

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak  
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya  
(sol yandaki gibi) olacak.



← Tez, Yüksek Lisans'sa, **YÜKSEK LİSANS TEZİ**;  
Doktora ise **DOKTORA TEZİ** ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( DOKTORA TEZİ )**

**PRENATAL STRES UYGULANMIŞ RATLARDA  
POSTNATAL KRONİK STRESİN UZAYSAL ÖĞRENME,  
HAFIZA İLE KORUNMAYA YÖNELİK GERİ ÇEKİLME  
DAVRANIŞLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**EVREN ERASLAN UYGUR**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. MURAT ARSLAN**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSTANBUL-2007**

## TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

02 / 10 / 2007

  
Prof. Dr. Emine Kökoğlu  
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Program Adı : DOKTORA  
Programın seviyesi : Yüksek Lisans  Doktora   
Anabilim Dalı : Fizyoloji  
Tez Sahibi : Araş. Gör. Evren ERASLAN UYGUR  
Tez Başlığı : Prenatal Stres Uygulanmış Ratlarda Postnatal Kronik Stresin Uzaysal Öğrenme, Hafıza İle Korunmaya Yönelik Geri Çekilme Davranışları Üzerine Etkileri.  
Sınav Yeri : İ. Ü. Veteriner Fakültesi  
Sınav Tarihi : 28 / 09 / 2007

### Tez Sınav Jürisi

- Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı
1. Prof. Dr. Ülker ÇÖTELİOĞLU (İ. Ü. Veteriner Fakültesi / Fizyoloji) <sup>Tez İnceleme Komitesi Üyesi</sup> 
  2. Prof. Dr. Fahrünisa CENGİZ (Uludağ Üniv. Veteriner Fakültesi / Fizyoloji) 
  3. Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN (İ. Ü. Veteriner Fakültesi / Zootečni) <sup>Tez İnceleme Kom. Üyesi</sup> 
  4. Doç. Dr. Murat ARSLAN (İ. Ü. Veteriner Fakültesi / Fizyoloji) <sup>Danışman</sup> 
  5. Doç. Dr. Erdal MATUR (İ. Ü. Veteriner Fakültesi / Fizyoloji) 

**BEYAN**

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

  
Evren Eraslan Uygur

## TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım süresince ve tezimin gerçekleşmesinde değerli bilgi ve önerileriyle bana yol gösteren, destekleyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Murat Arslan'a, bilgi birikimleri, destekleri ve yardımlarıyla araştırmama katkıda bulunan Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ülker Çöteliolu'na, Prof. Dr. Mukaddes Özcan'a, Doç. Dr. Erdal Matur'a, tez izleme komitemde değerli önerileri ile bana destek olan Sayın Doç. Dr. Mustafa Özcan'a, çalışmamın her aşamasında bana özveriyle yardımcı olan asistan arkadaşlarım Araş. Gör. Dr. Elif Ergül Ekiz'e, Araş. Gör. Dr. İbrahim Akyazı' ya ve Araş. Gör. Güldal İnal Gültekin'e, öneri ve yardımlarıyla katkıda bulunan Sayın Doç. Dr. Bülent Ekiz' e, laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olan laborant Nilgün Kuş'a ve asistan öğrencilerimiz Seda Arslan'a, Şafak Mocuk'a, RIA analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Huriye Horoz Kaya' ya ve tüm destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili ailem ve eşime içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 207/29042004 nolu proje olarak desteklemiştir.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	ii
BEYAN .....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
TABLolar LİSTESİ .....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	ix
ÖZET .....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Stres .....	4
2.2. Stres Etkenleri .....	5
2.2. Stresin Etkime Mekanizması.....	6
2.2.1. Stres Yanıtının Oluşumunda HPA Ekseninin Rolü .....	6
2.2.2. Stres Yanıtının Oluşumunda CRF' nin Rolü.....	10
2.2.3. Stres Yanıtının Oluşumunda Kateşolaminlerin Rolü.....	11
2.2.4. Stres Yanıtının Oluşumunda Rol Oynayan Diğer Faktörler .....	11
2.2.5. Stres Yanıtının Entegrasyonu .....	11
2.2.6. Prenatal Stresin Etkime Mekanizması .....	12
2.2.7. HPA Ekseni Gelişim Sürecinin Stres Yanıtı Oluşumundaki Önemi .....	13
2.3. Stresin Etkileri.....	14
2.3.1. Stresin Bilişsel (Kognitif) Fonksiyonlar Üzerine Etkileri.....	15
2.3.2 Stresin Duyuşsallık (Emotionality) Üzerine Etkileri .....	18
2.4. Öğrenme ve Davranış Testleri.....	19
2.4.1. Morris Su Labirenti (Morris Water Maze).....	19
2.4.2. Korunmaya Yönelik Geri Çekilme Testi (Defensive Withdrawal Test).....	21
2.5. Beyaz Ses (White Noise) Stresi ve Etkileri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1. Gereç .....	23

3.2. Yöntem.....	23
3.2.1. Stres Uygulaması .....	26
3.2.1.1 Kullanılan Araç ve Malzemeler .....	26
3.2.1.2 Yöntem .....	26
3.2.2. Morris Su Labirenti.....	26
3.2.2.1. Kullanılan Araç ve Malzemeler .....	26
3.2.2.2. Yöntem .....	26
3.2.2.3. İncelenen Parametreler .....	28
3.2.3. Korunmaya Yönelik Geri Çekilme Testi .....	29
3.2.3.1. Kullanılan Araç ve Malzemeler .....	29
3.2.3.2. Yöntem .....	29
3.2.4. Kortikosteron Analizleri.....	30
3.2.4.1. Kullanılan Araç ve Malzemeler .....	30
3.2.4.2. Kan Örneklerinin Alınması.....	30
3.2.4.3. Kortikosteron Analiz Kiti .....	31
3.2.4.4. Serum Kortikosteron Düzeyinin Belirlenmesi.....	32
3.2.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi .....	33
3.2.6. Etik Kurul Onayı.....	33
4. BULGULAR .....	34
4.1. Morris Su Labirenti.....	34
4.1.1. Konum Öğrenme.....	34
4.1.2. Birinci Araştırma Testi.....	37
4.1.3. Tekrarlanan Öğrenme Testi .....	37
4.1.4. İkinci Araştırma Testi .....	41
4.1.5. İşaretli Platform Testi.....	41
4.2. Korunmaya Yönelik Geri Çekilme Testi .....	42
4.3. Kortikosteron Analizleri .....	44
5. TARTIŞMA.....	46
KAYNAKLAR .....	52
ETİK KURUL KARARI .....	61
ÖZGEÇMİŞ .....	62

**TABLolar LİSTESİ**

Tablo 3.1- Araştırmada uygulanan çalışma takvimi. ....	25
Tablo 4.1- Konum ğrenme testinde incelenen parametrelerin günler açısından karşılaştırılması. ....	36
Tablo 4.2-Tekrarlanan ğrenme testinde incelenen parametrelerin günler açısından karşılaştırılması. ....	40
Tablo 4.3- Korunmaya yönelik geri çekilme testinde incelenen parametrelerin gruplar açısından karşılaştırılması.....	43

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1- HPA akseni negatif geri bildirim regülasyonu- Welberg ve Seckl (2001)' den değiştirilerek .....	9
Şekil 4.1- Platformu buluncaya kadar geçen süre .....	34
Şekil 4.2- Toplam uzaklık.....	35
Şekil 4.3- Bölge tercihi.....	35
Şekil 4.4- Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı .....	37
Şekil 4.5- Platformu buluncaya kadar geçen süre .....	38
Şekil 4.6- Toplam uzaklık.....	38
Şekil 4.7- Bölge tercihi.....	39
Şekil 4.8- Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı .....	41
Şekil 4.9- Platformu buluncaya kadar geçen süre .....	42
Şekil 4.10-Toplam uzaklık.....	42
Şekil 4.11- S+Kort grubunun kan kortikosteron düzeyleri.....	44
Şekil 4.12- Morris su labirenti sonrasında serum kortikosteron seviyeleri .....	45
Şekil 4.13- Korunmaya yönelik geri çekilme testi sonrasında serum kortikosteron seviyeleri.....	45

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

Adrenokortikotropik Hormon	ACTH
Arjinin Vasopressin	AVP
Genel Adaptasyon Sendromu	GAS
Glukortikoid Reseptörleri	GR
Hipotalamik Hipofizyal Adrenokortikal	HPA
Kortikotropin Salgılatıcı Faktör	CRF
Kuzey, Güney, Batı ve Doğu	K, G, B, D
Limbik Hipotalamo Hipofizyal Adrenal Sistem	L-HPA
Lokus Seruleus	LC
Mineralokortikoid Reseptörleri	MR
Noradrenalin	NA
Paraventricüler Nükleus	PVN
Radioimmunoassay	RIA
Sempatik Adrenerjik Noradrenerjik Sistem	SAN
Spesifik Olmayan Bağlanma	NSB
Varyans Analizi	ANOVA

## ÖZET

Eraslan Uygur, E. (2007). Prenatal Stres Uygulanmış Ratlarda Postnatal Kronik Stresin Uzaysal Öğrenme, Hafıza İle Korunmaya Yönelik Geri Çekilme Davranışları Üzerine Etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Sıçanlarda prenatal ve postnatal dönemde kronik olarak uygulanan 100 dB şiddetindeki beyaz gürültü stresinin bazı bilişsel fonksiyonlar ve davranışlar üzerine olan etkisi araştırıldı. Araştırmada deney hayvanı olarak 60 adet dişi sıçan ve bunlardan elde edilen 90 adet erkek sıçan kullanıldı. Gebe bırakılan dişi sıçanlar prenatal stres (PS) ve kontrol (K) grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. PS grubundakilere gebeliğin 14 ile 21. günlerinde beyaz gürültü stresi uygulanırken K grubundakilere herhangi bir işlem yapılmadı. Doğum sonrasında PS grubundan elde edilen 40 adet sıçan kronik stres uygulanan (PSKS) ve uygulanmayan (PS0) olmak üzere ikiye ayrılırken, K grubundan elde edilen yavrulardan 20 tanesi kontrol grubunu (K0), geri kalan 30 tanesi ise stres kortikosteron (SKort) grubunu oluşturdu. PSKS ve SKort grubundakilere postnatal dönemdeki 30 ile 51. günler arasında her gün, kırkbeşer dakika süre ile kronik stres uygulanırken PS0 ve K0 grubundakilere stres uygulanmadı. PSKS, PS0 ve K0 grubundaki sıçanlar erişkin yaşa geldiklerinde Morris su labirenti ve korunmaya yönelik geri çekilme testi yapılarak stresin etkileri incelendi. Söz konusu gruplarda her testin bitiminde, SKort grubundakilerde ise 1. gün stres uygulamasından hemen önce (bazal seviye), sonra ve 7, 14, 21. günlerde ise stres uygulamasından sonra serum kortikosteron düzeyleri saptandı. Öğrenme ve davranış testlerinde gruplar arasında önemli bir fark bulunmazken, SKort grubundaki sıçanlarda 1, 7, 14 ve 21. günlerdeki kortikosteron seviyelerinin stres uygulama öncesine göre istatistiksel önemde arttığı saptandı. Elde edilen bulgular ışığında 100 dB şiddetindeki beyaz gürültü stresinin prenatal ve prenatal ile birlikte postnatal dönemde uygulanmasının uzaysal öğrenme, hafıza, korku ve anksiyete üzerinde bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, hafıza, sıçanlar, stres, öğrenme.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 207/29042004 no'lu proje olarak desteklemiştir.

## ABSTRACT

Eraslan Uygur, E. (2007). Effects of Prenatal and Postnatal Chronic Stress on Spatial Learning, Memory and Defensive Withdrawal Behaviours of Rats. . İstanbul University, Institute of Health Science, Physiology Department. Doctorate Thesis. İstanbul.

Present study was aimed to examine the effects of 100 dB prenatal and chronic postnatal white noise stress (WNS) on some cognitive functions and behaviors of rats. Sixty female Sprague Dawley rats and their 90 male offspring were used. Pregnant rats were divided into two groups as Prenatal Stress (PS) and Control (C). WNS was applied to PS Group between 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup>. days of their pregnancy while C group rats were left undisturbed. After weaning 40 male pups of PS dams were separated into two groups as Prenatal + Chronic postnatal stress (PSCS) and prenatal stress (PS0). Pups of C dams were divided into two groups as Control (C0) and Stress Corticosterone (SCort.) consisted of 20 and 30 animals respectively. WNS (100 dB) was applied to PSCS and SCort animals everyday for 45 minutes between postnatal 30<sup>th</sup> and 51<sup>st</sup> days while PS0 and C0 groups were left undisturbed. The effects of stress on adult male offspring were investigated using Morris water maze and defensive withdrawal tests. Blood samples were collected for serum corticosterone levels after each test. Blood samples of SCort animals were collected before stress application and 1st, 7th, 14th, 21st days of the stress period. There were not significant differences among groups for learning and behaviour tests. SCort. animals' corticosterone levels on stress measurement days were significantly higher than basal corticosterone levels. These results indicate that prenatal and prenatal plus postnatal 100 dB WNS does not affect spatial learning, memory, fear related behaviors and anxiety levels of adult male offspring.

**Key Words:** Anxiety, learning, memory, rats, stress.

This study was supported by The Research Support Unit of İstanbul University as the project no 207/29042004.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Stres terimi, hem homeostazisi tehdit eden fiziksel ya da psikolojik etkenler için, hem de bu homeostatik etkenlere karşı hayvanın geliştirdiği fizyolojik ya da davranışsal yanıtı tanımlamak için kullanılmaktadır (Bowman 2005; Weinstock 1997).

Stres deneyimi homeostazisin devamını sağlamaya yönelik bir takım koordine tepkilerin oluşumuna neden olur (Bowman 2005). Stres yanıtı denilen bu tepkiler, hayvanın birçok biyolojik mekanizmasının bir tehlikenin varlığını algılaması ve bununla ilgili uyarımların gönderilmesiyle başlar. Merkezi sinir sistemi ve endokrin sistem birbirleriyle etkileşim halinde stres uyarısına karşı koordine bir yanıt oluşturarak hayvanın davranışını etkilerler (von Borell 2001).

Stres pek çok adaptif hormonal tepkiyi uyarır. Organizma gittikçe artan fiziksel ya da psikolojik zorlanmalara karşı ön hipofizden Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), adrenal korteksten glukokortikoidler, adrenal medulladan epinefrin ve sempatik sinir uçlarından norepinefrin salgılar. Bu hormonlar çeşitli stres durumlarına vücudu adapte edebilmek için kardiovasküler sistem, enerjiyle ilgili sistemler ve immun sistemi etkilerler (Axelrod ve Reisine 1984).

Stres yanıtının oluşumuna büyük ölçüde Hipotalamik-Hipofizyal-Adrenokortikal (HPA) eksen ve glukokortikoidler aracılık ederler (Bowman 2005). Glukokortikoidlerin organizmanın stres yanıtının kontrolüne yönelik düzenleyici fonksiyonları vardır (De Kloet ve ark. 1988). Stres sırasında glukokortikoidlerin hem gereğinden fazla hem de daha az sekresyonu patofizyolojik sonuçlar doğurur (Sapolsky ve ark. 1986). Stres yanıtının düzenlenmesinde HPA ekseninden başka Kortikotropin Salgılatıcı Faktörü (CRF) sitümüle eden sistemler, kateşolaminerjik sistemler, serotonerjik nöronlar ile hipokampus, frontal korteks, amigdala, lokus seruleus (locus coeruleus, LC), rafe nükleusları gibi çeşitli beyin bölgeleri de rol almaktadır (Dunn ve Berridge 1990; Jakobson ve Sapolsky 1991; Dilts ve Boadle-Biber 1995; Francis ve ark. 1996; Herman ve Cullinan 1997).

Hayvanların barındırıldıkları yerlerde maruz kaldıkları stres bilişsel fonksiyonlarına zarar vererek refah problemlerine yol açabilir. Stres ve biliş arasındaki ilişkinin anlaşılması hayvanların eğitimi ya da davranış terapileri için daha etkili

metotların geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Hayvan refahı açısından yaşamın herhangi bir döneminde yaşanan stresin hayvanların bilişsel kapasitelerinde değişime neden olup olmadığını bilmek oldukça önemlidir (Mendl 1999). Stres hipokampal nöroenezise etkiyerek hayvanların öğrenme ve hafızalarını değiştirebilir (Gould ve Tanapat 1999). Genel olarak kısa süreli ve hafif şiddetteki stresin öğrenme ve hafızayı olumlu etkilediği, özellikle şiddetli ve çok uzun süre maruz kalınan stresin ise bilişsel fonksiyonlar üzerinde yıkıcı etkiler gösterdiği belirtilmektedir (McEwen ve Sapolsky 1995; Mendl 1999). Bu genellemeye rağmen stresin yapısı, uygulanma şekli, uygulandığı dönem ve hayvanların cinsiyeti gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak etkilerinin de geniş sınırlar içerisinde değişim gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır Bowman ve ark. (2001) yirmibir günlük kronik stresin sığıncılarda öğrenme performansını artırırken yirmisekiz günlük stresin bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Luine ve ark. (1996) ise yedi günlük stresin öğrenme performansına etki etmezken onüç günlük stresin öğrenmeyi artırdığını belirtmişlerdir. Sığıncılarda stresin öğrenme performansını azalttığı ya da etkilemediği de ileri sürülmüştür (Nishimura ve ark. 1999; Sousa ve ark. 2000; Aleksandrov ve ark. 2001).

Stresin emosyonel durum ve davranışlarla ilgili etkileri de oldukça önemlidir. Stres etkenlerinin hayvanların anksiyete, korku ve depresyonla ilgili davranışlarına etkisinin olduğunu ileri süren araştırmalar (Bruijnzeel ve ark. 2001; Bulduk ve Canbeyli 2004) olmasına karşı stresin çeşitli testlerle ölçülen bu davranışlarda herhangi bir değişim yaratmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Piljman ve van Ree 2002; Piljman ve ark. 2003).

Prenatal dönem organizmanın gelişiminde çok önemli olup, bu dönemin özellikle organizma gelişimi için kritik olan periyotlarında, yavrunun strese maruz kalması kalıcı davranışsal ve fizyolojik değişimlere yol açmaktadır (Barbazanges ve ark. 1996; Hayashi ve ark. 1998; Ward ve ark. 2000; Fujioka ve ark. 2001; Griffin III ve ark. 2003; Gue ve ark. 2004). Braastad (1998) yaptığı bir derlemede prenatal stresin çiftlik, hayvanat bahçesi, laboratuvar ve pet hayvanları için davranış ve refah problemlerinin kaynağı olduğunu ve bu konuda kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmektedir. Ayrıca prenatal dönemde maruz kalınan stresin erişkin hayvanlarda strese olan biyolojik ve davranışsal adaptasyonu azalttığına dair kanıtlar bulunmuştur (Griffin III ve ark. 2003).

Prenatal stresin yavrunun hipokampusunda nörogeneziste inhibisyona, sinaptik kayba, serotonerjik nöral fonksiyon bozukluğuna ve gelişimsel bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (Hayashi ve ark. 1998; Lemaire ve ark. 2000; Sousa ve ark. 2000). Ancak hafif şiddette, kısa süreli uygulanan stres etkenlerinin beynin stresle ilgili bölgelerindeki nöronlarda bir değişiklik yapmadığını ve ayrıca hayvanların bilişsel performanslarını artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Luine ve ark. 1996; Fujioka ve ark. 2001; Roskoden ve ark. 2005). Dolayısıyla prenatal stresin hayvanların öğrenme yeteneğine olan etkisi karmaşıktır. Gue ve ark. (2004) prenatal stresin yaşamın erken dönemlerinde önemli öğrenme ve hafıza eksikliklerini doğuran gelişimsel bozukluklara yol açtığını bildirmişlerdir. Bunun aksine prenatal stresin kısa süreli ve orta şiddette uygulanması sonucu, yavruların yabancı uyarımlara karşı daha zayıf emosyonel tepkiler verdikleri ve öğrenme performanslarının arttığı ileri sürülmüştür (Fujioka ve ark. 2001).

Prenatal stresin yol açtığı hormonal ve sinirsel değişimlerin yavrularda davranışsal baskılanmaya, anormal korku ve anksiyete davranışının ortaya çıkmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (Ward ve ark. 2000; Griffin III ve ark. 2003). Buna ek olarak doğumdan sonra uygulanan akut stresin, prenatal stresin neden olduğu bu etkileri artırdığı gösterilmiştir (Ward ve ark. 2000).

Strese olan biyolojik yanıt karmaşık olup pek çok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Braastad 1998; Mello Ade ve ark. 2003). Postnatal deneyim ve çevre şartları prenatal stres etkilerini değiştirmede önemli rol oynamaktadır (Brabham ve ark. 2000; Fujioka ve ark. 2001). Doğada ve hayvanların barındırıldığı yerlerde hayvanlar yaşamlarının çeşitli dönemlerinde stres etkenlerine maruz kalabilirler (Braastad 1998). Özellikle ebeveynleri ile aynı ortamda yaşayan yavruların da benzer stres etkenlerine maruz kalacağı göz önüne alınırsa, postnatal dönemde meydana gelebilecek adaptasyon mekanizması önem kazanmaktadır. Prenatal ve postnatal dönemlerde farklı stres tiplerinin organizma üzerine etkileri araştırılmasına (Vallee ve ark. 1999; Ward ve ark. 2000) rağmen prenatal stres uygulanmış hayvanlarda aynı tip postnatal kronik stresin etkilerine ilişkin çalışmaya rastlanmamıştır.

Sunulan çalışmada, prenatal stres uygulanan hayvanların aynı stres etkenlerine postnatal dönemde de kronik olarak maruz kalmaları durumunda, öğrenme yeteneği ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonları ile anksiyete gibi davranışsal özelliklerinde meydana gelebilecek değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Stres

Stres terimi, hem potansiyel tehdit edici ve zor durumların yol açtığı subjektif deneyimleri hem de bunlara karşı şekillenen davranışsal ve nörokimyasal reaksiyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu reaksiyonlar fiziksel ve psikolojik uyaranlara karşı uygun adaptif yanıtın gelişimini ve sonuçta homeostazisi sağlarlar (Weinstock 1997).

Stresle ilgili ilk çalışmalar ve tanımlamalar Walter Canon (1914) ve Hans Selye (1936) tarafından yapılmıştır. Cannon (1914) organizmada hipotalamus, hipofiz bezi, sempatik sinir sistemi ve adrenal medullanın yer aldığı çok kısa sürede oluşan stres yanıtından bahsetmiş ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile birlikte adrenal bezlerden adrenalın salgılanmasıyla oluşan bu yanıtı “savaş ya da kaç sendromu” (fight or flee syndrome) olarak adlandırmıştır. Bu sistem, tehdit edici stres etkenlerine maruz kalınması durumunda çok hızlı bir şekilde birkaç saniye içinde aktive olur. Organizmada, adrenal medulladan adrenalın sekresyonu ile birlikte sindirim kanalı aktivitesinin durması, kan dolaşımının karın bölgesi organlarında azalarak, akciğerler, kalp, ekstremiteler ve merkezi sinir sisteminde artması, kalp atımlarının ve kan glikoz düzeyinin artışı gibi stres etkeniyle başa çıkmaya yönelik değişimler meydana gelir.

Stresle ilgili çalışmaların öncülerinden olan Selye (1976, Kaynak: Bowman 2005 p. 526) stresi “organizmayı zorlayan etkenlere karşı gösterdiği non-spesifik tepki” olarak tanımlamıştır. HPA ekseninin önemli rolünün bulunduğu bu stres yanıtı, yeni koşullara kendini adapte edebilmek için organizmanın genel çabasını yansıttığından “genel adaptasyon sendromu” (General Adaptation Syndrome, GAS) olarak adlandırılmıştır. GAS, alarm reaksiyonu, ardından direnç, son olarak tükenme ve ölümden oluşan üç aşamada gerçekleşir. Alarm reaksiyonu stres etkeni ile karşılaşan organizmada kas tonusunun azalması, vücut ısısının düşmesi gibi fizyolojik değişimleri içerir. İkinci aşamada organizma savunma yapmaya devam ederken yeni koşullara uyum sağlamaya çalışır. Stresle başa çıkmak için gerekli olan sistemler kullanılırken gereksiz olanlar baskılanır. Eğer stres etkenleri aynı şekilde ve uzun bir süre organizmaya etkimeye devam ederlerse üçüncü aşama olan tükenme gerçekleşir (Selye 1936). Selye (1976, Kaynak: Kuipers 2004 p. 12) stresin etkisinin her zaman olumsuz

olmadığına dikkat çekmiştir. Eğer stres organizmaya zarar veriyorsa distress (distress), hafif şiddette strese maruz kalındığında pozitif etkiler görülüyorsa östres (eustress) ya da öforik stres, pozitif ya da negatif etkiler görülüyorsa neustres (neustress) ya da nötral stres olarak tanımlamıştır.

Selye' nin (1950, Kaynak: Mason 1971 p.324) ileri sürdüğü farklı stres etkenlerine karşı organizmanın non- spesifik yanıtıyla ilgili teorisi ilk defa Mason (1971) tarafından sorgulanmış, stres etkenlerinin içinde yer aldıkları farklı kategorilere göre beyinde farklı nöral yolları aktive ettikleri ve sonuçta da farklı davranışsal ve fizyolojik değişimlere neden oldukları bildirilmiştir (Dayas ve ark. 2001b; Pijlman ve ark. 2003). Braastad (1998) prenatal stresin farklı etkilerinin bulunmasının stres etkenin algılanmasındaki farklılıktan kaynaklanabileceğini bildirmiştir. Pacak ve ark. (1998) ise bu iki görüşten de farklı olarak her stres etkenin kendine özgü nörokimyasal değişiklikler meydana getirdiğini ve bu değişimlerle uyum içinde fizyolojik ve davranışsal değişimler oluştuğunu bildirmişlerdir.

## 2.2. Stres Etkenleri

Stres etkenleri iki temel kategoriye ayrılabilir: 1) Spesifik homeostatik mekanizmaları yok eden ve fizyolojik bozukluklara neden olan hemoraji ve enfeksiyon gibi uyaranlar. Bunlara fiziksel, fizyolojik ya da sistemik stres etkenleri de denilmektedir. 2) Sosyal çatışma ve istenmeyen çevresel uyarımlar gibi bireyin içinde bulunduğu ya da gelecekteki durumunu tehdit eden uyaranlara psikolojik ya da emosyonel stres etkenleri denilmektedir (Herman ve Cullinan 1997; Dayas ve ark. 2001b).

Yapılan çalışmalarda fiziksel kısıtlama, serum fizyolojik enjeksiyonu, immobilizasyon, yeni çevre, yerleşim sıklığı, ses, hemoraji, zorunlu yüzme ve el teması stresi gibi birçok farklı stres etkeni kullanılmıştır. Bu stres etkenleri prenatal ya da postnatal olarak yaşamın değişik dönemlerinde, farklı sürelerle uygulanmış yine etkileri de yavru, genç ya da erişkin hayvanlarda değişik yaşlarda incelenmiştir (Craty ve ark. 1995; Barbazanges ve ark. 1996; Hayashi ve ark. 1998; Ward ve ark. 2000; Dayas ve ark. 2001a; Griffin III ve ark. 2003; Fujioka ve ark. 2003). Doğada ya da barındırıldıkları yerlerde de hayvanlar yaşamlarının farklı dönemlerinde bir ya da daha fazla sayıda, kısa ya da uzun süreler boyunca strese maruz kalabilirler. Kontrolsüz doğa koşullarında hayvanların prenatal ya da postnatal dönemlerden hangisinde stres

etkenleriyle karşılaştıklarını söylemek oldukça zordur. Fakat bu iki dönemde yaşanan stresin etkileri birbirinden farklıdır. Bu durum canlının postnatal dönemde direkt olarak, prenatal dönemde ise fötusun indirekt olarak stresten etkilenmesiyle ilgili olabilir (Braastad 1998).

## **2.2. Stresin Etkime Mekanizması**

Organizmanın strese olan yanıtı merkezi sinir sisteminde başlar. Strese yanıtta başlıca iki önemli sistem birbiriyle etkileşim halinde görev alır. Bunlardan birisi sempato-adrenerjik-noradrenerjik sistem (SAN), diğeri de limbik-hipotalamo-hipofizyal-adrenal sistemdir (L-HPA) (Vazquez 1998; Welberg ve Seckl 2001). SAN sisteminde adrenalin ve noradrenalin (NA) sentezi ve sekresyonu otonom sinir sisteminin sempatik bölümü ve LC tarafından regüle edilir (Axelrod ve Reisine 1984; Herman ve Cullinan 1997). LC-NA aktivasyonu acil durum ya da alarm sistemi olarak iş görür (Mello Ade ve ark. 2003). Weinstock ve ark. (1998) sıçanlarda yabancı ortama maruz bırakılma ya da ayağa verilen elektrik şokuna karşı sempatoadrenal sistem yanıtının HPA eksenini yanıtından çok daha hızlı gerçekleştiğini bildirmişlerdir. L-HPA sistemi prefrontal korteks ve hipokampus, hipotalamus gibi limbik yapılar, bu yapılarla ilişkili olarak HPA eksenini ve bağlantılarından oluşur (Francis ve ark. 1996; Herman ve Cullinan 1997; Mello Ade 2003). Birincil duysal organlarca algılanan stres etkenleriyle ilgili uyarımlar amigdala, limbik sistem ve prefrontal korteks gibi aracı sistemlere gelir. Bu sistemler stresle ilgili bilgiyi değerlendirip işleyerek HPA eksenini, LC-NA aktivitesi ve diğeri efektör sistemlerin regülasyonu ile birlikte stres yanıtının oluşumunda rol alırlar. HPA ve LC-NA sistemleri birbirleriyle yakın ilişki içinde olup birbirlerinin aktivitelerini stimüle ederler. Ayrıca bu iki sistem amigdala ve medial prefrontal korteks gibi nöral yapılarla da çok yönlü etkileşim halindedir (Mello Ade ve ark. 2003).

### **2.2.1. Stres Yanıtının Oluşumunda HPA Ekseninin Rolü**

Hipotalamik paraventriküler nükleus (PVN), HPA ekseninin merkezi regülasyonunun sağlanmasında çok önemli bir odaktır (Herman ve Cullinan 1997). Hipotalamus paraventriküler nükleus nöronları tarafından üretilen CRF, HPA ekseninin en önemli regülatörüdür (Dayas ve ark. 2001b). Aynı zamanda beyinde ekstrapitalamik bölgelerden de salınan CRF stres yanıtının oluşumunda önemli rol oynar (Dunn ve Berridge 1990). Strese yanıt olarak hipotalamo-hipofizyal- adrenal hormonların sekresyonu, hipotalamusun paraventriküler nükleusundan CRF ve arjinin

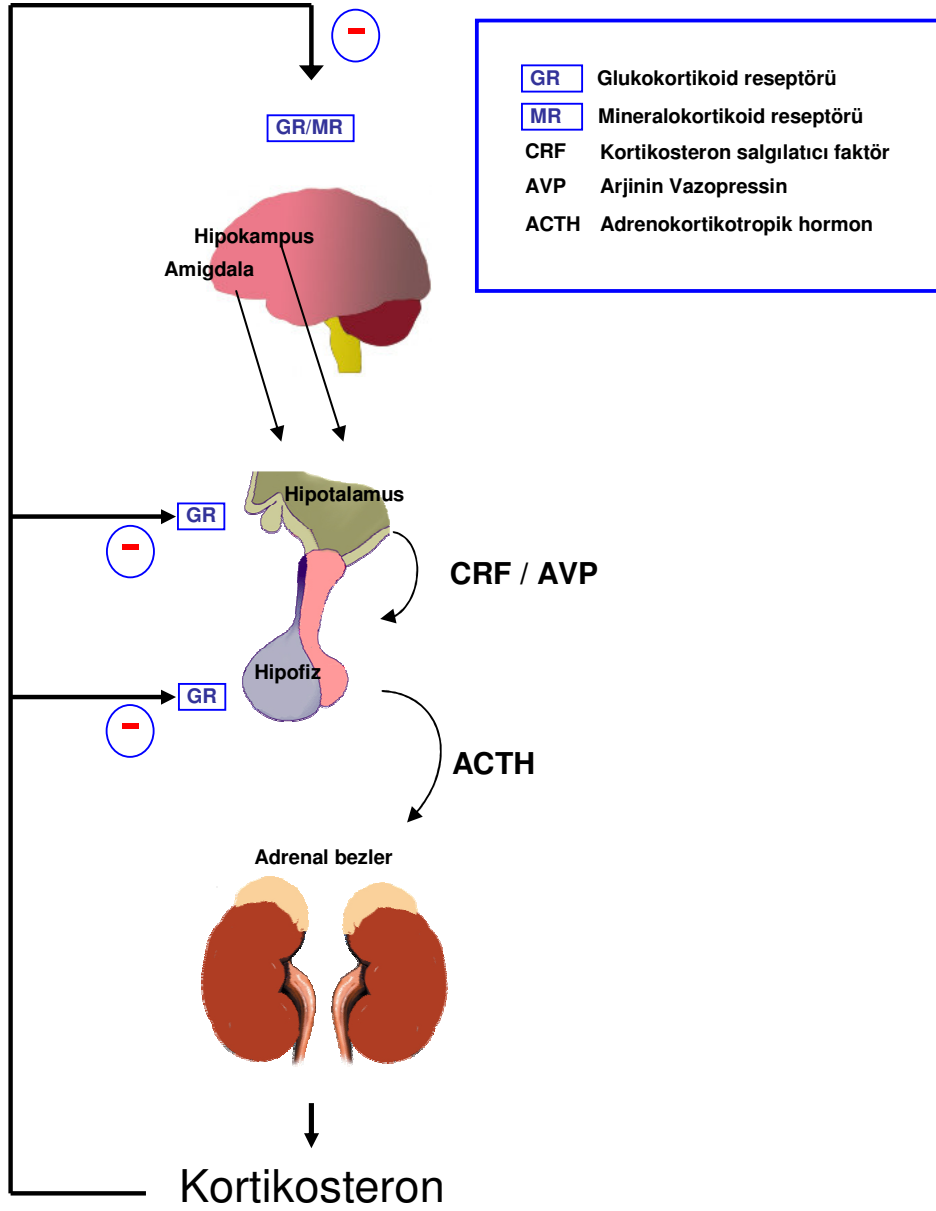
vasopressin (AVP) hormonlarının salınımıyla başlar (Sapolsky ve Meaney 1986; Francis ve ark. 1996; Vazquez 1998). Hipotalamustan salgılanan CRF portal hipofizyal kan damarlarıyla ön hipofize ulaşarak buradan ACTH sekresyonunu sitüme eder. ACTH ise adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınmasına neden olur (Sapolsky ve Meaney 1986; Vazquez 1998). İnsanlarda bulunan başlıca glukokortikoid kortizol, sıçan ve farelerde ise kortikosterondur (Welberg ve Seckl 2001). Glukokortikoid sekresyonu yirmi dört saatlik bir ritme göre gerçekleşir. Hayvanın aktif periyodundan hemen önce en yüksek değerde olup, bu periyodun bitiminde en düşük seviyeye ulaşır (De Kloet ve ark. 1988).

Glukokortikoidler stres yanıtının oluşumunda çok önemli bir yere sahiptirler. Organizmanın stresle başa çıkabilmesi için gerekli olan enerji ihtiyacını giderecek substrat mobilizasyonunu sağlarlar. Ayrıca kateşolaminlerin sekresyonuna yol açarlar, kardiyovasküler sistemi aktive ederken yaşam için acil şekilde gerekli olmayan bağışıklık, büyüme ve üreme ile ilgili sistemleri baskırlar (Sapolsky ve Meaney 1986; Vazquez 1998).

HPA ekseninin aktivitesi kandaki glukokortikoid miktarına bağlı olarak negatif geri bildirim mekanizması tarafından kontrol edilir. Kan dolaşımındaki serbest glukokortikoidler hipotalamus PVN nöronlarına ve hipofiz bezine etkiyerek CRF, AVP ve ACTH sekresyonunu bloke ederler (Ganong 1993 pp. 338-341; Herman ve Cullinan 1997; Welberg ve Seckl 2001) Glukokortikoidler bu inhibitör etkilerini hücre içi reseptörler yoluyla gerçekleştirirler (Sapolsky ve ark. 1990). Başlıca iki reseptör alt tipi vardır. Yüksek afiniteli mineralokortikoid reseptörleri (MR) ya da tip I reseptörler, düşük afiniteli glukokortikoid reseptörleri (GR) ya da tip II reseptörler. MR reseptörler hemen hemen her koşulda endojen hormonla bağlanmış durumdadır. GR reseptörlerde ise stresten ve yirmi dört saatlik kortikosteron döngüsünün pik yaptığı andan sonra belirgin bir bağlanma görülür. MR beyinde lateral septum ve hipokampus gibi sınırlı alanlarda bulunur. GR reseptörler ise daha yaygın bir dağılım gösterirler. Hipotalamus PVN, sentral amigdala, hipokampus dentat girus (dentate gyrus), lokus seruleustaki kateşolaminerjik hücreler gibi stresle ve kortikosteron geri bildiriyle ilişkili olan alanlarda bulunurlar (Reul ve De Kloet 1985; Welberg ve Seckl 2001).

HPA eksenini aktivitesinin kontrolünde özellikle hipokampusta bulunan kortikosteroid reseptörlerinin büyük önemi vardır (Szuran ve ark. 2000). Stres

sonrasında glukokortikoid sekresyonunun inhibisyonu sağlanırken glukokortikoidler hipokampustaki reseptörlere bağlanırlar. Bu reseptörlerin bulunduğu nöronlar oluşan inhibitör endokrin sinyalin hipotalamusa iletilmesini sağlarlar (Sapolsky ve ark. 1986). Böylece hipotalamus CRF ve AVP sekresyonlarını, dolayısıyla aktive olmuş adrenokortikal eksenini inhibe eder (Sapolsky ve ark. 1990). Hipokampustaki glukokortikoid reseptörlerinin sayısındaki düşüş bu bölgenin glukokortikoidlerden daha az etkilenmesine ve böylece adrenokortikal eksen üzerine daha az inhibitör etki yaparak stres sonrasında kortikosteron sekresyonunun normale dönüşünde gecikmeye neden olur (Sapolsky ve Meaney 1986). Hipokampustaki kortikosteroid reseptör yoğunluğundaki azalmanın ise kortikosteron seviyesi artışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Szuran ve ark. 2000). Nitekim yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan stres etkenleri hipokampusta ya da frontal kortekste kortikosteroid reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak ya da artırarak HPA ekseninin negatif geri bildirim regülasyonunu değiştirebilirler. Böylece HPA ekseninin strese yanıt verme şekli de değişir (Francis ve ark. 1996). Sapolsky ve ark. (1984) farklı gruplara kronik tekrarlanan stres ve dışardan kortikosteron uygulamasının erişkin erkek sıçanlarda hipokampus ve amigdalada glukokortikoid reseptör sayısını azalttığını fakat bunun geri dönüşümlü olduğunu, uygulamadan bir hafta sonra reseptör sayısının normale döndüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca stresin ve kortikosteron uygulamasının hipotalamus ve hipofiz bezindeki glukokortikoid reseptörlerinin sayısında bir değişikliğe neden olmadığını belirtmişlerdir. Ancak adrenokortikal ekseninin negatif geri bildiriminin bozulması sonucu kortikosteron hipersekresyonu uzun süreli devam ederse hipokampal nöronlarda ve reseptör sayısında geri dönüşümsüz bir kayıp meydana gelebilir (Sapolsky ve ark. 1986). Yükselen glukokortikoid seviyelerinin normale dönüşündeki aksaklık HPA ekseninin geri bildirim regülasyonunda kalıcı değişikliklere neden olabilir (Vazquez 1998). HPA ekseninin geri bildirim regülasyonu Şekil 2.1' de gösterilmektedir.



**Şekil 2.1- HPA eksenini negatif geri bildirim regülasyonu-** Welberg ve Seckl (2001)' den değiştirilerek

Organizmaya faydalı olabilmesi için HPA eksenini stres yanıtını hemen başlatabilmeli ve zamanı geldiğinde sonlandırabilmelidir. Stres sırasında glukokortikoidlerin hem yokluğu hem de fazla sekresyonu organizmaya zarar verir (Sapolsky ve ark. 1986).

### 2.2.2. Stres Yanıtının Oluşumunda CRF' nin Rolü

HPA ekseninin birincil aktivatörü olarak kabul edilen CRF' nin stres yanıtının oluşumunda ACTH sekresyonunu sağlamaktan başka fonksiyonları da vardır. Hayvanlara dışardan CRF uygulandığında bir takım endokrin, fizyolojik, nörokimyasal ve davranışsal değişimler meydana gelir. Bu değişimlerin bir kısmı hipofiz adrenal sisteminden bağımsız olarak gerçekleşir. Akut ve kronik stres uygulamalarını takiben beyinin pek çok alanlarında CRF miktarlarında değişim olduğu bilinmektedir. Beyindeki CRF sistemleri, strese karşı hem nöroendokrin yanıtın oluşumunda hem de otonom ve davranışsal yanıtların oluşumun da rol oynamaktadır (Koob ve Bloom 1985; Dunn ve Berridge 1990; Arborelius ve ark. 1999).

CRF içeren hücre gövdelerinin büyük çoğunluğu hipotalamus PVN' de bulunmaktadır. CRF içeren internöronlar ayrıca neokortekste dağınık bir şekilde bulunurlar. Bu intrernöronlar CRF'nin bilişsel işlemleri de içeren birçok davranışsal aktivitelerinden sorumludurlar. Amigdaladan çıkan CRF nöronları hipotalamus paraventriküler nükleusu innerve ederler. CRF ayrıca serotonerjik ve noradrenarjik yolların kaynağı olan rafe nükleusları ve lokus seruleusta da bulunur. Beyindeki bu bölgelerdeki CRF aktivitesi depresyon ve anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde CRF' nin önemli rolü olduğunu göstermektedir. CRF, LC-NA sisteminde aktivite artışına neden olarak anksiyojenik aktivite gösterebilir (Arborelius ve ark. 1999).

Intraserebroventriküler CRF enjeksiyonu hiperglisemi, kalp debisi artışı, reproduktif ve gastrointestinal fonksiyonlarda azalma gibi strese maruz kalındığında görülen bir takım değişimlere yol açar (Ganong 1993 p. 340). Koob ve Bloom (1985) yaptıkları derlemede CRF' nin bazı aktive edici sistemler üzerinde etkili olduğunu, sempatik aktivasyona neden olduğunu, genel uyarıcı etkisinden dolayı doza bağlı olarak öğrenmeyi artırdığını, davranışsal aktivasyona yol açtığını, yabancı ve stres verici ortamlarda duyusallıkta artışa neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca beyinde kronik olarak CRF yükselmesinin stresle ilgili davranışsal ve fizyolojik bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir (Buwalda ve ark. 1997). Cratty ve ark. (1995) yaptıkları çalışmada prenatal stresin amigdaladan CRF sekresyonunu artırdığını ve bu artışın stres etkisiyle oluşan davranışsal değişimlerde önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. Tüm bu çalışmalar ışığında CRF' nin stres yanıtı oluşumunda endojen mediatör olarak görev aldığı söylenebilir.

### **2.2.3. Stres Yanıtının Oluşumunda Kateşolaminlerin Rolü**

Strese yanıt mekanizmasında kateşolaminler de önemli rol oynamaktadır. Stresin sentral noradrenerjik sistemleri aktive ettiği bildirilmiştir (Dunn ve Berridge 1990; Herman ve Cullinan 1997). Kateşolaminlerin PVN’deki CRF içeren nöronlar üzerinde uyarıcı etkileri vardır. Aslında CRF hem noradrenerjik sistem tarafından aktive edilmekte hem de noradrenerjik sistemi aktive etmektedir. Ancak sadece yüksek dozlarda, hatta davranışsal değişimlerin ortaya çıkmasını sağlayan CRF miktarından daha yüksek dozlarda bu gerçekleşebilir. Sonuçta stres etkisiyle noradrenerjik sistemin aktivasyonu PVN’deki nöronlardan CRF sekresyonunu sağlayan birincil mekanizmadır (Dunn ve Berridge 1990). Fiziksel ve psikolojik stres etkenlerinin medulla oblangatadaki kateşolaminlerjik hücrelerde aktivasyona yol açması stres kaynaklı HPA eksenini aktivasyonunda kateşolaminlerjik kontrolün olduğuyla ilgili kanıtları desteklemektedir (Dayas ve ark. 2001b). Dayas ve ark. (2001a) bir emosyonel stres etkeni olan kısıtlama stresinin, PVN CRF hücrelerinde aktivasyona yol açtığını, buna aynı zamanda medulla oblangatadaki kateşolaminlerjik aktivasyonunun da eşlik ettiğini ve medulla oblangatadaki fos-pozitif hücrelerin hemen hemen hepsinin noradrenerjik hücreler olduğunu bulmuşlardır.

### **2.2.4. Stres Yanıtının Oluşumunda Rol Oynayan Diğer Faktörler**

Stres yanıtının oluşumunda farklı beyin alanları ve nörotransmitter maddeler de rol almaktadır. Bir stres etkeni olan ses median rafe nükleus serotonerjik nöronlarının aktivitesini artırır (Dilts ve Boadle-Biber 1995). Bu aktivasyon ayrıca hipokampus nükleus akumbens ve korteks gibi serotonin projeksiyon alanlarında da görülür. Bu bulgular median rafe nükleustaki serotonerjik nöronların strese yanıt ve adaptasyonda önemli rol oynadığını göstermektedir (Daugherty ve ark. 2001). Prenatal stresin de yavruların hipokampusunda serotonin seviyesi ve sinaps yoğunluğunda azalmaya neden olduğu ve serotoninin sinaps oluşumunda rol oynadığı belirtilmiştir (Hayashi ve ark. 1998). Bowman ve ark. (2004) prenatal stres uyguladıkları dişi sıçanlarda prefrontal korteksteki dopamin aktivitesinin arttığını bununla uzaysal hafıza artışı ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

### **2.2.5. Stres Yanıtının Entegrasyonu**

Genellikle psikolojik stres etkenlerinde üst beyin merkezleri ve amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks gibi limbik stres yolları HPA eksenini yanıtının

oluşmasına katılırlar. Bu stres etkenleri homeostazisi direkt olarak tehdit etmediklerinden ve zararlı olup olmadıkları pek çok faktöre bağlı olarak değiştiğinden öncelikle bir değerlendirmeye tabi tutulup daha sonra buna göre bir yanıt oluşturulur. Fiziksel ya da fizyolojik stres etkenleri ise direkt olarak homeostazisi tehdit ettiklerinden bilişsel işlemlere gerek duyulmadan beyin kökü yoluyla direkt olarak PVN' ye uyarımlar gönderilerek gerekli yanıt oluşturulur. Fakat bu genelleme ayrı iki kategoride sınıflanan tüm stres etkenleri için geçerli olmayabilir. Bazı stres etkenleri farklı yollarla da etkilerini gösterebilirler (Herman ve Cullinan 1997).

Sonuç olarak hipotalamik PVN ve HPA eksenini stres yanıtının entegrasyonunda en son ortak yolu temsil ederler (Vazquez 1998). Buralara beyin kökündeki kateşolaminerjik nöronlardan, amigdala, hipokampus, ve ön beyin yapılarından, LC (noradrenalin) ile rafe nükleuslarından (serotonin) stresle ilgili uyarımlar gelir ve böylece stres yanıtının oluşumu sağlanır (Herman ve Cullinan 1997).

### **2.2.6. Prenatal Stresin Etkime Mekanizması**

Prenatal stresin etkiye mekanizması stresin genel etkiye mekanizmasıyla hemen hemen aynıdır. Direkt olarak değil de stres etkenlerinin, annede meydana getirdiği nöroendokrin değişimlerin yavruya indirekt olarak etkimesiyle meydana gelir. Prenatal stres annede ve yavruda HPA aktivasyonuna yol açar. Fujioka ve ark. (2003) prenatal stres etkisiyle hem annenin hem de yavrunun hipokampal paraventriküler nükleuslarından nöral aktivasyon göstergesi olan fos proteini ekspresyonu meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca hem annede hem de yavruda hipokampal kortikosteron geriliminin diğer beyin bölgelerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Zarrow ve ark. 1970).

İntrauterin dönemde strese maruz kalmış hayvanlarda görülen nöroendokrin, davranışsal ve fizyolojik değişimler, (Barbazanges ve ark. 1996; Hayashi ve ark. 1998; Ward ve ark. 2000; Fujioka ve ark. 2001; Griffin III ve ark. 2003; Gue ve ark. 2004) stres uygulanan annenin yükselmiş olan plazma glukokortikoidlerinin plasentayı geçerek fütusa etkimesiyle meydana gelirler (Zarrow ve ark. 1970; Barbazanges ve ark. 1996; Weinstock 1997). Williams ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada stres uygulamasının hemen sonrasında anne ve fötusun plazmasındaki kortikosteron artışının birbirleriyle paralel seyrettiğini bildirmişlerdir. Fötusun hipokampal glukokortikoid reseptörleri, CRF salgılanmasını düzenleyen mekanizmada rol alırlar. Föetal gelişim

sirasında maternal glukokortikoid seviyesinin artması bu reseptörlerin sayısının azalmasına neden olur. Böylece negatif geribildirim (feedback) mekanizmasının aksaması sonucu HPA eksenini hiperaktivitesi meydana gelir (Barbazanges ve ark. 1996; Francis ve ark. 1996; Weinstock 1997; Welberg ve Seckl 2001). Bunun sonucu olarak yavruda ACTH ve kortikosteroid sekresyonunda artış görülür (Barbazanges ve ark. 1996; Ward ve ark. 2000; Griffin III ve ark. 2003). Yani görülen davranışsal bozukluklar, strese yanıt oluşturan HPA eksenini regülasyonunun bozulması ve artmış CRF aktivitesiyle ilgilidir (Weinstock 2001; Griffin III ve ark. 2003). Prenatal stres erişkin bireylerin HPA ekseninde hiperaktiviteye yol açacak kalıcı etkiler yapabilir. Fakat prenatal stresin HPA eksenine olan etkilerini inceleyen çalışmalardan elde edilen farklı bulgular etkilerin maternal stresin tipine ve uygulandığı döneme göre değiştiğini göstermektedir (Weinstock ve ark. 1988). Örneğin sıçanlar gebeliğin son günlerinde strese maruz kaldıklarında glukokortikoidler hipokampus gibi o an aktif olarak gelişen merkezi sinir sistemi yapılarına etkiyebilirken, henüz gelişim aşamasına girmemiş ya da gelişimin son dönemlerinde olan yapıları etkileyemez. Ayrıca prenatal stresin HPA yanıtı düzenlenmesinde meydana getirdiği değişiklikler sadece annenin yükselmiş olan kortikosteron seviyesiyle açıklanamaz. Kortikosteron ile nörotransmitterler, opioidler, nörosteroidler ve dolaşımdaki hormonlar gibi diğer stres kaynaklı faktörlerin etkileşimi de önemlidir (Welberg ve Seckl 2001)

### **2.2.7. HPA Eksenini Gelişim Sürecinin Stres Yanıtı Oluşumundaki Önemi**

Stresin etkilerinin uygulandığı döneme göre değişmesi bu dönemin HPA eksenini gelişim sürecinin farklı zamanlarına denk gelmesiyle açıklanabilir. Rodentlerde stres etkenlerine yanıt oluşturma yeteneği doğumdan sonra gelişir. Gebeliğin son dönemlerinde yavrunun dolaşımdaki kortikosteron miktarı erişkinlikteki orana ulaşır. Doğumla birlikte kortikosteron miktarında dramatik bir düşüş meydana gelir. Limbik sistemdeki glukokortikoid reseptörleri için de benzer bir gelişim söz konusudur. Neonatal periyodun ilk iki haftasında da hayvanların dolaşımdaki glukokortikoid seviyelerini artırma yetenekleri sınırlı ve kandaki glukokortikoid konsantrasyonları oldukça düşüktür. Doğumdan sonraki üçüncü haftaya kadar devam eden bu döneme stres hiporesponsif periyot denir. HPA eksenini bu dönem boyunca stres uyaranına karşı hiporesponsiftir. Yani erişkin bireyde dolaşımdaki glukokortikoid seviyelerinde büyük ölçüde yükselmeye neden olan uyaranlar bu dönemde yavruda glukokortikoid miktarını

aynı derece yükseltmez (Sapolsky ve Meaney 1986; De Kloet ve ark. 1988; Vazquez 1998). Glukortikoidler genel olarak kataboliktirler; hücre büyümesini, protein sentezini, glukoz ve aminoasitlerin dokular tarafından alınımı inhibe ederler. Dolayısıyla doğumdan sonraki hiporesponsif periyot merkezi sinir sistemi gelişiminin yüksek seviyede glukokortikoid etkisi olmadan gerçekleşmesini sağlayan adaptif bir işleve sahiptir. Aslında yüksek kortikosteron seviyeleri gibi normalin altındaki seviyelerinde merkezi sinir sistemi gelişimi üzerine yıkıcı etkileri vardır. Protektif bir mekanizma olarak düşünülen stres hiporesponsif dönem erken postnatal gelişim sırasında sabit ve düşük seviyelerde glukokortikoid sekresyonunu sağlar (Sapolsky ve Meaney 1986; De Kloet ve ark. 1988).

HPA ekseninin stres uyaranlarına karşı verdiği tepki düzeyi hayvan yaklaşık dört haftalık olduğunda erişkin dönemdeki seviyeye ulaşır (De Kloet ve ark. 1988). Sonuç olarak rodentlerde postnatal dönemde belli bir süre HPA ekseninin yapısı ve fonksiyonu erişkin dönemden oldukça farklıdır (Vazquez 1998).

### **2.3. Stresin Etkileri**

Organizmadaki stres sistemlerinin aktivasyonu organizmanın homeostazisini yeniden sağlayarak hayatta kalma şansını artıracak bir takım fizyolojik ve davranışsal değişimlere yol açar. Bir stres etkeninin zararlı sayılıp sayılamayacağı, stres etkisinde kalan organizmanın yeniden homeostazisini sağlamaya çalışırken bu tehdit edici durumla başa çıkıp çıkamadığına bağlıdır (Von Borell 2001). Stres yoğunluğuna, süresine, tipine ve uygulandığı döneme ve hayvanın cinsiyetine bağlı olarak adaptif ya da maladaptif fizyolojik değişimlere yol açabilir (Gue ve ark. 2004; Mello Ade ve ark. 2003; Bowman 2005).

Prenatal stres de aynı şekilde tipine, uygulandığı döneme, yoğunluğuna ve miktarına, düzenli ya da rastgele oluşuna bağlı olarak yavrular üzerinde farklı etkiler gösterebilir. Prenatal stres cinsiyet oranı, lokomasyon, oyun ve araştırmacı davranışlar, korku, öğrenme yeteneği, sosyal davranışlar, agresyon, seksüel ve maternal davranışlar gibi pek çok faktöre etki edebilir (Weinstock ve ark. 1988; Braastad 1998, Gue ve ark. 2004). Şiddetli prenatal stres etkenleri belirgin maternal ve fetal kilo kaybına, fiziksel gelişimin ve erkeklerde seksüel aktivitenin azalmasına neden olurken, daha hafif şiddetteki stres etkenleri ise fiziksel gelişim üzerinde hiçbir etki göstermez ya da gelişimi hızlandırabilir. Ayrıca stres hafif şiddette olduğunda HPA ekseninin strese olan

adaptasyonu daha hızlı gerçekleşir, yabancı ortamlardaki korkaklık ve duyarlılık azalır (Weinstock ve ark. 1988).

Prenatal strese maruz kalmış erişkin sıçanların strese karşı HPA eksenini yanıtları, plazma kortikosteron seviyeleri belirlenerek değerlendirilmiş fakat birbirleriyle uyumlu sonuçlar alınamamıştır (Vallee ve ark. 1999; Szuran ve ark. 2000; Bowman 2005; Griffin III ve ark. 2003). Özellikle prenatal stresin davranışlara ve bilişsel fonksiyonlara olan etkisi belirli nöral sistemlerin hangi dönemlerinde strese maruz kalındığına göre değişir. Sıçanlarda 13-15. embriyonik günlere denk gelen stres, hipotalamus PVN' yi ve HPA eksenini regülasyonunu etkilerken, doğumdan sonra maruz kalınan stres belirli hipokampal alanlara etkimektedir (Weinstock 2001).

Intrauterin dönemde sentetik glukokortikoidlere maruz kalma yavrunun hipokampal GR sayısında azalmaya ve strese olan adrenokortikal yanıtın sonlandırılmasında bozukluğa neden olurken, postnatal dönemde dolaşım kanlarındaki glukokortikoid seviyeleri normal olan anneler tarafından bakılan yavrularda bu etkiler normale dönmektedir (Brabham ve ark. 2000). Dolayısıyla prenatal dönemde yaşanan stresin etkilerinin postnatal dönem şartları ve deneyimlerine değiştirilebileceği söylenebilir. Postnatal dönemde hipokampusta dentritik diferensiasyon, akson formasyonu ve sinaptogenezis gibi gelişimsel olaylar hala devam etmektedir. Bu nedenle postnatal deneyimler ve çevrenin etkileri hipokampus fonksiyonu açısından oldukça önemlidir (Gould ve Tanapat 1999)

### **2.3.1. Stresin Bilişsel (Kognitif) Fonksiyonlar Üzerine Etkileri**

Bowman (2005) stresin genel etki tarzına uygun şekilde, bilişsel fonksiyonların bir bölümü olan uzaysal öğrenme ve hafıza üzerinde adaptif ya da maladaptif etkisinin olabileceğini belirtmiştir. Hayvanın cinsiyetine ve strese maruz kaldığı yaşa bağlı olarak bilişsel fonksiyonların değişebileceğini, gençlik döneminde uygulandığında kronik stresin erkeklerde uzaysal öğrenmeyi azaltırken dişilerde artırdığını fakat bu bilişsel değişimlerin stresin prenatal dönemde yaşanması durumunda değişebileceğine dikkat çekmiştir. Mendl (1999) ise benzer şekilde glukokortikoidlerin hafıza oluşumunu hem güçlendirdiği hem de zayıflattığını bildirmiştir.

Sousa ve ark. (2000) kronik stresin hipokampal dentritik atrofiye neden olarak uzaysal öğrenme ve hafızayı zayıflattığını, stresin bu etkisinin ortaya çıkmasından büyük oranda kortikosteroidlerin sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Fakat belli bir

iyileşme periyodu sonrasında öğrenme ve hafıza ile ilgili bu bozukluğun tamamen ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Luine ve ark. (1996) ise çalışmalarında uyguladıkları stresin hipokampal dentritlerde herhangi bir değişime neden olmamakla birlikte stresin öğrenmeyi artırdığını bununda stres nedeniyle artan kortikosteron sekresyonu ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Sandi ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada dolaşımdaki kortikosteron seviyeleri ile Morris su labirentinde ölçtükleri uzaysal hafıza oluşumu arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu bildirmişler, kortikosteronun bilgilerin depolanması ve hafıza oluşumu üzerinde kolaylaştırıcı fizyolojik bir rolü olduğunu belirtmişlerdir. Roskoden ve ark. (2005) da erken dönemde kronik kortikosteron uygulanan hayvanların uzaysal öğrenme hızının arttığını, bu durumun stresin uygulandığı yaşla ilgili olabileceğini, erişkin hayvanlara stres uygulamasının farklı sonuçlara yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Uzaysal öğrenme ve hafıza için önemli olan hipokampus dentat girusun gelişimi, gebelikten başlayıp postnatal döneme kadar devam eden geniş bir zaman aralığına yayılmıştır. Hatta erişkin dönemde dahi nörogenezis hala devam etmektedir. Glukortikoidler postnatal dönemde bu bölgede hücre proliferasyonunu baskırlar. Bu baskılama granül nöronlarının büyük çoğunluğunun olduğu döneme denk gelirse erişkin bireyin hipokampusunun yapısını etkileyebilir. Bu durum gelişim döneminde maruz kalınan stresin hipokampus üzerinde uzun süreli etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Sonuçta gelişim döneminde granül nöronları sayısında azalma erişkin dönemde öğrenme ve hafıza sorunlarına yol açabilir. Ancak bu granül nöronlarında görülen değişimler sadece kronik strese maruz kaldığında görülebilir (Gould ve Tanapat 1999).

Prenatal stresin hayvanların öğrenme yeteneğine olan etkisi de karmaşıktır. Gue ve ark. (2003) prenatal stresin yaşamın erken dönemlerinde önemli öğrenme ve hafıza eksikliklerini doğuran gelişimsel bozukluklara yol açtığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Hayashi ve ark. (1998) hipokampal bölgelerin gelişimine denk gelen gebeliğin 15-21. günleri arasında uygulanan prenatal stresin, yavruların hipokampusunda sinaptik yoğunluğu azalttığını buna bağlı olarakta yavruların uzaysal öğrenme ve hafızalarında gelişimsel bozukluklar ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Lemaire ve ark. (2000) prenatal stresin hipokampusta nörogenezisi azaltarak uzaysal öğrenme ve hafızayı olumsuz

etkilediğini, nörogenezisteki azalmanın ise HPA eksenini disfonksiyonuna bağlı olarak artmış kortikosteron etkisiyle gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

İntrauterin dönemde uygulanan glukokortikoidlerin yavrularda öğrenmeyi olumsuz etkilediği bildirilirken, postnatal dönemdeki maternal bakımın bu etkiyi değiştirebileceği, kan glukokortikoid seviyeleri normal olan anneler tarafından bakılan yavrularda öğrenmenin normal olduğu belirtilmiştir (Brabham ve ark. 2000).

Fujioka ve ark. (2001) prenatal dönemde uygulanan hafif şiddetteki kısa süreli kısıtlama stresinin, erişkin sıçanlarda radyal labirent ve aktif sakınma testleriyle ölçülen öğrenme performanslarını artırdığını saptamışlardır. Uyguladıkları stresin kortikosteron seviyesine bir etkisi olmadığından bu öğrenme artışının kortikosterona bağlı olmaksızın yine stres etkisiyle amigdaladaki c-fos ekspresyonu azalışı sonucu oluşan duyuşsallıktaki azalmadan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Strese maruz kalmayan anneler tarafından büyütülen sıçanlarda ise bu artışın diğerlerine göre daha az belirgin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Szuran ve ark. (2000) kısıtlama stresine maruz kalan erkek sıçanların öğrenmelerinin azaldığını fakat kortikosteron seviyelerinin değişmediğini, dişilerin ise kortikosteron seviyelerinin arttığını fakat öğrenmelerine bir etkisinin olmadığını, kortikosteron sekresyonu ve uzaysal öğrenmedeki değişimlerin birbirinden bağımsız oluşabileceğini ve her zaman paralel seyretmeyebileceğini belirtmişlerdir.

Prenatal ve postnatal dönemlerde maruz kalınan stres etkileri de birbirlerinden farklı olabilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada postnatal uygulanan el teması stresi ile prenatal kısıtlama stresinin glukokortikoid sekresyonu ve bilişsel fonksiyonlar üzerine birbirlerinin tersi etki gösterdikleri bildirilmiştir (Vallee ve ark. 1999). HPA eksenini doğumdan sonrada gelişimine devam ettiğinden prenatal strese maruz kalmış sıçanlarda görülen davranışsal bozuklukların bir kısmı postnatal uygulamalarla önlenebilmektedir (Weinstock 1997). Bu da prenatal stresin ve postnatal uygulamaların aynı nöral hedefler üzerinde farklı zamanlarda farklı etkiler yapabileceklerini göstermektedir. HPA eksenini ve beyin plastisitesi postnatal döneme kadar uzar ve postnatal olaylar prenatal ve genetik olarak programlanmış olan sistemi modifiye edebilir (Welberg ve Seckl 2001).

### 2.3.2 Stresin Duyuşsallık (Emotionality) Üzerine Etkileri

Stres hayvanların duyuşsallığı üzerine etkiyerek anksiyete ve depresyon gibi bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilir (Yang ve ark. 1990; Bruijnzeel ve ark. 2001; Bulduk ve Canbeyli 2004; Mello Ade ve ark. 2003).

Stres etkisiyle meydana gelen hipotalamik ve ekstrapotalamik CRF sistemlerinin hipersekresyonu anksiyete bozukluklarının en önemli etkenidir. Gutman ve ark. (2003) stres öncesinde CRF<sub>1</sub> reseptör antagonisti verdikleri sıçanlarda ACTH hormonu ve kortikosteron konsantrasyonlarının düştüğünü ayrıca anksiyolitik etkilerin görüldüğünü bildirmişlerdir. Takahashi ve ark. (2001) da CRF<sub>1</sub> reseptörleriyle birlikte CRF<sub>2</sub> reseptörlerinin de anksiyete davranışlarının oluşumunda önemli rol oynadığını ispatlamışlardır.

Stresle ilgili davranışsal bozuklara neden olabileceği düşünülen CRF<sup>7</sup> nin kronik olarak intraserebroventriküler infüzyonunun sıçanlarda anksiyete artışına neden olduğu bildirilmiştir (Buwalda ve ark. 1997). Stres etkisiyle aktive olan sentral noradrenerjik sistem, amigdaladan CRF sekresyonunu artırarak anksiyeteye neden olmaktadır (Yang ve ark. 1990, Weinstock 2001). Ayrıca hiperemosyonel durum ve özellikle anksiyete ile ilgili bölge olan amigdaladan prenatal stres etkisiyle de CRF sekresyonunun arttığı bildirilmiştir (Cratty ve ark. 1995).

Mello Ade ve ark. (2003) yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan stresin duyuşsallıkla ilgili nöromediatör sistemler üzerinde kompleks etkileri olduğunu, noradrenarjik, serotonerjik nörotransmisyon ve HPA ekseninde görülen değişimler sonucu akut anksiyete bozukluğu oluşabileceğini belirtmişlerdir.

Dişi sıçanlarla yapılan bir çalışmada, 60 farklı ses tonuyla 65 dakika süresince ses stresi uygulamasından bir gün sonra, yapılan zorunlu yüzme testinde uygulanan stresin depresojenik etki yaptığı bildirilmiştir (Bulduk ve Canbeyli 2004).

Prenatal stresin yol açtığı hormonal ve sinirsel değişimlerin yavrularda davranışsal baskılanmaya, anormal korku ve anksiyete davranışının ortaya çıkmasına neden olduğu ileri sürülmektedir (Ward ve ark. 2000; Griffin III ve ark. 2003). Prenatal strese maruz kalmış ratlarda amigdaladaki CRF sisteminde aktivite artışının strese karşı hassasiyeti ve korku duygusunu artırdığı belirtilmiştir (Cratty ve ark. 1995; Ward ve ark. 2000). Bu etkilere maruz kalan hayvanlar yabancı ortamlarda daha az araştırma, daha fazla donakalma ve anksiyete davranışları gösterirler (Weinstock 2001). Buna ek

olarak doğumdan sonra uygulanan akut stresin, prenatal stresin neden olduğu bu etkileri artırdığı gösterilmiştir (Ward ve ark. 2000). Fujioka ve ark. (2001) ise bu bulgulardan farklı olarak prenatal stresin kısa süreli ve orta şiddette uygulanması sonucu yavruların yabancı uyarımlara karşı daha zayıf emosyonel tepkiler verdiklerini belirtmişlerdir.

## **2.4. Öğrenme ve Davranış Testleri**

### **2.4.1. Morris Su Labirenti (Morris Water Maze)**

Morris su labirenti yirmibeş yıl önce sıçanlarda uzaysal öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için geliştirilen bir testtir (Morris 1981). Uzaysal öğrenme ve dolayısıyla Morris su labirenti performansı farklı beyin bölgeleri ve nörotransmitter sistemlerin oluşturduğu entegre nöral ağın birbirleriyle uyum içindeki aktivasyonuna bağlıdır. Özellikle hipokampus, uzaysal bilginin öğrenilmesi, depolanması ve hatırlanmasında oldukça önemlidir (D'Hooge ve De Deyn 2001). Hipokampal fonksiyonu test etmek için ise Morris su labirenti kullanılmaktadır (Gerlai 2001).

Labirent, uzaysal öğrenme ve hafızayla ilgili nörobiyoloji ve nörofarmakoloji çalışmalarında, ayrıca rodentlerin model olarak kullanıldığı nörobilişsel bozuklukların araştırılmasında kullanılmıştır. Bu çalışmalarda Morris su labirentinin farklı metodolojik varyasyonları uygulanmıştır (D'Hooge ve De Deyn 2001). Stres bilişsel fonksiyonları etkilediğinden (D'Hooge ve De Deyn 2001) test ayrıca stresle ilgili çalışmalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır (Vallee ve ark. 1999; Lemaire ve ark. 2000; Szuran ve ark. 2000; Sousa ve ark. 2000)

Testte belli bir seviyeye kadar suyla doldurulmuş bir havuz ve hayvanların sudan çıkmasını sağlayacak bir platform kullanılmaktadır (Morris 1981). Yapılan çalışmalarda değişik büyüklüklerde havuz ve platformlar kullanılmıştır (Brandeis ve ark. 1989). Ayrıca sıçanın yolunu bulabilmesi için havuzun bulunduğu odaya ve duvarlara çeşitli ipuçları yerleştirilmektedir (Morris 1981; D'Hooge ve De Deyn 2001).

Testteki temel bölümler öğrenme, araştırma, tekrarlanan öğrenme ve işaretli platform testleridir (Morris 1981; D'Hooge ve De Deyn 2001). Ayrıca Morris su labirentinde işler hafızayı ölçmek için de testler geliştirilmiştir. Yüzen platformların, karışık öğrenme/araştırma testleri protokollerinin uygulandığı farklı prosedürler de uygulanmıştır (D'Hooge ve De Deyn 2001).

Genel olarak öğrenme testinde platform, çeyreklerden birisinin ortasına suyun altında olacak ve hayvana görünmeyecek şekilde yerleştirilerek öğrenme süresince sabit bırakılır. Bu bölümün amacı farklı başlangıç noktalarından havuza bırakılan sıçanların odaya yerleştirilmiş ipuçlarını kullanarak platformun yerini öğrenmesidir (Morris 1981; Gallagher ve ark. 1993; D'Hooge ve De Deyn 2001). Hayvan suyun altındaki kaçış platformunu bulabilmek ve ona en kısa yolla ulaşabilmek için odaya yerleştirilmiş olan distal ipuçlarının yerlerini öğrenmeli, hafızasında tutabilmeli ve yönünü bulurken kullanabilmelidir (Morris 1984; Gallagher ve ark. 1993). Distal ipuçlarına göre platformun yerini öğrendiğinde havuza hangi noktadan bırakılırsa bırakılsın kolayca platforma doğru yüzer (Morris 1984). Öğrenme ölçüsü olarak platformu buluncaya kadar geçen süre ve sıçanın havuzda aldığı yol gittikçe kısalır (Gallagher ve ark. 1993).

Araştırma testinde platform havuzdan çıkartılır. Platformun yerini öğrenmiş olan sıçanların eskiden platformun bulunduğu çeyrekte daha fazla zaman geçirmeleri beklenir (Morris 1981; 1984). Araştırma testi hayvanların uzaysal hafızalarıyla ilgili bir göstergedir (Gerlai 2001). Öğrenme bölümünde platformun yerini mekansal ilişkileri kullanarak mı yoksa tesadüfen mi bulduklarını da gösterir (Brandeis ve ark. 1989)

Tekrarlanan öğrenme bölümünde platform, öğrenme testinde bulunduğu yerin karşı çeyreğine yerleştirilir (Morris 1984; Brandeis ve ark. 1989). Sıçanın daha önceden öğrenmiş olduğu odadaki ipuçlarını kullanarak platformun yeni yerini öğrenmesi gerekmektedir (Morris 1984).

İşaretli platform testi bölümünde ise platform, suyun üzerine sıçanın göreceği şekilde yerleştirilir. Testin bu bölümünde bir sorun olmaması hayvanın motivasyonel/emosyonel ya da sensorimotor bir bozukluğu olmadığını gösterir (Morris 1984; Hooge ve De Deyn 2001).

Testin öğrenme ve işaretli platform bölümleri için aynı motor hareketler (yüzme) ve isteklendirme söz konusudur. Fakat bu iki bölümden birincisinde hayvanın odadaki çeşitli distal ipuçlarına ilişkin olarak platformun yerini öğrenmesi gerekmektedir (Morris 1984).

Genellikle testte önce saklı platformun olduğu bölüm, sonra da görünür platform bölümü uygulanmaktadır. Eğer birinci bölümde bir bozukluk, ikincisinde ise normal performans olduğu saptanırsa bu durum hipokampal spesifik disfonksiyon için bir kanıt sayılabilir (Gerlai 2001). Çünkü uzaysal öğrenmenin hipokampusla ilgili olduğu

(D'Hooge ve De Deyn 2001) ve hipokampal lezyonlu sıçanların saklı platformun yerini öğrenemedikleri bildirilmiştir (Morris ve ark. 1982). Sadece testin ikinci bölümünde bir sorun varsa bu hayvanın motivasyonel ya da sensorimotor bir sorunu olduğunu ispatlar (Morris 1984). Böylece testte hipokampal fonksiyon (öğrenme bölümünde ölçülen), genel davranışsal performans yetenekleri gibi hipokampal olmayan fonksiyonlardan (işaretleli platform testinde ölçülen) ayırt edilebilir (Gerlai 2001).

#### **2.4.2. Korunmaya Yönelik Geri Çekilme Testi (Defensive Withdrawal Test)**

Hayvanlar yabancı bir ortama girdiklerinde ortamdaki kaynakları serbestçe araştırmadan önce olası tehlikelere karşı dikkatli bir şekilde davranırlar. Sıçanlar tanımadıkları ortamlarda önce korunmaya yönelik geri çekilme davranışı göstermeye sonrasında ise bu yabancı ortamı araştırmaya eğilimlidirler. Hayvanın geri çekilme davranışı mı yoksa araştırmacı davranış mı göstereceği ise ortamdaki tehlikeleri algılayan beyin sistemleri üzerindeki CRF aktivitesine bağlıdır (Takahashi ve ark. 1989).

Bu test büyük bir açık alan ve bu alana çıkışı olan küçük bir karanlık bölmeden oluşmakta ve anksiyete testi olarak kullanılmaktadır (Takahashi ve ark. 1989; Ward ve ark. 2000). Test araştırma ve anksiyete (geri çekilme) arasındaki dengeyi ölçer (Pijman ve van Ree 2002). Test sırasında araştırmacı davranışların azalması ve kapalı bölmede daha fazla zaman geçirme anksiyeteye işaret eder. Aynı zamanda davranışsal baskılanmayı da gösterir (Ward ve ark. 2000). Testin metodolojik açıdan farklı varyasyonları farmakoloji, psikofarmakoloji, sinirbilim alanlarındaki araştırmalarda ve stresle ilgili çalışmalarda kullanılmıştır (Takahashi ve ark. 1989; Bruijnzeel ve ark. 2001; Gutman ve ark. 2003; Bowman ve ark. 2004).

#### **2.5. Beyaz Ses (White Noise) Stresi ve Etkileri**

Beyaz ses, yüksek şiddette uygulandığında (90 ve 105 dB) belirgin bir şekilde kortikosteron sekresyonunu artırır. Ses stresine bağlı olarak kortikosteron salgılanmasının eşik değeri 90 dB olarak bildirilmiştir. Bu yoğunluklardaki ses stresinde hipotalamus paraventriküler nükleus, median rafe nükleus gibi stres yanıtının oluşumunda önemli olan beyin bölgelerinde c-fos indüksiyonu görülmüştür (Campeau ve Watson 1997; Helfferich ve Palkovits 2003). Ayrıca kısıtlama, zorunlu yüzme, hemoraji, zorunlu yürüme gibi diğer stres etkenleri de aynı bölgelerde c-fos proteini ekspresyonuna neden olur (Dayas ve ark. 2001b; Fujioka ve ark. 2003). Stres yanıtının

oluşumu için öncelikle akustik sinyalin algılanması ve iletimi gereklidir. Bu da strese maruz kalan hayvanların beynindeki duysal yapılardaki c-fos indüksiyonuyla ispatlanmıştır. Stres yanıtının oluşmasındaki en önemli bileşen, hipotalamus paraventriküler nükleus hücrelerindeki c-fos indüksiyon ile direkt ilişkili olan nöroendokrin (kortikosteron) tepkidir. Yüksek yoğunluktaki ses stresinde (105 dB) amigdalanın lateral nükleusunda belirgin c-fos induksiyonu oluşmuş ve bu yoğunluktaki ses stresine maruz kalan hayvanlarda davranışsal aktivite azalmıştır (Campeau ve Watson 1997). Dayas ve ark. (2001b) 100 dB şiddetindeki beyaz ses stresinin amigdala medial nükleusunda aktiviteye neden olduğunu belirtmişlerdir. 105 dB yoğunluğundaki beyaz ses uygulaması sonucu hipotalamus PVN uyaran medullar kateşolaminerjik hücrelerde de c-fos ekspresyonu arttırdığı bulunmuştur (Helfferich ve Palkovits 2003).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

Araştırma, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi' nde Kasım 2005- Mart 2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Hayvan materyali olarak İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü' nden sağlanan 60 adet dişi (ortalama ağırlık: 205±3 g), 12 adet erkek (ortalama ağırlık: 305±9 g) erişkin Sprague- Dawley sıçan ve bu ebeveynlerden elde edilen 90 adet erkek sıçan kullanıldı.

Sıçanlar deneysel süreç boyunca İ.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan deney hayvanları odasında barındırıldı.

Deney hayvanları odasına yerleştirilen zamanlayıcı ile 12 saat aydınlık/12 saat karanlık periyodu (aydınlık başlangıcı 7.00) uygulandı. Deney boyunca odanın ısı ve nem değeri (ortalama ısı: 21 ±1 °C, ortalama nem: % 60) kaydedildi.

Sıçanlar 460 x 320 x 145 mm ebatlarında üstleri tel ızgaralı, altlık olarak yonga talaş kullanılan plastik kafeslerde bakıldı. Beslemede kullanılan ticari pelet sıçan yemleri ızgara üzerine konularak, su ise 330 ml' lik çelik bilyeli ticari kemirgen sulukları (IMAC- Biber) kullanılarak *ad libitum* olarak verildi.

Hayvan materyali dışındaki gereçler, ilgili yöntemlerin başlığı altında verilmektedir.

#### 3.2. Yöntem

Erişkin Sprague- Dawley sıçanlar yeni ortamlarına adapte olabilmeleri için bir hafta süresince kafeslerinde barındırıldılar. Daha sonra dişi sıçanlar östrus senkronizasyonu sağlamak için onarlı gruplar halinde biraraya getirilerek, 10 gün süresince birlikte tutuldular. Bu sürenin sonunda her 5 dişiye 1 erkek sıçan katıldı. Ertesi günden itibaren 5–6 gün süresince dişilere vaginal smear yapılarak sperm arandı. Smear örneğinde sperm görülen hayvanlar gebe kabul edilerek bireysel kafeslere alındılar. Spermin görüldüğü gün gebeliğin 0. günü (G-0) olarak kabul edildi. Gebe dişiler prenatal stres (PS) ve kontrol (K) gruplarını oluşturacak şekilde rastgele ikiye ayrıldılar. PS grubundaki dişilere gebeliğin son 1/3'lik döneminde ses stresi uygulanırken, K grubundaki dişilere herhangi bir uygulama yapılmadı. Doğumdan

sonraki 24 saat içerisinde her batındaki yavru sayısı 5 ile 10 arasında olanlar çalışmaya dahil edildiler.

Yavrular süttten kesildikten sonra sadece erkek sıçanlar seçilerek, her kafeste 3-4 adet olacak şekilde ve uygulanacak olan her bir teste aynı batından ikiden fazla birey düşmeyecek şekilde kafeslere dağıtıldılar. PS grubundan elde edilen kırk adet yavru sıçan kendi arasında kronik stres uygulanan (PS+KS) ve stres uygulanmayan (PS+0) olmak üzere ikiye ayrılırken, K grubundan elde edilen yavrulardan yirmi tanesi kontrol grubunu (K+0), geri kalan otuz tanesi ise stres+ kortikosteron grubunu (S+Kort) oluşturdu. PS+ KS ve S+Kort grubundakilere ses stresi uygulanırken, PS+0 ve kontrol grubundan elde edilen yavrulara (K+0) her hangi bir uygulama yapılmadı.

Her test için PS+KS, PS+0 ve K+0 gruplarından onar erkek rastgele seçilerek hayvanlar 70 günlük olduklarında Morris su labirenti ve korunmaya yönelik geri çekilme testi yapıldı. Ancak testler sırasında bazı gruplardan 1-2 hayvanın genel durumları bozulduğu için değerlendirme dışı bırakıldılar. Testlere başlamadan otuz dakika önce hayvanlar test odasına alınarak ortama alışmaları sağlandı. Tüm testler gün içinde 10.00–17.00 saatleri arasında gerçekleştirildi. Araştırmada uygulanan çalışma takvimi Tablo 1’ de sunulmaktadır.

**Tablo 3.1- Araştırmada uygulanan çalışma takvimi.**

Hayvanlar	Uygulama	Süre
60 dişi, 12 erkek sıçan	Yeni ortama adaptasyon	1 hafta
Dişiler	Östrus senkronizasyonu	10 gün
Dişiler ve erkekler (5 dişiye 1 erkek)	Çiftleşme ve vaginal smear	5-6 gün
Gebe dişiler	PS ve K gruplarının oluşturulması	
PS grubu dişiler	Ses stresi	Gebeliğin 14-21. günleri
Batınlarındaki yavru sayısı 5-10 arasında olanlar	Doğum ve süt verme	21 gün
Sadece erkek yavru	Sütten kesme ve grupların oluşturulması	
PS+KS (n=20) ve S+Kort(n=30) grupları	Kronik ses stresi	Postnatal 30-51. günler
S+Kort Grubu	Kortikosteron analizleri için kan alınması	Stresten önce, sonra 1. 7. 14. ve 21. günler
PS+0 (n=20) ve K+0 (n=20) grupları	Herhangi bir uygulama yapılmadı	
PS+KS (n=10), PS+0 (n=10) ve K+0 (n=10) grupları	Morris su labirenti testi	Postnatal 70-82. günler
PS+KS (n=10), PS+0 (n=10) ve K+0 (n=10) grupları	Kortikosteron analizleri için kan alınması	Test bitimi
PS+KS (n=10), PS+0 (n=10) ve K+0 (n=10) grupları	Korunmaya yönelik geri çekilme testi	Postnatal 83-84. günler
PS+KS (n=10), PS+0 (n=10) ve K+0 (n=10) grupları	Kortikosteron analizleri için kan alınması	Test bitimi

### 3.2.1. Stres Uygulaması

#### 3.2.1.1 Kullanılan Araç ve Malzemeler

- Beyaz ses jeneratörü (wn210 noise generator, LabTech®)
- Ses seviyesi ölçüm cihazı (CEM DT-8820)

#### 3.2.1.2 Yöntem

Stres kaynağı olarak, plazma kortikosteron seviyesinde yükselmeye yol açarak güçlü bir stres etkeni olduğu daha önceden ispatlanmış olan beyaz ses (white noise) kullanıldı (Campeau ve Watson 1997). PS grubundaki dişilere gebeliğin 14- 21. günleri arasında, PS+ KS ve S+Kort grubundaki yavrulara ise doğumdan sonraki 30-51. günler arasında ve günün farklı saatlerinde olmak üzere kırkbeş dakika boyunca 100 dB şiddetinde beyaz ses stresi uygulandı.

Stres odasında kafesler beyaz gürültünün hayvanlara eşit şiddette dağılımına olanak sağlayacak şekilde yerleştirildiler. Her gün stres uygulaması sırasında odanın farklı yerlerindeki kafeslerden ses şiddeti ölçümü yapıldı.

### 3.2.2. Morris Su Labirenti

#### 3.2.2.1. Kullanılan Araç ve Malzemeler

- Siyah fleksiglastan yapılmış, duvarlarının yüksekliği 60 cm olan 132 cm çapında havuz
- Sekiz cm çapında siyah platform
- Görsel ipuçları (farklı büyüklük ve geometrik şekillerde posterler, elbise askısı, pencere, masa... vb.)
- Kamera
- Bilgisayar izleme programı

#### 3.2.2.2. Yöntem

Testte kullanılacak olan havuz test odasının duvarlarına belli bir uzaklıkta olacak şekilde yerleştirildi. Ayrıca sıçanın havuzda yüzerken yolunu bulabilmesi için

test odasının duvarlarına farklı büyüklük ve geometrik şekillerde posterler, havuzun etrafına da elbise askısı, masa... vb. değişik ipuçları konuldu.

Havuz, sıcaklığı  $23 \pm 1$  °C olan suyla 45 cm yüksekliğe kadar dolduruldu. Deney başlangıcından önceki gün hayvanlar alışmaları için havuzda birer dakika serbest yüzdürüldüler. Sıçanlar yüzleri havuzun duvarına bakacak ve önce kuyrukları suya girecek şekilde havuza bırakıldılar. Deneyler başladığında bilgisayar izleme sisteminde havuz, varsayımsal olarak birbirini kesen iki doğruyla dört çeyreğe ayrıldı ve havuz üzerinde hayvanların suya bırakılacakları başlangıç noktaları kuzey, güney, batı ve doğu (K, G, B, D) şeklinde işaretlendi. Bu işaretler isimlerini aldıkları yönleri göstermiyorlardı, sadece hayvanların teste başlayacakları yeri temsil ediyorlardı.

Morris su labirenti testi beş bölümden oluşuyordu:

1. Konum öğrenme (place-learning)
2. Birinci araştırma testi (probe test)
3. Tekrarlanan öğrenme testi (repeated acquisition test)
4. İkinci araştırma testi (probe test)
5. İşaretli platform testi (cued test)

Testin ilk bölümü olan konum- öğrenme kısmında platform suyun 1–1,5 cm altında görünmeyecek şekilde, çeyreklerden birinin ortasına (kuzey-batı) merkezden ve çevre duvarlardan eşit uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilerek test boyunca bu pozisyonda sabit bırakıldı. Testte 5 gün süreyle hayvanlara günde dörder deneme yaptırıldı. Her denemede sıçanlar farklı bir başlangıç noktasından suya bırakıldılar. Testin yapıldığı gün her sıçan için güney, kuzey, doğu ya da batı (G, K, D, B) olmak üzere rastgele bir başlangıç noktası seçildi ve bu başlangıç noktalarının sıralaması testin her günü değiştirildi. Her bir sıçan başlangıç noktasından havuza bırakıldıktan sonra maksimum 60 sn yüzmesine izin verildi. Bu süre içinde sıçan platformu bulabildiyse 15 sn platformda bırakılarak etrafı incelemesine izin verildi, bulamadıysa platforma yönlendirilerek yine 15 sn platformda kalması sağlandı. Bir sonraki denemeye geçmeden önce hayvan kafesine alınarak 30 sn denemeye ara verildi. Hayvanın o günkü 4 denemesi de bittikten sonra kurutularak kafesine alındı.

Öğrenme testinden bir gün sonra platform havuzdan çıkartılarak birinci araştırma testi yapıldı. Tüm hayvanlar bir önceki bölümde platformun bulunduğu çeyreğe en uzak başlangıç noktasından (G) havuza bırakılarak 60 sn boyunca yüzdürüldüler.

Araştırma testinden sonraki günden itibaren üç gün süresince tekrarlanan öğrenme testi gerçekleştirildi. Platform öğrenme testinde bulunduğu yerin karşı çeyreğine (güney-doğu) yerleştirildi. Bunun dışında yapılan tüm işlemler öğrenme testindekiyle tamamen aynıydı.

Tekrarlanan öğrenme testinden bir sonraki gün ikinci araştırma testi yapıldı. Bu bölümde de yine platform havuzdan çıkartıldı. Hayvanlar K başlangıç noktasından havuza bırakılarak 60 sn süresince yüzdürüldüler.

En son gün ise Morris su labirenti testinin son bölümü olan işaretli platform testi yapıldı. Bu bölümde platformun üzerine hayvanların görebileceği şekilde açık renge boyanmış ek bir parça ve bunun üzerine de parlak renkli bir bayrak yerleştirildi. Görünür platform suyun 1 cm üzerinde olacak şekilde güney- batı çeyreğinin ortasına yerleştirildi. Her hayvan için dört deneme yapıldı ve her denemede hayvanların havuza bırakıldıkları başlangıç noktaları değiştirildi.

### **3.2.2.3. İncelenen Parametreler**

Hayvanların performanslarını değerlendirmek için gerekli olan parametreler bilgisayar izleme programı yardımıyla ölçüldü.

Konum öğrenme ve tekrarlanan konum öğrenme testlerinde ölçülen parametreler:

1. Platformu buluncaya kadar geçen süre
2. Toplam uzaklık
3. Havuzda platformun bulunduğu çeyrekte geçirilen zaman oranı
4. Havuzun diğer çeyreklerinde geçirilen ortalama zaman oranı

Son ölçülen iki parametre hayvanların havuzda platformu ararken yaptıkları bölge tercihinin göstergesidir. Diğer çeyreklerde geçirilen ortalama zaman oranı hesaplanırken platform çeyreği dışındaki diğer çeyreklerde geçirilen yüzde zaman oranları toplanıp ortalamaları alınmıştır.

Araştırma testlerinde ölçülen parametreler:

1. Platformun eskiden (bir önceki testte) bulunduğu çeyrekte geçirilen zaman oranı

İşaretli platform testinde ölçülen parametreler:

1. Platformu buluncaya kadar geçen süre
2. Toplam uzaklık

Toplam uzaklık parametresi ölçülürken her 0,1 sn' de hayvanın bulunduğu noktanın platforma olan uzaklığı ölçüldü. Bu değerlerin bir saniyelik ortalamaları alındı ve bulunan tüm bu uzaklık değerleri toplandığında “toplam uzaklık” parametresi elde edildi (Gallagher ve ark. 1993; Gerlai 2001).

### **3.2.3. Korunmaya Yönelik Geri Çekilme Testi**

#### **3.2.3.1. Kullanılan Araç ve Malzemeler**

- Ölçüleri 60 cm X 60 cm X 35 cm olan duvarları şeffaf, tabanı siyah fleksiglastan yapılmış üzeri açık bir kutu (açık alan)
- Bu açık alana çıkışı olan, 15 cm X 20 cm X 15 cm ölçülerinde siyah fleksiglastan yapılmış kapalı bir yan bölme
- Kamera

#### **3.2.3.2. Yöntem**

Açık alanda 100 lüks değerinde direkt aydınlatma yapılırken, yan bölme sadece açık alandan yansıyan ışığı alıyordu (< 1 lüks).

Testten önceki gün kapalı alana geçiş engellenerek her hayvan açık alanda 15 dakika tutuldu ve böylece test ortamına alışmaları sağlandı.

Test günü hayvanlar önce üst kapak kısmından karanlık yan bölmeye yerleştirildi. Sonra yan bölmenin açık alana girişi açılarak dışarı çıkmalarına izin verildi. Bütün hayvanlar 10 dakika süresince teste tabi tutuldular. Kokuyla ilgili işaretleri önlemek için her hayvandan sonra ortam % 1'lik glasiyal asetik asitle temizlendi (Ward ve ark. 2000).

Test süresince yapılan video kayıtları daha sonra izlenerek aşağıdaki parametreler belirlendi.

1. Hayvanın açık alana ilk çıkıştan önce yan bölmede ne kadar zaman geçirdiği (latency)
2. Test süresince hayvanın karanlık bölmeden açık alana, dört ayağı da dışarıda olacak şekilde kaç kez çıktığı (çıkışlar)
3. Açık alanda geçirdiği toplam zaman
4. Açık alanda aldığı mesafe (cm)
5. Açık alanda arka ekstremiteleri üzerinde yükselme sayısı (ön iki ayak zeminden ayrılmış)

Son iki parametre motor aktivite göstergesi olarak ölçüldü.

### **3.2.4. Kortikosteron Analizleri**

#### **3.2.4.1. Kullanılan Araç ve Malzemeler**

- Üç parçalı, tek kullanımlık plastik enjektör (2 ml)
- Ependorf tüp (500 µl)
- Ayarlanabilir otomatik mikropipet (Biohit, 100-1000 µl) ve uçları
- Kuru deney tüpleri
- 12 x 75 mm ölçülerinde cam tüpler
- Derin dondurucu (Arçelik, -20 °C)
- Santrifüj (Heraeus, Labofuge 400)
- Vorteks mikser (Yellolab)
- Gamma Counter (Isocomp-I, 12 x 75 mm' lik standart tüplere uygun, I<sup>125</sup> için ayarlanabilir).

#### **3.2.4.2. Kan Örneklerinin Alınması**

Stres-kortikosteron grubundaki hayvanlardan bazal kortikosteron seviyesini belirlemek için stres uygulamasından önce kan alındı. Stres etkisiyle değişen hormon düzeylerini belirlemek için de stresin 1. 7. 14. ve 21. günlerinde stres uygulamasından hemen sonra kan alındı. Davranış testlerinden çıkan hayvanların kan örnekleri ise testlerin hemen bitiminde elde edildi.

Kan alımı için hayvanlar kas içi yolla xylazine (0,5 mg/100 g)/ketamine (4 mg/100 g) anestezisine alındılar. Anestezi altındaki hayvanlar plastik tablalar üzerine sırt üstü yatırılıp kollarından bantlanmak suretiyle sabitlendiler. Kardiyak ponksiyon için enjektörle mediandan sfenoid kırıkdağın altından girilerek kanül hayvanın sol omzuna doğru yönlendirildi. Böylece transkardial yolla her hayvandan 0,5 ml kan alındı. Kanlar 3500 rpm' de 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumları çıkarıldı. Elde edilen serumlar iki örnek halinde ependorf tüplere aktarılarak ölçüm zamanına kadar – 20 °C' de muhafaza edildiler.

### 3.2.4.3. Kortikosteron Analiz Kiti

Kortikosteron miktarı sıçanlar için spesifik ticari kortikosteron kitleri (MP Biomedicals) kullanılarak Radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle tespit edildi.

- a) **Steroid Sulandırıcı:** Hormon seviyesi belirlenecek serumları 1/200 oranında sulandırmak için kullanılan solüsyon.
- b) **Anti-Kortikosteron:** Spesifik anti-kortikosteron antikorları içeren solüsyon.
- c) **Kortikosteron Kalibratörleri:** Kalibrasyon eğrisinin çizilmesi amacıyla kullanılan her biri aşağıda bildirilen miktarlarda kortikosteron içeren solüsyonlar.

Kalibratör	Kortikosteron(ng/ml)
1	25
2	50
3	100
4	250
5	500
6	1000

- d) **Çöktürücü Solüsyon:** Antijene bağlanmış antikorları çöktürmek için kullanılan solüsyon.

e) **Kortikosteron <sup>125</sup>I Türevi:** I<sup>125</sup> ile işaretlenmiş kortikosteron hormonu içeren sıvı reaktif.

f) **Kortikosteron Kontrol Solüsyonları:** Yüksek ve düşük konsantrasyonlarda kortikosteron içerirler.

#### 3.2.4.4. Serum Kortikosteron Düzeyinin Belirlenmesi

Radioimmunoassay yöntemi ile serumlardaki kortikosteron düzeylerinin belirlenmesinde aşağıdaki işlemler yapıldı:

1. Çalışmaya başlamadan önce ölçümü yapılacak tüm serum örnekleri derin dondurucudan, kullanılacak solüsyonlar ise buzdolabından çıkartılarak oda ısısına gelmeleri sağlandı.
2. Spesifik olmayan bağlanma (Non-spesifik binding, NSB) ve sıfır ölçümleri için, kontrol, kalibratör solüsyonları ve analizi yapılacak serum örnekleri için, 12 X 75 ml' lik cam tüpler numarandırılarak tüp sporlarına yerleştirildi.
3. Örnekler ve solüsyonlar vorteks mikserde homojenize edildi.
4. Steroid sulandırıcı solüsyon, kalibratör solüsyonu, kontrol solüsyonları ve sulandırılmış serum örneklerinden ilgili tüplere gerekli miktarlarda konuldu.
5. Tüm tüplere 0,2 ml I<sup>125</sup> işaretli kortikosteron ilave edildi.
6. NSB hariç tüm tüplere 0,2 ml anti-kortikosteron konuldu.
7. Tüm tüpler vorteks mikserde homojenize edildikten sonra oda ısısında iki saat inkübasyona bırakıldı.
8. İnkübasyondan sonra tüm tüplere 0,5 ml çöktürücü solüsyon pipetlendi.
9. Tüpler tekrar vorteksten geçirildikten sonra 2500 rpm' de 15 dakika santrifüj edildi.
10. Santrifüjden sonra tüplerin içeriği boşaltılıp kurutma kağıdı üzerinde ters çevrilerek iyice süzölmeleri sağlandı.
11. Tüpler Gamma Counter' da 60 saniye süre ile okundu ve değerler ng/ml olarak kaydedildi.

### **3.2.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi yapılırken Morris su labirentinin konum öğrenme ve tekrarlayan öğrenme bölümlerinde her hayvanın günlük dört denemesinin ortalaması alınarak değerlendirmeye tabi tutuldu.

Bu testin öğrenme, tekrarlayan öğrenme bölümlerinde tekrarlayan ölçümler için iki yönlü varyans analizi (two way ANOVA for repeated measures) kullanıldı. Morris su labirentinin araştırma testlerinde, işaretli platform bölümünde, korunmaya yönelik geri çekilme testinde ve kortikosteron seviyeleriyle ilgili bulguların karşılaştırılmasında ise tek yönlü ANOVA kullanıldı. Hangi gruplar arasındaki farklılığın önemli olduğu Duncan testiyle belirlendi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.2.6. Etik Kurul Onayı**

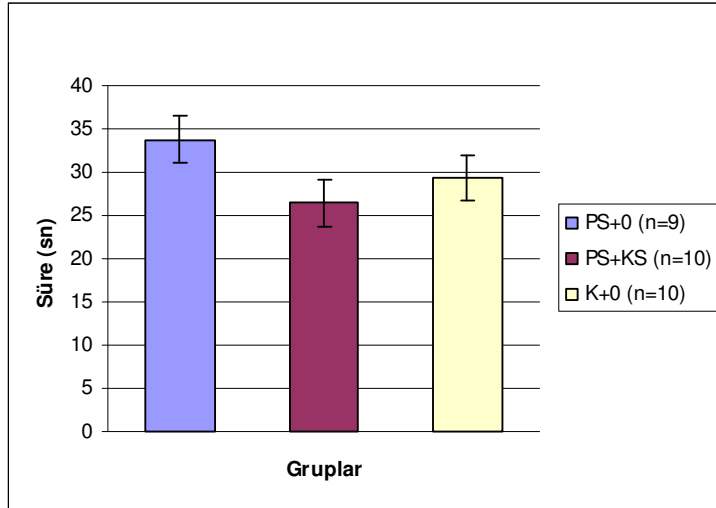
Çalışmanın etik kurul ilkelerine uygun olduğu, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulun' ca 05.05.06 tarih ve 2005/115 numaralı yazı ile onaylanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Morris Su Labirenti

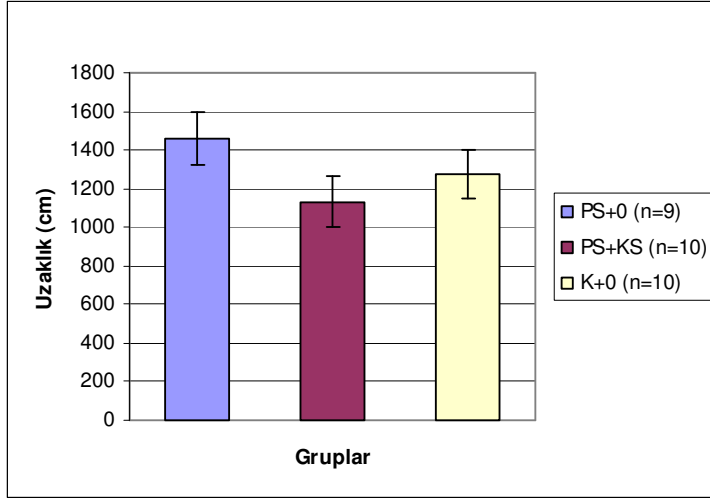
#### 4.1.1. Konum Öğrenme

Testin bu bölümünde hayvanların platformu buluncaya kadar geçen süre ve toplam uzaklık parametrelerinde gruplar arası ve günler arası karşılaştırma, tekrarlı ölçümler için iki yönlü varyans analizi yöntemiyle yapıldı. Bu iki parametre, platform konumunun öğrenilmesi ile ilgili göstergeler olup gruplar arasında istatistiksel önemde bir fark saptanmadı (Şekil 4.1 ve 4.2). Grupların bölge tercihleri incelendiğinde, her bir grubun platform çeyreğinde geçirdiği zaman oranı, diğer çeyreklerde geçirilen zaman oranı ortalamasından yüksek bulundu ( $P<0,05$ ) (Şekil 4.3). Zamanın etkisi karşılaştırıldığında platformu buluncaya kadar geçen süre ve toplam uzaklığın birinci günden başlayarak azaldığı ve beşinci günde en düşük seviyeye ulaştığı görüldü. Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı ve diğer çeyreklerde geçirilen ortalama zaman oranı parametrelerinde de birinci günle beşinci gün arasındaki farklılık önemli bulundu ( $P<0,05$ ) (Tablo 4.1).



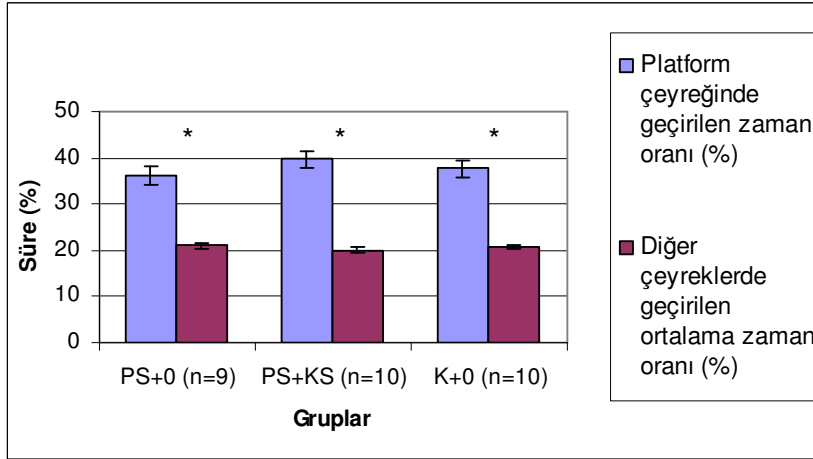
**Şekil 4.1- Platformu buluncaya kadar geçen süre**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.



**Şekil 4.2- Toplam uzaklık**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.



**Şekil 4.3- Bölge tercihi**

\* Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı ile diğer çeyreklerde geçirilen zaman oranı arasındaki farklılıklar istatistiksel düzeyde önemlidir ( $P<0,05$ ).

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.

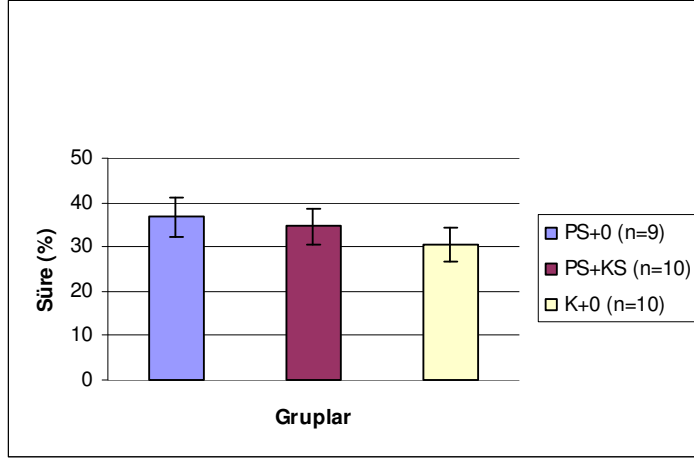
**Tablo 4.1- Konum öğrenme testinde incelenen parametrelerin günler açısından karşılaştırılması.**

Parametreler	Zaman				
	1.gün (n=29)	2.gün (n=29)	3.gün (n=29)	4.gün (n=29)	5.gün (n=29)
	X ± Sx	X ± Sx	X ± Sx	X ± Sx	X ± Sx
Platformu buluncaya kadar geçen süre (sn)	46,13 ± 2,01 <sup>a</sup>	36,25 ± 2,61 <sup>b</sup>	25,32 ± 2,14 <sup>c</sup>	23,12 ± 2,60 <sup>cd</sup>	18,56 ± 2,28 <sup>d</sup>
Toplam uzaklık (cm)	2041,96 ± 104,16 <sup>a</sup>	1616,41 ± 119,43 <sup>b</sup>	1029,17 ± 98,00 <sup>c</sup>	1013,62 ± 121,77 <sup>cd</sup>	743,97 ± 97,67 <sup>d</sup>
Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı (%)	30,87 ± 1,65 <sup>d</sup>	34,62 ± 1,71 <sup>dc</sup>	40,27 ± 2,38 <sup>ab</sup>	37,49 ± 1,83 <sup>cb</sup>	45,93 ± 1,93 <sup>a</sup>
Diğer çeyreklerde geçirilen ortalama zaman oranı (%)	22,99 ± 0,55 <sup>a</sup>	21,74 ± 0,57 <sup>ab</sup>	19,86 ± 0,79 <sup>cd</sup>	20,79 ± 0,61 <sup>bc</sup>	17,67 ± 0,56 <sup>c</sup>

a, b, c, d, e: Aynı satırda farklı harf taşıyan günler arasındaki farklılıklar önemlidir (P < 0,05).

#### 4.1.2. Birinci Araştırma Testi

Konum öğrenme testinden sonra yapılan araştırma testinde platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmadı (Şekil 4.4).

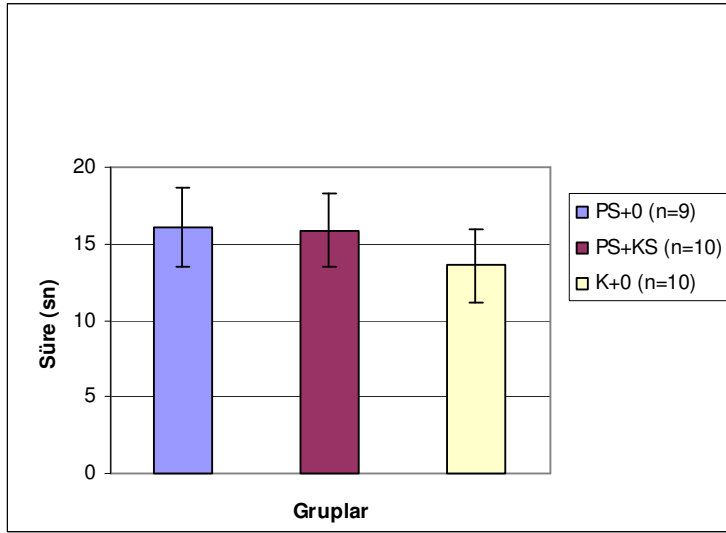


**Şekil 4.4- Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.

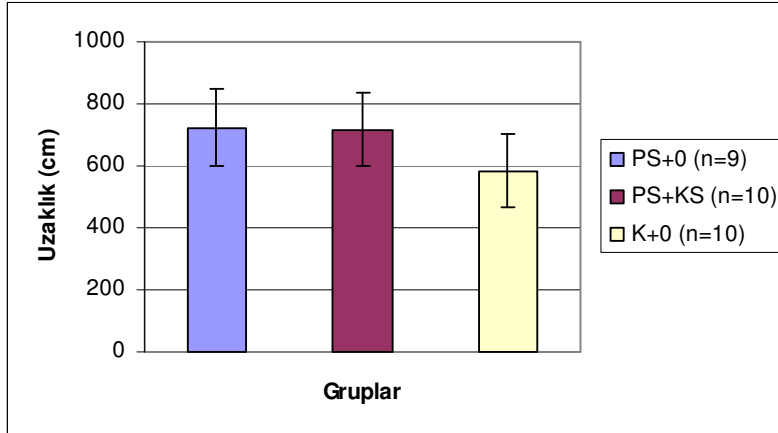
#### 4.1.3. Tekrarlanan Öğrenme Testi

Bu testte de platformu buluncaya kadar geçen süre (Şekil 4.5), toplam uzaklık (Şekil 4.6), platformun bulunduğu çeyrekte geçirilen zaman oranı ve diğer çeyreklerdeki ortalama zaman oranı (Şekil 4.7) parametreleri açısından gruplar arasında önemli bir fark bulunmadı. Bununla birlikte tüm grupların platform çeyreğinde geçirdikleri zaman oranı diğer çeyreklerdeki ortalama zaman oranından daha fazlaydı ( $P<0,05$ ) (Şekil 4.7)). Zamanın etkisi karşılaştırıldığında platformu buluncaya kadar geçen süre, toplam uzaklık ve diğer çeyreklerde geçirilen ortalama zaman oranının belirgin bir şekilde kısaldığı, platform çeyreğinde geçirilen zaman oranının ise arttığı saptandı ( $P<0,05$ ) (Tablo 4.2).



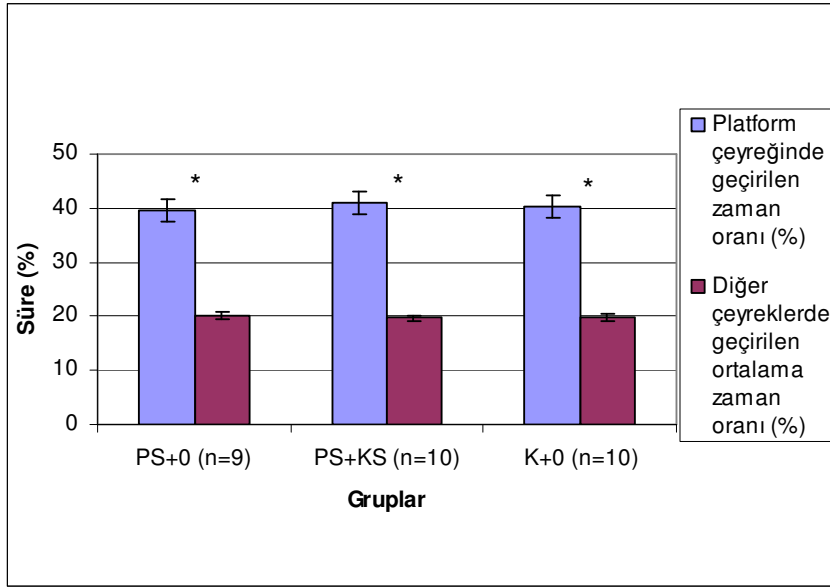
**Şekil 4.5- Platformu buluncaya kadar geçen süre**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.



**Şekil 4.6- Toplam uzaklık**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.



**Şekil 4.7- Bölge tercihi**

\* Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı ile diğer çeyreklerde geçirilen zaman oranı arasındaki farklılıklar istatistiksel düzeyde önemlidir ( $P<0,05$ ).

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.

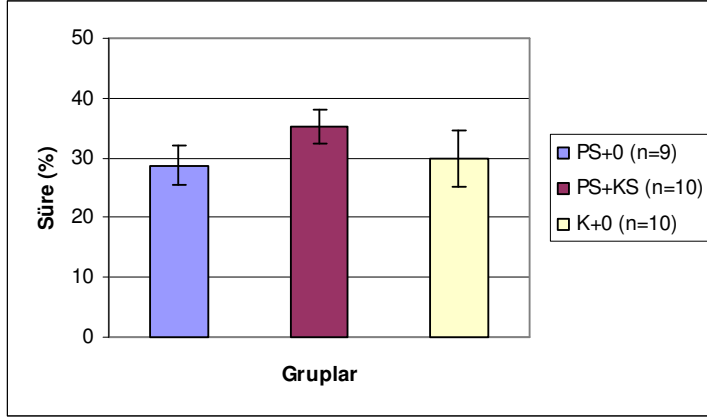
**Tablo 4.2-Tekrarlanan öğrenme testinde incelenen parametrelerin günler açısından karşılaştırılması.**

Parametreler	Zaman		
	1.gün (n=29)	2.gün (n=29)	3.gün (n=29)
	X ± Sx	X ± Sx	X ± Sx
Platformu buluncaya kadar geçen süre (sn)	21,15 ± 2,63 <sup>a</sup>	13,43 ± 1,56 <sup>b</sup>	10,96 ± 1,16 <sup>b</sup>
Toplam uzaklık (cm)	963,44 ± 121,89 <sup>a</sup>	578,08 ± 70,15 <sup>b</sup>	480,24 ± 71,83 <sup>b</sup>
Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı (%)	36,73 ± 1,77 <sup>b</sup>	38,18 ± 1,53 <sup>b</sup>	45,94 ± 1,87 <sup>a</sup>
Diğer çeyreklerde geçirilen ortalama zaman oranı (%)	21,05 ± 0,59 <sup>a</sup>	20,56 ± 0,510 <sup>a</sup>	17,98 ± 0,62 <sup>b</sup>

a, b: Aynı satırda farklı harf taşıyan günler arasındaki farklılıklar önemlidir (P<0,05).

#### 4.1.4. İkinci Araştırma Testi

Tekrarlanan öğrenme testinden sonraki araştırma testinde platformun önceden bulunduğu çeyrekte geçirilen zaman oranı bakımından gruplar arasında önemli bir fark tespit edilmedi (Şekil 4.8).

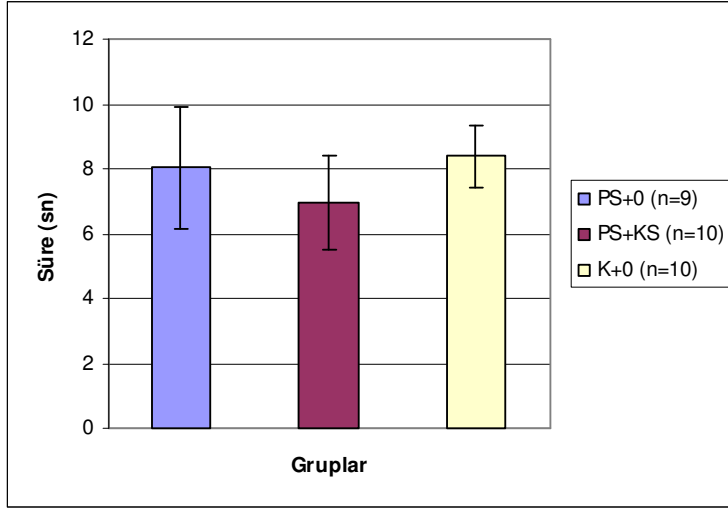


**Şekil 4.8- Platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.

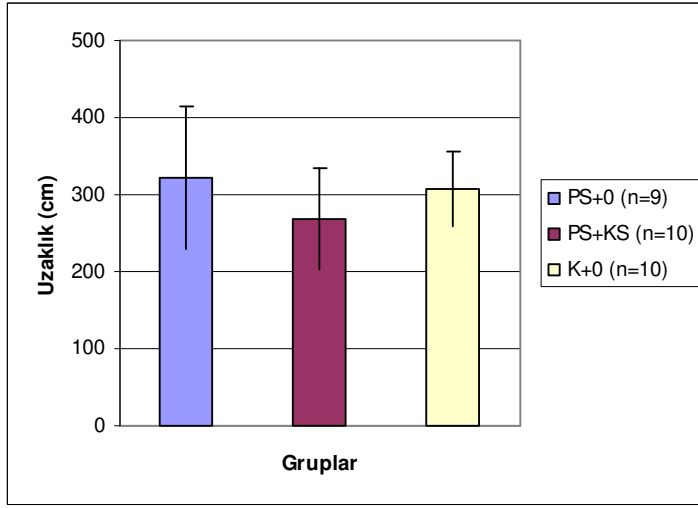
#### 4.1.5. İşaretli Platform Testi

Gruplardaki tüm hayvanlar çok kolay bir şekilde görünür platformu buldular. Hayvanların normal performanslarının bir göstergesi olarak ölçülen parametreler (platformu buluncaya kadar geçen süre, toplam uzaklık) açısından gruplar arasında önemli bir farklılık yoktu (Şekil 4.9 ve 4.10).



**Şekil 4.9- Platformu buluncaya kadar geçen süre**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.



**Şekil 4.10-Toplam uzaklık**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.

## 4.2. Korunmaya Yönelik Geri Çekilme Testi

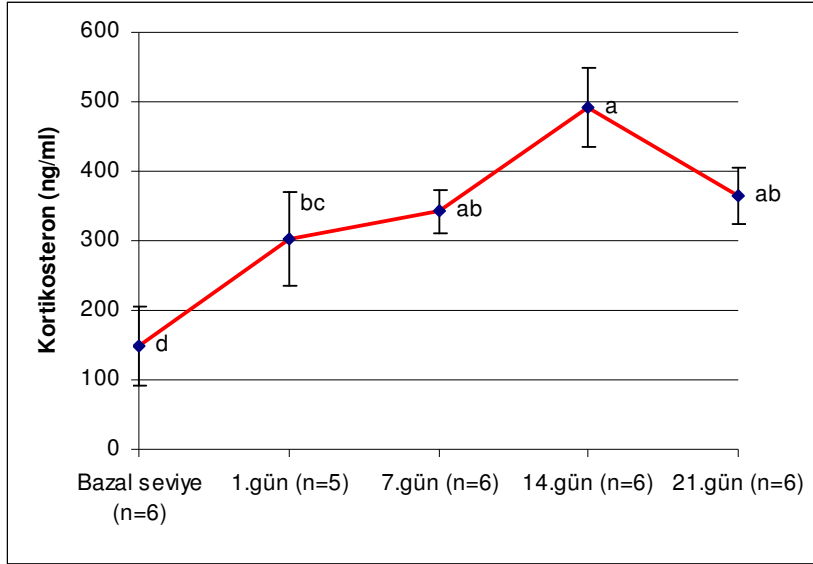
Gruplara yapılan uygulamanın bu testte incelenen parametreler (ilk çıkıştan önce yan bölmede geçirilen zaman, açık alana çıkış sayısı, açık alanda geçirilen toplam zaman, açık alanda alınan mesafe, arka ekstremiteler üzerinde yükselme sayısı) üzerinde istatistiksel önemde bir etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3- Korunmaya yönelik geri çekilme testinde incelenen parametrelerin gruplar açısından karşılaştırılması.**

Parametreler	Gruplar		
	PS+0 (n=9)	PS+KS (n=9)	K+0 (n=10)
	X ± Sx	X ± Sx	X ± Sx
İlk çıkıştan önce yan bölmede geçirilen zaman (sn)	137,00 ± 66,90	96,67 ± 63,80	90,90 ± 58,69
Açık alana çıkış sayısı	3,67 ± 0,73	3,33 ± 1,21	4,30 ± 0,82
Açık alanda geçirilen toplam zaman (sn)	66,67 ± 16,87	95,72 ± 55,32	101,74 ± 25,25
Açık alanda alınan mesafe (cm)	319,78 ± 72,37	350,44 ± 141,62	415,10 ± 86,81
Arka ekstremiteler üzerinde yükselme sayısı	6,11 ± 1,63	9,11 ± 4,99	9,60 ± 2,85

### 4.3. Kortikosteron Analizleri

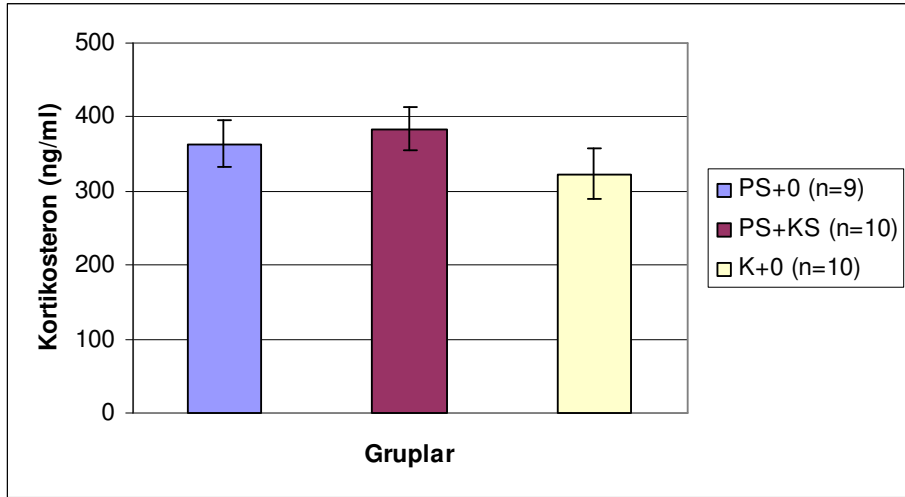
S+Kort grubundaki incelemelerde stres uygulanmamış hayvanlarda belirlenen bazal seviye ile stresin 1. 7. 14. ve 21. günü yapılan ölçümlerde belirlenen hormon seviyeleri arasında önemli bir farklılık olduğu görüldü. Ayrıca stresin 14. günündeki hormon düzeyleri 1. güne göre önemli oranda yüksek bulundu ( $P < 0,05$ ) (Şekil 4.11). Morris su labirenti ve korunmaya yönelik geri çekilme testinden sonra yapılan ölçümlerde ise gruplar arasında önemli bir farklılık yoktu (Şekil 4.12 ve 4.13).



**Şekil 4.11- S+Kort grubunun kan kortikosteron düzeyleri**

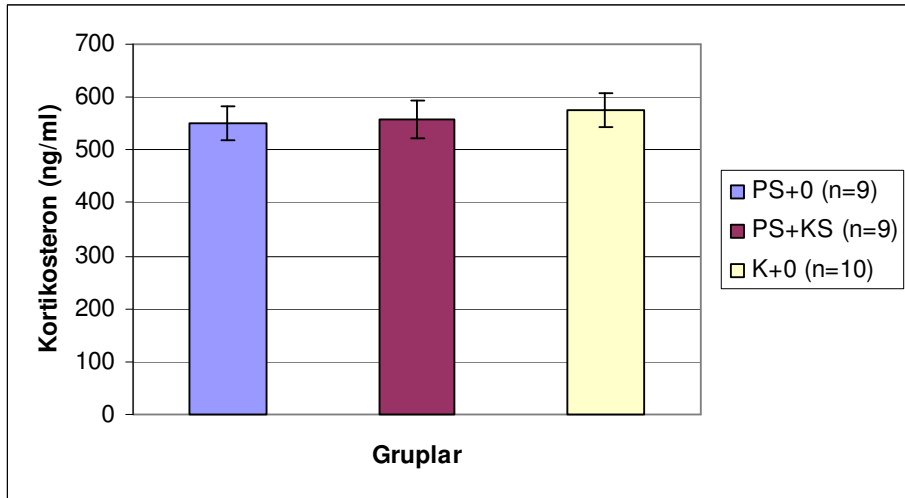
a, b, c, d: Farklı harf taşıyan günler arasındaki farklılıklar önemlidir ( $P < 0,05$ ).

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.



**Şekil 4.12- Morris su labirenti sonrasında serum kortikosteron seviyeleri**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.



**Şekil 4.13- Korunmaya yönelik geri çekilme testi sonrasında serum kortikosteron seviyeleri**

Ortalama değerlere ait standart hatalar hata çubukları şeklinde gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Hayvanlarda prenatal stresin ve yaşamın çeşitli dönemlerinde uygulanan stres etkenlerinin, davranışlara ve bilişsel fonksiyonlara etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Sunulan çalışmada prenatal dönemde yaşanan beyaz ses stresine postnatal yaşam döneminde tekrar kronik bir şekilde maruz kalan sıçanlarda, Morris su labirentiyle ölçülen uzaysal öğrenme, hafıza ve korunmaya yönelik geri çekilme testiyle ölçülen davranışlarındaki değişiklikler araştırıldı.

Morris su labirentinin konum öğrenme bölümünde platformun yerinin öğrenilmesi açısından gruplar arasında önemli bir fark bulunmaması (Şekil 4.1 ve 4.2), prenatal ve hem prenatal hem de postnatal stres uygulamalarının hayvanlarda uzaysal öğrenmenin gerçekleşmesi üzerinde etkisi olmadığını gösterir.

Platformu buluncaya kadar geçen süre ve toplam uzaklık parametreleri açısından dördüncü ve beşinci günler arasında istatistiksel önemde bir fark olmaması test süresinin öğrenme için yeterli olduğuna işaret eder. Ayrıca bu parametrelerle ilgili değerlerin test süresince gittikçe azalması tüm gruplarda konum öğrenmenin gerçekleştiğini göstermektedir (Tablo 4.1) (Gallagher ve ark. 1993; Morris 1984). Grupların platform çeyreğinde geçirdikleri zaman oranının diğer çeyreklerde geçirilen ortalama zaman oranından fazla olması (Şekil 4.3), ayrıca testin son günü platform çeyreğinde geçirilen zaman oranının ilk güne oranla artarken diğer çeyreklerde geçirilen ortalama zaman oranının azalması da bu bulguyu desteklemektedir (Tablo 4.1) (Devan ve ark. 2001).

Tekrarlanan öğrenme bölümünde de platformun yerinin öğrenilmesi açısından gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı (Şekil 4.5 ve 4.6). Bundan yola çıkarak tüm grupların platformun yeri değiştiği halde, yeni yerini kolayca öğrendikleri, platform pozisyonuyla ilgili yeni ve eski bilginin ilişkilendirilip yenisinin öğrenilmesinde bir sorun yaşamadıkları söylenebilir (Morris 1984).

Testin uygulandığı üç gün süresince incelenen parametrelerin zamana bağlı olarak olumlu yönde değişmesi (Tablo 4.2) ve grupların, platform çeyreğinde geçirdikleri zaman oranının diğer çeyreklerde geçirilen ortalama zamandan fazla olması

(Şekil 4.7) tüm gruplarda platformun yeni konumunun öğrenilmesi için üç günlük test süresinin yeterli olduğunu göstermektedir (Morris 1984; Gallagher ve ark. 1993).

Morris su labirentinin araştırma testlerinde platform çeyreğinde geçirilen zaman oranı açısından gruplar arasında önemli bir fark saptanmaması (Şekil 4.4 ve 4.8) yapılan stres uygulamalarının hayvanların uzaysal hafızası üzerinde bir etkisi olmadığına işaret eder. Grupların test zamanının % 25' inden daha fazlasını platform çeyreğinde geçirmeleri ise uzaysal öğrenmelerinin ve hafızalarının normal olduğunu, araştırma testinden önce yapılan öğrenme ve tekrarlanan öğrenme bölümlerinde öğrenmenin gerçekleştiğini ve platformun yerini hatırladıklarını ispatlamaktadır (Morris 1984; Gerlai 2001).

İşaretili platform testinde gruplar arasında bir farklılığın olmaması (Şekil 4.9 ve 4.10) literatürle uyumlu olup hayvanlarda motivasyonel/emosyonel ya da sensorimotor bir bozukluğun olmadığını göstermektedir (Morris 1984; D'Hooge ve De Deyn 2001).

Yapılan literatür incelemesinde beyaz sesin uzaysal öğrenme ve hafızaya olan etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte beyaz sesin farklı etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda beyaz sesin kısa süreli tek bir kez uygulanması sonucunda beynin stresle ilişkili çeşitli bölgelerinde özellikle CRF içeren hücrelerde nöral aktivite göstergesi olan c-fos geni ekspresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Campeau ve Watson 1997; Dayas ve ark. 2001b; Helfferich ve Palkovits 2003). Bu bulgu beyaz sesin organizmada stres yanıtının oluşumuna yol açan önemli bir stres etkeni olduğunu göstermektedir. Sarkai ve Karami (2004) yaptıkları çalışmada prenatal dönemlerinin son iki haftasında günde toplam altı saat, aralıklı (90- 120 dB) beyaz gürültü stresi uyguladıkları erişkin sıçanlarda aktif sakinme testinde öğrenmenin azaldığını belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada prenatal ve postnatal dönemde uygulanan beyaz gürültü stresinin uzaysal öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonlara etkisinin olmadığı saptanmıştır. Farklı tiplerde stresin uzaysal öğrenme ve hafızaya etkisiyle ilgili pek çok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin erişkin sıçanlara yedi gün süreyle uygulanan kısıtlama stresinin uzaysal hafıza performanslarında herhangi bir değişikliğe yol açmazken, aynı stres etkeninin on üç gün süreyle uygulanması sonucu hayvanların uzaysal hafızalarının güçlendiği belirtilmektedir (Luine ve ark. 1996). Fujioka ve ark. (2001) prenatal dönemde uygulanan hafif şiddetteki kısa süreli kısıtlama stresinin erişkin sıçanlarda radyal labirent ve aktif sakinme testleriyle ölçülen

öğrenme performanslarını artırdığını saptamışlardır. Lemaire ve ark. (2000) ise prenatal dönemde uygulanan kısıtlama stresinin erişkin sıçanlarda Morris su labirentiyle ölçülen öğrenme performanslarını azalttığını bildirmişlerdir. Prenatal dönemde aynı stres etkeniyle yapılan iki çalışmanın sonuçlarının birbirinden oldukça farklı olması stres etkenlerinin uygulanmasındaki farklılıkla ilgili olabilir. Sousa ve ark. (2000) erişkin dönemde sıçanlara uyguladıkları kronik stresin hipokampusta ve öğrenme fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilerinin görüldüğünü fakat bu etkilerin bir aylık bir iyileşme döneminden sonra ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Nishimura ve ark. (1999) ise genç sıçanlara kronik stres uygulanmasından dört hafta sonra bile uzaysal hafızalarında azalma görüldüğünü belirtmişlerdir. Aleksandrov ve ark.(2001)' nin prenatal dönemde uygulanan sosyal stresin iki ve dört aylık sıçanlarda Morris su labirentiyle ölçülen öğrenme performanslarını etkilemediği yönündeki bildirimleri sunulan çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. McCormick ve ark. (2001) kortikosterona maruz kalınan yaşa bağlı olarak HPA eksenini ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkilerin değişebileceğini ileri sürmüşlerdir. Stresin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri uygulanan stresin tipi, şiddeti, stresin uygulanma dönemi ve şeklinin farklı olmasıyla hatta stres etkilerinin hangi dönemde ölçüldüğüyle ilgili olarak değişebilmektedir (Luine ve ark. 1996; Lemaire ve ark. 2000; Aleksandrov ve ark. 2001; Fujioka ve ark. 2001; McCormick ve ark. 2001; Sousa ve ark. 2000). Prenatal ve postnatal dönemlerde uygulanan beyaz ses stresinin erişkin erkek sıçanlarda Morris su labirentiyle ölçülen öğrenme performansı üzerine bir etkisinin olmaması bu konuda elde edilen yeni bir bulgudur.

Uygulanan stresin davranışsal etkilerini incelemek amacıyla yapılan korunmaya yönelik geri çekilme testinde, gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.2). Dolayısıyla prenatal ve postnatal dönemlerde uygulanan stresin hayvanların anksiyete ve korkuyla ilişkili davranışlarında bir değişime neden olmadığı söylenebilir.

Korunmaya yönelik geri çekilme testiyle ölçülen anksiyete durumunun, beynin çeşitli bölgelerindeki, özellikle amigdalaadaki artmış CRF aktivitesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Takahashi ve ark. 1989; Yang ve ark. 1990; Ward ve ark. 2000). Stres etkenlerinin ise CRF aktivitesine olan etkisi farklıdır. Fiziksel ve psikolojik olarak sınıflandırılacak stres etkenleri beynin farklı bölgelerinde farklı etkiler yaratırlar (Dayas ve ark. 2001b). Örneğin prenatal dönemde hafif şiddette kısa süreli kısıtlama

stresi uygulanan sıçanlarda, erişkin dönemde uygulanan fiziksel stres sonrası, amigdala c-fos geni ekspresyonunda düşme görülmüş, PVN' de bu açıdan bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada prenatal stresin erişkin bireylerde daha zayıf emosyonel tepkilere yol açtığı belirtilmiştir (Fujioka ve ark. 2001). Amigdala CRF nöronlarındaki aktivasyonun hiperemosyonel durum ve anksiyete oluşumu ile ilgili olduğu yönündeki bildirimler dikkate alındığında (Cratty ve ark. 1995; Ward ve ark. 2000), Fujioka ve ark. (2001)' nin bulguları uyguladığımız beyaz ses stresinin anksiyete üzerinde etkisinin olmaması sonucunu desteklemektedir. Bu bulguların ışığında stresin her zaman anksiyeteye yol açmayabileceği söylenebilir. Literatür incelemesinde beyaz ses stresinin korunmaya yönelik geri çekilme testiyle ölçülen anksiyete ve korku durumu üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Helfferich ve Palkovits (2003) kısa süreli 105 dB şiddetinde ses stresi uyguladıkları çalışmalarında CRF içeren sentral amigdaloid nükleuslarda ve diğer ekstrapotalamik nükleuslarda c-fos ekspresyonunun meydana gelmediğini bildirmişlerdir. Dayas ve ark. (2001b) 100 dB şiddetindeki beyaz ses stresinin amigdala medial nükleusunda aktiviteye yol açtığını fakat amigdala CRF içeren nöronlarda herhangi bir değişim görülmediğini belirtmişlerdir. Bu durum beyaz ses stresinin anksiyeteye yol açacak şekilde amigdalayı etkilemediği şeklinde yorumlanabilir.

Bowman ve ark. (2004) prenatal periyodun son üçte birlik döneminde günde kırk beşer dakika uyguladıkları kısıtlama stresinin, iki aylık dişi yavrularda anksiyeteyi artırırken, erkek yavrularda anksiyete üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Erkek yavrulardan elde edilen sonuçlar sunulan çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Dişilerden farklı bulgular elde edilmesi ise stresin cinsiyete bağlı farklı etkilere yol açabileceği ve dişilerin stres etkilerine özellikle belli dönemlerde farklı yanıtlar verebileceği şeklindeki bildirimlerle açıklanabilir (Bowman ve ark. 2001; Frye ve Wawrzycki 2003)

Hafif şiddetteki fiziksel ve emosyonel stresin sıçanlarda korunmaya yönelik geri çekilme testiyle ölçülen parametrelerde etkisinin olmadığı bildirilmektedir (Pijlman ve van Ree 2002). Sunulan çalışmada da korunmaya yönelik geri çekilme testinde gruplar arasında incelenen parametreler açısından farklılık bulunmaması Pijlman ve van Ree (2002)' nin bildirimlerine benzer şekilde stres etkeninin hafif şiddette olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ward ve ark. (2000) ise prenatal tuzlu su enjeksiyonu ve el temasını stres etkeni olarak kullandıkları çalışmalarında, erişkin erkeklerde amigdalada CRF içeriği ve salıverilmesinin arttığını bunu destekleyecek şekilde korunmaya yönelik geri çekilme davranışının da arttığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde tek uygulama halinde sıçanların ayağına verilen elektrik şoku stresinin hayvanlarda korunmaya yönelik geri çekilme davranışını artırdığı ve bu etkinin uzun süreli olarak görüldüğü bildirilmiştir (Bruijnzeel ve ark. 2001). Söz konusu sonuçların elde ettiğimiz bulgularla çelişmesi farklı tip ve şiddette stres etkenlerinin kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Stres etkeni olarak farklı şiddetlerde beyaz ses kullanılan çalışmada 90 ve 105 dB şiddetindeki beyaz sesin plazma kortikosteron seviyesinde yükselmeye neden olduğu bildirilmektedir (Campeau ve Watson 1997). Sunulan çalışmada da 100 dB şiddetinde, uzun süreli uygulanan beyaz gürültü stresinin, stres uygulamasının 1.7.14. ve 21. günlerinde plazma kortikosteron seviyelerini bazal seviyeye göre artırdığı saptandı (Şekil 4.11). Bazal seviyeye karşılaştırıldığında 21. günde hala istatistiksel önemde bir fark olması uygulanan stres etkenine karşı sıçanlarda adaptasyon gerçekleşmediğini göstermektedir. Davranış testlerini takiben yapılan ölçümlerde ise grupların hormon seviyeleri arasında istatistiksel önemde fark bulunmadı (Şekil 4.12 ve 4.13). Bowman ve ark. (2001) kronik kısıtlama stresi uyguladıkları sıçanlarda stres periyodu sırasında kortikosteron seviyelerinin arttığını fakat uygulamadan on beş gün sonra kortikosteron seviyelerinin normale döndüğünü bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da benzer şekilde, stres periyodundan sonra uygulanan testlerin bitiminde ölçülen kortikosteron seviyelerinde anlamlı bir farklılık görülmemesi uygulanan stresin hayvanların HPA ekseninde kalıcı değişiklikler yaratacak şiddette olmamasıyla açıklanabilir.

Prenatal ve postnatal dönemlerde maruz kalınan stresin bilişsel fonksiyonlar ve davranışlar üzerine olan etkileri stres etkeninin tipi, uygulama süresi, uygulandığı dönem, vücutta etkilediği yapılar ve uyardığı mekanizmalar dahil pek çok faktöre göre değişiklik göstermektedir (Braastad 1998; Mello Ade ve ark. 2003; Gue ve ark. 2004; Bowman 2005). Ayrıca stres etkenlerinin kortikosteron seviyesinde meydana getirdikleri değişikliklerle, davranış ve öğrenmeye olan etkileri birbirlerine paralel olmayabilir (Campeau ve Watson 1997; Fujioka ve ark. 2001; Szuran ve ark. 2000). Sunulan çalışmada prenatal ve postnatal dönemlerde uygulanan ses stresinin (100 dB,

beyaz ses) erişkin erkek sıçanlarda Morris su labirentiyle ölçülen öğrenme performansı ve korunmaya yönelik geri çekilme davranışı üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Elde edilen bulguların, hayvanların yaşam alanlarında maruz kaldıkları değişik stres etkenlerinin uzun dönemdeki etkilerini inceleyecek araştırmalara ışık tutacağı kanısındayız. Stresin etkilerinin ve etkiye mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla davranışlara ve hormon düzeylerine etkisiyle birlikte beyindeki etkilerinin de incelendiği ayrıntılı araştırmalar yapılmalıdır.

**KAYNAKLAR**

- Aleksandrov, A.A., Polyakova, O.N. ve Batuev, A.S. (2001): The effects of prenatal stress on learning in rats in a Morris maze. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 31(1), 71-74.
- Arborelius, L., Owens, M.J., Plotsky, P.M. ve Nemeroff, C.B. (1999): The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 160(1), 1-12.
- Axelrod, J. ve Reisine, T.D. (1984): Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 224(4648), 452-459.
- Barbazanges, A., Piazza, P.V., Le Moal, M. ve Maccari, S. (1996): Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *The Journal of Neuroscience*, 16 (12), 3943-3949.
- Bowman, R.E., Zrull, M.C. ve Luine, V.N. (2001): Chronic restraint stress enhances radial arm maze performance in female rats. *Brain Research*, 904(2), 279-289.
- Bowman, R.E., MacLusky, N.J., Sarmiento, Y., Frankfurt, M., Gordon, M. ve Luine, V.N. (2004): Sexually dimorphic effects of prenatal stress on cognition, hormonal responses, and central neurotransmitters. *Endocrinology*, 145(8), 3778-3787.
- Bowman, R.E. (2005): Stress induced changes in spatial memory are sexually differentiated and vary across the lifespan. *Journal of Neuroendocrinology*, 17(8), 526-535.
- Braastad, B.O. (1998): Effects of prenatal stress on behaviour of offspring of laboratory and farmed mammals. *Applied Animal Behaviour Science*, 61, 159-180.
- Brabham, T., Phelka, A., Zimmer, C., Nash, A., Lopez, J.F. ve Vazquez, D.M. (2000): Effects of prenatal dexamethasone on spatial learning and response to stress is influenced by maternal factors. *American Journal Of Physiology: Regulatory Integrative And Comparative*, 279 (5), R1899-909.

- Brandeis, R., Brandys, Y. ve Yehuda, S. (1989): The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *International Journal of Neuroscience*, 48(1-2), 29-69.
- Bruijnzeel, A.W., Stam, R. ve Wiegant, V.M. (2001): Effect of a benzodiazepine receptor agonist and corticotropin-releasing hormone receptor antagonists on long-term foot-shock-induced increase in defensive withdrawal behavior. *Psychopharmacology*, 158(2), 132-139.
- Bulduk, S. ve Canbeyli, R. (2004): Effect of inescapable tones on behavioral despair in Wistar rats. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(3), 471-475.
- Buwalda, B., De Boer, S.F., Van Kalkeren, A.A. and Koolhaas, J.M. (1997): Physiological and behavioral effects of chronic intracerebroventricular infusion of corticotropin-releasing factor in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, 22(5), 297-309.
- Campeau, S. ve Watson, S.J. (1997): Neuroendocrine and behavioral responses and brain pattern of c-fos induction associated with audiogenic stress. *Journal of Neuroendocrinology*, 9(8), 577-588.
- Cannon, W.B. (1914): The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *American Journal of Physiology*, 33, 356-372.
- Cratty, M.S., Ward, H.E., Johnson, E.A., Azzaro, A.J. ve Birkle, D.L. (1995): Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces. *Brain Research*, 675, 297-302.
- Daugherty, W.P., Corley, K.C., Phan, T.H. ve Boadle-Biber, M.C. (2001): Further studies on the activation of rat median raphe serotonergic neurons by inescapable sound stress. *Brain Research*, 923(1-2), 103-111.
- Dayas, C.V., Buller, K.M. ve Day, T.A. (2001a): Medullary neurones regulate hypothalamic corticotropin-releasing factor cell responses to an emotional stressor. *Neuroscience*, 105(3), 707-719.
- Dayas, C.V., Buller, K.M., Crane, J.W., Xu, Y. ve Day, T.A. (2001b): Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive

- recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *European Journal of Neuroscience*, *14*(7), 1143-1152.
- De Kloet, E.R., Rosenfeld, P., Van Eekelen, J.A., Sutanto, W. ve Levine, S. (1988): Stress, glucocorticoids and development. *Progress in Brain Research*, *73*, 101-120.
- Devan, B.D., Goad, E.H., Petri, H.L., Antoniadis, E.A., Hong, N.S., Ko, C.H., Leblanc, L., Lebovic, S.S., Lo, Q., Ralph, M.R. ve McDonald, R.J. (2001): Circadian phase-shifted rats show normal acquisition but impaired long-term retention of place information in the water task. *Neurobiology Learning and Memory*, *75*(1), 51-62.
- D'Hooge, R. ve De Deyn, P.P. (2001): Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, *36*(1), 60-90.
- Dilts, R.P. ve Boadle-Biber, M.C. (1995): Differential activation of the 5-hydroxytryptamine-containing neurons of the midbrain raphe of the rat in response to randomly presented inescapable sound. *Neuroscience Letters*, *199*(1), 78-80.
- Dunn, A.J. ve Berridge, C.W. (1990): Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Research Reviews*, *15* (2), 71-100.
- Francis, D., Diorio, J., LaPlante, P., Weaver, S., Seckl, J.R. ve Meaney, M.J. (1996): The role of early environmental events in regulating neuroendocrine development. Moms, pups, stress, and glucocorticoid receptors. *Annals New York Academy of Sciences*, *794*,136-152.
- Frye, C.A. ve Wawrzycki, J. (2003): Effect of prenatal stress and gonadal hormone condition on depressive behaviors of female and male rats. *Hormones and Behavior*, *44*(4), 319-326.
- Fujioka, T., Fujioka, A., Endoh, H., Sakata, Y., Furukawa, S. ve Nakamura, S. (2003): Materno-fetal coordination of stress-induced Fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus during pregnancy. *Neuroscience*, *118*, 409-415.

- Fujioka, T., Fujioka, A., Tan, N., Chowdhury, G.M., Mouri, H., Sakata, Y. ve Nakamura, S. (2001): Mild prenatal stress enhances learning performance in the non-adopted rat offspring. *Neuroscience*, 103(2), 301-307.
- Gallagher, M., Burwell, R. ve Burchinal, M. (1993): Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behavioral Neuroscience*, 107(4), 618-626.
- Ganong, W.F. (1993): *Review of Medical Physiology*. (16th ed.). Connecticut, ABD: Appleton and Lange.
- Gerlai, R. (2001): Behavioral tests of hippocampal function: simple paradigms complex problems. *Behavioral Brain Research*, 125(1-2), 269-77.
- Gould, E. ve Tanapat, P. (1999): Stress and hippocampal neurogenesis. *Society of Biological Psychiatry*, 46(11), 1472-1479.
- Griffin, W.C. 3rd, Skinner, H.D., Salm, A.K. ve Birkle, D.L. (2003): Mild prenatal stress in rats is associated with enhanced conditioned fear. *Physiology and Behavior*, 79, 209-215.
- Gue, M., Bravard, A., Meunier, J., Veyrier, R., Gaillet, S., Recasens, M. ve Maurice, T. (2004): Sex differences in learning deficits induced by prenatal stress in juvenile rats. *Behavioral Brain Research*, 150(1-2), 149-157.
- Gutman, D.A., Owens, M.J., Skelton, K.H., Thiruvikraman, K.V. ve Nemeroff, C.B. (2003): The corticotropin-releasing factor1 receptor antagonist R121919 attenuates the behavioral and endocrine responses to stress. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 304(2), 874-880.
- Hayashi, A., Nagaoka, M., Yamada, K., Ichitani, Y., Miake, Y., ve Okado, N. (1998): Maternal stress induces synaptic loss and developmental disabilities of offspring. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16, 209-216.
- Helfferich, F. ve Palkovits, M. (2003): Acute audiogenic stress-induced activation of CRH neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and catecholaminergic neurons in the medulla oblongata. *Brain Research*, 975(1-2), 1-9.

- Herman, J.P. ve Cullinan, W.E. (1997): Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neuroscience*, 20(2), 78-84.
- Jacobson, L. ve Sapolsky, R (1991): The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Reviews*, 12(2), 118-134.
- Koob, G.F. ve Bloom, F.E. (1985): Corticotropin-releasing factor and behavior. *Federation Proceedings*, 44, 259-263.
- Kuipers, S.D. (2004): *Stress, gender and psychopathology: A multi level analyses*.  
Erişim 28.11.2006.  
<http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/medicine/2004/s.d.kuipers/thesis.pdf>
- Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M. ve Abrous, D.N. (2000): Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11032-11037.
- Luine, V., Martinez, C., Villegas, M., Magarinos, A.M. ve McEwen, B.S. (1996): Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiology and Behavior*, 59(1), 27-32.
- Mason, J.W. (1971): A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory. *Journal of Psychiatric Research*, 8(3), 323-333.
- McCormick, C.M., Rioux, T., Fisher, R., Lang, K., MacLaury, K. ve Teillon, S.M. (2001): Effects of neonatal corticosterone treatment on maze performance and HPA axis in juvenile rats. *Physiology and Behavior*, 74(3), 371-379.
- McEwen, B.S. ve Sapolsky, R.M. (1995): Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 205-216.
- Mello Ade, A., Mello, M.F., Carpenter, L.L. ve Price, L.H. (2003): Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Revista Brasileira De Psiquiatria*, 25(4), 231-238.

- Mendl, M. (1999): Performing under pressure: stress and cognitive function. *Applied Animal Behaviour Science*, 65, 221-244.
- Morris, R.G.M. (1981): Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12, 239-260.
- Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N. ve O'Keefe, J. (1982): Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683.
- Morris, R.G.M. (1984): Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1), 47-60.
- Nishimura, J., Endo, Y. ve Kimura, F. (1999): A long-term stress exposure impairs maze learning performance in rats. *Neuroscience Letters*, 273(2), 125-128.
- Pacak, K., Palkovits, M., Yadid, G., Kvetnansky, R., Kopin, I.J. ve Goldstein, D.S. (1998): Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *American Journal of Physiology*, 275, R1247-55.
- Pijlman, F.T. ve van Ree, J.M. (2002): Physical but not emotional stress induces a delay in behavioural coping responses in rats. *Behavioural Brain Research*, 136(2), 365-373.
- Pijlman, F.T., Herremans, A.H., van de Kieft, J., Kruse, C.G. ve van Ree, J.M. (2003): Behavioural changes after different stress paradigms: prepulse inhibition increased after physical, but not emotional stress. *European Neuropsychopharmacology*, 13(5), 369-380.
- Reul, J.M. ve De Kloet, E.R. (1985): Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505-2511.
- Roskoden, T., Linke, R. ve Schwegler, H. (2005): Transient early postnatal corticosterone treatment of rats leads to accelerated acquisition of a spatial radial maze task and morphological changes in the septohippocampal region. *Behavioural Brain Research*, 157(1), 45-53.

- Sandi, C., Loscertales, M. ve Guaza, C. (1997): Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *European Journal of Neuroscience*, 9, 637-642.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C. ve McEwen, B.S. (1984): Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. *Endocrinology*, 114(1), 287-292.
- Sapolsky, R.M. ve Meaney, M.J. (1986): Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hypo-responsive period. *Brain Research Reviews*, 396(1), 64-76.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C. ve McEwen, B.S. (1986): The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7(3), 284-301.
- Sapolsky, R.M., Armanini, M.P., Packan, D.R., Sutton, S.W. ve Plotsky, P.M. (1990): Glucocorticoid feedback inhibition of adrenocorticotropic hormone secretagogue release. Relationship to corticosteroid receptor occupancy in various limbic sites. *Neuroendocrinology*, 51(3), 328-336.
- Sarkaki, A. ve Karami, K. (2004): Impaired learning due to noise stress during pregnancy in rats' offspring. *Journal of Research in Medical Sciences*, 6, 26-30.
- Selye, H. (1936): A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138, 32.
- Sousa, N., Lukoyanov, N.V., Madeira, M.D., Almeida, O.F. ve Paula-Barbosa, M.M. (2000): Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*, 97(2), 253-266.
- Szuran, T.F., Pliska, V., Pokorny, J. ve Welzl, H. (2000): Prenatal stress in rats: effects on plasma corticosterone, hippocampal glucocorticoid receptors, and maze performance. *Physiology and Behaviour*, 71, 353-362.
- Takahashi, L.K., Kalin, N.H., Vanden Burgt, J.A. ve Sherman, J.E. (1989): Corticotropin-releasing factor modulates defensive-withdrawal and exploratory behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 103(3), 648-654.

- Takahashi, L.K., Ho, S.P., Livanov, V., Graciani, N. ve Arneric, S.P. (2001): Antagonism of CRF(2) receptors produces anxiolytic behavior in animal models of anxiety. *Brain Research*, 902, 135-142.
- Vallee, M., MacCari, S., Dellu, F., Simon, H., Le Moal, M. ve Mayo, W. (1999): Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 11(8), 2906–2916.
- Vazquez, D.M. (1998): Stress and the developing limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology*, 23(7), 663-700.
- Von Borell, E. H. (2001): The biology of stress and its application to livestock housing and transportation assesment. *Journal of Animal Science*, 79 (E. Suppl.), E260–E267.
- Ward, H.E., Johnson, E.A., Salm, A.K. ve Birkle, D.L. (2000): Effects of Prenatal stress on defensive withdrawal behaviour and corticotrophin releasing factor systems in rat brain. *Physiology and Behavior*, 70, 359-366.
- Weinstock, M., Fride, E. ve Hertzberg, R. (1988): Prenatal stress effects on functional development of the offspring. *Progress in Brain Research*, 73, 319-331.
- Weinstock, M. (1997): Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 21(1), 1-10.
- Weinstock, M., Poltyrev, T., Schorer-Apelbaum, D., Men, D. ve McCarty, R. (1998): Effect of prenatal stress on plasma corticosterone and catecholamines in response to footshock in rats. *Physiology and Behavior*, 64(4), 439-44.
- Weinstock, M. (2001): Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Progress in Neurobiology*, 65, 427-451.
- Welberg, L.A. ve Seckl, J.R. (2001): Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 13(2), 113-128.
- Williams, M.T., Davis, H.N., McCrea, A.E., Long, S.J. ve Hennessy, M.B. (1999): Changes in the hormonal concentrations of pregnant rats and their fetuses

following multiple exposures to a stressor during the third trimester. *Neurotoxicology and Teratology*, 21(4), 403-414.

Yang, X.M., Gorman, A.L. ve Dunn, A.J. (1990): The involvement of central noradrenergic systems and corticotropin-releasing factor in defensive withdrawal behaviour in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 255, 1067-1070.

Zarrow, M.X., Philpott, J.E. ve Denenberg, V.H. (1970): Passage of 14C-4 corticosterone from the rat mother to the foetus and neonate. *Nature*, 226, 1058-1059.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ ETİK KURULU

İstanbul University Veterinary Faculty Ethic Committee

Karar No:2005/115

05.05.2005

İlgi: İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlığı'nın 1-2081 sayılı ve 27.04.2005 tarihli yazısı

Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Murat ARSLAN'ın hazırlamış olduğu *"Prenatal Stres Uygulanmış Ratlarda Postnatal Kronik Stresin Öğrenme ve Çeşitli Davranışlar Üzerine Etkileri"* başlıklı araştırma projesi kurulumuz tarafından incelenmiş ve **"Etik Kurul İlkelerine Uygun Bulunmuştur"**.

Prof.Dr. Tamer DODURKA

Başkan

Prof.Dr. Oya KELEŞ

Başkan Yardımcısı

Doç.Dr. Mustafa ÖZCAN

Raportör

Doç.Dr. Ayşen FIRAT

Üye

Yard.Doç.Dr.Dr. Altan ARMUTAK

Üye

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Evren	<b>Soyadı</b>	Eraslan Uygur
<b>Doğ.Yeri</b>	Reşadiye-Tokat	<b>Doğ.Tar.</b>	13.05.1976
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	15644855176
<b>Email</b>	<a href="mailto:erarslan@istanbul.edu.tr">erarslan@istanbul.edu.tr</a>	<b>Tel</b>	212 473 70 70/17110

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	İ.Ü. Veteriner Fakültesi	1998
<b>Lisans</b>	İ.Ü. Veteriner Fakültesi	1998
<b>Lise</b>	Bahçelievler Kocasınan Lisesi	1993

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Veteriner Fakültesi	2001-
2.	Ürün Müdürü	Biofarm Veteriner Aşı İlaç San. Ltd. Şti.	2000-2001
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	95	

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>		58,421	
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Windows	İyi
MS Office	İyi

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- Özcan, M., Arslan, M., Matur, E., Çöteliöğlü, Ü., Akyazı, İ., **Eraslan, E.** (2002): The Effects of *Enterococcus Faecium* Cernelle 68 (SF 68) on Output Properties And Some Heamatological Parameters in Broilers. *Medycyna Weteterynaryjna*, 59 (6), 496-500.
- Güzel, Ö., İnal, G., Çirak, T.Z., **Eraslan, E.**, Aktaş, M. (2006):The Effects of Propofol and sevufolorane anesthesia on some parameters in rabbits. *Medycyna Weterynaryjna*, 62 (12), 1383-1386.
- Matur, E., Çöteliöğlü, Ü., Arslan, M., Ergül, E., Akyazı, İ., **Eraslan, E.** (2007): The effects of *enterococcus faecium* NCIMB10415 on the development of pancreas and small intestine and on pancreatic digestive enzymes in broiler chickens, *European Poultry Science*, 71(5) (basım aşamasında).
- Matur, E., Çöteliöğlü, Ü., Arslan, M., Ergül, E., Akyazı, İ., **Eraslan, E.** (23-27. 06. 2004): The Effects of *Enterococcus faecium* Cernelle 68 (SF 68) on Development of Digestive Tract, Pancreatic Digestive Enzymes and Performance in Broiler Chicks, 4<sup>th</sup> Joint Scientific Symposium, T.C.Istanbul Üniversitesi and Ludwig-Maximilians Universität München, Munich June.
- Çöteliöğlü, Ü., Akyazı, İ., Arslan, M., Matur, E., Ergül, E., **Eraslan, E.** (2005): Ratlarda D-ALA<sup>2</sup>, D-LEU<sup>5</sup>-Enkephalin (DADLE)'in Sürekli Perfüzyonunun Kronik Etkileri. II. Bazı Eritrositer Parametreler İle Biyokimyasal Profilin İncelenmesi., XXXI. *Ulusal Fizyoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı)*, 235, Gaziantep.
- Özcan, M., Arslan, M., Matur, E., Çöteliöğlü, Ü., Akyazı, İ., **Eraslan E.** (2005): Broilerlerde *Enterococcus faecium* Cernelle 68 (SF 68)'in Verim Özellikleri ve Bazı Hematolojik Parametrelere Etkisi.”, XXXI. *Ulusal Fizyoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı)*, 234, Gaziantep.
- Çöteliöğlü, Ü., Arslan, M., Matur, E., Ergül, E., Akyazı, İ., **Eraslan, E.** (13-14.04.2006): Ratlarda D-ALA<sup>2</sup>, D-LEU<sup>5</sup>-Enkephalin (DADLE)'in hematolojik ve nöroprotektif adaptasyona ilişkin bazı parametrelere etkileri, İ.Ü. Bilim Günleri, İstanbul.

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

Kitap, müzik, sinema.