

Müziğe Maruz Bırakılmanın Sıçanlarda Uzamsal Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

The Effect of Exposure to Music on Spatial Learning and Memory in Rats

 Hilal ADİL¹,  Güler ÖZTÜRK¹,  Burcu ÇEVRELİ²

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM), İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Müziğin uzamsal öğrenme ve bellek performansında yarattığı artışa ‘Mozart etkisi’ adı verilir. Bu etkide artmış N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörü (NMDAR) ekspresyonunun rolü vardır. NMDAR reseptörü inhibisyonu, ön uyarın aracı inhibisyon (PPI) % değerlerini düşürür. Bu çalışma Mozart etkisi ile NMDAR ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Sıçanlar altı gruba ayrıldı. Üç grup beyaz gürültü (WN) dinlerken diğer üç grup Mozart (M) dinledi. Sıçanlar sekiz kollu ışınal labirent testine alındıktan sonra her iki ses ortamındaki üç gruptan biri kontrol grubu olarak seçildi ve salin enjekte edildi. Geri kalan iki gruba ise sırayla ketamin ve MK-801 enjekte edildi. Daha sonra tüm gruplara PPI protokolü uygulandı.

Bulgular: Mozart gruplarının bellek hatalarının daha yüksek olduğu görüldü. Yetmiş dört dB önuyarıda M+MK-801 grubu, WN+Ketamin grubuna kıyasla daha düşük %PPI değerlerine sahip çıktı.

Tartışma: Çalışmada Mozart etkisi görülmediği gibi tam tersine bellek performansında azalma tespit edildi. Müziğin NMDAR üzerindeki etkisi, PPI değerlerini değiştirmeyecek seviyelerde olabilir. Müziğin süresi, şiddeti gibi parametrelerin strese neden olabileceği göz önüne alındığında deneyin farklı koşullarla tekrarlanması yeni ipuçları sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Bellek, Mozart etkisi, müzik, öğrenme, önuyaran aracı inhibisyon

ABSTRACT

Introduction: The increase in spatial learning and memory performance caused by music is called the ‘Mozart effect’. Increased NMDA receptor (NMDAR) expression plays a role in this effect. Inhibition of NMDARs reduces Prepulse Inhibition (PPI) % values. The study aims to investigate the relationship between the Mozart effect and the NMDAR expression.

Methods: Rats were divided into 6 groups. Three groups listened to white noise (WN) while the other three groups listened to Mozart (M). After the rats were performed in the 8-arm radial maze test, one of the three groups in both sound environments was chosen as the control group and was injected with saline. For the remaining two groups, one was injected with ketamine and the other was injected with MK-801.

Then all groups underwent the PPI protocol.

Results: It was found that Mozart groups had higher memory errors. The M+MK-801 group had lower PPI% values with 74 dB prepulse compared to the WN+Ketamine group.

Conclusions: While the Mozart effect was not observed, on the contrary, a decrease in memory performance was detected. The effect of music on NMDARs may be at levels that do not change PPI values. Considering that parameters like the duration and intensity of music may cause stress, repeating the experiment with different conditions may provide new clues.

Keywords: Learning, memory, Mozart effect, music, prepulse inhibition

Cite this article as: Adil H, Öztürk G, Çevrelİ B. Müziğe Maruz Bırakılmanın Sıçanlarda Uzamsal Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi. Arch Neuropsychiatry 2025;62:295–301. doi: 10.29399/npa.28737

GİRİŞ

Müzik, belirli duygu ve düşünceleri uyumlu seslerle aktaran bir sanattır. Bilim insanları müziğin öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini araştırmaktadır. 1993 yılında Rauscher ve ark., 10 dakika (dk) Mozart dinleyen öğrencilerin uzamsal öğrenme performansının 10–15 dk boyunca arttığını bulmuştur (1). Bu bulguya “Mozart etkisi” adı verilmiş ve medyada geniş çapta ses getirmiştir. Ancak başka araştırmacılar benzer bulgular elde edememiş ve bu da Mozart etkisinin bilimsel geçerliliği konusunda tartışmalara yol açmıştır.

Rauscher ve ark. daha sonra altı ay boyunca müzik dersi alan çocukların uzamsal öğrenme performanslarında artış tespit etmiştir. Böylece Mozart etkisinin sadece kısa sürede değil, uzun bir zaman diliminde de ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (2). Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan

çalışmalar da müzik dinlemenin uzamsal öğrenmeyi geliştirebileceğini göstermiştir. (3,4). Ek olarak, bu çalışmalar müziğin hipokampal hücre proliferasyonu (5), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) (5), dopamin (6) ve N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör ekspresyonunun (7) düzeylerini artırdığını bulmuştur.

N-metil D-aspartat reseptörü (NMDAR), öğrenme ve bellekte anahtar rol oynayan glutamat kapılı bir katyon kanalıdır (7,8). Çalışmalar, doğum sonrası erken dönem sağlığı olan sıçanların beyin sapındaki işitme merkezinde (8) ve erken dönem işitsel yoksunluk yapılan sıçanların işitsel korteksinde (9) NMDAR ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. Bu, işitme ile NMDAR arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

Öne Çıkan Noktalar

- Sıçanlarda uzamsal öğrenme ve bellek üzerindeki Mozart Etkisi araştırıldı.
- Sekiz kollu ışınal labirentte M grubunda kısa süreli bellek bozukluğu tespit edildi.
- Salin, ketamin ve MK-801 uygulanan gruplarda PPI ölçümü yapıldı.
- Müziğin NMDA reseptörlerine etkisi PPI testi ile saptanamayacak kadar küçük olabilir.

İrkilme refleksi, ani ve şiddetli bir uyarana yanıt olarak iskelet kaslarının kasılmasıdır (10). Bu uyarana akustik olabilir. Güçlü bir akustik uyarandan 30–500 ms önce irkilme refleksini tetiklemeyen zayıf bir önuyaranın verilmesi, akustik irkilme refleksinin şiddetini azaltır. Buna önuyaran aracılı inhibisyon (Prepulse Inhibition; PPI) denir ve fizyolojik bir yanittir (10). PPI ölçümü sırasında tekrarlanan uyarılara yanıt olarak irkilme şiddetinin azalması bir tür öğrenmedir. Sonuç olarak PPI ölçümü, öğrenmenin sinirsel mekanizmasını anlamak için kullanılabilir (11).

NMDA hem hipokampal uzun süreli potansiyasyon yaratarak, hem de sinaptik plastisiteyi artırarak öğrenme ve bellekte kritik bir rol oynamaktadır (7,8,12). NMDAR blokajı PPI'da azalmaya neden olur. Ketamin ve MK-801, PPI üzerindeki etkileri nedeniyle en çok çalışılan non-kompetitif NMDA antagonistleri arasındadır (13,14). Her iki antagonist ajan da NMDAR iyon kanalındaki porlara bağlanarak katyonların hücre içine akışını engeller. Bu durum, ilaçlar lokomotor aktiviteyi etkilemeyecek kadar düşük dozlarda verilse bile, öğrenmeyi bozmakta ve PPI% değerlerini düşürmektedir (15).

Bu çalışmanın iki amacı vardır: birincisi, müziğin uzamsal öğrenme ve bellek üzerindeki etkisini sekiz kollu ışınal labirent aracılığıyla test etmek ve ikincisi, NMDA antagonistlerinin uygulanmasından sonra PPI'yi ölçerek müziğin NMDAR ekspresyonu üzerindeki etkisini indirekt olarak gözlemlemek. Böylece bu çalışma, müzik çalışmalarında daha önce hiç kullanılmamış farklı bir non-invaziv yöntem kullanılarak hem Mozart etkisi çalışmalarının tekrarlanabilirliği hem de NMDAR ekspresyonunun değişimi hakkında yeni veriler sağlayacaktır.

YÖNTEM

Etik Onay

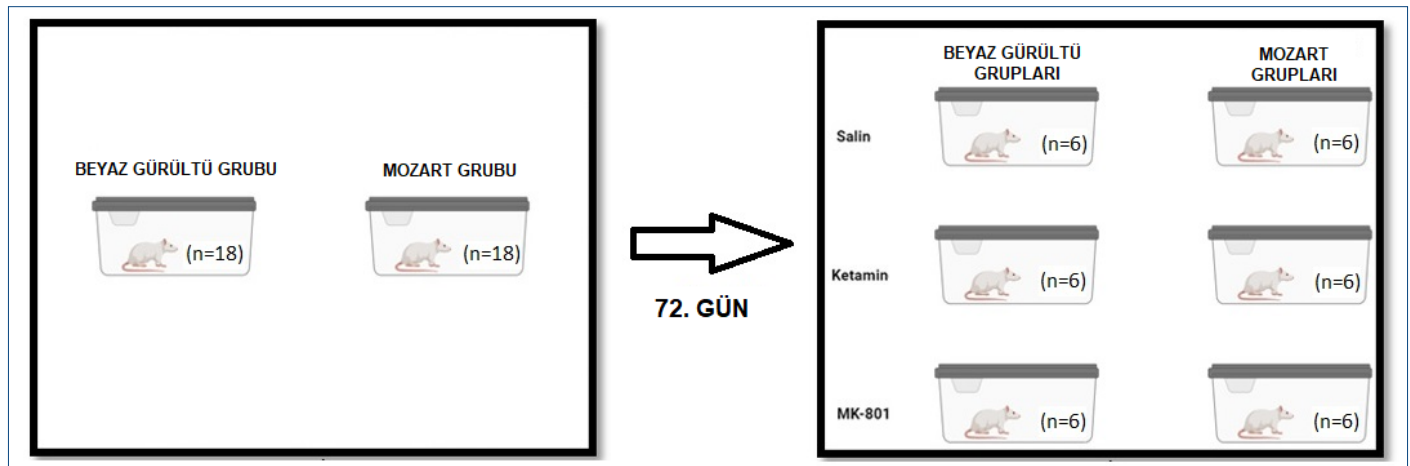
Araştırma için Üsküdar Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan (ÜÜ-HADYEK) onay alındı (tarih: 15.02.2019; sayı: 2019-04; konu: ÜÜ-HADYEK 29. kurul toplantısı). Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 22 Eylül 2010 tarihinde yayımlanan, bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların korunmasına ilişkin 2010/63/AB sayılı yönergesine uyuldu. Hayvan refahı konusunda 4R kılavuzunun gelişmiş ilkeleri takip edildi. Deneyler Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPARC), İstanbul, Türkiye'de tamamlandı.

İlaç Uygulamaları

Çalışmada literatüre uygun olarak 3 mg/kg ketamin (Sigma Chemical, ABD) ve 0,1 mg/kg MK-801 (Dizocilpine) (Sigma Chemical, ABD) kullanıldı (16,17). Her iki ilaç da ilgili gruplara 0,1 mL/kg dozunda ve %0,9 izotonik NaCl çözeltisi (salin) içerisinde çözülerek enjekte edilirken, kontrol gruplarına sadece 0,1 mL/kg salin enjekte edildi. Tüm solüsyonlar PPI ölçümlerinden 5–10 dk önce subkutan olarak uygulandı (16,17).

Denekler ve Laboratuvar Koşulları

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için literatürdeki benzer çalışmalara ve beklenen etki büyüklüklerine dayalı olarak güç analizi yapıldı (6,7,9). Bu analiz altı gruba planlanan, tek yönlü ANOVA ile test edilen, alfa düzeyi 0,05 ve gücü 0,80 olan bir çalışmada; grup başına minimum beş hayvandan oluşan örneklem büyüklüğünün anlamlı farklılıkları tespit etmek için yeterli gücü sağlayacağını gösterdi. Deneyel çalışmalarda hayvan kullanımının en aza indirilmesi açısından etik hususlar dikkate alınarak, her grubun örneklem büyüklüğü n=6 olarak belirlendi. Doğum sonrası 14. günden (postnatal day; PND) itibaren 42 gün boyunca karanlık evrede günde 12 saat müzik dinleyen sıçanlarda Mozart etkisi gözlemlenirken, PND28 ve PND56'dan itibaren müzik dinleyen sıçanlarda tespit edilemediği bildirilmiştir (7). Bu veriler dikkate alınarak 36 adet 14 günlük erkek Wistar albino sıçan, çalışmanın 42. gününde sekiz kollu ışınal labirent testine alınmak üzere çalışmaya dâhil edildi. Araştırmamızın ilk aşamasındaki labirent deneyi için sıçanlar, ses ortamlarına göre rastgele iki gruptan birine atandı: beyaz gürültü grubu (White noise; WN) (n=18) ve Mozart'ın sonatı grubu (M) (n=18) (Şekil 1). Daha sonra ikinci aşamadaki PPI testi için bu iki grup, uygulanan ilaçlara göre rastgele üç alt gruba ayrıldı: WN+Salin, WN+Ketamin, WN+MK-801, M+Salin, M+Ketamin ve M+MK-801 (n=6) (Şekil 1). Daha önce yapılan bir çalışmada sessizliğe ve beyaz gürültüye maruz bırakılan gruplar arasında öğrenme ve bellek performansında anlamlı bir fark bulunmamıştır (18). Bu yüzden çalışmamızda ortamdaki diğer sesleri maskeleyici için sessizlik yerine beyaz gürültü seçildi. On iki



Şekil 1. Deney grupları.

saat boyunca kesintisiz çalacak şekilde, biri beyaz gürültü içeren, diğeri ise Mozart'ın iki piyano için bestelediği D majör K.448 numaralı sonatının (Allegro con Spirito) 08:42 dakikalık uvertürünü içeren iki farklı müzik dosyası oluşturuldu. Beyaz gürültü (WN) grubu beyaz gürültünün çalındığı odaya, M grubu ise sonatın çalındığı odaya yerleştirildi. Sıçanlar, 12:12 saat aydınlık-karanlık döngüsü sağlanan (ışıklar 07:00–19:00 arasında açık) pleksiglas kafeslerde barındırıldı. Beyaz gürültünün ses şiddeti 65 dB iken sonatın ses şiddeti 65–75 dB aralığındaydı. On iki saatlik bu müzik dosyaları, nokturalı canlılar olan sıçanların uyku kalitesinin bozulmaması için çalışma boyunca günün karanlık evresinde çalındı. Oda sıcaklığı 22±2°C, nem ise %60±5 olarak ayarlandı.

Sekiz Kollu Işınsal Labirent Testi

Sekiz kollu ışınsal labirent, siyah pleksiglastan üretilmiş sekiz koldan (57 × 11 cm) oluşmaktadır. Sıçanların yemlerin yerini hatırlaması için labirentin etrafına görsel ipuçları referans olarak yerleştirildi. Tavana bir kamera monte edilip bilgisayara bağlandı. Deneylerin başlangıcında sıçanlar yem bulmak üzere labirentin merkezine yerleştirildi. Labirentteki yemleri arama motivasyonlarını artırmak amacıyla sıçanlara yem kısıtlaması uygulandı. Buna göre sıçanlara günlük labirent testi tamamlandıktan sonra yem verildi ve iki saat sonra geri alındı. Böylece bir sonraki ölçüme kadar 22 saat aç bırakıldılar.

21 günlük protokole göre; 1–3. günler alışma; 4–11. günler öğrenme; 12, 14, 17 ve 21. günler ise test aşamasıydı. Alışma aşamasında, sıçanların labirentte 10 dk boyunca serbestçe dolaşmasına izin verildi. İlk gün kolların giriş, orta ve uç noktalarına birer yem, merkezi alanın ortasına ise iki yem yerleştirildi. 2. gün yemler sadece kolların orta ve uç noktalarına yerleştirildi. 3. gün yemler sadece kolların uç noktalarına yerleştirildi. Öğrenme ve test aşamaları sırasında yemler iki, üç, beş ve yedi numaralı kolların uç noktalarına yerleştirildi. Seanslar, sıçanlar dört yemin tamamını tükettiğinde veya maksimum süre olan 10 dakika dolduğunda sonlandırıldı. Böylece sıçanlar alışma aşamasında labirente alıştırdı. Öğrenme aşamasında yemlerin yerlerini öğrenmeleri beklendi. Puanlama ise test aşamasında gerçekleştirildi.

1., 4., 6. ve 8. kollar giriş 'referans (uzun süreli) bellek hatası (reference memory error; RME)' olarak kabul edilirken, yemi yedikten sonra 2., 3., 5. ve 7. kolları tekrar giriş 'işleyen (kısa süreli) bellek hatası (working memory error; WME)' olarak kabul edildi. RME ve WME'nin toplamı 'toplam hata' olarak, dört yemi yeme süresi ise 'toplam süre' olarak değerlendirildi.

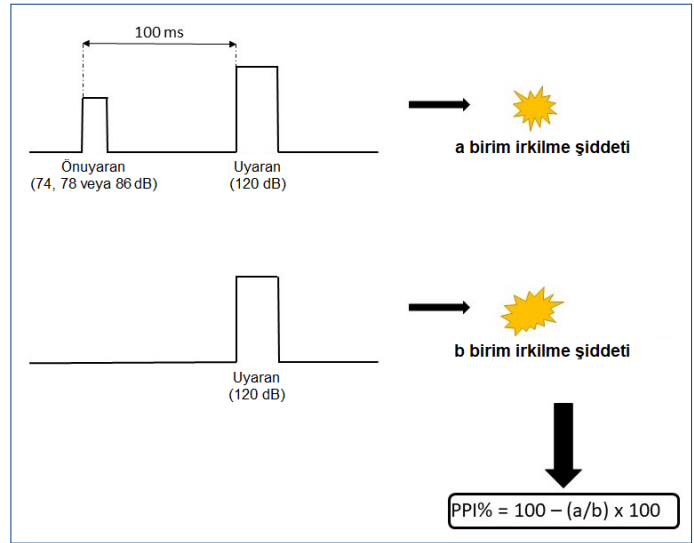
Böylece test günleri (12., 14., 17. ve 21. günler) arasında sırayla bir, iki ve üç boş gün bırakılarak her sıçana toplam dört ölçüm yapıldı. Sonuçlar WN ve M grupları arasında karşılaştırıldı. Ek olarak, 4 test gününden elde edilen veriler her iki grubun kendi içinde karşılaştırıldı.

Akustik İrkilme Refleksinin Önuyarıcı Aracılı İnhibisyonu

PPI ölçümleri için Akustik İrkilme Refleksi Sistemi (SR-Lab San Diego Ins. CA, ABD) kullanıldı. Bu cihaz ses geçirmez bir kabin, hareket sensörlü sistem üzerine yerleştirilmiş silindirik bir sıçan kafesi, kabin içi hoparlörler ve bir bilgisayardan oluşmaktadır.

Kayıp ve arkadaşlarının çalışmasını modifiye ederek uygulanan prosedüre göre, sıçanlar 3 gün boyunca günde 10 dk süreyle elde tutuldu ve böylece enjeksiyon tutuşuna alıştırdı (19). 4. gün sıçanlar cihaza alışmaları için herhangi bir akustik uyarıcı olmadan 10 dk süreyle kafese yerleştirildi. 5. gün herhangi bir enjeksiyon yapılmadan bilgisayar yazılımındaki prosedür takip edilerek bazal ölçümler alındı. Böylece sıçanların akustik uyarıcılarla irkildiği, yani işitsel problemlerinin olmadığı doğrulandı. Bazal ölçüm sonuçları deneysel veri olarak kullanılmadı.

Enjeksiyonlar asıl ölçümlerden 5–10 dk önce yapıldı. Ölçümler, 70 dB arka plan gürültüsünün uygulandığı 5 dk'lık bir alışma süresiyle başladı. Sonra irkilme refleksine neden olan 120 dB'lik beş akustik uyarıcı uygulandı.



Şekil 2. %PPI formülünün değişkenleri (PPI: önuyarıcı aracılı inhibisyon).

Daha sonra 10 ila 30 saniyelik rastgele aralıklarla on ardışık blok uygulandı. Her blok, uyarıcı dizisinin rastgele seçildiği beş farklı akustik uyarıcıdan oluşmaktadır:

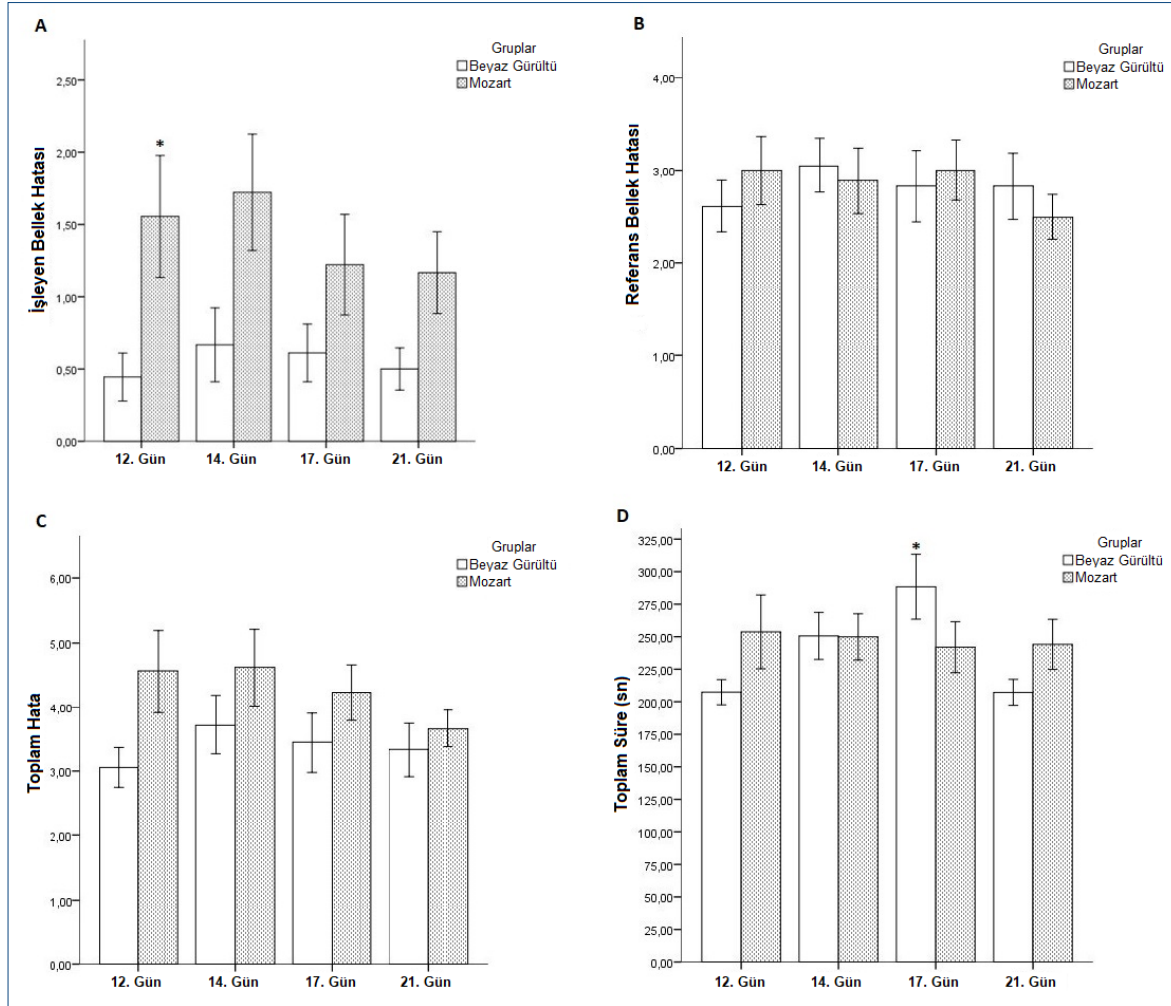
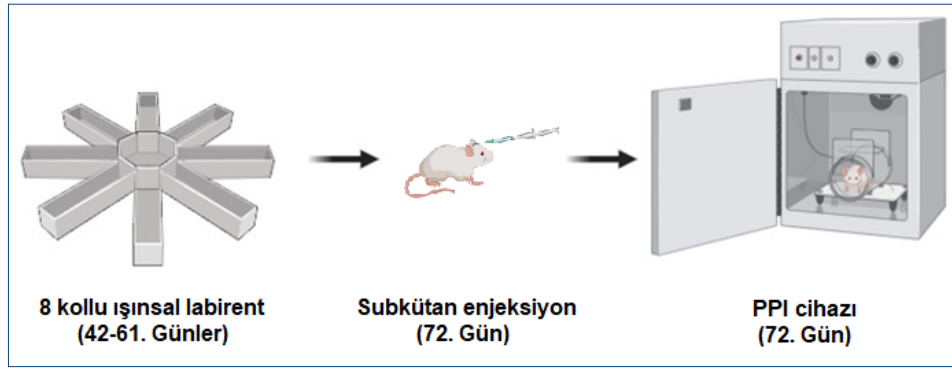
- I- 40 milisaniye (ms) süren 120 dB şiddetinde akustik uyarıcı,
- II- 20 ms süren 74 (bazal +4) dB'lik bir önuyarıcı, ardından 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB'lik uyarıcı,
- III- 20 ms süren 78 (bazal +8) dB'lik bir önuyarıcı, ardından 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB'lik uyarıcı,
- IV- 20 ms süren 86 (bazal +16) dB'lik bir önuyarıcı, ardından 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB'lik uyarıcı,
- V- Yalnızca 70 dB'lik arka plan gürültüsü.

Bu on bloktan sonra 120 dB'lik beş uyarıcı tekrar verilerek ölçümler sonlandırıldı. Toplam ölçüm süresi yaklaşık 25 dk idi. Üç farklı önuyarıcının (74, 78 ve 86 dB) her biri için irkilme şiddetindeki azalmanın yüzdesi, %PPI olarak değerlendirildi ve Şekil 2'de belirtilen değişkenler kullanılarak bilgisayar yazılımı tarafından hesaplandı.

Deney Tasarımı

Deney tasarımı Şekil 3'te şematize edilmiştir. Sıçanlarda laktasyon PND21'e kadar devam ettiğinden, çalışmaya dâhil edilen 14 günlük erkek sıçanlar başlangıçta dişi kardeşlerinin ve annelerinin bulunduğu odalara yerleştirildi. Yem ve su ad libitum olarak verildi. Çalışmanın 7. gününde anneler ve dişi kardeşler odadan çıkarıldı. 30–32. günlerde sıçanlar insan temasına alışmaları için 10 dk/gün elde tutuldu. 33. günde sıçanların PPI cihazına alışması için alışma fazına geçildi. Bu aşamada sıçanlar cihaz çalıştırılmadan, 10 dk kabinde tutuldu. 34. günde sıçanların bazal PPI ölçümleri alındı. Ardından bazal ağırlıkları ölçüldü ve labirent testleri sırasında uygulanan yem kısıtlamasına uyum sağlamaları amacıyla, 42. güne kadar sadece saat 10:00–12:00 arasında pelet yem vermeye başlandı. Bu aşamadan itibaren sıçanlar haftada iki kez tartıldı ve bazal ağırlıklarının %85'inin altına düşmeyecekleri şekilde ağırlıkları kontrol edildi. Labirent testinde ödül yemi olarak kullanılan çikolata mısır gevreği, 41. günde sıçanların ödül yemlerini tanıması için pelet yemlerine eklendi. Yirmi bir günlük sekiz kollu ışınsal labirent testi protokolüne 42. günde başlandı. Son labirent ölçümlerinin ardından sıçanlar, ideal PPI ölçümleri için minimum 200 g ağırlığa ulaşacak şekilde 10 gün boyunca ad libitum beslendi. İlgili gruplara 72. günde salin, ketamin ve MK-801 uygulandı. Daha sonra PPI ölçümleri yapıldı ve 74, 78 ve 86 dB şiddetlerindeki önuyarıcılar ile PPI% değerleri kaydedildi.

Şekil 3. Deney tasarımı.



Şekil 4. Beyaz gürültü ve Mozart'ın sonatının uzamsal öğrenme ve bellek üzerindeki etkisi. Veriler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur. A: WN ve M gruplarının dört farklı test günündeki işleyen bellek hatası sayılarının karşılaştırılması. *WN ve M grupları arasında 12. günde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. ($p < 0,05$; $p = 0,032$) B: WN ve M gruplarının dört farklı test günündeki referans bellek hatası sayılarının karşılaştırılması. C: WN ve M gruplarının dört farklı test günündeki toplam hata sayılarının karşılaştırılması. D: WN ve M gruplarının dört farklı test günündeki toplam süre (sn) değerlerinin karşılaştırılması. *WN grubunun 17. günü ile 12. ve 21. günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark. bulundu (p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,002; $p < 0,008$). (WN: Beyaz Gürültü; M: Mozart'ın Sonatı)

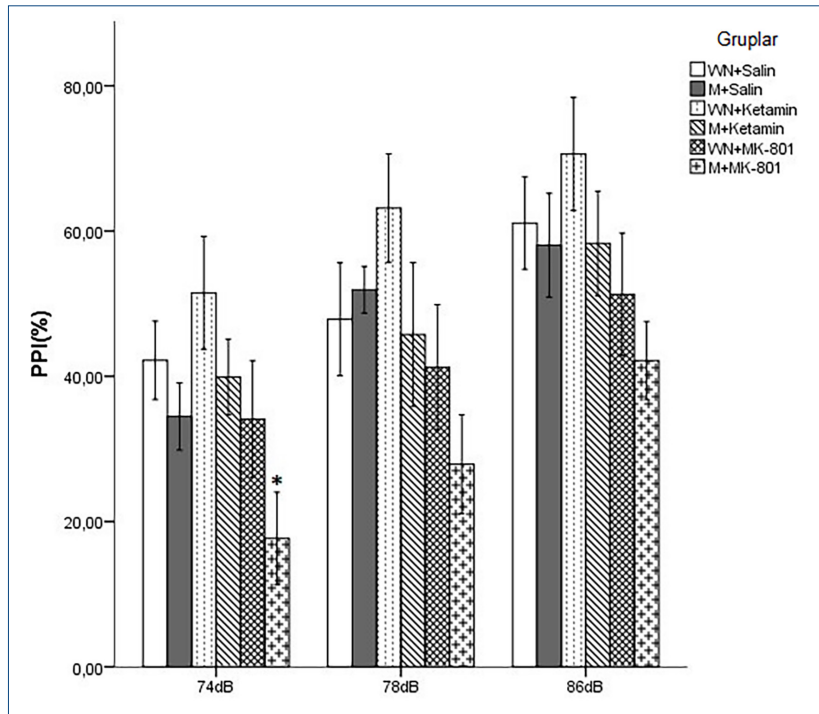
İstatistiksel Analizler

Normal dağılım Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Beyaz gürültü ve M gruplarına ait WME, RME, toplam hata ve toplam süre verileri normal dağılım göstermediğinden sekiz kollu ışınal labirent verileri non-parametrik Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Dört test gününün grup içi karşılaştırmaları Friedman testi ve ardından Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi ile analiz edildi. PPI% değerleri ise normal dağılım gösterdiğinden, altı grup arasındaki karşılaştırma tek yönlü ANOVA ve ardından post-hoc Tukey testi ile analiz edildi. 0,05'ten küçük

p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmeli p değeri ise 0,008 olarak belirlendi. Tüm veriler ortalama ± standart hata olarak verildi.

BULGULAR

35. günde, yem kısıtlamasından önce ölçülen bazal vücut ağırlıkları 158 ± 14 g idi. 62. günde, sekiz kollu ışınal labirent testinden sonraki vücut ağırlıkları 165 ± 18 g idi. 72. günde PPI ölçümlerinden önceki vücut



Şekil 5. Yetmiş dört dB, 78 dB, 86 dB önuyaran şiddetlerinde WN+Salin, M+Salin, WN+Ketamin, M+Ketamin, WN+MK-801 ve M+MK-801 gruplarının PPI% değerleri. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak sunulmuştur. *M+MK-801 grubu ile WN+Ketamin grubu arasında 74 dB önuyaran şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0,01$; $p=0,009$; $F=3,121$).

ağırlıkları 224 ± 24 g idi. Yem kısıtlamasından sonra hiçbir sıçan bazal ağırlığının %85'inin altına düşmedi. 72. günde sıçanlar ideal PPI ölçüm ağırlığına (min. 200 g) ulaştı.

M grubunun 12. gündeki WME sayısı, WN grubuna göre daha fazla bulundu (Şekil 4A; $p<0,05$; $p=0,032$). Dört test günündeki RME, toplam hata ve toplam süre verileri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (Şekil 4B-D; $p>0,05$). İki grubun dört test günü verileri kendi içinde karşılaştırıldığında, WN grubunun 17. günde, 12. gün ve 21. güne kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun toplam süreye sahip olduğu görüldü (Şekil 4D; p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,002'dir; $p<0,008$). WME, RME ve toplam hata açısından ise iki grubun grup içi verilerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 4A-C; $p>0,05$).

Yetmiş dört dB önuyaran şiddetinde M+MK-801 grubunun PPI% değerleri, WN+Ketamin grubuna göre daha düşük bulundu (Şekil 5; $p<0,01$; $p=0,009$; $F=3,121$). Yetmiş sekiz dB ($p>0,05$; $p=0,063$; $F=2,373$) ve 86 dB ($p>0,05$; $p=0,142$; $F=1,803$) önuyaran şiddetlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadı.

TARTIŞMA

Beklenenin aksine, çalışmada Mozart etkisi görülmedi. En dikkat çekici sonuç, 12. günde M grubunun WME sayısının WN grubuna göre daha yüksek olmasıydı. Diğer test günlerinde, ölçülen değişkenler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark çıkmadı. Pietschnig ve ark. meta-analizlerinde, Rauscher ve arkadaşlarının çalışmalarında Mozart etkisinin diğer çalışmalara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu, bunun laboratuvar özelliklerinin sonuçları etkilemesinden kaynaklanabileceğini belirtmiştir (20). Bu etkinin gözlemlenebilmesi için laboratuvar koşullarının ve deney düzeneklerinin uygun şekilde planlanması gerekmektedir (21). Rauscher, seçilen müziğin mutlaka Mozart'ın K.448 numaralı sonatı olması gerektiğini, ancak kullanılan testlerin uzamsal öğrenme ve belleği ölçmeye yönelik olması gerektiğini vurgulamıştır (22). Literatürde bu koşullara uygun tasarıma rağmen Mozart etkisinin gözlenemediği insan çalışmaları (23-25) mevcutken, hayvan çalışmalarına rastlanmadı. Ayrıca söz konusu meta-analiz, gözlemlenen etkinin yayın yanlılığıyla

ilişkili olabileceği ve Mozart'ın K.448 numaralı sonatına maruz kalmanın bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkilerine dair çok az desteğin olduğu sonucuna varmıştır (20).

Steele, sıçanların Mozart'ın sonatındaki notaların yalnızca %31'ini duyabildiğini ileri sürerek Mozart etkisine karşı çıkmıştır (26). Bunun üzerine Rauscher, Mozart etkisinin notalar dışındaki farklı müzikal faktörlerle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (27). Başka bir çalışmada ise önemli olan unsurun melodi değil ritim olduğu ve bu yüzden hayvanların tüm notaları duymalarına gerek olmadığı ileri sürülmüştür (28). Ancak ritim teorisi bazı müziklerin neden uzamsal öğrenme testi performansını artırmadığını tam olarak açıklayamamaktadır.

Stres, dikkate alınması gereken, belleği bozabilecek bir başka faktördür. Çalışmamızda kullanılan dB değerleri ve maruziyet süreleri literatürle uyumludur (29). Ancak bu koşullar fizyolojik olmadığı için kronik strese neden olmuş olabilir. Ayrıca beyaz gürültünün dB değeri sabit kalırken (65 dB), sonatın parça boyunca değişen dB değerleri (65-75 dB) M grubunda daha fazla strese yol açmış olabilir.

Wistar (29), Sprague Dawley (30) ve Long Evans sıçanlarında (18), ayrıca farelerde (3) Mozart etkisini gözlemleyen çalışmalar mevcuttur. Farklı sıçan türleri arasında uzamsal öğrenme performansı açısından anlamlı farklılıklar olabileceği göz önüne alındığında çalışmamızın diğer sıçan türleri ile tekrarlanması uygun olacaktır (31).

İki grubun labirent testi sonuçları kendi içinde günler arasında karşılaştırıldığında, tek anlamlı fark WN grubunun 17. gündeki toplam süresinin 12. ve 21. günlere göre daha yüksek olmasıydı. Toplam süredeki bu fark WME ve RME parametreleriyle desteklenmediği için, öğrenme ve bellek performansı açısından anlamlı olarak değerlendirmek uygun değildir.

M+MK-801 grubunun 74 dB önuyaran şiddetindeki PPI değeri WN+Ketamin grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Yetmiş sekiz dB ve 86 dB'lik ölçümlerde anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ek olarak, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş olmakla birlikte, beyaz

gürültü gruplarındaki PPI değerlerinin genel olarak Mozart gruplarına kıyasla daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür. Labirent testinde müziğin kısa süreli bellek performansını azalttığı göz önüne alındığında, bu durumun nedeni NMDAR ekspresyonundaki azalmanın sınırlı düzeyde olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Salin grupları ile karşılaştırıldığında MK-801 gruplarının bütün önuyanar şiddetlerindeki PPI% değerlerinde azalma eğilimi gözlenmesine rağmen, yalnızca M+MK-801 grubu ile WN+Ketamin grubu arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi. M+MK-801 grubu ile WN+Ketamin grubu farklı ses ortamına maruz kaldığı için, bu farklılığı uygulanan ilaçlar açısından yorumlamak mümkün değildir. Ketamin grupları ile salin gruplarının PPI% değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Ketamin ve MK-801'in NMDAR dışındaki diğer reseptörlere de afinitesi vardır (32). Bu antagonistlerin PPI bozucu etkilerinin çalışmada gözlenmemesi, karmaşık farmakolojik özelliklerine bağlı olabilir. Bu noktada NMDA antagonistlerinin rol oynadığı yolakları inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uygulanan ilaç açısından eşleştirilmiş grupların PPI% değerlerinde anlamlı bir fark bulunmaması, kısa süreli belleği bozduğu gösterilen müzik maruziyetinin, NMDAR ekspresyonunda PPI cihazı ile tespit edilebilecek kadar yüksek seviyelerde anlamlı bir değişikliğe yol açmamasıyla ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın ilk amacı sıçanlarda Mozart etkisini sekiz kollu ınsal labirent ile test etmek, ikinci amacı ise müziğin NMDAR ekspresyonuna etkisini PPI ölçümü ile gözlemlemektir. Ancak literatürün aksine müziğe maruz kalmanın kısa süreli belleği bozduğu ve PPI% değerlerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı görüldü. Olumsuz etkinin nedeni, sıçanlarda fizyolojik olmayan süre ve şiddette müzikal uyarılara maruz kalma ve farklı laboratuvar koşulları nedeniyle ile öngörülemez stres olabilir. Ayrıca yayın yanlılığı olasılığının da her zaman akılda tutulması gerekir. NMDA antagonistlerinin karmaşık farmakolojik özellikleri de PPI ölçümlerinde anlamlı düzeyde bozulma olmamasını açıklayabilir. Bunun dışında müziğin NMDAR ekspresyonu üzerindeki etkisi PPI ölçüm yönteminin duyarlılık sınırının altında olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlı yönleri, NMDAR'ların moleküler analizinin yapılmaması ve sıçanların olası stres davranışlarının test edilmemesidir. Farklı sıçan türlerinin, ayrıca açık alan veya yükseltilmiş artı labirent gibi stres davranış testlerinin kullanıldığı gelecekteki çalışmalar konuya farklı bakış açıları getirebilir. Ek olarak, Mozart etkisinin kanıtlanmış olduğu 45-60 dB ses aralıklarının da denemesi (4), farklı NMDA antagonistlerinin uygulanması ve antagonistlerin doz çalışmalarının yapılması sonuçlara yeni açıklamalar getirebilir. Son olarak, kısa ve uzun süreli bellekten sorumlu olan prefrontal korteks ve hipokampüsteki NMDAR'ların moleküler analizi, Mozart etkisinin altında yatan mekanizmalar hakkında veri sağlayacaktır. Müziğin deney hayvanları üzerindeki etkilerini anlamak aynı zamanda insan sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak için de ipuçları sağlayabilir.

Teşekkür: Davranışsal ölçümler konusunda yardımcı olan laboratuvarımızdan birçok meslektaşımıza teşekkür ederiz. İstatistiksel analiz katkılarından dolayı Dr. Ayşe Özçetin Şenöz'e minnettarız..

Etik Komite Onayı: Araştırma için Üsküdar Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan (ÜÜ-HADYEK) onay alındı (tarih: 15.02.2019; sayı: 2019-04; konu: ÜÜ-HADYEK 29. kurul toplantısı).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- HA, BÇ, GÖ; Tasarım- HA, BÇ, GÖ; Denetleme- HA, BÇ, GÖ; Kaynaklar- HA, BÇ, GÖ; Malzemeler- HA, BÇ, GÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HA, BÇ, GÖ; Analiz ve/veya Yorum- HA, BÇ, GÖ; Literatür Taraması- HA, BÇ, GÖ; Yazıyı Yazan- HA, BÇ, GÖ; Eleştirel İnceleme- HA, BÇ, GÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (Proje numarası: T-UZM-2019-1565) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rauscher FH, Shaw GL, Ky KN. Music and spatial task performance. *Nature*. 1993;365:611. [Crossref]
2. Rauscher FH, Shaw GL, Levine LJ, Wright E, Dennis W, Newcomb R. Music training causes long-term enhancement of preschool children's spatial-temporal reasoning. *Neurol Res*. 1997;19:2-8. [Crossref]
3. Chikahisa S, Sei H, Morishima M, Sano A, Kitaoka K, Nakaya Y, et al. Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults. *Behav Brain Res*. 2016;169:312-319. [Crossref]
4. Xiong X, Han L, Liu S, Miao J, Luo M, Xue M, et al. Music intervention improves spatial learning and memory and alters serum proteomics profiling in rats. *J Neurosci Res*. 2018;96:1727-1736. [Crossref]
5. Lee SM, Kim BK, Kim TW, Ji ES, Choi HH. Music application alleviates short-term memory impairments through increasing cell proliferation in the hippocampus of valproic acid-induced autistic rat pups. *J Exerc Rehabil*. 2016;12:148-155. [Crossref]
6. Tasset I, Quero I, Garcia-Mayorga AD, Del Río MC, Túnez I, Montilla P. Changes caused by haloperidol are blocked by music in Wistar rat. *J Physiol Biochem*. 2012;68:175-179. [Crossref]
7. Xu J, Yu L, Cai R, Zhang J, Sun X. Early auditory enrichment with music enhances auditory discrimination learning and alters NR2B protein expression in rat auditory cortex. *Behav Brain Res*. 2009;196:49-54. [Crossref]
8. Marianowski R, Liao WH, Van Den Abbeele T, Fillit P, Herman P, Frachet B, et al. Expression of NMDA, AMPA and GABA (A) receptor subunit mRNAs in the rat auditory brainstem. I. Influence of early auditory deprivation. *Hear Res*. 2000;150:1-11. [Crossref]
9. Lu J, Cui Y, Cai R, Mao Y, Zhang J, Sun X. Early auditory deprivation alters expression of NMDA receptor subunit NR1 mRNA in the rat auditory cortex. *J Neurosci Res*. 2008;86:1290-1296. [Crossref]
10. Silva RCB, Sandner G, Brandão ML. Unilateral electrical stimulation of the inferior colliculus of rats modifies the prepulse modulation of the startle response (PPI): effects of ketamine and diazepam. *Behav Brain Res*. 2005;160:323-330. [Crossref]
11. Garner B, Wood SJ, Pantelis C, van den Buuse M. Early maternal deprivation reduces prepulse inhibition and impairs spatial learning ability in adulthood: no further effect of post-pubertal chronic corticosterone treatment. *Behav Brain Res*. 2007;176:323-332. [Crossref]
12. Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, Mack S, editors. *Principles of Neural Science*, 5th Ed. Journal of Chemical Information and Modeling. New York: Mc-Graw Hill Education; 2013. p. 1689-1699. <https://accessbiomedicalsscience.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1049§ionid=59138139>
13. Cilia J, Hatcher P, Reavill C, Jones DN. (±)Ketamine-induced prepulse inhibition deficits of an acoustic startle response in rats are not reversed by antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2007;21:302-311. [Crossref]
14. Wu Z-M, Ding Y, Jia H-X, Li L. Different effects of isolation-rearing and neonatal MK-801 treatment on attentional modulations of prepulse inhibition of startle in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:3089-3102. [Crossref]
15. Lehmann-Masten VD, Geyer MA. Spatial and temporal patterning distinguishes the locomotor activating effects of dizocipiline and phencyclidine in rats. *Neuropharmacology*. 1991;30:629-636. [Crossref]
16. van den Buuse M, Mignon RL, Gogos A. Chronic estrogen and progesterone treatment inhibits ketamine-induced disruption of prepulse inhibition in rats. *Neurosci Lett*. 2015;607:72-76. [Crossref]
17. Callahan PM, Terry AV, Tehim A. Effects of the nicotinic alpha 7 receptor partial agonist GTS-21 on NMDA-glutamatergic receptor related deficits in sensorimotor gating and recognition memory in rats. *Psychopharmacology*. 2014;231:3695-3706. [Crossref]
18. Rauscher FH, Robinson KD, Jens JJ. Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurol Res*. 1998;20:427-432. [Crossref]
19. Kayir H, Goktalay G, Yavuz O, Uzbay TI. Impact of baseline prepulse inhibition on nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Behav Brain Res*. 2011;216(1):275-280. [Crossref]

20. Pietschnig J, Voracek M, Formann AK. Mozart effect - Shmozart effect: a meta-analysis. *Intelligence*. 2010;38:314–323. [\[Crossref\]](#)
21. Hetland L. Listening to music enhances spatial-temporal reasoning: evidence for the Mozart effect. *Journal of Aesthetic Education (JAE)*. 2000;34:105–148. [\[Crossref\]](#)
22. Rauscher FH, Shaw GL. Key components of the Mozart effect. *Percept Mot Skills*. 1998;86(3 Pt 1):835–841. [\[Crossref\]](#)
23. McKelvie P, Low J. Listening to Mozart does not improve children's spatial ability: final curtains for the Mozart effect. *Br J Dev Psychol*. 2002;20:241–258. [\[Crossref\]](#)
24. McCutcheon LE. Another failure to generalize the Mozart effect. *Psychol Rep*. 2000;87:325–330. [\[Crossref\]](#)
25. Giannouli V, Popa S. Does listening to Mozart's music influence visuospatial short-term memory in young adults? *Eur Psychiatry*. 2017;41:S684. [\[Crossref\]](#)
26. Steele KM. Do rats show a Mozart effect? *Music Percept*. 2003;21:251–265. [\[Crossref\]](#)
27. Rauscher FH. The Mozart effect in rats: response to Steele. *Music Percept*. 2006;23:447–453. [\[Crossref\]](#)
28. Xing YS, Xia Y, Kendrick K, Liu X, Wang M, Wu D, et al. Mozart, Mozart rhythm and retrograde Mozart effects: evidences from behaviours and neurobiology bases. *Sci Rep*. 2016;6:18744. [\[Crossref\]](#)
29. Amagdei A, Baltes FR, Avram J, Miu AC. Perinatal exposure to music protects spatial memory against callosal lesions. *Int J Dev Neurosci*. 2010;28:105–109. [\[Crossref\]](#)
30. Kim H, Lee M-H, Chang H-K, Lee T-H, Lee H-H, Shin M-C, et al. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats. *Brain Dev*. 2016;28:109–114. [\[Crossref\]](#)
31. Gokcek-Sarac C, Wesierska M, Jakubowska-Dogru E. Comparison of spatial learning in the partially baited radial-arm maze task between commonly used rat strains: Wistar, Spargue-Dawley, Long-Evans, and outcrossed Wistar/Sprague-Dawley. *Learn Behav*. 2015;43:83–94. [\[Crossref\]](#)
32. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156:117–154. [\[Crossref\]](#)