin esteraz iki bölgedeki azalmış kolinerjik aktiviteyi göstermektedir. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyumluluk göstermekte ve tedavi gruplarında asetil kolin esteraz ekspresyonunun

istatistiksel olarak anlamlılığı, çalışmamızda uyguladığımız *Lavandula angustifolia* uçucu yağının total uyku yoksunluğunda uyku geri kazanımını sağladığını göstermektedir. Uykuda GABAerjik aktivite artar, dolayısıyla lavanta gruplarında Alprazolam gruplarına yakın bir ekspresyon artışı gözlemlenmesi; lavantanın kolinerjik nöronları inhibe ettiği ve buna bağlı olarak GABAerjik nöronları aktive ettiğini öngörebiliriz.

γ -aminobütirik asit, glutamatın glutamik asit dekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksilasyonu ile sentezlenen bir aminoasit nörotransmitterdir. GABA nöronları, GABA nörotransmitterlerini sentezler ve salgılar. GABA, etkisini GABA_A ve GABA_B üzerinden gösterir. GABA_A, etkisi bir klorür kanalı açarak hücre içerisine klor iyonu geçişini artırarak nöronun inhibe olmasını sağlar. GABA_B reseptörü ise, potasyum kanallarını açarak ve kalsiyum kanallarını inhibe ederek etkisini gösterir (138). GABA nöronları uyku esnasında diğer nöronları inhibe ederek uyku oluşumu sağlar. Maloney ve arkadaşları, REM uyku yoksunluğu ve uykusuzluğun giderilmesi sonrası Pontomesensefalik Tegmentumun kolinerjik, monoaminerjik ve GABAerjik hücre gruplarında diferansiyel c-fos ekspresyonu incelemişlerdir. Çalışma sonucunda, REM uykusuzluğunun giderilmesi döneminde GABAerjik hücre gruplarında artış gözlenmiş ve serotonerjik nöronlarda azalma bulunmuştur (139). Alamer ve arkadaşları, *Lavandula angustifolia*'in metanolik ve sulu ekstraktlarının sedatif ve hipnotik aktiviteleri araştırmışlardır. 200, 400, 600, 800 ve 1000 mg/kg dozlarında verildiklerinde etkilerini, diapezam maddesi verilen grup ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak; bu sonuçlar 200, 400, 600 mg/kg dozlarında önemli bir yatıştırıcı etki, 800 ve 1000 mg/kg dozlarında verildiklerinde hipnotik bir etki gözlemlenmişlerdir. Bu çalışma, *Lavandula angustifolia*'in metanolik ve sulu ekstraktlarının, uykusuzluk için terapötik kullanımını destekleyen güçlü yatıştırıcı ve hipnotik aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir (140). Çalışmamızda, locus coeruleus, BF ve PO da GAD ekspresyonu için ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Alprazolam grubuna göre L1, L2, L3 tedavi gruplarında, GAD ekspresyonunda bu gruba yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Kontrol grubuna göre L1, L2, L3 tedavi gruplarında, GAD ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Kontrol grubuna göre Alprazolam grubunda GAD ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi.

Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyumluluk göstermekte ve tedavi gruplarında GAD ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlılığı, çalışmamızda uyguladığımız *Lavandula angustifolia* uçucu yağının total uyku yoksunluğunda uyku geri kazanımını sağladığını göstermektedir. BF ve PO alanlarda asetil kolin esteraz ve GABA ekspresyonların Alprazolam grubuna yakın bir ekspresyon artışı göstermesi, uykunun Non-REM bölümündeki moleküllerin seviyelerini düzelttiğinin bir göstergesi olabilir. Çünkü c-fos iki bölgedeki hücre aktivitesini gösterirken asetil kolin esteraz iki bölgedeki azalmış kolinerjik aktiviteyi ve GAD iki alanda bulunan GABAerjik hücre aktivitesini göstermektedir. Mekanizma olarak düşünersek c-fos aktiflenmiş GABAerjik nöronları gösterir. Ayrıca azalmış kolinerjik aktivite GABAerjik nöronların aktivite artışını destekleyebileceğini ve sonuç olarak GABAerjik nöron sayısı artışı uykunun nöronal mekanizmasının aktive olmaya başladığını göstermektedir.

Nöroepinefrin, hipokampusdaki anahtar nörotransmitterlerden birisidir. Bu molekül, diğer birçok beyin bölgesine projeksiyonlar gönderen Locus coeruleus'un noradrenerjik nöronlarının terminalleri tarafından salınır. Nöroepinefrin etkisini alfa ve beta adrenerjik reseptörler tarafından göstermektedir. α_2 -adrenerjik reseptörler bu alt gruplardan bir tanesidir. Locus coeruleus da bulunan, nöroadrenerjik nöronlar BF ve PO'da, kortikal aktiviteyi ve uyku-uyanıklık durumlarını düzenlemede önemli bir rol oynar. BF'de farklı kortikal aktiviteleri ve durumları destekleyen farklı hücre grupları bulunmaktadır. Bu hücre gruplarından bir tanesi GABAerjik hücre gruplarıdır. Bu nöron grubundaki hücrelerin davranışları farklıdır. Çünkü bu post-sinaptik nöronların membranları üzerinde α_2 -adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Modirrousta ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, BF ve PO da kolinerjik ve GABAerjik nöron gruplarının olduğunu immünohistokimyasal olarak belirlemişlerdir. Üretan ile anestezi uyguladıkları gruptaki sıçan beyinlerinin preoptik alanlarında, GABAerjik nöronların aktif olduklarını bulmuşlardır. Diğer taraftan bu aktif GABAerjik nöronların α_2 -adrenerjik reseptör taşıdığını göstermişlerdir. Uyanıklıkla birlikte bu nöronların adrenerjik nöronlar tarafından α_2 -adrenerjik reseptör aracılığıyla inhibe edildiğini öne sürmektedirler (51). Modirrousta ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, BF uyanma sırasında kortikal aktivasyonu uyaran adrenerjik nöronlar olduğunu belirlemişlerdir. Bunun yanı sıra

hem BF hem de bitişik PO'da uykuyu destekleyen nöronlar bulunur. BF ve PO'daki kolinerjik ve GABAerjik nöronlarda, uyku yoksunluğunun ardından uykusuzluğun giderilmesi durumunda farklı şekilde aktif olup olmadıklarını ve GABAerjik nöronların uyku sırasında aktif olup olmadığını belirlemek için c-fos ekspresyonunu kullanarak hücrelerin durumunu incelemiştir. BF ve PO çekirdeklerinde, uykusuzluğun giderilmesini takiben kolinerjik olan c-fos pozitif hücrelerinin sayısı ve c-fos pozitif hücrelerinin oranları azalırken, GABAerjik olan oranların arttığını bulmuşlardır. Ayrıca, uykuda aktif GABAerjik nöronlarda α_2 -adrenerjik reseptörler ekspresyon miktarlarını yüksek bulmuşlardır. Genellikle α_2 -adrenerjik reseptör taşıyan GABAerjik nöronlar, BF ve PO'nun uykuda aktif hücrelerini içerir. Bu GABAerjik hücreler, uyanma sırasında locus coeruleus nöronlarından salınan noradrenalin tarafından inhibe edilir. Uykuya girerken ve uyku esnasında kolinerjik aktivite azalacağı için bu GABAerjik nöronlar aktive olurlar (52). Çalışmamızda, locus coeruleus α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonu için ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Alprazolam grubuna göre L1, L2, L3 tedavi gruplarında, α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonunda bu gruba yakın istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Kontrol grubuna göre L1, L2, L3 tedavi gruplarında, α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi. Çünkü c-fos iki bölgedeki hücre aktivitesini gösterirken asetil kolin esteraz iki bölgedeki azalmış kolinerjik aktiviteyi ve GABA iki alanda bulunan GABAerjik hücre aktivitesini ve dahası ADRB2 artışı ile total uyku yoksunluğunda uyku geri kazanımını sağladığının bir göstergesi olabilir. Sonuçlarımız yukarıdaki literatürdeki çalışmalarla uyumluluk göstermekte ve GABAerjik aktivite artışı nöronal inhibisyonun gerçekleşerek uyku yoksunluğunu azaltıcı etki gösterdiğini doğrulamaktadır. Dahası, BF ve PO alanlarında α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonundaki artış, nöroepinefrin miktarının azaldığının, dolayısıyla da nöroadrenerjik nöronların aktivitesinin azaldığının göstergesi olabilir. Tedavi gruplarında α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlılığı, çalışmamızda uyguladığımız *Lavandula angustifolia* uçucu yağının total uyku yoksunluğunda uyku geri kazanımını arttırdığını göstermektedir. BF ve PO da GABA ve α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonlarının Alprazolam grubuna yakın bir ekspresyon artışı göstermesi, total uyku yoksunluğunda uyku geri kazanımını sağladığını bir göstergesi olabilir. Diğer

tarafından locus coeruleus adrenerjik nöronlarının inhibe olduğunu varsayarsak, bu nöronların inhibe olması durumunda α_2 -adrenerjik reseptör üzerinden GABAerjik nöronları inhibe edemeyecek ve uykusuzluk giderilmiş olacaktır.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Uyku insan hayatı için önemli bir fizyolojik süreçtir. Bu fizyolojik süreç REM ve Non-REM olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu uyku dönemlerinde, oluşabilecek herhangi bir sorun uyku yoksunluğuna yol açar. Uyku yoksunluğunda birçok tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinden bir tanesi uçucu yağların inhalasyon yolu ile verilerek; uykunun nörolojik mekanizmasını düzenlemektir. Son yıllarda; uçucu yağların, uykunun nöronal mekanizmasına yönelik etkisini inceleyen araştırmalar oldukça artmıştır.

Literatürde total uyku yoksunluğu oluşturulmuş sıçanların nöronal mekanizmalarıyla ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Fakat *Lavandula angustifolia*'nın inhalasyon yolu ile verilerek uyku nöronal mekanizmasına etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla, çalışmamızda araştırılan parametrelerden elde edilen veriler açısından bu tez çalışması özgün ve bilime katkı sağlayacaktır.

Bu tez çalışmasında, *Lavandula angustifolia* uçucu yağının uyku üzerine etkileri incelendi. Total uyku yoksunluğu oluşturulmuş sıçanlardaki olası nöronal mekanizma yolağını araştırmak amacıyla gerçekleştirildi. Çalışmada, total uyku yoksunluğu oluşturulmuş sıçanlarda; *Lavandula angustifolia* uçucu yağının total uyku yoksunluğu modelinde Alprazolam etken maddesine eş değer düzeyde etki gösterdiği söylenebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

Tıbbi lavanta uçucu yağının total uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda, total uyku yoksunluğunu azalttığını belirlendi. İlk olarak ilgili beyin alanlarında c-fos immün pozitif hücre sayısı belirlendi. Tedavi gruplarında locus coeruleus alanında, kontrol ve Alprazolam gruplarına yakın istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi. Fizyolojik koşullarda BF ve PO alanlarında, Alprazolam grubunda kontrol grubuna göre c-fos ekspresyonları yüksek olmalıydı. Fakat baktığımız histolojik preparatlarda, ilgili bölgedeki kolinejik nöron sayısının fazla olmasından dolayı c-fos ekspresyonları düşük bulundu.

İkincil olarak, elde edilen veriler ve asetil kolin esteraz ekspresyonlarının yüksek olması nedeniyle uyanıklık sağlayan Asetilkolin miktarının azalması uykuya geçii kolaylaştıracaktır. Tıbbi lavanta uçucu yağının total uyku yoksunluğu oluşturulmuş sıçanlarda bu mekanizma aracılığı ile uyku yoksunluğunu azalttığını öne sürmekteyiz. Elde edilen bu sonuçların tedavi rutininde kullanılabilmesi için, farklı dozlarda ve mekanizmalara yönelik araştırmaların yapılması ve bu çalışmaların klinik, moleküler çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Üçüncül olarak, BF ve PO alanlarında en fazla GABAerjik hücrelerin olduğu saptandı. Lavanta uçucu yağı uygulanan gruplarda; GABA ve α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonlarında, bu iki alanda da kontrol ve Alprazolam gruplarına yakın bir artış gözlemlendi. Bu bulguya dayanarak bu iki bölgedeki, aktif GABAerjik nöronların sayısında bir artış olduğu ve α_2 -adrenerjik reseptörün nöroepinefrin salınımını azalttığı, bu aktivite artışının da uyku yoksunluğunu gidermeye yönelik bir mekanizma olduğu görüşünü öne sürmekteyiz.

Son olarak; PO ve BF ADRB2 ekspresyonlarının yüksek olmasına dayanarak tıbbi lavanta uçucu yağının ilgili beyin bölgelerinde GABAerjik nöron aktivitesini artırdığını söyleyebiliriz. BF ve PO alanlarında α_2 -adrenerjik reseptör ekspresyonundaki artış, presinaptik yerleşimli ADRB2 nöroepinefrin salınımını azalttığını, dolayısıyla da bu azalmanın uyanıklık aktivitesinin düşmesi ile sonuçlandığını göstermektedir. Bulgularımıza göre; sonuçların tedavi rutininde kullanılabilmesi için, farklı dozlarda ve mekanizmalara yönelik araştırmaların yapılması ve bu çalışmaların klinik ve moleküler çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Elde edilen sonuçlar çerçevesinde; uyku yoksunluğu olan kişilerde tıbbi lavanta uçucu yağının günlük yaşam rutininde inhalasyon yolu ile uygulanmasının, uyku yoksunluğunun fizyolojik olumsuz etkilerini azaltmada doğal tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance an type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2008-19.
2. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 13. Baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Tıp Kitapevleri, 2017, p. 678-681.
3. Ludvigson HW, Rottman TR. Effects of ambient odors of lavender and cloves on cognition, memory, affect and mood. *Chemical Senses* 1989; 14(4), 525-536.
4. Diego MA, Jones NA, Field T, Hernandez-reif M, Schanberg S, Kuhn C, Galamaga M, McAdam V, Galamaga, R. Aromatherapy positively affects mood, eeg patterns of alertness and math computations. *International Journal of Neuroscience* 1998; 96(3- 4): 217-224.
5. Moss M, Cook J, Wesnes K, Duckett P. Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. *International Journal of Neuroscience* 2003; 113(1): 15-38.
6. Field T, Diego MA, Hernandez-Reif M, Cisneros W, Feijo L, Vera Y, Gil K, Grina D, Claire He Q. Lavender fragrance cleansing gel effects on relaxation. *International Journal of Neuroscience* 2005; 115(2): 207-222.
7. Beurskens AJ, Bultmann U, Kant I, Vercoulen JH, Bleijenberg G, Swaen GM. *Yorgunluk. İçinde: Can G (editör). Onkoloji hemşireliğinde kanıttan uygulamaya konsensüs. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015, p.107-22.*
8. Yurtsever S. Kronik hastalıklarda yorgunluk ve hemşirelik bakımı. *Cumhuriyet Üniversitesi HYO Dergisi* 2000, 4(1): 16-20.
9. Sparks S, Taylor C. *Nursing Diagnosis Referance Manual, Üçüncü Baskı. USA, Springhouse, 1995: 96-8.*
10. Ertekin Ğ, Doğan O. Hastanede yatan hastalarda uyku kalitesinin değerlendirilmesi, VII. Ulusal Hemşirelik Kongresi Kitabı, Erzurum, 1999: 222-7.
11. Karagözlü S, Çabuk S, Tahta Y, Temel F. Hastanede yatan yetişkin hastaların uykusunu etkileyen bazı faktörler. *Toraks Dergisi* 2007, 8(4): 234-40.

12. Engin E, Özgür G. Yoğun bakım hemşirelerinin uyku düzen özelliklerinin iş doyumunu ile ilişkisi. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2004; 20(2): 45-55.
13. Cavanagh HM, Wilkinson JM. Lavender essential oil: a review. Australian Infec Control 2005; 10(1): 35-7.
14. Zuzarte M, Salgueiro L. Essential Oils Chemistry. de Sousa D. Bioactive Essential Oils and Cancer. New York, Springer Publishing Company: 2015, p. 19-61.
15. Wittern R. Sleep theories in the antiquity and in the renaissance In: J.Horne (ed) Sleep'88, Gustav Fischer Verlag, New York: 1989, p.11-22.
16. Aldrich MS. Narcolepsy. N Engl J Med. 1990; 323: 389-94.
17. Berger H. Über das elektroenkephalogramm des Menschen. Arch F Psychiatr. 1929; 87: 527-70.
18. Harper JM. Gelineau's narcolepsy relieved by opiates. The lancet. 1981; 317: 92.
19. Schenck CH, Basetti CL, Arnulf I, Mignot E. English Translation Of The First Clinical Reports On Narcolepsy And Cataplexy by Westphal And Gelineau In The Late 19th Century, With Commentary. J Clin Sleep Med. 2007; 4(3): 301-11.
20. Mathis J. The history of sleep research in the 20th century. Praxis 1995; 84(50): 1479- 85.
21. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studies by human brain potentials. J Exp Psychol. 1937; 21: 127-14.
22. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 1953; 118: 285-93.
23. Dement WC, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol. 1957; 9: 673-90.
24. Karacan I. The developmental aspect and the effect of certain clinical conditions upon penile erection during sleep. Excerpta Medica International Congress Series. 1966; 150: 356-59.
25. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008; 1(1): 5-10.

26. Akça Ay F. Temel Hemşirelik Kavramlar, İlkeler, Uygulamalar, 5 Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010, p. 410-420.
27. Öztürk L. Uyku yoksunluğunun sağlıklı insanlarda periferal immün sistem üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Lütfi Çakar), 1997; 4-9.
28. Spiegel JM. REM sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). Principles and Practices of Sleep Medicine. 4. Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005a. p.120- 35.
29. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. NIH Publ, vol. 204. Washington DC: Government Printing Office; 1968.
30. Sönmezocak OH. REM uyku yoksunluğuna bağlı hiperaljezide kanabinoidlerin rolü. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent Öztürk), 2011; 7-10.
31. Amzica F, Steriade M. The functional significance of K-complexes. Sleep Med Rev 2002; 6: 139-49.
32. Moruzzi G, Magoun HW. Brainstem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1949; 1(4): 455-73.
33. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. Physiol Rev. 2013; 93: 681–766.
34. Stanley N. The physiology of sleep and the impact of ageing. Eur Urology Suppl. 2005; 3(6): 17-23.
35. Gennaro LG, Ferrara M. Sleep Spindles: An Overview. Medicine Review 2003; 7(5): 423- 440.
36. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci. 2001; 24: 726-31.
37. Aydın H, Sütçügil L. Uykuda bilişsel işlevler. Türkiye Klinikleri Psikiatri, Uyku Bozuklukları Özel Sayısı. 2001; 2: 75-8.
38. <http://thalamus.wustl.edu/course/> erişim tarihi: 28 Nisan 2022
39. Merrit SL. Sleep, In “Fundamentals of Nursing” Ed. PA Potter, AG Perry, Third Edition. Philadelphia: Mosby Year Book, 1993, p.1128-50.

40. Işık E. Uyku ve Uyku Bozuklukları, Organik Psikiatri. Ankara: Tayf Matbaacılık, 1999, p. 527-35.
41. George R, Haslett WL, Jenden DJ. A cholinergic mechanism in the brain stem reticular formation: induction of paradoxical sleep. *Int J Neuropharmacol.* 1964; 3: 541-52.
42. Miller DB, O'Callaghan JP. The pharmacology of wakefulness. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55(2): 13- 9.
43. Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 204-1187.
44. Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology* 1988; 27: 111-22.
45. Nitz D, Siegel J. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. *Am J Physiol* 1997; 273: 5-451.
46. Kroeger D, Absi G, Gagliardi C, Bandaru SS, Madara JC, Ferrari LL, Arrigoni E, Münzberg H, Scammell TE, Saper C, Vetrivelan R. Galanin neurons in the ventrolateral preoptic area promote sleep and heat loss in mice. *Nature communications* 2018; 9(1), 1-14.
47. Thomas ES, Clifford BS. Orexins: looking forward to sleep, back at addiction. *Nature Medicine* 2007; 13: 126-128.
48. Clark CP, Moore PJ, Seifritz E. *Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi.* Çeviri Editörü: Özgen. Ankara: Güneş Kitap Evi, 2003, p. 52-430.
49. Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Kryger, MH, Roth, T, Dement WC (Eds). *Principles and Practices of Sleep Medicine.* 4. Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, p 17-405.
50. Naitoh P, Kelly TL, Englund C. Health effects of sleep deprivation. *Occupational Medicine* 1990; 5: 209-237.
51. Weinger MB, Ancoli-Israel S. Sleep deprivation and clinical performance. *JAMA* 2002; 287: 957-955.
52. Manns ID, Lee MG, Modirrousta M, Hou YP, Jones BE. Alpha 2 adrenergic receptors on GABAergic, putative sleep-promoting basal forebrain neurons. *European Journal of Neuroscience* 2003; 18(3), 723-727.

53. Modirrousta M, Mainville L, Jones BE. Gabaergic neurons with $\alpha 2$ -adrenergic receptors in basal forebrain and preoptic area express c-Fos during sleep. *Neuroscience* 2004; 129(3), 803-810.
54. www.kali.com.tr (Erişim tarihi: 28 Nisan 2022).
55. <https://hemsirekitabi.com/burun/> (Erişim tarihi: 28 Nisan 2022).
56. Köylü H. Klinik Anlatımlı Tıbbi Fizyoloji. 3. Baskı. İstanbul, Türkiye, Vizyon Basımevi, 2019: p. 105-106.
57. Bastuji H, Perrin F, Garcia-Larrea L. Semantic analysis of auditory input during sleep: studies with event related potentials. *Int J Psychophysiol* 2002; 46: 243–255, 2.
58. Portas CM, Krakow K, Allen P, Josephs O, Armony JL, Frith CD. Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron* 2000; 28: 991–999.
59. Terzano MG, Parrino L, Fioriti G, Orofiamma B, Depoortere H. Modifications of sleep structure induced by increasing levels of acoustic perturbation in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 29–38.
60. Vallet M, Mouret J. Sleep disturbance due to transportation noise: ear plugs vs. oral drugs. *Experientia* 1984; 40: 429–437, 1984.
61. Velluti RA. Interactions between sleep and sensory physiology. *J Sleep Res.* 1997; 6: 61–77.
62. Arzi A, Sela L, Green A, Givaty G, Dagan Y, Sobel N. The influence of odorants on respiratory patterns in sleep. *Chem Senses* 2010; 35: 31–40.
63. Badia P, Wesensten N, Lammers W, Culpepper J, Harsh J. Responsiveness to olfactory stimuli presented in sleep. *Physiol Behav.* 1990; 48: 87–90.
64. Carskadon MA, Herz RS. Minimal olfactory perception during sleep: why odor alarms will not work for humans. *Sleep* 2004; 27: 402–405.
65. Hummel T, Pietsch H, Kobal G. Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248: 311–31.
66. Keverne EB, Murphy CL, Silver WL, Wysocki CJ, Meredith M. Non-olfactory chemoreceptors of the nose: recent advances in understanding the vomeronasal and trigeminal systems. *Chem Senses* 1986; 11: 119–133.

67. Stuck BA, Stieber K, Frey S, Freiburg C, Hormann K, Maurer JT, Hummel T. Arousal responses to olfactory or trigeminal stimulation during sleep. *Sleep* 2007; 30: 506–510.
68. Fisser KL, Pilkington K. Lavender and sleep: a systematic review of the evidence. *Eur J Integr Med* 2012; 4: e436–e447.
69. Goel N, Kim H, Lao RP. An olfactory stimulus modifies nighttime sleep in young men and women. *Chronobiol Int* 2005; 22: 889–904.
70. Hardy M, Kirk-Smith MD, Stretch DD. Replacement of drug treatment for insomnia by ambient odour. *Lancet* 1995; 346: 701.
71. Raudenbush B, Koon J, Smith J, Zoladz P. Effects of odorant administration on objective and subjective measures of sleep quality, post-sleep mood and alertness, and cognitive performance. *N Am J Psychol.* 2003; 5: 181–192.
72. Sano A, Sei H, Seno H, Morita Y, Moritoki H. Influence of cedar essence on spontaneous activity and sleep of rats and human daytime nap. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998; 52: 133–135.
73. Komori T, Matsumoto T, Motomura E, Shiroyama T. The sleep-enhancing effect of valerian inhalation and sleep-shortening effect of lemon inhalation. *Chem Senses* 2006; 31: 731–737.
74. Yamaoka S, Tomita T, Imaizumi Y, Watanabe K, Hatanaka A. Effects of plant-derived odors on sleep-wakefulness and circadian rhythmicity in rats. *Chem Senses* 30, Suppl 2005; 1: i264–i265.
75. Killgore WDS, Mcbride SA. Odor identification accuracy declines following 24 h of sleep deprivation. *J. Sleep Res.* 2006; 15: 111–116.
76. Welsh, C. Touch with oils: A pertinent part of holistic hospice care. *Am J of Hosp and Palliat Care* 1997, 14(1): 42-4.
77. Grayson, J. *The Fragrant Year: Seasonal Meditations with Aromatherapy Oils.* London, Harpercollins, 1993.
78. Schiller C, Schiller D. *The aromatherapy encyclopedia: a concise guide to over 385 plant oils.* Basic Health Publications, 2008.
79. Fischer RS. *Complete Aromatherapy Handbook: Essential Oils for Radiant Health.* New York, Sterling Publishing Company, 1990.
80. Lavabre M. *Aromatherapy Workbook.* Rochester, VT: Healing Arts Press, 1990.

81. Tisserand R, Balacs T. *Essential Oil Safety*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995.
82. Vickers A, Stevensen C, Van TS. *Massage and aromatherapy: a guide for health professionals*. Springer, 2013.
83. Arnould TWE. *A Textbook of Holistic Aromatherapy*. Cheltenham, Stanley Thornes, 1992.
84. Laube R, Passebecq A. *Aromatherapy: The Use of Plant Essences in Healing*. Wellingborough, Thorsons, 1979.
85. Smith M, Kyle L. Holistic foundations of aromatherapy for nursing. *Holist Nurs Pract* 2008, 22(1): 3-9.
86. Boz İ, Teskereci G. Gebelikte aromaterapi: bakıma tamamlayıcı bir yaklaşım. *Zeynep Kâmil Tıp Bülteni* 2020, 51(1): 49-52.
87. Johnson C. *The Effect Of Diffused Aromatherapy on Test Anxiety Among Baccalaureate Nursing Students*. PhD Thesis, Minnesota: Capella University, 2013.
88. Bilgiç Ş. Hemşirelikte holistik bir uygulama; aromaterapi. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2017, 5(3): 134-41
89. Huang L, Capdevila L. Aromatherapy improves work performance through balancing the autonomic nervous system. *J Altern Complement Med* 2017, 23(3): 21-214.
90. Balch PA. *Prescription for nutritional healing*. Avery, 2006.
91. D'angelo R. Aromatherapy. In: S. Shannon (eds). *Handbook of Complementary and Alternative Therapies in Mental Health*. San Diego, Academic Press, 2002: 71- 92.
92. Brachtesende A. Using complementary and alternative medicine in occupational therapy. *OT Practice* 2005, 10 (11): 9-13.
93. Dunn C, Sleep J, Collett D. Sensing an improvement: An experimental study to evaluate the use of aromatherapy, massage and periods of rest in an intensive care unit. *J Adv Nurs* 1994, 21: 34-40.
94. Haltiwagner E, Huber T, Chang J, Gonzales-Stuart A. Case study of bell's palsy applying complementary treatment within an occupational therapy model. *Wiley Inter Science* 2009, 16(1): 71-81.

95. Lin P, Chan W, Ng BF, Lam LC. Efficacy of aromatherapy (lavandula angustifolia) as an intervention for agitated behaviors in chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007, 22: 405-10.
96. Styles JL. The use of aromatherapy in hospitalized children with HIV. *Complement Ther Nurs Midwifery* 1987, 3(1): 16-20.
97. American Occupational Therapy Association. Occupational therapy practice framework: Domain and process, 2 nd Ed. *American Journal of Occupational Therapy*, 2008: 625-83.
98. Schnaubelt K. *Advanced aromatherapy: The science of essential oil therapy*. Rochester, VT: Healing Arts Press, 1995.
99. Tisserand R. *The art of aromatherapy*, 14th ed. Great Britain, Hillman Printers, 1992.
100. Valnet J. *The practice of aromatherapy: A classic compendium of plant medicines and their healing properties*. Rochester, Healing Arts Press, 1990.
101. Worwood VA. *The complete book of essential oils & aromatherapy*. Novato, New World Library, 1991.
102. Keville K, Green M. *Aromatherapy: A guide to the healing art*. Freedom, Crossing Press, 1995.
103. Buckle J. Clinical aromatherapy and AIDS. *JANAC* 2002: 81-99.
104. Buckle J. Aromatherapy in perianesthesia nursing. *J Perianesthesia Nurs* 1999, 14: 336-44.
105. Cooke B, Ernst E. Aromatherapy: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2000, 50: 493-6. 88
106. Cristina ED. Understanding true aromatherapy: understanding essential oils. *Home Health Care Manag Pract* 2004; 16(6): 474-9.
107. Buckle J. *Evidence-Based Aromatherapy in Nursing Practice*. Clinical Aromatherapy, 2 nd ed. New York, Churchill Livingstone, 2003; 116-32.
108. Özdemir H, Öztunç G. Hemşirelik uygulamalarında aromaterapi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Science* 2013, 5(2): 98-104.
109. Çetinkaya B. Aromaterapi masajının bebeklerde koliğin giderilmesi üzerine etkisinin incelenmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Programı,

- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir, Tez (Danışmanı: Doç. Dr. Zümrüt Başbakkal), 2007; p. 15-17
110. Ford J. Using aromatherapy in practice. *OT Pract* 2005, (1): 25-6.
 111. Price S, Price L. *Aromatherapy for health professionals*, 2 nd ed. Toronto, Church hill Living stone, 1999.
 112. Ceylan A, Vömel A, Kaya N, Çelik N, Niğdeli E. Bitki Sıklığının Lavanta'da (L.) Verim ve Kaliteye Etkisi Üzerinde Araştırma, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi C:25, No:2, 1988; p. 135-145.
 113. Zeybek N. *Farmasötik Botanik*, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 2, İzmir, 1994.
 114. Şimşek A. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lavanta (*Lavandula Angustifolia*) Ekstraktı İle Gümüş Nanopartiküllerin Sentezi, Karakterizasyonu Ve İnsan Glioblastoma U87mg Hücreleri Üzerinde Anti Kanser Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi (Tez Danışmanı: Doç.Dr. Çiğdem Aydın Acar), 2021.
 115. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Lavender essential oil: a review. *Australian Infection Control* 2005;10(1): 35-37.
 116. Ben Djemaa FG, Bellassoued K, Zouari S, El Feki A, Ammar E. Antioxidant and wound healing activity of *lavandula aspic l.* ointment. *Journal of Tissue Viability* 2016; 25: 193-200.
 117. Da Silva GL, Luft C, Lunardelli A, Amaral RH, Da Silva Melo DA, Donadio MVF, Nunes FB, De Azambuja MS, Santana JC, Moraes CMB, Mello RO, Cassel E, De Almeida Pereira MA, De Oliveira JR. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 2015; 87: 1397-1408.
 118. Peana AT, D'aquila PS, Panin F, Serra G, Pippia P, Moretti MD. Antiinflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine* 2002; 9: 721-726.
 119. Mori HM, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2016;16: 144-155.

120. Koca Kutlu A, Çeçen D, Gürgen SG, Sayın O, Çetin F. A comparison study of growth factor expression following treatment with transcutaneous electrical nerve stimulation. saline solution. povidone-iodine. and lavender oil in wounds healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 1-9.
121. Jianu C, Pop G, TGruia A, Horhat FG. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of lavender (*Lavandula angustifolia*) and lavandin (*Lavandula x intermedia*) grown in Western Romania. *International Journal of Agriculture and Biology* 2013; 15(4): 772-776.
122. Koulivand PH, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Lavender and the nervous system. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine* 2013; 1-10.
123. Ünal KS. Aromatherapy application in nursing care: systematic analysis of studies conducted over the past decade in Turkey. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies* 2018; 1(2): 61-69.
124. Despinasse Y, Fiorucci S, Antonczak S, Moja S, Bony A, Nicolè F, Baudino S, Magnard J-L, Jullien F. Bornyl-diphosphate synthase from *Lavandula angustifolia*: a major monoterpene synthase involved in essential oil quality. *Phytochemistry* 2017; 137: 24-33.
125. Fisser KL, Pilkington K. Lavender and sleep: A systematic review of the evidence. *European Journal of Integrative Medicine* 2012; 4(4), e436-e447.
126. Jung H, Choi HJ. Effects of *Lavandula angustifolia* aroma on electroencephalogram in male adults with good sleep quality and poor sleep quality. *Science of Emotion and Sensibility* 2012; 15(4), 453-468.
127. Alzoubi KH, Mayyas FA, Khabour OF, Salama FMB, Alhashimi FH, Mhaidat NM. Chronic melatonin treatment prevents memory impairment induced by chronic sleep deprivation. *Molecular neurobiology* 2016; 53(5), p. 3439-3447.
128. Xu X, Wang L, Chen L, Su T, Zhang Y, Wang T, Ma Y. Effects of chronic sleep deprivation on bone mass and bone metabolism in rats. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2016; 11(1): 1-9.
129. Andersen ML, Ribeiro DA, Bergamaschi CT, Alvarenga TA, Silva A, Zager A, Tufik S. Distinct effects of acute and chronic sleep loss on DNA damage in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009; 33(3): 562-567.

130. Keklikoğlu, N. c-fos Geni ve Fos Proteinleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004; 35(1).
131. Cai G, Lu Y, Chen J, Yang D, Yan R, Ren M, He S, Wu S, Zhao, Y. Brain-wide mapping of c-Fos expression with fluorescence micro-optical sectioning tomography in a chronic sleep deprivation mouse model. *Neurobiology of Stress* 2022; 20: 100478.
132. Hsieh KC, Gvilia I, Kumar S, Uschakov A, McGinty D, Alam MN, Szymusiak, R. (2011). c-Fos expression in neurons projecting from the preoptic and lateral hypothalamic areas to the ventrolateral periaqueductal gray in relation to sleep states. *Neuroscience* 2011; 188, 55-67.
133. Jha PK, Bouâouda H, Gourmelen S, Dumont S, Fuchs F, Goumon Y, Bourgin P, Kalsbeek A, Challet E. Sleep deprivation and caffeine treatment potentiate photic resetting of the master circadian clock in a diurnal rodent. *Journal of Neuroscience* 2017; 37(16), 4343-4358.
134. Khadrawy YA, Nour NA, Ezz HSA. Effect of oxidative stress induced by paradoxical sleep deprivation on the activities of Na⁺, K⁺-ATPase and acetylcholinesterase in the cortex and hippocampus of rat. *Translational Research* 2011; 157(2), 100-107.
135. Benedito MAC, Camarini R. Rapid eye movement sleep deprivation induces an increase in acetylcholinesterase activity in discrete rat brain regions. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2001; 34, 103-109.
136. Adsersen A, Gauguin B, Gudiksen L, Jäger AK. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Journal of ethnopharmacology* 2006; 104(3), 418-422.
137. Mushtaq A, Anwar R, Gohar UF, Ahmad M, Marc RA, Mureşan CC, Irimie M, Bobescu E. Biomolecular evaluation of *Lavandula stoechas* L. for nootropic activity. *Plants* 2021; 10(6), 1259.
138. Schafer WR. (2006). Neurophysiological methods in *C. elegans*: an introduction. *WormBook: The Online Review of C. elegans Biology* [Internet].
139. Maloney KJ, Mainville L, Jones BE. Differential c-Fos expression in cholinergic, monoaminergic, and GABAergic cell groups of the pontomesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. *Journal of Neuroscience* 1999; 19(8), 3057-3072.
140. Alnamer R, Alaoui K, Boudida EH, Benjouad A, Cherrah Y. Sedative and hypnotic activities of the methanolic and aqueous extracts of *Lavandula officinalis* from Morocco. *Advances in pharmacological sciences* 2011, 2012.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

T.C. SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI		
Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
23.09.2021	09	01
<p>SDÜ Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 23.09.2021 tarihinde saat-10.00'da ZOOM programı üzerinden uzaktan toplanarak aşağıdaki kararlar alınmıştır;</p> <p>Karar: 01- Proje Yürütücüsü: Doç. Dr. Mustafa SAYGIN (Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji A.B.D.)Yürütüçülüğünde, Yardımcı Araştırmacılar: Arzu YALÇIN, Prof. Dr. Özlem ÖZMEN, Prof. Dr. Önder ÖZTÜRK, Doç.Dr.Mustafa SAYGIN, Dr. Öğr. Üyesi Rahime ASLANKOÇ ve Hasan ASLANCAN'ın yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı "Koku ve Uyku Kalitesi İlişkisinin Nöronal Mekanizmasının Araştırılması" başlıklı SDÜ Bilimsel Araştırma Projesi etik kurulumuzca oybirliği ile UYGUNLUĞUNA karar verilmiştir.</p>		

Ek 2. Lavanta Yağı (Lavandula angustifolia) Analiz Raporu

Süleyman Demirel Üniversitesi		Doğal Ürünler Uygulama ve Araştırma Merkezi		NAC NATIONAL ACCREDITATION CENTER	
Rapor numarası		2100036			
Rapor tarihi		19.08.2021			
ÖZEL İSTEK ANALİZ RAPORU					
Analiz Amacı	: GC-MS ile Uçucu Yağ İçerik Analizi				
Talepte bulunan	: Sağlık & Uyku Arge				
Numunenin alındığı tarih	: 19.08.2021				
Deneyin yapıldığı tarih	: 19.08.2021				
Numunenin adı ve tanımı	: Lavanta yağı (Lavandula Angustifolia)				
TEST SONUÇLARI					
Sıra No	Tespit edilen bileşimler	% Miktar	Ölçüm limiti	Birim	Analiz Metodu
1	<i>α</i> -Thujene	0.10	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
2	<i>α</i> -Pinene	0.40	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
3	Camphene	0.18	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
4	<i>2-α</i> -Pinene	0.12	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
5	1-Octen-3-ol	0.14	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
6	<i>β</i> -Ocimene	0.15	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
7	<i>α</i> -Myrcene	2.31	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
8	Sabinene	0.18	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
9	<i>δ</i> -Limonene	0.50	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
10	1,8-Cineole	1.65	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
11	<i>Cis</i> -Ocimene	8.20	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
12	<i>Cis</i> -Ocimene Y	3.11	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
13	<i>ε</i> -Terpinene	0.16	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
14	<i>α</i> -Terpinolene	0.15	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
15	<i>α</i> -Linalool	29.30	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
16	1-Octen-3-yl-acetate	1.16	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
17	Alloocimene	1.67	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
18	Camphor	0.11	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
19	<i>α</i> -Ocimene X	0.03	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
20	<i>n</i> -Hexyl isobutyrate	0.06	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
21	1-Borneol	0.53	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
22	(-)-Lavandulol	0.29	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
23	<i>4</i> -Terpineol	7.15	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
24	Gyptone	0.20	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
25	<i>α</i> -Terpineol	1.22	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
26	Hexyl butanoate	0.23	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
27	<i>n</i> -Dodecane	0.04	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
28	Nerol	0.12	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
29	Camphic aldehyde	0.04	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
30	Linalyl acetate	24.11	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
31	Endoborsyl acetate	0.19	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
32	Lavandülyl acetate	5.04	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
33	Neryl Acetate	0.68	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
34	Geranyl Acetate	1.39	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
35	Trans-Caryophyllene	4.62	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
36	Santalol	0.55	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
37	trans- <i>α</i> -Bergamotene	0.13	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
38	<i>α</i> -Humulene	0.17	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
39	trans- <i>α</i> -Farnesene	2.29	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
40	Germacrene-D	0.17	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
41	Caryophyllene oxide	0.22	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
42	<i>α</i> -Cadinol	0.16	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
43	Diğer bileşimler	0.79 ^o	0.01%	% (Pik oranı)	GC-MS
TOPLAM		100.00			
Yapılan muayene ve analizler sonucunda yukarıda belirtilen değerler tespit edilmiştir.					
NOT 1: Bu analiz raporu adı-İdari işlemlerde ve reklam amacıyla kullanılamaz.					
NOT 2: Bu analiz raporunun hiç bir bölümü tek başına veya ayrı ayrı kullanılamaz.					
NOT 3: Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için geçerlidir.					
NOT 4: İzininiz alınmadan raporlarınızı çoğaltılamaz ve yayımlanamaz. İmzasız raporlar geçerlidir.					

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Arzu YALÇIN

Eğitim Durumu

Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü (2010-2015)

Yüksek Lisans : Süleyman Demirel Üniversitesi Biyomühendislik Anabilim Dalı (2015-2017)

Doktora : Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı (2018-2022)

Yabancı Dil

İngilizce : B2

Bilimsel Yayınlar ve Çalışmalar

SSCI, SCI, SCI- Expanded veya AHCI Kapsamındaki Dergilerde Yayınlanmış Özgün Araştırma Makalesi

1. Mert Minaz, Akif Er, Kubra Ak, Ikbal Demet Nane, Zeynep Zehra Ipek, **Arzu Yalcin**, Ilker Zeki Kurtoglu, Sevki Kayis. Investigation of long-term bisphenol A exposure on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Hematological parameters, biochemical indicator, antioxidant activity, and histopathological examination. Chemosphere. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135136>. 27 May 2022.
2. Rahime Aslankoc, Ozlem Ozmen, **Arzu Yalcin**. Astaxanthin ameliorates damage to the cerebral cortex, hippocampus and cerebellar cortex caused by methotrexate. Biotechnic & Histochemistry, DOI: 10.1080/10520295.2021.2004616. 01 Dec 2021.
3. Ulker Tunca, Mustafa Saygin, Ozlem Ozmen, Rahime Aslankoc, **Arzu Yalcin**. The impact of moderate-intensity swimming exercise on learning and memory in

aged rats: The role of Sirtuin-1. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. doi: 10.22038/ijbms.2021.58145.12920 volume 24, issue 10 october 2021 pages 1413-1420.

Uluslararası Alan İndeksleri Tarafından Dergilerde Yayımlanmış Özgün Araştırma Makalesi

- 1. Arzu Yalcin**, Oğuzhan Kavrik, Ulker Tunca, Mustafa Saygin, Ozlem Ozmen. The Role of Agomelatine against Testicular Tissue Damage Due To Lipopolysaccharide-Induced Sepsis in Rats. Journal of Research in Medical and Dental Science 2022, Volume 10, Issue 8, Page No: 74-82. eISSN No. 2347-2367: pISSN No. 2347-2545
- 2. Rahime Aslankoc**, Ozlem Ozmen, Oguzhan Kavrik, **Arzu Yalcin**. Oxidative Stress and Inflammation Markers in Lipopolysaccharide (LPS)- Induced Acute Kidney Injury in Rats–The Potential Role of Lacosamide. Journal of Research in Medical and Dental Science 2022, Volume 10, Issue 8, Page No: 65-73. eISSN No. 2347-2367: pISSN No. 2347-2545
- 3. Fuat Ulusoy**, Göktuğ Eren Aslankoç, **Arzu Yalçın**, Selman Hakkı Altuntaş, Dudu Dilek Yavuz, İlker Günyeli. Antioxidant effects of astaxanthin on electric field stimulated skin and sciatic nerve tissue. Annals of Medical Research. 2021;28(5):1003-8 DOI: 10.5455/annalsmedres.2020.12.1186

ULUSAL MAKALE

ULAKBİM Tarafından Taranan Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanmış Özgün Araştırma Makalesi

- 1. Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın. Koku ve Uyku Kalitesi İlişkisinin Araştırılması. Uyku Bülteni. 2021; 2(2): 38-48.
- Mustafa Saygın, Önder Öztürk, Fatih Şenel, **Arzu Yalçın**. Aile Hekimlerinin Uyku Bozuklukları Hakkındaki Farkındalık Düzeyleri. Uyku Bülteni. 2021; 2(2): 22-25.
- 3. Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Dilek Çevik, Rahime Aslankoç, Mustafa Saygın. Yoğun Bakım Ünitesinde Çalışanların Yorgunluk ve Uyku Kalitesi İlişkisi. Uyku Bülteni. 2020; 1(2): 32-37.

4. **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Mustafa Saygın. Tıp Fakültesi Pre-klinik dönem öğrencilerinde yorgunluk ve uyku kalitesinin durumu. Uyku Bülteni. 2020; 1(2): 38-43.
5. **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın. Millî Mücadelede Sıtmaya Karşı Hilal-i Ahmer Cemiyetinin Rolü. SDÜ Tıp Fak. Dergisi. 2020:(özelsayı-1):23-27 doi: 10.17343/sdutfd.698863
6. Ülker Tunca, **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın, Hamit Yaşar Ellidağ. Deneysel Egzersiz Uygulamasının Yaşlılık Sürecinde Etkileri. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi / Cilt 6, Sayı 4 DOI:10.34087/cbusbed.616028
7. Ercan Baş, Murat Uçar, Funda Yıldırım Baş, Şükriye Yeşilot, Ilkay Armağan, **Arzu Yalçın**. Histopathological Effects of 2.45 Gigahertz Electromagnetic Radiation on the Rat Kidney, and Protective Effects of Vitamin C. Sdü Sağlık Bilimleri Dergisi / Cilt 9 Sayı 4 / 2018 DOI: 10.22312/sdusbed.479744
8. **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın Elektromanyetik alanların üreme sistemi üzerine etkileri. S.D.Ü Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi 4(2),105-124, 2016 DOI: 10.21923/jesd.95457

POSTER

1. **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Mustafa Saygın, Rahime Aslankoç. Tıp Fakültesi Pre-klinik Dönem Öğrencilerinde Yorgunluk ve Uyku Kalitesinin Durumu. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası, 2019.
2. **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Mustafa Saygın, Sadettin Çalışkan. Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Uyku Kalitesi İlişkisi. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası, 2019.
3. Mustafa Saygın, Ülker Tunca, **Arzu Yalçın**, Rahime Rana Saygın, Fatma Sultan Köse. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Gıda Katkı Maddeleri ve Sağlık Üzerine Etkileri Hakkında Farkındalıklarının Araştırılması. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası, 2019.

4. **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Mustafa Saygın, Önder Öztürk. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Koku-Uyku Arasındaki ilişkisinin Araştırılması. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası, 2019.
5. Mustafa Saygın, Ömer Soyyılmaz, Xiakela Memtimin, Alya Alanesi, Ülker Tunca, **Arzu Yalçın**. Uluslararası Öğrencilerde Yaşam Kalitesi; Süleyman Demirel Üniversitesi Örneği. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası, 2019.
6. **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Dilek Çevik, Mustafa Saygın. Yoğun Bakım Ünitesinde Çalışanların Yorgunluk ve Uyku Kalitesi. 41. Uluslararası Katılımlı Ulusal Solunum Kongresi, Bodrum, 2019.
7. **Arzu Yalçın**, Ülker Yağcı, Rahime Aslankoç, Adnan Karaibrahimoğlu, Nurhan Gümral, Mustafa Saygın. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 2 Öğrencilerinin Fizyoloji sınavı anksiyetisinin araştırılması. 44. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Antalya, 2018.
8. Fatma Onat, Mustafa Saygın, Önder Öztürk, Taner Gonca, **Arzu Yalçın**. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) Hastalarında İrisin Düzeyinin Araştırılması. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 40. Ulusal kongresi, Antalya, 2018.
9. **Arzu Yalçın**, Ülker Yağcı, Rahime Aslankoç, Adnan Karaibrahimoğlu, Mustafa Saygın. Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dönem 2 Öğrencilerinin Fizyoloji Sınavı Anksiyetesinin İncelenmesi: Modified Science Anxiety Scale ve Westside Test Anxiety Scale. 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2018.
10. Mustafa Saygın, Rahime Aslankoç, **Arzu Yalçın**, Ülker Yağcı, Gurbet Pınar Polat, Tahir Keskin. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde Fizyoloji Eğitimine Öğrenme Biçemlerinin Etkisi. 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2018.
11. Mustafa Saygın, Giray Kolcu, Rahime Aslankoç, **Arzu Yalçın**, Oğuzhan Kavruk, Ülker Yağcı. Fizyoloji Eğitimine Öğrenme Biçemlerinin Etkisi. 43. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Denizli, 2017.

12. **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın, Özlem Özmen, Halil Aşçı, Oğuzhan Kavırık, Hikmet Orhan. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubunun Hipokampus Aracılı Öğrenme-Bellek Mekanizmasına Etkisi. 43. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Denizli, 2017.
13. **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın. Kablosuz ağların (Wİ-Fİ) DNA Genomik Yapısına Etkisi ve Antioksidanların Rolü. Genetik Hastalıkları Tanı ve Tedavisinde Moleküler Yöntemler Ve Mühendislik Uygulamaları Çalıştayı, Isparta, 2016.
14. **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın. Elektromanyetik Alanların Üreme Sistemi Üzerine Etkileri. Genetik Hastalıkları Tanı ve Tedavisinde Moleküler Yöntemler ve Mühendislik Uygulamaları Çalıştayı, Isparta, 2016.

SÖZLÜ SUNUM

1. Rahime Aslankoç, Oğuzhan Kavırık, **Arzu Yalçın**. Sıçanlarda Lipopolisakkarit (Lps) ile İndüklenen Akut Böbrek Hasarında Oksidatif Stres Belirteçleri ve Lakozamidin Potansiyel Rolü. 1. Uluslararası 4. Ulusal Sağlık Hizmetleri Kongresi 10-12 Haziran 2022, Isparta.
2. Oğuzhan Kavırık, **Arzu Yalçın**, Buse Nur Sülük, Bayram Talay Deniz, Nurhan Gümral. Çörek Otu Bitkisi Aktif Bileşeni Timokinon Molekülünün Fizyolojik ve Terapötik Özellikleri. 1. Uluslararası 4. Ulusal Sağlık Hizmetleri Kongresi 10-12 Haziran 2022, Isparta.
3. Oğuzhan Kavırık, Nurhan Gümral, Rahime Aslankoç, **Arzu Yalçın**. Mptp ile Oluşturulan Deneysel Parkinson Modelinde, Timokinon Ve Metformin Oksidatif Stresi Azaltır. 1. Uluslararası 4. Ulusal Sağlık Hizmetleri Kongresi 10-12 Haziran 2022, Isparta.
4. Mustafa Saygın, **Arzu Yalçın**, Önder Öztürk, Sadettin Çalışkan, İlker Günyeli. Elektriksel Alanın (50 Hz) Akciğer Dokusu Üzerine Etkisi ve Astaksantin Rolü. Uluslararası Katılımlı Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 16-19 Mart 2022, Belek / Antalya.

5. Fatih Altıntaş, Sadettin Çalışkan, **Arzu Yalçın**. Deneysel Fruktozla Beslenme ve Yüzme Egzersizinin Böbrek Dokusuna Etkisinin Araştırılması. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2022.
6. **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın, Sadettin Çalışkan. Elektrik Alanın (50HZ) Böbrek Dokusu Üzerine Astaksantin Etkisi. 1.Uluslararası Genç Araştırmacılar Öğrenci Kongresi, Burdur, 2019.
7. **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın. Millî Mücadelede Sıtmaya Karşı Hilal-i Ahmer Cemiyetinin Rolü. 100. Yılında Millî Mücadele’de Sağlık Hizmetleri Sempozyumu, Isparta, 2019.
8. Ülker Tunca, Mustafa Saygın, Özlem Özmen, Rahime Aslankoç, **Arzu Yalçın**. Yaşlı Sıçanlarda Ilımlı Yüzme Egzersizinin Öğrenme-Bellek Üzerine Etkisi ve Sirtuin-1’in Rolünün Araştırılması. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kuşadası, 2019.
9. **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Mustafa Saygın. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu Kullanımının Akciğer Dokusu Üzerine Etkisi. 41. Uluslararası Katılımlı Ulusal Solunum Kongresi, Bodrum, 2019.
10. Mustafa Saygın, Önder Öztürk, Fatih Ahmet Şenel, **Arzu Yalçın**. Aile Hekimlerinin Uyku Bozuklukları Hakkındaki Farkındalık Düzeyleri. 41. Uluslararası Katılımlı Ulusal Solunum Kongresi, Bodrum, 2019.
11. Mustafa Saygın, Önder Öztürk, Ömer Çelikkol, Özlem Özmen, İlker Günyeli, Süleyman Dost, Funda Yıldırım Baş, Faruk Kılıç, İshak Suat Övey, Adnan Karaibrahimoğlu, Rahime Aslankoç, Dilara Pala Öztürk, Taner Gonca, Ebru Yalçın, Vildan Çetin, **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca. Solunum Okulu (Sigara ve KOAH). 41. Uluslararası Katılımlı Ulusal Solunum Kongresi, Bodrum, 2019.
12. Ülker Tunca, **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın. Yaşlı Sıçanlarda Ilımlı Yüzme Egzersizinin Akciğer Dokusuna Etkisi. 41. Uluslararası Katılımlı Ulusal Solunum Kongresi, Bodrum, 2019.
13. **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Mustafa Saygın. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu ile Beslenen Sıçanların DNA Hasarı Üzerine Etkisinde; Melatonin Rolü. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2019.

14. Ülker Tunca, **Arzu Yalçın**, Mustafa Saygın. Yaşlı Sıçanlarda Yüzme Egzersiz Uygulamasının DNA Kırımlarına Etkisi: Comet Analizi. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2019.
15. Oğuzhan Kavruk, **Arzu Yalçın**, Ülker Tunca, Mustafa Saygın. Sıçanlarda Lipopolisakkarit ile İndüklenen Sepsise Bağlı Testis Dokusu Hasarında Agomelatinin Rolünün Araştırılması. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2019.
16. **Arzu Yalçın**, Ülker Yağcı, Rahime Aslankoç, Gurbet Pınar Polat, Mustafa Saygın. Ebelik Bölümü Öğrencilerinde Öğrenme Biçemi. 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2018.
17. Ülker Yağcı, **Arzu Yalçın**, Rahime Aslankoç, Gurbet Pınar Polat, Mustafa Saygın. Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinde Öğrenme Biçemi. 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2018.
18. Mustafa Saygın, Rahime Aslankoç, **Arzu Yalçın**, Ülker Yağcı, Gurbet Pınar Polat. Sağlık Hizmetleri Yüksekokulu Fizyoloji Eğitimine Öğrenme Biçemlerinin Etkisi. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur, 2018.

PROJELERDE YAPTIĞI GÖREV

1. Solunum Okulu Sigara ve KOAH Teşekkür Belgesi 18-22 Haziran 2018 (TÜBİTAK 4004 Doğa Eğitimi ve Bilim Okulları Projesi, Proje no: 118B470), Rehber /Isparta

KONGRE

1. 1. Uluslararası / 4. Ulusal Sağlık Hizmetleri Kongresi 10-12 Haziran 2022 / Isparta
2. 46. Ulusal Fizyoloji Kongresi Katılım Belgesi 8-10 Ekim 2021 / çevrim içi (online)
3. 1.Uluslararası Genç Araştırmacılar Öğrenci Kongresi 28-30 Kasım 2019 / Burdur
4. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi Katılım Belgesi 31 Ekim-3 Kasım 2019 / Kuşadası

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Uluslararası Katılımlı 41. Ulusal kongresi 26-29 Ekim 2019/ Bodrum

5. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi 24-27 Nisan 2019 / Burdur
6. 44. Ulusal Fizyoloji Kongresi Katılım Belgesi 1-4 Kasım 2018 / Antalya
7. 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi 2-5 Mayıs 2018 / Burdur
8. 43. Ulusal Fizyoloji Kongresi Katılım Belgesi 7-10 Eylül 2017 / Denizli

SEMPOZYUM

1. 100. Yılında Millî Mücadele’de Sağlık Hizmetleri Sempozyumu 21-22 Kasım 2019 / Isparta

ÇALIŞTAY

1. Uygulamalı Mikroskopi Çalıştayı 13-15 Mart 2019 / Isparta
2. Genetik Hastalıkları Tanı ve Tedavisinde Moleküler Yöntemler Ve Mühendislik Uygulamaları Çalıştayı 18-19 Şubat 2016 / Isparta

WORKSHOP

1. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Öğrencileri Birliği, IV. Research Workshop Katılım Belgesi 9-10 Şubat 2019 / Isparta

PANEL

1. Kariyer Planlama ve Akademik CV Hazırlama ‘paneli 29 Kasım 2019 / Burdur
2. ‘Bilimsel Araştırma Teknikleri ve Makale Yazımı’ paneli 29 Kasım 2019 / Burdur
3. ‘Proje Hazırlama Teknikleri’ paneli 29 Kasım 2019 / Burdur
4. ‘Lisans ve Lisansüstü Öğrencileri İçin Uluslararası Eğitim Fırsatları’ paneli 28 Kasım 2019 / Burdur

SERTİFİKA

1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 4-13 Aralık 2015 / Burdur
2. Pedagojik Formasyon Sertifika Belgesi 2014–2015 Eğitim–Öğretim Yılında/ Afyonkarahisar

3. Zorunlu Yabancı Dil (İngilizce) Hazırlık Sınıfı (Başarı Belgesi)17 Eylül 2013 / Afyonkarahisar

KURS

1. ‘Sağlık Bilimleri Alanında TÜBİTAK için Proje Hazırlama Uygulamalı Eğitimi: Malatya 2021’ TÜBİTAK 2237-B 9-11Temmuz 2021 / Malatya
2. ‘Tıp Fakültesi Lisansüstü Öğrencilerine Yönelik Laboratuvar Hayvanlarında İleri Düzey Deneysel Araştırmalar Kursu’ TÜBİTAK BİDEB-2237-A 1-4 Nisan 2021 / Konya
3. ‘Solunum Sistemi Fonksiyonel Değerlendirme’ kursu 26 Ekim 2019 / Bodrum
4. Pratik Aromaterapi Uygulamaları kursu 24 Nisan 2019 / Burdur
5. Araştırma ve Biyoistatistik Kursu Katılım Belgesi 9-20 Nisan 2018 / Isparta
6. ‘Psikiyatrik Bozuklukların Mekanizmaları ve Deneysel Hayvanlarında Modellenmesi’ Tübitak Marmara Teknokent Katılım Belgesi 23-24 Aralık 2017 / Darıca

BİLİMSEL KURULUŞLARA ÜYELİKLER

1. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği
2. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği