



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RAPAMİSİNİN SIÇANLARDA MATERNAL AGRESYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Özge BEYAZÇİÇEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Seyit ANKARALI

DÜZCE 2015

TEZ ONAYI

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan “**Rapamisinin Sıçanlarda Maternal Agresyon Üzerindeki Etkileri**” adlı çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 18/08/2015

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Seyit ANKARALI

Düzce Üniversitesi

Başkan

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Düzce Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Adnan ÖZÇETİN

Düzce Üniversitesi

Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla 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.

08.07.2015

Özge BEYAZÇİÇEK

TEŞEKKÜR

İlk günden bu yana güler yüzü ve desteğiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli Hocam Doç. Dr. Seyit ANKARALI'ya, tez çalışmam sırasında bana bütün olanakları sağlamaya çalışan değerli Hocalarım Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ ve Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, tez çalışmam sırasında istatistiksel analizlerimde bana yardımcı olan değerli Hocam Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya, deneysel çalışmalarımda bana yardımcı olan Vet. Hek. Ayhan ÇETİNKAYA'ya, maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen yüksek lisansı başarılı bir şekilde bitirmemi sağlayan aileme ve ders aldığım dönemde beni sabırla bekleyen, sınav dönemlerimde her zaman yanımda olan, tez yazım dönemimde bütün yoğun çalışmalarına rağmen benim tez çalışmamla ilgilenen, destek olan sevgili eşim ve meslektaşım Arş. Gör. Ersin BEYAZÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Bu tez, Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından DÜ BAYBP-2013.04.01.197 numaralı proje ile desteklenmiştir. Çalışmamız 2014'te gerçekleştirilen 40. Ulusal Fiziyojji Kongresi'nde en iyi sözlü sunum ikincilik ödölüne layık görölmüştür.

Özge BEYAZÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	x
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Agresyonun Tanımı ve Sınıflandırılması	7
2.1.1. Hayvanlarda agresyon modelleri.....	8
2.1.2. Agresif davranış modelleri	9
2.1.2.1. İzolasyonla uyarılmış saldırı davranışı.....	9
2.1.2.2. Ev sahibi-yabancı modeli saldırı davranışı (Resident-Intruder paradigması)	9
2.1.2.3. Elektriksel beyin uyarısına bağlı agresif davranış.....	10
2.1.2.4. Maternal agresyon	10
2.1.3. Savunma davranışlarının modelleri.....	11
2.1.3.1. Ağrı ya da şok ile uyarılan savunma davranışları	11
2.1.3.2. Sıçanlarda savunma davranışları (istilacı model).....	12
2.2. Maternal Agresyon.....	16
2.2.1. Maternal agresyonun duyusal kontrolü	18
2.2.1.1. Sıçanlar.....	18
2.2.1.2. Fareler	20

2.2.1.3. Diğer Türler.....	21
2.2.2. Maternal agresyonun hormonal kontrolü	21
2.2.2.1. Sıçanlar.....	21
2.2.2.2. Fareler	22
2.2.3. Maternal agresyon mekanizmasındaki nöronal devreler.....	23
2.2.3.1. Olfaktör bölgeler	23
2.2.3.2. Septum	24
2.2.3.3. Amigdala.....	24
2.2.3.4. Medyal preoptik alan (mPOA).....	24
2.2.3.5. Periakuaduktal gri (PAG) madde	24
2.2.3.6. Hipotalamusun paraventriküler nükleusu (PVN).....	24
2.2.3.7. Peripedunkular nükleus (PPN).....	25
2.2.3.8. Ventromedyal hipotalamus (VMH)	25
2.2.3.9. Nöronal aktivasyon çalışmaları.....	25
2.2.4. Maternal agresyonun nörokimyasal kontrolü.....	26
2.2.4.1. Serotonin	26
2.2.4.2. Gama amino bütirik asit (GABA)	28
2.2.4.3. Dopamin.....	28
2.2.4.4. Oksitosin	28
2.2.4.5. Vazopressin.....	28
2.2.4.6. Prolaktin	29
2.2.4.7. Kortikotropin serbestleyici hormon (CRH).....	29
2.2.4.8. Opioidler	29
2.2.4.9. Nitrik oksit (NO)	30
2.2.5. Saldırı ve savunma amaçlı maternal agresyon	30
2.2.6. Laktasyon sırasında korku ve anksiyetenin maternal agresyonla ilişkisi.....	31

2.2.7. Emzirme döneminde artmış agresyon ve yavruların korunması	31
2.3. Rapamisin.....	31
2.3.1. Rapamisinin fizikokimyasal özellikleri.....	33
2.3.2. Rapamisinin etki mekanizması	33
2.3.3. Rapamisinin sinir sistemi ve patolojisindeki rolü	34
2.3.3.1. Rapamisinin sinir sistemi fizyolojik süreçlerindeki rolü.....	34
2.3.3.1.A. Beslenme	36
2.3.3.1.B. Öğrenme	36
2.3.3.2. Rapamisinin sinir sistemi patolojik süreçlerdeki rolü	37
2.3.3.2.A. PTEN hamartoma tümör sendromu.....	37
2.3.3.2.B. Nörofibromatozis (NF-1).....	38
2.3.3.2.C. Otizm	38
2.3.3.2.D. Epilepsi.....	39
2.3.3.2.E. Alzheimer hastalığı	39
2.3.3.2.F. Parkinson hastalığı	40
2.3.3.2.G. Huntington hastalığı	40
2.3.3.2.H. Major depresif bozukluk	41
2.3.3.2.İ. Şizofreni ve psikotik bozukluklar	41
2.3.3.2.J. Anksiyete	42
3. MATERYAL ve METOT	44
3.1. Hayvanlar	44
3.2. Maddeler ve Dozları.....	45
3.3. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları.....	45
3.4. Saldırganlık Şiddetinin Derecelendirilmesi	47
3.5. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49

4.1. Rapamisinin İlk Agresyona Başlama Latensine Etkisi	50
4.2. Rapamisinin Toplam Atak Sayısına Etkisi.....	51
4.3. Rapamisinin Agresyonda Geçen Toplam Süreye Etkisi	52
4.4. Rapamisinin Atak Şiddetine Etkisi	54
4.5. Yavru Sayısı ile Agresyon Arasındaki İlişki.....	55
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	61
6. KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	95



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Kemirgenlerde laktasyon süresince farmakolojik uygulamaların maternal ataklar üzerine etkileri	27
Tablo 3.1. Cross-over deney düzeneği.....	46
Tablo 3.2. Atak şiddetinin skorlanması	47
Tablo 4.1.Grupların zamana bağımlı ilk agresyona başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.....	50
Tablo 4.2. Grupların atak sayısı yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler..	51
Tablo 4.3. Grupların agresyonda geçen toplam süre yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler.....	53
Tablo 4.4. Grupların atak şiddeti yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Sosyal keşif hareketleri.....	12
Şekil 2.2. Takip etme hareketi	13
Şekil 2.3. Ano-genital bölgenin koklanması hareketi.....	13
Şekil 2.4. Şahlanma hareketi.....	13
Şekil 2.5. Savunmacı dik durma hareketi	14
Şekil 2.6. Lateral tehdit hareketleri.....	14
Şekil 2.7. Kovalama hareketi	14
Şekil 2.8. Saldırı hareketi.....	15
Şekil 2.9. Ayakta dik durma hareketi	15
Şekil 2.10. Atak hareketi.....	15
Şekil 2.11. Zapt etme hareketi	16
Şekil 2.12. Kemirgenlerde maternal agresyon sırasında görülen beyin lezyonlarının etkileri ve alanlarının sagittal düzlemde gösterimi.	23
Şekil 2.13. Maternal agresyonla ilişkili olan sitrulin, pCREB ve cFOS'taki artışların farelerin beyin alanlarının sagittal diyagramında gösterimi	26
Şekil 2.14. Rapamisinin kimyasal yapısı	33
Şekil 2.15. mTOR yolunu aktiveştiren ya da baskılayan faktörler ve mTORC1 ve mTORC2 'nin etkilediği olaylar	34
Şekil 2.16. Sinirsel gelişim ve nörodejeneratif hastalıklarda mTOR yolu. En üstteki şekilde mTOR yolağının fizyolojik düzenlenmesinde çeşitli intrensik ve ekstrensik faktörlerin etkisi gösterilmiştir.....	43
Şekil 4.1. Deneylerde kullanılan sıçanların agresiflik oranı	49
Şekil 4.2. İlk agresyona başlama zamanı bakımından rapamisinin farklı doz gruplarına ait ortanca, q1, q3, minimum, maksimum değerleri ve hata çubukları grafiği.....	51

Şekil 4.3. Toplam atak sayısı bakımından rapamisinin farklı doz gruplarına ait ortalanca, q1, q3, minimum, maksimum değerleri ve hata çubukları grafiği.....	52
Şekil 4.4. Toplam agresyonda geçen süre bakımından rapamisinin farklı doz gruplarına ait ortalanca, q1, q3, minimum, maksimum değerleri ve hata çubukları grafiği.....	53
Şekil 4.5. Atak şiddeti bakımından rapamisinin farklı doz gruplarına ait ortalanca, q1, q3, minimum, maksimum değerleri ve hata çubukları grafiği.....	55
Şekil 4.6. Grup ayırt etmeden yavru sayısı ile ilk agresyona başlama latensi arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	56
Şekil 4.7. Grup ayırt etmeden yavru sayısı ile ilk atak sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği	56
Şekil 4.8. Grup ayırt etmeden yavru sayısı ile agresyonda geçen toplam süre arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	57
Şekil 4.9. Grup ayırt etmeden yavru sayısı ile atak şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği	57
Şekil 4.10. Kontrol testlerine ait yavru sayısı ile ilk agresyona başlama latensi arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği	58
Şekil 4.11. Kontrol testlerine ait yavru sayısı ile ilk atak sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği.....	59
Şekil 4.12. Kontrol testlerine ait yavru sayısı ile agresyonda geçen toplam süre arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği	59
Şekil 4.13. Kontrol testlerine ait yavru sayısı ile atak şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği	60

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1. Doğum yapmış sıçanların bireysel polikarbon kafeslerdeki görünümü	44
Resim 3.2. Deney ortamının görünümü.....	45



KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma	Açılımı
5-HT	:5-Hidroksitriptofan, Serotonin
ACTH	:Adrenokortikotropin Hormon
BNST	:Stria Terminalisin Bed Nükleus
CeAMY/CeA	:Santral Amigdala
cPAG	:Kaudal Periakuduktal Gri
CRH	:Kortikotropin Serbestleyici Hormon
DMSO	:Dimetil Sülfoksit
ED50	:Efektif Doz 50
eNOS	:Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FKBP	:Family Of Intracellular Binding Proteins
FPR1	:Formyl Peptide Receptor 1
GABA	:Gama Aminobütrik Asit
I.P.	:İntraperitoneal
ICV	:İntraserebraventriküler
MIC	:Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
mPOA	:Medyal Preoptik Alan
mTOR	:Mamalian Target Of Rapamycin
nNOS	:Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	:Nitrik Oksit
pCREB	:phosphorylation of cyclic AMP response element binding
PPIaz	:Peptidilprolil İzomeraz
PPN	:Peripedunkular Nükleus
PVN	:Paraventriküler Nükleus
PVN	:Paraventriküler Nükleus
TAC	:Takrolimus
TOR	:Target Of Rapamycin
TORC	:Target Of Rapamisin Complex
VMH	:Ventromedyal Hipotalamus

ÖZET

RAPAMİSİN'İN SIÇANLARDA MATERNAL AGRESYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Özge BEYAZÇİÇEK

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Doç. Dr. Seyit ANKARALI

AĞUSTOS 2015, 108 Sayfa

Modern tıpta immünosupresif bir ajan olarak kullanılan mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörü rapamisinin antikanser, yaşlanmayı geciktirici, antienflamatuar ve nöroprotektif etkileri olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra mTOR yolunun agresyonun altında yatan önemli bir moleküler mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Genellikle yeni doğum yapmış dişiler yavrularını, yuvaya giren yabancılara karşı korumak amacıyla maternal agresyon olarak adlandırılan agresif davranışlar gösterirler. Bu çalışmada mTOR inhibitörü rapamisinin sıçanlarda maternal agresyon üzerine akut etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Model olarak seçilen maternal agresyon modelinde yeni doğum yapmış 63 adet dişisi Wistar sıçan kullanıldı. Hayvanlar; çözücü (DMSO), 5 ve 10 mg/kg rapamisin dozları olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her bir grup 8 hayvandan oluşan iki alt gruba ayrıldı. Maddelerin sıra etkisini ortadan kaldırmak amacıyla crossover deney düzeneği kullanıldı. Doğumdan sonraki 2. ve 3. günlerde deneye başlamadan 30 dakika önce çözücü grubuna DMSO, madde gruplarına ise 5 veya 10 mg/kg rapamisin intraperitoneal uygulandı. Maddeler uygulandıktan 30 dakika sonra yabancı dişi sıçan kafese konuldu ve saldırganlık testi süresi olan 20 dakika boyunca video kaydı alındı. Her iki test gününde de agresyon göstermeyen 15 hayvan non-agresif kabul edilip ileri hesaplamalardan çıkarıldı. Gruplar; agresyon aktivitenin başlama latensi, agresif atak sayısı, toplam agresyon süresi ve agresyon şiddeti açısından karşılaştırıldı.

İlk agresyon başlama latensi bakımından gruplar karşılaştırıldığında 5 ve 10 mg/kg rapamisin dozlarının latensi anlamlı düzeyde uzattığı saptandı (sırasıyla $p=0.028$ ve $p=0.024$). Atak sayısı açısından yapılan değerlendirmeler sonucunda, 5 mg/kg

rapamisinin atak sayısını anlamlı düzeyde azalttığı bulundu ($P=0.014$). Agresyonda geçen toplam süre değerlendirildiğinde, 5 mg/kg rapamisin agresyonda geçen toplam süreyi anlamlı derecede kısalttığı bulundu ($P=0.033$). Atak şiddeti açısından bakıldığında, 5 mg/kg rapamisin verilen hayvanlarda salin grubuna göre atak şiddeti anlamlı derecede daha düşük bulundu ($P=0.0125$), fakat diğer madde uygulamalarına göre herhangi bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$).

Bu sonuçlara göre akut rapamisin uygulamasının, özellikle 5 mg/kg dozda, sıçanlarda maternal agresyonun başlama latensini uzatması, atak sayısı, atak şiddeti ve agresyonda geçen toplam süreyi kısaltması bu maddenin insanlarda görülen ve doğum sonrası dönemde ortaya çıkan psikiyatrik bozuklukların en şiddetlilerinden olan postpartum psikozun tedavisinde kullanılabilecek bir potansiyele sahiptir. Ancak bu yönde daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maternal Agresyon, Rapamisin, mTOR, Sıçan

ABSTRACT

THE EFFECTS OF RAPAMYCIN ON MATERNAL AGGRESSION IN RATS

Ozge BEYAZCICEK

Master of Science Thesis, Department of Physiology

Advisor Assos. Prof. Dr. Seyit ANKARALI

AUGUST 2015, 108 Pages

In modern medicine, mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor rapamycin is used as an immunosuppressive agent, and it is effective on cancer treatment, retarding aging, neuron-protective and antiinflammatory. Studies about the effects of rapamycin on nervous system has been shown that rapamycin organized regulation of mTOR. In addition the mTOR pathway may have significance in the underlying molecular mechanism leading to aggression associated with epilepsy. Generally, lactating female mammals exhibit an aggressive behavior, which is called maternal aggression, to protect their pups towards intruders to the nesting area. Aim of this study is to investigate acute effects of mTOR inhibitor rapamycin on maternal aggression in rats.

In this maternal aggression model, 63 Wistar female rats who have recently given birth were used. The animals were divided into 3 groups which are solvent (DMSO), 5 mg/kg rapamycin, and 10 mg/kg rapamycin. Then one of each group divided into two subgroup, and these subgroups consist 8 Wistar female rats. In order to eliminate the sequence effect of substances crossover experimental setup were used. After the postpartum Day 2 and 3, before 30 minutes starting to experiment saline solution applied intraperitoneally to control group, 5 mg/kg rapamycin applied to 5 mg/kg rapamycin group and 10 mg/kg rapamycin applied to 10 mg/kg rapamycin group as substance groups. Thirty minutes after injection of substances intruder rats will be placed into the home cage and then the aggressive behaviors of the resident rats observed and recorded by the camera for 20 minutes. 15 nonaggressive animals which did not display any aggressive behavior in both test days were removed from the experiment, and they were excluded from all further analysis. The groups will be

compared in terms of the latency to the first aggressive behavior, the number of attacks, the total duration of aggressive behaviors and the severity of attack.

When the groups compared in terms of the latency to the first aggressive behavior, it is found that 5 and 10 mg/kg doses of rapamycin prolong the latency significantly (in order of $p=0.028$ and $p=0.024$). As a result of evaluations in terms of the number of aggressive behaviors, it is found that 5 mg/kg rapamycin reduced number of attacks significantly ($P=0.014$). When the groups evaluated in terms of the total duration of aggressive behaviors, it is found that 5 mg/kg rapamycin shortened the time in terms of the exhibited aggressive behavior duration ($P=0.033$). Considering of severity of attack, it is found that 5 mg/kg rapamycin were given rats' severity of attacks were significantly lower than the saline groups ($P=0.0125$), but it is not found any differences between the other groups ($p>0.05$).

According to these results, acute administration of rapamycin; especially in 5 mg/kg dose of rapamycin prolongs the maternal aggression latency in rats, and also 5 mg/kg dose of rapamycin decreased the number of attacks, the severity of attacks and the total duration of aggressive behaviors, and these results have shown that rapamycin has potential therapeutics effects which can be used on postpartum psychosis which is one of the most severe psychiatric disorder that can be seen during postpartum period. However it is necessary to conduct further studies in this area.

Keywords: Maternal aggression, Rapamycin, mTOR, Rat

1. GİRİŞ

Genellikle yeni doğum yapmış emziren dişi memeliler yuvasında bulunan yavrularını, diğer dişi ve erkek yabancılara karşı korumak amacıyla maternal agresyon olarak isimlendirilen agresif davranışlar gösterirler. Emziren dişilerde geçici bir dönem için sergilenen bu agresif davranışlar doğumu takip eden bir ya da iki hafta içerisinde görülür. Üçüncü haftadan sonra ise emzirme devam etse bile agresif davranışlar gittikçe azalır ve sonunda kaybolur. Laktasyon döneminde beyinde pek çok hormon ve nörotransmitter seviyelerinin değiştiği bilinmesine rağmen bu agresif davranışların altında yatan sebepler hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Maternal agresyon ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, yeni doğum yapmış anne sıçanlara intraperitoneal olarak verilen L-NAME'nin nitrik oksit üretimini inhibe ederek yabancı dişilere karşı gelişen maternal agresyonu azaltıcı yönde etki ettiği bildirilmiştir¹. Ayrıca deney hayvanlarında pilokarpinle oluşturulmuş epilepsi modelinde epilepsi nöbetlerinin yanı sıra, nedeni bilinmeyen bir şekilde agresyon seviyelerinde de büyük ölçüde bir artmanın meydana geldiği, rapamisin bu agresyonu azalttığı rapor edilmiştir².

Modern tıpta immünosupresif olarak kullanılan serin-treonin kinaz inhibitörü rapamisin makrolid grubu bir antibiyotiktir. Düşük dozlarda yalnızca immünosupresif etkileri mevcutken, daha yüksek dozlarda antifibroblastik, antiproliferatif ve neovaskularizasyonu önleyici etkileri de görülür. Rapamisin immünosupresif kompleks oluşturmak üzere hücrelerde immunofilin FK bağlayıcı protein-12 (FKBP-12)'e bağlanır ve bu kompleks memelilerde düzenleyici bir kinaz olan “mammalian Target of Rapamycin” (mTOR)'e bağlanarak aktif hale gelmesini önler. Rapamisin omurgasızlarda, yaşlanma süreciyle ilgili olan TOR proteininin işlevini yavaşlattığı bilinmektedir. Bu proteinin inhibisyonunun maya mantarının, iplik kurdunun, sirke sineğinin ve fare gibi memelilerin ömrünü uzatabildiği gösterilmiştir. Günümüzde pek çok alanda kullanılmakta olan rapamisin için hedeflenen bir diğer terapötik alan ise kanser tedavisidir. İmmünosupresiflerin kanser tedavisinde kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanımından yola çıkılarak, rapamisin de endometrial ve meme kanserinde antiproliferatif etkileri bildirilmiştir.

Rapamisin gibi mTOR inhibitörleri kullanılarak sinir sistemi üzerine mTOR'un etkilerine dair yapılan çalışmalarda bu proteinin, merkezi sinir sisteminin gelişiminde hücre canlılığı, farklılaşma, akson gelişimi, sinaptogenezis; yetişkinlerde sinaptik plastisite, hipokampüste uzun süreli potansiyelizasyon, öğrenme ve hafızada önemli olduğu gösterilmiştir^{3,4,5}. Rapamisin'in inhibe ettiği mTOR'un nörotransmitter, reseptör, iyon kanal ekspresyonu, nöronal ölüm, apoptozis ve nöron uyarılabilirliği gibi çeşitli hücresel ve moleküler süreçlerde etkili olduğu bilinmektedir.

Yapılan az sayıda çalışmada mTOR inhibitörlerinin, özellikle beyin hasarı sonrası oluşan epilepside antiepileptik etkinliği olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, pilokarpin ile indüklenen epilepsi modelinde agresyon ve spontane meydana gelen nöbetler arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş ve rapamisinle yapılan tedavi sonucunda agresif davranışlarda belirgin bir azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir². Sonuç olarak mTOR yolunun epilepsiyle oluşan agresyonun altında yatan moleküler bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada amaç, sıçanlarda 5 ve 10 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanan rapamisin'in maternal agresyon üzerine akut etkisinin gözlemsel olarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Agresyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

Özellikle bireysel insan davranışları için geçerli olan ve genel kabul gören “agresyon” tanımı henüz tam olarak netleştirilememiştir. Buna rağmen hayvan araştırmaları açısından genel bir tanımlama yapılabilir. Agresyon “başka bir organizmaya karşı, caydırma veya uyarı amacı taşıyan ve zarar oluşturabilen herhangi bir davranıştır” şeklinde tanımlanabilir. Moyer agresyonun sınıflandırılmasını yapan ilk kişidir⁶ ve daha sonraları Moyer’in yaptığı sınıflandırmaya alternatif pek çok farklı sınıflandırmalar yapılmıştır.

Agresyon teriminin sadece saldırı ve savunma olarak sınırlandırılması canlılarda gözlemlenen benzer davranışların tanımlanmasını kısıtlayabilir. Bu sebeple canlılarda görülen bu tip tüm davranışları, etoloji kökenli olan “agonistik davranışlar” terimi içinde kullanmak daha yerinde bir tanım olur. Agonistik davranışlar çoğunlukla dövüşme ile ilgili sosyal davranışlar için kullanılan bir terimdir. Dolayısıyla gerçek saldırganlığı kapsayan saldırı davranışından daha geniş bir davranış yelpazesini kapsar. Tehdit, başkaldırı, geri çekilme, saldırganın yatıştırılması veya saldırganla uzlaşma davranışlarını içerir. Agonistik davranış terimi, ilk olarak Scott ve Fredericson tarafından 1951 yılında kullanılmıştır. Genellikle besin kaynakları, barınak ve çiftleşmeye uygun eşler sınırlı olduğu için agonistik davranış birçok hayvan türünde gözlemlenebilir.

Agresyonun, saldırı davranışları ve savunma davranışları olarak sınıflandırılması evrenseldir⁷ ve bu davranışlara neden olan beyin mekanizmaları da farklılıklar gösterir. Saldırı davranışlarında saldırı girişimi ve rakibe zarar verme amacı ön plandadır⁸. Bunun aksine savunma davranışında saldırı girişimi eksiktir ve savunmacı hayvan zarar vermeyi amaçlamayıp sadece kendini korumaya çalışır. Yırtıcı agresyonu (predator, avcı) ise agresyonda farklı bir sınıfı teşkil eder ve bu sınıfta saldırının amacı iştah mekanizmasıyla da ilişkili farklı beyin mekanizmalarına sahiptir.

Agonistik davranışlar ne insanlarda ne de hayvanlarda patolojiktir. Geçmişten günümüze bu davranışlar, en güçlü olanın hayatta kalması, populasyonların geniş

bölgelere dağılması, tehdit teşkil eden çevreye uyumu ve neslin devamı olasılığını artırır. İnsanlardaki agonistik davranışlar, kabul edilebilir veya önceden belirlenmiş kurallara dayalı olmayabilir. Agresif davranış, belirli somatik ve psikiyatrik hastalık durumlarıyla ilişkili olmasına ve bu davranışlara göre psikiyatrik hastalık tanısının yapılabilmesine rağmen “agresif hastalıklar” ya da “saldırı sendromu” gibi tanı kategorileri yoktur. Hayvanlardaki agresyon modelleriyle insanlardaki psikiyatrik durumlar ve hastalıklar mümkün olduğunca modellenmeye çalışılmasına rağmen, hastalıkların altında yatan temel nedenler bilinmediğinden dolayı bu durum zorlaşmaktadır. İnsanlardaki patolojik agresyonun sebeplerini anlamak ve tedavilerde yeni ilaçlar geliştirmek için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hastalıkla sonuçlanan bozukluğun altında yatan mekanizmaların anlaşılması amaçlanmaktadır. Ayrıca gelecekte moleküler genetik teknolojilerinin gelişmesiyle hangi genlerin agresyonda işlev gördüğü anlaşılabilir ve böylece patolojik agresyon için geliştirilen tedavi yöntemleri bir adım daha ileri taşınacaktır.

2.1.1. Hayvanlarda agresyon modelleri

Genellikle insanlarda davranışsal tepkileri tahmin etmek için deneysel hayvan modelleri kullanılmaktadır ve bu hayvanlarda gözlenen tepkiler insanlardaki tepkilere benzerdir. Homolog (sebebi aynı ve buna verilen tepkide aynı) hayvan modelleri için maymunların bakteriyel enfeksiyonlarının antibiyotiklerle tedavi edilmesi veya hipertansiyon modellerinin insanlarla benzer olması örnek verilebilir. Psikiyatrik bozukluklarda ise deneysel hayvan modelleri, hem insanlarda hem de hayvanlarda sergilenen belirli bir davranışın kökeninin incelenmesinde homolog olarak kabul edilebilir.

Çalışmalarda, homolog modellerin yokluğunda neden aynı olmasa da verilen tepkinin aynı olduğu izomorfik modeller de kullanılabilir. Buna, şizofreni için kullanılan bir model olarak amfetaminle uyarılmış psikoz durumu örnek verilebilir.

Ayrıca, kullanılan hayvan modeliyle insanlarda görülen hastalığın açık bir bağlantısı olmayan deneysel hayvan modelleri de vardır. Bu modellerde hastalık için ya da hastalığın tedavisi için bazı öngörü değeri olan deneysel kanıtlar bulunabilir. Psikofarmakolojide, insanlarda terapötik aktivitesi bilinen maddelerle yapılan deneylerden elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde aynı maddeyle yapılan deneylerden elde edilen verilerle oldukça benzerlikler gösterir.

Agresyon araştırmalarındaki glklere rağmen, psikoaktif ilaçların insanlardaki ve hayvanlardaki agresif davranışlar üzerine etkisi hakkındaki bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Bu alışmalar iki alana ayrılabilir; bu alanlardan biri agresyonun temel nedenlerini araştırma, diğeri ise farmakolojik müdahaleler ile davranış değişikliklerini araştırma alanıdır.

2.1.2. Agresif davranış modelleri

İzolasyonla uyarılmış agresyon davranışı, ev sahibi-yabancı (resident-intruder) agresyon davranışı, beynin elektriksel uyarılmasına bağlı agresif davranış, maternal agresyon davranışı gibi pek çok paradigma ve agresyon modeli saldırı davranışlarının çalışılmasında kullanılmıştır.

2.1.2.1. İzolasyonla uyarılmış saldırı davranışı

Erkek hayvanların yaşadıkları doğal ortamlarından birkaç hafta boyunca izolasyonu, agresyonu uyarabilir. Pek çok izole hayvan bu srenin sonunda diğer bir erkek hayvanla karşılaştığında saldırı davranışı gsterir⁹. İzolasyonun agresif davranış üzerindeki etkisi türlere baėlıdır¹⁰. İzolasyonla uyarılmış agresyon paradigması farelerde davranışsal farmakoloji çalışmaları için en sık kullanılan agresyon modeli olup, farmakolojide efektif doz (ED50) değerlerinin tanımlanmasında önemli bir yere sahiptir¹¹.

2.1.2.2. Ev sahibi-yabancı modeli saldırı davranışı (Resident-Intruder paradigması)

Bu model ev sahibinin yuvaya giren yabancıya karşı tepkisini ölçmek amacıyla psikofarmakolojide çok sık kullanılan bir yntemdir^{12,13,14}. Ev sahibi-yabancı paradigmasında; ev sahibi olan sıçanın doğal olarak yaşadığı kafese, yine aynı türden olan bir yabancı konur¹⁵. Ev sahibi sıçanın kendi yaşam bölgesinde bir yabancıyla karşılaşması sonucunda ağır bir kavganın meydana gelmesi doğaldır^{16,17}. Saldıran sıçan savunmaya yönelik davranışlar da dahil olmak üzere birçok saldırı davranışı sergiler. Bu durumdaki agresif davranışlar; yabancıyı koklama, yaklaşma, inceleme, tehditkar duruş, kovalama ve baskın duruşu içermektedir. Saldıran bir ev sahibi ve yabancı arasındaki bu tür etkileşimlerin doğası yabancıнын yaşı, hormonal durumu ve ev sahibinin saldırı tecrübesine bağlı olarak değişir. Ev sahibinin yabancıya karşı göstermiş olduğu davranış tipleri rastgele olmayıp belirli kurallar doğrultusunda oluřmaktadır¹⁸.

Sıçanlarda görülen ev sahibi-yabancı agresyon modeli, izolasyonla uyarılmış agresyondan farklıdır. Çünkü bu modelde izolasyon yoktur ve ev sahibi-yabancı agresyonu herhangi bir davranışsal anormalliğe yol açmaz¹⁰. Ayrıca ev sahibi-yabancı paradigması bir çok tür için geçerliliğe sahiptir¹⁹. Ev sahibi-yabancı paradigması hamsterlerde agresyonla ilişkili yeni nörokimyasal yolların ortaya çıkarılmasında kullanılmıştır. Bu paradigma potansiyel antiagresif maddelerin belirlenmesi için oldukça iyi bir modeldir. Ayrıca bu paradigma sedasyon ile duyuşal ve motor bozuklukların belirlenmesinde önemli bir role sahiptir¹⁸.

2.1.2.3. Elektriksel beyin uyarısına bağılı agresif davranış

Erkek sıçanların medyal-lateral hipotalamusunun elektriksel olarak uyarılmasıyla meydana gelen saldırı davranışı ile bölgelerini korumak amacıyla görülen saldırı davranışları birbirine oldukça benzemektedir^{20,21,22}. Hipotalamusun uyarılması, stres hormonlarının (adrenokortikotropik hormon, kortikosteron) seviyesini yükseltir. Dişi sıçanlarda bu tip agresyon, beyindeki hipotalamik bölgelerin uyarılmasıyla ortaya çıkabilir^{23,24}. Böylece agresif davranış, laboratuvar ortamında kolaylıkla oluşturulabilir.

İzolasyonla oluşturulmuş agresyon, ev sahibi-yabancı paradigması ve maternal agresyon gibi modellerin aksine bu model anksiyete, korku, sedasyon, motor ve duyuşal bozukluklar gibi belirli mevcut ara değişkenlere duyarlı olmayıp, ilaçların antiagresif özelliklerini doğrudan yansıtır. Bu modelin insanlar üzerindeki geçerliliğı diğerk modellere göre daha az olmasına rağmen, ilaçların antiagresif etkilerinin anlaşılması açısından faydalıdır.

2.1.2.4. Maternal agresyon

Agresyon daha çok erkeklerde görülen bir davranış olmasına rağmen, dişi sıçanlarda hipotalamik olarak agresyonun uyarılabilmesi mümkündür^{23,24}. Ayrıca çeşitli kemirgen türlerinde görülen maternal agresyon^{25,26} dişilerde de belirli şartlar altında agresif davranışın meydana gelebildiğini gösterir. İnsanlarda kadın bireylerdeki saldırganlığı modellemek için dişi kemirgenlerdeki paradigmanın kullanımı sık olmamasına rağmen, bu model annelerdeki agresyon mekanizmalarının anlaşılması için önem teşkil eder. Maternal agresyon modeli insanların da dahil olduğı²⁷ bir çok canlı türünde gözlemlenip, belirli nöronal ve hormonal mekanizmalarla düzenlenir. Maternal agresyon yavruların korunmasında büyük öneme sahiptir. Maternal agresyon

paradigması; yavrularıyla birlikte yaşayan emziren dişi kemirgenlerin, yabancılara karşı göstermiş olduğu saldırı davranışlarının gözlemlenmesine ve incelenmesine dayanmaktadır. Bu davranışlar laktasyonun olduğu ilk haftalarda daha yoğun görülmektedir^{28,29}. Tehdit objelerinin yavrulara yakınlığı annelerde agresyon için önemli bir uyarıcıdır⁶ ve bazı araştırmacılar bu agresif davranışı savunma amaçlı olarak değerlendirmektedir. Ancak emziren annelerin yabancıya karşı göstermiş olduğu davranışlar, annenin kendisi tarafından başlatılır ve saldırıya yöneliktir. Yani her zaman yabancı tarafından başlatılan herhangi bir tehdide karşı gösterilen bir tepki değildir. Yoğun emek ve geniş bir planlama gerektiren bu modelde birçok psikoaktif ilaçlar test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar maternal agresyonun, erkek sıçanlarda görülen ev sahibi-yabancı ya da farelerde görülen izolasyonla oluşturulmuş agresyon davranışları gibi insanlardaki davranışlarla karşılaştırılabilir bir model olduğunu ortaya koymuştur. Maternal agresyonun psikofarmakolojisi genellikle sıçanlarda çalışılmasına rağmen farelerde de çalışmalar yapılmıştır³⁰.

2.1.3. Savunma davranışlarının modelleri

Saldırı davranışlarına ait olan agonistik davranışlar karşıdaki hayvana yönelik zarar verici veya korkutucu davranışlarla karakterizedir. Ancak defensif davranışlar, saldırıya ait olan bu davranışlardan farklılık göstererek teslim olma, kaçma veya benzeri davranışlar şeklinde görülebilir. Defensif saldırı, savunmacı bir hayvanda görüldüğünde bu sadece saldırıya verilen bir tepki yüzündendir. Geri çekilme ya da boyun eğme gibi diğer savunma davranışları ileriki saldırı ataklarından kaçmaya ya da engellemeye yöneliktir³¹.

2.1.3.1. Ağrı ya da şok ile uyarılan savunma davranışları

Sıçanların ya da farelerin arka ayaklarına elektrik şokunun verilmesi “ayak şokuyla” ya da “ağrıyla uyarılmış agresyon” olarak adlandırılan davranışı tetikler³². Benzer davranışsal yanıtlar apomorfin ve meskalin gibi bazı tür ilaçların deri altına verilmesiyle de oluşturulabilir. Bu hayvanların bazıları savunma amaçlı olarak saldırıda bulunabilir¹⁶. Çünkü aynı ortamda bulunan ve bu uyarıyı birlikte alan sıçanlar birbirinden karşılıklı olarak etkilenip agonistik herhangi bir etkileşim göstermeden ayakta savunmaya yönelik dik durma, ses çıkarma veya açık bir biçimde tepki davranışı sergilerler.

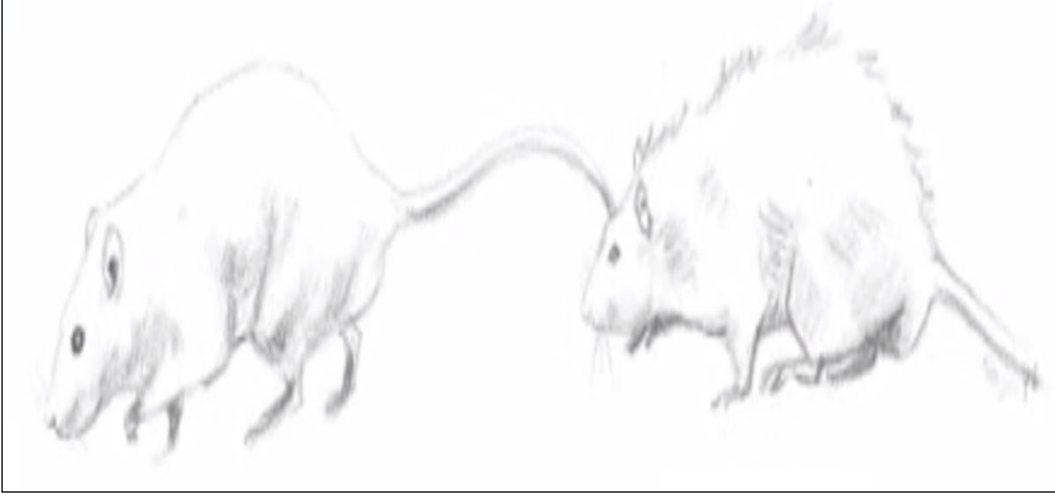
2.1.3.2. Sıçanlarda savunma davranışları (istilacı model)

En doğal savunma davranışları, ev sahibi-yabancı paradigmasında ya da maternal agresyonda yabancıya karşı gösterilir. Bu paradigmalarda gözlenen savunma davranışlarında, hayvanlar vücutlarının en hassas bölgelerini şiddetli saldırıdan korumak amacıyla özel taktikler geliştirmişlerdir. Doğal ortamlarda savunmada olan hayvan, genellikle ev sahibi olan erkek ya da emziren annenin alanından mümkün olduğunca kaçır. Ancak laboratuvar koşullarında savunmacı hayvanın böyle bir şansı olmadığından dolayı kendini koruma davranışını; geri çekilerek, çömelerek, dik bir pozisyon alarak veya uysal bir pozisyonda durarak gösterir (Şekil 2.1, Şekil 2.2, Şekil 2.3, Şekil 2.4, Şekil 2.5, Şekil 2.6, Şekil 2.7, Şekil 2.8, Şekil 2.9, Şekil 2.10, Şekil 2.11). Genel olarak bu davranışların amacı saldırıda bulunan sıçanlardan en şiddetli saldırıların geldiği ve en hassas yaraların alınabileceği vücudun arka bölümlerini korumaya yöneliktir³³.

Ev sahibi-yabancı modeli, sosyal etkileşimlerin farklı yönlerinin belirlenmesi açısından spesifik bir hayvan modelidir. Sadece ilaçların organizma üstünde doğrudan ne gibi etkileri olduğunun anlaşılmasını sağlamakla kalmaz aynı zamanda modeldeki partnerin dolaylı etkilerinin de anlaşılmasını sağlar. Nitekim insanlardaki patolojik agresyon da kişiler arası etkileşimle ilişkilidir. Ev sahibi-yabancı etkileşim modeli belirli durumlarda insanlara ne tür ilaçların etki edebileceği yönünde tahminlerin gerçekleştirilebilmesine olanak sağlar.



Şekil 2.1. Sosyal keşif hareketleri³⁴



Şekil 2.2. Takip etme hareketi³⁴



Şekil 2.3. Ano-genital bölgenin koklanması hareketi³⁴



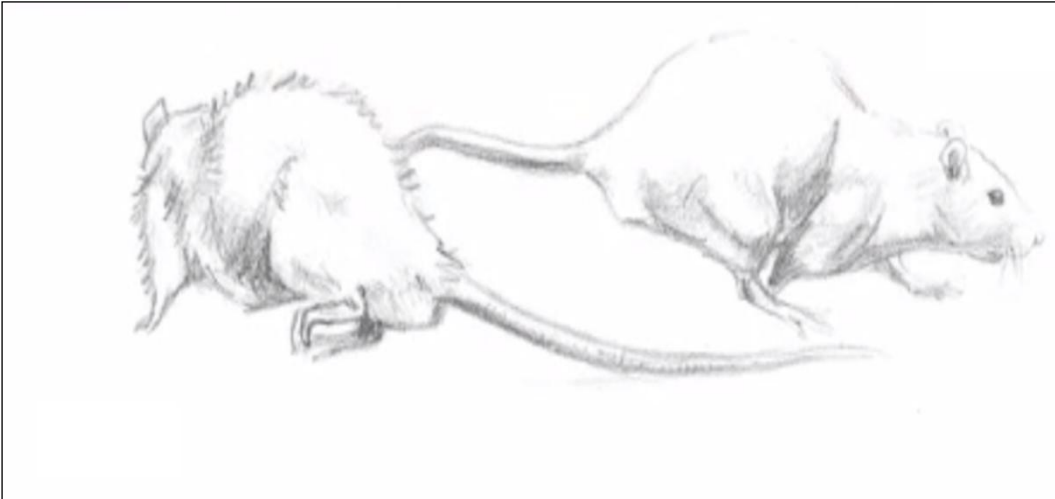
Şekil 2.4. Şahlanma hareketi³⁴



Şekil 2.5. Savunmacı dik durma hareketi³⁴



Şekil 2.6. Lateral tehdit hareketleri³⁴



Şekil 2.7. Kovalama hareketi³⁴



Şekil 2.8. Saldırı hareketi³⁴



Şekil 2.9. Ayakta dik durma hareketi³⁴



Şekil 2.10. Atak hareketi³⁴



Şekil 2.11. Zapt etme hareketi³⁴

Sonuç olarak, mevcut çalışmalar saldırıya yönelik agresyonlar ve savunmaya yönelik agresyonlar gibi farklı agresyon modelleri için farklı hayvan modelleriyle çalışılması gerektiğini ortaya koymuştur. Hayvan modelleri, insanlar üzerinde yapılan araştırmalar açısından bize tahmin edilebilir sonuçlar sunabilmektedir.

Agresyon için hayvan modelleri kullanılarak yapılacak çalışmalar, gelecekte patolojik agresyon ve şiddete yönelik davranışlara karşı geliştirilecek yeni tedavi yöntemleri bulmak için gereklidir. Belirli bir gen delesyonu ile genetiği değiştirilmiş farelerin davranış profillerinin analizleri önümüzdeki yıllarda, agresyonu kontrol eden beyindeki nörokimyasal yolların daha da ayrıntısıyla keşfedilmesine olanak sağlayacaktır.

2.2. Maternal Agresyon

Maternal bakımın en önemli öğelerinden biri savunmasız yavruların potansiyel saldırganlara karşı korunmasıdır. Yavruların korunması amacıyla annenin yabancıya karşı gösterdiği tepkiye maternal agresyon denir ve bu durum laboratuvar farelerinden koyuna ve hatta insana kadar pek çok farklı canlı türünde, farklı şekillerde kendini gösterebilir. Sıçanlarda görülen maternal agresyonun derecesi deney ortamından etkilendiği kadar yavruların yaşı, yabancınnın yaşı ya da boyutu gibi diğer pek çok faktör tarafından da etkilenebilir^{35,36,37,38,39,40,41}.

Maternal agresyon ile ilgili yapılan az sayıdaki bilimsel çalışmalara rağmen, insanlarda annelerin yavrularıyla ilgili olarak aşırı derecede dikkatli ve tedbirli olması ve gerektiği zamanlarda hatta bazen gerekmediği zamanlarda bile yavrularını tehlikeye karşı aktif bir biçimde korumaları yaygın görülen bir davranıştır.

Agresyonla ilgili olan çalışmalar daha çok kemirgenlerde özellikle fare ve sıçanlar üzerinde yapılmıştır. Kemirgenlerde erkeklerin yeni doğmuş yavruları öldürme davranışı görülebilmektedir^{42,43}. Emziren dişiler ise yuvaya yaklaşan bu gibi yabancılara saldırarak, yavruları koruyacağı için maternal agresyon terimi terminolojide yerini almıştır. İnsanlarda, anneler ortada herhangi bir tehlike yoksa yavrularını korumak amacıyla şiddet göstermezler. Annelerde görülen ve annenin kendine herhangi bir zarar gelebileceğini bilmesine rağmen gösterdiği saldırganlık, yavrularının hayatta kalabilme ve gelişimlerini devam ettirebilme şansını artırır^{42,43}. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar maternal bakımın canlının üreme tecrübesine bağlı olarak arttığını göstermiştir⁴⁴.

Hayvanlarda sergilenen tüm karmaşık davranışlarda olduğu gibi, ebeveyn hayvanlardaki agresif davranışlar da pek çok faktörden etkilenir. Kemirgenlerde emzirme dönemindeki yüksek agresyon seviyesi yavruları tehlikeye karşı korur^{42,43,45}. Örneğin; emziren hamsterlerde maternal agresyonun artması sayesinde yabancılardan yavruyu öldürme oranı azalır⁴⁶.

Yabancıya karşı gösterilen atak sayısı, toplam atak süresi ve agresyona başlama zamanı (agresyon latensi) ölçülebilen en temel parental davranış parametrelerinden sayılır. Diğer davranışlar, örneğin yabancının koklanma süresi ve sıklığı, yabancının yakalanıp tutulması veya yabancı tarafından tutulma, savunma amaçlı dik pozisyonda boks yapma ve anne, baba ya da yabancından birinin inaktif bir biçimde sabit durması (donma hareketi) da kayıt edilebilen davranışlardandır^{47,48}.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda maternal agresyonun düzenlenmesinde vazopressin, oksitosin ve kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) gibi nörohormonların önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.1). Paraventriküler nükleusa (PVN) oksitosin infüzyonunun maternal agresyonu arttırdığı bilinirken, PVN’de meydana gelecek herhangi bir lezyon ise maternal agresyonu azalttığı bildirilmektedir⁴⁹. Ayrıca oksitosinin amigdalanın merkezine veya stria terminaliste bulunan bed nükleusa enjekte edilmesiyle maternal agresyon azalmıştır⁵⁰. Bir diğer çalışmaya göre oksitosin

antagonistinin amigdalanın merkezine infüze edilmesi maternal agresyonda artış meydana getirir⁵¹. Benzer şekilde arjinin vazopressin hormonu üzerine yapılan çalışmalar bu peptidin maternal agresyonu azalttığını, arjinin vazopressin V1a antagonistinin amigdala merkezine infüzyonunun ise maternal agresyonu arttırdığı bildirilmiştir^{52,53}. Son olarak maternal agresyonda etkisi olduğu belirlenen CRH'nın amigdalanın merkezine infüzyonunun maternal agresyonu azalttığı⁵⁴, buna rağmen CRH antagonistinin infüzyonunun maternal agresyonda herhangi bir artış meydana getirmediği gözlemlenmiştir⁵⁵. Böylece CRH'nın da maternal agresyonun kontrolünde görev aldığı belirlenmiş ancak buradaki kesin rolü hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.2.1. Maternal agresyonun duyusal kontrolü

2.2.1.1. Sıçanlar

Sıçanlar tek ebeveynli hayvanlardır ve yeni doğum yapmış emziren anne yavru bakımını üstlenir⁵⁶. Sıçanlarda maternal agresyonu düzenleyen duyusal sinyallerin yavrulardan ve yabancıdan gelen sinyaller olmak üzere iki önemli kaynağı vardır. Gerçek agresif davranışın sergilenmesi esnasında annenin aşırı agresif olması için yavruların ortamda mevcut olması gerekmemesine rağmen^{57,35} yüksek seviyedeki agresif davranışın sürdürülmesi için periyodik olarak yavrularla bir araya gelmesi gereklidir. Annenin yavrularından 4-5 saatten fazla ayrı kalması maternal atakları büyük oranda azaltırken^{37,57,58}, 24 saat ayrı kalması bu davranışın neredeyse ortadan kalkmasına neden olur^{37,59}. Eğer annenin ilk kez yavrularından ayrılması 8. günden daha önce yavrularla en az bir saat tekrar bir araya gelmesi agresyon seviyesini yeniden yükseltir^{58,59}. Ancak doğumu takip eden 8. günden sonra anne yavrularıyla bir araya gelse bile agresyon seviyesinde belirgin bir artış gözlenmez.

Anneler maternal agresyonu devam ettirebilmek için yavrulardan çeşitli duyu sinyalleri alır. Yavruların dokunma ve koku sinyallerinin maternal agresyon üzerindeki rolü geniş bir biçimde çalışılmıştır ve birçok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Gandelman ve Simon tarafından ortaya atılan hipotezlerde, emziren anne sıçanlar ve farelerde yavruların emerken annenin dokunma duyusunu uyarmasının, maternal agresyon için gerekli olduğu belirtilmiştir⁵⁹. Araştırmacılar, yavrularından uzun bir süre ayrı kalan annelerin emme uyarısı almamasının ve memedeki sinir aktivitesinin eksikliğinden dolayı agresifliklerini kaybettiklerini de bildirmişlerdir. Daha sonraki bazı deneyler, göğüs

uçlarının doğumdan önce veya sonra çıkarılmasının (telektomi) maternal agresyonu azaltmadığını göstermiştir.

Dokunma sinyallerinin yanı sıra yavrulardan alınan koku sinyalleri de emziren anne sıçanlarda maternal agresyonun devam ettirilmesi için önemlidir. Gerçekten de anne yavrusuyla fiziksel temas halinde olmamasına rağmen ondan aldığı kokuyla uyarıldığı sürece maternal agresyonunu devam ettirir⁶⁰. Koku epitelinin ve mukozanın cerrahi olarak çıkarılması maternal agresyonu önemli biçimde azaltır⁶¹.

Yavrulardan anneye gelen dokunma ve koku sinyalleri maternal agresyonun sürdürülmesinde etkilidir. Agresyon, annenin geç laktasyon dönemine girmesiyle birlikte azalma gösterir^{40,41}. Annede meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve yavrulardan gelen sinyallerin azalması agresyonda düşüşe neden olur.

Yabancı sıçanlardan gelen uyarıcı sinyaller emziren anne sıçanın maternal agresyon sergilemesini etkiler. Emziren anne sıçanın ataktan hemen önce yabancıyı koklamasıyla⁶² oluşan duyu sinyalleri anne sıçana yabancı hakkında önemli bilgiler sağlamakla birlikte agresyondaki etki mekanizması net değildir. Çünkü annede oluşan agresyonun yavrulardan veya yabancından alınan koku sinyallerinin hangisinden kaynaklandığı tam olarak belirlenememektedir.

Bazı araştırmacılar, erkek sıçanların yaydığı ultrasonik seslerin, yeni doğum yapmış dişilerle çiftleşmeyi sağlamak amacıyla maternal saldırganlığı inhibe ettiğini ileri sürmüşlerdir⁶³. Sonraki yıllarda yapılan deneylerden elde edilen sonuçlar ise bu ultrasonik seslerin annenin agresyonu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur⁶⁴.

Sıçanlarda yabancının yaşı ve boyutu maternal agresyonu etkiler. Erskine ve ark. laktasyonun ilk haftasında olan anne sıçanların, kendilerinden daha yaşlı olan erkek sıçanlara karşı daha yüksek seviyede agresyon gösterdiklerini rapor etmişlerdir. Bu durum, özellikle yaşlı erkek sıçanların yavruları öldürmeye meyilli olmasından dolayı önemlidir⁵⁸.

Yavrular ve yabancılardan kaynaklanan faktörlere ek olarak anne sıçanlarda agresyonu düzenleyen diğer pek çok uyarı sinyalleri bulunmaktadır. Test edilen annelerin bulunduğu ortam da agresyonda rol oynayan faktörlerden biridir. Emziren anne sıçanlar kendi kafeslerinde test edildiklerinde daha agresif davranışlar sergilerler⁶⁵.

2.2.1.2. Fareler

Farelerde yavru bakımı hem anne hemde baba tarafından sağlanmasına rağmen yavruları koruma amaçlı agresyon davranışı sadece emziren anne farelerde mevcuttur⁶⁶. Yapılan çalışmalar sadece laktasyon döneminde olan dişi farenin yabancı fareye karşı agresyon gösterdiğini⁶⁷ buna karşın virjin farelerin yabancı farelere karşı herhangi bir agresif davranış sergilemediğini göstermiştir. Farelerde agresyon laktasyonun ilk 2 haftasında en yüksek seviyesine ulaşır, laktasyonun son haftasında ciddi bir biçimde azalma gösterir ve yavrular süttten kesildiğinde ortadan kaybolur^{67,68}.

Anne farelerin kavga esnasında agresif olması için yavruların yuvada olmasına gerek yoktur⁶⁵. Fakat annenin testten önce yavrularla temas halinde olması gereklidir. Anne fare yavrularından 5 saat ayrı kaldıktan sonra saldırılar çok nadir görülür. Bununla birlikte anne farede maternal agresyonun başlaması için yavrunun meme emmesi gereklidir ve bu davranışın oluşması için en az emzirme süresi yaklaşık 48 saattir⁶⁹. Yeterli emzirme maternal agresyonu bir kez başlattığında agresyonun devamı için gerekli olmaz. Emzirmenin 2. gününde olan annelerin meme ucu çıkarıldıktan sonra bir süre daha agresif davranış sergileyebildikleri rapor edilmiştir^{69,70}. Bu süre zarfında maternal agresyon yavrulardan gelen dış (eksteroseptif) sinyallerle sürdürülür. Svare hava geçiren bir bölmeyle yavrularından ayrılan anne farelerde agresyonun devam ettiğini bildirmiştir⁷¹. Böylece emzirme ile ilgili olmayan sinyaller de annenin davranışlarını etkileyebilir. Fakat yavrudan, 5 saatten fazla uyarı alınmaması maternal agresyonda azalma meydana getirebilir. Annenin yavrularıyla tekrar bir araya gelmesi maternal agresyonu yeniden eski seviyeye getirir⁷².

Farelerde emzirme süresi genellikle 21 gündür. Garland ve Svare farelerde görülen doğum sonrası agresyonu; başlama fazı (1.ve 7. günler arası), midlaktasyon fazı (8.ve 14. günler arası) ve geç laktasyon fazı (15.ve 21. günler arası) olarak evrelemiştir. Ayrıca bu fazlar emzirme-bağımlı fazlar ve emzirme-bağımsız fazlar olmak üzere 2 gruba ayrılabilir⁷⁰:

Emzirme-Bağımlı Fazlar: Yavrunun anneyi emmesinin maternal agresyon için gerekli olduğu **başlama fazı** emzirme bağımlı fazdır. Doğumdan hemen sonra veya birkaç gün içinde meydana gelebilir.

Emzirme-Bağımsız Fazlar: Yavrunun anneyi emmesinin maternal agresyonun devam etmesi için gerekli olmadığı fazlardır. Bunlardan **midlaktasyon (laktasyon ortası) fazı** başlama fazından sonra görülen ve maternal agresyonun yoğun olarak görüldüğü fazdır. **Geç laktasyon fazı** ise laktasyonun son haftasında görülen ve maternal agresyonda azalmayla karakterize olan fazdır. Maternal agresyondaki azalma yavruların süten kesilmesiyle hızlanmaktadır.

Emzirme-bağımlı ve emzirme-bağımsız fazların kontrol mekanizmaları henüz açıklanamamıştır. Annede emzirme-bağımsız fazda agresyonun devam edebilmesi için bazı nöroendokrin değişiklikler veya nörotransmitter salgısında dalgalanmalar meydana gelebilir⁴⁴.

Annelerin yavrudan ve yabancılardan aldığı koku sinyalleri, farelerde maternal agresyonun devamı için önemlidir. Emziren farelerde koku soğanının (bulbus olfactoryus) olfaktör bulbektomi ile çıkarılması yavru bakımını büyük ölçüde azaltmaktadır^{67,73}. Farelerde yavruların yaşı maternal agresyonu etkiler. Genç yavrudan alınan duyuşal sinyallerin anne farede maternal agresyonun devam etmesi için önemli derecede etkili olduğı görülmüştür^{71,74}.

Farelerde maternal agresyonun devamlılığını sağlayan yavruların kokusu ile ilgili sinyallere ek olarak, yabancının kokusu da maternal agresyonu benzer biçimde etkiler.

Yabancı erkek fareden gelen sesler annenin maternal agresyonunu artırır. Cerrahi olarak ses telleri alınmış ya da doğal olarak düşük sese sahip erkek fareler daha az oranda saldırıya uğrarlar⁷⁵.

2.2.1.3. Diğer Türler

Fareler ve sıçanlar dışındaki diğer türlerin parental davranışları hakkında çok az şey bilinmektedir. Olfaktör bulbektomi hamsterlerde maternal agresyonu azaltmaktadır^{46,76}. Hamsterlerde yavrudan alınan duyuşal sinyallerin maternal agresyonu etkileyip etkilemediğı tam olarak anlaşılamamıştır^{76,77,78}.

2.2.2. Maternal agresyonun hormonal kontrolü

2.2.2.1. Sıçanlar

Sıçanlardaki agresif davranış hamileliğin son haftasında önemli derecede artma gösterip, doğum sırasında en yüksek seviyeye ulaşır ve doğumu takip eden ilk hafta

boyunca bu yüksek seviyede kalıp sonraki haftalarda düşme gösterir^{40,41}. Hamilelik sırasında, doğumda ve doğumdan sonraki laktasyon evresinde ovaryumdan ve hipofiz bezinden salgılanan hormonların seviyelerinde önemli değişiklikler meydana gelir. Yavrulara karşı gösterilen maternal davranışın sebebi hamileliğin sonuna doğru gittikçe artmış progesteron, östrojen ve prolaktin hormonları olabilir. Ancak progesteron hormonu doğumdan hemen sonra azalmaya başlar^{79,80,81}.

Gandelman ve Simon farelerdeki maternal agresyonla ilgili yaptıkları çalışmada bazı hormonların anneye uygulanmasının agresyonu arttırdığını ve dişide göğüs ucu gelişiminde etkili olduğunu bildirmişlerdir⁵⁹. Virjin sıçanlara da belirli hormonlar verilip yavrularla aynı ortamda bırakıldığında maternal agresyonun olduğu gözlenmiştir. Virjin sıçanlara östrojen uygulamasının maternal agresyonu uyarabildiği gözlemlendiğinden dolayı maternal agresyonun oluşumunda östrojen progesterondan daha önemli olabilir. Östradiol ve testosteron kombinasyonu da anne de agresyon davranışını artırır⁴⁷.

2.2.2.2. Fareler

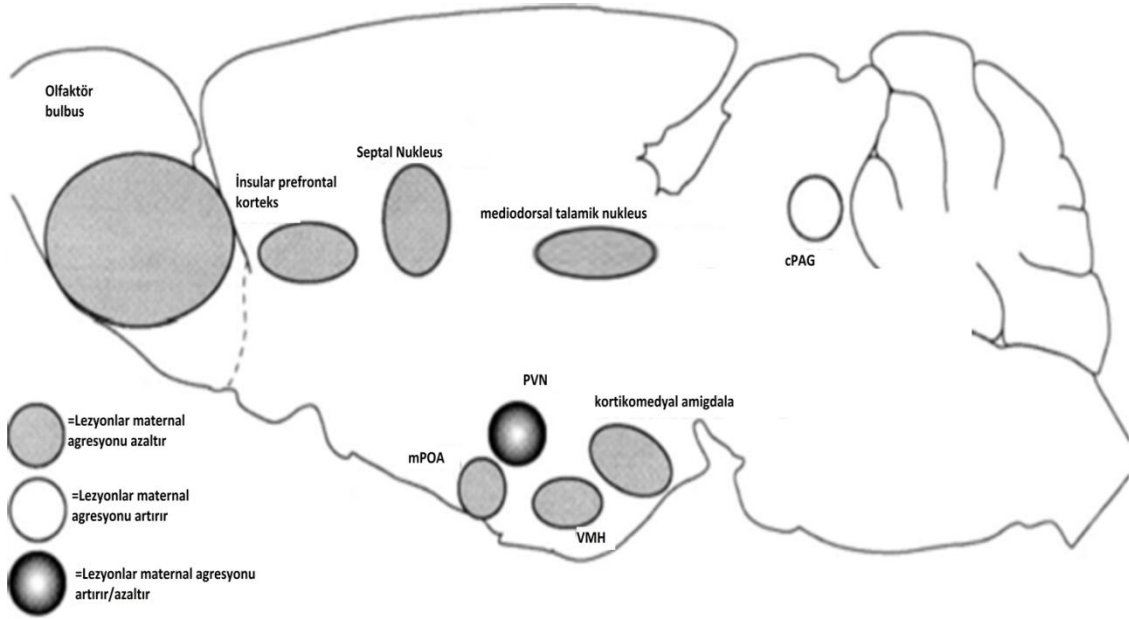
Fareler hamilelik döneminde agresif davranış sergilemezler. Anne fareler yavruların doğumunu takip eden birkaç saat içinde agresif davranış sergilemeye başlarlar^{68,82}. Doğum sonrası agresyon seviyesinde artışın olması yavruların anneyi emmeye başlamasıyla açıklanabilir^{72,82}. Yine de yapılan bazı çalışmalarda anne farelerde agresyonun hamileliğin son dönemlerinde artmaya başladığı bildirilmiştir^{83,84,85}. Anne farelerin dolaşımındaki östrojenin azalması maternal agresyonun artmasına neden olurken, dolaşımdaki östrojen seviyesinin yüksek olması maternal agresyonu azaltır⁸⁶.

Yapılan çalışmalar progesteronun farelerde maternal agresyonda artışa neden olduğunu göstermiştir⁸⁷. Anne farelere testosteron uygulanması maternal davranışları baskılar^{67,88}. Testosteronun maternal agresyon üzerindeki bu inhibitör etkisi östradiole dönüşmesinden dolayı olabilir.

Ovaryum hormonlarının anne farelerde maternal agresyon üzerine etkileri net olarak bilinmezken, doğum tecrübesi maternal agresyon davranışında değişiklik meydana getirmez. Hamilelik, doğum ya da laktasyon döneminde meydana gelen endokrin değişiklikler doğum sonrası agresyonu uyarır.

2.2.3. Maternal agresyon mekanizmasındaki nöronal devreler

Literatürde, diğer davranış çeşitlerini araştıran çalışmalar olmasına rağmen merkezi sinir sisteminde maternal agresyonla ilişkili merkezleri araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Beynin pek çok alanında oluşturulan lezyonlar, yavrulardan gelen sinyallerin alınmasını engellediğinden dolayı maternal agresyonu ortadan kaldırabilir (Şekil 2.12)⁴⁴.



Şekil 2.12. Kemirgenlerde maternal agresyon sırasında görülen beyin lezyonlarının etkileri ve alanlarının sagittal düzlemde gösterimi (PVN; paraventriküler nukleus, VMH; ventromedyal hipotalamus, mPOA; medyal preoptik alan, cPAG; merkezi periakuduktal gri)⁴⁴.

2.2.3.1. Olfaktör bölgeler

Annenin yavrulardan ya da yabancından aldığı koku (olfaktör) bilgisi maternal agresyonun ortaya çıkmasında rol alır. Yavrulardan ya da yabancından olfaktör bilginin alınmasında rol alan mediadorsal talamus veya prefrontal insular korteks gibi beyin bölgelerinde meydana gelen lezyonlar maternal agresyonu azaltır⁶¹. Bu lezyonlar koku duyusunun kaybına (anozmi) neden olmazlar fakat alınan kokuların ayırt edilmesini engellerler⁸⁹. Bu lezyonlardan sonra anne, yabancının potansiyel bir tehdit teşkil edip etmediğini algılayamaz⁹⁰.

2.2.3.2. Septum

Sıçanlarda septumun lezyonu maternal agresyonu inhibe ettiği gibi yavru bakımını da azaltır⁹¹. Bununla birlikte serotonin agonistinin medyal septuma infüzyonu emziren anne sıçanlarda maternal atakları artırır⁹².

2.2.3.3. Amigdala

Amigdalanın bazolateral nükleusunun lezyonu sıçanlarda maternal agresyonu azaltır⁹³. Gama aminobütrik asit-A (GABA_A) reseptör antagonisti olan bikukulinin ve serotonin gibi maddelerin amigdalaya infüzyonu maternal agresyonu azaltıcı yönde etki gösterir^{92,94}. Ancak yapılan çalışmalarda amigdalanın hangi bölgelerinin bikukulinin infüzyonundan etkilendiği net değildir. Santral amigdalaya oksitosin (OT) enjeksiyonu maternal agresyonu azaltırken, OT antagonistinin verilmesi dişi sıçanlarda maternal agresyonu artırır⁵¹.

2.2.3.4. Medyal preoptik alan (mPOA)

Medyal preoptik alan (mPOA), annenin yavru bakımı davranışı ile ilgili beyinde en fazla incelenmiş alandır. Sıçanlarda yavruları toplama davranışı gibi maternal davranışlar önemlidir⁸⁰. Medyal preoptik alanında lezyon olan anneler yavrularına karşı normal maternal davranış sergileyemezler ve bu alanın lezyonu erkek sıçanlarda⁹⁵, erkek farelerde⁹⁶ ve emzirmeyen dişi hamsterlerde⁹⁷ agresyonu azaltır. Preoptik alanın lezyonu annenin yavrularından yeterli duyu sinyallerini alamamasına yol açarak maternal agresyonunda azalmaya neden olabilir.

2.2.3.5. Periakuaduktal gri (PAG) madde

Periakuaduktal gri maddenin ventrolateral kaudal alanının (cPAG_{vl}) lezyonu annenin ataklara başlama latensini kısaltır ve erkek yabancıya karşı sergilenen atak sayısının artmasına neden olur⁹⁸. Bu durum da periakuaduktal alanın maternal agresyonu tonik olarak inhibe ettiğini düşündürür. Bu etki PAG'ın dorsal rostralinin lezyonuyla ortadan kalkar⁹⁹.

2.2.3.6. Hipotalamusun paraventriküler nükleusu (PVN)

Hipotalamusun paraventriküler nükleusunun (PVN) maternal agresyondaki rolü kapsamlı bir biçimde çalışılmasına rağmen hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Doğumu takip eden ilk günlerde paraventriküler nükleusta oluşturulan lezyonun annenin yabancıya karşı sergilediği atak sayısını arttırdığı belirlenmiştir⁴⁹. Buna karşın biraz daha geç dönemde PVN’de oluşturulan lezyonun annelerin yabancılarla karşı sergilediği maternal agresyonu azalttığı rapor edilmiştir¹⁰⁰. Böylece doğumu takip eden ilk günlerde oluşturulan PVN’nin lezyonu maternal agresyonu arttırabilirken sonraki günlerde oluşturulan lezyonlar agresif atakları azaltabilir⁴⁹.

2.2.3.7. Peripedunkular nükleus (PPN)

Anne sıçanın yavrulardan aldığı sinyaller maternal agresyonun devamlılığı için önemlidir. Peripedunkular nükleus annenin yavrulardan aldığı duyuşal sinyalleri hipotalamusa, limbik yapılara ve agresif davranış için gerekli olan orta beyne iletir¹⁰¹. PPN’nin lezyonu maternal agresyonu azaltır^{94,102}. PPN lezyonunun oluşturulma zamanı maternal agresyonda önemlidir. PPN’nin hamilelik sırasında oluşturulan lezyonu maternal agresyonu etkilemez. Ancak doğumdan sonraki dördüncü günde veya sonrasında oluşturulan lezyon maternal agresyonu inhibe eder¹⁰². Bu sonuçlar, PPN tarafından taşınan duyuşal sinyallerin maternal agresyonun devamı için son derece önemli olduğunu gösterir¹⁰³.

2.2.3.8. Ventromedyal hipotalamus (VMH)

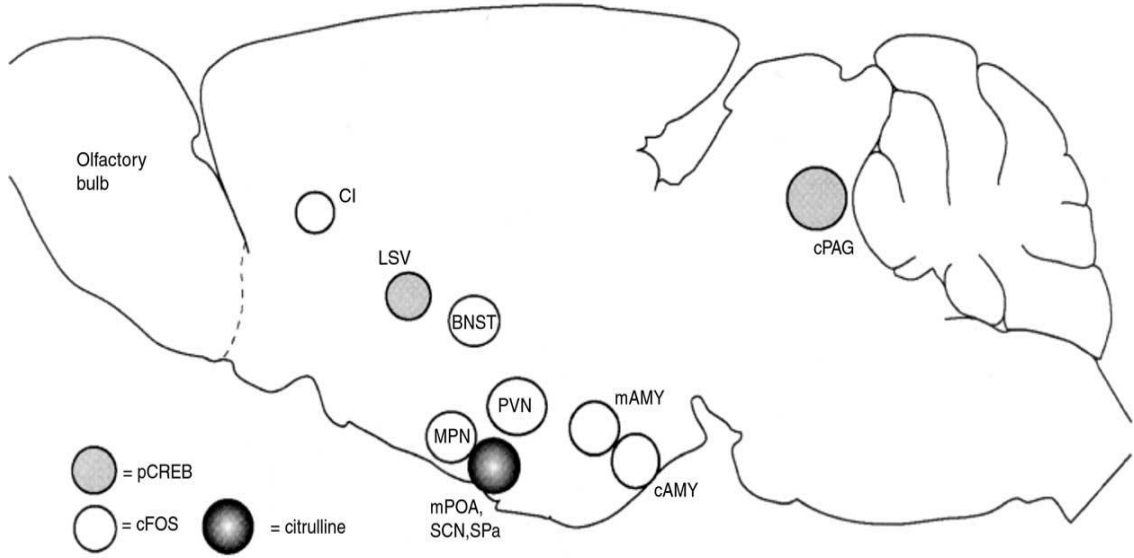
Maternal agresyonun oluşmasında rol oynayan alanlardan biri de ventromedyal hipotalamustur (VMH). Bu alanın lezyonu, sıçanlarda maternal agresyonu ciddi bir biçimde düşürür¹⁰⁴. GABA_A reseptör antagonisti olan bikukulinin VMH’ye infüzyonu maternal agresyonu azaltır⁹⁴. Bu durum VMH alanından tonik olarak salınan GABA’nın maternal agresyonun oluşumunu kolaylaştırdığını düşündürmektedir.

2.2.3.9. Nöronal aktivasyon çalışmaları

Yabancıya karşı agresyon gösteren ve göstermeyen anne sıçanların ve anne farelerin beyinlerindeki nöronal aktivitenin incelenebilmesi için indirekt işaretleyiciler (marker) kullanılır. Nöronal aktivitenin incelenmesinde kullanılan işaretleyiciler cFOS ve pCREB (phosphorylation of cyclic AMP response element binding) işaretleyicileridir. Maternal agresyonun gözlenmesi sırasında sıçan ve fare beyninin çeşitli bölgelerinde artmış ya da azalmış aktivite belirlenmiştir¹⁰⁵. Bu alanların pek çoğu nöroanatomik olarak birbiriyle bağlantılıdır ve bunların birbiriyle olan ilişkisi maternal agresyon için

gerekli olabilir. Maternal agresyonla ilişkili olan artmış cFOS ve pCREB alanlarını gösteren şematik diyagram şekil 2.13'te gösterilmiştir.

Maternal agresyon ortaya çıktıktan sonra artmış olan nöronal aktivitenin yavrulardan veya yabancından alınan duyuusal sinyallerle ilişkisi hala tam olarak bilinmemektedir.



Şekil 2.13. Maternal agresyonla ilişkili olan sitrulin, pCREB ve cFOS'taki artışların farelerin beyin alanlarının sagittal diyagramında gösterimi (PVN; paraventriküler nükleus, mPOA; medyal preoptik alan, cPAG; merkezi periakuduktal gri, , BNST; stria terminalisin bed nükleusunda, mAMY; medyal amigdala, CI; klastum, LSV; ventrolateral septum, MPN; medyal preoptik nükleus, cAMY; santral amigdala, SCN; suprakiazmatik nükleus)

2.2.4. Maternal agresyonun nörokimyasal kontrolü

Kemirgenlerde maternal agresyonun ortaya çıkmasında rol oynayan çok sayıda nörotransmitter ve nöropeptid bulunmuştur (Tablo 2.1). Bu nörotransmitterlerin ve nöropeptidlerin maternal agresyon üzerindeki rolleri bir dizi teknik kullanılarak incelenmiştir. Bu tekniklerin genel yaklaşımları agresyon testini takip eden dönemde reseptör agonistlerinin veya antagonistlerinin anneye uygulanmasıyla ilişkilidir⁴⁴. Maternal agresyon sırasında yavrulardan alınan duyu sinyallerinin annede nörokimyasalların sentezini, salınımını ve metabolizmasını nasıl etkilediği hala tam olarak anlaşılamamıştır.

2.2.4.1. Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptofan ya da 5-HT) insanlardan kemirgenlere kadar pek çok türde agresyonla güçlü bir bağlantısı olduğu bilinmektedir. Serotoninin düşük seviyesi

agresyon artışına sebep olurken yüksek seviyesi agresyonu azaltır ya da inhibe eder¹⁰⁶. Serotonin agonistleri sıçanlarda, farelerde¹⁰⁷ ve insanlarda¹⁰⁸ agresyonu inhibe ederler. Serotoninin medyal septuma infüzyonu sıçanlarda maternal agresyonu artırır.

Tablo 2.1. Kemirgenlerde laktasyon süresince farmakolojik uygulamaların maternal ataklar üzerine etkileri (▼ Azaltır, ▲ Arttırır, ◀▶ Değişmez)

Nöromodülatör	Veriliş yolu/ uygulama alanı	Tür	Maternal ataklar üzerindeki etkisi	Referanslar
Serotonin	Sistemik	Fare	▼	247
		Sıçan	▼	107
		Tarla faresi	◀▶	246
	Medyal Rafe, Kortikomedyal Amigdala, Santral Periaküaduktal Gri	Sıçan	▼	92
	Medyal septum	Sıçan	▲	92
Gama Amino Bütirik Asit	Sistemik	Fare	▲	248
		Sıçan	▲	249
	Santral Periaküaduktal Gri	Sıçan	◀▶	250
Benzodiazepinler	Sistemik	Fare	▲	248
		Sıçan	▲	249
	Santral Periaküaduktal Gri	Sıçan	◀▶	250
Dopamin	Sistemik	Sıçan	▲	111
	Intraserebroventrikül	Sıçan	▲	247
	Ventral Tegmental Alan	Sıçan	▲	251
	Striatum	Sıçan	◀▶	252
Oksitosin	Paraventriküler Nukleus	Sıçan	▲	49
		Sıçan	▼	227
	Intraserebroventrikül	Sıçan	▼	255,256
	Santral amigdala	Golden hamster	▲	226
Prolaktin	Sistemik	Fare	◀▶	124
		Sıçan	◀▶	253
		Golden hamster	▼	78
Opioidler	Sistemik	Fare	▼	254
		Sıçan	▼	129
Nitrik oksit	Sistemik	Tarla faresi	▼	132
		Sıçanlar	▲	1
Vazopressin	Lateral Septum	Tarla faresi	▲	119
Kortikotropin Serbestleyici Hormon	Intraserebroventrikül	Fare	▼	128

2.2.4.2. Gama amino bütirik asit (GABA)

GABAerjik aktivitenin maternal agresyon üzerindeki rolü ile ilgili olarak çok az çalışma yapılmıştır. Artmış GABA salınımı kemirgenlerde agresyonu artırır. Emziren annelerin yavruları ile temas halinde olması, beyin omurilik sıvısındaki GABA konsantrasyonunu artırarak maternal agresyona katkıda bulunur¹⁰⁹. GABA_A antagonistinin VMH ya da mAMY'ye enjeksiyonu atakların azalmasına neden olurken⁹⁴ cPAG'a infüzyonu maternal agresyonu tamamen baskılar⁹⁸.

2.2.4.3. Dopamin

Dopamin ve maternal agresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yüksek dozda dopaminin sistemik, intraserebroventriküler ve ventral tegmental alana enjekte edilmesi sıçanlarda maternal agresyonu artırırken, striatuma enjeksiyonu ise maternal agresyonda herhangi bir değişikliğe neden olmaz. Dopamin antagonistinin sistemik enjeksiyonu ise maternal agresyonu azaltır^{110,111}.

2.2.4.4. Oksitosin

Oksitosin beyinde infüzyon alanına göre maternal agresyon üzerinde farklı etkilere yol açabilmektedir. Bununla ilgili olarak yapılan çalışmalarda elde edilen verilerden yola çıkılarak; oksitosinin PVN'ye infüzyonunun maternal agresyonu arttırdığı¹¹² santral amigdalaya infüzyonunun ise maternal agresyonu azalttığı bulunmuştur⁴⁹. Oksitosin antagonistinin CeA'ye enjeksiyonu sıçanlarda agresyonu artırır⁵¹.

2.2.4.5. Vazopressin

Arjinin-vazopressin nöropeptidinin erkek hamsterlerde¹¹³, sıçanlarda^{114,115}, tarla farelerinde⁸⁹ ve farelerde^{116,117,118} agresyon davranışı ile ilişkisi bulunmuştur. Buna karşılık literatürde vazopressin ile maternal agresyon arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Vazopressinin lateral septuma infüzyonu erkek tarla farelerinde babalık davranışının sergilenmesini artırır¹¹⁹. Vazopressinin ebeveynlik duygusunu artırması yavruların korunmasına ve buna bağlı olarak da agresyonda artışa neden olabilir¹²⁰.

2.2.4.6. Prolaktin

Prolaktin reseptörleri hipotalamusun ve amigdalanın çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır¹²¹. Annede prolaktin reseptörlerinin etkinliği yavrularla fiziksel temas halindeyken artış gösterir¹²². Bu nedenle prolaktin yavrulara gösterilen maternal bakım üzerinde önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda prolaktin kaynağı olan hipofizin çıkarılmasının sıçanlarda agresyonu etkilemediği³⁵, ancak dolaşımdaki prolaktinin maternal agresyon üzerine küçük bir etkisinin olduğu rapor edilmiştir.

Diğer bazı çalışmalarda ise prolaktinin farelerde ve sıçanlarda maternal agresyon için gerekli olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalara göre prolaktinin plazma seviyesi annelerin agresif davranışlarıyla korelasyon göstermez¹²³. Ayrıca hipofizektomi^{123,124} ya da dolaşımdaki prolaktinin bazı ilaçlarla azaltılmasının¹²⁵ maternal agresyon üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

2.2.4.7. Kortikotropin serbestleyici hormon (CRH)

Kortikotropin serbestleyici hormonun (CRH) salınımı annelerde korku ve anksiyeteyi uyarır^{126,127}. Agresyon ile korku ve anksiyete arasında ters orantı vardır. Emziren dişi kemirgenlerde artmış olan agresyon, korkma duygusunu ve anksiyeteyi azaltır. Çünkü annelerin yabancıya karşı saldırıya hazır olması annelerin daha korkusuz ve endişesiz olmasını gerektirir. Ancak CRH'nın korku ve anksiyeteye neden olması maternal agresyonun azalmasına yol açar. Bunu destekleyen ve son zamanlarda yapılan çalışmalar, CRH'nın intraserebroventriküler enjeksiyonunun maternal agresyonu azalttığını göstermiştir¹²⁸.

2.2.4.8. Opioidler

Opioidler hem sıçanlarda hem de farelerde maternal agresyonu inhibe eder. Sıçanlara genel beyin aktivitesini bozmayacak bir dozda sistemik morfinin uygulanması atakları hemen hemen ortadan kaldırır⁴⁴. Bu etkiler aynı zamanda opioid antagonisti olan nalokson'un uygulanması ile tersine döndürülebilir¹²⁹. Opioidlerin agresyon üzerindeki etkisi sadece maternal agresyon ile sınırlı olmamakla birlikte diğer pek çok saldırı davranışı üzerinde de baskılayıcı özelliğe sahiptir¹³⁰.

2.2.4.9. Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit (NO) nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) enzimi tarafından üretilmiş ve hızlı etki eden gaz bir nöromodülatördür. Farelerde nNOS geninin çıkarılmasının maternal agresyonu azaltması, fakat diğer maternal davranışları azaltmaması¹³¹, NO'nun agresyonu arttırıcı etkisinin olduğunu göstermektedir¹³².

NO'nun maternal agresyonu spesifik olarak nasıl etkilediği hala tam olarak bilinmemektedir^{133,134}. Yapılan çalışmalarda nitrik oksitin kortikotropin serbestleyici hormonun salınımını baskılayabildiği rapor edilmiştir¹³⁵. Böylece NO'nun kortikotropin serbestleyici hormonun salınımını inhibe ederek maternal agresyonun artmasına neden olması olasıdır. Maternal agresyon ile ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada, yeni doğum yapmış anne sıçanlara intraperitoneal olarak, spesifik olmayan ve nitrik oksit sentaz inhibitörü olan L-NAME uygulanmış ve L-NAME'in nitrik oksit üretimini inhibe ederek yabancı dişilere karşı gelişen maternal agresyonu azaltıcı yönde etki ettiği bulunmuştur¹. Bunu destekler nitelikteki diğer bir çalışmada, nitrik oksit sentazın (eNOS), farelerin agresif davranışlarında azalma meydana getirdiği bildirilmiştir¹³⁶.

2.2.5. Saldırı ve savunma amaçlı maternal agresyon

Maternal agresyon annelerin sergilediği pek çok davranış barındıran büyük bir kategoridir. Nörobiyolojik seviyede bu davranışlar saldırı (ofensif) davranışları ve savunma (defensif) davranışları olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Bunlardan ilki annelerin sıklıkla yabancıyı yan taraftan ya da önden ısırma hareketiyle karakterize olan saldırı davranışlarıdır^{29,40}. Diğer davranış şekli ise şahlanma, sırtın kemerlenmesi, tüylerin dikleşmesi (piloereksiyon), ayakta boks yapma hareketi ve hareketsiz durma gibi pek çok davranış grubunu içine alan savunma (defensif) davranışlarıdır.

Bazı durumlarda sergilenen saldırı ve savunma davranışları birbiriyle yer değiştirebilir. Örneğin; yabancıyı boynundan ısırma ve sıçrama atağı, saldırı davranışı olmasına rağmen savunma amaçlı olarak da sergilenebilir^{28,137}. Saldırı ve savunma davranışlarının birbirinin yerine geçmesi annenin korku ve anksiyete durumuyla ilişkilidir^{138,139}.

2.2.6. Laktasyon sırasında korku ve anksiyetenin maternal agresyonla ilişkisi

Annelerin emzirmeleri sırasında yavrulara karşı artmış olan maternal cevap ve yabancılar karşı artmış olan agresifliğe ek olarak, korku ve anksiyete gibi diğer duygu durumlarında da değişiklikler meydana gelebilir⁴⁴. Agresyon, korku veya anksiyete durumu türler arasında ve hatta tür içinde bile farklılık gösterebilir. Genel olarak anne sıçanlarda anksiyete ve korkunun azalması agresyonun artması ile sonuçlanır^{140,141}. Agresyonun artması ve korku ile anksiyetenin azalması doğumu takip eden ilk haftanın sonunda en yüksek seviyelerine ulaşır daha sonra azalma gösterirler.

Laktasyon sırasında korku ve anksiyete değişikliklerinin altında yatan nörokimyasal temeller karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat norepinefrin, oksitosin, vazopresin ve kortikotropin serbestletici hormonun da dahil olduğu pek çok tür nörokimyasal bu süreçte görev alır.

2.2.7. Emzirme döneminde artmış agresyon ve yavruların korunması

Laktasyon sırasındaki yüksek seviyede agresyonun yavruları tehlikeden korumak ya da savunmak için olduğu öne sürülmüştür^{42,43,45}. Yapılan çalışmalar annelerin maternal agresyon sergileme oranlarının yabancıların yavruları öldürmeye teşebbüs derecesi ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir^{46,141,142}.

Laboratuvarlarda yapılan çalışmalar, annelerin sergilediği agresyonun yabancıların yavruları öldürmesini engellemede her zaman başarılı olmadığını ortaya koymuştur^{29,143,144}. Bazı durumlarda yabancı, yavrulara bir kez saldırmaya başladığında anneler agresif olmayı bile kesebilir⁶⁵. Emziren dişilerin laboratuvar yavrularını korumada başarısız olması laboratuvar ortamından kaynaklanabilir. Maternal agresyonun anne sıçanın doğadaki yuvasında test edilmesi, bu davranışın tam olarak öneminin anlaşılmasında daha sağlıklı sonuçlar verebilir⁴⁴.

2.3. Rapamisin

Güney Amerika yerlileri, doğada bulunan ürünlerin tıbbi değerleri hakkında bilgi sahibiydiler. Milattan öncesine kadar toplanan tarihi veriler, söğütten ve diğer salsilaterikçe zengin bitkilerden analjezik ilaçlar hazırlandığına dair kanıtlar sunmaktadır¹⁴⁵. Günümüzde çeşitli coğrafik bölgelerde yapılan sistematik biyoyaraştırma keşifleri ile doğanın ilaç kataloğu oluşturulmaya başlanmıştır. Gerçekten de TOR'un

(target of rapamycin) tarihçesi 1960 yılında Easter adasında (Yerel dilde Rapa Nui adası) ileride yapılacak analizler için bitki ve toprak örneği toplayan Kanadalı bir kaşifin gayretleri sonucunda başlamıştır.

Toplanan bu toprak örneklerinden *Streptomyces hygroscopicus*'un etkili antifungal aktivitesi olduğu ve günümüzde rapamisin olarak bilinen sekonder bir metaboliti ürettiği bulunmuştur. Bu antifungal özelliğe sahip olan madde rapamisin (etimoloji: RAPA [Rapa Nui]-misin) olarak adlandırılmıştır^{146,147}. Günümüzde rapamisinin jenerik isimleri sirolimus, takrolimus, everolimus, temsirolimus ve deforolimumustur. Ürün adı olarak ise Rapamune kullanılmaktadır. Rapamisinin antifungal ajan olarak karakterize edilmesinden hemen sonra sadece ökaryotlarda değil aynı zamanda memeli hücrelerine karşı, özellikle immün hücrelerde ve insan tümör hücrelerinin ksenogreftinde hücre büyümesini durdurucu (sitostatik) aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur^{148,149}.

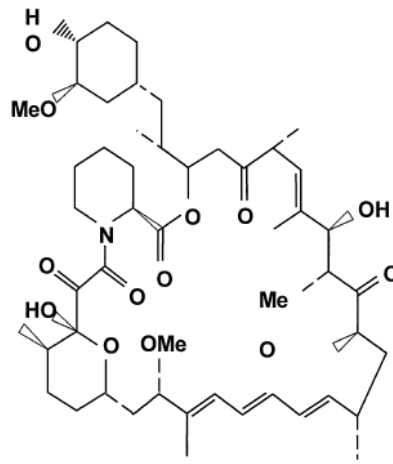
Rapamisinin moleküler hedefinin keşfedilmesine antifungal özelliği ışık tutmuştur¹⁵⁰. Bu ise tomurcuklu bir maya olan *Saccharomyces cerevisiae* ile yapılan araştırmalarda rapamisine baskın direnç gösteren iki mutant bulunmuştur ve bunlar TOR1 ve TOR2 olarak adlandırılmıştır. TOR1 ve TOR2'nin mayadan biyokimyasal olarak eldesi bu proteinlerin TORC1 ve TORC2 olarak adlandırılan en az iki farklı multiprotein kompleksiyle fonksiyon gösterdiğini ortaya çıkarmıştır^{151,152}. Her bir protein kompleksinin yüksek ökaryotlarda korunmuş olduğu^{151,153,154,155,156} ve her bir kompleksin bir ya da daha fazla esansiyel fonksiyonu olduğu bulunmuştur^{157,158,159,160}. Bu durumda belirtilmesi gereken önemli bir nokta, rapamisinin TORC1'deki TOR'a spesifik olarak, TORC2'deki TOR'a ise non-spesifik olarak bağlanmasıdır. Rapamisinin akut uygulanması sonrasında genellikle ilk olarak TORC1'in kinaz aktivitesi inhibe edilir.

İki TOR kompleksi de ökaryot fizyolojisini pek çok açıdan etkiler. Bu etkilerin büyük çoğunluğu, TOR komplekslerinin büyümeyi düzenleme yeteneğinin doğrudan bir sonucudur.

TOR'un büyümeyi düzenlediğine dair ilk gözlem mayalarda yapılmıştır ve rapamisine duyarlı TORC1'in, besiyeri şartları mayanın büyümesi için elverişli olduğunda protein sentezini arttırdığı görülmüştür¹⁶¹.

2.3.1. Rapamisinin fizikokimyasal özellikleri

Rapamisin 183° ile 185°C erime aralığına sahip olan beyaz kristalize katı bir maddedir. Yapısal olarak rapamisin, lipofilik makrosiklik lakton olan, pek çok organik çözücü içerisinde çözülebilen ve neredeyse suda hiç çözilemeyen bir özelliğe sahiptir. Rapamisinin ilk olarak 1975 yılında izolasyonunun yapılması ve primer olarak karakterize edilmesine rağmen, yapısal özelliklerinin x-ray kristalografiyle tam olarak belirlenmesi 1981 yılına kadar sürmüştür¹⁶². Rapamisinin biyosentezini ortaya çıkarmak için yürütülen ileri çalışmalar ile tam yapısı ortaya çıkarılmıştır^{163,164}. Rapamisinin kimyasal formülü $C_{51}H_{79}NO_{13}$ olup, bu kimyasal yapının şematize hali şekil 2.14 gösterilmiştir.



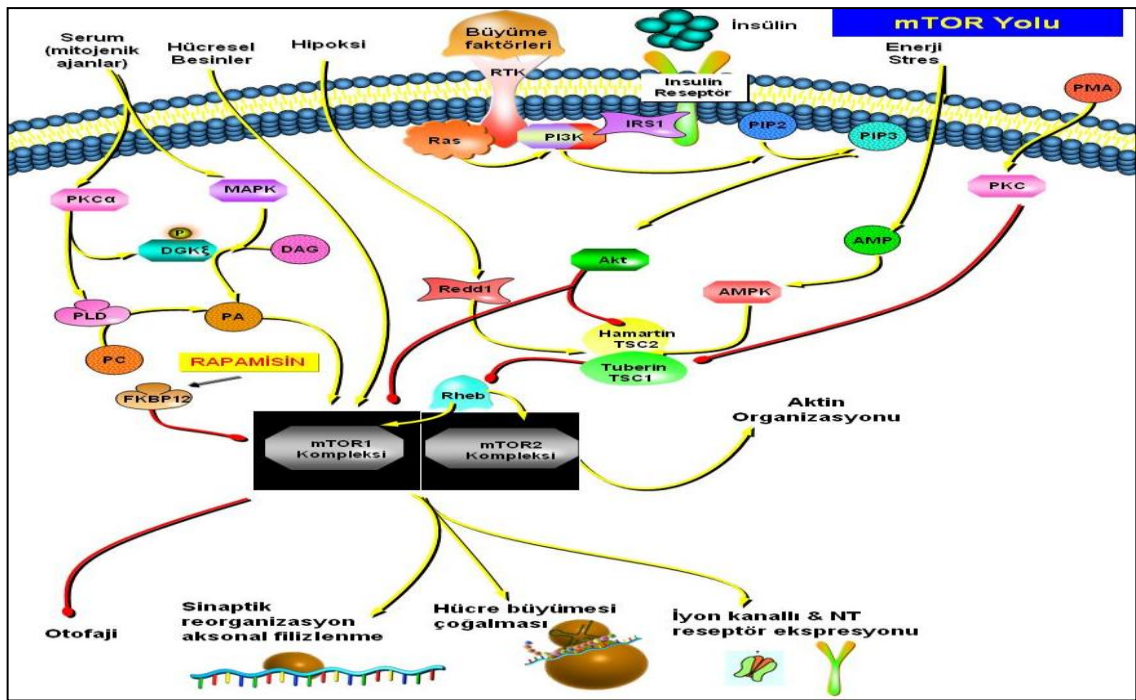
Şekil 2.14. Rapamisinin kimyasal yapısı

2.3.2. Rapamisinin etki mekanizması

Rapamisin'in antifungal, antitümör/antiproliferatif ve immünosupresif aktivitesi altında yatan moleküler mekanizmalar birçok çalışmada belirlenmeye çalışılmıştır¹⁶⁵. Rapamisin ve yapısal olarak bağlantılı olan immünosupresif ilaçlar (örneğin; takrolimus, TAC) FKBP (Family of intracellular binding proteins) olarak adlandırılan intraselüler bağlayıcı protein ailesiyle etkileşim gösterir. Bu intraselüler bağlayıcı proteinler, genel olarak immünofilinler olarak adlandırılırlar ve cis/trans peptidilprolil izomeraz (PPIaz) olarak fonksiyon gösterirler. İmmünosupresif ilaçların ilgili immünofilinlere bağlanması PPIaz aktivitesini inhibe eder.

Rapamisinin intraselüler hedefi için yapılan araştırmalar, rapamisin hedefi (TOR) ve FKBP kompleksinin hücre büyümesi ve proliferasyon için çok önemli bir düzenleyici

olduğunun keşfine yol açmıştır^{166,167,168}. Memeli TOR, 289 kD molekül ağırlığında ve 600 amino asit birimine sahip olan bir moleküldür. Rapamisinin FKBP'ye bağlanma birimi, lipid kinaz sekansının hemen üst kısmında yer almaktadır. Rapamisin, FKBP kompleksiyle birlikte doğrudan TOR'a bağlanır ve TOR'un fonksiyonunu bloke eder. Rapamisinin mTOR'un fonksiyonunu engellemesi, mTOR aracılı sinyal-transdüksiyon yolağının inhibisyonuna neden olur ve bu durum pek çok hücre döngüsünün G1 fazında durmasıyla sonuçlanır. Memeli TOR aracılı sinyal transdüksiyon yolağı şekil 2.15'te gösterilmiştir. Rapamisinin mTOR'un aktivasyonunu bloke etmesi protein sentezini baskılar.



Şekil 2.15. mTOR yolunu aktifleştiren ya da baskılayan faktörler ve mTORC1 ve mTORC2 'nin etkilediği olaylar (SAbioscience'dan değiştirilerek alınmıştır)

2.3.3. Rapamisinin sinir sistemi ve patolojisindeki rolü

2.3.3.1. Rapamisinin sinir sistemi fizyolojik süreçlerindeki rolü

Rapamisin gibi mTOR inhibitörleri kullanılarak sinir sistemi üzerine mTOR'un etkilerine dair yapılan çalışmalarda bu proteinin, merkezi sinir sisteminin gelişiminde hücre canlılığı, farklılaşma, akson gelişimi, sinaptogenezis; yetişkinlerde ise sinaptik plastisite, hipokampüste uzun süreli potansiyelizasyon, öğrenme ve hafızada önemli

olduğu gösterilmiştir^{3,4,5}. Rapamisinin inhibe ettiği mTOR'un nörotransmitter, reseptör, iyon kanal ekspresyonu, nöronal ölüm, apoptozis ve nöron uyarılabilirliği gibi çeşitli hücrel ve moleküler süreçlerde etkili olduğu bilinmektedir. Bu mTOR sinyal yolağı çevre ile hücrel etkileşimleri entegre eden bir moleküler sistem olarak işlev görür. mTOR yolağı; protein sentezini, transkripsiyonu, otofajiyi, metabolizmayı ve organellerin biyogenezi ile sürekliliğini devam ettirerek homeostasisi düzenler. Bu nedenle mTOR sinyal yolağının nöral kök hücre çoğalması, beyindeki nöral devrelerin toplanması ve değerlendirilmesi, deneyime bağlı plastisite, beslenme, uyku ve sirkadian ritim gibi kompleks davranışların düzenlenmesi ve benzeri beyin fonksiyonlarının tüm basamaklarında görev alması şaşırtıcı değildir. Merkezi sinir sisteminde mTOR yolağı besinler, nöronların gelişimi ve korunması için büyük öneme sahip olan moleküller olan nörotrofik faktörler ve nörotransmitterler tarafından aktive edilir¹⁶⁹. mTOR yolağının fonksiyon bozukluğu çeşitli monogenetik (tek gen bozukluğuna bağlı) bozukluklara bağlıdır ve bu yolağın düzgün işlememesi nörodejeneratif, nöropsikiyatrik, kanser, diyabet ve obezite gibi hastalıklara neden olur.

Fareler üzerinde yapılan bir çalışma mTOR'un erken dönemde beyin gelişimi üzerinde kritik bir rol oynadığını göstermiştir¹⁷⁰. Yine fareler üzerinde yapılan başka bir çalışma ise mTOR kompleksinin ortamdaki uzaklaştırılmasının hayvanların embriyonik dönemlerinde ölümle sonuçlandığını göstermiştir. mTOR'un gelişimin erken döneminde kaybı beyin gelişimi için gerekli olan öncül progenitor hücrelerin yıkıcı bir şekilde tükenmesiyle ve mTOR'un aşırı aktivasyonu ise kök hücrelerin hızlı bir şekilde tükenmesiyle birlikte önemli patolojik sonuçlara yol açar. mTOR'un erken embriyonik aktivasyonu mikrosefaliyle sonuçlanır¹⁷¹.

Tuberoz skleroz kompleksinin kaybından dolayı artmış olan mTOR sinyalizasyonu nöronların şekillenmesinde ve farklılaşmasında belirgin değişikliklere neden olur^{172,173}. Yapılan çalışmalar mTOR'un komplekslerinden biri olan mTORC1'in omurilikte miyelinizasyon oluşumunu tetiklediğini ve miyelinin kalınlığını etkilediğini ortaya koymuştur. Hayvan modelleri üzerinde mTOR sinyalinin kesintiye uğratılmasıyla yapılan çalışmalar, fonksiyonel nöral devrelerin oluşmasında mTOR yolunun önemli bir rolü olduğuna dair kanıt sunar¹⁷⁴.

2.3.3.1.A. Beslenme

Rapamisinin yaşam süresini uzattığı pek çok çalışmada gösterilmesine rağmen, sağlıklı yaşam üzerine etkisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Carter ve ark yaptıkları çalışmada rapamisinin besin tüketimini ve vücut ağırlığını azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada rapamisinin vücuttaki yağsız kitle oranını artırıp, yağ kitlesinin oranını da azalttığı bildirilmiştir. Rapamisin, yaşlı hayvanlarda genç hayvanlara oranla daha yüksek aktivite seviyesine sahiptir ve yaşlı hayvanlarda dolaşımda olan leptin miktarında azalmaya yol açar¹⁷⁵.

Son zamanlarda mTOR'un gıda alımının beyindeki kontrolünde görev aldığı belirlenmiştir. Cota ve ark mTOR'un, hipotalamusun arkuat nükleusunda aktive olduğunu ve 48 saat aç bırakılan hayvanların beyinlerinde mTOR aktivitesinin düştüğünü göstermişlerdir¹⁷⁶. Bu hayvanların yeniden beslenmesiyle mTOR aktivitesi eski haline dönmüştür. mTOR aktivitesinin artması hayvanlarda daha az yeme ve kilo kaybına neden olurken, mTOR'u inhibe eden rapamisin ise hayvanlarda daha fazla yemeye ve kilo alımına yol açmaktadır¹⁷⁶.

2.3.3.1.B. Öğrenme

Sinaptik güçte değişiklik yapma yeteneği, beynin bilgileri saklayabilmesi için gerekli kabul edilir. Sinaptik plastisitede mTOR'un rolü, deniz salyangozu ve ıstakoz üzerinde yapılan çalışmalarda, rapamisinin uzun süreli sinaptik kolaylaştırmayı bloke etmesiyle ortaya çıkmıştır¹⁷⁷. Bu bulgularla uyumlu olarak, sıçanların hipokampal dilimlerinin rapamisinle tedavi edilmesi, uzun dönem potensiyelizasyonun geç fazında protein sentezini güçlü bir biçimde bozar¹⁷⁸. mTOR hiperaktivasyonu gösteren fareler aynı zamanda uzun dönem potensiyelizasyon için azalmış eşik değer de göstermiştir^{179,180}. mTOR aracılı sinyal yolağı sinaptik plastisiteyi değiştirmede karmaşık rollere sahip olabilir¹⁷⁴.

mTOR komplekslerinden biri olan mTORC1, hipokampus ve serebellumda zayıflamış sinaptik bir etkinlik modeli olan uzun süreli baskılanmasında da görev alır. Uzun süreli depresyonun bir formu metabotropik glutamat reseptörlerine bağlıdır. Metabotropik glutamat reseptör aktivasyonu; PI3K-mTOR sinyalizasyonunun ve yakın sinapslardaki protein sentezinin artmasıyla sonuçlanır. Buna bağlı olarak, mTOR sinyalizasyonunun ya da protein sentezinin inhibisyonu, metabotropik glutamat reseptörüne bağlı uzun

dönem depresyonu bloke eder^{181,182}. Metabotropik glutamat reseptör aktivitesi, mTOR'un aktivasyonu ile dendritlerin translasyon kapasitesini artırır¹⁸³. Bir diğer mTOR kompleksi olan mTORC2 de sinaptik fonksiyonun önemli bir düzenleyicisidir. mTORC2 nöronal olmayan hücrelerde aktin hücre iskeletinin kontrolü ile bağlantılı olmakla birlikte nöronal süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir¹⁸⁴. mTOR kompleksleriyle (mTORC1 ve mTORC2) yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular bu komplekslerin sinaptik fizyoloji ve davranışı düzenlediğini düşündürmektedir. mTOR sinyalizasyonunu sinaptik plastisiteye bağlayan nörofizyolojik kanıtlara uygun olarak mTOR yolağının bilişsel davranışlarda önemli rollere sahip olduğu söylenebilir. Çalışmalardan elde edilen veriler mTOR sinyalizasyon yolağında meydana gelecek herhangi bir bozukluğun bilişsel gücü etkileyeceğini göstermekle birlikte, mTOR sinyalizasyonunun bu hassas ve kusursuz dengesinin sinaptik fonksiyonu ve davranışı düzenlediğinin altını önemle çizerek ortaya koymuştur¹⁷⁴.

2.3.3.2. Rapamisinin sinir sistemi patolojik süreçlerdeki rolü

Sinir sisteminde mTOR yolağındaki bozuklukların çeşitli hastalıklara nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Bunların arasında en ünlü olan ve doğrudan mTOR ile ilişkili olan hastalık tuberöz sklerozdur¹⁶⁹. Tüberöz skleröz hastalığı, TSC1 veya TSC2 nin herhangi birinin kaybının neden olduğu, otozomal dominant, multisistemik ve monogenetik bir "mTORopati"dir. tuberöz skleroz her 6000 bireyden birinde görülen bir hastalıktır¹⁸⁵. Tuberöz skleroz beyin, gözler, böbrekler, kalp ve akciğerlerin de dahil olduğu birçok organı etkileyen bir tümör-hamartom sendromudur. TSC; epilepsiye (hastaların %90'ı), zihinsel olarak gerilemeye (yaklaşık %50), otizm (yaklaşık %50) ile uyku bozukluğu, dikkat eksikliğine bağlı hiperaktivite ve anksiyetenin de dahil olduğu nöropsikiyatrik hastalıklara neden olur¹⁸⁶.

2.3.3.2.A. PTEN hamartoma tümör sendromu

Fosfataz ve tensin homolog (PTEN) geni, mTOR sinyalizasyonunu engelleyen bir çift özgül fosfatazdır¹⁸⁷. Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte PTEN'in önemli bir insan tümör baskılayıcı geni olduğu anlaşılmış olup, PTEN'in aktivitesi mTOR yolağının aracılık ettiği büyümenin önemli bir düzenleyicisidir. PTEN'deki eşey hücre öncüllerinin mutasyonları, PTEN hamartoma sendromları (PHTS) olarak adlandırılan

bir dizi nadir hastalıktan sorumludur^{188,189}. Bu hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Schmid ve ark yaptıkları çalışmada sirolimus (rapamisin) ile tedavinin somatik büyümeyi artırırken timüs hacmini azalttığını bildirmişlerdir. Rapamisin lipoma hücre proliferasyonunu ve adiposit farklılaşmasını azaltır, fakat bu durum apoptozise neden olmaz. Rapamisin tedavisi hastaların klinik durumunun iyileşmesine ve timuslarında geçici bir küçülmeye neden olur. Ağır PTHS'li hastalar için PI3K ve AKT inhibitörleri potansiyel bir tedavi seçeneği olabilir¹⁹⁰.

2.3.3.2.B. Nörofibromatozis (NF-1)

Merkezi ve periferik sistemin iyi huylu ve kötü huylu tümörleriyle karakterize edilen yaygın bir nörokutanöz, her 3000 doğumda bir görülebilen ve otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır. Nörofibromatozis kendini, beyinde (glial tümörler, makrosefali), deride (nörofibromas), kemikte (sfenoid displazi), böbrekte (renal arter stenozis) ve endokrin sistemde gösterir¹⁷⁴. Nörofibromin-1 (NF1) geninin mutasyonu bu hastalığa neden olur. NF1, Ras protoonkogeninin aktivitesini baskılayan GTPaz aktive edici proteinini kodlar. Farelerde yapılan çalışmalarda NF1 geninin bozulmasıyla schwann hücrelerinde Ras aktivasyonu artar ve buna bağlı olarak da büyüme oranı hızlanır. Bu artmış aktivite sırasında Ras, PI3K/mTOR yolağının da dahil olduğu çeşitli efektörlere sinyallerini gönderir^{191,192,193}. Böylece NF1 geninin bozulmasıyla mTORC1 aktivitesi artar ve bu durum da tümör oluşumuna neden olur¹⁹⁴. NF1'le ilişkili tümörlerde mTOR inhibitörleri ve ikili PI3K/mTOR inhibitörlerinin etkinliğini test etmek için yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir¹⁹⁵. Rapamisin ile mTOR inhibisyonu yapılarak fosforilasyon engellenip tümör büyümesine baskılayıcı etki edilebileceği öngörülmüştür.

2.3.3.2.C. Otizm

Otizm, kalıcı sosyal iletişim ve etkileşim eksikliği ile kısıtlanmış ve tekrarlayıcı davranış kalıplarını içeren nörogelişimsel bir bozukluktur. mTOR sinyal yolağını doğrudan etkileyen çeşitli genetik bozukluklar otizmle ilişkilidir¹⁷⁴. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler anormal sosyal etkileşimin rapamisin tedavisiyle iyileştirilebileceğini göstermiştir^{180,196}.

2.3.3.2.D. Epilepsi

Epilepsi, dünya genelinde populasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen yaygın bir nörolojik bozukluktur. Nöbetler genellikle davranışsal belirtiler ile kendini gösteren beyindeki paroksizmal elektriksel deşarjlardır. Tuberöz skleroz kompleksiyle mTOR arasında bağlantının bulunduğu geçtiğimiz 10 yıldan beri mTOR yolu epileptogenezde potansiyel bir aracı olarak dikkatleri üzerine çekmiştir. Epilepsi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda mTOR kortikal tuberoz skleroz hücrelerinde ve fokal kortikal displazide hiperaktif olarak bulunmuştur¹⁹⁷. Hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalar da mTOR ile epilepsi arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir. Esasen TSC1 veya TSC2'nin nöral mutant modellerinin homozigot kaybı artan nöbetlere sebep olur^{198,199,200}. Benzer şekilde PTEN geninin de kaybolması farelerde epilepsiye neden olur²⁰¹. Önemli bir şekilde, TSC1, TSC2 veya PTEN'in kaybından dolayı meydana gelen epilepsi, rapamisin tedavisine olumlu yanıt verir. Rapamisin etkisini sadece epilepsi nöbetleri başladığında nöbetleri azaltarak değil, aynı zamanda nöbetlerin başlamasını engellemekte de göstermektedir²⁰².

Yapılan az sayıda çalışmada mTOR inhibitörlerinin, özellikle beyin hasarı sonrası oluşan epilepside antiepileptik etkinliği olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, pilokarpin ile indüklenen epilepsi modelinde agresyon ve spontane meydana gelen nöbetler arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş ve rapamisinle yapılan tedavi sonucunda agresif davranışlarda belirgin bir azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir². Sonuç olarak mTOR yolunun epilepsiyle oluşan agresyonun altında yatan moleküler bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir.

mTOR'un inhibitörleri, epilepsinin tedavisi amacıyla yapılan kliniksel deneylerle test edilmiş ve nöbet önleyici ve anti-epileptojenik etkilerini protein sentezini ve diğer hücresel süreçleri düzenleyerek gösterdiği bildirilmiştir²⁰⁰.

2.3.3.2.E. Alzheimer hastalığı

Alzheimer bunama yapan hastalıklar arasında sık görülen bozukluklardan biridir. Alzheimer hastaların sayısı hızla artmaktadır. Bu hastalığın en önemli risk faktörü yaşlılık ve yaşlanma kaçınılmaz bir durumdur. Günümüzde Türkiye'de yaklaşık 300 bin Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir. Alzheimer hastalığının nedeni tam aydınlatılamasa da temel nedeninin beyin hücrelerinin programlanandan daha önce

ölmesi nedeniyle olmaktadır. Bu hücrelerin ölmesiyle birlikte beyin yavaş yavaş büzüşmeye başlar ve küçülür. Yapılan çalışmalarda mTOR sinyal yolağı ile Alzheimer hastalığı arasında ilişkinin olduğu gösterilmiştir. mTOR sinyal yolunun aşırı aktivasyonunun Alzheimer hastalığının oluşumundaki temel patolojik süreçlerde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Deneysel hayvan modellerinde rapamisin gibi mTOR inhibitörlerinin Alzheimer hastalığı benzeri rahatsızlıkların patolojisi ve kognitif bozukluklarda iyileştirici etkinliği gösterilmiştir²⁰³. mTOR inhibitörlerinin uygulanması ile mTOR aktivitesinin azaltılması Alzheimer hastalığında yenilikçi tedavi stratejisi olarak değerlendirilebilir.

2.3.3.2.F. Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı, yaygın olarak görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Hareket bozukluğuna neden olan belirtileri, temel olarak substantia nigradaki dopaminerjik nöronlarda meydana gelen kayıplardan kaynaklanır. Parkinson hastalığının yalnızca motor bulgular içermediği, aynı zamanda hastalığa çeşitli motor olmayan bulguların da eşlik ettiği görüşü son yıllarda giderek yaygınlaşmış ve önem kazanmıştır. mTOR yolağı, stres cevap proteini RTP801 (bu protein oksidatif stres tarafından aktiflenir ve apoptotik hücre ölümünü tetikler) aracılığıyla parkinson hastalığındaki hücre ölüm mekanizmasını düzenleyebilir²⁰⁴. Yapılan in vitro ve in vivo parkinson hastalık modeli çalışmalarında, rapamisinin RTP801 ekspresyonunu inhibe ettiği ve nöronal hücre ölümlerini engellediği rapor edilmiştir. Rapamisin parkinson hastalığının hücresel modelinde normal lizozomal aktiviteyi korur ve dopaminerjik nöronal ölümü azaltır. Farklı mekanizmalara sahip olmasına rağmen, elde edilen kanıtlar çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda mTOR inhibitörlerinin nöroprotektif etkilerinin olduğunu desteklemektedir(Şekil 2.16)²⁰⁵.

2.3.3.2.G. Huntington hastalığı

Huntington hastalığı, bazal gangliyonlar ve kortekste seçtiif nörodejenerasyonu içeren ve huntington proteini üzerinde poliglutaminin tekrarlayan trinükleotidleriyle ilgili olan otozomal dominant bir hastalıktır (Şekil 2.16). Huntington hastalığı olan birisi uzun yıllar sonra kontrol edilemeyen hareketler, davranışsal bozukluklar ve zihinsel yıkım yaşayabilir. Mutant huntington proteini, hücre içinde toksik maddelerin birikimine yol açtığı ve hücre ölümüyle ilişkili olduğu için nöronlardan kolaylıkla

çıkarılamaz. Huntington hastalığına sahip insan beyninde ve fare modellerinde, mTOR'un poliglutamin gruplarını ayırdığı gösterilmiştir. mTOR inhibitörleri otofajiyi arttırabilir ve böylece huntington hastalığına sahip hayvan modellerinde ve hücrelerde huntington birikimini ve bununla ilişkili nöral hücre ölümünü azaltır^{206,207}. Ayrıca rapamisin huntington hastalığının fare modelinde motor aktivite eksikliklerini giderir²⁰⁷.

2.3.3.2.H. Major depresif bozukluk

Major depresif bozukluk, dünya çapında oldukça yaygın ve kişiyi güçten düşüren bir hastalıktır. Ketamin, ağır depresyon tedavilerinde kullanılan önemli bir maddedir^{208,209} ve ketaminin depresyonu hızlı bir şekilde tedavi etmesinde mTOR yolağının aracılık ettiği pek çok çalışmada belirtilmiştir. Sıçanlara ketaminin uygulanması mTOR'un fosforilasyonunda hızlı bir artışa neden olmuştur. Ayrıca ketaminin depresif semptomları iyileştirebilme yeteneğinin rapamisin ile tamamen ortadan kalkması, ketaminin etki mekanizmasının mTOR'a bağlı olduğunu düşündürmektedir²¹⁰.

2.3.3.2.İ. Şizofreni ve psikotik bozukluklar

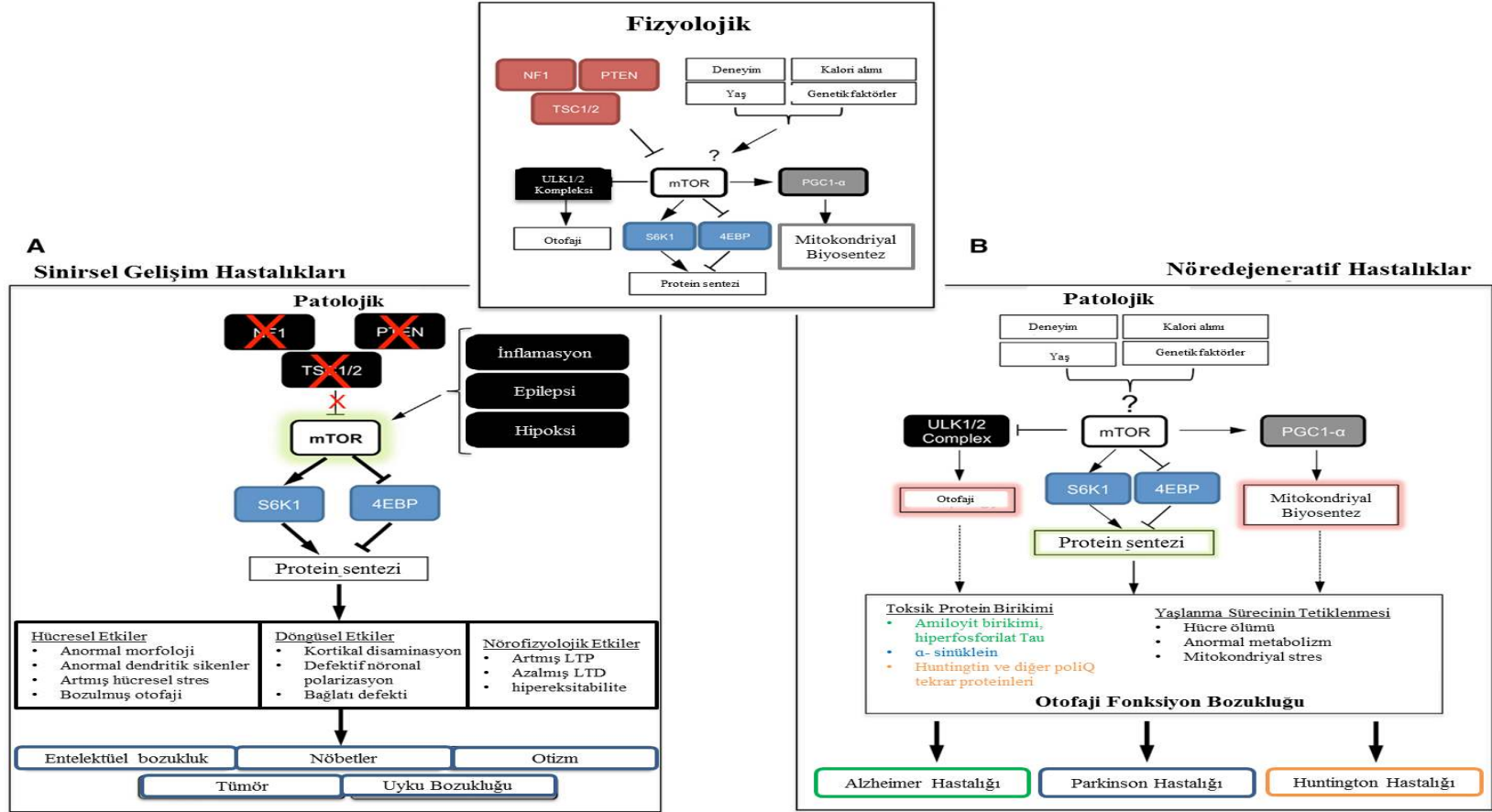
Şizofreni, hezeyanlar, halusinasyonlar, dağınık düşünce, karmaşık karakter ve duygusal sığılaşma ile karakterize olan yaygın, kronik ve şiddetli nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Şizofreni genel popülasyonun yaklaşık %1'ini etkilemektedir¹⁷⁴. mTOR'un şizofreni ile ilişkisi tam olarak kurulamamasına rağmen, şizofreniye neden olan gen bozukluğunun yol açtığı biyokimyasal ve davranışsal etkileri rapamisinin tersine çevirebilme yeteneğine sahip olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Doğum sonrası dönemde ortaya çıkan psikiyatrik bozuklukların en şiddetlilerinden biri olan postpartum psikoz, doğum sonrası 3-14. günlerde ortaya çıkmasına rağmen, %80'inde belirtiler doğumu takip eden ilk ayda ortaya çıkmaktadır. Postpartum psikoz genellikle hezeyan, depresyon ve annede kendisine ya da bebeğine zarar verme düşüncelerinin eşlik ettiği bir sendromdur. Postpartum psikozlu annelerin kendi bebeklerini öldürme oranı %4 olarak bildirilmiştir. Eldeki verilerin büyük çoğunluğu postpartum psikoz ile özellikle bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk gibi duygu durum bozukluklarının yakın ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Şizofreni veya bipolar bozukluk öyküsü olan kadınlar yüksek risk altındadırlar. Doğum sonrası östrojen ve progesteron konsantrasyonlarındaki ani düşmenin doğum sonrası psikoz ile

bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür²¹¹. Yukarıda anlatılan ve postpartum psikozla ilişkili olan rahatsızlıklar genellikle nöromodulatorlerin dengesizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nöromodulatorlerin sentezinde ise mTOR yolağının görev alıyor olabileceği düşünülmektedir. Eğer bu hastalıkların temelinde yatan mekanizmaların mTOR yolağıyla ilişkisi ortaya çıkarılabilirse rapamisin ile tedavilerde olumlu sonuçlar alınabilir.

2.3.3.2.J. Anksiyete

Klinik araştırmalar immunsupresif ilaçlarla tedavi altında olan hastaların anksiyete ve depresyon gibi duygudurum bozukluklarından şikâyetçi olduklarını göstermiştir. Ancak bu belirtilerin farklı bileşiklerin etkisinden dolayı olup olmadığı hala aydınlatılamamıştır. Hadamitzky ve ark rapamisinin davranış üzerine etkileriyle ilgili olarak yaptıkları çalışmada, düşük dozda (3 mg / kg) uygulanan rapamisinin uygulamadan 90 dakika sonra intraserebral elektroensefalografiyle analizi sonucunda amigdaladaki nöronal aktivitenin arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca rapamisinin davranış üzerine etkisiyle ilgili olarak hayvanlarla yapılan araştırmalar, yükseltilmiş artılabirentte ve açık alan testinde hayvanların rapamisinle uyarılan artmış anksiyeteye bağlı davranışlar gösterdiği tespit edilmiştir. Amigdalada davranış değişiklikleriyle ilişki olan ve anksiyete ile depresyondan sorumlu olan belirli bazı proteinler bulunmaktadır. Rapamisinin akut uygulanması sadece mTOR sinyalizasyonunun akut blokajıyla nöronal değişikliklere yol açmaz, aynı zamanda mTOR yolağı dışındaki diğer protein kinaz yolaklarında da artmış protein ekspresyonuna neden olarak anksiyete benzeri davranışların ortaya çıkmasını sağlar²¹².



Şekil 2.16. Sinirsel gelişim ve nörodejeneratif hastalıklarda mTOR yolu. En üstteki şekilde mTOR yolağının fizyolojik düzenlenmesinde çeşitli intrensik ve ekstrensik faktörlerin etkisi gösterilmiştir. (A) Sinirsel gelişim hastalıkları: NF-1/2, TSC1/2, veya PTEN'nin kaybı ya da inflamasyon, epilepsi ve hipoksi gibi çevresel uyarılar mTOR bağımlı protein sentezini uyararak bir dizi hücresel, yapısal ve fizyolojik yanıtlar ile sonuçlanan klinik semptomları tetikleyebilir. (B) Nörodejeneratif hastalıklar: büyük kutuda gösterilen faktörlerin değişimi, mTOR bağımlı hücresel süreçlerin, otofajinin, mitokondriyal fonksiyonun ve protein sentezinin bozulması ile sonuçlanabilir. Otofaji bozukluğu nörodejeneratif hastalıklarla yaygın olarak bağlantılıdır (Lipton ve Sahin'den değiştirilerek alınmıştır) ¹⁷⁴.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 23 °C oda ısısında 12L:12D fotoperiyodunda yetiştirilen, besin ve su alımları serbest olan 90 günlük ve ortalama 200-250 g ağırlığında, daha önce çiftleşmemiş 63 adet Wistar Albino dişi sıçanlar ile gerçekleştirildi. Daha sonra açıklanacağı gibi hiç agresyon göstermeyen 15 hayvan hesaplamalardan çıkarıldı. Sıçanlar 75 günlük iken dörderli gruplar halinde kafeslere yerleştirilerek, deneme süresince ortam koşulları standart bir odada barındırıldı. Kafeslere birer adet erkek sıçan bırakıldı. Bir sonraki gün, dişilerden vajinal smear yapılarak mikroskopik bakı ile sperm arandı, sperm görünen dişiler muhtemel gebe kabul edildi²¹³, on gün sonra palpasyonla gebe olmadığı anlaşılan dişi sıçanlar çiftleşme için yeniden kafeslere bırakıldı²¹⁴. Gebe kalan dişiler tek kişilik saydam polikarbon kafeslere alındı ve doğuma kadar uygun şartlarda barındırıldı (Resim 3.1 ve Resim 3.2).



Resim 3.1. Doğum yapmış sıçanların bireysel polikarbon kafeslerdeki görünümü



Resim 3.2. Deney ortamının görünümü

Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan 2013/37 numaralı etik onayı alındı.

3.2. Maddeler ve Dozları

Çalışmada, kimyasal olarak LC Labs'tan satın alınan rapamisinin (Woburn, MA, ABD) 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozları kullanıldı. Birçok kimyasalın suda çözülmesi çok zordur, bu nedenle dimetil sülfoksit (DMSO) gibi çözücülere ihtiyaç duyulmaktadır. DMSO, suda çözülmeyen ilaçlar için en etkin çözücülerden biridir, bu nedenle genellikle biyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada çözücü olarak %99'luk dimetil sülfoksit (DMSO; Loba Chemie, Hindistan) 1 ml/kg hacimde kullanıldı. Kontrol olarak 1 ml/kg salin çözeltisi kullanıldı.

3.3. Deney Grupları, İlaçlar ve Veriliş Yolları

Deneyde kullanılan hayvanlar (n=48) ;

- Çözücü grubu (DMSO)

- 5 mg/kg rapamisin grubu
- 10 mg/kg rapamisin grubu

olmak üzere 16'şar hayvandan oluşan 3 farklı gruba ayrıldı. Çözücü grubuna 1 ml/kg dozda DMSO (n=16) i.p. olarak uygulandı. Rapamisin gruplarında, rapamisin DMSO içerisinde çözüldükten sonra 5 mg/kg (n=16) ile 10 mg/kg (n=16) dozlarında intraperitoneal olarak uygulandı. Tüm maddeler günlük olarak hazırlandı.

Davranış deneylerinden elde edilen deneyimlere göre agresyon durumu bireyden bireye oldukça değişiklik gösterebildiğinden dolayı ayrı bir kontrol grubu kullanılmayıp, her sıçanın bir başka günde (2. ya da 3.gün) yapılan kontrol test günü sonuçları kendi kontrolü olarak kullanıldı. Laboratuvarda hayvanlar üzerinde yapılan ve sadece iki etkenin (bu çalışma için etkenler; rapamisin ve salin) iki farklı periyottaki (2. ve 3. gün) etkisinin (2x2) araştırıldığı çalışmalarda; örnek sayısını en aza indirmek, periyotlar arası farklılıkları ve deneklere uygulanan maddelerin sıra etkisini ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan cross-over deney tasarımı için²¹⁵ gruplar 8'er hayvandan oluşan ikişer alt gruba ayrıldı. Bu alt gruplarda 2. gün araştırılan madde olarak rapamisin verilen sıçanlara 3. gün salin (n=8), 2. gün salin verilen sıçanlara 3. gün rapamisin (n=8) enjekte edildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Cross-over deney düzeneği

Gruplar	N	Enjekte Edilen Madde	
		2. gün	3. gün
5 mg/kg rapamisin	8	5 mg/kg rapamisin	salin
	8	salin	5 mg/kg rapamisin
10 mg/kg rapamisin	8	10 mg/kg rapamisin	salin
	8	salin	10 mg/kg rapamisin
DMSO	8	1 ml/kg DMSO	salin
	8	salin	1 ml/kg DMSO

Maternal agresyon için iyi karakterize edilmiş bir model olan ev sahibi-yabancı (resident-intruder paradigması) saldırganlık testi kullanıldı. Sıçanların doğum yaptığı gün 0. gün (gün 0) olarak kabul edildi. Yeni doğum yapmış sıçanlarda maternal agresyon seviyesinin doğumun ilk haftasında en yüksek seviyede olması nedeniyle agresyon testi, doğumdan sonraki 2. ve 3. günlerde yapıldı. Testler 08.00-12.00 saatleri

arasında gerçekleştirildi. Tüm maddeler test günleri olan 2. ve 3. günlerde deneye başlamadan 30 dakika önce uygulandı.

Deneylerde resim 3.1’de gösterilen 16x28x42 cm ebatlarındaki saydam polikarbon kafesler kullanıldı. Agresyon testi başlamadan 3 dakika önce yavru sıçanlar kafeslerden uzaklaştırıldı. Madde anne sıçana uygulandıktan 30 dakika sonra anneden daha büyük olmayan yabancı dişi sıçan kafese konuldu.

Deneyler için kamera sistemi kurulup her bir testte 20 dakika süresince kamera kaydı alındı ve kayıtlar deney bittikten sonra iki kişi tarafından izlenip, saldırganlık kriterleri açısından değerlendirildi. Deney sonrasında yabancınn kokusuna karşı muhtemel alışmışlığı gidermek için, kafesler her deney sonrasında temizlendi. Ayrıca aynı hayvanla birden fazla kez karşılaşmada alışma etkisini ortadan kaldırmak amacıyla her bir testte farklı bir yabancı sıçan kullanıldı. Yabancı sıçan olarak, genel itibariyle genç ve beden boyutları anne sıçandan daha büyük olmayan dişi sıçanlar tercih edildi.

3.4. Saldırganlık Şiddetinin Derecelendirilmesi

Saldırganlık dereceleri aşağıdaki parametrelere göre değerlendirildi¹²⁴

- a) **İlk agresyona başlama latensi:** Yabancı sıçana karşı gösterilen ilk agresif davranışa kadar geçen süredir.
- b) **Toplam atak sayısı:** 20 dakika boyunca yabancı sıçana karşı gösterilen toplam agresif atak sayısıdır
- c) **Agresyonda geçen toplam süre:** Yabancı sıçana karşı her bir atakta agresif davranışla geçen sürelerin toplamıdır.
- d) **Atak şiddeti:** Ev sahibi sıçanın gösterdiği her bir agresif davranışın şiddetidir ve Tablo 3.2’deki gibi skorlanmıştır.

Tablo 3.2. Atak şiddetinin skorlanması¹²⁴

Skor	Skor Özelliği
0	Agresif davranış yok
1	Aralıklı agresif postur (Resim 2.9), hafif saldırı ve ses yok
2	Aralıklı agresif postur (Resim 2.9) ve sert bir şekilde darbe vurarak veya karşılıklı dikilerek (Bkz. Resim 2.1.5) diğer sıçanla kavga var, saldırı sırasında ısırma yada sürekli kavga yok, ses var
3	Sürekli kavga ve ısırma (2.10), yüksek sesle saldırı

Elde edilen kamera kayıtlarını izleyerek deneyin hangi madde için ve hangi günde yapıldığından habersizce değerlendirilmesi sonucu ilk agresif davranış latensi, agresif davranış sayısı, toplam agresif davranış süresi ve agresif davranış derecelerinin de dahil olduğu davranış ölçümleri veri olarak kayıt edildi. Ayrıca yavru sayısı ve maternal agresyon arasındaki ilişkiyi de değerlendirmek için yavru sayısı da not edildi. İki test gününde de saldırganlık göstermeyen hayvanlar nonagresif olarak kabul edildi ve gruplardan çıkarılarak yeni hayvanlar deneye alındı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Deney prosedürü tasarlanırken cross-over deney tasarımının bu çalışma için en uygun metod olduğu belirlendi. Deney prosedürünün uygulanması esnasında deneyler doğumu takip eden 2. ve 3. günde yapılmış olup, denekler rastgele gruplara ayrıldı. İlgili cross-over deney tasarımı Tablo 3.1' de gösterilmiştir.

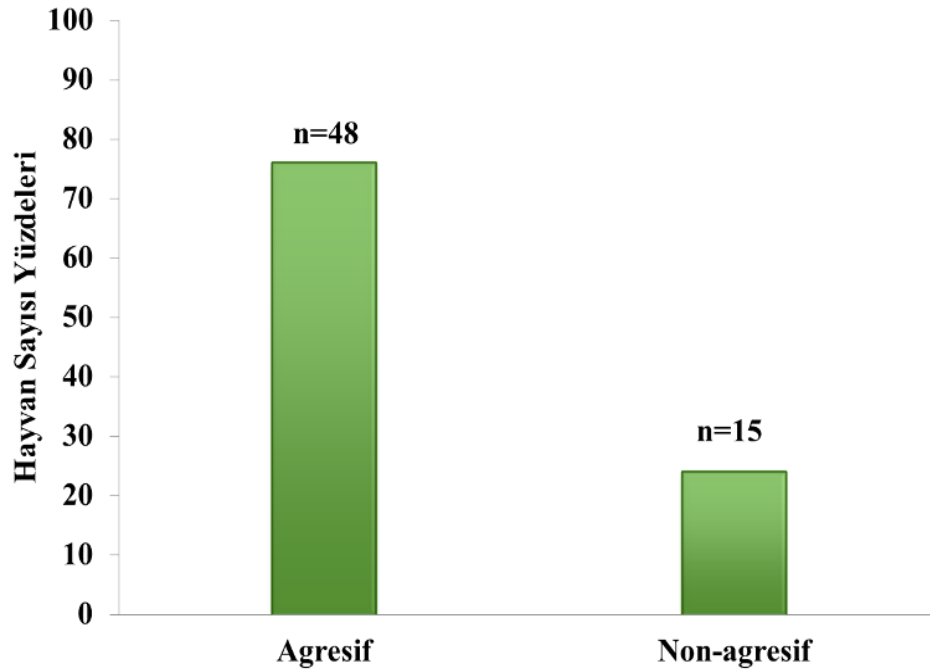
İlk agresyona başlama latensi, atak sayısı, agresyonda geçen toplam süre ve atak şiddetine ait yapılan ölçümlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bu test sonucuna göre verilerin normal dağılım göstermediği görüldü. Normal dağılım göstermesi için veriler logaritmik dönüşüme tabi tutuldu ve dönüşüm sonrasında normal dağılım gösterdiği belirlendi. Uygulamaların karşılaştırılmasında, yukarıda da belirtildiği gibi uygulamaların sıra etkisini de dikkate alan 2x2 crossover deneme düzeni kullanıldı. Analiz sonucunda elde edilen p değerleri 0.05 veya daha küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı grupların belirlenmesinde Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma yöntemi kullanıldı. Hesaplamalarda NCSS (versiyon 11) istatistik paket programı kullanıldı. Yavru sayısı ile maternal agresyon davranışı arasındaki ilişki Spearman rank korelasyon analizi ile incelendi.

4. BULGULAR

Yapılan ölçümlerin gruplara göre tanımlayıcı değerleri olan ortalama, ortanca değer ve standart sapmaları (SD) aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

İlk agresyona başlama latensi, atak sayısı, agresyonda geçen toplam süre ve atak şiddeti bakımından grupların karşılaştırılmasında cross-over varyans analizi kullanıldı. Bu analizler sonucunda sıra etkisinin (önce salin verip sonraki gün madde verme ya da önce madde verip sonraki gün salin verme) istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, madde ile salinin karşılaştırmasında cross-over modelinin uygun olduğunu göstermiştir. Bu sonuca göre gruplar arası farklılıklar incelendi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Deneylerde 63 adet dişi sıçan kullanıldı. Bunların 48 (%76) adedinde en az bir test gününde maternal agresyon davranışı gözlemlendi. Annelerden 15 (%24) adedinde iki test gününde de herhangi bir maternal agresyon davranışı gözlemlenmedi ve nonagresif kabul edilerek bu sıçanlar deneyden çıkarıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Deneylerde kullanılan sıçanların agresiflik oranı

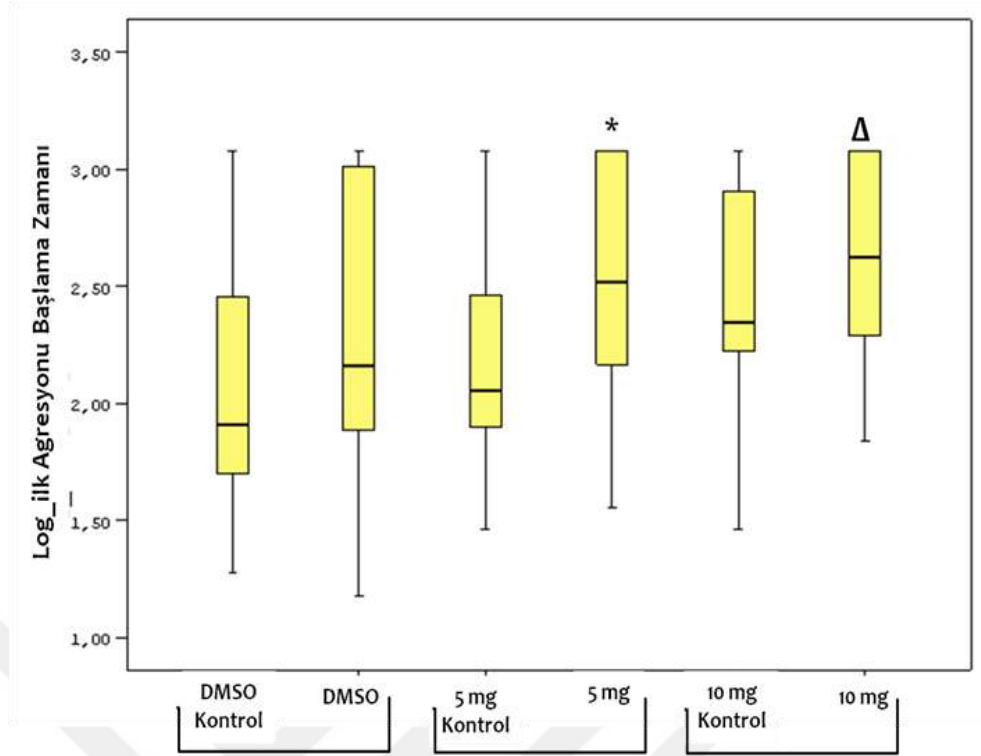
4.1. Rapamisinin İlk Agresyona Başlama Latensine Etkisi

Rapamisinin ilk agresyona başlama latensi üzerindeki etkisine bakıldığında, 5 ve 10 mg/kg doz gruplarında rapamisin verilmesinin saline göre ilk agresyona başlama latensini anlamlı düzeyde uzattığı bulundu (p değerleri sırasıyla 0.028 ve 0.024). Fakat doz gruplarının (5 ve 10 mg/kg rapamisin) kendi aralarında ve DMSO ile diğer kontrol test günü değerleri arasında ilk agresyona başlama latensi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Grupların zamana bağımlı ilk agresyona başlama latensi yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. (+ Orijinal verilerin ortalaması, SD; standart sapma, Log-Ort; logaritmik ortalama, Log-SD; logaritmik standart sapma, * 5 mg kontrol grubuna göre anlamlı, ^Δ 10 mg kontrol grubuna göre anlamlı).

GRUP	Ortalama ⁺	Ortanca	SD	Log-Ort	Log-SD	P değeri
DMSO	447,75	146,00	497,357	2,310	0,610	0.036
DMSO kontrol	280,44	82,50	407,505	2,065	0,575	
5 mg/kg	595,44	359,50	514,963	2,536*	0,526	
5 mg/kg kontrol	303,38	113,00	412,361	2,146	0,563	
10 mg/kg	572,94	420,00	463,564	2,575^Δ	0,456	
10 mg/kg kontrol	456,25	222,50	430,655	2,461	0,452	

Rapamisinin farklı doz gruplarına göre ilk agresyona başlama latensi değişkenine ait grafik şekil 4.2’de yer almaktadır. Grafikte görüldüğü gibi ilk agresyona başlama zamanı ortalamasının 5 ve 10 mg/kg rapamisin gruplarında daha uzun olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2. İlk agresyona başlama zamanı bakımından rapamisinin farklı doz gruplarına ait ortalama, q1, q3, minimum, maksimum değerleri ve hata çubukları grafiği (* 5 mg kontrol grubuna göre anlamlı, ^Δ 10 mg kontrol grubuna göre anlamlı)

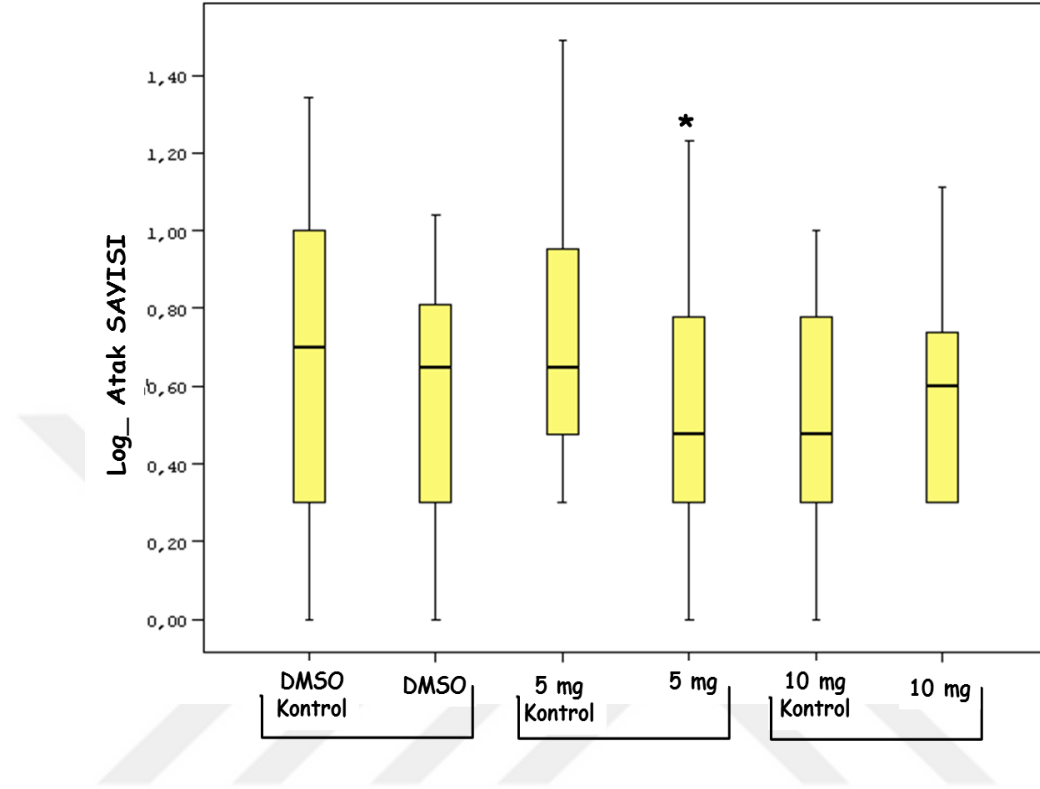
4.2. Rapamisinin Toplam Atak Sayısına Etkisi

Rapamisinin toplam atak sayısı üzerine olan etkisi açısından yapılan değerlendirmeler sonucunda, 5 mg/kg dozda rapamisin verilen grubun ortalama atak sayısı sadece kendi kontrol test günü değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($P=0.014$). Fakat doz gruplarının (5 ve 10 mg/kg rapamisin) kendi aralarında ve DMSO ile diğer kontrol test günü değerleri arasında atak sayısı bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların atak sayısı yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. (+ Orijinal verilerin ortalaması, SD; standart sapma, Log-Ort; logaritmik ortalama, Log-SD; logaritmik standart sapma, * 5 mg kontrol grubuna göre anlamlı).

GRUP	Ortalama ⁺	Ortanca	SD	Log-Ort	Log-SD	P değeri
DMSO	3,63	3,00	3,324	0,596	0,308	0,045
DMSO kontrol	6,31	4,00	6,954	0,669	0,435	
5 mg/kg	2,88	2,00	4,334	0,518*	0,349	
5 mg/kg kontrol	6,19	4,00	7,423	0,709	0,330	
10 mg/kg	3,38	2,00	3,735	0,597	0,291	
10 mg/kg kontrol	3,56	3,00	3,226	0,520	0,360	

Farklı doz gruplarına göre atak sayısı değişkenine ait grafik şekil 4.3’de yer almaktadır. Grafik ayrıntılı bir şekilde incelendiğinde en düşük atak sayısı değerlerinin 5 mg/kg rapamisin grubuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 4.3. Toplam atak sayısı bakımından rapamisinin farklı doz gruplarına ait ortanca, q1, q3, minimum, maksimum değerleri ve hata çubukları grafiği (* 5 mg kontrol grubuna göre anlamlı)

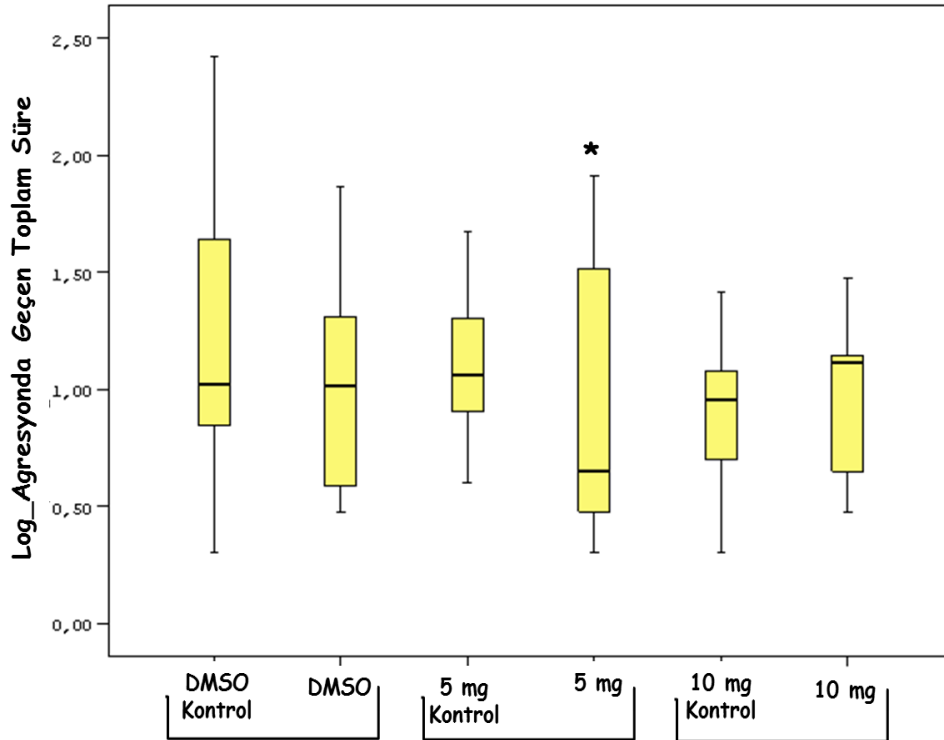
4.3. Rapamisinin Agresyonda Geçen Toplam Süreye Etkisi

Agresyonda geçen toplam süre açısından yapılan değerlendirmeler sonucunda, 5 mg/kg rapamisin verilen grubun kendi kontrol test günü değerlerine göre agresyonda geçen toplam süre daha kısa bulundu ($P=0.033$). Ancak doz gruplarının (5 ve 10 mg/kg rapamisin) kendi aralarında ve DMSO ile diğer kontrol test günü değerleri arasında agresyonda geçen toplam süre bakımından anlamlı herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların agresyonda geçen toplam süre yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. (+ Orijinal verilerin ortalaması, SD; standart sapma, Log-Ort; logaritmik ortalama, Log-SD; logaritmik standart sapma, * 5 mg kontrol grubuna göre anlamlı).

GRUP	Ortalama ⁺	Ortanca	SD	Log-Ort	Log-SD	P değeri
DMSO	14,75	6,00	22,335	1,040	0,481	0.048
DMSO kontrol	38,00	8,00	70,301	1,174	0,653	
5 mg/kg	13,63	3,00	24,503	0,971*	0,601	
5 mg/kg kontrol	19,69	11,00	29,129	1,147	0,391	
10 mg/kg	8,13	4,50	8,793	0,962	0,342	
10 mg/kg kontrol	8,13	7,00	7,553	0,8700	0,393	

Rapamisinin farklı doz gruplarına göre agresyonda geçen toplam süre değişkenine ait değerler şekilde görülmektedir (Şekil 4.4). Şekil ayrıntılı olarak incelendiğinde en düşük agresyon süresi değerlerinin 5 mg/kg rapamisin grubuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 4.4. Toplam agresyonda geçen süre bakımından rapamisinin farklı doz gruplarına ait ortanca, q1, q3, minimum, maksimum değerleri ve hata çubukları grafiği (* 5 mg kontrol grubuna göre anlamlı)

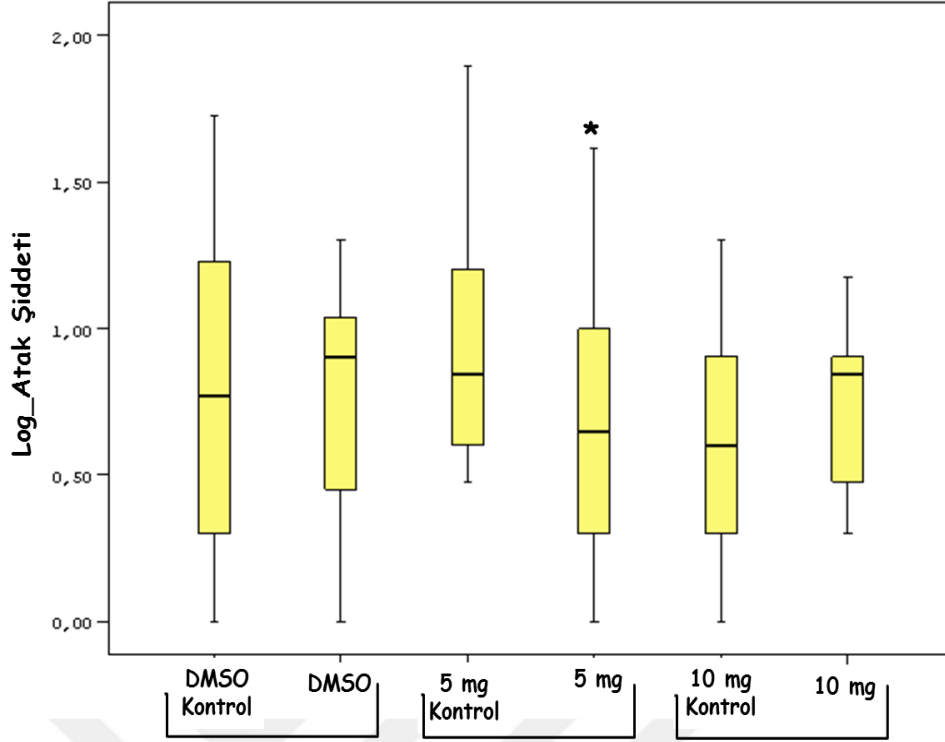
4.4. Rapamisinin Atak Şiddetine Etkisi

Rapamisinin atak şiddeti üzerine etkisi açısından yapılan değerlendirmeler sonucunda, 5 mg/kg dozda rapamisin verilen grupta atak şiddeti kendi kontrol test günü değerlerine göre daha düşük bulundu ($P=0.0125$). Ancak doz gruplarının (5 ve 10 mg/kg rapamisin) kendi aralarında ve DMSO ile diğer kontrol test günü değerleri arasında atak şiddeti bakımından anlamlı herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların atak şiddeti yönünden karşılaştırılmasından elde edilen istatistiksel değerler. (+ Orijinal verilerin ortalaması, SD; standart sapma, Log-Ort; logaritmik ortalama, Log-SD; logaritmik standart sapma, * 5 mg kontrol grubuna göre anlamlı).

GRUP	Ortalama ⁺	Ortanca	SD	Log-Ort	Log-SD	P değeri
DMSO	5,75	4,00	5,825	0,952	0,390	0.043
DMSO kontrol	11,63	4,00	15,684	0,806	0,572	
5 mg/kg	5,44	2,00	10,308	0,674*	0,482	
5 mg/kg kontrol	12,00	6,50	18,889	0,921	0,398	
10 mg/kg	4,69	3,00	4,729	0,754	0,283	
10 mg/kg kontrol	5,25	3,50	5,994	0,620	0,447	

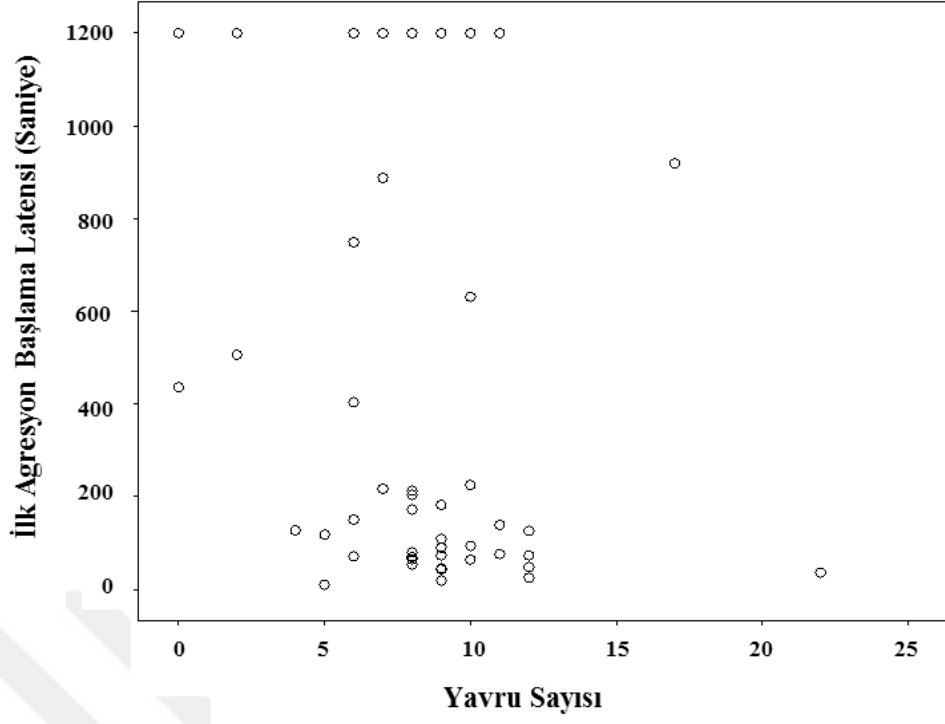
Rapamisinin atak şiddeti üzerindeki etkisi incelendiğinde en düşük atak şiddeti ortalamasının 5 mg/kg rapamisin grubuna ait olduğu görülmektedir. Rapamisinin atak şiddeti üzerindeki etkisi şekil 4.5’de gösterilmiştir.



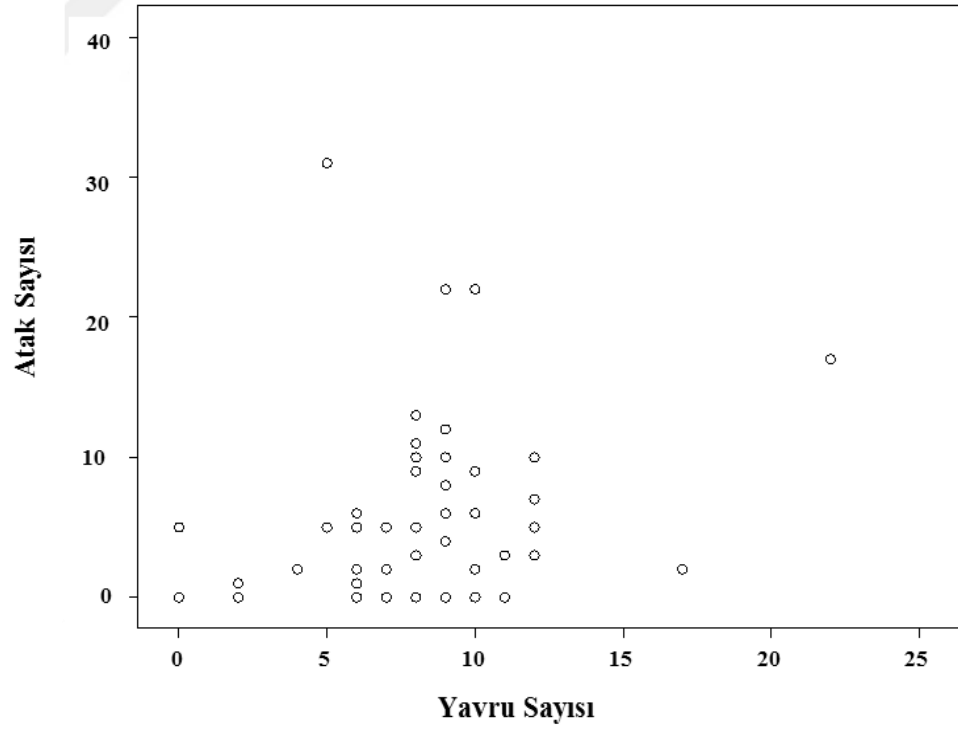
Şekil 4.5. Atak şiddeti bakımından rapamisinin farklı doz gruplarına ait ortanca, q1, q3, minimum, maksimum değerleri ve hata çubukları grafiği (* 5 mg kontrol grubuna göre anlamlı)

4.5. Yavru Sayısı ile Agresyon Arasındaki İlişki

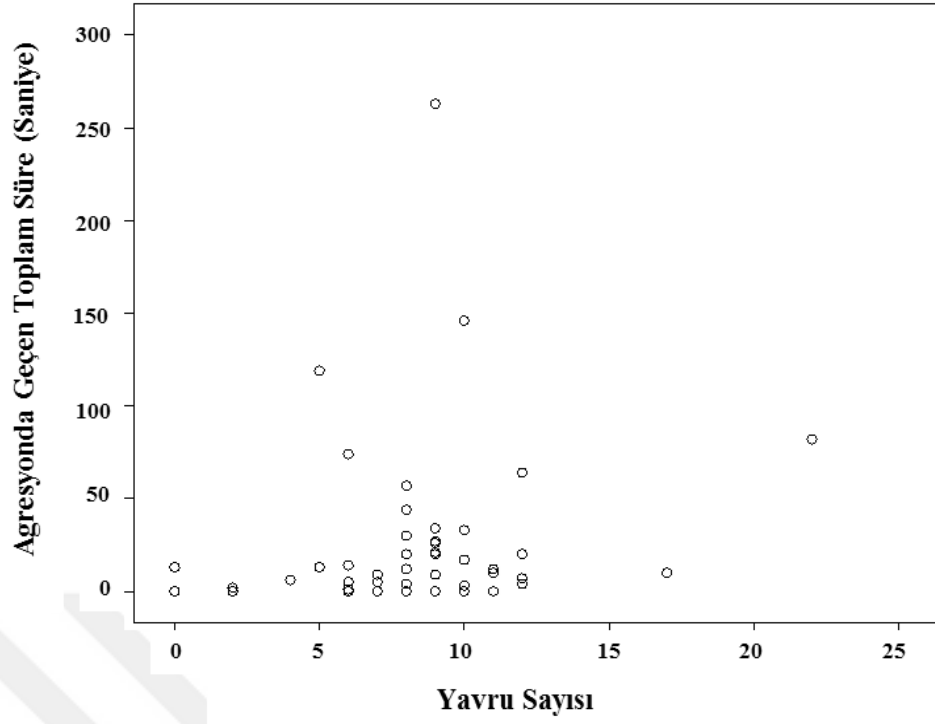
Yavru sayısı ile maternal agresyon davranışı arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla tüm gruplarda yavru sayısı ile agresif davranış parametreleri arasındaki ilişki grup ayırt etmeden Spearman rank korelasyon analizi ile incelendi. Bu analiz sonucunda, yavru sayısı arttıkça ilk agresyona başlama latensinin anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi ($r = -0.316$ ve $p=0.028$) (Şekil 4.6). Ayrıca yavru sayısı arttıkça atak sayısı da anlamlı düzeyde artış gösterdi ($r=0.280$ ve $p=0.049$) (Şekil 4.7). Buna karşılık yavru sayısının artışı agresyonda geçen toplam sürede anlamlı bir değişmeye neden olmadığı ($r=0.249$ ve $p=0.090$) (Şekil 4.8) ve yine yavru sayısındaki artışın atak şiddetinde de anlamlı bir değişme meydana getirmediği belirlendi ($r = 0.244$ ve $p=0.094$) (Şekil 4.9).



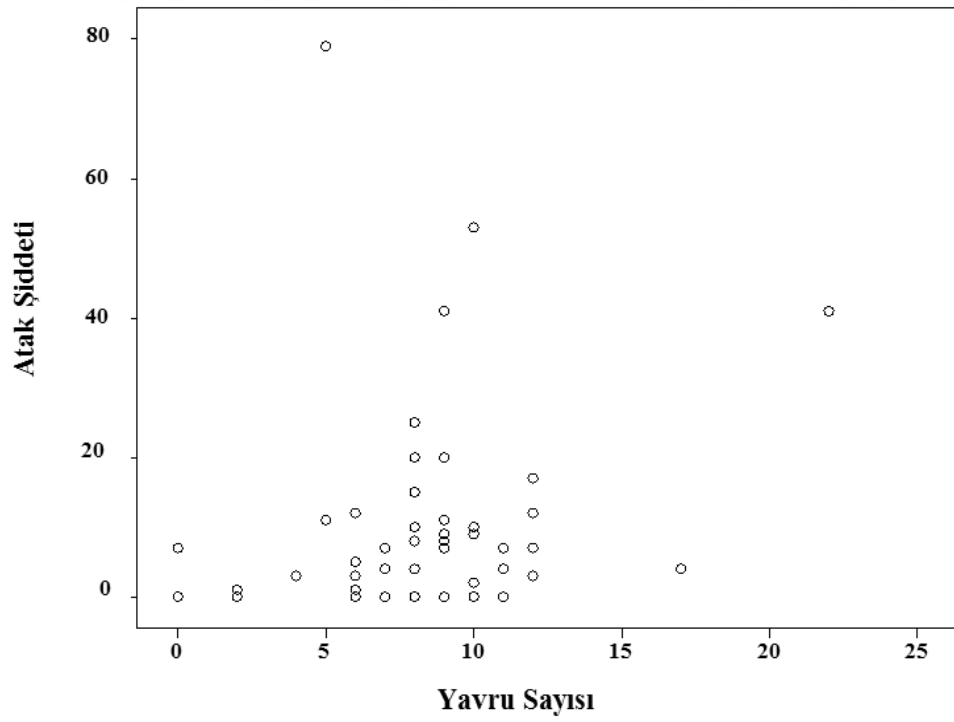
Şekil 4.6. Grup ayırt etmeden yavru sayısı ile ilk agresyona başlama latensi arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği



Şekil 4.7. Grup ayırt etmeden yavru sayısı ile ilk atak sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği

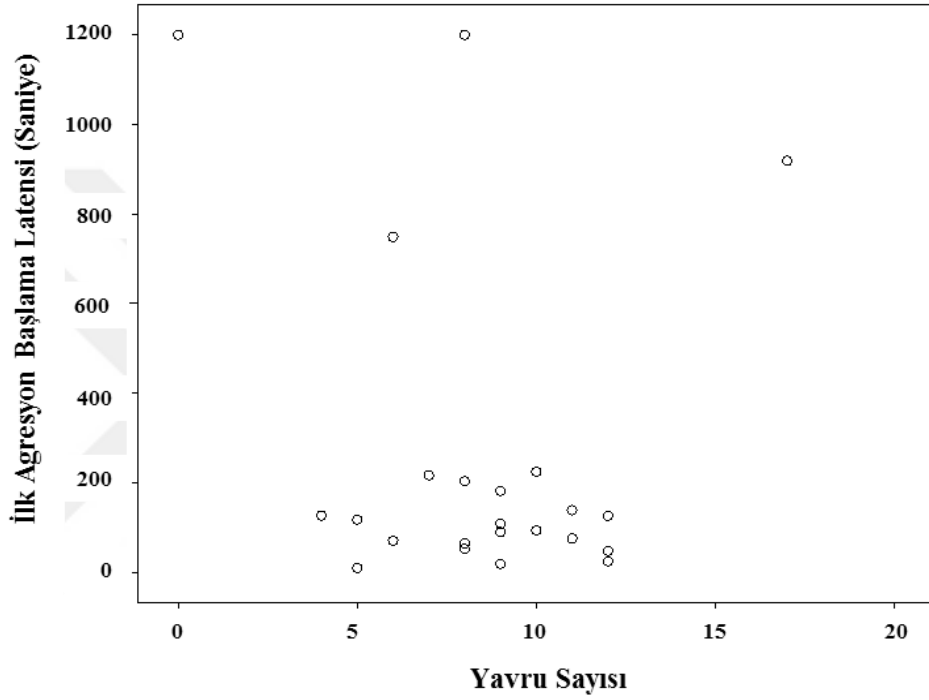


Şekil 4.8. Grup ayırt etmeden yavru sayısı ile agresyonda geçen toplam süre arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği

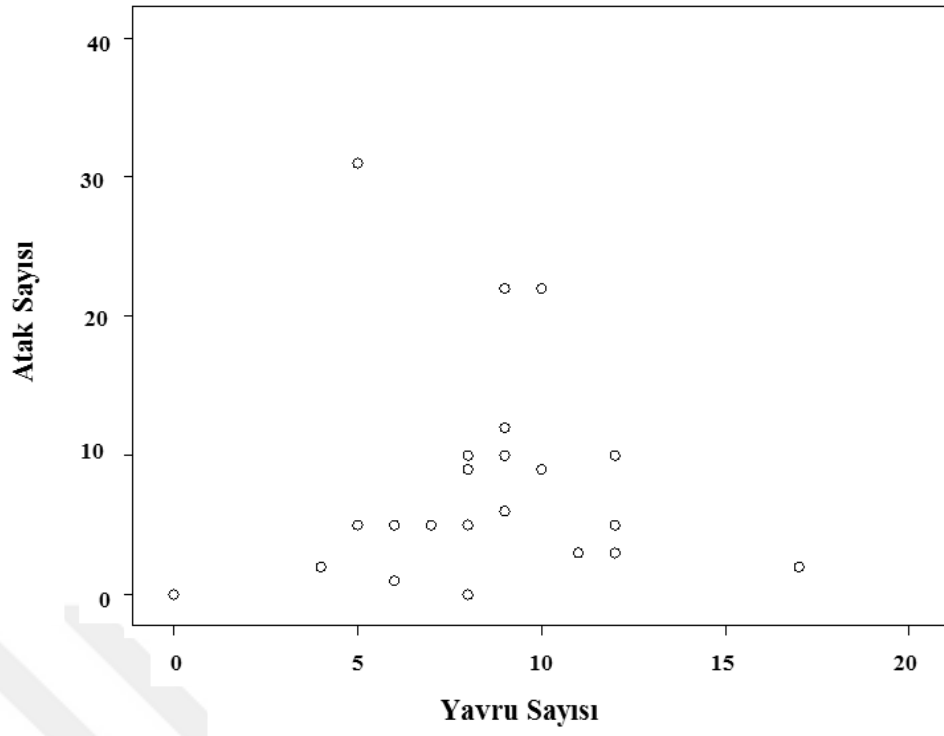


Şekil 4.9. Grup ayırt etmeden yavru sayısı ile atak şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği

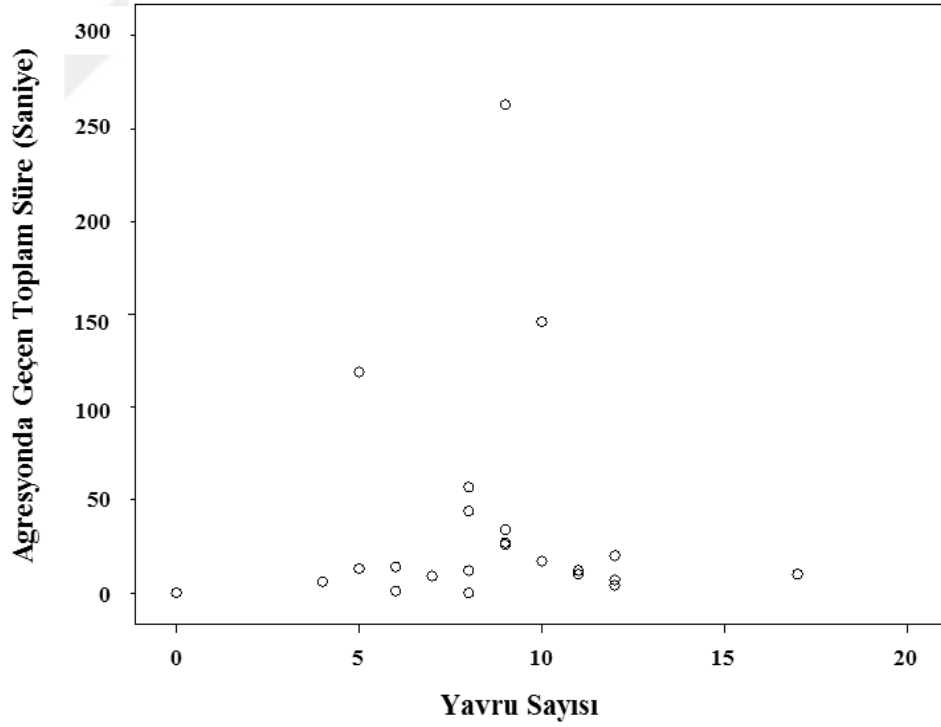
Sonuçları salin dışında verilen maddelerin etkisinden arındırmak için grup ayırt etmeden yapılan analize ek olarak, salin verilerek yapılan kontrol testlerine ait yavru sayısı (n=24 hayvan) ile maternal agresyon davranışı arasındaki ilişki incelendi. Bu analiz sonucunda yavru sayısının ilk agresyona başlama latensini ($r=-0.224$ ve $p=0.258$) (Şekil 4.10), atak sayısını ($r=0.231$ ve $p=0.276$) (Şekil 4.11), agresyonda geçen toplam süreyi ($r=0.205$ ve $p=0.336$) (Şekil 4.12) ve atak şiddetini ($r = 0.207$ ve $p=0.332$) (Şekil 4.13) anlamlı düzeyde etkilemediği gözlemlendi.



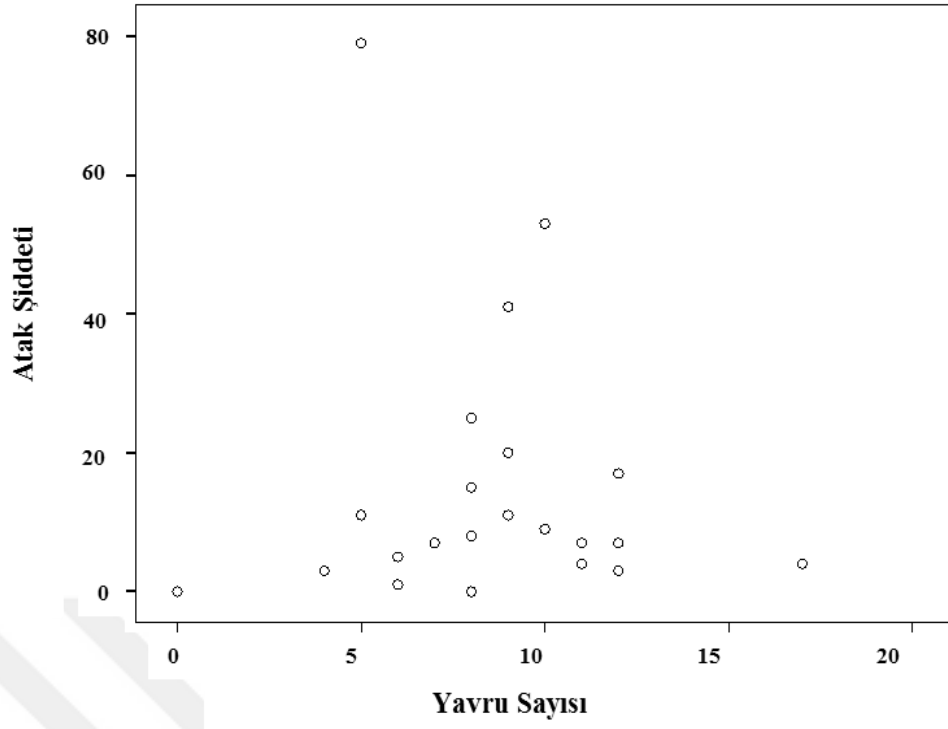
Şekil 4.10. Kontrol testlerine ait yavru sayısı ile ilk agresyona başlama latensi arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği



Şekil 4.11. Kontrol testlerine ait yavru sayısı ile ilk atak sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği



Şekil 4.12. Kontrol testlerine ait yavru sayısı ile agresyonda geçen toplam süre arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği



Şekil 4.13. Kontrol testlerine ait yavru sayısı ile atak şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sunulan çalışmada, intraperitoneal uygulanan rapamisinin 5 ve 10 mg/kg dozlarının yeni doğum yapmış dişi sıçanlarda meydana gelen maternal agresyon davranışı üzerine etkileri araştırılmıştır. Emziren sıçanların yabancı sıçanlara karşı gösterdiği bu agresyon çeşidi, ev sahibi-yabancı paradigması kullanılarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre maternal agresyon davranışının ilk başlama zamanı (latens) ortalama 3. ve 7. dakikalar arasında gözlemlenmiştir. Latens bakımından en uzun süre 5 ve 10 mg/kg doz gruplarında bulunmuştur. Agresyonda geçen toplam süre, toplam atak sayısı ve atak şiddeti bakımından sadece 5 mg/kg doz grubunda anlamlı azalma meydana gelmiştir. Bunun dışındaki diğer doz grubu olan 10 mg/kg rapamisinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Grup ayırt etmeksizin yavru sayısı ile maternal agresyon arasındaki ilişkiye bakıldığında yavru sayısı arttıkça maternal agresyonun ilk başlama latensinde kısalma ve toplam atak sayısında ise artmanın olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada çözücü olarak kullanılan DMSO antioksidan, nöroprotektif ve kriyopreservatif özelliği nedeniyle terapötik ajan olarak da kullanılmaktadır²¹⁶. Fakat DMSO'nun hücre membranı ve reseptör afinitesi üzerine etkileri gibi bazı yan etkileri bulunmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre DMSO'nun kendisinin maternal agresyon üzerine anlamlı bir etkisi gözlemlenmemiştir. Maternal agresyon üzerine DMSO'nun etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle bulunan sonuçlar literatür açısından önemlidir.

Emziren dişi sıçanlarda sıklıkla görülen maternal agresyonun her bireyde sergilenmediği çalışmalarda bildirilmiştir¹. Gammie ve Nelson yaptıkları çalışmalarda ev faresi kullanmışlar ve bu tür için agresif davranış gösteren hayvanların oranının %57 (n=14) olduğunu bildirmişlerdir¹⁰⁵. Wistar cinsi sıçanlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran %75 olarak rapor edilmiştir²¹⁷. Ankaralı ve ark tarafından yapılan bir başka çalışmada ise saldırganlık oranı %53 bulunmuştur¹. Bizim çalışmamızda bu oran %76 (n=48) olarak gözlemlendi ve literatürle uyumludur. Bazı emziren annelerin (n=15) maternal agresyon göstermemeleri laboratuvar ortamından ya da ilk defa doğum yapmış anne sıçanların doğum ve yavru bakım tecrübesizliğinden kaynaklanıyor

olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda doğum tecrübesi olan annelerin daha fazla maternal agresyon gösterdiği rapor edilmiştir⁴⁴.

Annenin saldırganına karşı göstermiş olduğu saldırı davranışı; yabancınn yaşı ve hormonal durumunun yanı sıra ev sahibi annenin yabancıya karşı göstermiş olduğu agresif davranış tecrübesine de bağlıdır¹⁸. Yani ilk karşılaşma ve sonraki karşılaşmalarda agresiflik düzeyi değişebilir. Bu yüzden deneylerde kontrol olarak farklı günde alınacak veriler kullanılacaksa crossover deneme düzeninin oluşturulması daha uygundur. Bizde çalışmamızda bu deneme düzenini kullandık.

Bu çalışma rapamisinin; maternal agresyonun ilk başlama zamanı (latens), maternal agresyondaki toplam atak sayısı, toplam atak şiddeti ve maternal agresyonda geçen toplam süreye etkisi açısından yapılan ilk çalışmadır. Literatürde rapamisinin sıçanlarda agresyon üzerine etkilerine dair sadece bir çalışma bulunmaktadır. Huang ve ark tarafından yapılan bu çalışmada hayvanların cinsiyetleri belirtilmemekle birlikte ev sahibi-yabancı (resident-intruder) paradigması kullanılmış ve rapamisinin sıçanlarda pilokarpinle indüklenen epilepsi modelinde görülen agresyonu azalttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da rapamisinin agresyonu azalttığına dair bulgular literatürle uyumlu iken, maternal agresyonun başlama latensi, atak sayısı, atak şiddeti ve agresyonda geçen toplam süre üzerindeki etkileri ile ilgili literatür bilgisi olmadığından karşılaştırılamamıştır².

İnsanlarda epilepsiye psikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir. Agresyon; temporal lobe epilepsisi²¹⁸, kortikal displazi²¹⁹ ve tuberoz skleroz²²⁰ gibi uzun süreli epilepsi hastalarında görülen psikiyatrik semptomlardan biridir. Agresyon ve epilepsi arasındaki ilişki pilokarpin²²¹ ve domoik asit²²² modellerinin de dahil olduğu birçok hayvan modelinde gösterilmiştir. Bu agresyon ve epilepsi birlikteliğinin altında yatan moleküler mekanizma halen bilinmemektedir. Bunun yanı sıra agresyon ve epilepsi ile ilgili yapılan bir çalışmada Huang ve ark. pilokarpinle oluşturulmuş epilepsi modelinde, sadece epilepsi nöbetleri ortaya çıkmayıp aynı zamanda agresyon seviyelerinde de büyük ölçüde bir artma meydana geldiği gözlemlenmiş ve bu artışın 5 mg/kg dozda rapamisin kullanılarak azaldığını rapor etmişlerdir². Bu veriler, çalışmamızda 5 mg/kg dozda rapamisinin agresyonu azaltması ile elde edilen sonuçlarımızla benzer özelliktedir.

Maternal agresyon genel olarak hamileliğin son dönemi, doğum ve laktasyon döneminin karakteristik özelliklerinden biri olan hormonlarda meydana gelen değişikliklerle tetiklenebilir²²³. Birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen maternal agresyonun oluşumuna genellikle östrojen, oksitosin ve prolaktin hormonlarının seviyesinde meydana gelen değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir.

Maternal agresyonda sergilenen agresif davranışın şiddeti PVN'den ve amigdalanın merkezi nükleusundan (CeA) salınan oksitosin seviyesindeki değişimlerle ilişkilidir. PVN'de oksitosin salınımı arttığında annelerde sergilenen maternal agresyon seviyesinin arttığı, bunun aksine oksitosin salınımı azaldığında ise annelerde agresyon seviyesinin azaldığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, PVN'de oksitosin salgısı blokajının sıçanlarda maternal agresyonu azalttığı ve maternal agresif davranışın sergilenmesi için PVN'de oksitosinin serbestlenmesi gerektiğini göstermektedir¹¹². Amigdalada oksitosinerjik innervasyon seyrek ve düşük konsantrasyonda oksitosin bulunmaktadır. Serbest oksitosinin görüntülenmesi oldukça zordur ve oksitosin sadece CeA diyalizatında tespit edilebilmiştir^{224,225}. CeA'da artmış oksitosin serbestlenmesinin annelerde maternal agresyonu azalttığı rapor edilmiştir. Ferris ve ark tarafından emziren golden hamsterlerde yapılan bir çalışmada ise CeA'ya oksitosin uygulanmış ve erkek yabancılara karşı gösterilen maternal agresyon seviyesinde artmanın olduğu gözlemlenmiştir^{226,51}. Bunun aksine, sıçanlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada oksitosin reseptör antagonistlerinin CeA'ya lokal enjeksiyonunun yabancı erkek sıçanlara karşı gösterilen atak sıklığında artışa yol açtığı belirtilmiştir. Consiglio ve ark. tarafından yapılan çalışmada CeA'ya enjekte edilen oksitosinin ısırma sıklığını ve saldırıya yönelik duruş pozisyonlarını azalttığı, stria terminalisin bed nükleusuna (BNST) enjekte edilen oksitosinin ise sadece ısırma sıklığını azalttığını bildirmişlerdir²²⁷. Tüm bu veriler göz önüne alındığında PVN'den salınan oksitosinin seviyesi ile maternal agresyon davranışı arasında bir korelasyonun olabileceği ve CeA ile BNST'den salınan oksitosinin dişi emziren sıçanlarda maternal agresyon üzerinde inhibitör aktiviteye sahip olduğu söylenebilir. Yaptığımız çalışmada rapamisinin maternal agresyonu azaltması, rapamisinin PVN'deki oksitosinerjik nöron aktivitesini azaltmasından veya CeA ile BNST'deki oksitosinerjik aktiviteyi arttırmasından kaynaklanabilir. Ancak bunun için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klein ve ark yaptıkları çalışmada oksitosinin, oksitosin reseptörleri aracılığıyla mTOR yolunu baskıladığını, pAkt indüksiyonunu değiştirdiğini ve RaptorS792 fosforilasyonu uyardığını göstermişlerdir. Aynı zamanda oksitosin fosforilasyonu azaltır ve mTOR'un alt birimleri olan S6K1 ve 4E-BP1'in indüksiyon zamanlamasını değiştirir. Buna ek olarak, oksitosinin pAkt^{T308} üzerindeki etkileri ile birlikte pS6K1 seviyelerini azalttığı bulunmuştur. Oksitosin S6K1 aktivitesini modüle ettiği düşünüldüğünde pS6K1 bir S6K1 aktivasyon belirteci olarak kullanılabilir²²⁸. Oksitosinin RaptorS792 fosforilasyonunu tetiklemesiyle mTORC1'i baskıladığı gösterilmiştir. Çünkü S6K1, mTORC1'in bir alt birimidir^{229,230} ve RaptorS792 bulguları oksitosin tarafından uyarılmış S6K1'in aktivasyonundaki azalma mTORC1'in doğrudan inhibisyonu ile sonuçlandığını göstermektedir. Oksitosin ayrıca S6K1 fosforilasyonundaki azalmaya paralel olarak 4E-BP1S65 (bir mTORC1 alt birimi) fosforilasyonunda azalmaktadır. Tüm bu veriler oksitosinin mTORC1 yolunu negatif yönde düzenlediğini göstermektedir ve muhtemelen oksitosinin mTOR'u baskılaması sonucu maternal agresyonda da azalma meydana gelmektedir. Benzer şekilde rapamisin tarafından mTOR yolağının inhibisyonu da maternal agresyonu azaltıcı etki meydana getiriyor olabilir.

Maternal agresif davranışın düzenlenmesinde oksitosinin yanı sıra CRH'da rol almaktadır. Emziren farelere intraserebral CRH enjeksiyonunun maternal agresyonu baskıladığı gösterilmiştir⁵⁴. Beyindeki oksitosin, CRH nöronlarının aktivitesini baskılamakta ve özellikle PVN'deki serbest oksitosin, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini inhibe etmektedir¹¹². Beyinde CRH ile mTOR yolağı arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Arjinin vazopressin, sıvı dengesinde önemli role sahip olmasının yanı sıra memelilerde agresyonun düzenlenmesi, hafıza, sosyal tanıma, parental davranış gibi kompleks sosyal davranışların düzenlenmesinde görev alan anahtar peptidlerden biridir. Vazopresin erkekler arası saldırganlığı artırır. Aynı zamanda agresyonun tekrar gösterilmesinde önceki deneyimlere bağlı olarak kolaylaştırıcı bir etkiye sahiptir. Bunu da sinaptik öğrenme veya gen ekspresyonunun epigenetik regulasyonu ile düzenlediği düşünülmektedir²³¹. Ayrıca vazopressinin salgılandığı anatomik bölgeleri ve etkileşimleri tanımlanmasına rağmen, nörotransmitterler ile etkileşimlerine dair bilgiler tam olarak bilinmemektedir. BNST ve CeA'dan kaudal lateral septuma projeksiyon yapan vazopresinerjik nöronlar ve anterior hipotalamus agresyon için önemlidir²³².

Son olarak, henüz aydınlatılamamasına rağmen vazopresin reseptörü olan V1b'nin agresyonun oluşmasında kritik role sahip olduğunu gösteren deliller bulunmuştur²³³. Bunun yanı sıra ventrolateral hipolamusta bulunan V1a reseptörleri ise agresyonun azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir²³⁴. Beyinde vazopressin ile mTOR yolu arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

GABAerjik aktivitenin maternal agresyon üzerindeki rolü ile ilgili olarak çok az çalışma yapılmıştır. Artmış GABA salınımı kemirgenlerde maternal agresyon için önemli olabilir. Çünkü GABA agonistleri uygulanan virjin sıçanlar emziren anne sıçanlar gibi davranış gösterirken, GABA antagonistlerinin anne sıçanlara uygulanmasıyla agresyonlarında azalma meydana gelmiştir. Sıçanlarda maternal agresyon için gerekli olan GABAerjik aktivitenin beynin hangi bölgesinde olduğu birkaç çalışmada incelenmiştir. GABA_A reseptör antagonisti olan bikukulinin ventromedyal hipotalamusa ya da medyal amigdalaya infüzyonu atakları azaltırken⁹⁴, santral periakvaduktal gri maddeye infüzyonu maternal agresyonu baskılar⁹⁸. Bjork ve ark psikiyatrik hastaların aile öykülerinden yola çıkarak plazma GABA seviyesi ile maternal agresyon arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu rapor etmelerine rağmen, plazma GABA seviyesi ile sinir dokusu arasında nasıl bir bağlantının olduğu bilinmemektedir²³⁵. Weston ve ark. yaptıkları çalışmada mTOR'un GABAerjik nöronların büyümesini ve sinaptik iletiyi düzenlediğini ve rapamisin kullanımının bu değişimi baskıladığını rapor etmişlerdir²³⁶. Rapamisinin mTOR aktivitesini baskılayarak GABAerjik etkinliği inhibe etmesi ve buna bağlı olarak maternal agresyonu azaltması çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir.

Serotonin insanlardan kemirgenlere kadar pek çok türde agresyonla ilişkili bir nörotransmitterdir. Serotoninin düşük seviyesi agresyon artışına sebep olurken, artmış serotonerjik aktivite agresyonu azaltıcı ya da inhibe edici etkiye sahiptir¹⁰⁶. Serotonin aynı zamanda maternal davranışı da etkilemektedir. Maternal agresyon çalışmalarında ataklar, serotonerjik aktivite seviyesine bağlı olarak artma veya azalma gösterebilir. Serotoninin dişilerde agresyon üzerine etkisini araştıran Ieni ve Thurmond yaptıkları çalışmada, 5-HT'nin sentezini arttıran bir serotonin öncüsü olan 5-hidroksitriptofan (5-HTP)'nin sistemik enjeksiyonunun dişi farelerde maternal atakları azalttığını göstermişlerdir²³⁷.

Son yıllarda insanlar üzerinde yapılan araştırmalar serotoninin 5-HT1B reseptörü gibi alt tiplerinin iki nedenle önemli olduğunu belirtmektedir. İlk olarak, agresyona eğilimli bireyler agresif olmayan bireylerle kıyaslandığında agresif davranış eğilimi olmayan bireylerde 5-HT1B reseptörlerinin sayısının daha fazla olduğu, eğilimi olanlarda ise bu reseptörlerin sayısının daha az olduğu rapor edilmiştir. İkinci olarak 5-HT1B ve diğer 5-HT reseptör alt tiplerinin antiagresif potansiyeli olan bazı nörokimyasal maddeler için önemli hedefler olduğu bildirilmiştir²³⁸. GABA'nın ve GABA_A reseptörlerinin 5-HT tarafından kortikolimbik nöronlarda düzenlenmesi, serotonerjik sistemin tedaviye yönelik çalışmalar için uygun bir hedef olduğunu düşündürmektedir. Serotonin ile GABA'nın etkileşiminin moleküler temellerinin aydınlatılması agresif davranış için önemli olacaktır.

Rapamisin'in baskıladığı mTOR yolağının sinir sistemi de dahil birçok hücresel mekanizmalarda rol aldığı bilinmektedir. Nöromodülatörlerin etki gösterdiği reseptörlerin ekspresyonunda da mTOR yolağının yer aldığı gösterilmiştir²³⁹. Bu nedenle nöromodülatörlerin agresyonu arttırıcı veya azaltıcı özelliği mTOR yolağını regüle etme özelliğinden kaynaklanabilir. mTORC1'in ana fonksiyonu, p70 S6 kinazı ve translasyonunun regülasyonu için ökaryotik translasyon başlatıcı faktör olan 4E-bağlayıcı protein 1 (4E-BP1)'i aktive etmektir²⁴⁰. Dolayısıyla serotonin kendi etkisini gösterebilmek amacıyla mTOR yolağındaki S6K1 ve 4E-BP1 fosforilasyonunu sağlayarak mTOR'un aktivitesini arttırır²⁴⁰. Böylece serotonin reseptörlerinin sayısını arttırarak postsinaptik aralığa serbestlenen serotoninin daha fazla sayıda reseptöre bağlanarak agresyonu azaltıyor olabilir.

Prolaktinin yavrulara gösterilen maternal bakım üzerinde önemli bir role sahip olmasına rağmen, maternal agresyon üzerindeki rolü hala net değildir. Prolaktin kaynağı olan hipofizin çıkarılması sıçanlarda agresyonu etkilemez^{35,124}. Daha önce yapılan araştırmalar dolaşımdaki prolaktinin farelerde maternal agresyon için gerekli olmadığını, çünkü prolaktinin plazma seviyesi ile agresyon arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir^{123,125}. Günümüzde prolaktinin maternal agresyon üzerine etkileriyle ilgili olarak yapılan araştırmalar ise plazma prolaktinin agresyonu etkilemediği hipotezini çürütmüştür. Sousa ve ark yaptıkları çalışmada, doğum sonrasında ovaryumu çıkarılan sıçanların maternal agresyon davranışlarında azalmanın olduğunu, fakat plazma prolaktin miktarında artışın olduğunu göstermişlerdir. Bu

durum prolaktin seviyesindeki artışın doğum sonrası dönemde emziren sıçanlarda agresyon davranışının azalması için gerekli olduğunu göstermektedir²⁴¹. Agresyonla ilişkili olan prolaktin reseptörleri hipotalamusun ve amigdalanın çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır¹²¹. Prolaktin reseptörlerinin ekspresyonu yavrularla fiziksel temas halindeyken artış gösterir¹²². Böylelikle santral olarak salgılanan prolaktinin maternal agresyonun kontrolünde rolünün olması mümkündür. Progesteron, mTOR yolağındaki S6 kinazı ve translasyonun regülasyonu için ökaryotik translasyon başlatıcı faktör olan 4E-BP1'in etkinliğini azaltarak mTOR'u baskılar. Dolayısıyla progesteron seviyesindeki artışın maternal agresyonu azaltması ile çalışmamızda kullandığımız rapamisin'in maternal agresyonu azaltmasındaki mekanizmalar benzerlik gösteriyor olabilir.

Rapamisin'in potansiyel bir mTOR inhibitörü olması ve agresyonu azaltması, mTOR'un hiperaktivasyonu ile agresyon mekanizması arasında bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir. Maternal agresyon ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalarda nitrik oksit sentazın (NOS) endotelial ve nöronal formunun agresyon üzerine etkileriyle ilgili olarak farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Gammie ve ark yaptıkları çalışmada endotelial nitrik oksit sentazın maternal agresyon üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını rapor etmelerine¹³² rağmen Demas ve ark yaptıkları çalışmada endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) geninin delesyonunun farelerin agresif davranışlarını azalttığını bildirmişlerdir¹³⁶. Diğer yandan farelerde nöronal nitrik oksit sentaz geninin çıkarılmasının maternal agresyonu azaltması, fakat diğer maternal davranışları azaltmaması²⁴², NO'nun agresyonu aktive edebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte yeni doğum yapmış anne sıçanlara intraperitoneal verilen L-NAME'nin nitrik oksit üretimini inhibe ederek yabancı dişilere karşı gelişen maternal agresyonu azaltıcı yönde etki ettiği bulunmuştur¹.

İnsanlarda agresyon ciddi bir sosyal problemdir. Agresyonun biyolojik temelleri ile ilgili olarak yapılan çalışmaların anlaşılabilmesi için genellikle kemirgenler kullanılır. Ancak kemirgenlerde görülen maternal agresyonda, yavrulardan gelen duyuşal sinyallerin nasıl alındığı ve beynin hangi alanında değerlendirildiği, hormonlar ile laktasyonun bu davranışı oluşturmak için nasıl etkileşim gösterdikleri ile ilgili olarak çok az şey bilinmektedir. Ayrıca insanlarda pek çok çeşidi olan agresyon, kemirgenlerde her zaman kolaylıkla modellenemez. Kemirgenlerde maternal

agresyonun kontrolünün anlaşılması, insanlarda görülen şiddetin ve buna bağlı olarak meydana gelebilecek ölümlerin engellenmesinde belirleyici olan tedavi yöntemleri için yararlı olabilir^{243,244}.

Yapılan çalışmaların çoğunluğu postpartum psikoz ile özellikle bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk gibi duygu durum bozukluklarının yakın ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Doğum sonrası östrojen ve progesteron konsantrasyonlarındaki ani düşmenin doğum sonrası psikoz ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür²¹¹. Yukarıda anlatılan ve postpartum psikozla ilişkili olan rahatsızlıklar genellikle nöromodulatorlerin dengesizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu nöromodulatorlerin sentezinde ise mTOR yolağının görev alıyor olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda antipsikotik ilaçların mTOR yolağını düzenlediği gösterilmiştir²⁵⁷. Ayrıca, haloperidol gibi bazı antipsikotiklerin ribozomal protein S6 fosforilasyonu ile ilişkili olduğu ve bunu da mTOR yolağının kontrolü ile sağladığı²⁵⁸ düşünüldüğünde ve doğum sonrası psikozun temelinde yatan mekanizmaların mTOR yolağıyla ilişkisi ortaya çıkarılabilirse, rapamisin ile tedavilerde olumlu sonuçlar alınabilir.

Sonuç olarak maternal agresyon; hamilelik döneminin son günlerinde, doğumda ve doğumu takip eden ilk haftalarda annede meydana gelen hormonal ve nöronal değişikliklere bağlı olmakla birlikte, annenin yavrudan ve yabancından aldığı duyusal sinyallere, septumda, amigdalada, mPOA, PAG, PVN, PPN, VMH ve BNST'de meydana gelen değişimlere de bağlıdır. Araştırmamızda moleküler mekanizmalar çalışılmadığından dolayı maternal agresyonun düzenlenmesinde mTOR'un moleküler etki mekanizması değerlendirilmemiştir. Ancak çalışmamız maternal agresyonda rapamisinin etkisini araştıran ilk çalışma olması bakımından literatür için önemlidir. Moleküler seviyede, mTOR yolağı aksonal büyümenin düzenlenmesi, sinaptogenesis, reseptör ve kanal ekspresyonunun da dahil olduğu birçok nöronal süreçten sorumludur. Tüm bu süreçler nöronal plastisite ile eksitabilitenin düzenlenmesinde²⁴⁵ ve agresyonda mTOR aktivitesinin değişmesinde önemli bir role sahip olabilir.

İleride yapılacak olan moleküler çalışmalar rapamisinin ve mTOR yolağının maternal agresyon üzerindeki rolünü aydınlığa kavuşturacaktır. Rapamisinin yeni doğum yapmış annelerde doğum sonrası dönemde ortaya çıkan psikiyatrik bozuklukların en

şiddetlilerinden olan postpartum psikozun tedavisi için muhtemel bir ilaç olarak kullanılmasını da mümkün hale getirebilir.



6. KAYNAKLAR

1. Ankaralı S, Ankaralı HC, Marangoz C. Further Evidence for the Role of Nitric Oxide in Maternal Aggression: Effects of L-NAME on Maternal Aggression towards Female Intruders in Wistar Rats. *Physiol. Res.* 2009;58: 591-598.
2. Huang X, McMahon J, Huang Y. Rapamycin attenuates aggressive behavior in a rat model of pilocarpine-induced epilepsy. *Neuroscience* 215 (2012) 90–97.
3. Carloni S, Buonocore G, Balduini W. Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury. *Neurobiol Dis* 2008; 32:329–339.
4. Pan T, Kondo S, Zhu W, Xie W, Jankovic J, Le W. Neuroprotection of rapamycin in lactacystin-induced neurodegeneration via autophagy enhancement. *Neurobiol Dis* 2008; 32:16–25
5. Tang SJ, Reis G, Kang H, Gingras AC, Sonenberg N, Schuman EM. A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:467–472.
6. Moyer KE. Kinds of aggression and their physiological basis. *Communication in Behavior Biology.* 1968;2:65–87.
7. Adams DB. Brain mechanisms for offense, defense and submission. *Behav Brain Sci* 1979;2:201–241.
8. Olivier B, Mos J, Rasmussen D. Behavioural pharmacology of the serenic eltoprazine. *Drug Metab Drug Interact.* 1990;8:31–83.
9. Valzelli L. Aggressive behaviour induced by isolation. In: Garattini S, Siggs SB, eds. *Aggressive behaviour.* Amsterdam: Excerpta Medica, 1969:70–76.
10. Valzelli L. The “isolation syndrome” in mice. *Psychopharmacologia.* 1973;31:305–320.
11. Malick JB. The pharmacology of isolation-induced aggressive behaviour in mice. *Curr Dev Psychopharmacol.* 1979;5:1–27.

12. Miczek KA. Intraspecies aggression in rats: effects of D-amphetamine and chlordiazepoxide. *Psychopharmacology (Berl)* 1974;39: 275–301.
13. Adams DB. The relation of scent-marking, olfactory investigation, and specific postures in the isolation-induced fighting of rats. *Behaviour* 1976;56:286–297.
14. Olivier B. The ventromedial hypothalamus and aggressive behaviour in rats. *Aggress Behav* 1977;3:47–56.
15. Barnett SA. *The rat: a study in behaviour*. Chicago: University of Chicago Press, 1975.
16. Blanchard RJ, Blanchard DC. Alcohol and aggression in animal models. In: Olivier B, Mos J, Brain PF, eds. *Ethopharmacology of agonistic behaviour in animals and man*. Dordrecht: Martinus Nijhoff, 1977:145–161.
17. Miczek KA, Krsiak M. Drug effects on agonistic behavior. In: Thompson T, Dews PB, eds. *Advances in behavioral pharmacology*, vol. 2. New York: Academic Press 1979:87–162.
18. Olivier B, Van Aken H, Jaarsma I, et al. Behavioural effects of psychoactive drugs on agonistic behaviour of male territorial rats (resident-intruder paradigm). In: Miczek KA, Kruk MR, Olivier B, eds. *Ethopharmacological aggression research*. New York: Alan R. Liss, 1984:137–156.
19. Wilson EA. *Sociobiology*. Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press, 1975.
20. Koolhaas JM. Hypothalamically induced intraspecific aggressive behaviour in the rat. *Exp Brain Res* 1978;32:365–375.
21. Kruk MR, Van der Poel AM, De Vos-Frerichs TP. The induction of aggressive behaviour by electrical stimulation in the hypothalamus of male rats. *Behaviour* 1979;70:292–322.
22. Kruk MR, Van der Poel AM. Is there evidence for a neural correlate of an aggressive behavioural system in the hypothalamus of the rat? *Prog Brain Res* 1980;53:385–390.

23. KrukMR, Van der Laan CE, Mos J, et al. Comparison of aggressive behaviour induced by electrical stimulation in the hypothalamus of male and female rats. *Prog Brain Res* 1984;61:303–314.
24. Mos J, Olivier B, Lammers JHMC, et al. Pregnancy and lactation do not interact with current thresholds for brain stimulation induced aggression in female rats. *Brain Res* 1987;404:263–266.
25. Siegel A, Roeling TAP, Gregg TR, et al. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:359–389.
26. Floody OR. Hormones and aggression in female animals. In: Svare BB, ed. *Hormones and aggressive behavior*. New York: Plenum, 1983:39–89.
27. Svare B, Mann M. Hormonal influence on maternal aggression. In: Svare B, ed. *Hormones and aggressive behavior*. New York: Plenum, 1983:91–104.
28. Archer J. *The behavioural biology of aggression*. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
29. Erskine MS, Barfield RJ, Goldman BS. Intraspecific fighting during late pregnancy and lactation in rats and effects of litter removal. *Behav Biol* 1978;23:206–208.
30. Olivier B, Mos J. A female aggression paradigm for use in psychopharmacology: maternal agonistic behaviour in rats. In: Brain PF, Ramirez MJ, eds. *Cross-disciplinary studies on aggression*. Seville: University of Seville Press 1986:73–111.
31. Yoshimura H. Ethopharmacology of agonistic behaviour in male and female mice. In: Olivier B, Mos J, Brain PF, eds. *Ethopharmacology of agonistic behaviour in animals and man*. Dordrecht: Martinus Nijhoff, 1987:94–109.
32. Dixon AK, Kaesermann HP. Ethopharmacology of flight behaviour. In: Olivier B, Mos J, Brain PF, eds. *Ethopharmacology of agonistic behaviour in animals and man*. Dordrecht: Martinus Nijhoff, 1987:46–79.
33. Sousa JE., Marco A. Costa, Alexandre C. Abizaid, Benno J. Rensing, Andrea S. Abizaid, Luiz F. Tanajura, Ken Kozuma. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104:2007-2011

34. <http://www.jove.com/video/4367/the-resident-intruder-paradigm-standardized-test-for-aggression>. 29.09.2014.
35. Erskine MS, Barfield RJ, Goldman BD. Postpartum aggression in rats: II. Dependence on maternal sensitivity to young and effects of experience with pregnancy and parturition. *J Comp Physiol Psychol* 1980;94:495–505.
36. Ferreira A, Hansen S. Sensory control of maternal aggression in *Rattus norvegicus*. *J Comp Psychol* 1986;100:173–7.
37. Stern JM, Kolunie JM. Maternal aggression of rats is impaired by cutaneous anesthesia of the ventral trunk, but not by nipple removal. *Physiol Behav* 1993;54:861–8.
38. Giovenardi M, Consiglio AR, Barros HM, Lucion AB. Pup age and aggressive behavior in lactating rats. *Braz J Med Biol Res* 2000;33: 1083–8.
39. Flannelly KJ, Flannelly L. Opponents' size influences maternal aggression. *Psychol Rep.* 1985;57:883–6.
40. Flannelly KJ, Flannelly L. Time course of postpartum aggression in rats (*Rattus norvegicus*). *J Comp Psychol.* 1987; 101:101–3.
41. Mayer AD, Carter L, Jorge WA, Mota MJ, Tannu S, Rosenblatt JS. Mammary stimulation and maternal aggression in rodents: thelectomy fails to reduce pre- or postpartum aggression in rats. *Horm Behav.* 1987;21:501–10.
42. Agrell J, Wolff JO, Ylonen H. Counter-strategies to infanticide in mammals: costs and consequences. *Oikos* 1998;83:507–17.
43. Wolff JO. Why are female small mammals territorial. *Oikos.* 1993; 68:364–70.
44. Lonstein JS., Gammie SC. Sensory, hormonal, and neural control of maternal aggression in laboratory rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2002; 26:869–888.
45. Wolff JO, Peterson JA. An offspring-defense hypothesis for territoriality in female mammals. *Ethol Ecol Evol* 1998;10:227–39.

46. Giordano AL, Siegel HI, Rosenblatt JS. Effects of mother-litter separation and reunion on maternal aggression and pup mortality in lactating hamsters. *Physiol Behav*. 1984;33:903–6.
47. Albert DJ, Jonik RH, Walsh ML. Interaction of estradiol, testosterone, and progesterone in the modulation of hormone-dependent aggression in the female rat. *Physiol Behav* 1992;52:773–9.
48. Elwood R, Nesbitt AA, Kennedy HF. Maternal aggression in response to risk of infanticide by male mice, *Mus domesticus*. *Anim Behav* 1991;40:1080–6.
49. Giovenardi M, Padoin MJ, Cadore LP, Lu Svare cion AB. Hypothalamic paraventricular nucleus modulates maternal aggression in rats: effects of ibotenic acid lesion and oxytocin antisense. *Physiol Behav* 1998;63:351–9.
50. Angelica R. Consiglio, Anderlise Borsoi, Gabriela A.M. Pereira, Aldo B. Lucion. Effects of oxytocin microinjected into the central amygdaloid nucleus and bed nucleus of stria terminalis on maternal aggressive behavior in rats. *Physiology & Behavior*. 2005; 85:354 – 362.
51. Lubin DA, Elliott JC, Black MC, Johns JM. An oxytocin antagonist infused into the central nucleus of the amygdala increases maternal aggressive behavior. *Behav Neurosci*. 2003; 117:195-201.
52. Nephew BC, Bridges RS. Arginine vasopressin V1a receptor antagonist impairs maternal memory in rats. *Physiology & Behavior*. 2008;95:182–186.
53. Nephew BC, Bridges RS. Central actions of arginine vasopressin and a V1a receptor antagonist on maternal aggression, maternal behavior, and grooming in lactating rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2008;91:77–83.
54. Gammie SC, Negron A, Newman SM, Rhodes JS. Corticotropin-releasing factor inhibits maternal aggression in mice. *Behav. Neurosci*. 2004;118(4):105–114.
55. Nephew BC, Bridges RS, Lovelock DF, Byrnes EM. Enhanced Maternal Aggression and Associated Changes in Neuropeptide Gene Expression in Multiparous Rats. *Behav Neurosci*. 2009;123(5): 949–957.
56. Calhoun J. The ecology and sociology of the Norway rat. US Public Health Service publication, vol. 1008. Washington, DC: US Government Printing Office; 1963.

57. Flannelly K, Kemble ED. The effect of pup presence and intruder behavior on maternal aggression in rats. *Bull Psychonom Soc* 1988; 25:133–5.
58. Erskine MS, Barfield RJ, Goldman BD. Intraspecific fighting during late pregnancy and lactation in rats and effects of litter removal. *Behav Biol.* 1978;23:206–18.
59. Gandelman R, Simon NG. Postpartum fighting in the rat: nipple development and the presence of young. *Behav Neural Biol.* 1980;28: 350–60.
60. Ferreira A, Hansen S. Sensory control of maternal aggression in *Rattus norvegicus*. *J Comp Psychol.* 1986;100:173–7.
61. Ferreira A, Dahlof LG, Hansen S. Olfactory mechanisms in the control of maternal aggression, appetite, and fearfulness: effects of lesions to olfactory receptors, mediodorsal thalamic nucleus, and insular prefrontal cortex. *Behav Neurosci* 1987;101:709–17. *ayrica s.* 746.
62. Kolunie JM, Stern JM. Maternal aggression: disruption by perioral anesthesia in lactating Long-Evans rats (*Rattus norvegicus*). *J Comp Psychol.* 1990;104:352–60.
63. Nyby J, Whitney G. Ultrasonic communication of adult myomorph rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 1978;2:1–14.
64. Kolunie JM, Stern JM, Barfield RJ. Maternal aggression in rats: effects of visual or auditory deprivation of the mother and dyadic pattern of ultrasonic vocalizations. *Behav Neural Biol* 1994;62:41–9.
65. Paul L, Gronek J, Politch J. Maternal aggression in mice: protection of young is a by-product of attacks at the home site. *Agg Behav.* 1981;6:19–29.
66. Lonstein JS, De Vries GJ. Sex differences in the parental behavior of rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:669–86.
67. Gandelman R, Zarrow MX, Denenberg VH. Reproductive and maternal performance in the mouse following removal of the olfactory bulbs. *J Reprod Fertil.* 1972;28:453–6.
68. St John RD. Maternal aggression in mice. *Behav Biol.* 1973;9: 635–9.
69. Svare B, Gandelman R. A longitudinal analysis of maternal aggression in Rockland-Swiss albino mice. *Dev Psychobiol* 1976; 9:437–46.

70. Garland M, Svare B. Suckling stimulation modulates the maintenance of postpartum aggression in mice. *Physiol Behav.* 1988;44: 301–5.
71. Svare B. Maternal aggression in mice: the non-specific nature of the exteroceptive maintenance by young. *Agg Behav.* 1979;5-10
72. Svare B, Gandelman R. Postpartum aggression in mice: experiential and environmental factors. *Horm Behav.* 1973;4:323–4.
73. Vandenberg JG. Effects of central and peripheral anosmia on reproduction of female mice. *Physiol Behav.* 1973;10:257–61.
74. Svare B. Maternal aggression in mice: influence of the young. *Biobehav Rev.* 1977;1:151–64.
75. Bean NJ, Nunez AA, Wysocki CJ. 70 kHz Vocalizations by male mice do not inhibit aggression in lactating mice. *Behav Neural Biol.* 1986;46:46–53.
76. Siegel HI, Giordano AL, Mallafre CM, Rosenblatt JS. Maternal aggression in hamsters: effects of stage of lactation, presence of pups, and repeated testing. *Horm Behav.* 1983;17:86–93.
77. Wise DA. Aggression in the female golden hamster: effects of reproductive state and social isolation. *Horm Behav.* 1974;5:235–50.
78. Wise DA, Pryor TL. Effects of ergocornine and prolactin on aggression in the postpartum golden hamster. *Horm Behav.* 1977;8: 30–9.
79. Bridges R. Biochemical basis of parental behavior in the rat. In: Rosenblatt JS, Snowdon CT, editors. *Parental Care: evolution, mechanisms and adaptive significance*, vol. 25. New York: Academic Press. 1996. p. 215–42.
80. Numan M. Maternal Behavior. In: Knobil E, Neill JD,, editors, 2nd ed. *The physiology of reproduction*, vol. 2. New York: Raven Press; 1994. p. 221–302.
81. Stern JM, Kolunie JM. Perioral anesthesia disrupts maternal behavior during early lactation in Long-Evans rats. *Behav Neural Biol.* 1989a;52:20–38.
82. Ghiraldi LL, Plonsky M, Svare BB. Postpartum aggression in mice: the role of ovarian hormones. *Horm Behav.* 1993;27:251–68.

83. Hedricks C, Daniels CE. Agonistic behavior between pregnant mice and male intruders. *Behav Neural Biol.* 1981;31:236–41.
84. Mann MA, Svare B. Factors influencing pregnancy-induced aggression in mice. *Behav Neural Biol.* 1982;36:242–58.
85. Noirot E, Goyens J, Buhot MC. Aggressive behavior of pregnant mice toward males. *Horm Behav.* 1975;6:9–17.
86. Dewsbury DA, Evans RL, Webster DG. Pregnancy initiation in postpartum estrus in three species of muroid rodents. *Horm Behav.* 1979;13:1–8.
87. Mann, MA, Konen C., Svare B. The role of progesterone in pregnancy-induced aggression in mice. *Hormones and behavior.* 1984; 18.2: 140-160.
88. Svare B, Mann M, Samuels O. Mice: suckling stimulation but not lactation important for maternal aggression. *Behav Neural Biol* 1980;29:453–62.
89. Eichenbaum H, Shedlack KJ, Eckmann KW. Thalamocortical mechanisms in odor-guided behavior. I. Effects of lesions of the mediodorsal thalamic nucleus and frontal cortex on olfactory discrimination in the rat. *Brain Behav Evol.* 1980;17:255–75.
90. Del Punta K, Leinders-Zufall T, Rodriguez I, Jukam D, Wysocki CJ, Ogawa S, Zufall F, Mombaerts P. Deficient pheromone responses in mice lacking a cluster of vomeronasal receptor genes. *Nature.* 2002; 419:70–4.
91. Flannelly KJ., et al. Effects of septal-forebrain lesions on maternal aggression and maternal care. *Behavioral and neural biology, De Almeida* 1986, 45.1: 17-30.
92. De Almeida RM, Lucion AB. 8-O.H-DPAT in the median raphe, dorsal periaqueductal gray and corticomedial amygdala nucleus decreases, but in the medial septal area it can increase maternal aggressive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;134: 392–400.
93. McGregor A, Herbert J. Differential effects of excitotoxic basolateral and corticomedial lesions of the amygdala on the behavioural and endocrine responses to either sexual or aggression-promoting stimuli in the male rat. *Brain Res.* 1992;574:9–20.

94. Hansen S, Ferreira A. Food intake, aggression, and fear behavior in the mother rat: control by neural systems concerned with milk ejection and maternal behavior. *Behav Neurosci.* 1986;100: 64–70.
95. Albert DJ., Walsh ML., Gorzalka BB., Mendelson S., Zalys C. Intermale social aggression: Suppression by medial preoptic area lesions. *Physiology & behavior.* 1986; 38(2), 169-173.
96. Edwards DA.; Nahai Farzad FR.; Wright P. Pathways linking the olfactory bulbs with the medial preoptic anterior hypothalamus are important for intermale aggression in mice. *Physiology & behavior*, 1993, 53.3: 611-615.
97. Hammond MA, Rowe FA. Medial preoptic and anterior hypothalamic lesions: influences on aggressive behavior in female hamsters. *Physiol Behav.* 1976;17:507–13.
98. Lonstein JS, Stern JM. Role of the midbrain periaqueductal gray in maternal nurturance and aggression: c-fos and electrolytic lesion studies in lactating rats. *J Neurosci.* 1997;17:3364–78.
99. Lonstein JS, Stern JM. Site and behavioral specificity of periaqueductal gray lesions on postpartum sexual, maternal, and aggressive behaviors in rats. *Brain Res.* 1998;804:21–35.
100. Consiglio AR, Lucion AB. Lesion of hypothalamic paraventricular nucleus and maternal aggressive behavior in female rats. *Physiol Behav* 1996;59:591–6.
101. Albert, D.J., and M.L. Walsh. Neural systems and the inhibitory modulation of agonistic behavior: a comparison of mammalian species. *Neurosci. Behav. Rev.*, 1984. 8: 5–24
102. Factor EM, Mayer AD, Rosenblatt JS. Peripeduncular nucleus lesions in the rat: I. Effects on maternal aggression, lactation, and maternal behavior during pre- and postpartum periods. *Behav Neurosci.* 1993;107:166–85.
103. Factor EM, Mayer AD, Rosenblatt JS. Preventing suckling-induced release of oxytocin does not inhibit maternal aggression in lactating rats. *Ann NY Acad Sci* 1992;652:423–4.

104. Hansen S. Medial hypothalamic involvement in maternal aggression of rats. *Behavioral neuroscience*, 1989, 103.5: 1035.
105. Gammie SC, Nelson RJ. cFOS and pCREB activation and maternal aggression in mice. *Brain Res.* 2001;898:232–41.
106. Nelson RJ, Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. *Trends Neurosci* 2001;24:713–9.
107. Olivier B, Mos J, van Oorschot R, Hen R. Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior. *Pharmacopsychiatry* 1995;28: 80–90.
108. Miczek K, Hussain S, Faccidomo S. Alcohol-heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT_{1A} receptor agonists. *Psychopharmacology* 1998;139:160–8.
109. Qureshi GA, Hansen S, Sodersten P. Offspring control of cerebrospinal fluid GABA concentrations in lactating rats. *Neurosci Lett.* 1987;75:85–8.
110. Johns JM, Noonan LR, Zimmerman LI, Li L, Pedersen CA. Effects of chronic and acute cocaine treatment on the onset of maternal behavior and aggression in Sprague-Dawley rats. *Behav Neurosci.* 1994;108:107–12.
111. Johns JM, Nelson CJ, Meter KE, Lubin DA, Couch CD, Ayers A, Walker CH. Dose-dependent effects of multiple acute cocaine injections on maternal behavior and aggression in Sprague-Dawley rats. *Dev Neurosci.* 1998;20:525–32.
112. Bosch OJ, Simone L, Meddle, Daniela I. Beiderbeck, Alison J. Douglas, Inga D. Neumann. Brain Oxytocin Correlates with Maternal Aggression: Link to Anxiety. *J. Neurosci.* 2005 :25(29):6807– 6815.
113. Ferris CF, Melloni RH, Koppel G, et al. Vasopressin/serotonin interactions in the anterior hypothalamus control aggressive behavior in golden hamsters. *J Neurosci* 1997;17:4331–4340.
114. Elkabir DR, Wyatt ME, Vellucci SV, Herbert J. The effects of separate or combined infusions of corticotrophin-releasing factor and vasopressin either intraventricularly or into the amygdala on aggressive and investigative behaviour in the rat. *Regul Pept.* 1990;28:199–214.

115. Everts HG, De Ruiter AJ, Koolhaas JM. Differential lateral septal vasopressin in wild-type rats: correlation with aggression. *Horm Behav.* 1997;31:136–44.
116. Bester-Meredith JK, Young LJ, Marler CA. Species differences in paternal behavior and aggression in peromyscus and their associations with vasopressin immunoreactivity and receptors. *Horm Behav.* 1999;36:25–38.
117. Bester-Meredith JK, Marler CA. Vasopressin and aggression in cross-fostered California mice (*Peromyscus californicus*) and white-footed mice (*Peromyscus leucopus*). *Horm Behav.* 2001;40: 51–64.
118. Compaan JC, Buijs RM, Pool CW, De Ruiter AJ, Koolhaas JM. Differential lateral septal vasopressin innervation in aggressive and nonaggressive male mice. *Brain Res Bull.* 1993;30:1–6.
119. Wang Z, Ferris CF, De Vries GJ. Role of septal vasopressin innervation in paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:400–4.
120. Winslow JT., Insel TR. Effects of central vasopressin administration to infant rats. *European journal of pharmacology*, 1993, 233.1: 101-107
121. Bakowska JC. Ve Joan IM. Atlas of the neurons that express mRNA for the long form of the prolactin receptor in the forebrain of the female rat. *Journal of Comparative Neurology.* 1997; 386 (2): 161-177.
122. Pi X, Voogt JL. Mechanisms for suckling-induced changes in expression of prolactin receptor in the hypothalamus of the lactating rat. *Brain Res* 2001;891:197–205.
123. Broida J, Michael SD, Svare B. Plasma prolactin levels are not related to the initiation, maintenance, and decline of postpartum aggression in mice. *Behav Neural Biol.* 1981;32:121–5.
124. Svare B, Mann MA, Broida J, Michael SD. Maternal aggression exhibited by hypophysectomized parturient mice. *Horm Behav.* 1982;16:455–61.
125. Mann M, Michael SD, Svare B. Ergot drugs suppress plasma prolactin and lactation but not aggression in parturient mice. *Horm Behav.* 1980;14:319–28.

126. Liang KC, Melia KR, Miserendino MJ, Falls WA, Campeau S, Davis M. Corticotropin-releasing factor: long-lasting facilitation of the acoustic startle reflex. *J Neurosci*. 1992;12:2303–12.
127. Stenzel-Poore MP, Heinrichs SC, Rivest S, Koob GF, Vale WW. Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mice: a genetic model of anxiogenic behavior. *J Neurosci*. 1994;14: 2579–84.
128. Gammie SC, Negron A, Newman SM, Rhodes JS. Corticotropin-releasing factor inhibits maternal aggression in mice. *Behav. Neurosci* 2004;118(4):105–114.
129. Kinsley CH, Bridges RS. Opiate involvement in postpartum aggression in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;25:1007–11.
130. Miczek K, De Bold J. Hormone-drug interactions and their influence on aggressive behavior. In: Svare B, editor. *Hormones and aggressive behavior*. New York: Plenum Press. 1983; 313-347.
131. Gammie SC., Nelson RJ. Maternal aggression is reduced in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *The Journal of neuroscience*. 1999; 19.18: 8027-8035.
132. Gammie SC., Huang PL., Nelson RJ. Maternal aggression in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Hormones and behavior*. 2000, 38.1: 13-20.
133. Amir S, Rackover M, Funk D. Blockers of nitric oxide synthase inhibit stress activation of c-fos expression in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. *Neuroscience* 1997; 77:623–7.
134. Lee S, Kim CK, Rivier C. Nitric oxide stimulates ACTH secretion and the transcription of the genes encoding for NGFI-B, corticotropin- releasing factor, corticotropin-releasing factor receptor type 1, and vasopressin in the hypothalamus of the intact rat. *J Neurosci* 1999;19:7640–7.
135. Costa A, Trainer P, Besser M, Grossman A. Nitric oxide modulates the release of corticotropin-releasing hormone from the rat hypothalamus in vitro. *Brain Res* 1993;605:187–92.
136. Demas GE, Kriegsfeld LJ, Blackshaw S, et al. Elimination of aggressive behavior in male mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *J Neurosci* 1999;19:19–30.

137. Blanchard R. Pain and aggression revisited. In: Flannelly K, Blanchard RJ, Blanchard DC, editors. *Biological perspectives on aggression*. New York: Alan R. Liss; 1984. p. 1–26.
138. Brain P. Differentiating types of attack and defense in rodents. In: Brain P, Benton D, editors. *Multidisciplinary approaches to aggression research*. Amsterdam: Elsevier; 1981. p. 53–78.
139. Lucion A, De Almeida RMM. On the dual nature of maternal aggression in rats. *Agg Behav* 1996;22:365–73.
140. Maestriperieri D, D’Amato FR. Anxiety and maternal aggression in house mice (*Mus musculus*): a look at interindividual variability. *J Comp Psychol* 1991;105:295–301.
141. Parmigiani, S., Palanza, P., Rodgers, R.J., Ferrari, P.F., 1999. Selection, evolution of behavior and animal models in behavioral neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 23, 957 – 971.
142. Heise S, Lippke J. Role of female aggression in prevention of infanticide in male common voles, *Microtus arvalis*. *Agg Behav* 1997;23:293–8.
143. Coopersmith C, Lenington S. The relationship between pregnancy block and infanticide in house mice (*Mus musculus domesticus*) during lactational pregnancy. *Behaviour* 1996;133: 1023–50.
144. Ebensperger L. The potential effects of protected nests and cage complexity on maternal aggression in house mice. *Agg Behav* 1998; 24:385–96.
145. Robbie Loewith. A brief history of TOR. *Biochem. Soc. Trans.* (2011) 39, 437–442.
146. Sehgal, S.N., Baker, H. and Vezina, C. (1975) Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J. Antibiot.* (Tokyo) 28, 727–732.
147. Vezina, C., Kudelski, A. and Sehgal, S.N. (1975) Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J. Antibiot.* (Tokyo). 28, 721–726.

148. Houchens, D.P., Ovejera, A.A., Riblet, S.M. and Slagel, D.E. (1983) Human brain tumor xenografts in nude mice as a chemotherapy model. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 19, 799–805.
149. Thomson AW., Turnquist HR. ve Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9: 324–337.
150. Heitman J., Movva NR. Ve Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science.* 1991; 253: 905–909.
151. Loewith, R., Jacinto, E., Wullschleger, S., Lorberg, A., Crespo, J.L., Bonenfant, D., Oppliger, W., Jenoe, P. and Hall, M.N. (2002) Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. *Mol. Cell* 10, 457–468
152. Wedaman, K.P., Reinke, A., Anderson, S., Yates, 3rd, J., McCaffery, J.M. and Powers, T. (2003) Tor kinases are in distinct membrane-associated protein complexes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Biol. Cell* 14, 1204–1220.
153. Hara, K., Maruki, Y., Long, X., Yoshino, K., Oshiro, N., Hidayat, S., Tokunaga, C., Avruch, J. and Yonezawa, K. (2002) Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action. *Cell* 110, 177–189
154. Jacinto, E., Loewith, R., Schmidt, A., Lin, S., Ruegg, M.A., Hall, A. and Hall, M.N. (2004) Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat. Cell Biol.* 6, 1122–1128.
155. Kim, D.H., Sarbassov, D.D., Ali, S.M., King, J.E., Latek, R.R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P. and Sabatini, D.M. (2002) mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell* 110, 163–175.
156. Sarbassov, D.D., Ali, S.M., Kim, D.H., Guertin, D.A., Latek, R.R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P. and Sabatini, D.M. (2004) Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr. Biol.* 14, 1296–1302.
157. Guertin, D.A., Stevens, D.M., Thoreen, C.C., Burds, A.A., Kalaany, N.Y., Moffat, J., Brown, M., Fitzgerald, K.J. and Sabatini, D.M. (2006) Ablation in mice

- of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKC β , but not S6K1. *Dev. Cell* 11, 859–871.
158. Jacinto, E., Facchinetti, V., Liu, D., Soto, N., Wei, S., Jung, S.Y., Huang, Q., Qin, J. and Su, B. (2006) SIN1/MIP1 maintains rictor–mTOR complex integrity and regulates Akt phosphorylation and substrate specificity. *Cell* 127, 125–137.
 159. Shiota, C., Woo, J.T., Lindner, J., Shelton, K.D. and Magnuson, M.A. (2006) Multiallelic disruption of the rictor gene in mice reveals that mTOR complex 2 is essential for fetal growth and viability. *Dev. Cell* 11, 583–589.
 160. Yang, Q., Inoki, K., Ikenoue, T. and Guan, K.L. (2006) Identification of Sin1 as an essential TORC2 component required for complex formation and kinase activity. *Genes Dev.* 20, 2820–2832.
 161. Barbet, N.C., Schneider, U., Helliwell, S.B., Stansfield, I., Tuite, M.F. and Hall, M.N. (1996) TOR controls translation initiation and early G1 progression in yeast. *Mol. Biol. Cell* 7, 25–42.
 162. White, PS and Swindells, DCN. The structure of the antifungal antibiotic rapamycin. *Acta Crystallogr A*. 1981; 37: 75.
 163. Paiva, NI and Demain, AL. Incorporation of acetate propionate, and methionine into rapamycin by *Silvaticoccus hygrosopis*. *J Nat Prod.* 1991; 54: 167
 164. McAlpine, JB, Swanson, SJ, Jackson, M et al. Revised NMR assignments for rapamycin. *J Antibiot (Tokyo)*. 1991; 44: 688.
 165. Sehgal SN. Rapamune®(RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clinical biochemistry*. 1998; 31 (5): 335-340.
 166. Brown EJ, Albers MW, Shin TB. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature*. 1994 Jun 30;369(6483):756-8.
 167. Chen Y, Chen H, Rhoad AE, Warner L, Caggiano TJ, Failli A, Zhang H, Hsiao CL, Nakanishi K, Molnar-Kimber KL. A putative sirolimus (rapamycin) effector protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 Aug 30;203(1):1-7.

168. Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, Williams JM, Dumont FJ, Wiederrecht G, Abraham RT. Isolation of a protein target of the FKBP12-rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Chem*. 1995 Jan 13;270(2):815-22.
169. Takei N, Nawa. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2014; 7 (28):1-12.
170. Hentges KE, Sirry B, Gingeras AC, Sarbassov D, Sonenberg N, Sabatini D, Peterson A.S. FRAP/mTOR is required for proliferation and patterning during embryonic development in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98: 13796–13801.
171. Kassai H, Sugaya Y, Noda S, Nakao K, Maeda T, Kano M, Aiba A. Selective activation of mTORC1 signaling recapitulates microcephaly, tuberous sclerosis, and neurodegenerative diseases. *Cell Reports*. 2014; 7: 1626– 1639.
172. Kwon CH., Luikart BW, Powell CM, Zhou J, Matheny SA, Zhang W, L Y, Baker SJ, Parada LF. Pten regulates neuronal arborization and social interaction in mice. *Neuron*. 2006; 50, 377–388.
173. Tavazoie SF, Alvarez VA, Ridenour DA, Kwiatkowski DJ, Sabatini BL. Regulation of neuronal morphology and function by the tumor suppressors Tsc1 and Tsc2. *Nat. Neurosci*. 2005; 8:1727–1734.
174. Lipton JO, Sahin M. The neurology of mTOR. *Neuron*. 2014; 84(2): 275-291.
175. Carter CS, Khamiss D, Matheny M, Toklu HZ, Kirichenko N, Strehler KY, Morgan D. Rapamycin Versus Intermittent Feeding: Dissociable Effects on Physiological and Behavioral Outcomes When Initiated Early and Late in Life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015 : glu238v1-glu238.
176. Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, Seeley RJ. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*. 2006;312:927–930.
177. Beaumont V, Zhong N, Fletcher R, Froemke RC, Zucker RS. Phosphorylation and local presynaptic protein synthesis in calcium- and calcineurin-dependent induction of crayfish long-term facilitation. *Neuron*. 2001;32:489–501.

178. Tang SJ, Reis G, Kang H, Gingras AC, Sonenberg N, Schuman EM. A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to longterm synaptic plasticity in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99:467–472.
179. von der Brelie C, Waltereit R, Zhang L, Beck H, Kirschstein T. Impaired synaptic plasticity in a rat model of tuberous sclerosis. *Eur. J. Neurosci.* 2006;23:686–692.
180. Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, Ramesh V, Silva AJ. Reversal of learning deficits in a Tsc2^{+/-} mouse model of tuberous sclerosis. *Nat. Med.* 2008;14:843–848.
181. Auerbach BD, Osterweil EK, Bear MF. Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature.* 2011; 480, 63–68.
182. Banko JL, Hou L, Poulin F, Sonenberg N, Klann E. Regulation of eukaryotic initiation factor 4E by converging signaling pathways during metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *J. Neurosci.* 2006; 26:2167–2173.
183. Hou L, Klann E.. Activation of the phosphoinositide 3-kinase-Akt mammalian target of rapamycin signaling pathway is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *J. Neurosci.* 2004; 24: 6352–6361.
184. Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, Lin S, Ruegg MA, Hall A, Hall MN. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat. Cell Biol.* 2004; 6:1122–1128.
185. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:1345–1356.
186. Asato MR, Hardan AY. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19:241–249.
187. Zhou J, Parada LF. PTEN signaling in autism spectrum disorders. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2012; 22:873–879.
188. Endersby R, Baker SJ. PTEN signaling in brain: neuropathology and tumorigenesis. *Oncogene.* 2008; 27:5416–5430.

189. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105:1607–1616.
190. Schmid GL, Kässner F, Uhlig HH, Körner A, Kratzsch J, Händel N, Zepp FP, Kowalzik F, Laner A, Starke S, Wilhelm FK, Schuster S, Viehweger A, Hirsch W, Kiess W, Garten A. Sirolimus treatment of severe PTEN hamartoma tumor syndrome: case report and in vitro studies. *Pediatr Res.* 2014 Apr;75(4):527-34.
191. Dasgupta B, Gutmann DH. Neurofibromin regulates neural stem cell proliferation, survival, and astroglial differentiation in vitro and in vivo. *J. Neurosci.* 2005; 25:5584–5594.
192. Dasgupta B, Yi Y, Chen DY, Weber JD, Gutmann DH. Proteomic analysis reveals hyperactivation of the mammalian target of rapamycin pathway in neurofibromatosis 1-associated human and mouse brain tumors. *Cancer Res.* 2005; 65:2755–2760.
193. Johannessen CM, Reczek EE., James MF, Brems H, Legius E, Cichowski K. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102:8573–8578.
194. Johannessen CM, Johnson BW, Williams SM, Chan AW, Reczek EE, Lynch RC, Rioth MJ, McClatchey A, Ryeom S, Cichowski K. TORC1 is essential for NF1-associated malignancies. *Curr. Biol.* 2008; 18:56–62.
195. Endo M, Yamamoto H, Setsu N, Kohashi K, Takahashi Y, Ishii T, Iida K, Matsumoto Y, Hakozaki M, Aoki M. Prognostic significance of AKT/mTOR and MAPK pathways and antitumor effect of mTOR inhibitor in NF1-related and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19:450–461.
196. Sato A, Kasai S, Kobayashi T, Takamatsu Y, Hino O, Ikeda K, Mizuguchi M. Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat. Commun.* 2012; 3:1292.

197. Baybis M, Yu J, Lee A, Golden JA, Weiner H, McKhann G, Aronica E, Crino PB. mTOR cascade activation distinguishes tubers from focal cortical dysplasia. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 478–487.
198. Carson RP, Fu C, Winzenburger P, Ess KC. Deletion of Rictor in neural progenitor cells reveals contributions of mTORC2 signaling to tuberous sclerosis complex. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22:140–152.
199. Normand EA, Crandall SR, Thorn CA, Murphy EM, Voelcker B, Browning C, Machan JT, Moore CI, Connors BW, Zervas M. Temporal and mosaic Tsc1 deletion in the developing thalamus disrupts thalamocortical circuitry, neural function, and behavior. *Neuron.* 2013; 78: 895–909.
200. Zeng LH, Rensing NR, Wong M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2009;29:6964–6972.
201. Pun RY, Rolle IJ, Lasarge CL, Hosford BE, Rosen JM, Uhl JD, Schmeltzer SN, Faulkner C, Bronson SL, Murphy BL. Excessive activation of mTOR in postnatally generated granule cells is sufficient to cause epilepsy. *Neuron.* 2012; 75:1022–1034.
202. Ankarali S, Beyazcicek E, Demir S, Taka S, Ankarali H. The effect of rapamycin (sirolimus) on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia.* 2014; 55: 193.
203. Wang C, Yu JT, Miao D, Wu ZC, Tan MS, Tan L. Targeting the mTOR signaling network for Alzheimer's disease therapy. *Mol Neurobiol.* 2014; 49(1):120–35.
204. Malagelada C, Jin ZH, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Greene LA. Rapamycin protects against neuron death in in vitro and in vivo models of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2010;30:1166–1175.
205. Dehav B, Bove J, Rodriguez-Muela N, Perier C, Recasens A, Bova P, Vila M. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2010;30:12535–12544.

206. Ravikumar B, Vacher C, Berger Z, Davies JE, Luo S, Oroz LG, Scaravilli F, Easton DF, Duden R, O’Kane CJ, Rubinsztein DC. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet.* 2004;36:585–595.
207. Floto RA, Sarkar S, Perlstein EO, Kampmann B, Shreiber SL, Rubinsztein DC. Small molecule enhancers of rapamycin-induced TOR inhibition promotes autophagy, reduce toxicity in Huntington’s Disease models and enhance killing of mycobacteria by macrophages. *Autophagy.* 2007; 3:620–622.
208. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry.* 2000; 47:351–354.
209. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an Nmethyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006; 63:856–864.
210. Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol. Psychiatry.* 2011; 69:754–761.
211. Erdem Ö. Doğum Sonrası Psikoz. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2014; 1:74-77.
212. Hadamitzky M, Herring A, Keyvani K, Doenlen R, Krügel U, Bösch K, Schedlowski M. Acute systemic rapamycin induces neurobehavioral alterations in rats. *Behavioural brain research.* 2014; 273:16-22.
213. Ochiogu IS, Uchendu CN, Ihedioha JI. A New And Simple Method Of Confirmatory Detection Of Mating in Albino Rats (*Rattus norvegicus*). *Animal Research International.* 2006; 3(3): 527 – 530.
214. Baker DEJ. Reproduction and breeding. In: Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH editors. *The Laboratory Rat, Volume 1*, New York: Academic Press. 1979; p.153–168.
215. Cangür Ş, Ankaralı H, Ankaralı S, Laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı özel deney tasarımları ve örneklem hacmi. *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2013;5(2):75-88.

216. Jacob SW, de la Torre JC. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. *Pharmacol Rep.* 2009;61: 225–35.
217. De Almeida, Rosa MM, et al. "Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA." *European journal of pharmacology.* 2005; 526.1: 51-64.
218. Sumer MM, Atik L, Unal A, Emre U, Atasoy HT (2007) Frontal lobe epilepsy presented as ictal aggression. *Neurol Sci.* 2007; 28:48–51.
219. Granieri E, Fazio P. The Lombrosian prejudice in medicine. The case of epilepsy. *Epileptic psychosis. Epilepsy and aggressiveness.* *Neurol Sci* 2012;33: 173–92.
220. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA (2007) Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 11:506–513.
221. Desjardins D, Parker G, Cook LL, Persinger MA. Agonistic behavior in groups of limbic epileptic male rats: pattern of brain damage and moderating effects from normal rats. *Brain Res.*2001; 905:26–33.
222. Fuquay JM, Muha N, Pennington PL, Ramsdell JS. Domoic acid induced status epilepticus promotes aggressive behavior in rats. *Physiol Behav.* 2012; 105:315–320.
223. Mayer AD, Rosenblatt JS. Persistent effects on maternal aggression of pregnancy but not of estrogen/progesterone treatment of non pregnant ovariectomized rats revealed when initiation of maternal behavior is delayed. *Horm Behav* 1993;27:1132–55.
224. Bosch OJ, Kroemer SA, Brunton P, Neumann ID. Release of oxytocin in the hypothalamic paraventricular nucleus, but not central amygdala or lateral septum in lactating residents and virgin intruders during maternal defence. *Neuroscience.* 2004; 124:439–448.
225. Ebner K, Bosch OJ, Kroemer SA, Singewald N, Neumann ID. Release of oxytocin in the rat central amygdala modulates stress-coping behaviour and the release of excitatory amino acids. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30:223–230.

226. Ferris CF, Foote KB, Meltser HM, Plenby MG, Smith KL, Insel TR. Oxytocin in the amygdala facilitates maternal aggression. *Ann NY Acad Sci.* 1992;652:456–7.
227. Consiglio AR., Borsoi A., Pereira G.A., Lucion AB. Effects of oxytocin microinjected into the central amygdaloid nucleus and bed nucleus of stria terminalis on maternal aggressive behavior in rats. *Physiology & behavior* 2005; 85 (3): 354-362.
228. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, Mihaylova MM, Mery A, Vasquez DS, Turk BE, Shaw RJ. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Molecular cell.* 2008; 30:214–226.
229. Lang CH, Frost RA. Endotoxin disrupts the leucine-signaling pathway involving phosphorylation of mTOR, 4E-BP1, and S6K1 in skeletal muscle. *Journal of cellular physiology.* 2005; 203:144– 155.
230. Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene.* 2004; 23:3151–3171.
231. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS. Vasopressin: behavioral roles of an “original” neuropeptide. *Progress in neurobiology.* 2008; 84(1):1-24.
232. Askew A, Gonzalez FA, Stahl JM, Karom MC. Food competition and social experience effects on V1a receptor binding in the forebrain of male Long-Evans hooded rats. *Horm Behav.* 2006;49:328–336.
233. Wersinger SR, Caldwell HK, Christiansen M, Young WS. Disruption of the vasopressin 1b receptor gene impairs the attack component of aggressive behavior in mice. *Genes Brain Behav.* 2007; 6:653–660.
234. Delville Y, Mansour KM, Ferris CF. Testosterone facilitates aggression by modulating vasopressin receptors in the hypothalamus. *Physiol Behav.* 1996;60:25–29.
235. Bjork, J.M., Moeller, F.G., Kramer, G.L., Kram, M., Suris, A., Rush, A.J., Petty, F.,. Plasma GABA levels correlate with aggressiveness in relatives of patients with unipolar depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2001; 101:131–136.

236. Weston MC., Hongmei C, John WS. Multiple roles for mammalian target of rapamycin signaling in both glutamatergic and GABAergic synaptic transmission. *The Journal of Neuroscience* 2012; 32(33): 11441-11452.
237. Ieni JR, Thurmond JB. Maternal aggression in mice: effects of treatments with PCPA, 5-HTP and 5-HT receptor antagonists. *European journal of pharmacology*. 2005; 111(2):211-220.
238. de Boer SF, Olivier B, Veening J, Koolhaas JM. The neurobiology of offensive aggression: Revealing a modular view. *Physiology & behavior*. 2015; 146:111-127.
239. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(1):7-24.
240. Khan A, Pepio A, Sossin W. Serotonin Activates S6 Kinase in a Rapamycin-Sensitive Manner in Aplysia Synaptosomes. *J Neurosci*. 2001; 21:382–391.
241. Fabiana Leopoldo de Sousa, Virgínia Lazzari, Márcia Scherem de Azevedo, Silvana de Almeida, Gilberto Luiz Sanvito, Aldo Bolten Lucion, Márcia Giovenardi. Progesterone and maternal aggressive behavior in rats. *Behavioural Brain Research*. 2010; 212; 84–89.
242. Gammie SC., Randy JN. Maternal aggression is reduced in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *The Journal of neuroscience*. 1999; 19(18):8027-8035.
243. Haapasalo J, Petaja S. Mothers who killed or attempted to kill their child: life circumstances, childhood abuse, and types of killing. *Viol Vict* 1999;14:219–39.
244. Hein D, Honeyman T. A closer look at the drug abuse-maternal aggression link. *J Interper Viol* 2000;15:503–22.
245. Hoeffler CA, Klann E. MTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci*. 2010; 33:67–75.
246. Villalba C, Boyle PA, Caliguri EJ, De Vries GJ. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on social behaviors in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Horm Behav*. 1997;32:184–91.

247. Yoshimura H, Ogawa N. Ethopharmacology of maternal aggression in mice: effects of diazepam and SM-3997. *Eur J Pharmacol* 1991; 200:147–53.
248. Palanza P, Rodgers RJ, Ferrari PF, Parmigiani S. Effects of chlordiazepoxide on maternal aggression in mice depend on experience of resident and sex of intruder. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;54:175–82.
249. Ferreira A, Picazo O, Uriarte N, Pereira M, Fernandez-Guasti A. Inhibitory effect of buspirone and diazepam, but not of 8-OH-DPAT, on maternal behavior and aggression. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:389–96.
250. Salzburg H, Lonstein JS, Stern JM. GABAA receptor regulation of nursing and sexual receptivity postures in the ventrocaudal PAG of postpartum rats. *Neuroscience*. 2002;114:675–87.
251. Hansen S, Harthorn C, Wallin E, Lofberg L, Svensson K. Mesotelencephalic dopamine system and reproductive behavior in the female rat: effects of ventral tegmental 6-hydroxydopamine lesions on maternal and sexual responsiveness. *Behav Neurosci* 1991;105:588–98.
252. Hansen S, Harthorn C, Wallin E, Lofberg L, Svensson K. The effects of 6-OHDA-induced dopamine depletions in the ventral or dorsal striatum on maternal and sexual behavior in the female rat *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39:71–7.
253. Mayer AD, Ahdieh HB, Rosenblatt JS. Effects of prolonged estrogen–progesterone treatment and hypophysectomy on the stimulation of short-latency maternal behavior and aggression in female rats. *Horm Behav* 1990;24:152–73.
254. Haney M, Miczek KA. Morphine effects on maternal aggression, pup care and analgesia in mice. *Psychopharmacology* 1989;98:68–74.
255. Neumann ID. Alterations in behavioral and neuroendocrine stress coping strategies in pregnant, parturient and lactating rats. *Prog Brain Res*. 2001;133:143–52.
256. Neumann ID, Toschi N, Ohl F, Torner L, Kromer SA. Maternal defence as an emotional stressor in female rats: correlation of neuroendocrine and behavioural parameters and involvement of brain oxytocin. *Eur J Neurosci*. 2001;13:1016–24.

257. Schmidt RH, Jokinen JD, Massey VL, Falkner KC, Shi X, Yin X, Zhang X, Beier JI, Arteel GE. Olanzapine activates hepatic mammalian target of rapamycin: new mechanistic insight into metabolic dysregulation with atypical antipsychotic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 347:126–135.
258. Bonito-Oliva A, Pallottino S, Bertran-Gonzalez J, Girault JA, Valjent E, Fisone, G. Haloperidol promotes mTORC1-dependent phosphorylation of ribosomal protein S6 via dopamine-and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa and inhibition of protein phosphatase-1. *Neuropharmacology.* 2013; 72:197–203.



259. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında İzmit'te doğdum. İlk ve orta öğretimimi Gaziantep'te tamamladıktan sonra, 2005 yılında başladığım Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 2009 yılında Yüksek Şeref derecesiyle mezun oldum. Aynı yıl, Amerika Birleşik Devletleri'nde Bergen Community College'de dil eğitimi aldım. 2011 yılında Georgia State Üniversitesi'nde çevresel mikrobiyoloji alanında yüksek lisans eğitimime başladım. 2012 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2014 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı kapsamında araştırma görevlisi olarak atandım. Yüksek lisans eğitimimin sonunda, "Rapamisin'in Sıçanlarda Maternal Agresyon Üzerine Etkileri" konulu yüksek lisans tezimi tamamladım.