

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANDA SİNİR SİSTEMİ GELİŞİMİNİN SON OLGUNLAŞMA
DÖNEMİNDE N-METİL-D-ASPARTAT RESEPTÖR BLOKAJI VE
YETİŞME ÇEVRESİ ETKİLEŞİMİNİN YETİŞKİN DÖNEMDE
ANKSİYETE İLE İLİŞKİLİ DAVRANIŞLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

SAYAD KOCAHAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. EMİNE BABAR MELİK

ADANA-2009

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANDA SİNİR SİSTEMİ GELİŞİMİNİN SON OLGUNLAŞMA
DÖNEMİNDE N-METİL-D-ASPARTAT RESEPTÖR BLOKAJI VE
YETİŞME ÇEVRESİ ETKİLEŞİMİNİN YETİŞKİN DÖNEMDE
ANKSİYETE İLE İLİŞKİLİ DAVRANIŞLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

SAYAD KOCAHAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. EMİNE BABAR MELİK

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Araştırma Projeleri
Birimi tarafından TF2006D1 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2009

KABUL VE ONAY FORMU

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Sıçanda Sinir Sistemi Gelişiminin Son Olgunlaşma Döneminde N-Metil-D-Aspartat Reseptör Blokajı Ve Yetiştirme Çevresi Etkileşiminin Yetişkin Dönemde Anksiyete İle İlişkili Davranışlar Üzerine Etkisi” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 04/03/2009

İmza

Doç.Dr.Emine BABAR MELİK
Çukurova Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza

Prof.Dr.Fazilet AKSU
Çukurova Üniversitesi

İmza

Doç.Dr.Özlem HİRGÜNER
Çukurova Üniversitesi

İmza

Prof.Dr.S.Sadi KURDAK
Çukurova Üniversitesi

İmza

Prof.Dr.Hüseyin BEYDAĞ
Mersin Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Halil KASAP
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nörofizyoloji Bilim Dalında gerçekleştirilen bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu (TF2006D1) tarafından desteklenmiştir.

Bu tezin hazırlanması, yürütülmesi ve sonuçların değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen sayın Hocam Doç.Dr Enver MELİK ve sayın Hocam Doç.Dr. Emine BABAR MELİK'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan Uzman Dr. Ayper BOĞA'ya ve Arş. Gör.Dr. Kübra AKILLIOGLU'na teşekkür ederim.

Yüksek Lisans ve Doktora eğitimim boyunca bana büyük destek olan değerli hocam Prof. Dr. Emrullah MEHMETOV'a şükranlarımı sunarım.

Tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında desteğini esirgemeyen eşim Hasan Tahsin ve oğlum Mehmet Erol KOCAHAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

*Kabul ve Onay.....	ii
*TEŞEKKÜR.....	iii
*İÇİNDEKİLER	iv
*ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
*ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
*SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
*ÖZET.....	xiii
*ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Beyin Gelişimi.....	4
2.1.1. Kritik Gelişim Periyodu.....	7
2.1.2. Gelişim Dönemleri.....	8
2.2. Plastisite.....	9
2.3. NMDA Aracılı Glutamat İletimi.....	11
2.3.1. NMDA Reseptör Alt Tipleri.....	11
2.3.2. NMDA Reseptörünün Farmakolojik Özellikleri.....	12
2.3.3. NMDA Reseptörlerinin Sinir Sisteminde Sağılımı.....	14
2.3.4. NMDA Reseptörünün İşlevi	14
2.4. Çevre.....	15
2.4.1. Çocuklar Neden Oynar?.....	16
2.4.2. Fizik Çevre.....	17
2.4.3. Sosyal Çevre.....	19
2.5. Duygular	20
2.5.1. Tanımı.....	20
2.5.2. Limbik Sistemin Duygulara Katılımı.....	21
2.5.3. Anksiyete.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

3.1. Etik.....	25
3.2. Deney Hayvanı.....	25
3.2.1. Deney Hayvanı Üretimi.....	25
3.3. Yetiştirme Çevre Koşullarının Değiştirilmesi.....	25
3.3.1. Yetiştirme Çevresinin Fizik (nesnel) Özelliklerinin Değişikliğe Uğratılması...	26
3.3.1.1. Fakir Fizik Yetiştirme Çevresi.....	26
3.3.1.2. Zengin Fizik Yetiştirme Çevresi.....	26
3.3.1.3. Yetiştirme Çevresinde Sosyal Koşullarının Değişikliğe Uğratılması.....	27
3.4. Kronik NMDA Reseptör Blokajının Uygulanması.....	28
3.5. Davranış Bataryası.....	30
3.5.1. Sıçanın Davranış Yapısı.....	30
3.6. Açık Alan Düzeneği.....	31
3.6.1. Açık Alan Testi.....	32
3.7. Aydınlık- Karanlık Tercih Düzeneği.....	33
3.7.1. Aydınlık- Karanlık Tercih Testi.....	34
3.8. Yükseltilmiş Artı Düzenek.....	35
3.8.1. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi.....	36
3.9 .İstatistik.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Somatik Büyüme.....	38
4.2. Sosyal Grup.....	42
4.2.1. Açık Alan Testinde Sosyal Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi.....	42
4.2.2. Aydınlık Karanlık Tercih Testinde Sosyal Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi	51
4.2.3. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Sosyal Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi.....	59
4.3. Sosyal İzolasyon.....	69
4.3.1. Açık Alan Testinde Sosyal İzolasyon Etkisi.....	69
4.3.2. Açık Alan Testinde Sosyal İzolasyon Koşullarında Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının (MK-801) Etkisi.....	72
4.3.3. Aydınlık-Karanlık Tercih Testinde Sosyal İzolasyonun Etkisi.....	79

4.3.4. Aydınlık-Karanlık Tercih Testinde Sosyal İzolasyon Koşullarında Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi.....	81
4.3.5. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Sosyal İzolasyon Etkisi.....	89
4.3.6. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde, Sosyal İzolasyon Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi.....	92
5.TARTIŞMA.....	101
5.1. Somatik Büyüme.....	101
5.2. Yetişme Çevre Koşullarının Yetişkin Dönem Duygusal Yanıtları Üzerine Etkisi.....	101
5.3. Yetişme Çevre Koşullarının Yetişkin Dönem Duygusal Yanıtları Üzerine NMDA Reseptör Blokajının Etkisi.....	105
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	110
7. KAYNAKLAR.....	111
8.ÖZGEÇMİŞ.....	122

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yeni doğanda ve yetişkinde sinir hücresinin yapısı.....	7
Şekil 2. İnsan ve sıçanda yaşamın dönemleri.....	8
Şekil 3. NMDA reseptör alt tipleri.....	12
Şekil 4. NMDA reseptör yapısı.....	13
Şekil 5. Parkta oynayan çocuklar	16
Şekil 6. Papez döngüsü.....	21
Şekil 7. Duygu belleği ile ilgili beyin sistemleri.....	23
Şekil 8. Fakir fizik yetiştirme çevresi	26
Şekil 10. Sosyal izolasyon kafeslerin görünümü: fakir ve zengin çevrenin görünümü	27
Şekil 9. Zengin fizik yetiştirme çevresi.....	27
Şekil 11. Sıçanın gelişim evrelerinde kronik NMDA reseptör blokajının ve davranış testlerinin uygulama zamanları.....	28
Şekil 12. Sıçan yavrularına MK-801 uygulanması.....	29
Şekil 13. Davranış bataryası.....	30
Şekil 14. Sıçan davranış yapısı: ayağa kalkma, donma ve temizlenme davranışı.....	31
Şekil 15. Açık alan düzeneğinde duvara dayalı ve serbest ayağa kalkma davranışı.....	33
Şekil 16. Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinin görünümü.....	34
Şekil 17. Yükseltilmiş artı düzeneğin görünümü.....	36
Şekil 18. Sosyal koşullarda yetişen sıçanlarda, fizik yetiştirme çevre koşullarının ve MK-801'in vücut ağırlığı üzerine etkisi.....	39
Şekil 19. Sosyal ve sosyal izolasyon koşullarında yetişen, doğumdan sonra 20-30.günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda, fizik yetiştirme çevre koşullarının ve MK-801'in vücut ağırlığı.....	40
Şekil 20. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda fizik yetiştirme çevre koşullarının ve MK-801 uygulanmasının vücut ağırlığı üzerine etkisi.....	41

Şekil 21. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 900 sn süreli açık alan testinde:	
merkez latensi, merkez zamanı ve perifer zamanı.....	48
Şekil 22. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 900 sn süreli açık alan testinde:	
merkezde geçilen kare sayısı, geçilen toplam kare sayısı ve merkezden geçme sıklığı.....	49
Şekil 23. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 900 sn süreli açık alan testinde:	
periferde serbest ayağa kalkma sıklığı, periferde temizlenme davranış süresi ve dışkılama sıklığı.....	50
Şekil 24. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde:	
aydınlık latensi ve karanlık latensi değerleri.....	56
Şekil 25. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık- karanlık tercih testinde:	
aydınlığa baş uzatma sıklığı, karanlığa baş uzatma sıklığı ve ayağa kalkma sıklığı.....	57
Şekil 26. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde:	
aydınlığa girme sıklığı, karanlığa girme sıklığı ve toplam giriş-çıkış sıklığı.....	58
Şekil 27. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek	
testinde: açık kol latensi, açık kolda kalış süresi, merkezde kalış süresi ve kapalı kolda kalış süresi.....	66
Şekil 28. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek	
testinde: baş uzatma sıklığı, aşağıya baş uzatma sıklığı ve vücut uzatma sıklığı.....	67
Şekil 29. Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde:	
açık kolda ayağa kalkma sıklığı, kapalı kolda ayağa kalkma sıklığı, açık kola giriş sıklığı ve dışkılama sıklığı.....	68
Şekil 30. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 900 sn süreli açık alan testinde: merkez	
zamanı, merkezde geçilen kare sayısı, periferde serbest ayağa kalkma sıklığı ve dışkılama sıklığı.....	78
Şekil 31. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde:	
aydınlık latensi, karanlık latensi, aydınlıkta geçirilen total süre ve karanlıkta geçirilen süre.....	86
Şekil 32. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık- karanlık tercih	
testinde: aydınlığa baş uzatma sıklığı, karanlığa baş uzatma sıklığı ve ayağa kalkma	

sıklığı.....	87
Şekil 33. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde: aydınlığa giriş sıklığı, karanlığa giriş sıklığı, toplam giriş-çıkış sıklığı.....	88
Şekil 34. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde: açık kolda kalış süresi, kapalı kolda kalış süresi, kapalı kolda temizlenme süresi.....	99
Şekil 35. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde: baş uzatma sıklığı, vücut uzatma sıklığı ve dışkılama sıklığı.....	100

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. İnsanda beyin gelişiminin basamakları.....	6
Çizelge 2. Sosyal koşullarda yetişen sıçanların 900 sn süreli açık alan testinde zaman ölçütleri	46
Çizelge 3. Sosyal koşullarda yetişen sıçanların 900 sn süreli açık alan testinde geçilen kare sayısı, merkezden geçme sıklığı ve sıçan davranış sıklığı.....	47
Çizelge 4. Sosyal grupların aydınlık- karanlık tercih testinde zaman değerleri.....	54
Çizelge 5. Sosyal grupların aydınlık - karanlık tercih testinde sergiledikleri davranışlar.....	55
Çizelge 6. Sosyal çevrede yetişen sıçanların 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde zaman değerleri.....	64
Çizelge 7. Sosyal çevrede yetişen sıçanların 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde sergiledikleri davranışlar.....	65
Çizelge 8. Sosyal çevrede ve sosyal izolasyon ortamında yetişen, doğumdan sonra 20-30. günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanların açık alan testinde zaman değerleri.....	69
Çizelge 9. Sosyal çevrede ve sosyal izolasyon ortamında yetişen, doğumdan sonra 20-30 günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanların açık alan testinde geçilen kare sayısı merkezden geçme sıklığı ve davranış yapısı.....	71
Çizelge 10. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların 900 sn süreli açık alan testinde zaman değerleri.....	75
Çizelge 11. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların 900 sn süreli açık alan testinde geçilen kare sayısı, merkezden geçme sıklığı ve davranış yapısı.....	77
Çizelge 12. Sosyal çevrede ve sosyal izolasyon ortamında yetişen, doğumdan sonra 20-30.günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanların aydınlık-karanlık tercih testi zaman değerleri.....	77
Çizelge 13. Sosyal çevrede ve sosyal izolasyon ortamında yetişen, doğumdan sonra 20-30.günlerde serum fizyolojik enjeksiyonu uygulanan sıçanların aydınlık-karanlık tercih testi davranışlar değerleri.....	80

Çizelge 14. Sosyal izolasyon çevre koşullarında yetişen grupların aydınlık-karanlık tercih testinde zaman değerleri.....	84
Çizelge 15. Sosyal izolasyon çevre koşullarında yetişen grupların aydınlık-karanlık tercih testinde sergiledikleri davranışlar.....	85
Çizelge 16. Sosyal çevre ve sosyal izolasyon ortamında yetişen doğumdan sonra 20-30.günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda yükseltilmiş artı düzenek testi zaman değerleri.....	89
Çizelge 17. Sosyal çevre ve sosyal izolasyon koşullarında doğumdan sonra 20-30.günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda yükseltilmiş artı düzenek testinde sergiledikleri davranışlar.....	91
Çizelge 18. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde zaman değerleri.....	97
Çizelge 19. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde sergiledikleri davranışlar.....	98

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat

BDNF: beyin kökenli nörotrofik faktör

Ca⁺⁺: kalsiyum

cAMP: döngüsel adenzin monofosfat

HPA: hipotalamik hipofizer bez

IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü

K⁺: potasyum

LTP: uzun süreli potensiyasyon

Mg²⁺: magnezyum

MK-801: dizocilpine maleate

Na⁺: sodyum

NMDA: N-Metil-D- Aspartat

Zn²⁺: çinko

ÖZET

Sıçanda Sinir Sistemi Gelişiminin Son Olgunlaşma Döneminde N-Metil-D-Aspartat Reseptör Blokajı ve Yetiştirme Çevresi Etkileşiminin Yetişkin Dönemde Anksiyete İle İlişkili Davranışlar Üzerine Etkisi

Çalışmamızda, sosyal ve fizik çevre koşullarının, yetişkin dönemde yenilik, açık alan, ışık ve yükseklik ile tetiklenen anksiyete yanıtları üzerine etkisinde, sinir sistemi son olgunlaşma döneminde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör etkinliğinin rolü araştırılmıştır. Bu amaçla, sosyal ve sosyal izolasyon koşullarında, fakir ve zengin fizik çevrede yetişen sıçanlarda, MK-801 uygulanmasının (doğumdan sonra 20-30. günler arasında 10 gün süre ile 0.25 mg/kg vücut ağırlığı, günde iki kez, subkütan) yetişkin dönem davranışlarına etkisi açık alan, aydınlık-karanlık tercih ve yükseltilmiş artı düzenek testleri ile değerlendirilmiştir.

Sosyal koşullarda, zengin fizik çevre koşulları ve MK-801 (fakir fizik çevre koşullarında) yenilik, yükseklik ve parlak ışıkla tetiklenen anksiyeteyi azaltmıştır. Sosyal koşullarda, zengin fizik çevre şartlarında, MK-801 anksiyojenik etki göstermiştir. Sosyal izolasyon koşullarında yetiştirme, lokomotor aktivite artışı ve yeniliği araştırmada azalma, dışkılama sıklığında artmaya neden olmuştur. Sosyal izolasyon koşullarında MK-801 (fakir fizik çevre koşullarında) anksiyolitik etki göstermiş, lokomotor etkinliği ve yeniliği araştırmayı azaltmıştır. Zengin fizik çevre koşulları ise MK-801'in anksiyolitik etkisini ortadan kaldırmıştır.

Sonuç olarak, sosyal ve zengin fizik çevre koşullarında yetiştirme, erken çocukluk dönemi NMDA reseptör hipofonksiyonuna bağlı yetişkin dönem anksiyetesi ve yeni uyaranla ilişkili duygusal ve davranışsal anormalliklerden korunmayı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: MK-801, NMDA reseptör, Sıçan, Sosyal izolasyon, Zengin fizik çevre

ABSTRACT

The Effects of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Blokade During Last Maturation Period of Nervous System and Rearing Environment Interactions On The Anxiety-Related Behaviour In Adulthood

In the present study, the role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors during last maturation period in the effects of social and physical enviromental condition on the adulthood anxiety-behavior-related with novelty, open field, light and height. For this aim, in social and social isolated rats reared in physical barren and enrich conditions, the effects of MK-801 (between postnatal 20-30 days for 10 days, 0,25 mg/kg, twice daily, s.c.) on adult behaviors were evaluated by using an open field, light-dark box and elevated plus maze tests.

In social conditions, physical enrichment and MK-801 (barren environment) decreased anxiety-related with novelty, height and light. In social conditions, physical enrichment attenuated anxiolytic effects of MK-801 in barren environmental conditions. Social isolation condition caused an increase in locomotor activity and decrease in novelty research and increase in fecal boli. In social isolation with barren environmental condition, MK-801 produced anxiolitic effects and decreased locomotor activity and novelty research. In social isolated rats, physical enrichment condition attenuated anxiolytic effects of MK-801 observed in barren enrironment.

In conclusion, social and physical enrichment protect adulthood anxiety and novelty related emotional and behavioural abnormalities induced by early childhood NMDA receptor hypofunction.

Key words: MK-801, NMDA receptor, Physical enrich environment, Rat, Social isolation

1. GİRİŞ

Günümüz toplumlarında, mental hastalıkların artacağı Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, batı ülkelerinde yetişkin toplumun % 20'sinde teşhis edilebilir bir mental hastalık varlığını göstermektedir¹. Depresyonun 2020'li yıllarda en sık görülen 2. hastalık olması beklenmektedir. İnsan genomunun haritalanmasının tamamlanmış olmasına karşın, en sık görülen psikiyatrik hastalıkların genetik temeli halen açıklık kazanmamıştır. Monozigotik ikiz çalışmalarında, mental bozuklukların % 100'ün altında konkordans oranı gösterilmesi, çevrenin de mental bozukluklarda önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Belirli bir gen gösterilememiş olmasına karşın, insan ikizlerinde yapılan çalışmalarda, kalıtsal geçiş şizofreni için % 75, depresyon için % 70, hiperaktivite bozukluğu için % 81 ve kişilik bozuklukları için % 42 olarak gösterilmektedir².

Günümüzde fenotipik ekspresyonda çevrenin önemi kabul edilmektedir³. Yaşamın erken dönemlerinde olumsuz psikolojik deneyimler, travma sonrası stres bozukluğunda risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Anne-çocuk ilişkisi, evlat edinme koşulları gibi erken çocukluk döneminde yaşanan deneyimlerin, yetişkin davranışlarına yansıdığı ve birçok psikopatolojinin görülme sıklığını artırdığı bildirilmektedir⁴. Klinik ve laboratuvar kanıtları, çevresel uyaranlar ve tecrübelerin sağlıklı beyin gelişimi için gerekli olduğunu ve beyin yaralanmasından sonra bilişsel işlevlerin derlenmesini etkilediğini desteklemektedir. Zengin çevre ortamında yetişmenin aksine, zengin olmayan çevre koşulları bilişsel ve davranışsal işlevlerde yetersizliğe neden olmaktadır⁵.

Hayvan çalışmalarında, zengin yetiştirme çevre koşulları ve bilişsel-davranışsal işlevler arasında benzer sonuçlar görülmesi nedeniyle kontrol edilebilen deneyler ile çevre etkisinin değerlendirildiği modeller kabul edilmektedir⁶. Sosyal ortam ve fizik zengin çevre, sosyal etkileşimin yapılabildiği, çeşitli nesnelerin var olduğu ortam olarak tanımlanmaktadır. Bu çevre koşullarında yetişen hayvanlar uzun süreli olumlu davranışsal ve biyolojik sonuçlar taşımakta ve organizma ilerleyen yaşın neden olduğu öğrenme bozukluklarından korunmaktadır⁷. Sosyal ve nesnel uyarandan yoksun çevre koşullarında yetişen hayvanlarda, bilişsel yeteneklerde ve davranışlarda bozulma

gösterilmiştir. Bu bulgular uyarıcı veya zengin çevre koşullarının sağlıklı beyin gelişimi için önemli olduğunu göstermektedir.

Çok sayıda çalışma, yaşamın erken döneminde sosyal izolasyonun, depresyon, şizofreni gibi psikopatolojilerin görülme sıklığını artırmanın yanı sıra, beyin gelişimini değiştirerek yetişkin davranışlarına yansıyan uzun süreli etkilerinin bulunduğunu ileri sürmektedir⁷.

Sosyal ve fiziksel çevrenin duygusal yanıtlara etkisi ve bu etkide N-metil-D-aspartat (NMDA) aracılı glutamat iletiminin rolü henüz bilinmemektedir. Nörofizyoloji ve psikofarmakoloji, erken çevresel faktörlerin deneysel modellerini kullanarak, insanda duygusal davranışlara yansıyan uzun süreli değişikliklerin temel mekanizmalarını anlamaya çalışmaktadır.

Beyin glutamat sistemi ve NMDA aracılı glutamat iletiminin, bilişsel yetenekler ve duygusal yanıtlar ile ilişkili süreçlerde temel rol oynadığı bilinmektedir⁸. Ayrıca, glutamaterjik sistemin beyin olgunlaşması, gelişim süreçlerinde ve ilgili nöropatolojik değişikliklerde önemli olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır⁹. NMDA reseptörleri, inme, hipoksik iskemi, epilepsi gibi çeşitli sinirsel bozukluklara eşlik eden eksitotoksistide rol oynaması nedeniyle, özellikle araştırmaların odaklandığı reseptör sistemdir¹⁰. NMDA reseptör sisteminin sinir hücresi göçü, yaşamda kalma ve uygun sinaptik bağlantıların kurulması gibi gelişimsel değişikliklerde rol oynadığı bilinmektedir¹¹. Memeli hipokampusunda NMDA aracılı glutamat iletimi, sinaptik plastisite, öğrenme, bellek ve uyku işlevlerinde önemli rol oynamaktadır¹². NMDA reseptörlerinin farmakolojik özellikleri ve işlevi bulunduğu beyin bölgesine ve gelişim evresine göre değişmektedir. Yetişkin sıçanda, NMDA reseptörlerinin çatısı, doğumdan sonra 3.haftada olgun olmayan reseptör alt tipi ile değişmektedir¹³. Sinir sistemi gelişiminin kritik döneminde uzun süreli NMDA reseptör blokajının beyinde yapısal, nörokimyasal ve işlevsel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir¹⁴. Şizofreninin glutamaterjik varsayımı, beyin gelişimi ve glutamaterjik sistemin olgunlaşmasındaki anormallikler sonucu şizofreninin geliştiğini ileri sürmektedir¹⁵.

Çalışmamızda, sosyal ve fizik çevre koşullarının, yetişkin dönemde yenilik, açık alan, ışık ve yükseklik ile tetiklenen anksiyete yanıtları üzerine etkisinde, sinir sistemi son olgunlaşma döneminde NMDA reseptörlerinin rolü araştırılmıştır. Bu amaçla, fizik ve sosyal yetiştirme çevre koşullarının, yetişkin sıçanların açık alan anksiyetesi ve çevresel

yeniliğe yanıtlarının değerlendirildiği açık alan testi, parlak ışığın tetiklediği anksiyete aydınlık-karanlık tercih testi, yükseklik ile tetiklenen anksiyete yükseltilmiş artı düzenek (elevated plus maze) testi ile değerlendirilmiştir.

Doğumdan sonra 20-30. günler arasında serum fizyolojik veya NMDA reseptör blokajı uygulanan sıçanlarda, yetişkin dönemde davranış testleri yapılmıştır.

1. Sosyal ortamda, zengin olmayan fizik yetiştirme koşullarında yetişen sıçanlarda, doğumdan sonra 20-30. günler arasında NMDA reseptör blokajının etkisi değerlendirilmiştir.
2. Sosyal ortamda, zengin fizik yetiştirme koşullarında yetişen sıçanlarda, doğumdan sonra 20-30. günler arasında NMDA reseptör blokajının etkisi değerlendirilmiştir.
3. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda, doğumdan sonra 20-30. günler arasında NMDA reseptör blokajının etkisi değerlendirilmiştir.
4. Zengin fizik çevre koşullarında ve sosyal izolasyonda yetişen sıçanlarda doğumdan sonra 20-30. günler arasında NMDA reseptör blokajının etkisi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Gelişimi

Beynin temel yapısı, gebeliğin ilk 6 ayında oluşmakta, son 3 ayında ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda temel yapı ve bağlantılar değişikliğe uğratılmaktadır. Beyin gelişiminin en uzun süren değişikliği, beyinde yeni sinaps oluşumu (sinaptogenez) ve beynin daha etkin çalışması için miyelinizasyonun tamamlanmasıdır. Her iki değişiklikte okul öncesi yıllardan genç erişkinlik dönemine kadar devam etmektedir¹⁶ (Çizelge 1).

Yeni doğanda sinir hücrelerinin aralarındaki bağlantılar azdır. Yaşamın ilk beş yılında yaşanan deneyimlerin etkisi ile milyarlarca hücre, bir sinyal iletim ağı oluştururlar. Çocukluk döneminin ilk günleri, ayları ve yıllarında yaşanan deneyimler, tüm yaşantıyı etkileyecek şekilde beynin hücresel düzeyde yapılandırılmasında etkili olmaktadır. Beyin gelişiminin büyük bölümü 5 yaşına gelmeden önce tamamlanır^{17,18} (Şekil 1).

Doğumdan önceki hayatın 16. haftasında, sinir hücreleri hedef bölgelerine ulaşmışlardır ve uygun bağlantıları oluşturmak amacı ile dallanırlar. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü, glial büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), sinir hücrelerinin göçünü ve dallanmasını etkiler. Sinir hücresi ilk bağlantısını kurduğunda, büyüme faktörleri en yüksek seviyeye ulaşır ve doğumdan sonra beyin bölgelerine özel olarak tekrar yükselir¹⁹. Örneğin hipokampusta BDNF doğumdan sonra 7. günde yetişkin seviyesine ulaşır ve gençlik döneminde tekrar yükselir. BDNF'nin kortikal düzeyi ise 14. günde pik yapar ve daha sonra tedrici olarak azalır. Büyüme faktörleri yaşam boyunca sinaptik plastisitede rol oynamaya devam ederek öğrenme, ilaç etkisi ve yaralanma durumlarında işlev yapar. Doğumdan hemen önce sinir hücrelerinin % 50' si programlanmış hücre ölümü ile elenir²⁰. Bu dramatik morfolojik tekrar düzenlenmenin sinaptik etkinliği artırma amaçlı olduğu ileri sürülmektedir²¹.

Monoaminerjik sinir hücreleri embriyonik hayatta 13-18. günlerde gösterilmiştir. Doğumda, tirozin hidroksilaz, dopamin geri alım bölgeleri ve dopamin düzeyi yetişkin

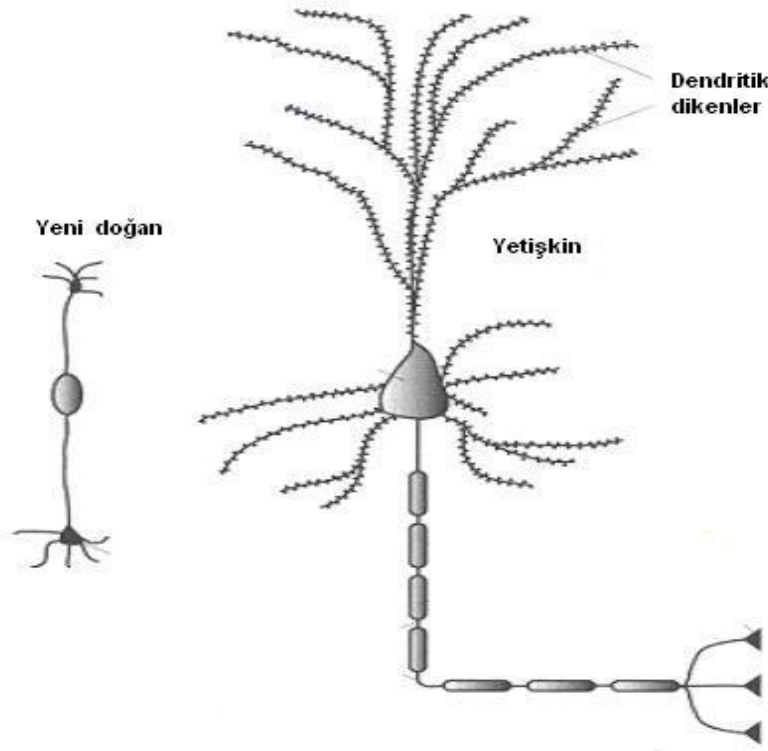
seviyesinin % 10'u kadardır²². Sıçanda doğumdan sonra 28-35. günlerde bu işaretler yetişkin seviyesine ulaşır. Dopamin D₁ ve D₂ reseptör yoğunluğu yaşamın ilk dört haftasında hızla artarak yetişkin düzeyine ulaşır²³. Doğumdan sonra sinaps oluşumu ve elenmesi zamanının, kortikal bölgeye göre değiştiği gösterilmiştir²⁴. Birincil görme korteksinde sinaps oluşumu ve elenmesi altıncı ayda pik görülürken, prefrontal kortekste iki yaşında pik görülmektedir¹⁹. Bu sonuçlar insanda manyetik görüntüleme ile yapılan deneysel veriler ile uyumludur. Bu anatomik değişiklikler her bir bölgenin fonksiyonel gelişimine paralellik göstermektedir. Olgunlaşma açısından, kortikal ve korteks altı bölgeler arasında dramatik zaman farkı saptanmıştır²⁵. Örneğin, motor gelişim, bilişsel yeteneklerden daha önce tamamlanmakta ve buna paralel olarak önce striatum daha sonra korteks olgunlaşmaktadır²⁶. Yapı işlev ilişkisi ve trofik faktörlerde yaşa bağlı değişim, sinaptik aktivitenin ayar noktasını belirlemede önemlidir.

Kritik gelişim döneminde, uygun uyarı normal olgunlaşma için gereklidir, uygun olmayan uyarı anormal gelişmeye neden olur²⁷. Örneğin dopamin^{28,29} ve serotonin^{30,31} erken gelişim sırasında trofik faktör olarak rol oynarlar. Dopamin D₂ reseptörleri aracılığı ile nöronal dallanmayı artırır³². Serotonin ilk 14 günde sinaps oluşumunu artırmakta, 21. günden itibaren sinaps oluşumunu azaltmakta, fakat daha sonra yetişkin seviyesine yükselmektedir³³.

Gelişim sırasında, stres yanıtılıkta dramatik değişiklik vardır. Strese bağlı değişikliklere dopamin sistemi aracılık eder ve stres accumbens çekirdekte nöronal aktivite artışına neden olur. Yetişkinde stres prefrontal kortekste aktive artışına neden olmaktadır³⁴. Sıçanda doğumdan sonra 2-14. günler arasında kortikosteron seviyesi azalır ve bazı stresörlere yanıtılık azalır. Bu dönem strese düşük yanıt dönemi olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde oluşan gelişimsel değişikliklerin hipotalamus-hipofiz-pitüiter (HPA) aks ve muhtemelen dopamin sisteminin programlanmasında önemli olduğu kabul edilmektedir³⁵.

Çizelge 1: İnsanda beyin gelişiminin basamakları³⁶.

Nörolasyon	→ 18-24. doğum öncesi günler	Hücreler endoderm, mezoderm ve ektoderm olarak farklılaşır. Ektodermden nöral tüp gelişmekte, nöral tüpten ise merkezi sinir sistemi gelişmektedir.
Sinir hücresi göçü	→ 6-24. doğum sonrası hafta	Sinir hücreleri radial, glial hücreler boyunca ventriküler alandan serebral kortekse göç ederler.
Yeni sinaps oluşumu	→ 3.trimester'den ergenliğe kadar	Kortekse göç etmiş olan hücrelerin apikal ve baziller dendritleri uzar. Gelişmekte olan dendritlerin son şeklini almaları kimyasal sinyaller aracılığı ile gerçekleşir.
Doğum sonrası yeni nöron oluşumu	→ Doğumdan yetişkin döneme kadar	Birkaç alanda yeni sinir hücrelerinin gelişimidir. Hipokampus, dentat girus, olfaktor soğan ve muhtemelen singulat girus.
Miyelinizasyon	→ 3.trimester – orta yaş	Miyelinizasyon sonucu sinir hücresinin ileti hızı artar.
Grifikasyon	→ 3.trimester'den yetişkine kadar	Girus ve sulkusların oluşumu.
Prefrontal korteksin yapısal gelişimi	→ Doğumdan geç yetişkin döneme kadar	Sinaptik yoğunluk 12. ayda en üst düzeye çıkar. Girus oluşumu yetişkin döneme kadar devam eder.
Prefrontal korteksin Nörokimyasal gelişimi	→ İntrauterin yaşamdan ergenlik dönemine kadar	Bütün ana nörotransmitter maddelerin olgunlaşması tamamlanır. Geç ergenliğe kadar sistem olgunlaşmamıştır.



Şekil 1: Yeni doğanda ve yetişkinde sinir hücresinin yapısı¹⁶.

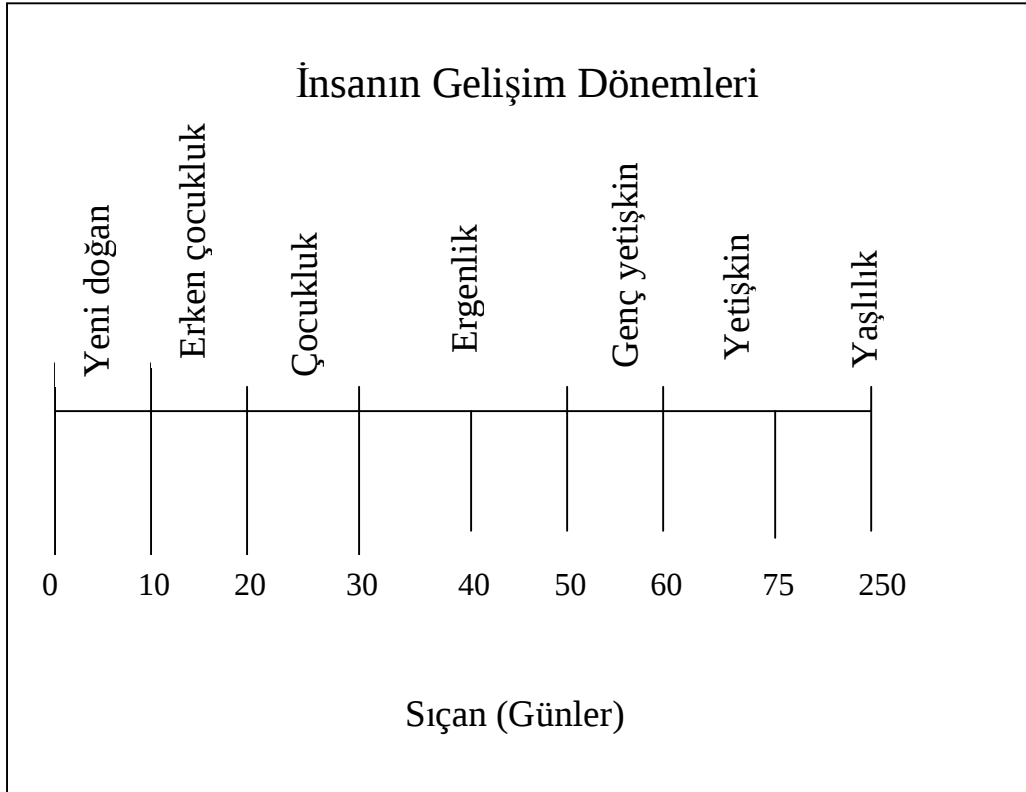
2.1.1. Kritik Gelişim Periyodu

İnsan davranışlarının ortaya çıkmasında zaman önemli bir faktördür. Belirli zaman dilimleri içindeki uyarıcıların niteliği ve miktarı, gelişimi desteklemekte ya da engelleyebilmektedir. İlk beş yılda geçirilen yaşantıların niteliğinin çocuğun ileride nasıl bir yetişkin olacağını büyük ölçüde belirleyebileceği kabul edilmektedir. *Gelişim açısından önemli zaman dilimlerine “Kritik Dönem” adı verilmektedir.* Kritik dönemler içinde, organizma gerekli kalıtsal potansiyele sahipse, yeterli uyarıcı ile karşılaştığında, bazı davranışlar ya da bazı organlar ve bunların işlevleri açısından en üst düzeyde gelişimin ortaya çıkması mümkün olmaktadır^{37,38}.

Çocuk gelişiminin erken dönemleri, hayatın sonraki dönemlerindeki zihinsel becerileri, kritik düşünme yeteneklerini, kendine güveni, öğrenmeyi, problem çözme becerileri ve başkalarıyla uyumlu olma kapasitelerini etkiler. Gelişimin ilk yıllarının temel önemi konusunda, geniş bir görüş birliğine varılmıştır^{17,35,38,39}.

2.1.2. Gelişim Dönemleri

İnsan gelişimi döllenmeden başlayarak yaşamın sonuna kadar süren bir süreç içinde gerçekleşir. Birey bu gelişim sürecinde gelişirken, değişik zaman dilimleri içinde belirli özelliklerin öne çıktığı gözlenir. Belirli özelliklerin ön plana geçtiği gelişim aşamalarına “dönem” denilmektedir. En basit dönem sınıflaması yaşa göre yapılmaktadır. Genel olarak doğumdan sonraki ilk iki yıl içinde insan yavrusu henüz “bebek” olarak kabul edilir. Okul öncesi döneme denk gelen 3-6 yaş arası “*ilk çocukluk*” yılları yaşanır. 7-11 yaşları arasındaki ilköğretim yılları “*ikinci çocukluk*” dönemi olarak kabul edilir. Ortalama 11-18 yaş arası dönem “*ergenlik dönemi*” olarak kabul edilir. Yükseköğretimle birlikte “*gençlik yılları*” yaşanmaya başlar. Daha sonra sıra “*yetişkinliğe*” gelir. Bu yıllarda kendi içinde “*ilk yetişkinlik*” dönemi, “*orta yaşlar*” ve nihayet “*yaşlılık/olgunluk*” yılları olarak bir sıra izler³⁷ (Şekil 2).



Şekil 2: İnsanda ve sıçanda yaşam dönemleri⁴⁰

2.2. Plastisite

Günümüzde beyin işlevleri hakkındaki varsayımlar, sinirsel değişiklikler, sinaptik bağlantıların güçlenmesi veya kaybı, diğer bir deyişle, gelişim ve yetişkin dönemindeki sinaptik plastisitenin temeline dayanmaktadır^{41,42}. Beyinde sinaptik bağlantıların kurulması, güçlendirilmesi, kararlı durumun sürdürülmesi, sinaptik plastisite olarak adlandırılmakta ve beyin gelişim döneminde, yetişkin beyin bağlantılarının oluşma mekanizmaları tartışılmaktadır^{43,44}.

Sinaptik plastisite hakkındaki varsayımlar, Donald Hebb tarafından ileri sürülen görüşe dayanmaktadır⁴⁵. Bu görüşe göre, sinaptik güçlenme sinaps öncesi (presinaptik) ve sonrası (postsinaptik) aktiviteye bağlıdır ve güçlü aktivite sinapsları güçlendirirken, zayıf aktiviteli sinapslar kaybedilir. Aktivitenin sinir devrelerindeki önemini gösteren çalışmalar görme korteksindeki baskın kolonların gelişimini inceleyen çalışmalardan kaynaklanmaktadır⁴⁶. Bu çalışmalar, beyin sinir devrelerinde sinirsel aktiviteye aracılık eden anahtar moleküllerin nörotransmitter ve nöromodülatörler olduğunu ve beyin gelişiminde de rol oynayabileceklerini göstermektedir⁴⁷. Nörotransmitter sistemlerin işlevinin, sinir devrelerinin kurulması ile sınırlı olmadığı aynı zamanda hücre çoğalması, göçü, farklılaşması gibi yeni sinir hücresi oluşumunun birçok özelliğinde anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir.

Glutamat merkezi sinir sisteminde eksitator iletimin büyük kısmını oluşturan nörotransmitterdir^{48,49}. Beyinde yaygın dağılımın olması ve eksitator etkisinden dolayı, glutamatın gelişmekte olan sinapslarda aktiviteye bağlı seçim ile beyin olgunlaşmasını etkileyen en önemli madde olduğu düşünülmektedir⁵⁰. NMDA aracılı glutamat iletiminin yetişkin dönemdeki tecrübeye bağlı plastisitede önemli olduğu kadar, gelişmekte olan beyin aktiviteye bağlı plastisitesinde de önemli olduğu kabul edilmektedir⁵¹. Gelişim döneminde aktiviteye bağlı sinaptik plastisitede NMDA reseptörlerinin rolü, bu reseptörlerin yetişkindeki NMDA reseptörlerinden farklı olması ile açıklanabileceği ileri sürülmektedir^{52,53}.

Tecrübe çevre ile beyin arasında karşılıklı etkileşimin ürünüdür. Tecrübe çevresel özellikler olarak tanımlanabilir. Kullanılan dil, bakıcı tecrübesi örnek verilebilir. Tecrübe çevrenin basit bir işlevi değil, çevre ile beyin arasında iki yönlü karşılıklı etkileşimin ürünüdür. Tecrübeye genetik arka plan etkileşimi önemlidir.

İkizlerin zekâları üzerindeki çalışmalar, genlerin davranış üzerindeki etkilerini çevre ile güçlü bir şekilde değiştirebileceğini göstermektedir⁵⁴.

Gelişim döneminde beyin yaşanan tecrübelerle duyarlılığı farklıdır⁵⁴. Erken gelişim döneminde yaşanan tecrübeler, gelişmekte olan beyin özellikleri üzerine güçlü etki yapmaktadır. Bu dönemde tecrübenin beyin değiştirme yeteneği yetişkin dönemden çok daha yüksektir. Plastisite, özellikle gelişim süresince sinir sisteminin kapasitesini değiştirebilmesidir. Günümüzde plastisite “gelişimsel” ve “yetişkin” olarak iki alt başlık altında incelenmektedir:

a) Gelişimsel plastisite

Gelişim dönemi plastisitesi, insanda yaşamın ilk 2 yılında yaşanan değişiklikleri tanımlamaktadır¹⁶. İlk kez işitme sistemindeki gelişimsel plastisite Sur ve Leamey (2001) tarafından gösterilmiştir⁵⁶. Normalde görsel girdiler lateral genikulat çekirdekten görme korteksine yansır, işitme girdileri ise medial genikulat çekirdekten (MGN) işitme korteksine yansır. Bu çalışmada retinal girdiler MGN ile bağlantılı hale getirilmiştir ve elektrofizyolojik olarak işitme korteksinin görsel girdilere yanıtıllığı gösterilmiştir.

Chery ve Merzenrch (2003) tarafından yapılan çalışmada, erken gelişim döneminde anormal işitsel girdilere maruz kalma (gürültü), insanda işitme korteksinin olgunlaşmasını geciktirdiği gösterilmiştir⁵⁷. Normal binoküler görmenin gerçekleşebilmesi için gelişim döneminde görsel girdilerin varlığına ihtiyaç duyulmaktadır.

b) Yetişkin dönem plastisite

Yıllar boyunca beyin doğumda tamamen gelişimini tamamlamış olduğuna inanılmıştır. Tecrübe veya zararlanmaya karşı, beyin çok sınırlı kapasitesi olduğu ileri sürülmüştür. Son yıllarda çağdaş sinirbilimde ‘yetişkin plastisitesi’ varlığı kabul edilmiştir. Öncelikle, duysal ve motor kortikal alıcı alanların plastisitesi gösterilmiştir. Zengin laboratuvar koşullarında yetişen sıçanların, bilişsel kapasitelerinin standart koşullarda yetişen deneklere göre, daha iyi olduğu gösterilmektedir⁵⁸.

Moleküler seviyede plastisitenin altında yatan mekanizmaların (sinapslarda nörokimyasal değişiklikler, aksonal büyüme ve dendritik dikenlerin oluşumu gibi anatomik değişikliklerin) geliştirmekte olan beyin ile gelişimini tamamlamış yetişkin beyni arasında fark olmadığı ileri sürülmektedir. Zengin fizik çevre koşullarında yetişen deneklerde dendritik dikenlerin artışı bu görüşü desteklemektedir. Ancak geliştirmekte olan beyinde, yetişkinden bazı temel farklılıkların varlığı kabul edilmektedir⁵⁹.

1. Plastisite süreçlerinin gerçekleştiği lokal hücresel, anatomik ve metabolik çevre, gelişimin erken döneminde yetişkin beyninden farklıdır. Yeni doğan beyni yetişkin döneme göre daha fazla sinir hücresi ve sinaps içermektedir.
2. Akson büyümesi geliştirmekte olan beyinde farklıdır.
3. Kurulmuş devrelerin değişikliğe uğratılması geliştirmekte olan beyinde yetişkin beynine göre farklılık göstermektedir.

Yetişkinde, yeni oluşan sinir hücreleri daha kısa ömürlüdür. Kemirgenlerde, hipokampus dentat girus alanına toplam 1,5 milyon sinir hücresi bulunmaktadır. Bu hücrelerin 250.000'ni her ay yenilenmektedir⁶⁰.

Yeni beceriler öğrenme ve yeni hatıralar üretme tüm yaşam boyu sürer. Yetişkin dönemdeki plastik değişiklik gelişimsel değişikliklerden farklıdır ve büyük oranda hücreler arasındaki yeni bağlantılar yapma veya var olanı ortadan kaldırma gibi bağlantı değişiminden kaynaklanmaktadır⁶¹.

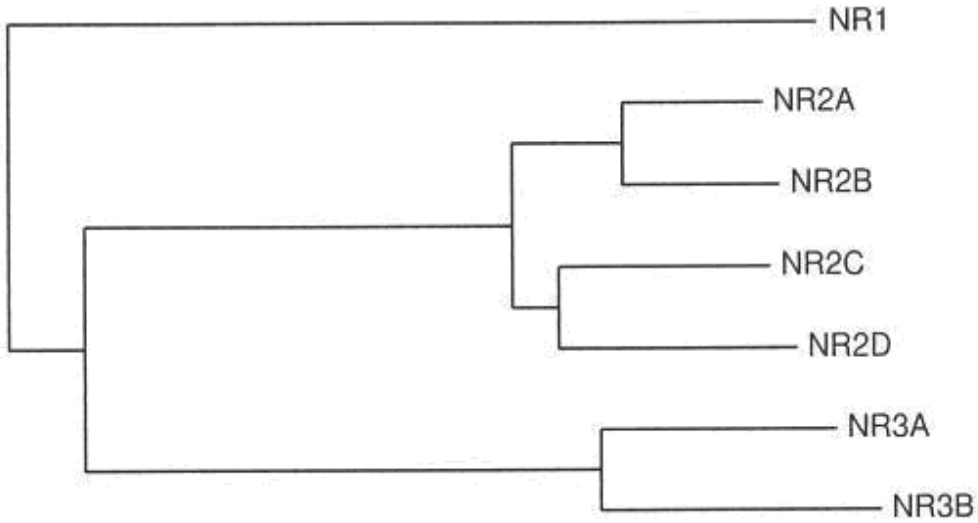
2.3. NMDA Aracılı Glutamat İletimi

Çok sayıda çalışmada, glutamaterjik sistemin beyin olgunlaşması ve gelişiminde, psikopatolojilerde önemli rol oynadığını ileri sürülmektedir^{62,63,64}. Glutamatın iyonotrofik ve metabotrofik olmak üzere iki tip reseptörü bulunmaktadır. İyonotrofik reseptörler AMPA, Kainat ve NMDA reseptörlerinden oluşmaktadır. Metabotrofik reseptörler ise G proteinine eşlenik reseptörlerdir^{11,13}.

2.3.1. NMDA Reseptör Alt Tipleri

NMDA reseptörleri NR1, NR2, NR3 gibi farklı alt birimleri içermektedir. NR1 alt birimi sürekli eksprese edilmekte olup, NR2 alt biriminin 4 ayrı ailesi (A,B,C,D), NR3

alt biriminin ise 2 ailesi mevcuttur^{52,65,66,67}. Deneysel çalışmalar, NMDA reseptörlerinin alt birim mRNA'larının tüm beyinde farklı yerlere dağıldığı, gelişim süresince ekspresyonunun değiştiğini göstermiştir^{68,69}. Yetişkin beyinde, NMDA reseptörlerinin NR2A alt birimi baskın olarak bulunurken, neonatal beyinde NR2B ve NR2D altbirimleri bulunmaktadır. Gelişim sırasında bunlar ya NR2A ya da NR2C alt biriminin bazı bölgelerine eklenir veya yer değiştirir. NR3 alt birimi işlevsel olarak tek değildir, NR1/NR2 bütünü ile bağlantılı çalışır. Kompleksi oluşturan alt birimlerin her biri reseptöre farklı özellikler verir⁶⁵ (Şekil 3).



Şekil 3: NMDA reseptör alt tipleri⁶⁵

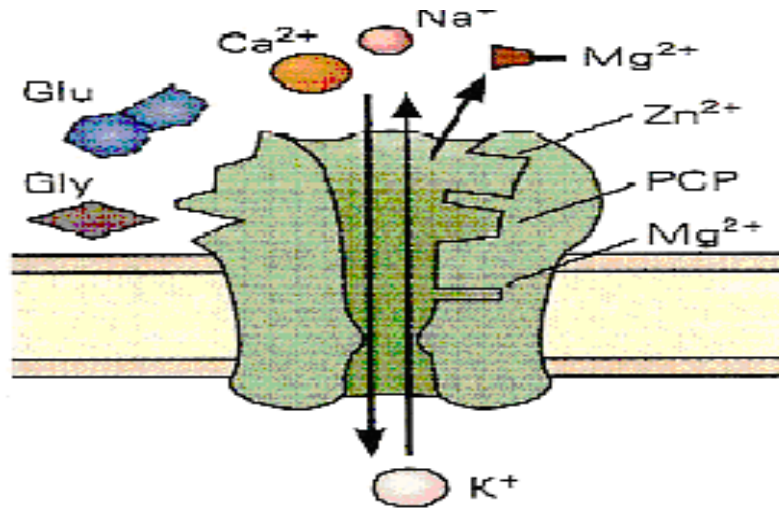
2.3.2. NMDA Reseptörünün Farmakolojik Özellikleri

NMDA reseptörleri başlıca 6 bölge içermektedir (Şekil 4):

1. **NMDA ve diğer agonist tanıma bölgesi:** NMDA, glutamat ve diğer agonistler ile reaksiyona girer. Reseptör içindeki iyon kanalının açılmasını sağlayarak normal eksitator etkinin oluşmasını sağlar^{70,71}.
2. **Katyon bağlanma bölgesi:** Bu bölge kanalın içinde yer alır, buraya Mg^{2+} bağlanır ve membran boyunca iyon akımını bloke eder. Mg^{2+} un etkisi agonist ve voltaj bağımlıdır. Yani reseptörü istirahat membran potansiyelinde (-70 mV) bloke eder. Reseptörün tekrarlayan, uzun süreli uyarılması sonucu (NMDA

tanıma bölgesine sürekli bağlanan agonistlerin varlığında) membran potansiyeli -30 mV düzeylerine ulaştığı zaman Mg^{2+} 'un etkisi kaybolarak, iyon kapısı açılır^{72,73}.

3. **Glisin bağlanma bölgesi:** Merkezi sinir sisteminde, omurilik seviyesinde inhibitör nörotransmitter olarak çalışan glisin, beyin sapı seviyesinin üstünde NMDA reseptör etkinliğini, dolayısıyla da eksitator iletiyi güçlendirir^{74,75}.
4. **Poliamin bağlanma bölgesi:** Endojen poliaminlerden spermin ve spermidinin bağlanma yeri olan bu bölgenin işlevi, glisin gibi reseptörün aracılık ettiği yanıtı artırmaktadır. Buna karşılık her iki bölge normal durumlarda tam olarak aktif değildir^{73,74}.
5. **Çinko (Zn^{2+}) bağlanma bölgesi:** Bu bölge inhibitör etki gösterir^{74,76}.
6. **Kanal antagonist bağlanma bölgesi:** Reseptör kanal kompleksinin alt bölümünde yer alır. Bu bölgeye bağlanacak antagonistin bağlanma yerinde reseptör NMDA, glutamat veya benzeri agonistlerce uyarılmış, Mg^{2+} 'un kanal kapatıcı etkisinin ortadan kaldırılmış olması gerekmektedir^{70,77,78}.



Şekil 4: NMDA reseptör yapısı⁶¹

Glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipi inme, hipoksik iskemi, epilepsi ve birçok sinirsel hastalıklara eşlik eden eksitotoksitede yer aldığı için özellikle araştırmacıların ilgisini çekmiştir^{79,80,81}. Hipokampusta oluşan NMDA aracılı sinaptik

plastisite öğrenme ve belleğin temelini oluşturmaktadır. Sistemik yarışmasız NMDA reseptör antagonisti MK-801'in birçok öğrenme ve bellek modellerinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir^{82,83,84}

2.3.3. NMDA Reseptörlerinin Sinir Sisteminde Dağılımı

NMDA reseptörleri hipokampus, striatum, talamus, serebral ve serebellar kortekste yüksek yoğunlukta bulunurlar^{85,86,87}.

Hipokampusta yüksek yoğunlukta NMDA reseptörleri vardır. Bu reseptörlerin inhibisyonu, nöral yollardaki iletimin yüksek sıklıkla kısa bir uyarılma evresinden sonra uzun süre devam eden kolaylanması olan uzun dönem potansiyasyon'u (LTP) engeller⁸⁸. NMDA reseptörleri sinirsel gelişimin düzenlenmesi, öğrenme, bellek, nörodejeneratif hastalıklar ve yeni sinir hücresi oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, NMDA reseptör blokajından sonra hipokampusta yeni sinir hücresi oluşumunun hızlandığı ve yeni oluşan sinir hücrelerinin in vivo olgun sinir hücrelerinin biyokimyasal özelliklerini taşıdığı gösterilmiştir⁸⁹

Yeni sinir hücresi oluşumu yaşam boyunca merkezi sinir sisteminde sınırlı bölgede, lateral ventrikülün subventriküler zonunda ve hipokampal dentat girusun subgranüler zonunda devam etmektedir⁹⁰.

2.3.4. NMDA Reseptörünün İşlevi

NMDA reseptörleri, hipokampal elektrofizyolojik işlerde öğrenme ve belleğin elektrofizyolojik temelini oluşturur⁹¹. Bu reseptörler LTP'nin kritik aracıdır. NMDA reseptör ekspresyonunun ontogenezi ve işlevinin başlangıcı beyin gelişimi için önemli olup, sinaps oluşumunun uyarılması ve nöronal olgunlaşmayı içermektedir. NMDA reseptör işlevinin patolojisi ve glutamat toksisitesi, epilepsi, inme, Parkinson, Huntington, Alzheimer gibi birçok nörodejeneratif hastalıklarla birlikte görülmektedir. Şizofreninin özellikle glutamaterjik sistem maturasyonu ve beyin gelişiminde anormallik sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Şizofreni hastalarındaki kavrama bozuklukları ile NMDA reseptör alt birimi NR1'in azalması arasında uyum olduğu gösterilmiştir^{79,80}.

NMDA reseptörlerinin farmakolojik özellikleri ve işlevleri bulunduğu beyin bölgesine ve gelişim evresine göre değişmektedir. Sinir sistemi gelişiminin kritik evrelerinde NMDA reseptör blokajı beyinde yapısal, nörokimyasal ve işlevsel değişikliklere neden olmaktadır. NMDA reseptör yoğunluğu sıçanda, doğumdan sonra 7-21. günlerde dramatik artış göstermektedir⁹². Doğumdan sonraki gelişim evrelerinde ise NMDA reseptör alt birimleri değişmektedir⁹³. NMDA reseptör alt birimlerindeki farklılıklar, agonist ilgisi, iyon akımının süresi ve Mg^{2+} bloğuna duyarlılık gibi reseptörün fonksiyonel özelliklerinin etkilemektedir. NMDA reseptör alt birimleri ve fonksiyonel özelliklerinin gelişim döneminde düzenlendiği kabul edilmektedir⁹⁴. Bu farklılıklar gelişmekte olan beynin artmış öğrenme ve bellek kapasitesinin altında yatan mekanizma olabilir. NMDA reseptörleri sinir sistemi gelişim evrelerinde, beyinde farklı dağılım göstermesi, farklı reseptör yapısı açısından, yani gelişimsel plastisite açısından tektir. NMDA reseptörlerin sayısı, erken gelişim döneminde pik yapmakta, yetişkin beyinde azalmaktadır.

Gelişim evrelerinde, NMDA reseptör altbiriminin yetişkin durumdan farkı^{95,96,97}:

1. Mg^{2+} bloğuna daha düşük duyarlılık
2. Glisin modülasyonuna yüksek duyarlılık
3. Daha yüksek süreli ve genlikli eksitator postsinaptik potansiyel oluşumu
4. Artmış Ca^{2+} girişi
5. Daha kolay LTP oluşumu olarak tanımlanmaktadır

Glutamat ile aktive olan sinirsel devreler eksitotoksik zararlanmaya maruz kalma riskine sahiptir. NMDA reseptörleri homeostatik mekanizma ile aşırı Ca^{2+} yüklenmesinden korunurlar. Gelişim döneminde nöronlara Ca^{2+} girişi NMDA reseptörlerin alt biriminde değişikliğe neden olmaktadır. Bu da muhtemelen NMDA reseptör sayısını azaltmakta ve sonuçta NMDA aracılı eksitotoksite önlenmektedir⁹⁸.

2.4. Çevre

Çevre, insanın yaşamı boyunca, karşılıklı olarak etkileşim içinde bulunduğu fiziki, biyolojik, sosyal, ekonomik ve kültürel ortamdır. Yaşamsal- ruhsal- toplumsal (biyo-psiko-sosyal) bir varlık olan insan çevrenin etkisi altında yaşamını sürdürür.

Kalıtım bir insana anne-babasından kalan ve insanın doğumu ile getirdiği gizil güçlerini anlatmaktadır. İnsan kalıtım ile getirdiği gizil güçlerini bir çevre içinde ve çevre ile etkileşerek geliştirmektedir. Eğitim çevre koşullarından biridir. Çocuk deneyen bir canlıdır: olayları, ilişkileri, duyguları, düşünceleri ve varlıkları yaşantıları ile öğrenir. Çocuk çevresine sürekli uyum sağlama çabaları göstererek gelişir. Bu uyum çabaları ile çocuk kendini tanıyarak geliştirerek yeteneklerini kullananlar mutlu bir birey olmasını öğrenir. Toplumun kültürü de çocuğun çevresidir⁹⁹.

2.4.1. Çocuklar Neden Oynar?

Oyun çocukların en sevdiği uğraşların başında gelir. Farklı oyunlar çocuğun hayal gücünü zenginleştirir, duygularını sağlıklı ifade etmesini kolaylaştırır, yaratıcılığını ve becerilerini geliştirir, çocuğun toplumsallaşmasını, arkadaşları ile paylaşım ve iş birliğini öğretir. Özellikle grup oyunları, çocukların birikmiş enerjilerini, içindeki saldırgan dürtülerini sağlıklı bir alana aktarılmasını sağlar. Bu nedenle oyunun çocukların fizyolojik gelişimi açısından da önem ve işlevi çok büyüktür (Şekil 5).

Oyun ile çocuk kendini kanıtlama fırsatı yakalar, kendisini sosyal bir birey olarak yetiştirir. Oyun grubuna giren çocuk sosyal ortama uyum gösterir. Oyun ortamı çocuk için serbest bir ortamdır. Birçok davranış kalıbını deneme olanağını bulur. Özellikle çevresel tutum ve davranışları etkileyen oyunlar, çocuğun doğa ile bütünleşmesi, çevreye ilgi ve duyarlılığı açısından büyük öneme sahiptir¹⁰⁰.



Şekil 5: Parkta oynayan çocuklar.

Oyun üzerine ilk teori 19. yüzyılın sonlarında geliştirilmiştir. Lazarus oyunun kendiliğinden ortaya çıkan hedefi olmayan, mutluluk getiren serbest bir aktivite olduğunu söylemiştir (1883). Hall'e (1906) göre ise çocuk, oyunlarında insanlığın kültürel gelişimini yaşamaktadır¹⁰¹.

Sonuçta çocuk neden oynar sorusuna verilecek cevap,

- Oyun kendiliğinden ortaya çıkar, çocuk oynarken mutlu ve rahattır.
- Çocuk oyunda deneyimlerini tekrarlar, çevreyi taklit eder, yeni şeyler dener ve keşfetmenin hazzını yaşar,
- Çocuk oyunu, mekanı ve zamanı kendi sınırlar.
- Çocuk oyunla iç dünyasını dıştaki sosyal dünya ile birleştirmeye çalışır.
- Çocuk oyunla çeşitli zihinsel ve motor fonksiyonlarını geliştirir.

Ch.Bühler ve H.Hetzer, oyunun, bilgi ve düşünme gelişimi üzerine etkisini incelemişlerdir. Daha sonra bu konu üzerinde durulmamış ve ilk defa İsviçreli psikolog J.Piaget oyunun çocuğun zihinsel gelişiminde yerini ele alıp incelemiştir. Piaget çocuk oyunlarının, çocuğun zihinsel gelişim sürecine uygun seviyelerde oluştuğunu ve bunun da iki prensibe, özümseme (asimilasyon) ve uyuma (akomodasyon) dayandığını açıklamıştır^{100,102}.

2.4.2. Fizik Çevre

Bireyin fizik ve sosyal çevresi çok geniştir. Aynı evde yaşayan ve aynı okulda okuyan iki kardeşin bile çevresi aynı değildir. Bu kardeşlerin gelişimleri bakımından üzerindeki çevresel etkiler bir hayli farklıdır. Her şeyden önce, her bireyin fiziksel ve sosyal çevreden etkilenme biçimi farklıdır. Fizik ve sosyal çevre birlikte bireyin öz düşünce, duygu ve algılarının gelişimini sağlar.

Zengin fizik çevre; fiziksel egzersiz ve sosyal olmayan uyaranların karşılıklı etkileşiminden oluşmaktadır. Zengin fizik çevre koşulları yeni sinaps oluşumu, öğrenme ve bellek yeteneğini önemli ölçüde artırmaktadır. Zengin fizik çevre, merkezi sinir sisteminde plastisiteyi indükleyen bir faktördür.

Aktif ve uyarılmış yaşam, insanda bunamaya karşı koruyucu etki oluşturur. Bu etkiyi, yaşa bağlı değişiklikler veya beyin patolojisine karşı bir kapasite oluşturarak yani

bir algılama kapasitesi yaratarak yapar. Araştırmacılar belirli bir sosyal yaşam tarzı olan kişilerde, sinaptik plastisitenin uyarıldığını ve böylece beynin artan sinaptik yoğunluğunun bilişsel kapasiteyi olumlu etkilediğini kabul etmektedir¹⁰³. Daha geniş bilişsel kapasitenin kişiyi patolojik gelişmelerden, oksijen metabolizmasını, glikoz ve serebral kan akımı artışı ve nörodejenerasyonu azaltarak koruduğu ileri sürülmektedir¹⁰⁴.

Fizik çevresel değişiklikler ilk olarak 1947 yılında Hebb tarafından tanımlanmış olup, çalışmada serbest gezmesine izin verilen sıçanlarla kafesteki sıçanları karşılaştırmıştır. Bu çalışmada farklı deneyimleri takiben beyinde ölçülebilir değişimler olduğu gösterilmiştir¹⁰⁵.

Davranış çalışmalarında beyin işlev ve gelişiminin tüm yaşam boyunca değişebileceği ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda 1960 yılında Rosenzweig, Diamond ve arkadaşları fiziksel ve sosyal çevre mekanizmalarının beyin fonksiyonlarını ve beyin anatomisini değiştirdiğini göstermişlerdir¹⁰⁶.

Daha sonra 1960 yılında Krec ve ark. zengin çevre kullanarak öğrenme işlevleri üzerinde çalışmışlardır. Zengin çevrede yetişen hayvanlarda daha fazla kapiller destek, glial hücre, dendritik diken yoğunluğunda artış, daha kalın korteks, neokorteks ağırlığında ve asetilkolin esterazın derişiminde artış görülmüştür^{6,107}. Zengin çevre faktörünün, LTP (long term potential) yoluyla sinaptik gücü artırdığı gösterilmiştir. Zengin çevre etkisinin postsnaptik dendritlerin sayısının artmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir¹⁰⁸.

Benet ve ark. (1964) zengin çevrede yetişen hayvanlarda asetilkolin reseptörlerinin, asetil kolin esterazın, kolin asetil transferazın ve monoaminlerin çeşitli beyin bölgelerindeki miktarının arttığını göstermişlerdir¹⁰⁹.

Castro ve ark. (1985) zengin çevre oluşturulmuş kafeslerdeki sıçanlarda yaptıkları çalışmada, dönen çark çevirmenin motor korteks kalınlığının artmasına, serebellar ve motor kortekste anjiogeneze, hipokampusta dentat girusta nörogeneze, nörotrofin ile dopamin düzeyinde artışa ve zedelenmeye karşı direnci artırdığı saptamıştır¹¹⁰.

Beaulieu (1990), zengin çevrenin, kortikal sinir hücrelerinin dokunsal, görsel ve işitsel uyarılara verdiği yanıtı, duysal kortekste ise temporal işlergeyi artırdığını göstermiştir. Son yapılan çalışmalarda bu değişikliklerin, işitme korteksinde

güçlendirilmiş glutamaterjik sinapsların oluşumu sonucu ortaya çıktığı bulunmuştur. Bulgular zengin çevrenin, kortikal ağın işlevi ve şekli üzerine önemli etkilere sahip olduğunu göstermiştir¹¹¹.

Sale ve ark. (2004) doğumdan sonra gelişim süresince zengin çevreye maruz bırakılan farelerde, standart ortamda yetişen farelere göre, görsel sistem gelişiminin hızlandığını, görsel keskinliğin arttığını ve beyin kökenli nörotrofik faktörün (BDNF) ekspresyonunun arttığını saptamışlardır¹¹².

2.4.3. Sosyal Çevre

Sıçanlar sosyal gruplar halinde yaşarlar. Ergenlik ve öncesi dönemlerde grup içinde sosyal organizasyon kurmak çok önemlidir. Bu dönemler boyunca genç sıçanlar zamanlarının büyük çoğunluğunu sosyal oyun davranışlarına harcar. Grupta sosyal oyun, sosyal organizasyonun kurulması için önemlidir¹¹³.

Sosyal iletişim içinde yaşayan sıçanlarda artmış kortikal ağırlık, artmış nörotrofik faktör düzeyi, artmış nöronal yoğunluk ve beyin hasarından sonra davranışsal iyileşme görülürken, izolasyon gruplarında nöroanatomik, nörokimyasal, fizyolojik ve davranış anormallikleri gözlenmiştir¹¹⁴.

Sosyal izolasyonlu sıçanların çevresel uyarana anormal tepkisi ilk defa 1960'da Hatch ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır^{115,116}. Sosyal izolasyon koşullarında hayvanlar, hayatlarının doğumdan sonra 21.günden yetişkinliğe kadar olan kritik evresinde sosyal ilişkiden ve sosyal oyun ortamından yoksun bırakılmaktadır. Sosyal izolasyonlu hayvanların, yeni ortamlarda artmış lokomotor aktivite sergilediği gözlenmiştir^{117,118,119}. Ayrıca, sosyal izolasyonlu hayvanların, yeni ortama adaptasyona daha çok zamana ihtiyaç duydukları, açık alanda artmış dıkkı ve neofobi sergiledikleri gözlemlenmiştir¹²⁰.

Sıçanların sosyal davranış gelişimi üzerine yapılan birçok ayrıntılı ve tanımlayıcı çalışmalarda gelişim süresince özgül süreçler ayırt edilmiştir^{121,122}. Kritik dönem hipotezi, genç ve sosyal bir türün özgün sosyal kronolojik dönemleri geçmesinin bu türün bundan sonraki uygun sosyal gelişimi için gerekli olduğunu ileri sürmektedir. Sıçanlar kritik dönem boyunca alışılmadık biçimde, sosyal bağlanma ve şekillenme gibi çevresel etkenlere şüpheli yaklaşır¹²¹. Bu dönem boyunca, genç sıçanlar zamanlarının

büyük çoğunluğunu annelerinden ayrı geçirirler ve böylece ilk annesiz sosyal ilişki davranışını, örneğin sosyal oyun davranışını gösterirler^{123,124}. Ergin seksüel ve sosyal davranış modellerinin bir kısmı sosyal oyun içinde tanımlanmakla birlikte, zamanın büyük kısmında bunlar modifiye edilir. Sıçanlar sosyal oyun, gelişim süresince ters U şekli gösterir. Oyun yaklaşık olarak doğumdan sonra 18. günde ortaya çıkar, yaşamın 4-5. haftasında pik yapar ve seksüel olgunlaşmaya kadar azalır^{125,126,127,128}.

Erken sosyal deneyimlerin sonraki sosyal gelişim için önemi araştırılmıştır. Yetişkin sıçanlar yaşamlarının erken döneminde sosyal deneyim yaşamazlarsa, çiftleşmede ve sosyal davranışlarında değişim gözlenir. Sosyal ilişkilerde karmaşa, sıçanlarda normal sosyal cevaplılığın gelişimi için erken sosyal deneyimlerin gerekliliğini göstermektedir¹²⁹.

2.5. Duygular

2.5.1. Tanımı

Duygulanım, iç ve dış ortamdan gelen iletilerin ruhsal yaşantıda yarattığı değişimleri, etkileri, tepkileri içerir. Duygu, olaylara verilen fizyolojik cevaplar, ifadesel davranışlar ve farklı kişisel hislerdir.

Duygularımız, mutluluk, şaşkınlık, kızgınlık, korku, üzüntü karışımı olmaktadır. Tüm bu duygular fasial kaslar aracılığı ile stereotipik motor cevaplar ve fizyolojik değişiklikler olarak ifade edilmektedir. Yanıtlar, kolay tanımlanamayan kişisel deneyimlere bağlıdır ve genel olarak tüm insan kültürlerinde aynıdır.

Korku, tüm insanlarda ortak, doğal ve evrensel duygu durumudur. Alışmadığımız, bilmediğimiz, görmediğimiz, tanımadığımız durum, kişi, nesne, olay ya da olgu karşısında huzursuzluk, rahatsızlık, tedirginlik, korku ya da kaygı duyulur¹³⁰. Korku insanın hayatta kalabilmesine de yardımcı olan bir duygu halidir¹³¹. Laboratuvar koşullarında deneysel çalışmalarda ölçülebilen tek duygu korkudur.

Korku organizmada, hipotalamus ve amigdalanın uyarılması ile ortaya çıkan dışa dönük otonom belirtiler olarak tanımlanmıştır⁸⁸. Duygusal yanıtların düzenleme merkezi, **limbik sistem** adı altında gruplanmıştır⁶¹.

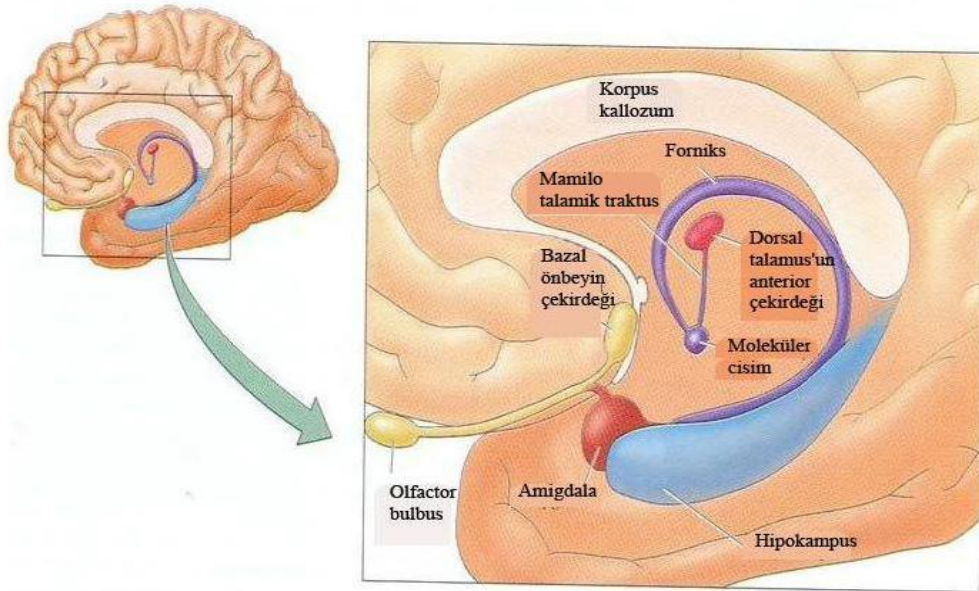
Duyguların açık belirteçleri otonomik sinir sistemi aktivitesine bağlıdır. Terlemenin artması/azalması, kalp hızı, deri kan akışı, kızarma ya da soluklaşma, piloereksiyon ve gastrointestinal motilite değişiklikleri duygulara eşlik eder. Bu yanıtlar sempatik, enterik ve parasempatik olarak otonomik sinir sisteminin bileşenleridir.

Fizyolojik işlgelerdeki otonomik kontrolü anlamamıza katkı sağlayan Cannon “vur-kaç “ sözüyle acil durumlarda sempatik aktivite ile hayvanların metabolik ve diğer kaynakları kullandığını belirtmiştir.

2.5.2. Limbik Sistemin Duygulara Katılımı

Limbik lob filogenetik olarak serebral korteksin en eski parçası olup, içgüdülerimizi ve duygusal davranışlarımızı yönetir. Limbik lob veya limbik sistem terimi, beynin serebral hemisferlerinin çevresinde yer alan kortikal doku kısımlarının birbiriyle ilişkili amigdala, hipokampus septal çekirdekler gibi derin yapıları tanımlamak için kullanılır⁸⁸.

Limbik sistem duygusal davranışları, belleği ve motivasyonel güdülerini kontrol eden sinirsel devrelerin tümünü kapsayan bir yapı olarak kabul edilmektedir¹³².



Şekil 6: Papez döngüsü⁶¹

Limbik sistem ilk kez Papez tarafından tanımlanan bir kapalı devre oluşturur. Bu devrede fornix, hipokampusu mamiller cisimlere bağlarken, bu cisimler de, mamillotalamik yolak aracılığı ile talamusun ön çekirdeklerine bağlanır. Talamusun ön

çekirdekleri singulat korteks üzerine yansımakta ve singulat korteksten de hipokampusa ulaşan bağlantılar bulunmaktadır (Şekil 6).

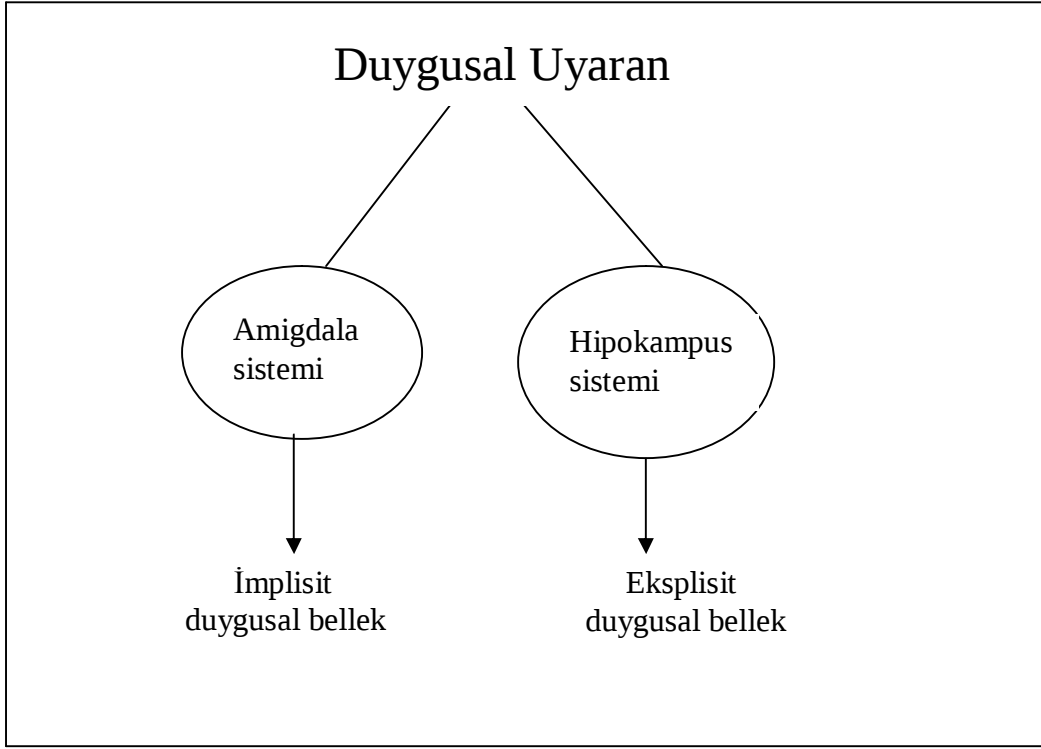
Papez döngüsü içinde girdilerin ard arda birbirini izlemesi, bir düşüncenin duygu haline gelmesine ve bu duygunun şiddetlenerek iz bırakmasına neden olur. Limbik sistemin uyarılması ya da çıkarılması şeklinde çalışmalar, bu sistemin koku algılamasındaki rolünü ve otonom yanıtlarla ilişkisini olduğunu çıkarmıştır. Hipotalamus ile birlikte limbik sistem, duygu davranışlarının (hiddet, korku) kontrolüne yardım eder.

Limbik devrelerde uyarılmayı takiben uzun süren ard boşalimler, duygusal yanıtların, kendilerini başlatan uyarandan daha uzun sürmesine sebep olmaktadır⁸⁸. Ayrıca limbik sistem ve neokorteks arasındaki bağlantılar oldukça azdır. Neokorteks etkinliği duygusal davranışları değiştirirken, duygulanımlarda neokorteksin etkinliğini değiştirebilmektedir^{88,132,133,134}.

Limbik sistemin duygularla ilişkili önemli yapısı olan *amigdala*, serebral korteks ve çeşitli subkortikal yapılar arasında yer alması nedeniyle duygulanımla ilgili olan hem kortikal hem de subkortikal beyin alanlarını uyarır (Şekil 7).

. Gerçek veya hayal ürünü duygu ile ilgili olan her olay amigdala aktivitesine neden olur. Korku durumunda, amigdala özellikle aktive durumdadır ve tüm limbik yapıları korku uyandıran uyarana karşı hızlı ve çeşitli davranış yanıtlarını oluşturmak üzere uyarır. Örneğin üzerimize araba geldiğini gördüğümüzde, amigdala öncelikle hipotalamusu ve birçok vücut işlevini aktive eder. Hipotalamus vur-kaç yanıtlarını tetikleyecek hormon kaskatını uyarır. Sonuçta kalp hızı artar, kan basıncı yüksektir, pupiller açılır, deri solgunlaşır ve terleme görülür.

Amigdala aynı zamanda bazal gangliyonlar ve motor yanıtları kontrol eden beyin sapı çekirdekleri arasında bağlantı kurar. Bu bağlantılar ile tehlikeden uzaklaşmak için gerekli motor yanıtlar ve yüzde korku ifadesi oluşur.



Şekil 7: Duygu belleği ile ilgili beyin sistemleri

Limbik sistem yapılarından hipokampus ve ilişkili beyin alanları bilinçli deklaratif veya eksplisit belleğe katılmakta, bilinç dışı implisit belleğe ise amigdala ve amigdala ile ilgili beyin alanları katılmaktadır. Travmatik bir tecrübe yaşanırken implisit ve eksplisit sistem birlikte çalışmaktadır. Hipokampal sistem aracılığı ile “kim”, “ne”, “nerede” gibi travmatik olaylar ile ilgili bilgiler anımsanmaktadır. Amigdala sistemi kan basıncının, kalp hızının değişmesine ve beyin ile vücudun yanıtlarına aracılık etmektedir. Hipokampus ve amigdala sistemleri aynı uyarılarla aktive olmaktadır^{61,88}

2.5.3. Anksiyete

Arzu edilen bir amaca doğru ilerleme durdurulduğunda ya da geciktirildiğinde engellenme meydana gelir. Engellemeye ve başka stres biçimlerine tepkileri açıklamak için psikologlar “*anksiyete*” (*bunaltı veya kaygı*) kavramını ortaya atmışlardır.

Anksiyete canlılarca deneyimlenen kaygı, korku, gerilim, sıkıntı hali olarak tanımlanabilir ve canlıların dış ortama uyum çabasında koruyucu bir tepkidir¹³⁵.

Anksiyete hemen hemen her insan tarafından yaşanan bir duygudur. Asıl amacı yaşamın sürdürülebilmesi için uyumun sağlanmasıdır. Tehlikeli olarak algılanan durum doğrudan veya dolaylı olabilir. Sevilen bir kişinin kaybı veya güven veren bir objenin kaybı anksiyeteye neden olabilir. Ancak aşırı anksiyete kişinin yaşamını ve diğer insanlarla olan ilişkilerini olumsuz etkilemeye başlar, uygunsuz ve abartılmış yanıtlar verilmesine neden olur. Gerçekten tehlikeli olmayan bir olay tehlikeli olarak algılanabilir ve anksiyetenin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Anksiyetenin amacı:

- Tehlikeli olmayan durumlarda, uygun duygulanımı sağlamak (aşırı anksiyeteden kaçınma)
- Potansiyel tehlike varlığına uygun, korku yanıtının sergilenmesini sağlamak
- Kaçma veya sakınma gibi uyum oluşturan davranış yanıtlarını oluşturmak
- Tehlikenin ortadan kalkmasıyla normal duygulanıma geri dönmeyi sağlamak olarak tanımlanmaktadır¹³⁶

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (TIBDAM) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (26.12.2006).

3.2. Deney Hayvanı

Davranış testlerinde 3 aylık 250-300 gr ağırlığında yetişkin Wistar türü erkek sıçanlar kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan Wistar türü sıçanlar Çukurova Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalında sıçan için ayrılmış olan hayvan odasında üretilmiş ve yetiştirilmiştir.

Hayvan odası 12 saat aydınlık karanlık döngüsünde tutulmuş (Işık saat 06⁰⁰,da açılmaktadır) ve oda sıcaklığı 22±2°C'ye ayarlanmıştır. Odanın sıcaklık, nem, havalandırma ve ışık döngüsünü denetleyen aygıtlar elektrik kesintilerine karşı otomatik jeneratöre bağlanmıştır. Sıçanların istedikleri kadar yem ve su tüketimine izin verilmiştir. Sıçan yemi, Tavaş Yem Fabrikasından temin edilmiştir. İçme suyu olarak çeşme suyu kullanılmıştır.

3.2.1. Deney Hayvanı Üretimi

Deney hayvanı üretimi için paslanmaz çelik metal kafesler kullanılmıştır (48x34x17 cm). Üreme kafesleri 3 dişi ve 1 erkek olacak şekilde oluşturulmuştur. Erkek ve dişi sıçanlar 3 hafta boyunca aynı kafesi paylaşmışlardır. Doğan yavrular doğumdan sonra 21. günde annelerinden ayrılmıştır.

3.3. Yetiştirme Çevre Koşullarının Değiştirilmesi

Çalışmada hayvanlar anneden ayrıldıkları 21. günden itibaren yetişkin (3 aylık) döneme kadar farklı yetiştirme çevrelerine konulmuştur. Yetiştirme çevresinde fizik ve sosyal koşullar değiştirilmiştir.

3.3.1. Yetişme evresinin Fizik (nesnel) zelliklerinin Değişikliğe Uğratılması

Sıçanlar nesnel olarak fakir ve zengin evre koşullarında yetiştirilmiştir.

3.3.1.1. Fakir Fizik Yetişme evresi

Fakir fizik yetişme çevresi 57x33x19 cm ölçülerindeki plastik kafeslerde oluşturulmuştur. Kafeslerin dışı siyah kağıtla kaplanarak dışarıdan uyararı almaları engellenmiştir. Bu evre koşullarında sıçanların kafeslerine oyuncak konulmamıştır. Yeni uyararı azaltmak amacıyla haftada bir, kısmi kafes temizliği yapılmıştır (şekil 8).



şekil 8: Fakir fizik yetişme evresi

3.3.1.2. Zengin Fizik Yetişme evresi

Zengin fizik yetişme çevresi 57x33x19 cm ölçülerindeki şeffaf plastik kafeslerde oluşturulmuştur. şeffaf kafesler kullanılarak deneklerin kafes dışı uyararıları alabilmeleri sağlanmıştır. Oyun ortamı oluşturmak amacıyla bu kafeslere dönen çark, tünel, merdiven yerleştirilmiş ve kafes tellerine toplar asılmıřtır¹³⁷. Haftada bir kez kafesteki kirli talaş temiz talaşla değiştirilmiştir (şekil 9).



Şekil 9: Zengin fizik yetiştirme çevresi

3.3.1.3. Yetiştirme Çevresinde Sosyal Koşullarının Değişikliğe Uğratılması

Sıçanlar sosyal ve sosyal izolasyon gruplarına ayrılmıştır (Şekil10).

a. Sosyal çevre oluşturmak için yavrular beşerli gruplar halinde kafeslerde (57x33x19 cm) barındırılarak arkadaş ortamı sağlanmıştır.

b. Sosyal izolasyon çevresinde her kafeste (37x26x16 cm) tek sıçan barındırılarak denekler arkadaş ortamından yoksun bırakılmıştır.



(a)



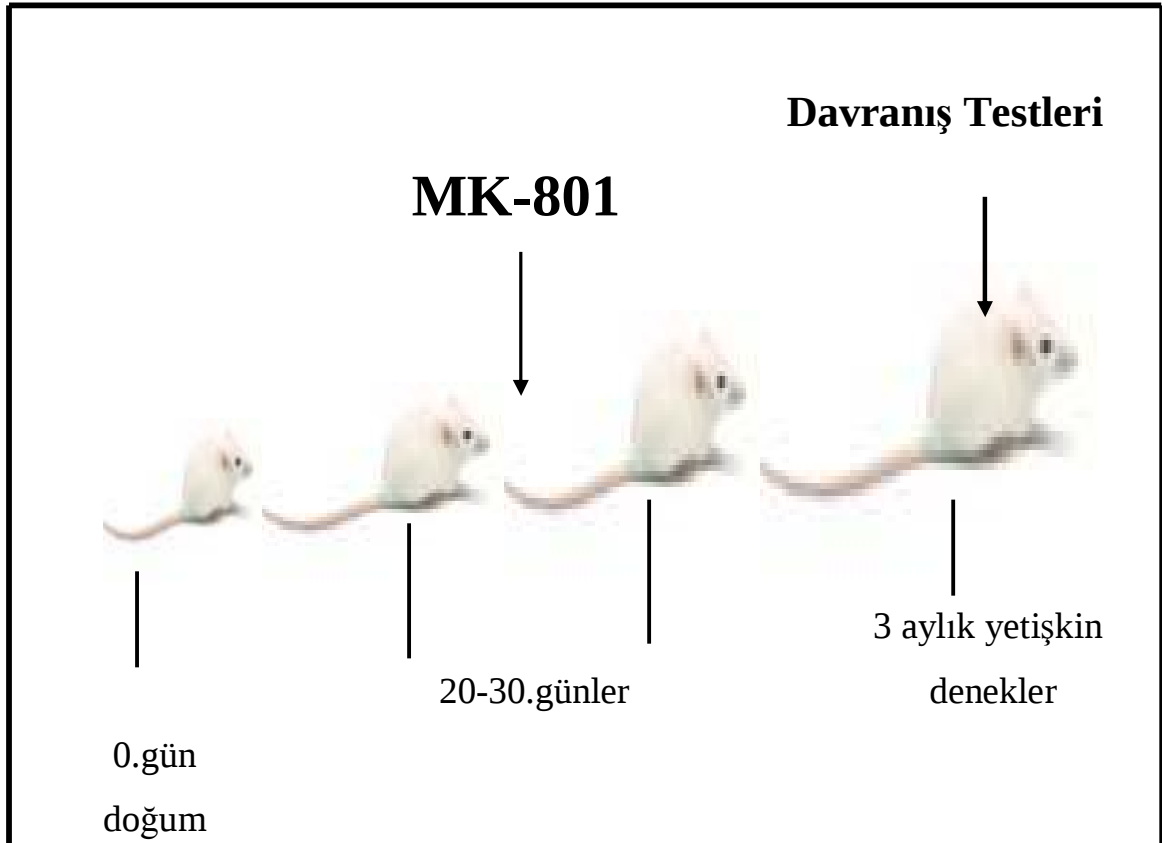
(b)

Şekil 10: Sosyal izolasyon kafeslerin görünümü (a) sosyal izolasyon fizik fakir çevrenin görünümü, (b) sosyal izolasyon fizik zengin çevrenin görünümü.

3.4. Kronik NMDA Reseptör Blokajının Uygulanması

Kronik NMDA reseptör blokajı amacıyla (+) – MK-801 maleate, [(5R,10S)-(+) -5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo [a,b] cyclohepten-5,10-imine] (dizocilpine, SIGMA-RBI) kullanılmıştır. NMDA reseptör blokajı için kullanılan MK-801, 0,25 mg/kg olacak şekilde serum fizyolojikte sulandırılarak stok solusyon hazırlanmıştır¹³⁸. Elde edilen stok solusyon ependorflara ayrılarak -30°C 'de saklanmıştır. Enjeksiyona başlamadan önce stok solusyon serum fizyolojik ile sulandırılarak elde edilen enjeksiyon dozu 10 gün boyunca +4°C 'de muhafaza edilmiştir

Doğum günü 0.gün olarak kaydedilmiştir. Sıçanlara doğumdan sonra 20. günden itibaren 10 gün süre ile günde 2 kez olmak üzere enseden derialtı (subkütan) MK-801 enjeksiyonu yapılmıştır (dizocilpine 0.25 mg/kg dozda ve 0,1 ml/20gr vücut ağırlığı hacminde). Kontrol gruplarına ise aynı hacimde serum fizyolojik derialtı olarak doğumdan sonra 20-30. günler arasında 10 gün süre ile uygulanmıştır. Sıçan yavruları doğumdan sonra 21. gününü doldurunca annelerinden ayrılmışlardır (Şekil 11).



Şekil 11: Sıçanın gelişim evrelerinde kronik NMDA reseptör blokajının ve davranış testlerinin uygulama zamanları

Doğumdan sonra 20-30. günler arasında 10 gün süre serum fizyolojik, MK-801 sıçan yavrularının ense bölgesine uygulanmıştır (Şekil 12). Enjeksiyonlar günde 2 kez sabah 08⁰⁰ akşam 16⁰⁰'da yapılmıştır¹⁴. Deneklerin yetişkin döneme kadar haftalık olarak vücut ağırlıkları yetişkin döneme kadar takip edilerek somatik gelişim değerlendirilmiştir.



Şekil 12: Sıçan yavrularına MK-801 uygulanması.

Deney grupları:

1. Sosyal çevre

- 1a. Fakir Fizik Çevre – SF
- 1b. Zengin Fizik Çevre - SF
- 1c. Fakir Fizik Çevre -MK-801
- 1d. Zengin Fizik Çevre-MK-801

2. Sosyal İzolasyon

- 2a. Fakir Fizik Çevre- SF
- 2b. Zengin Fizik Çevre- SF
- 2c. Fakir Fizik Çevre- MK-801
- 2d. Zengin Fizik Çevre-MK-801

3.5. Davranış Bataryası

Anneden ayrıldıktan sonra (doğumdan sonra 21. gün) farklı yetiştirme çevre koşullarında yetiştirilen sıçanlara yetişkin döneme geldiklerinde (3. ay) duygusal yanıtlarının değerlendirildiği davranış testleri uygulanmıştır. Davranış bataryasında önce *açık alan testi*, daha sonra *aydınlık karanlık tercih testi* ve en son *yükseltilmiş artı düzenek testi* yapılmıştır. Davranış testleri arasında 48 saat ara verilmiştir (Şekil 13).



Şekil 13: Davranış bataryası

Davranış testlerine başlamadan önce denekler bir hafta boyunca elle tutulmaya ve laboratuvara taşınmaya alıştırmıştır. Davranış testlerinin yapılmasından önce sıçanlara 3 dakika oda adaptasyonu uygulanmıştır. Davranış testleri saat 08⁰⁰ ile 12⁰⁰ arasında yapılmıştır. Deneyler aydınlık oda ortamında gerçekleştirilmiştir. Deneklerin test sırasında sergiledikleri davranışlar video kamera kullanılarak kayıtlanıp daha sonra skorlanmıştır. Her denekten sonra davranış düzenekleri önce % 10'luk etil alkol, sonra su ile temizlenmiş ve kurulanmıştır.

3.5.1. Sıçanın Davranış Yapısı

Çalışmamızda sıçan davranış yapısı olarak ayağa kalkma, temizlenme ve donma davranışları açık alan, aydınlık karanlık tercih ve yükseltilmiş artı düzenek testlerinden oluşan duygusal yanıtların değerlendirildiği davranış bataryasında kayıtlanmıştır (Şekil 14).

Ayağa Kalkma Davranışı: Deneğin alt ekstremiteleri üzerine kalkması olarak tanımlanmaktadır. Davranış testlerinde ayağa kalkma davranışının sıklığı kaydedilmiştir¹³⁹.

Temizlenme Davranışı: Deneğin düzeneğin merkezinde ve periferinde en az 10 sn süresince ekstremitelerini ve vücudunu yalayarak yaptığı davranış olarak tanımlanmaktadır ve bu davranışın test boyunca süresi (sn) kayıtlanmıştır¹³⁸.

Donma Davranışı: Donma davranışı doğal saldırgandan sakınmak için kemirgenlerin sergiledikleri savunma davranışıdır¹³⁹. Bu davranış laboratuvarında araştırmacının direk olarak deney sırasında veya bir video kaydından görsel olarak skorlanabilmektedir. Deneğin en az 10 sn solunum dışında hiçbir hareket yapmaması donma davranışı olarak kabul edilmiştir ve donma davranışının süresi kayıtlanmıştır^{14,139,140,141,142}.



(a)



(b)



(c)

Şekil 14: Sıçan davranış yapısı: a) ayağa kalkma davranışı, b) donma davranışı, c) temizlenme davranışı.

3.6. Açık Alan Düzeneği

Düzenek 103x103x51cm boyutlarında, kare şeklinde siyah tahtadan yapılmıştır. Düzeneğin tabanı çizgiyle 25 eşit kareye bölünmüştür. Düzeneğin duvara komşu kareleri perifer, diğer kareler ise merkez olarak tanımlanmaktadır. Bu düzenekte duvara komşu alanlar sıçan için korumalı, güvenli alanlardır. Merkezdeki açık alan ise anksiyojenik uyandırır. Merkez alanda geçirilen süre ve merkeze giriş-çıkış, merkezden geçme sıklığı, merkeze girme latensi anksiyete durumunun göstergesidir¹⁴³.

3.6.1. Açık Alan Testi

Bu test ile sıçanlarda açık alan korkusu, yeni uzaysal uyaranla tetiklenen anksiyete ve lokomotor aktivite değerlendirilmiştir.

Davranış test için laboratuvara getirilen denekler 3 dakika boyunca bekletilerek laboratuvar ortamına alışması sağlanmıştır. Sıçan düzeneğin perifer karelerinden birine konularak 15 dakika süre ile davranışları kayıtlanmıştır. Düzenekteki ışık şiddeti 10 lx olarak ayarlanmıştır.

a) Açık Alan Testinde Zaman Ölçütleri

Merkeze ilk girme latensi: Deneğin düzeneğin periferinden merkezine ilk kez geçmesine kadar geçen süre (sn) kayıt edilmiştir.

Düzeneğin merkezinde geçirilen süre: Deneğin açık alan testi süresince, düzeneğin merkezinde geçirdiği süre (sn) kayıt edilmiştir.

Düzeneğin periferinde geçirilen süre: Deneğin açık alan testi süresince, düzeneğin periferinde geçirdiği süre (sn) kayıt edilmiştir.

b) Locomotor Aktivite Ölçütleri

Geçilen kare sayısı: Deneğin düzeneğin merkezinde ve periferinde geçtiği kare sayısı kayıt edilmiştir.

Merkezden geçme sıklığı: Açık alan testi süresince deneğin düzeneğin merkezinden geçiş sıklığı kayıt edilmiştir.

c) Açık Alan Testinde Davranış Ölçütleri

Ayağa Kalkma Davranışı: Bu davranış ölçütü, açık alan düzeneğinde deneğin üst ekstremiteleri ile düzeneğin duvarına dayanarak (duvara dayalı ayağa kalkma) ve üst ekstremiteleri serbest (serbest ayağa kalkma) olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Şekil 15). Merkezde serbest ayağa kalkma uzaktaki uzaysal uyaranları değerlendirme göstergesi olarak, duvara dayalı ayağa kalkma davranışı ise düzeneği araştırma ve düzenekten dışarı çıkma isteği olarak değerlendirilmiştir^{143,144}.

Dışkılama sıklığı: Deneğin test süresince yaptığı dışkı sayısı kaydedilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 15: Açık alan düzeneğinde ayağa kalkma davranışı a) duvara dayalı ayağa kalkma davranışı, b) serbest ayağa kalkma davranışı

3.7. Aydınlık- Karanlık Tercih Düzeneği

Aydınlık-karanlık tercih düzeneği birbirine yuvarlak bir delik aracılığı (7 cm çaplı) ile bağlı aydınlık ve karanlık (27x27x27 cm) bölümlerden oluşmuştur. Aydınlık bölüm beyaz opak pleksiglastan, karanlık bölüm siyah pleksiglastan yapılmıştır. Karanlık bölümün üzeri yine siyah pleksiglastan yapılan bir kapak ile örtülüdür. Düzeneğin aydınlık bölümü 60 cm yükseklikte 120 W beyaz ışık ile aydınlatılmıştır.

Işık aydınlık bölümünün merkezinde 120 lx olacak ayarlanmıştır. Her iki bölümün zemini ince talaş tabaka ile örtülmüştür (Şekil 16).



Şekil 16: Aydınlik-karanlık tercih düzeneğinin görünümü

3.7.1. Aydınlik- Karanlık Tercih Testi

Bu test ile sıçanlarda parlak ışık korkusu, kalıtsal olarak var olan karanlık tercihi ve aydınlıktan sakınmaya neden olan kalıtsal korku durumu değerlendirilmiştir¹³⁷. Sıçan düzeneğinin aydınlık bölümüne konularak 5 dakika boyunca davranışları video ile kayıtlanmıştır. Her denekten sonra düzeneğin zeminindeki talaş değiştirilmiştir.

a) Aydınlik- Karanlık Tercih Testinde Zaman Değerleri

Aydınlıktan karanlığa geçiş latensi (Aydınlık latensi): Deneğin aydınlık bölümden karanlık bölüme ilk kez geçmesine kadar geçen süre (sn) kayıt edilmiştir.

Karanlıktan aydınlığa geçiş latensi (Karanlık latensi): Deneğin karanlık bölümden aydınlık bölüme ilk kez geçmesine kadar geçen süre (sn) kayıt edilmiştir.

Aydınlıkta geçirilen süre (Aydınlık süre): Deneğin tüm test süresince aydınlık bölümde geçirdiği süre (sn) kayıt edilmiştir.

Karanlıkta geçirilen süre (Karanlık süre): Deneğin tüm test süresince karanlık bölümde geçirdiği süre (sn) kayıt edilmiştir.

b) Aydınlık- Karanlık Tercih Testinde Davranış Ölçütleri

Aydınlıktan karanlığa baş uzatma davranışı: Deneğin düzeneğin aydınlık bölümünden karanlık bölümüne doğru baş uzatma sıklığı kaydedilmiştir.

Karanlıktan aydınlığa baş uzatma davranışı: Deneğin düzeneğin karanlık bölümünden aydınlık bölümüne doğru baş uzatma sıklığı kaydedilmiştir.

Aydınlığa giriş sıklığı: Deneğin düzeneğin aydınlık bölümüne sıklığı kayıt edilmiştir.

Karanlığa giriş sıklığı: Deneğin düzeneğin karanlık bölümüne giriş sıklığı kayıt edilmiştir.

Toplam giriş-çıkış sıklığı: Deneğin düzeneğin aydınlık bölümünden karanlık bölümüne, karanlık bölümünden ise aydınlık bölümüne giriş çıkış sıklığı kayıt edilmiştir.

Sıçan davranış yapısı: Deneklerin düzeneğin aydınlık bölümünde sergiledikleri ayağa kalkma davranış sıklığı, temizlenme ve donma davranış süreleri 5 dakika test süresince kaydedilmiştir.

3.8. Yükseltilmiş Artı Düzenek

Yükseltilmiş artı düzenek (elevated plus maze) açık kol, kapalı kol ve merkez olmak üzere üç ana bileşeni içermektedir. Siyah pleksiglastan yapılan düzeneğin kapalı ve açık kolları 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde olup, yerden 50 cm yüksekliktedir. Kapalı kolların etrafı 40 cm yüksekliğinde duvarla çevrelenmiştir (Şekil 17). Açık kollar 40 W beyaz ışık lamba ile aydınlatılarak açık kollarda 250-lx aydınlatma sağlanmıştır. Açık kollardaki ışıklandırma koşulları ile hafif anksiyojenik etki oluşturulmuştur¹⁴⁵. Bu düzeneğe açık kol güvenli olmayan, anksiyojenik ortamdır. Düzeneğin kapalı kolu ise güvenli ortamdır. Açık kol aktivitesi anksiyete durumunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Deneğin duygusal durumu açık kol aktivitesi ve yeni ortama alışma ile değerlendirilmektedir¹⁴³.



Şekil 17: Yükseltilmiş artı düzeneğin görünümü

3.8.1. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi

Bu davranış testi ile sıçanlarda yükseklik korkusu ve yeni uzaysal uyarılarla tetiklenen anksiyete değerlendirilmektedir^{143,144}. Yükseltilmiş Artı Düzenek testinde sıçan yüzü açık kola bakacak şekilde düzeneğin merkezine yerleştirilmiş ve 5 dakika süresince davranışları kayıt edilmiştir.

a) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Zaman Değerleri

Açık kola girme latensi: Deneğin açık kola ilk girişine kadar geçen süre olarak kabul edilmiş ve saniye olarak ifade edilmiştir.

Kapalı kola girme latensi: Deneğin kapalı kola ilk girişine kadar geçen süre olarak kabul edilmiş ve saniye olarak ifade edilmiştir.

Açık kolda geçirilen zaman: Deneğin açık kolda geçirdiği süre saniye olarak kayıtlanmıştır.

Kapalı kolda geçirilen zaman: Deneğin düzeneğin kapalı kolunda geçirdiği süre saniye olarak kayıtlanmıştır.

Merkezde geçirilen zaman: Deneğin düzeneğin merkez alanında geçirdiği süre saniye olarak kayıtlanmıştır.

Açık kolda, kapalı kolda ve merkezde geçirilen süre total test süresinin yüzdesi olarak hesaplanmıştır

b) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Davranış Ölçütleri

Açık kola giriş sıklığı: Deneğin açık kola dört ekstremita ile giriş sıklığı kayıt edilmiştir.

Kapalı kola giriş sıklığı: Deneğin kapalı kola dört ekstremita ile giriş sıklığı kayıt edilmiştir.

Toplam giriş-çıkış sıklığı: Düzenekğin açık ve kapalı kollara giriş-çıkış sıklıklarının toplamı olarak değerlendirilmiştir.

Açık kola baş uzatma sıklığı: Deneğin başını kapalı koldan açık kola doğru uzatma sıklığı kayıt edilmiştir.

Kapalı kola baş uzatma sıklığı: Deneğin başını açık koldan kapalı kola doğru uzatma sıklığı olarak kayıt edilmiştir.

Açık koldan aşağıya baş uzatma sıklığı: Deneğin açık koldan aşağıya doğru baş uzatma sıklığı olarak kayıt edilmiştir.

Açık kola vücut uzatma sıklığı: Deneğin kapalı koldan açık kola doğru vücudunu uzatma sıklığı olarak kayıt edilmiştir.

Kapalı kola vücut uzatma sıklığı: Deneğin açık koldan kapalı kola doğru vücudunu uzatma sıklığı olarak kayıt edilmiştir.

Açık ve kapalı kollarda sıçanın sergilediği davranışlar: Düzenekğin açık ve kapalı kollarında sergilenen ayağa kalkma davranış sıklığı, temizlenme ve donma davranış süreleri 5 dakika test süresince kayıtlanmıştır.

Dışkı sayısı: Deneğin test süresince yaptığı dışkıların sayısı kaydedilmiştir.

3.9. İstatistik

Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. Sürekli (parametrik) veriler SPSS’de Multivariate test kullanılarak değerlendirilmiştir. Sosyal ve sosyal izolasyon gruplarında fizik çevre (Fakir ve Zengin) ve ilaç (Serum fizyolojik ve MK-801), sabit faktör olarak alınmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için bağımsız örneklerde t-testi kullanılmıştır. Kesikli değişkenler (nonparametrik) Kruskal Wallis testi ile değerlendirildikten sonra gruplar arasındaki karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

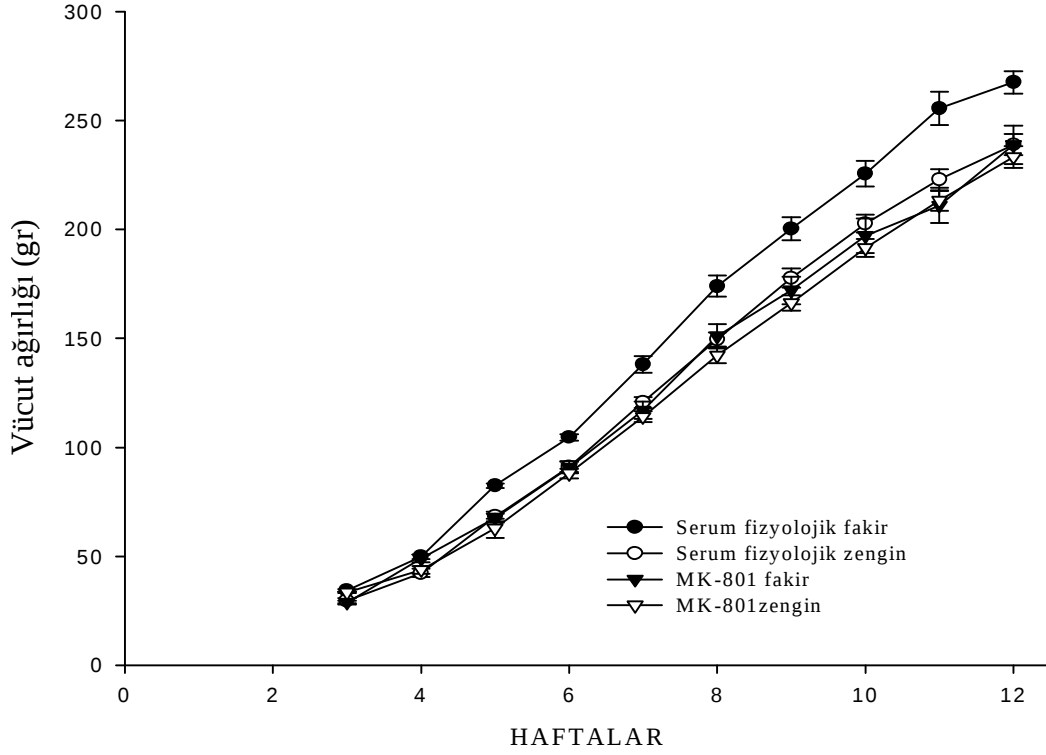
4.1. Somatik Büyüme

a) Sosyal Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Zengin Fizik Çevre Koşullarının ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi

Sıçanların vücut ağırlıkları, doğumdan sonra 21.günden itibaren yetişkin döneme kadar 12 hafta boyunca takip edilmiştir.

Sosyal gruplarda tekrarlayan ölçütlü ANOVA vücut ağırlığı üzerine anlamlı fizik çevre etkisi [$F(1,36)=2,6$ $p<0,05$], anlamlı ilaç etkisi [$F(1,36)=8,2$ $p<0,01$] ve anlamlı fizik çevre x ilaç [$F(1,36)=5,6$ $p<0,01$] etkileşimi bulmuştur. Gruplar arasında 21. günde vücut ağırlıkları arasında fark saptanmamıştır. Vücut ağırlığında sosyal koşullarda yetişen ve serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, 5.haftadan itibaren anlamlı azalma saptanmıştır (tüm haftalarda, $p<0,01$) (Şekil 18).

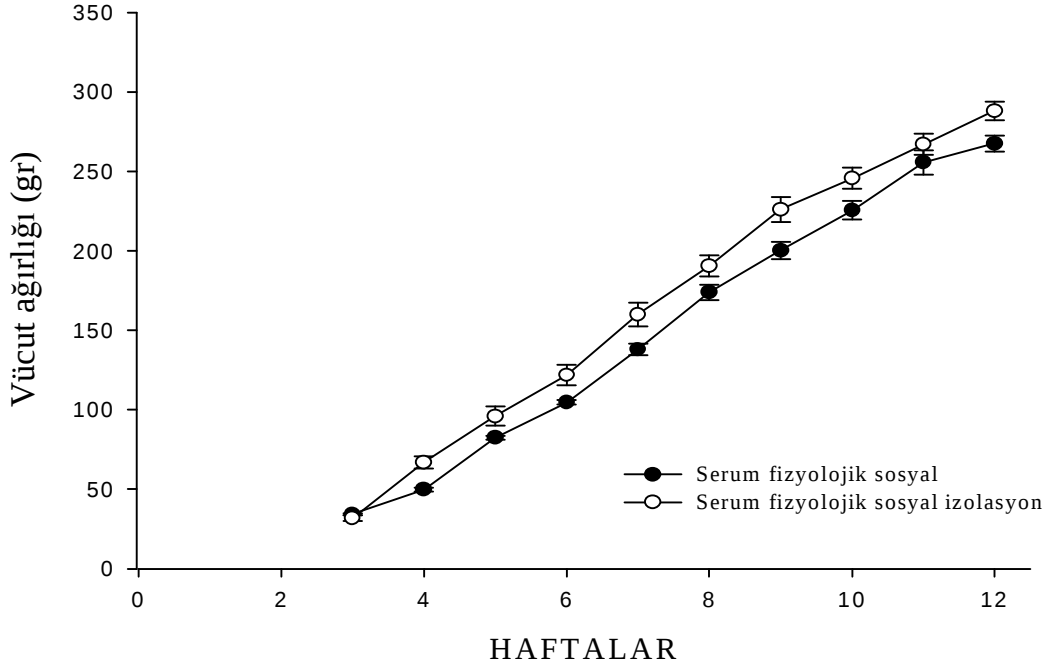
Fakir fizik çevrede yetişen sıçanlarda, MK-801 5,6,7,8,9 ve 11. haftalarda vücut ağırlığında, serum fizyolojik kontrole göre anlamlı azalmaya neden olmuştur (tüm haftalarda, $p<0,01$). MK-801 uygulanması fakir fizik çevrede yetişen sıçanlarda, serum fizyolojik grubuna göre 10. ve 12. haftalarda vücut ağırlığında azalmaya neden olmuştur ($p<0,05$). MK-801 uygulanan zengin fizik çevre sıçanların, vücut ağırlığı 3.haftada fakir fizik çevre koşullarına göre azalmıştır ($p<0,01$). Diğer haftalarda, MK-801 enjeksiyonu uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark bulunmamıştır.



Şekil 18: Sosyal koşullarda yetişen sıçanlarda, fizik yetiştirme çevre koşullarının ve MK-801'in vücut ağırlığı üzerine etkisi. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. Gruplarda n=10.

b) Sosyal İzolasyonun Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

Sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik uygulanan grupta $34 \pm 0,6$ gr, sosyal izolasyon koşullarında yetişen grupta $32 \pm 1,6$ gr olarak saptanmıştır. Her iki grupta zamana bağlı kilo artışı saptanmıştır. Gruplar arasında 21. günde vücut ağırlıkları arasında fark saptanmamıştır. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların, sosyal gruba göre 4,5,6,7,9,10 ve 12. haftaların vücut ağırlığında anlamlı artış saptanmıştır (4.haftanın $p < 0,01$, diğer haftalarda, $p < 0,05$) (Şekil 19).



Şekil 19: Sosyal ve sosyal izolasyon koşullarında yetişen, doğumdan sonra 20-30.günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda, vücut ağırlığının haftalık değişimi. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. Gruplarda sosyal n=10, sosyal izolasyon n=15.

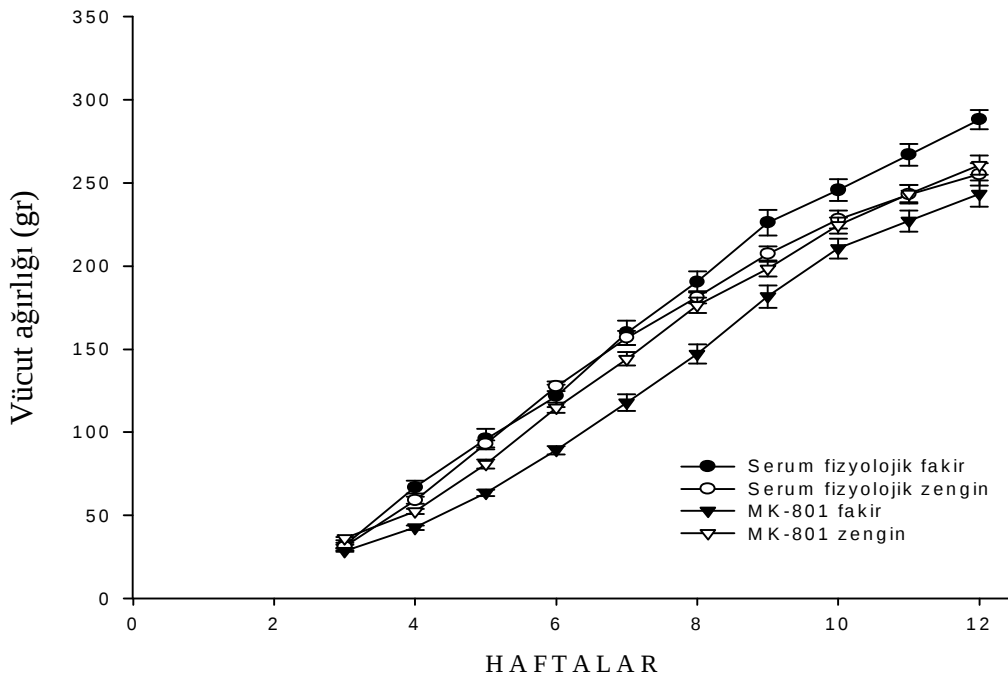
c) Sosyal İzolasyon Koşullarında Yetişen Sıçanlarının Vücut Ağırlığı Üzerine Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi

Sosyal izolasyon gruplarında tekrarlayan ölçütlü ANOVA vücut ağırlığı üzerine anlamlı çevre [$F(1,36)=18,2$ $p<0,01$], ilaç etkisi [$F(1,36)=15,7$ $p<0,01$] ve anlamlı çevre x ilaç etkileşimi [$F(1,36)=4,4$ $p<0,01$] bulmuştur.

Gruplar arasında 21. günde vücut ağırlıkları arasında fark saptanmamıştır. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen ve serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda, zengin fizik çevre koşullarında yetiştirme fakir fizik çevre koşullarına göre 11 ve 12. haftalarda vücut ağırlığında azalmaya neden olmuştur ($p<0,05$) (Şekil 20).

Fakir fizik çevrede yetişen, doğumdan sonra 20-30 günler arasında MK-801 uygulanan sıçanlarda serum fizyolojik grubuna göre 4,5,6,7,8,9,10,11 ve 12. haftalarda vücut ağırlığında, azalma saptanmıştır (tüm haftalarda, $p<0,01$).

MK-801 enjeksiyonu uygulanan sıçanların zengin fizik çevre grubunun vücut ağırlığı fakir fizik çevre grubuna göre 4,5,6 ve 7. haftalarında azalmıştır; gruplar arasındaki fark anlamlıdır (tüm haftalarda, $p<0,01$).



Şekil 20: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda fizik yetiştirme çevre koşullarının ve MK-801 uygulanmasının vücut ağırlığı üzerine etkisi. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. Gruplarda $n=15$.

4.2. Sosyal Grup

4.2.1. Açık Alan Testinde Sosyal Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi

a) Açık Alan Testi Zaman Ölçütleri

Açık alan testinde merkeze ilk girme latensi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 71 ± 6 sn; zengin fizik çevre grubunda $38 \pm 4,6$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $37 \pm 8,4$ sn ve zengin fizik çevre grubunda 29 ± 6 sn olarak bulunmuştur. ANOVA açık alan testinde merkez latensi üzerine fizik çevre [F (1, 36)=9,8 $p < 0,01$] ve ilaç etkisini [F (1, 36)=10,8 $p < 0,01$] anlamlı bulmuştur. Bu ölçütte çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır [F (1, 36)=3,5 $p > 0,05$]. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre merkeze ilk girme latensinde anlamlı azalma saptanmıştır (df=18, $t=4,2$, $p < 0,001$). Açık alan düzeneğinde MK-801 uygulanması serum fizyolojik grubuna göre merkeze ilk girme latensinde anlamlı kısaltmaya neden olmuştur (df=18, $t=3,2$, $p < 0,01$). Zengin fizik çevre koşullarında, MK-801 ve serum fizyolojik grupları arasında merkez latensi açısından fark saptanmamıştır.

Açık alan düzeneğin merkezinde geçirilen zaman, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 24 ± 5 sn, zengin fizik çevre grubunda 72 ± 18 sn, MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 69 ± 14 sn, zengin fizik çevre grubunda 87 ± 20 sn olarak bulunmuştur. ANOVA düzeneğin merkezinde geçirilen zaman üzerine fizik çevre [F (1, 36)=4,6 $p < 0,05$] ve ilaç etkisini [F (1, 36)=3,9 $p < 0,05$] anlamlı bulmuştur. Bu ölçütte çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır [F (1, 36)=0,97 $p > 0,05$]. Açık alan düzeneğinin periferinde geçirilen zaman, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 876 ± 5 sn, zengin fizik çevre grubunda 828 ± 18 sn, MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 831 ± 14 sn; zengin fizik çevre grubunda 813 ± 20 sn olarak bulunmuştur. ANOVA açık alan düzeneğinin periferinde geçirilen zaman üzerine fizik çevre [F (1, 36)=4,6 $p < 0,05$] ve ilaç etkisini [F (1, 36)=3,9 $p < 0,05$] anlamlı bulmuş fakat çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır [F (1, 36)=0,97 $p > 0,05$]. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre, düzeneğin merkezinde geçirilen zamanda anlamlı artış saptanmıştır (df=18, $t=2,5$, $p < 0,05$),

periferde geçirilen zaman ise anlamlı azalmıştır ($df=18$, $t=2,5$, $p<0,05$). Açık alan düzeneğinin merkezinde geçirilen zaman, MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda serum fizyolojik grubuna göre anlamlı uzamıştır ($df=18$, $t=3,1$, $p<0,05$), periferde geçirilen zaman ise anlamlı azalmıştır ($df=18$, $t=3,1$, $p<0,05$). Zengin fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlara MK-801 uygulanması, merkez ve periferinde geçirilen süreleri etkilememiştir (Çizelge 2) (Şekil 21).

b) Açık Alan Testinde Lokomotor Aktivite

Açık alan testinde düzeneğin merkezinde geçilen kare sayısı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $12\pm2,3$; zengin fizik çevre grubunda $28\pm3,2$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $16\pm2,5$; zengin fizik çevre grubunda $16\pm3,2$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=9,7$, $p<0,05$]. Düzeneğin merkezinde geçilen kare sayısında serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ($U=12$, $p<0,01$). Bu ölçütü fakir fizik çevre koşullarında MK-801 enjeksiyonu etkilememiştir ($U=261$, $p>0,05$). Sosyal koşullarda yetişen MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında düzeneğin merkezinde geçilen kare sayısında fark bulunmamıştır ($U=276$, $p>0,05$).

Açık alan testinde düzeneğin periferinde geçilen kare sayısı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $71,5\pm5$; zengin fizik çevre grubunda $84\pm6,6$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 74 ± 7 ; zengin fizik çevre grubunda $77\pm11,3$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlı değildir [$H(3,N=40)=1,8$, $p>0,05$].

Açık alan testinde geçilen toplam kare sayısı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $84\pm5,3$; zengin fizik çevre grubunda $112\pm7,4$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 90 ± 9 ; zengin fizik çevre grubunda 101 ± 10 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=7,6$, $p<0,05$]. Sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda, zengin fizik çevre bu ölçütte fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=16$, $p<0,05$). MK-801 fakir ve zengin fizik çevre koşullarında toplam kare sayısını etkilememiştir ($U=311$, $U=275$, $p>0,05$).

Açık alanın merkezinden geçme sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $6,5\pm1$; zengin fizik çevre grubunda $11\pm1,3$; MK-801 uygulanan fakir

fizik çevre grubunda $7\pm0,5$; zengin fizik çevre grubunda $8\pm1,1$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=7,6$, $p<0,05$]. Sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, düzeneğin merkezinden geçme sıklığı, fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artmıştır ($U=18,5$, $p<0,05$). Bu ölçüt üzerine MK-801 etkisi saptanmamıştır ($U=230$, $p>0,05$). MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında anlamlı fark yoktur ($U=282$, $p>0,05$) (Çizelge 3) (Şekil 22).

Sosyal gruplarda, zengin fizik çevre koşullarında yetiştirme, açık alan testi merkez latensinde, merkezde geçirilen sürede artışa, periferde geçirilen sürede ise anlamlı azalmaya, düzeneğe geçilen toplam kare sayısında ve merkezden geçme sıklığında artışa neden olmuştur. Bu bulgular zengin fizik çevre koşullarında yetiştirme açık alanın tetiklediği anksiyete/korkuyu azalttığını göstermektedir. MK-801 fakir fizik çevre koşullarında merkez latensinde azalma, merkez zamanında artışa neden olmuştur. Sosyal koşullarda fakir fizik çevre şartlarında, çocukluk döneminde NMDA reseptör blokajı, yetişkin dönemde anksiyeteyi azaltmıştır.

c) Açık Alan Testinde Sıçan Davranış Yapısı

Açık alanda sıçan davranış yapısı incelendiğinde, düzeneğin merkezinde ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2\pm0,5$; zengin fizik çevre grubunda $4\pm1,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4\pm1,1$; zengin fizik çevre grubunda $3\pm1,3$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında fark anlamlı değildir [$H(3,N=40)=1,7$, $p>0,05$].

Düzeneğin periferinde duvara dayanarak ayağa kalkma sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $24\pm1,5$; zengin fizik çevre grubunda $24\pm1,8$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $24\pm1,5$; zengin fizik çevre grubunda 24 ± 3 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında fark saptanmamıştır [$H(3,N=40)=0$, $p>0,05$].

Düzeneğin periferinde serbest ayağa kalkma davranış sıklığı, sosyal koşullarda serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 14 ± 2 ; zengin fizik çevre grubunda $31\pm4,5$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $11\pm1,6$; zengin fizik çevre grubunda $13\pm2,4$ 'dür [$H(3,N=40)=14,5$, $p<0,01$]. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda düzeneğin periferinde serbest ayağa kalkma davranış

sıklığında, fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ($U=12$, $p<0,01$). Serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grupları arasında bu ölçütte fark bulunmamıştır ($U=237$, $p>0,05$). Zengin fizik çevre koşullarında, MK-801 bu ölçütü etkilememiştir ($U=281$, $p>0,05$).

Düzenegın merkezinde sergilenen temizlenme davranış süresi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 2 ± 2 sn; zengin fizik çevre grubunda 2 ± 2 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 0 ± 0 sn; zengin fizik çevre grubunda 1 ± 1 sn olarak saptanmıştır. Merkezde sergilenen temizlenme davranış süresi açısından gruplar arasında fark anlamlı değildir [$H(3,N=40)=1$, $p>0,05$].

Düzenegın periferinde sergilenen temizlenme davranış süresi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $81\pm13,5$ sn; zengin fizik çevre grubunda $99\pm19,3$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 131 ± 30 sn; zengin fizik çevre grubunda 39 ± 10 sn'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur [$H(3,N=40)=9,3$, $p<0,05$]. Fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında düzenegın periferinde temizlenme davranış süresinde anlamlı fark bulunmamıştır ($U=255$, $p>0,05$). Fakir fizik çevre koşullarında, MK-801 uygulanması bu ölçütü etkilememiştir ($U=310,5$; $p>0,05$). MK-801 enjeksiyonu, zengin fizik çevre koşullarında periferde temizlenme davranışını azaltmıştır ($U=20$, $p<0,05$).

Sosyal koşullarda yetişen fakir ve zengin fizik çevre gruplarında (serum fizyolojik ve MK-801) donma davranışı görülmemiştir.

Dışkılama sıklığı serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda, fakir fizik çevre koşullarında $3\pm0,6$; zengin fizik çevre koşullarında $3\pm0,3$; MK-801 uygulanan sıçanlarda, fakir fizik çevre koşullarında $2\pm0,6$; zengin fizik çevre koşullarında $4\pm0,4$ olarak bulunmuştur. Zengin fizik çevre koşullarında MK-801 enjeksiyonu dışkılama sıklığında anlamlı artışa neden olmuştur ($U=20$, $p<0,05$) (Çizelge 3)(Şekil 23).

Zengin fizik çevre koşullarında MK-801 yetişkin dönemde otonomik-stres-yanıt olan dışkılama sıklığını artırmıştır. Zengin fizik çevre koşullarında yetiştirme fakir fizik çevre koşullarına göre periferde serbest ayağa kalkma sıklığında artışa neden olmuştur. Bu bulgu zengin fizik çevre koşullarında araştırmacı davranış artışına neden olduğunu göstermektedir.

Çizelge 2: Sosyal koşullarda yetişen sıçanların 900 sn süreli açık alan testinde zaman ölçütleri

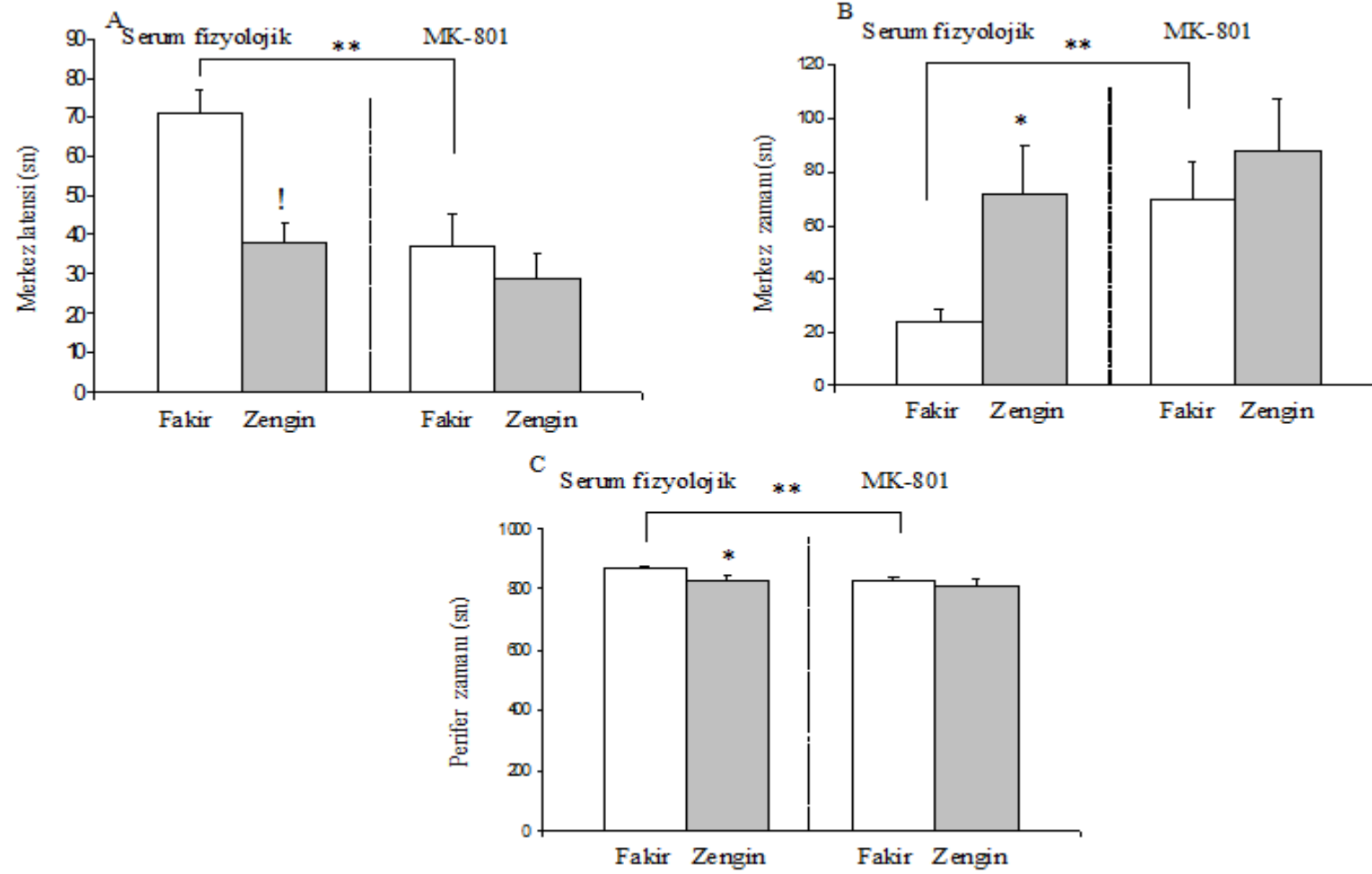
		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Merkeze ilk girme latensi(sn)		71±6	38±4,6¶	37±8,4**	29±6
Geçirilen zaman (sn)	Merkez	24±5	72±18*	69±14**	87±20
	Perifer	876±5	828±18*	831±14**	813±20

Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, **p<0,01, ¶p<0,001-serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre. Student t-testi, gruplarda n=10.

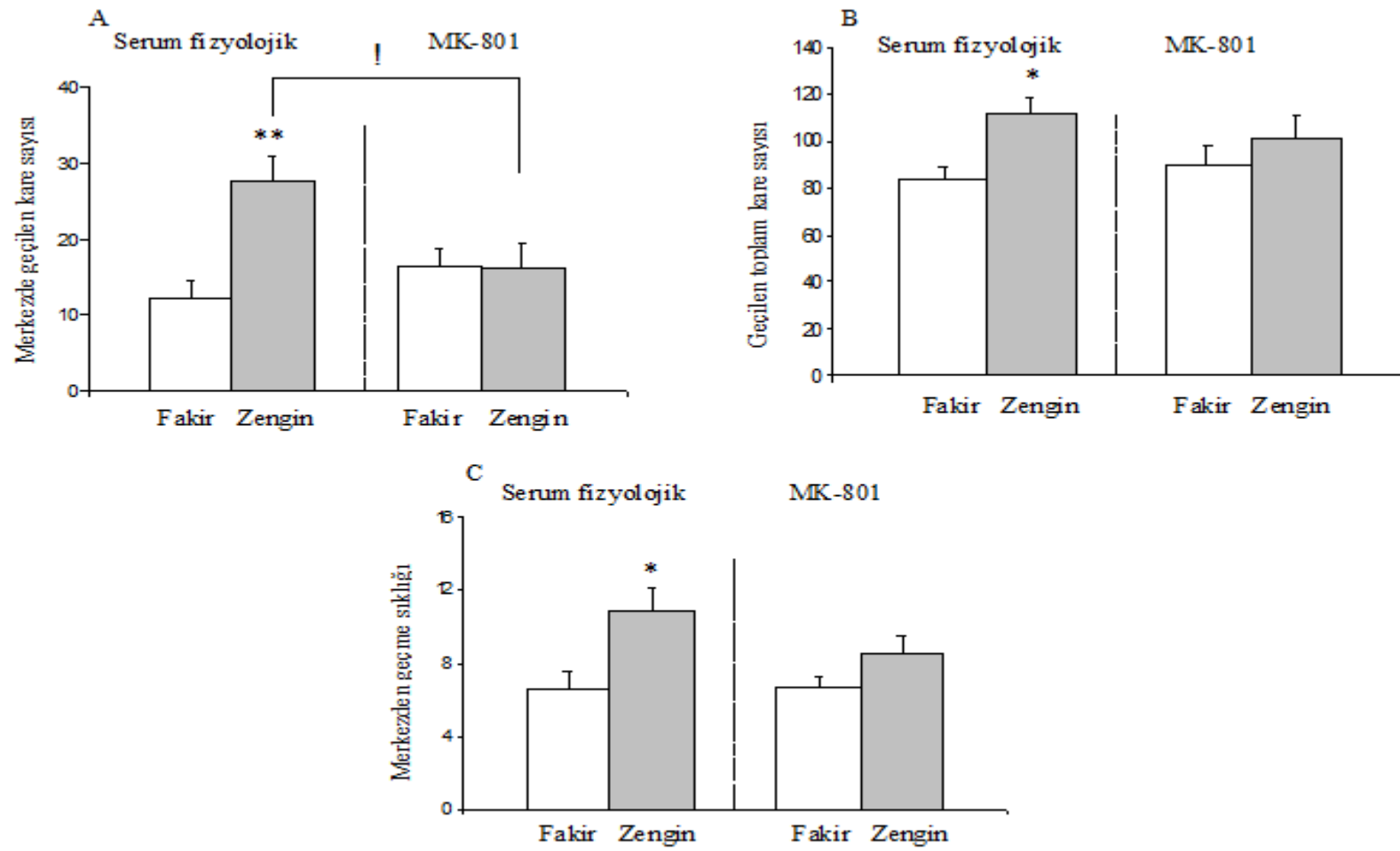
Çizelge 3: Sosyal koşullarda yetişen sıçanların 900 sn süreli açık alan testinde geçilen kare sayısı, merkezden geçme sıklığı ve sıçan davranış sıklığı.

		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Geçilen kare sayısı	Merkez	12±2,3	28±3,2**	16±2,5	16±3,2◇
	Perifer	71,5±5	84±6,6	74±7	77±11,3
	Toplam	84±5,3	112±7,4*	90±9	101±10
Merkezden geçme sıklığı		6,5±1	11±1,3*	7±0,5	8±1,1
Sıçan davranış yapısı					
Ayağa kalkma sıklığı	Merkez	2±0,5	4±1,3	4±1,1	3±1,3
	Duvara dayalı	24±1,5	24±1,8	24±1,5	24±3
	Serbest ayağa kalkma	14±2	31±4,5**	11±1,6	13±2,4◇◇
Temizlenme (sn)	Merkez	2±2	2±2	0±0	1±1
	Perifer	81±13,5	99±19,3	131±30	39±10#
Donma (sn)	Merkez	0±0	0±0	0±0	0±0
	Perifer	0±0	0±0	0±0	0±0
Dışkılama sıklığı		3±0,6	3±0,3	2±0,6	4±0,4#

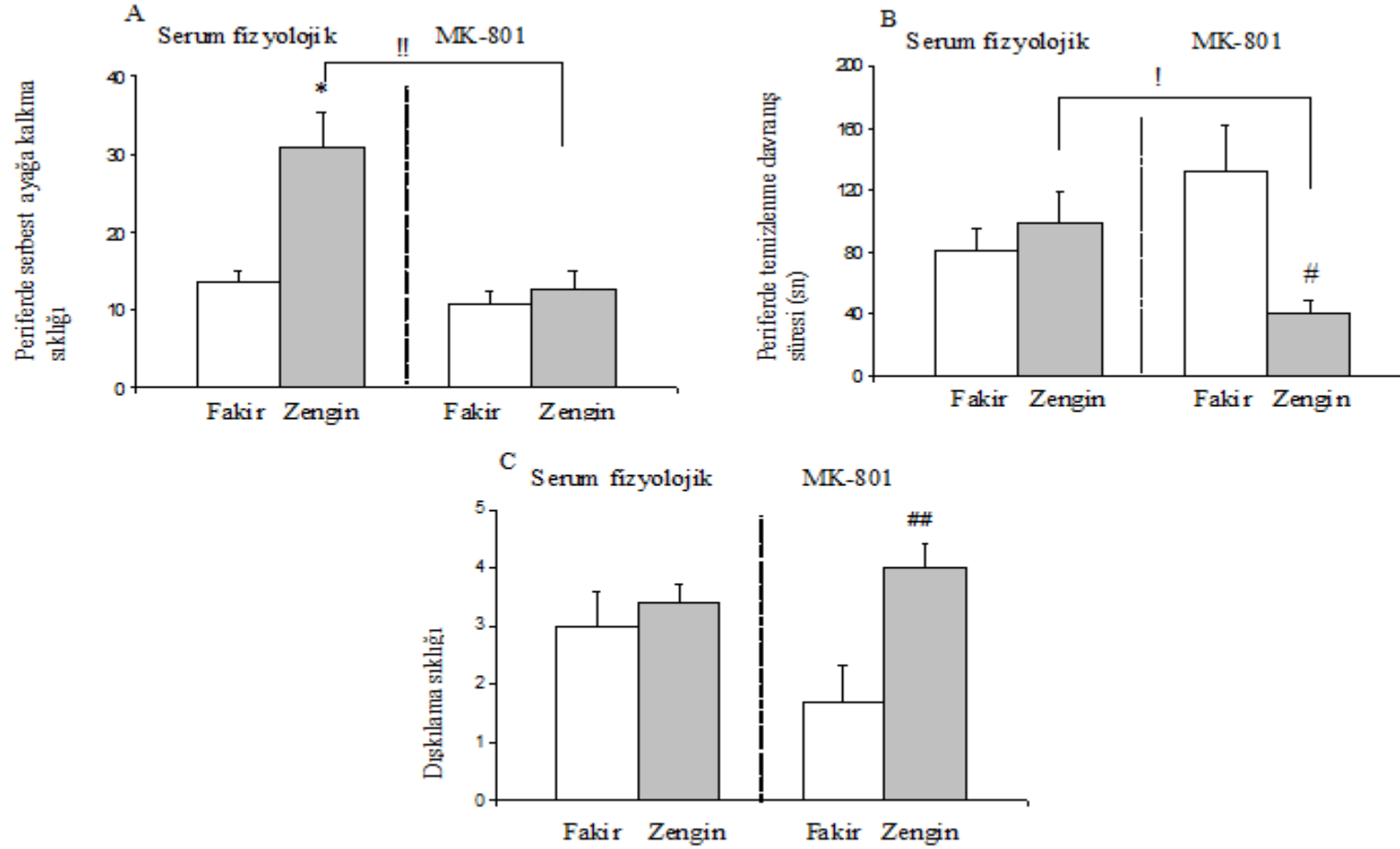
Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, **p<0,01-serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ◇p<0,05, ◇◇p<0,01- serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, #p<0,05, ##p<0,01-MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Mann Whitney U testi, gruplarda n=10.



Şekil 21: Sosyal çevre koşullarında yetişen açıklarda 900 sn süreli açık alan testinde A) merkez latensi, B) merkez zamanı, C) perifer zamanı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre. Student t-testi, gruplarda $n=10$



Şekil 22: Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 900 sn süreli açık alan testinde A) merkezde geçen kare sayısı, B) geçen toplam kare sayısı, C) merkezden geçme sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, † $p<0,05$ -serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre. Mann Whitney U testi, gruplarda $n=10$



Şekil 23: Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 900 sn süreli açık alan testinde A) periferde serbest ayağa kalkma sıklığı, B) periferde temizlenme davranış süresi, C) dışkılama sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ! $p < 0,05$ -serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, !! $p < 0,01$ -serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, # $p < 0,05$ -MK-801 fakir grubuna göre. Mann Whitney U testi, gruplarda $n=10$

4.2.2. Aydınlik-Karanlık Tercih Testinde Sosyal Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi

a) Aydınlik-Karanlık Testi Zaman Ölçütleri

Aydınlik-karanlık tercih testinde, sosyal koşullarda yetişen sıçanlarda aydınlık latensi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $58 \pm 4,2$ sn; zengin fizik çevre grubunda 26 ± 5 ; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $50 \pm 5,3$ sn; zengin fizik çevre grubunda $26 \pm 3,5$ olarak saptanmıştır. ANOVA aydınlık latensi üzerine anlamlı fizik çevre etkisi [$F(1, 36)=36,8$ $p<0,001$] göstermiştir. İlaç etkisini [$F(1, 36)=0,74$ $p>0,05$] ve çevre x ilaç etkileşimini [$F(1, 36)=0,71$ $p>0,05$] anlamlı bulmamıştır. Aydınlik latensi, serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre azalmıştır ($df=18$, $t=4,8$, $p<0,001$).

Aydınlik-karanlık tercih testinde, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda karanlık latensi 111 ± 10 sn; zengin fizik çevre grubunda 53 ± 6 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 100 ± 7 sn; zengin fizik çevre grubunda $50 \pm 4,3$ olarak saptanmıştır. ANOVA bu testte, karanlıktan aydınlığa ilk geçme latensi üzerine anlamlı fizik çevre etkisi [$F(1, 36)=57,7$ $p<0,001$] göstermiştir. İlaç etkisi [$F(1, 36)=0,95$ $p>0,05$] ve çevre x ilaç etkileşimini [$F(1, 36)=0,26$ $p>0,05$] anlamlı bulmamıştır. Karanlık latensi, serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı azalmıştır ($df=18$, $t=5$, $p<0,001$) (Şekil 24).

Aydınlik-karanlık tercih testinde, sosyal koşullarda yetişen sıçanlarda düzeneğin aydınlık bölümünde geçirilen süre, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 117 ± 7 sn; zengin fizik çevre grubunda $126 \pm 7,4$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 121 ± 11 sn; zengin fizik çevre grubunda $129 \pm 6,2$ sn'dir. Karanlıkta geçirilen süre serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 183 ± 7 sn; zengin fizik çevre grubunda $174 \pm 7,4$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $179 \pm 11,4$ sn; zengin fizik çevre grubunda $170 \pm 6,2$ 'dir. ANOVA aydınlık ve karanlık bölümlerinde geçirilen süre üzerine fizik çevre etkisi [aydınlık süre $F(1, 36)=1,09$ $p>0,05$; karanlık süre $F(1, 36)=1,1$ $p>0,05$], ilaç etkisi saptamamıştır [aydınlık süre, $F(1, 36)=0,16$ $p>0,05$; karanlık süre $F(1, 36)=0,13$ $p>0,05$]. Çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır [aydınlık süre $F(1, 36)=0$ $p>0,05$; karanlık süre $F(1, 36)=0$ $p>0,05$] (Çizelge 4).

b) Aydınlık-Karanlık Tercih Testinde Düzeneğin Bölümleri Arasında Giriş-Çıkış Sıklıkları.

Aydınlık-karanlık tercih testinde, düzeneğinin karanlık bölümünden aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3,5 \pm 0,4$; zengin fizik çevre grubunda $4 \pm 0,5$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 7 ± 1 ; zengin fizik çevre grubunda $3 \pm 0,4$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3, N=40)=12,4$, $p < 0,01$]. Serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre gruplarında, karanlıktan aydınlığa baş uzatma sıklığında anlamlı fark bulunmamıştır ($U=38$, $p > 0,05$). Bu testte, fakir fizik çevrede yetişen sıçanlarda MK-801 uygulanması, serum fizyolojik uygulanmasına göre karanlıktan aydınlığa baş uzatma sıklığında artışa neden olmuştur ($U=13$, $p < 0,01$). MK-801, zengin fizik çevrede yetişen sıçanlarda fakir fizik çevre grubuna göre, aydınlık bölüme baş uzatma sıklığında azalmaya neden olmuştur ($U=11$, $p < 0,01$).

Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinin karanlık bölümünden aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1,5 \pm 0,2$; zengin fizik çevre grubunda $1,5 \pm 0,2$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3 \pm 0,3$; zengin fizik çevre grubunda $2,3 \pm 0,5$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3, N=40)=8,2$, $p < 0,05$]. Bu düzeneğin karanlık bölümünden aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığında, sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark yoktur ($U=48,5$, $p > 0,05$). Fakir fizik çevrede yetişen sıçanlarda, MK-801 enjeksiyonu düzeneğin aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığında serum fizyolojik uygulanmasına göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=16,5$, $p < 0,01$). MK-801 uygulanan sıçanlarda düzeneğinin karanlık bölümünden aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığında fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark bulunmamıştır ($U=37,5$, $p > 0,05$) (Şekil 25).

Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinin aydınlık bölümüne girme sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3 \pm 0,2$; zengin fizik çevre grubunda $4 \pm 0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2 \pm 0,3$; zengin fizik çevre grubunda $4 \pm 0,3$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3, N=40)=11,5$, $p < 0,01$]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark yoktur ($U=38$, $p > 0,05$). Fakir fizik çevrede yetişen sıçanlarda serum fizyolojik ve MK-801 uygulanması arasında fark saptanmamıştır ($U=33$, $p > 0,05$). Sosyal koşullarda

yetişen MK-801 uygulanması zengin fizik çevrede fakir fizik çevre grubuna göre bu ölçütte anlamlı artışa neden olmuştur ($U=13$, $p<0,01$).

Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinin karanlık bölümüne girme sıklığı, serum fizyolojik uygulana fakir fizik çevre grubunda $3,3\pm0,2$; zengin fizik çevre grubunda $3,6\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3\pm0,2$; zengin fizik çevre grubunda $4,5\pm0,3$ olarak saptanmıştır [$H(3,N=40)=9,6$, $p<0,05$]. Düzeneğinin karanlık bölümüne girme sıklığında, sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($U=42,5$, $p>0,05$). Bu ölçütte, fakir fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda serum fizyolojik ve MK-801 uygulanması arasında fark bulunmamıştır ($U=35,5$, $p>0,05$). MK-801 uygulanması zengin fizik çevrede fakir fizik çevreye göre, karanlığa girme sıklığında anlamlı artışa neden olmuştur ($U=13$, $p<0,01$).

Aydınlık-karanlık tercih testinde, düzeneğinin aydınlık ve karanlık bölümlerine toplam giriş-çıkış sıklığı, serum fizyolojik uygulana fakir fizik çevre grubunda $6\pm0,5$; zengin fizik çevre grubunda $7\pm0,6$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $5\pm0,5$; zengin fizik çevre grubunda $8,5\pm0,7$ 'dir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır [$H(3,N=40)=10,8$, $p<0,05$]. Düzeneğinin aydınlık ve karanlık bölümlerine toplam giriş-çıkış sıklığında, serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre gruplar arasında fark yoktur ($U=36,5$, $p>0,05$). Bu ölçütte, serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grupları arasında fark bulunmamıştır ($U=33,5$, $p>0,05$). Zengin fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda, MK-801 uygulanması düzeneğinin aydınlık ve karanlık bölümlerine toplam giriş-çıkış sıklığında fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=11$, $p<0,01$) (Çizelge 5) (Şekil 26).

c) Aydınlık- Karanlık Tercih Testinde Sıçan Davranış Yapısı

Aydınlık-karanlık tercih testinde, düzeneğinin aydınlık bölümünde ayağa kalkma davranış sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 8 ± 1 ; zengin fizik çevre grubunda 13 ± 1 ; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $13\pm1,4$; zengin fizik çevre grubunda 12 ± 1 olarak saptanmıştır [$H(3,N=40)=10,2$, $p<0,05$]. Sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda, zengin fizik

çevre koşulları, fakir fizik çevre koşullarına göre ayağa kalkma davranış sıklığında artışa neden olmuştur ($U=12$, $p<0,05$). Fakir fizik çevrede MK-801, serum fizyolojik gruba göre ayağa kalkma davranış sıklığında anlamlı artışa neden olmuştur ($U=20$, $p<0,05$). Zengin fizik çevre koşullarında, MK-801 bu ölçütü etkilememiştir ($U=43$, $p>0,05$) (Şekil 25).

Aydınlık-karanlık tercih testinde, aydınlık bölümünde temizlenme davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 1 ± 1 ; zengin fizik çevre grubunda $2\pm1,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 1 ± 11 ; zengin fizik çevre grubunda $4\pm2,2$ 'dir [$H(3,N=40)=2$, $p>0,05$].

Sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan sıçanlarda, aydınlık-karanlık tercih testinde düzeneğin aydınlık bölümünde donma davranışı gözlenmemiştir (Çizelge 5).

Zengin fizik çevre koşulları aydınlık-karanlık tercih testinde, aydınlık ve karanlık latensilerinde kısaltmaya neden olmuş, düzeneğin aydınlık bölümünde ayağa kalkma davranışında artış saptanmıştır; bu bulgular aydınlık-karanlık tercih düzeneğinde parlak ışıkla tetiklenen anksiyete/korkuda azalmayı göstermektedir.

Çizelge 4: Sosyal grupların aydınlık- karanlık tercih testinde zaman değerleri.

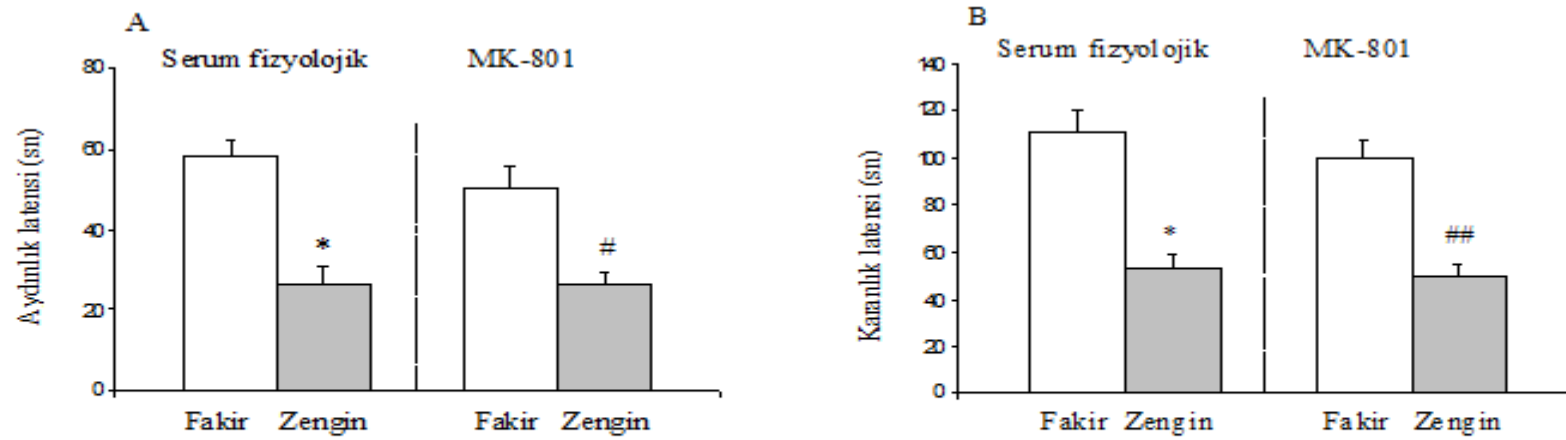
		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Latensi (sn)	Aydınlık	$58\pm4,2$	$26\pm5^{\P}$	$50\pm5,3$	$26\pm3,5^{\#}$
	Karanlık	111 ± 10	$53\pm6^{\P}$	100 ± 7	$50\pm4,3^{\#\#}$
Total süre (sn)	Aydınlık	117 ± 7	$126\pm7,4$	121 ± 11	$129\pm6,2$
	Karanlık	183 ± 7	$174\pm7,4$	$179\pm11,4$	$170\pm6,2$

Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. $^{\P}p<0,001$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, $^{\#}p<0,01$; $^{\#\#}p<0,001$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Student t testi, gruplarda $n=10$.

Çizelge 5: Sosyal grupların aydınlık - karanlık tercih testinde sergiledikleri davranışlar.

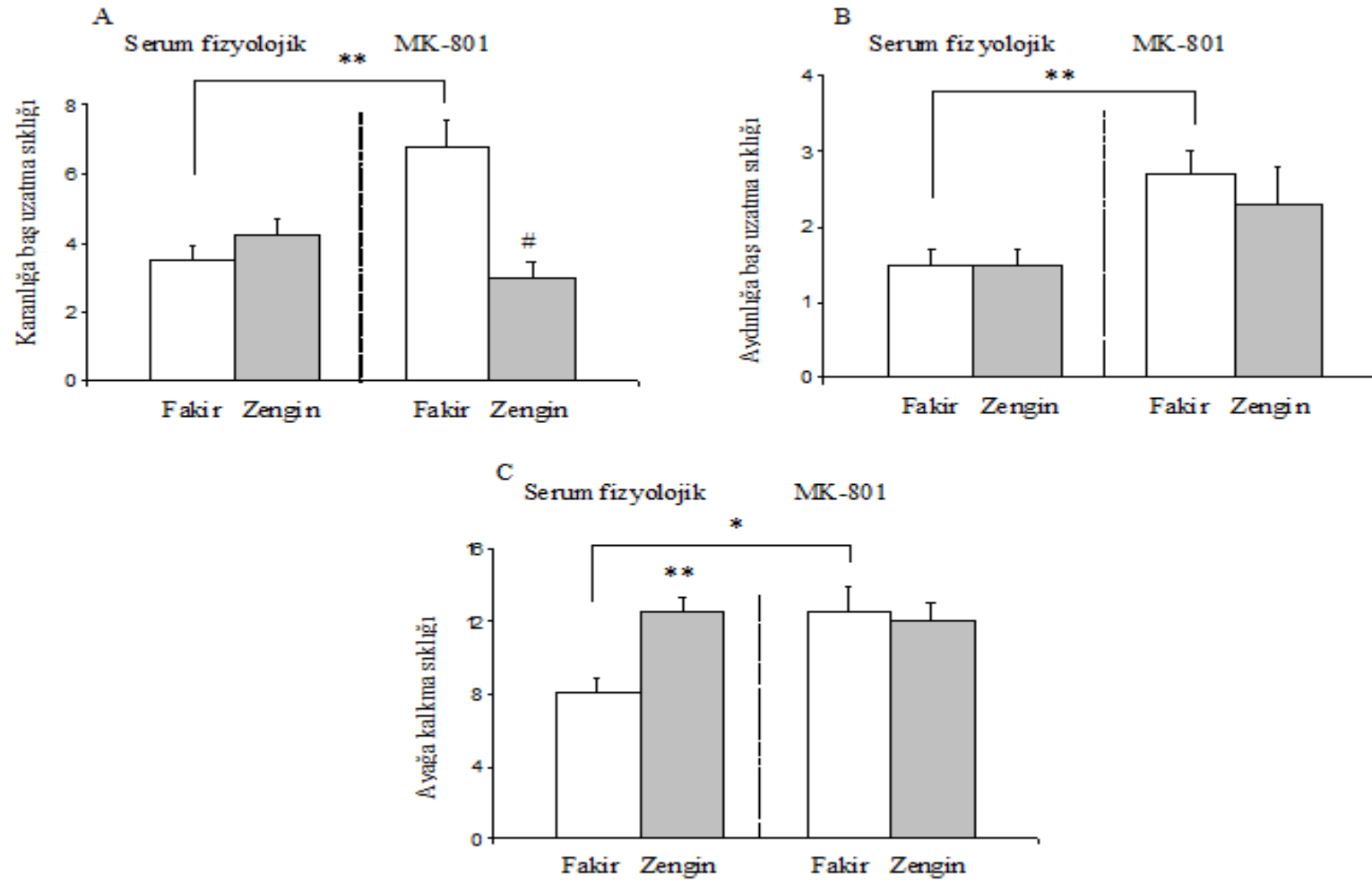
	Serum fizyolojik		MK-801	
	Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Aydınlığa baş uzatma sıklığı	3,5±0,4	4±0,5	7±1**	3±0,4#
Karanlığa baş uzatma sıklığı	1,5±0,2	1,5±0,2	3±0,3**	2,3±0,5
Aydınlığa giriş sıklığı	3±0,2	4±0,3	2±0,3	4±0,3#
Karanlığa giriş sıklığı	3,3±0,2	3,6±0,3	3±0,2	4,5±0,3#
Toplam giriş-çıkış sıklığı	6±0,5	7±0,6	5±0,5	8,5±0,7#
Ayağa kalkma sıklığı	8±1	13±1**	13±1,4*	12±1
Temizlenme süresi (sn)	1±1	2±1,3	1±1	4±2,2
Donma süresi (sn)	0±0	0±0	0±0	0±0

Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, # $p<0,01$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Mann Whitney U testi, gruplarda $n=10$.

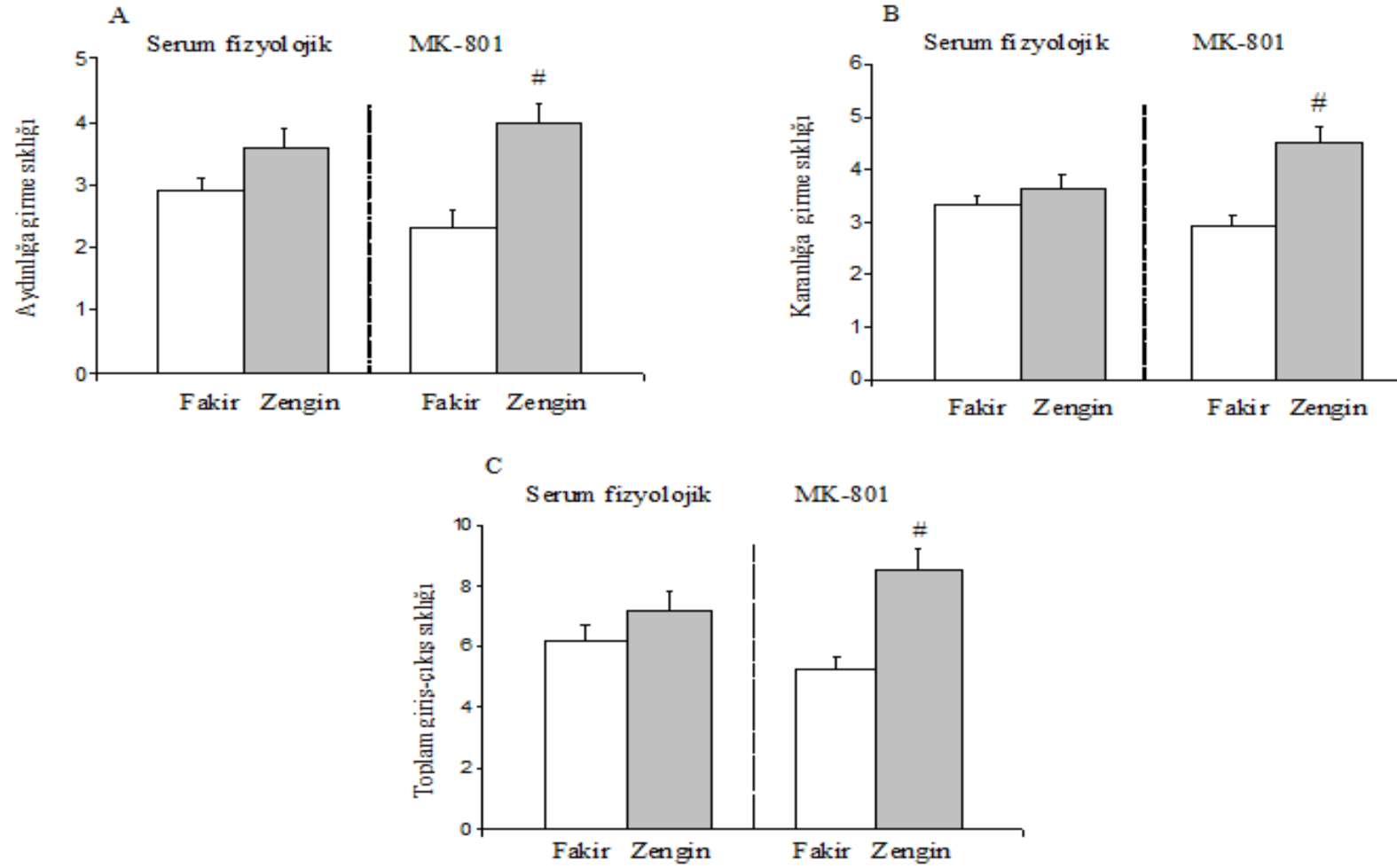


Şekil 24: Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde A) aydınlık latensi, B) karanlık latensi değerleri. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,001$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, # $p < 0,01$, ## $p < 0,001$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Student t-testi, gruplarda $n=10$.

;



Şekil 25: Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık- karanlık tercih testinde A) karanlığa baş uzatma sıklığı, B) aydınlığa baş uzatma sıklığı, C) ayağa kalkma sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, # $p<0,01$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Mann Whitney U testi, gruplarda $n=10$.



Şekil 26: Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde A) aydınlığa girme sıklığı, B) karanlığa girme sıklığı, C) toplam giriş-çıkış sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. $\#p<0,01$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Mann Whitney U testi, gruplarda $n=10$.

4.2.3. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Sosyal Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi

a) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Zaman Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, açık kola ilk giriş latensi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $26 \pm 8,3$ sn; zengin fizik çevre grubunda 53 ± 13 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 15 ± 5 sn; zengin fizik çevre grubunda 54 ± 13 sn'dir. Sosyal koşullarda yetişen sıçanlarda, yükseltilmiş artı düzenek testinde açık kola ilk giriş latensinde anlamlı fizik çevre etkisi saptanmıştır [F (1, 36)=9,9 $p < 0,01$]. İlaç etkisi ve çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır [İlaç etkisi F (1, 36)=0,23 $p > 0,05$, çevre x ilaç etkileşimi F (1, 36)=0,32 $p > 0,05$]. Düzenegın açık koluna ilk giriş latensi, MK-801 uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre uzamıştır (df=18, t=2,8, $p < 0,05$).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, açık kolda kalış süresi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 34 ± 10 sn; zengin fizik çevre grubunda $75,5 \pm 9$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 99 ± 13 sn; zengin fizik çevre grubunda 57 ± 11 sn'dir. ANOVA açık kolda kalış süresi üzerine fizik çevre etkisini [F (1, 36)=4,4 $p < 0,05$], ilaç etkisini [F (1, 36)=4,8 $p < 0,05$] ve çevre x ilaç etkileşimini anlamlı bulmuştur [F (1, 36)=15,2 $p < 0,01$]. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubu, düzenegın açık kolunda fakir fizik çevre grubundan daha uzun zaman geçirmiştir; (df=18, t=3,1, $p < 0,01$). Fakir fizik çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik kontrol gruba göre bu ölçütte anlamlı artış saptanmıştır (df=18, t=4,6, $p < 0,01$). MK-801 uygulanan zengin fizik çevre grubunda, açık kolda kalış süresi fakir fizik çevre grubuna göre kısalmıştır (df=18, t=2,4, $p < 0,05$).

Yükseltilmiş artı düzenegın merkezinde kalış süresi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 36 ± 9 sn; zengin fizik çevre grubunda $19 \pm 4,5$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 8 ± 3 sn; zengin fizik çevre grubunda 32 ± 10 sn olarak saptanmıştır. ANOVA yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzenegın merkezinde kalış süresi üzerine fizik çevre etkisi göstermemiştir [F (1, 36)=0,2 $p > 0,05$] fakat anlamlı ilaç etkisi göstermiştir [F (1, 36)=1,1 $p > 0,05$]. Bu ölçütte çevre x ilaç etkileşimi anlamlıdır [F (1, 36)=8,3 $p < 0,01$] . MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubu serum fizyolojik grubuna göre, bu ölçütte azalma göstermiştir (df=18, t=2,3 $p < 0,05$). MK-801

uygulanan zengin fizik çevre grubu fakir fizik çevre grubuna göre düzeneğin merkezinde daha uzun zaman geçirmiştir ($df=18$, $t=2,3$, $p<0,05$).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde kapalı kolda kalış süresi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 230 ± 13 sn; zengin fizik çevre grubunda $205\pm8,7$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 194 ± 12 sn; zengin fizik çevre grubunda 211 ± 16 sn'dir. ANOVA bu düzeneğin kapalı kolunda kalış süresi üzerine fizik çevre etkisi göstermemiştir [$F(1, 36)=0,1$ $p>0,05$], fakat anlamlı ilaç etkisi göstermiştir [$F(1, 36)=1,5$ $p<0,01$]. MK-801 uygulaması, fakir fizik çevre koşullarında, serum fizyolojik grubuna göre bu ölçütte azalmaya neden olmuştur ($df=18$, $t=2,1$, $p<0,01$). Bu ölçütte çevre x ilaç etkileşimi [$F(1, 36)=2,8$ $p>0,05$] saptanmamıştır (Çizelge 6) (Şekil 27).

b) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Düzeneğin Bölümleri Arasında Giriş-Çıkış Sıklıkları

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin kapalı kolundan açık koluna baş uzatma sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 6 ± 1 sn, zengin fizik çevre grubunda $13\pm0,8$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 8 ± 1 sn, zengin fizik çevre grubunda $5\pm0,6$ sn'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=22,2$, $p<0,001$]. Düzeneğin kapalı kolundan açık koluna baş uzatma sıklığında, sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ($U=3,5$, $p<0,001$). Bu ölçütte, fakir fizik çevre koşullarında yetişen serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan gruplar arasında fark bulunmamıştır ($U=36$, $p>0,05$). Yükseltilmiş artı düzenek testinde, bu ölçütte MK-801 uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır ($U=18$, $p<0,05$).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık kolundan kapalı koluna baş uzatma sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,3\pm0,1$, zengin fizik çevre grubunda $0,4\pm0,2$; MK-801 uygulanan fakir çevre grubunda $0,6\pm0,3$, zengin fizik çevre grubunda $0,1\pm0,1$ olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=2,5$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık kolundan aşağıya baş uzatma sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 4 ± 1 ; zengin fizik çevre

grubunda 13 ± 1 ; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 19 ± 3 , zengin fizik çevre grubunda $7,5\pm1$ 'dir [$H(3,N=40)=23,1$, $p<0,001$]. Düzenegın açık kolundan aşağıya baş uzatma sıklığında, sosyal koşullarda yetişen serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ($U=3$, $p<0,001$). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır ($U=2,5$, $p<0,001$). Düzenegın açık kolundan aşağıya baş uzatma sıklığı MK-801 uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artmıştır ($U=12,5$, $p<0,01$).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzenegın kapalı kolundan açık koluna vücut uzatma sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $5,4\pm0,6$, zengin fizik çevre grubunda $4\pm0,6$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2,3\pm0,3$, zengin fizik çevre grubunda $2,4\pm0,3$ 'tür [$H(3,N=40)=15,6$, $p<0,01$]. Düzenegın kapalı kolundan açık koluna vücut uzatma sıklığında, serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($U=33,5$, $p>0,05$). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır ($U=11,5$, $p<0,01$). Düzenegın kapalı kolundan açık koluna vücut uzatma sıklığında, MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark saptanmamıştır ($U=48$, $p>0,05$) (Şekil 28).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzenegın açık kolundan kapalı koluna vücut uzatma sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3,5\pm2,9$, zengin fizik çevre grubunda $0,2\pm0,1$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,4\pm0,2$, zengin fizik çevre grubunda 0 ± 0 'dir [$H(3,N=40)=9,1$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzenegın açık koluna giriş sıklığı açısından, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1,5\pm0,4$, zengin fizik çevre grubunda $3\pm0,2$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3,1\pm0,2$, zengin fizik çevre grubunda $3\pm0,5$ 'dir. [$H(3,N=40)=7,7$, $p<0,05$]. Düzenegın açık koluna giriş sıklığında, serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre artış bulunmuştur ($U=21$, $p<0,05$). Fakir fizik çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan grubuna göre bu ölçütte artış bulunmuştur ($U=19,5$, $p<0,05$). MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($U=42$, $p>0,05$).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin kapalı koluna giriş sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3\pm0,4$, zengin fizik çevre grubunda $3,4\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3,3\pm0,2$, zengin fizik çevre grubunda $4\pm0,2$ olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=3,7$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık ve kapalı kollarına toplam giriş-sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4,4\pm0,8$, zengin fizik çevre grubunda $6,4\pm0,5$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $6,4\pm0,4$, zengin fizik çevre grubunda $7\pm0,7$ 'dir [$H(3,N=40)=4,2$, $p>0,05$] (Çizelge 7).

c) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Sıçan Davranış Yapısı

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık kolunda ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,4\pm0,2$, zengin fizik çevre grubunda $0,8\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2,2\pm0,5$, zengin fizik çevre grubunda $0,8\pm0,3$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=8$, $p<0,05$]. Düzeneğin açık kolunda ayağa kalkma davranış sıklığında, serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark bulunmamıştır ($U=39$, $p>0,05$). MK-801 enjeksiyonu fakir fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda, düzeneğin açık kolunda ayağa kalkma davranış sıklığında, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=18$ $p<0,05$). Bu ölçütte, MK-801 enjeksiyonu uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında bu ölçütte fark bulunmamıştır ($U=26$, $p>0,05$).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin merkezinde ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1,2\pm0,4$, zengin fizik çevre grubunda $1,3\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,5\pm0,1$, zengin fizik çevre grubunda $0,8\pm0,3$ 'dir [$H(3,N=40)=5,1$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, kapalı kolda ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $17\pm1,4$, zengin fizik çevre grubunda $15\pm1,2$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 20 ± 1 , zengin fizik çevre grubunda 11 ± 1 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=19$, $p<0,01$]. Düzeneğin kapalı kolunda ayağa kalkma davranış sıklığında, serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark bulunmamıştır ($U=37,5$,

$p>0,05$). Fakir fizik çevre koşullarında, MK-801, bu ölçütte serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=24$, $p<0,05$). MK-801 uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre bu ölçütte anlamlı azalma saptanmıştır ($U=3$, $p<0,001$).

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık kolunda temizlenme davranış görülmemiştir. Düzeneğin kapalı kolunda temizlenme davranış süresi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 7 ± 2 , zengin fizik çevre grubunda $2\pm1,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3\pm2,1$, zengin fizik çevre grubunda 0 ± 0 'dir [$H(3,N=40)=9,5$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzeneğin testinde, dışkılama sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 3 ± 1 , zengin fizik çevre grubunda $0,2\pm0,1$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 0 ± 0 , zengin fizik çevre grubunda $0,5\pm0,1$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=9,3$, $p<0,05$]. Dışkılama sıklığında, sosyal koşullarda yetişen fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında anlamlı fark yoktur ($U=30$, $p>0,05$). Fakir fizik çevre koşullarında, MK-801 dışkılama sıklığında serum fizyolojik uygulanmasına göre anlamlı azalmaya neden olmuştur ($U=25$, $p<0,05$). MK-801, zengin fizik çevre koşullarında fakir fizik çevre koşullarına göre dışkılama sıklığında anlamlı artışa neden olmuştur ($U=25$, $p<0,05$) (Çizelge 7) (Şekil 29).

Sosyal koşullarda, zengin fizik çevrede yetiştirme, yükseltilmiş artı düzeneğin testinde açık kolda kalış süresinde, açık kola giriş sıklığında, açık kola baş uzatma ve açık koldan aşağıya baş uzatma sıklığında artışa neden olmuştur. Bu bulgular zengin yetiştirme çevre koşullarının yükseklik ile tetiklenen anksiyete azalttığını göstermektedir. MK-801 fakir fizik çevre koşullarında yükseltilmiş artı düzeneğin anksiyojenik ortamı olan açık kolda kalış süresi, açık kola giriş sıklığını artırmış, açık kol uçtan aşağıya baş uzatma sıklığını ve açık kolda ayağa kalkma sıklığını artırmıştır. Bu bulgular doğumdan sonra 20-30. günler arasında MK-801 uygulamasının yetişkin dönemde yükseklik ile tetiklenen anksiyete/korkuyu azalttığını göstermektedir. Sosyal koşullarda zengin fizik çevre şartlarında, NMDA reseptör blokajı, ilacın fakir fizik çevre şartlarında saptanan anksiyolitik etkisini ortadan kaldırmıştır.

Çizelge 6: Sosyal çevrede yetişen sıçanların 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde zaman değerleri.

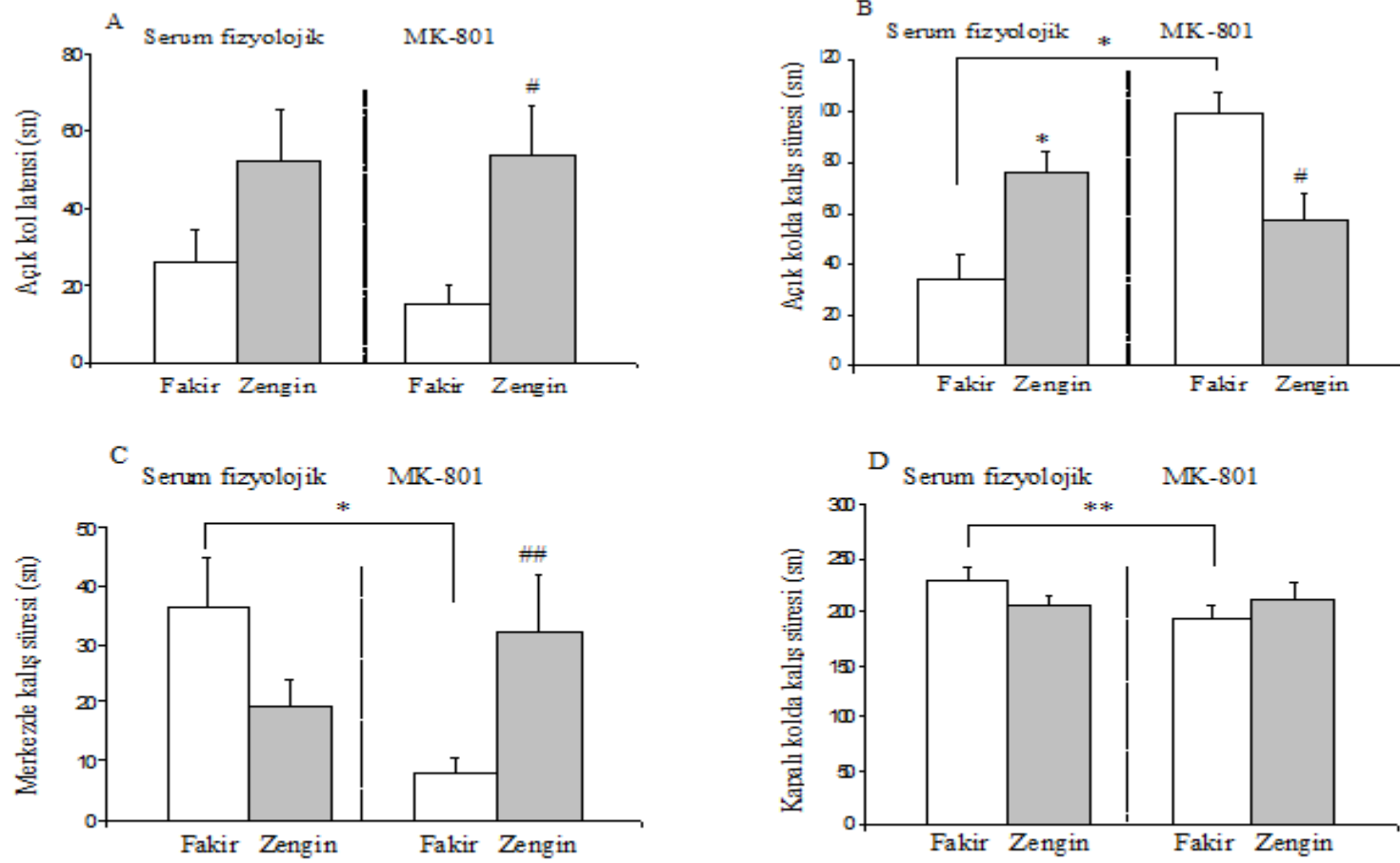
		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Açık kola ilk giriş latensi (sn)		26±8,3	53±13	15±5	54±13#
Kalış süresi (sn)	Açık kol	34±10	75,5±9*	99±13*	57±11#
	Merkez	36±9	19 ±4,5	8±3*	32±10##
	Kapalı kol	230±13	205±8,7	194±12**	211±16

Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. *p<0,05; **p<0,01-serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, #p<0,05; ##p<0,01-MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Student t-testi, gruplarda n=10

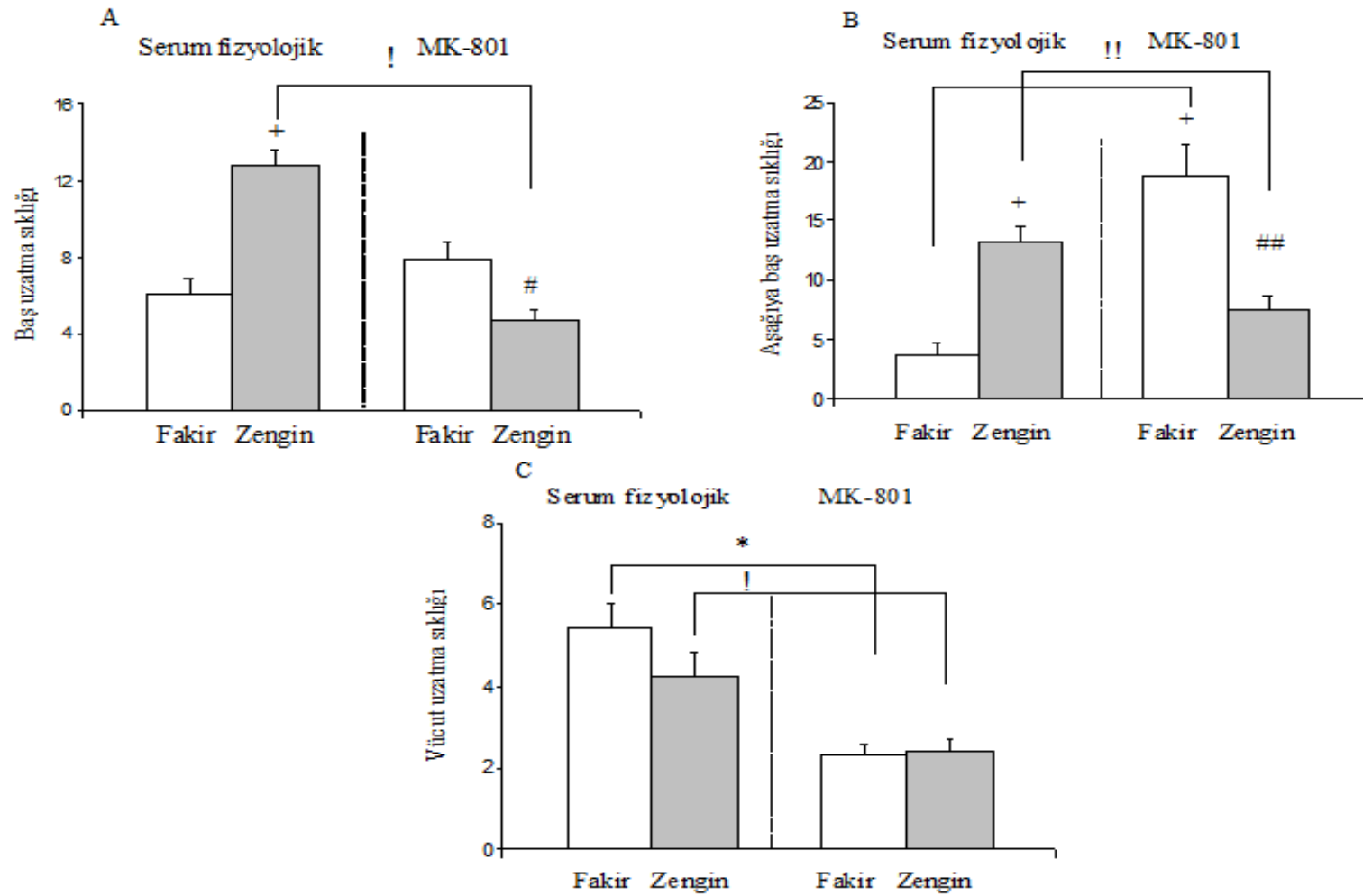
Çizelge 7: Sosyal çevrede yetişen sıçanların 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzene testinde sergiledikleri davranışlar.

		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Baş uzatma Sıklığı	Açık kol	6,2±1	12,8±0,8¶	8±1	4,7±0,6#Δ
	Kapalı kol	0,3±0,1	0,4±0,2	0,6±0,3	0,1±0,1
	Açık kol uç	4±1	13±1¶	19±3¶	7,5±1## ◇◇
Vücut uzatma sıklığı	Açık kol	5,4±0,6	4,2±0,6	2,3±0,3**	2,4±0,3◇
	Kapalı kol	3,5±2,9	0,2±0,1	0,4±0,2	0±0
Ayağa kalkma sıklığı	Açık kol	0,4±0,2	0,8±0,3	2,2±0,5*	0,8±0,3
	Merkez	1,2±0,4	1,3±0,3	0,6±0,3	0,5±0,1
	Kapalı kol	17±1,4	15±1,2	20±1*	11±1!◇
Temizlenme süresi (sn)	Açık kol	0±0	0±0	0±0	0±0
	Kapalı kol	7±2,1	2±1,3	3±2,1	0±0
Donma süresi (sn)	Açık kol	0±0	0±0	0±0	0±0
	Kapalı kol	0±0	0±0	0±0	0±0
Açık kola giriş sıklığı		1,5±0,4	3±0,2*	3,1±0,2*	3±0,5
Kapalı kola giriş sıklığı		2,9±0,4	3,4±0,3	3,3±0,2	4±0,2
Toplam giriş çıkış sıklığı		4,4±0,8	6,4±0,5	6,4±0,4	7±0,7
Dışkılama sıklığı		3±1	0,2±0,1	0±0*	0,5±0,1#

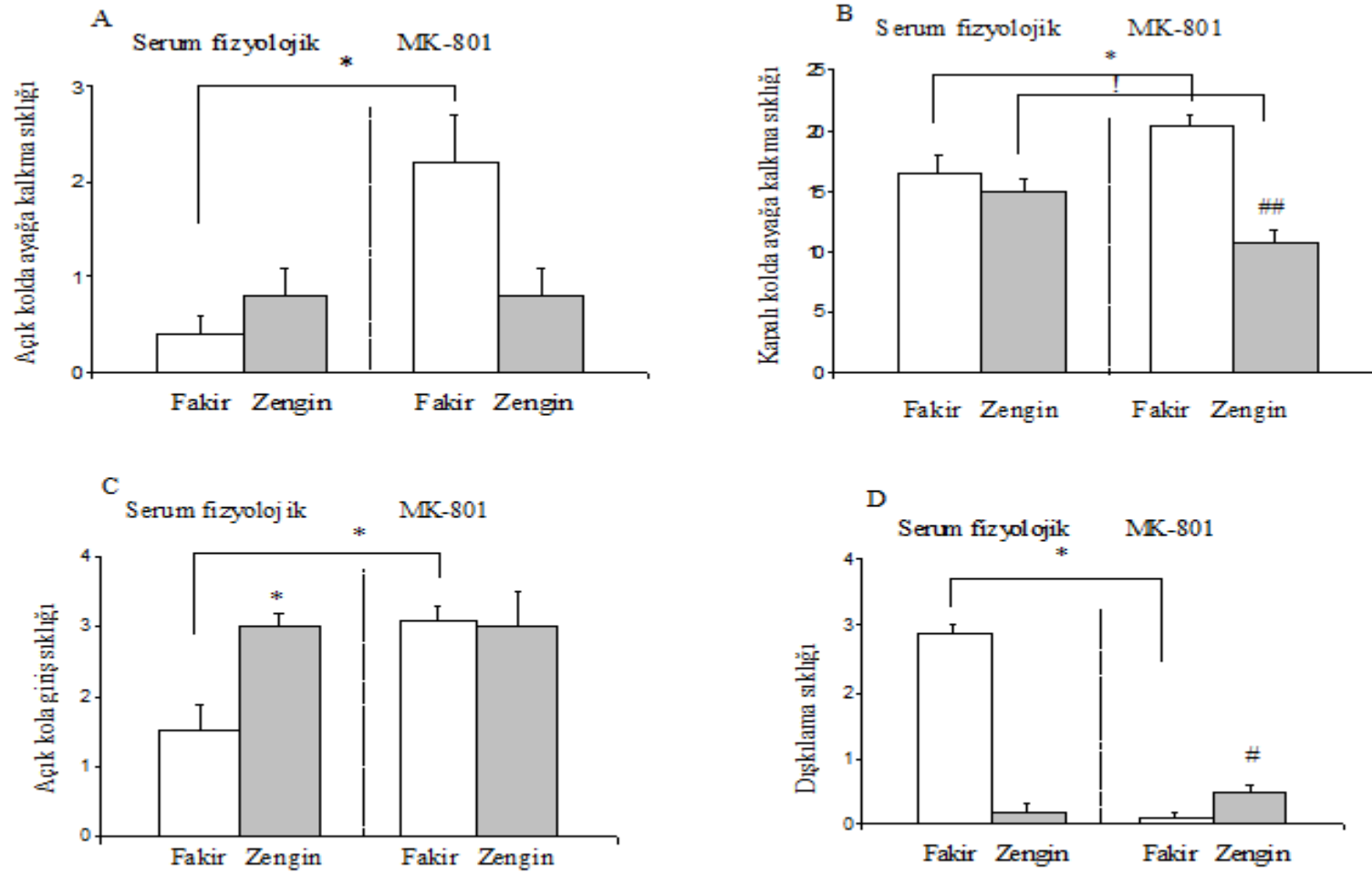
Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. *p<0,05; **p<0,01; ¶p<0,001-serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre; ◇p<0,05, ◇◇p<0,01, Δ p<0,001-serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, #p<0,05, ##p<0,01, !p<0,001-MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Mann Whitney U, gruplarda n=10.



Şekil 27: Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde A) açık kol latensi, B) açık kolda kalış süresi, C) merkezde kalış süresi, D) kapalı kolda kalış süresi. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, # $p<0,05$, ## $p<0,01$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Student t-testi, gruplarda $n=10$



Şekil 28: Sosyal çevre koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş arı düzenek testinde A) baş uzatma sıklığı, B) aşağıya baş uzatma sıklığı, C) vücut uzatma sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,01$, + $p < 0,001$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ! $p < 0,05$, ! $p < 0,01$ -serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Mann Whitney U testi, gruplarda $n=10$



Şekil 29: Sosyal çevre koşullarında yetişen açanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde A) açık kolda ayağa kalkma sıklığı, B) kapalı kolda ayağa kalkma sıklığı, C) açık kola giriş sıklığı, D) dışkılama sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, $p<0,05$ -serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, $p<0,05$, ## $p<0,001$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Mann Whitney U testi, gruplarda $n=10$.

4.3. Sosyal İzolasyon

4.3.1. Açık Alan Testinde Sosyal İzolasyon Etkisi.

Açık alan testinde sosyal izolasyon etkisini değerlendirmek amacıyla, doğumdan sonra 20-30.günlerde serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan ve fakir fizik çevrede yetişen sıçanlarda sosyal ve sosyal izolasyon koşulları karşılaştırılmıştır.

Açık alan testinde düzeneğin merkezine ilk girme latensi, sosyal çevre grubunda 71 ± 6 sn, sosyal izolasyon grubunda 40 ± 7 sn olarak saptanmıştır. Sosyal izolasyon koşullarında denekler düzeneğin merkezine sosyal çevre grubuna göre daha kısa sürede girmiştir ($df=23$, $t=3$, $p<0,05$). Düzeneğin merkezinde geçirilen süre, sosyal çevre grubunda 24 ± 5 sn, sosyal izolasyon grubunda 120 ± 14 sn olarak bulunmuştur. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlar, sosyal yetiştirme koşullarına göre düzeneğin merkezinde daha uzun zaman geçirmiştir ($df=23$, $t=5,3$, $p<0,001$).

Düzeneğin periferinde geçirilen süre, sosyal çevre grubunda 876 ± 5 sn, sosyal izolasyon grubunda 780 ± 14 sn olarak saptanmıştır. Sosyal izolasyon, sosyal çevre koşullarına göre düzeneğin periferinde geçirilen sürede anlamlı kısaltmaya neden olmuştur ($df=23$, $t=5,4$, $p<0,001$) (Çizelge 8).

Çizelge 8: Sosyal çevrede ve sosyal izolasyon ortamında yetişen, doğumdan sonra 20-30. günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanların açık alan testinde zaman değerleri.

		Sosyal çevre	Sosyal izolasyon
Merkeze ilk girme latensi (sn)		71 ± 6	$40\pm7^{**}$
Geçirilen zaman (sn)	Merkez	24 ± 5	$120\pm14^{\P}$
	Perifer	876 ± 5	$780\pm14^{\P}$

Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. $^{**}p<0,01$, $^{\P}p<0,001$ -sosyal çevre grubuna göre. Student t-testi, sosyal çevre grubu $n=10$, sosyal izolasyon grubu $n=15$.

Açık alan testinde, sosyal çevre koşullarında yetişen deneklerin düzeneğin merkezinde geçtikleri kare sayısı $12 \pm 2,3$, periferde geçilen kare sayısı $71,5 \pm 5$; sosyal izolasyon koşullarında yetişen grupta, merkezde geçilen kare sayısı $32 \pm 3,5$, periferde geçilen kare sayısı $88 \pm 7,6$ olarak bulunmuştur. Sosyal izolasyon düzeneğinin merkezinde geçilen kare sayısında sosyal çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur, düzeneğinin periferinde geçilen kare sayısında gruplar arasında fark bulunmamıştır (merkezde geçilen kare sayısı $U=9$, $p<0,001$; periferde geçilen kare sayısı $U=43$, $p>0,05$).

Açık alan düzeneğinde, test süresince geçilen toplam kare sayısı, sosyal çevre grubunda 122 ± 10 , sosyal izolasyon grubunda $84 \pm 5,3$ 'dür. Sosyal izolasyon açık alan testinde geçilen toplam kare sayısında, sosyal çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=25$, $p<0,05$).

Düzeneğinin merkezinden geçme sıklığı, sosyal çevre grubunda $6,5 \pm 1$, sosyal izolasyon grubunda $14 \pm 1,3$ 'dür. Sosyal izolasyon bu ölçütte sosyal çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=19,5$, $p<0,05$).

Çizelge 9: Sosyal çevrede ve sosyal izolasyon ortamında yetişen, doğumdan sonra 20-30 günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanların açık alan testinde geçilen kare sayısı merkezden geçme sıklığı ve davranış yapısı

		Sosyal çevre	Sosyal izolasyon
Geçilen kare sayısı	Merkez	12±2,3	32±3,5¶
	Perifer	71,5±5	88 ±7,6
	Toplam	84±5,3	122±10**
Merkezden geçme sıklığı		6,5±1	14±1,3**
Sıçan davranış yapısı			
Ayağa kalkma sıklığı	Merkez	2±0,5	5±0,8*
	Duvara dayalı	24±1,5	23±2
	Serbest ayağa kalkma	14±2	15±2
Temizlenme (sn)	Merkez	2±2	2±1,4
	Perifer	81±13,5	34±7**
Donma (sn)	Merkez	0±0	0±0
	Perifer	0±0	0±0
Dışkılama sıklığı		3±0,6	6±0,6**

Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, **p<0,01, ¶p<0,001-sosyal çevre grubuna göre. Mann Whitney U testi ,sosyal çevre grubu n=10, sosyal izolasyon grubu n=15.

Açık alan düzeneğinin merkezinde ayağa kalkma davranış sıklığı, sosyal çevre grubunda 2±0,5, sosyal izolasyon grubunda 5±0,8 olarak saptanmıştır. Sosyal izolasyon merkezde ayağa kalkma sıklığında sosyal çevre grubuna göre artışa neden olmuştur (U=36,5, p<0,05).

Sosyal çevre grubunda açık alan düzeneğin periferinde duvara dayalı ayağa kalkma sıklığı 24±1,5, serbest ayağa kalkma sıklığı 14±2; sosyal izolasyon grubunda duvara dayalı ayağa kalkma sıklığı 23±2, serbest ayağa kalkma sıklığı 15±2'dir. Gruplar

arasındaki fark anlamlı değildir (duvara dayalı ayağa kalkma $U=67,5$, $p>0,05$; serbest ayağa kalkma $U=61,5$, $p>0,05$).

Merkezde temizlenme davranış süresi, sosyal çevre grubunda 2 ± 2 sn, sosyal izolasyon grubunda $2\pm 1,4$ sn'dir; gruplar arasındaki fark anlamlı değildir ($U=73$, $p>0,05$) Düzeneğin periferinde temizlenme davranış süresi, sosyal çevre grubunda $81\pm 13,5$ sn, sosyal izolasyon grubunda 34 ± 7 sn olarak bulunmuştur. Sosyal izolasyon düzeneğin periferinde temizlenme davranış süresinde, sosyal çevre grubuna göre anlamlı azalmaya neden olmuştur ($U=24$, $p<0,01$).

Dışkılama sıklığı, sosyal çevre grubunda $3\pm 0,6$, sosyal izolasyon grubunda $6\pm 0,6$ olarak saptanmıştır. Sosyal izolasyon, dışkılama sıklığında sosyal çevreye göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=26,5$, $p<0,01$) (Çizelge 9).

Sosyal izolasyon koşullarında yetiştirme merkeze ilk girme latensiye kısaltmış, merkezde geçirilen zamanı uzatmış, açık alan düzeneğinin merkezinde geçilen kare sayısı ve test süresince geçilen toplam kare sayısında anlamlı artışa neden olmuştur. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlar düzeneğin merkezinden daha sık geçmişler ve düzeneğin merkezinde ayağa kalkma davranış sıklıkları sosyal koşullarda yetişen deneklere göre artmıştır. Sosyal izolasyon otonomik stres yanıt olan dışkılama sıklığında artışa neden olmuştur. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen hayvanların yetişkin dönem davranışı, artmış lokomotor aktivite ve otonomik-stres-anksiyete yanıtında artış ile karakterizedir.

4.3.2. Açık Alan Testinde Sosyal İzolasyon Koşullarında Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının (MK-801) Etkisi

a) Açık Alan Testinde Zaman Ölçütleri

Açık alan testinde, merkeze ilk girme latensi serum fizyolojik uygulanan sosyal izolasyon fakir fizik çevre grubunda 40 ± 7 sn; zengin fizik çevre grubunda $47\pm 6,5$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $44\pm 6,2$ sn ve zengin fizik çevre grubunda 71 ± 19 sn'dir. ANOVA sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda merkeze ilk girme latensi üzerine fizik çevre etkisi [$F(1, 56)=2,39$, $p>0,05$], ilaç etkisi [$F(1, 56)=1,56$, $p>0,05$] ve çevre x ilaç etkileşimi saptanamamıştır [$F(1, 56)=0,89$, $p>0,05$].

Serum fizyolojik uygulanan sosyal izolasyon fakir fizik çevre grubunda açık alan düzeneğinin merkezinde geçirilen zaman 120 ± 14 sn, zengin fizik çevre grubunda 138 ± 28 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 73 ± 11 sn, zengin fizik çevre grubunda 47 ± 11 sn'dir. ANOVA açık alan testinde sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda merkez zaman üzerine fizik çevre etkisini önemsiz bulurken [F (1, 56)=0,37, $p > 0,05$], ilaç etkisini anlamlı bulmuştur [F (1, 56)=15,8, $p < 0,01$]. Bu ölçütlerde çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır [F (1, 56)=1,6, $p > 0,05$]. Sosyal izolasyon koşullarında fakir fizik çevrede yetişen sıçanlarda, MK-801 enjeksiyonu serum fizyolojik uygulanmasına göre, düzeneğin merkezinde geçirilen zamanda anlamlı azalmaya neden olmuştur (df=28, $t=2,6$, $p < 0,05$) (Şekil 30).

Serum fizyolojik uygulanan sosyal izolasyon fakir fizik çevre grubunda açık alan düzeneğinin periferinde geçirilen zaman 780 ± 14 sn; zengin fizik çevre grubunda 761 ± 28 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda düzeneğin periferinde geçirilen zaman 787 ± 14 sn, zengin fizik çevre grubunda 852 ± 11 sn'dir. ANOVA açık alan testinde sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda periferde geçirilen zaman üzerine fizik çevre etkisini [F (1, 56)=0,82, $p > 0,05$], ilaç etkisini [F(1,56)=3,6, $p > 0,05$] önemsiz bulunmuştur. Sosyal izolasyon koşullarında MK-801 uygulanan zengin fizik çevrede yetişen sıçanlarda, fakir fizik çevre grubuna göre düzeneğin periferinde geçirilen zamanda anlamlı artış saptanmıştır (U=60,5, $p < 0,05$) (Çizelge 10).

b) Açık Alanda Lokomotor Aktivite

Açık alan testinde, düzeneğin merkezinde geçilen kare sayısı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $32 \pm 3,5$; zengin fizik çevre grubunda $27 \pm 4,1$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $22 \pm 3,2$; zengin fizik çevre grubunda $18 \pm 2,6$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [H(3,N=40)=9,8, $p < 0,05$]. Sosyal izolasyon koşullarında serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan fakir ve zengin fizik çevre gruplarında, düzeneğin merkezinde geçilen kare sayısında fark bulunmamıştır (U=78, $p > 0,05$). Sosyal izolasyon koşullarında yetişen MK-801 yapılan grupta bu ölçütte serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır (U=64, $p < 0,05$). Sosyal izolasyon koşullarında MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark yoktur (U=89, $p > 0,05$) (Şekil 30).

Düzenegin periferinde geçilen kare sayısı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $88 \pm 7,6$; zengin fizik çevre grubunda $80 \pm 6,1$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $92 \pm 7,7$; zengin fizik çevre grubunda 71 ± 6 'dır. MK-801 enjeksiyonu, zengin fizik çevre koşullarında, bu ölçütte azalmaya neden olmuştur ($U=60,5$, $p<0,05$).

Açık alan testinde geçilen toplam kare sayısı, serum fizyolojik uygulana fakir fizik çevre grubunda 122 ± 10 ; zengin fizik çevre grubunda $107 \pm 9,5$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 114 ± 10 ; zengin fizik çevre grubunda 88 ± 8 olarak saptanmıştır [$H(3,N=40)=5,8$, $p>0,05$].

Açık alan düzeneginin merkezinden geçme sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $14 \pm 1,3$; zengin fizik çevre grubunda $11 \pm 1,4$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $10 \pm 1,4$; zengin fizik çevre grubunda $7 \pm 0,8$ 'dir [$H(3,N=40)=14,5$, $p>0,05$] (Çizelge 11).

c) Açık Alan Testinde Sıçan Davranış Yapısı

Açık alan düzeneginin merkezinde ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $5 \pm 0,8$; zengin fizik çevre grubunda $8 \pm 1,6$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 4 ± 1 ; zengin fizik çevre grubunda $4 \pm 0,9$ 'dur [$H(3,N=40)=7,1$, $p>0,05$].

Düzenegin periferinde duvara dayanarak ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 23 ± 2 ; zengin fizik çevre grubunda $22 \pm 2,1$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $22 \pm 1,7$; zengin fizik çevre grubunda $20 \pm 1,7$ olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=1,3$, $p>0,05$].

Düzenegin periferinde serbest ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $15 \pm 1,7$; zengin fizik çevre grubunda $24 \pm 2,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 13 ± 2 ; zengin fizik çevre grubunda $14 \pm 2,2$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=13,9$, $p<0,01$]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır ($U=45$, $p<0,01$). Fakir fizik çevre koşullarında yetişen serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan denekler arasında fark bulunmamıştır ($U=89$, $p>0,05$). Sosyal izolasyon koşullarında yetişen MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark saptanmamıştır ($U=104,5$, $p>0,05$) (Şekil 30).

Açık alan düzeneğinin merkezinde sergilenen temizlenme davranış süresi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2\pm1,4$ sn; zengin fizik çevre grubunda $1,3\pm1,3$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1,3\pm1,3$ sn; zengin fizik çevre grubunda 0 ± 0 sn olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=2$, $p>0,05$].

Düzeneğin periferinde sergilenen temizlenme davranış süresi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $34\pm7,2$ sn; zengin fizik çevre grubunda 52 ± 11 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $31\pm7,2$ sn; zengin fizik çevre grubunda 34 ± 5 sn olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=2,5$, $p>0,05$].

Sosyal izolasyon koşullarında yetişen fakir ve zengin fizik çevre gruplarında (serum fizyolojik ve MK-801), açık alan testinde donma davranışı görülmemiştir.

Dışkılama sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $6\pm0,6$ sn; zengin fizik çevre grubunda $4\pm0,6$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3,4\pm0,7$ sn; zengin fizik çevre grubunda $5\pm0,7$ sn'dir. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre dışkılama sıklığında azalma saptanmıştır ($U=62,5$, $p<0,05$). MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunun dışkılama sıklığı serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalmıştır ($U=62,5$, $p<0,05$). Sosyal izolasyon koşullarında yetişen MK-801 uygulanan, fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında dışkılama sıklığında fark saptanmamıştır (Çizelge 11) (Şekil 30).

Zengin fizik çevre koşullarında yetişen sosyal izolasyonlu denekler, açık alan düzeneğinin periferinde serbest ayağa kalkma davranış sıklıkları fakir fizik çevre koşullarda yetişen deneklere göre artmış ve otonomik stres yanıt olan dışkılama sıklığı azalmıştır. Bu bulgular zengin fizik çevrenin açık alan testinde, sosyal izolasyonun neden olduğu lokomotor aktivitedeki artışı azalttığını, otonomik stres yanıtın azaldığını, ortamı araştırmanın arttığını göstermektedir. Sosyal izolasyonlu deneklerde MK-801 uygulaması açık alanın merkezinde geçirilen sürede kısılma, merkezde geçilen kare sayısında azalma, dışkılama sıklığında azalmaya neden olmuştur. Bu bulgular sosyal izolasyon ve fakir fizik çevre şartlarında yetişen deneklerde MK-801'in açık alanın tetiklediği anksiyete/korkuda azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Zengin fizik çevre koşullarında ve sosyal izolasyon şartlarında yetişen deneklere MK-801 uygulaması açık alanın merkezinde geçirilen zamanda kısılma, merkezden geçme sıklığında azalmaya neden olmuştur. Bu bulgular sosyal izolasyon ve zengin fizik çevre koşullarında yetişen deneklerde, çocukluk döneminde NMDA reseptör blokajının

lokomotor aktiviteyi azalttığını, açık alanın tetiklediği anksiyeye/korkuyu artırdığını göstermektedir

Çizelge 10: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların 900 sn süreli açık alan testinde zaman değerleri

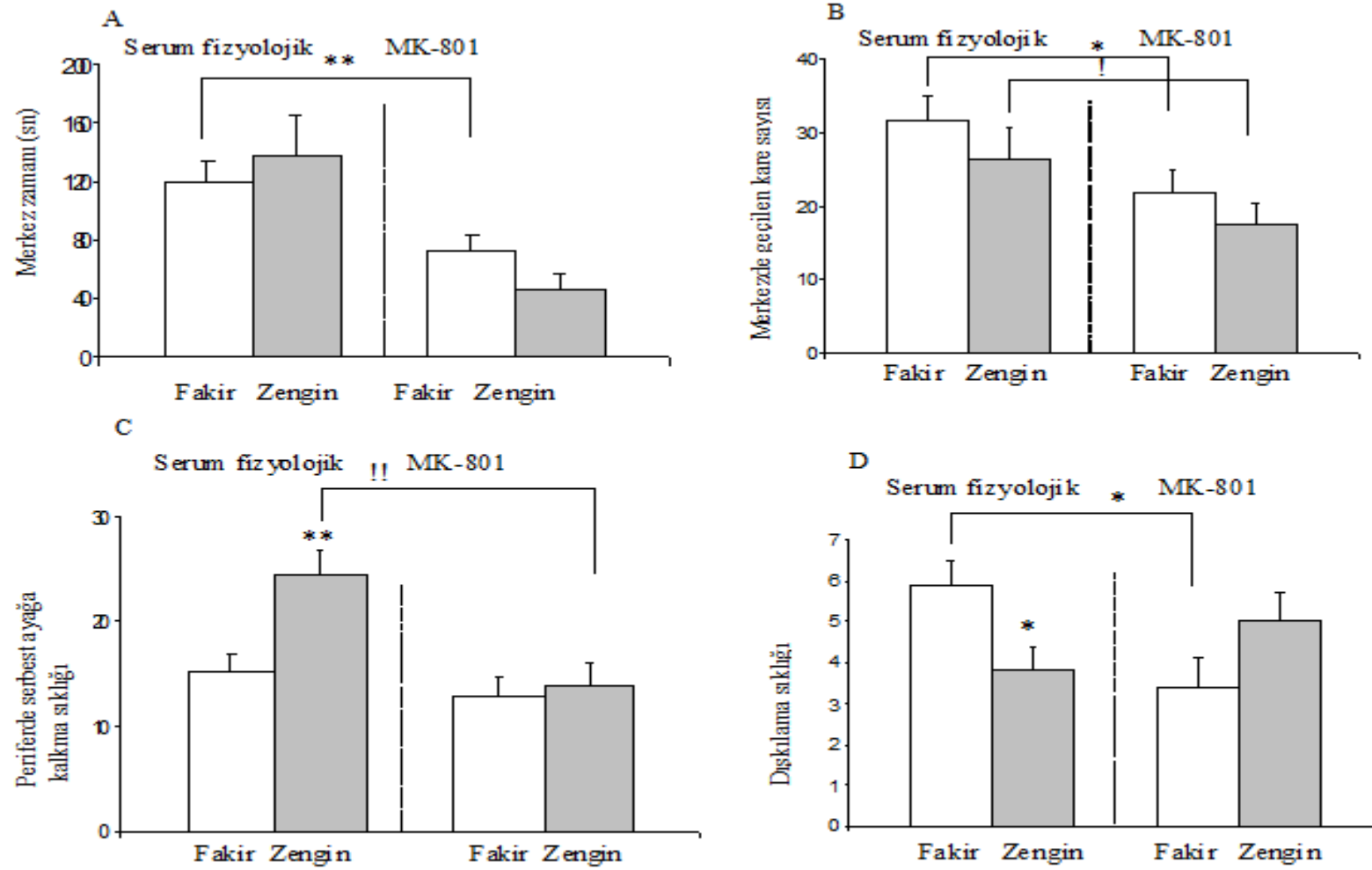
		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Merkeze ilk girme latensi (sn)		40±7	47±6,5	44±6,2	71±19
Geçirilen zaman (sn)	Merkez	120±14	138±28	73±11**	47±1◇
	Perifer	780±14	761±28	787±14	852±11#◇

Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. #p<0,05-MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, **p<0,01-serum fizyolojik fakir fizik grubuna göre, ◇p<0,01-serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre. Student-t testi, gruplarda n=15.

Çizelge 11: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların 900 sn süreli açık alan testinde geçilen kare sayısı, merkezden geçme sıklığı ve davranış yapısı

		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Geçilen kare sayısı	Merkez	32±3,5	27±4,1	22±3,2*	18±2,6
	Perifer	88±7,6	80±6,1	92±7,7	71±6#
	Toplam	122±10	107±9,5	114±10	88±8
Merkezden geçme sıklığı		14±1,3	11±1,4	10±1,4	7±0,8◇
Sıçan davranış yapısı					
Ayağa kalkma sıklığı	Merkez	5±0,8	8±1,6	4±1	4±0,9◇
	Duvara dayalı	23±2	22±2,1	22±1,7	20±1,7
	Serbest ayağa Kalkma	15±1,7	24±2,3**	13±2	14±2,2◇◇
Temizlenme (sn)	Merkez	2±1,4	1,3±1,3	1,3±1,3	0±0
	Perifer	34±7,2	52±11	31±7,2	34±5
Donma (sn)	Merkez	0±0	0±0	0±0	0±0
	Perifer	0±0	0±0	0±0	0±0
Dışkılama sıklığı		6±0,6	4±0,6*	3,4±0,7*	5±0,7

Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, **p<0,01-serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ◇p<0,05, ◇◇p<0,01-serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, #p<0,05-MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Mann Whitney U testi, gruplarda n=15



Şekil 30: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 900 sn süreli açık alan testinde A) merkez zamanı, B) merkezde geçen kare sayısı, C) periferde serbest ayağa kalkma sıklığı, D) dışkılama sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ! $p<0,05$, !! $p<0,01$ -serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre,. Sürekli veriye Student t-testi, kesikli veriye Mann Whitney U testi uygulandı, gruplarda $n=15$.

4.3.3. Aydınlik-Karanlık Tercih Testinde Sosyal İzolasyonun Etkisi

Aydınlık-karanlık tercih testinde, aydınlık latensi sosyal çevre grubunda 58 ± 4 sn; sosyal izolasyon grubunda 58 ± 7 sn olarak bulunmuştur ($df=23$, $t=0,02$ $p>0,05$). Karanlık latensi sosyal çevre grubunda 111 ± 10 sn; sosyal izolasyon grubunda 108 ± 16 sn olarak saptanmıştır ($df=23$, $t=0,15$, $p>0,05$). Aydınlik-karanlık tercih düzeneğın aydınlık bölümünde geçirilen süre sosyal çevre grubunda 117 ± 7 sn; sosyal izolasyon grubunda 126 ± 7 sn olarak bulunmuştur ($df=23$, $t=0,8$, $p>0,05$). Aydınlik-karanlık tercih düzeneğın karanlık bölümünde geçirilen süre, sosyal çevre grubunda 183 ± 7 sn; sosyal izolasyon grubunda 174 ± 7 sn olarak saptanmıştır ($df=23$, $t=0,8$, $p>0,05$) (Çizelge 12).

Çizelge 12: Sosyal çevrede ve sosyal izolasyon ortamında yetişen, doğumdan sonra 20-30.günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanların aydınlık-karanlık tercih testi zaman değerleri.

		Sosyal çevre	Sosyal izolasyon
Latensi (sn)	Aydınlık	58 ± 4	58 ± 7
	Karanlık	111 ± 10	108 ± 16
Geçirilen süre (sn)	Aydınlık	117 ± 7	126 ± 7
	Karanlık	183 ± 7	174 ± 7

Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. Student t-testi, sosyal çevre grubu $n=10$, sosyal izolasyon grubu $n=15$.

Aydınlık-karanlık tercih testinde, düzeneğın aydınlık bölümden karanlık bölüme baş uzatma sıklığı sosyal çevre grubunda $3,5 \pm 0,4$; sosyal izolasyon grubunda $2,6 \pm 0,3$ olarak saptanmıştır ($U=53$, $p>0,05$). Aydınlik-karanlık tercih testinde, düzeneğın karanlık bölümden aydınlık bölüme baş uzatma sıklığı sosyal çevre grubunda $1,5 \pm 0,2$; sosyal izolasyon grubunda $1,5 \pm 0,2$ olarak saptanmıştır ($U=71$, $p >0,05$). Düzeneğın aydınlık bölümüne girme sıklığı sosyal çevre grubunda $3 \pm 0,2$, sosyal izolasyon grubunda $2,6 \pm 0,1$; karanlığa girme sıklığı sosyal çevre grubunda $3,3 \pm 0,2$, sosyal izolasyon grubunda $3,2 \pm 0,2$ olarak saptanmıştır (aydınlığa girme sıklığı $U=66$, $p>0,05$; karanlığa girme sıklığı $U=69$, $p>0,05$). Aydınlik-karanlık tercih düzeneğının

bölümleri arasındaki toplam giriş-çıkış sıklığı sosyal çevre grubunda $6\pm0,5$, sosyal izolasyon grubunda $6\pm0,4$ olarak bulunmuştur ($U=64,5$, $p>0,05$).

Davranış ölçütleri incelendiğinde, ayağa kalkma davranış sıklığında, temizlenme davranış süresinde sosyal çevre ve sosyal izolasyon grupları arasında fark saptanmamıştır (ayağa kalkma sıklığı $U=67,5$, $p>0,05$; temizlenme süresi $U=67,5$, $p>0,05$) (Çizelge 13).

Sosyal izolasyon koşullarında yetişme sosyal çevre koşullarına göre aydınlık karanlık tercih testinde parlak ışıqla tetiklenen anksiyete/korkuyu etkilememiştir.

Çizelge 13: Sosyal çevrede ve sosyal izolasyon ortamında yetişen, doğumdan sonra 20-30.günlerde serum fizyolojik enjeksiyonu uygulanan sıçanların aydınlık- karanlık tercih testi davranış değerleri

	Sosyal çevre	Sosyal izolasyon
Aydınlığa baş uzatma sıklığı	$3,5\pm0,4$	$2,6\pm0,3$
Karanlığa baş uzatma sıklığı	$1,5\pm0,2$	$1,5\pm0,2$
Aydınlığa girme sıklığı	$3\pm0,2$	$2,6\pm0,1$
Karanlığa girme sıklığı	$3,3\pm0,2$	$3,2\pm0,2$
Toplam giriş çıkış sıklığı	$6\pm0,5$	$6\pm0,4$
Ayağa kalkma sıklığı	$8\pm0,8$	$9\pm0,7$
Temizlenme süresi (sn)	1 ± 1	0 ± 0
Donma süresi (sn)	0 ± 0	0 ± 0

Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. Mann Whitney U testi, sosyal çevre grubu $n=10$, sosyal izolasyon grubu $n=15$.

4.3.4. Aydınlık-Karanlık Tercih Testinde Sosyal İzolasyon Koşullarında Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi

a) Aydınlık- Karanlık Tercih Testi Zaman Ölçütleri

Aydınlık-karanlık tercih testinde aydınlıktan karanlığa ilk geçme latensi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $58 \pm 7,3$ sn; zengin fizik çevre grubunda $34 \pm 3,5$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $53 \pm 3,4$ sn; zengin fizik çevre grubunda $18,4 \pm 2$ sn olarak bulunmuştur. ANOVA aydınlıktan karanlığa ilk geçme latensi üzerine anlamlı fizik çevre etkisi saptamıştır [F (1, 56)=40,6 $p < 0,01$]. Bu ölçüt üzerine ilaç etkisi [F (1, 56)=4 $p > 0,05$] ve çevre x ilaç etkileşimi bulunmamıştır [F (1, 56)=3 $p > 0,05$]. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre, aydınlık latensi anlamlı azalmıştır (df=28, $t = 2,8$, $p < 0,01$). MK-801 zengin çevrede bu ölçütte anlamlı azalmaya neden olmuştur (df=28, $t = 2,4$, $p < 0,01$).

Aydınlık-karanlık tercih testinde, karanlıktan aydınlığa ilk geçme latensi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 108 ± 6 sn; zengin fizik çevre grubunda $65 \pm 8,6$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $102 \pm 8,4$ sn; zengin fizik çevre grubunda $43 \pm 3,3$ sn'dir. ANOVA karanlıktan aydınlığa ilk geçme latensi üzerine anlamlı fizik çevre etkisi saptanmıştır [F (1, 56)=23,8 $p < 0,01$]. Bu ölçüt üzerine ilaç etkisi [F (1, 56)=1,4 $p > 0,05$] ve çevre x ilaç etkileşimi yoktur [F (1, 56)=0,9 $p > 0,05$]. Karanlık latensi serum fizyolojik zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre azalmıştır (df=28, $t = 2,3$, $p < 0,05$). MK-801 zengin çevrede bu ölçütte azalmaya neden olmuştur (df=28, $t = 2,5$, $p < 0,01$).

Aydınlıkta geçirilen süre serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $126 \pm 7,3$ sn; zengin fizik çevre grubunda 114 ± 8 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 122 ± 7 sn; zengin fizik çevre grubunda 85 ± 7 sn'dir. Karanlıkta geçirilen süre serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $173 \pm 7,3$ sn; zengin fizik çevre grubunda 185 ± 8 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 178 ± 7 sn; zengin fizik çevre grubunda 215 ± 7 sn olarak bulunmuştur. ANOVA aydınlık ve karanlık bölümlerinde geçirilen süreler üzerine, fizik çevre [aydınlık süre F (1, 56)=9,6 $p > 0,05$; karanlık süre F (1, 56)=9,6 $p > 0,05$] ve ilaç etkisi saptamamıştır [aydınlık süre F (1, 56)=4,3 $p > 0,05$; karanlık süre F (1, 56)=4,3 $p > 0,05$]. Çevre x ilaç etkileşimi bulunmamıştır [aydınlık süre F (1, 56)=3,6 $p > 0,05$; karanlık süre F (1, 56)=3,6 $p > 0,05$] (Çizelge 14) (Şekil 31).

b) Aydınlık-Karanlık Tercih Testinde Düzenegın Bölümleri Arasında Giriş-Çıkış Sıklıkları

Aydınlık-karanlık tercih testinde, düzenegının aydınlık bölümünden karanlık bölümüne baş uzatma sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3\pm0,3$; zengin fizik çevre grubunda $4,5\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2\pm0,4$; zengin fizik çevre grubunda $4\pm0,4$ olarak bulunmuştur. [$H(3,N=40)=146$, $p<0,01$]. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre, aydınlık bölümden karanlık bölüme baş uzatma sıklığı artmıştır ($U=37$, $p<0,01$). Aydınlıktan karanlığa baş uzatma sıklığında serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grupları arasında fark bulunmamıştır ($U=95$, $p>0,05$). Düzenegının aydınlık bölümünden karanlık bölümüne baş uzatma sıklığında, MK-801 uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre, anlamlı azalma bulunmuştur ($U=63,5$, $p<0,05$)

Bu testte, düzenegının karanlık bölümünden aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1,5\pm0,2$; zengin fizik çevre grubunda $2\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1,8\pm0,2$; zengin fizik çevre grubunda $1\pm0,2$ olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=7,6$, $p<0,05$]. Serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda, karanlık bölümünden aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığı açısından fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark saptanmamıştır ($U=83$, $p>0,05$). MK-801, fakir fizik çevre koşullarında, karanlıktan aydınlığa baş uzatma sıklığını etkilememiştir ($U=88,5$, $p>0,05$). MK-801, zengin fizik çevre grubunda karanlıktan aydınlığa baş uzatma sıklığı, fakir fizik çevre grubuna göre, anlamlı azalmıştır ($U=61,5$, $p<0,05$) (Şekil 32).

Aydınlık-karanlık tercih testinde, düzenegının aydınlık bölümüne giriş sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2,6\pm0,1$; zengin fizik çevre grubunda $3,3\pm0,2$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2\pm0,2$; zengin fizik çevre grubunda $3,4\pm0,4$ olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=11,5$, $p<0,01$]. Aydınlık bölüme giriş sıklığında serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark saptanmamıştır ($U=72,5$, $p>0,05$). Düzenegının aydınlık bölümüne giriş sıklığında, MK-801 fakir fizik çevre koşullarında serum fizyolojik kontrole göre bu

ölçütü etkilememiştir ($U=81,5$, $p>0,05$). MK-801, zengin fizik çevre koşullarında, fakir fizik çevreye göre, aydınlık bölüme giriş sıklığında artışa neden olmuştur ($U=49$, $p<0,01$).

Aydınlık-karanlık tercih testinde, düzeneğin karanlık bölümüne giriş sıklığında, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3\pm0,2$; zengin fizik çevre grubunda $4\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3\pm0,2$; zengin fizik çevre grubunda $4\pm0,3$ olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=13$, $p<0,01$]. Düzeneğin karanlık bölüme giriş sıklığı, serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur ($U=55$, $p<0,05$). Bu ölçütte, serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan fakir fizik grupları arasında fark bulunmamıştır ($U=98$, $p>0,05$). MK-801, zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre, aydınlık bölüme giriş sıklığında anlamlı artışa neden olmuştur ($U=52,5$, $p<0,05$).

Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinin aydınlık ve karanlık bölümlerine toplam giriş-çıkış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $6\pm0,4$; zengin fizik çevre grubunda $8\pm0,5$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $5\pm0,4$; zengin fizik çevre grubunda $8\pm0,5$ 'dir [$H(3,N=40)=12,6$, $p<0,01$]. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda, zengin fizik çevre düzeneğinin aydınlık ve karanlık bölümlerine toplam giriş-çıkış sıklığını fakir fizik çevre grubuna göre artırmıştır ($U=61$, $p<0,05$). Bu ölçütte, serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan fakir fizik grupları arasında fark bulunmamıştır ($U=87,5$, $p>0,05$). MK-801, zengin fizik çevre koşullarında toplam giriş-çıkış sıklığını, fakir fizik çevre koşullarına göre artırmıştır ($U=48$, $p<0,01$) (Çizelge 15) (Şekil 33).

c) Aydınlık-karanlık Tercih Testi Davranış Yapısı

Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinin aydınlık bölümünde ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $9\pm0,7$; zengin fizik çevre grubunda $9\pm0,7$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $7\pm0,4$; zengin fizik çevre grubunda $6\pm0,6$ olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=11$, $p<0,05$]. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen serum fizyolojik uygulanan fakir ve zengin fizik çevre gruplarında ayağa kalkma davranış sıklığında fark saptanmamıştır ($U=95$, $p>0,05$). Bu ölçütte, MK-801, fakir fizik çevre koşullarında serum fizyolojik uygulamasına göre

anlamlı artışa neden olmuştur ($U=56$, $p<0,05$). Ayağa kalkma davranış sıklığında, MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark saptanmamıştır ($U=43$, $p>0,05$) (Şekil 32) .

Sosyal izolasyon koşullarında yetişen serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan sıçanlarda aydınlık-karanlık tercih testinde temizlenme ve donma davranışı gözlenmemiştir (Çizelge 15).

Sosyal izolasyon koşullarında yetişen deneklerde zengin fizik çevre koşulları, aydınlık-karanlık tercih testinde aydınlık latensi ve karanlık latensi ölçütlerinde kıalmaya neden olmuş, aydınlık bölüme baş uzatma sıklığını ve aydınlığa giriş-çıkış sıklığını artırmıştır. Sosyal izolasyonlu deneklere fakir fizik çevre koşullarında MK-801 uygulaması düzeneğin aydınlık bölümünde ayağa kalkma sıklığını artırmıştır. Zengin fizik çevre şartlarında sosyal izolasyonlu deneklere MK-801 uygulaması aydınlık ve karanlık latensilerde kıalmaya, aydınlık bölümde geçirilen sürede azalmaya neden olmuştur. Fakir fizik çevre koşullarında MK-801'in fakir fizik çevre koşullarında ayağa kalkma davranış sıklığında artışa neden olurken zengin fizik çevre koşullarında ayağa kalkma sıklığı azalmıştır.

Çizelge 14: Sosyal izolasyon çevre koşullarında yetişen grupların aydınlık-karanlık tercih testinde zaman değerleri.

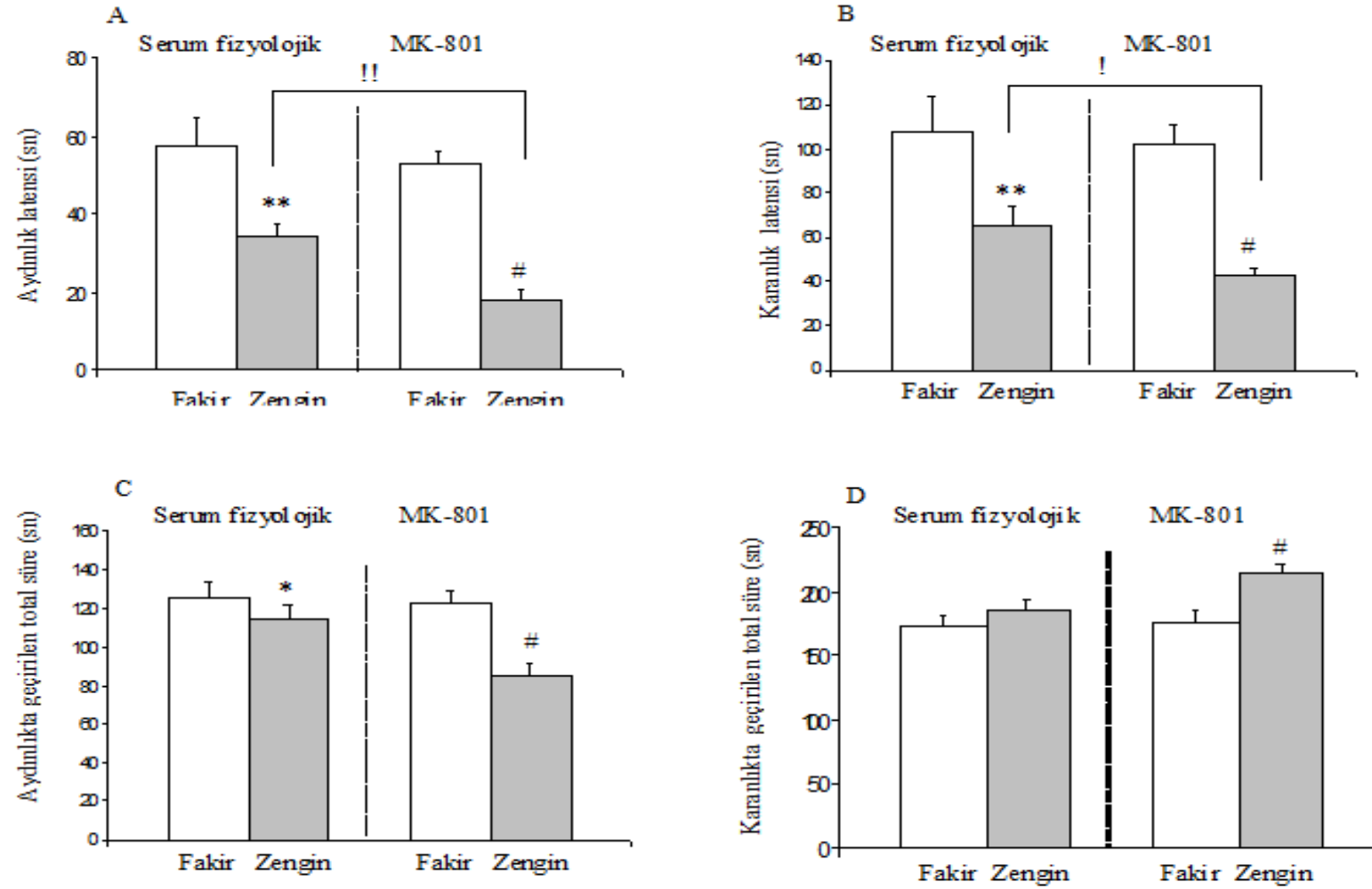
		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Latensi (sn)	Aydınlık	58±7,3	34±3,5**	53±3,4	18,4±2 ¶ ◇◇
	Karanlık	108±16	65±8,6*	102±8,4	43±3,3 ¶ ◇
Total süre (sn)	Aydınlık	126±7,3	114±8	122±7	85 ±7 # ◇
	Karanlık	173±7,3	185±8	178±7	215±7# ◇

Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ◇ $p<0,05$, ◇◇ $p<0,01$ -serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, ## $p<0,01$, ¶ $p<0,001$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Student t-testi, gruplarda $n=15$.

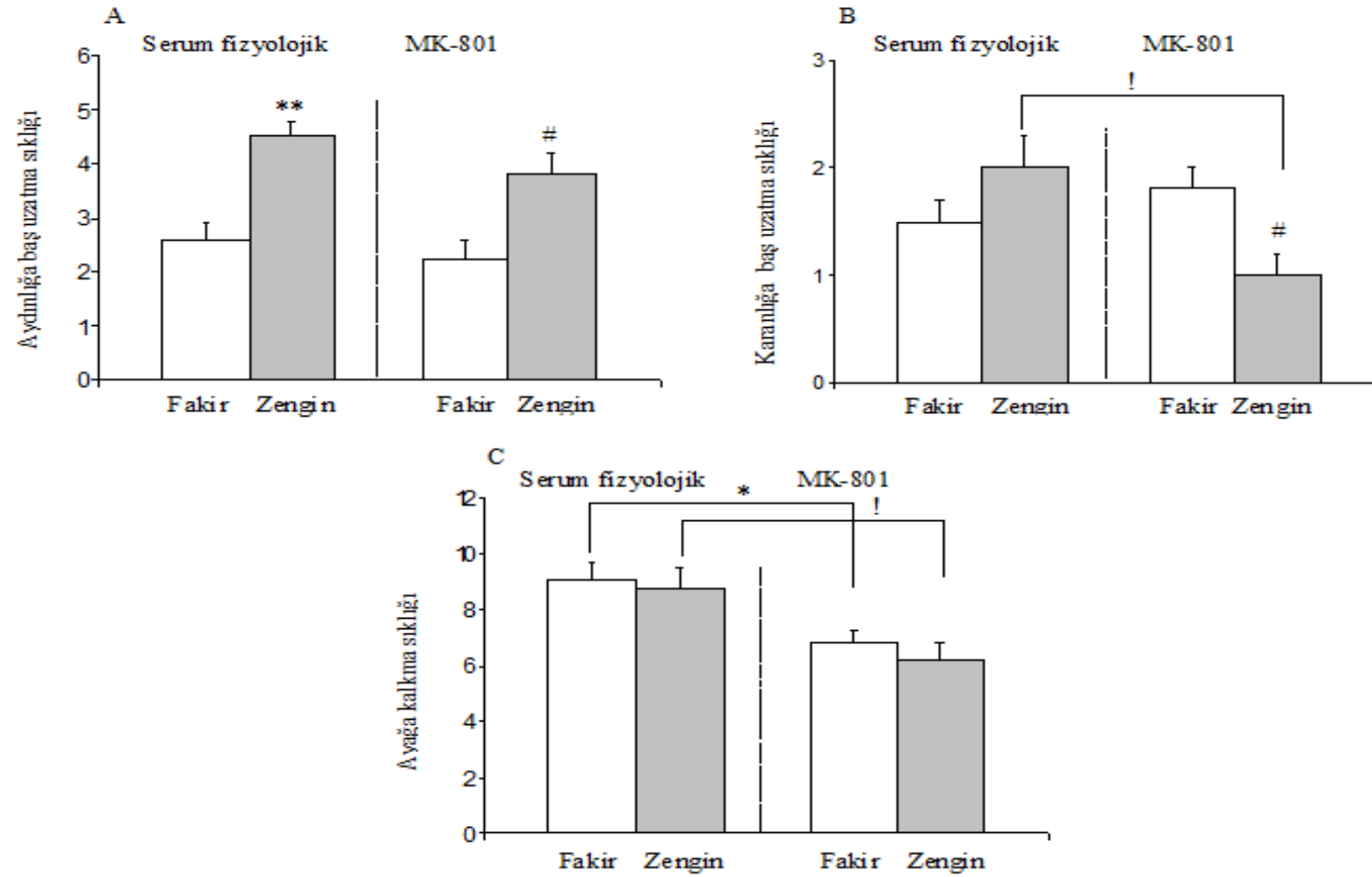
Çizelge 15: Sosyal izolasyon çevre koşullarında yetişen grupların aydınlık-karanlık tercih testinde sergiledikleri davranışlar.

	Serum fizyolojik		MK-801	
	Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Aydınlığa baş uzatma sıklığı	3±0,3	4,5±0,3**	2±0,4	4±0,4#
Karanlığa baş uzatma sıklığı	1,5±0,2	2±0,3	1,8±0,2	1±0,2# ◇
Aydınlığa giriş sıklığı	2,6±0,1	3,3±0,2	2±0,2	3,4±0,4##
Karanlığa giriş sıklığı	3±0,2	4±0,3*	3±0,2	4±0,3#
Toplam giriş-çıkış sıklığı	6±0,4	8±0,5*	5±0,4	8±0,5##
Ayağa kalkma sıklığı	9±0,7	9±0,7	7±0,4*	6±0,6 ◇
Temizlenme süresi (sn)	0±0	0±0	0±0	0±0
Donma süresi (sn)	0±0	0±0	0±0	0±0

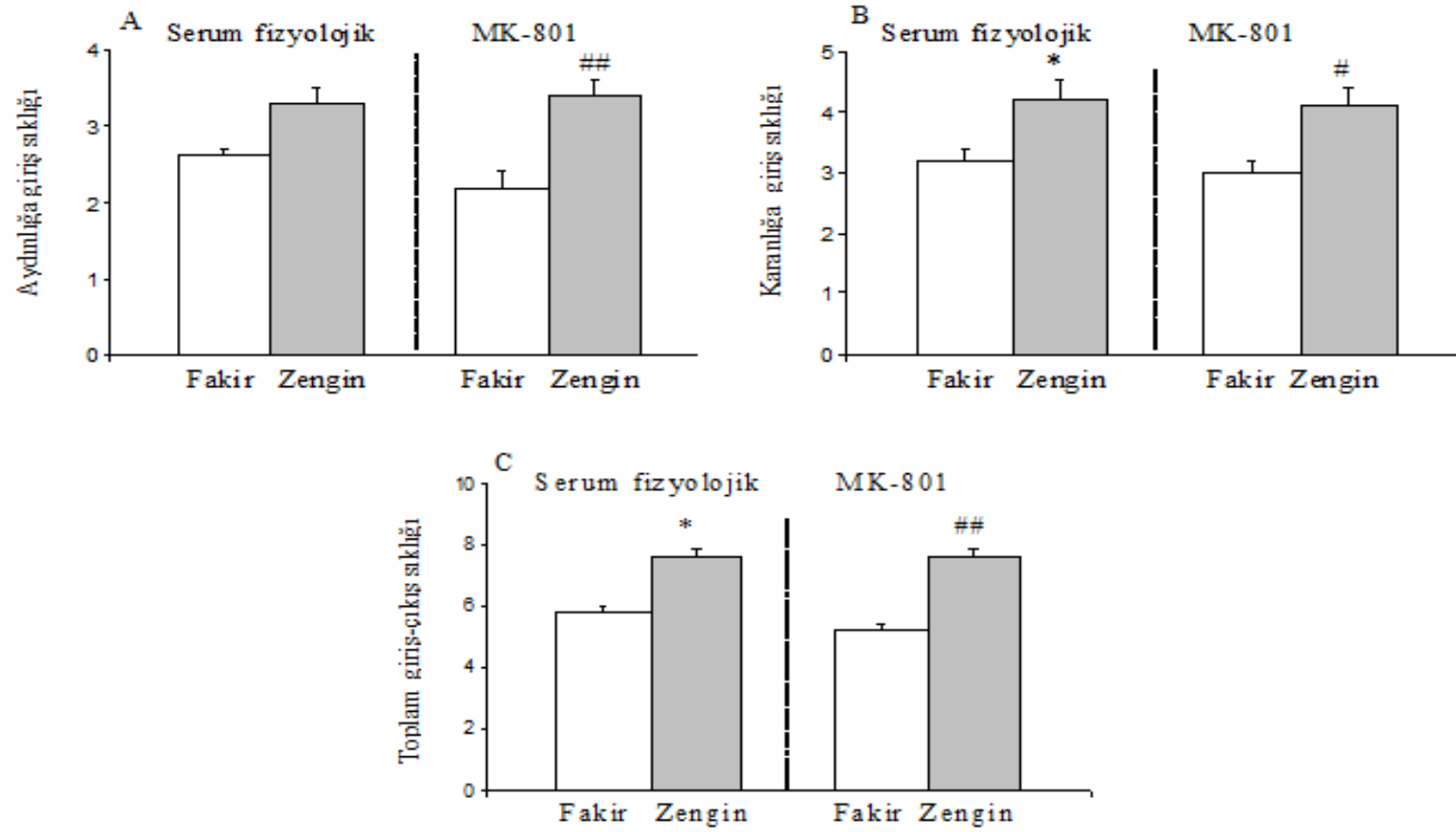
Veriler ortalama ±S.E.M olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, **p<0,01-serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ◇p<0,05- serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, #p<0,05, ##p<0,01-MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Mann Whitney U testi, gruplarda n=15



Şekil 31: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık- karanlık tercih testinde A) aydınlık latensi, B) karanlık latensi, C) aydınlıkta geçirilen total süre, D) karanlıkta geçirilen süre. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ! $p<0,05$, !! $p<0,01$ -serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, # $p<0,05$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Student t-testi. grupta $n=15$.



Şekil 32: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli aydınlık- karanlık tercih testinde A) aydınlığa baş uzatma sıklığı, B) karanlığa baş uzatma sıklığı, C) ayağa kalkma sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ! $p < 0,05$, !! $p < 0,01$ - serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre # $p < 0,05$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Mann Whitney U testi, gruplarda $n=15$.



Şekil 33: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen açanlarda 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde A) aydınlığa giriş sıklığı, B) karanlığa giriş sıklığı, C) toplam giriş-çıkış sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, # $p<0,05$, ## $p<0,01$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Mann Whitney U testi, gruplarda $n=15$.

4.3.5. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Sosyal İzolasyon Etkisi

Yükseltilmiş artı düzenek testinde açık kola ilk giriş latensi sosyal çevre grubunda $26 \pm 8,3$ sn, sosyal izolasyon grubunda $27 \pm 6,6$ sn olarak bulunmuştur. ($df=23$, $t=0,1$, $p>0,05$). Düzeneğin açık kolunda kalış süresi, sosyal çevre grubunda 34 ± 10 sn, sosyal izolasyon grubunda 111 ± 10 sn'dir. Sosyal izolasyon grubu sosyal çevre grubuna göre düzeneğin açık kolunda daha uzun zaman geçirmiştir ($df=23$, $t=5,2$, $p<0,01$). Düzeneğin merkezinde geçirilen süre, sosyal çevre grubunda 34 ± 10 sn, sosyal izolasyon grubunda $27 \pm 5,3$ olarak saptanmıştır ($df=23$, $t=0,9$, $p>0,05$). Kapalı kolda kalış süresi, sosyal çevre grubunda 230 ± 13 sn, sosyal izolasyon grubunda 162 ± 12 sn'dir. Sosyal izolasyon grubundaki sıçanlar sosyal gruba göre düzeneğin kapalı kolunda daha kısa zaman geçirmiştir ($df=23$, $t=3,8$, $p<0,01$) (Çizelge 16).

Çizelge 16: Sosyal çevre ve sosyal izolasyon ortamında yetişen doğumdan sonra 20-30.günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda yükseltilmiş artı düzenek testi zaman değerleri.

		Sosyal çevre	Sosyal izolasyon
Açık kola ilk giriş latensi (sn)		$26 \pm 8,3$	$27 \pm 6,6$
Kalış süresi (sn)	Açık kol	34 ± 10	$111 \pm 10^{**}$
	Merkez	36 ± 9	$27 \pm 5,3$
	Kapalı kol	230 ± 13	$162 \pm 12^*$

Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. $*p<0,05$, $**p<0,01$ -sosyal çevre grubuna göre. Student t-testi, sosyal çevre grubu $n=10$, sosyal izolasyon grubu $n=15$.

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin kapalı kolundan açık koluna ve açık kolundan kapalı koluna baş uzatma sıklığında sosyal çevre ve sosyal izolasyon grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (açık kola baş uzatma $U=46$, $p>0,05$; kapalı kola baş uzatma $U=71$, $p>0,05$) . Düzeneğin açık kol uçtan aşağıya baş uzatma sıklığı sosyal çevre grubunda 4 ± 1 , sosyal izolasyon grubunda

10±1'dir. Açık kol uçtan aşağıya baş uzatma sıklığında sosyal izolasyon sosyal çevreye göre, anlamlı artışa neden olmuştur (U=16,5, p<0,01).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin kapalı kolundan açık koluna vücut uzatma sıklığı, sosyal çevre grubunda 5,4±0,6, sosyal izolasyon grubunda 3,5±2,9'dir. Sosyal izolasyon grubunda açık kola vücut uzatma sıklığında sosyal çevre grubuna göre anlamlı azalma görülmüştür (U=38,5, p<0,05). Düzeneğin açık kolundan, kapalı kola vücut uzatma sıklığı sosyal çevre grubunda 3,6±0,4 sosyal izolasyon grubunda 0,3±0,1'dir (U=48,5, p>0,05).

Düzeneğin açık kolunda ve merkezinde ayağa kalkma davranış sıklığında, gruplar arasında fark görülmemiştir (açık kolda ayağa kalkma sıklığı U=49,5, p>0,05; merkezde ayağa kalkma sıklığı U=60, p>0,05). Kapalı kolda ayağa kalkma davranış sıklığı sosyal çevre grubunda 16,6±1,4, sosyal izolasyon grubunda 10,2±0,8'dir. Sosyal izolasyon, kapalı kolda ayağa kalkma davranış sıklığında, sosyal çevre grubuna göre anlamlı azalmaya neden olmuştur (U=18,5, p<0,01).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin kapalı kolunda temizlenme davranış süresi sosyal çevre grubunda 7±2,1, sosyal izolasyon grubunda 2±1,4'dir. Sosyal izolasyon, kapalı kolda temizlenme davranış süresinde sosyal çevre grubuna göre anlamlı azalmaya neden olmuştur (U=42, p<0,05).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık koluna giriş sıklığı, sosyal çevre grubunda 1,5±0,4, sosyal izolasyon grubunda 4±0,3'dir. Sosyal izolasyon, açık kola giriş sıklığında sosyal çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur (U=19,5, p<0,01). Düzeneğin kapalı koluna giriş sıklığı, sosyal çevre grubunda 3±0,4, sosyal izolasyon grubunda 4±0,2'dir (U=42,5, p>0,05).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık ve kapalı kollarına toplam giriş-çıkış sıklığı, sosyal çevre grubunda 4,4±0,8, sosyal izolasyon grubunda 7,7±0,5 olarak bulunmuştur. Sosyal izolasyon toplam giriş-çıkış sıklığında sosyal çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur (U=28,5, p<0,05).

Sosyal çevre grubun dışkılama sıklığı 4,4±0,3, sosyal izolasyon grubun ise 3±1'dir. Dışkılama sıklığı, sosyal izolasyonlu grupta sosyal çevre grubuna göre

azalma eğilimi göstermiştir, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (U=58,5, p>0,05) (Çizelge 17).

Yükseltilmiş artı düzenek testinde sosyal izolasyon açık kolda kalış süresinde artışa neden olmuş, açık kol uçtan aşağıya baş uzatma davranışı ve kapalı kolda ayağa kalkma davranışı artmıştır, açık kola vücut uzatma sıklığı ise azalmıştır. Bu deneklerin açık kola giriş sıklığı ve toplam giriş-çıkış sıklığı artmıştır. Sonuç olarak sosyal izolasyon yükseltilmiş artı düzenekte açık kol aktivitesinde artışa neden olmuştur.

Çizelge 17: Sosyal çevre ve sosyal izolasyon koşullarında doğumdan sonra 20-30.günler arasında serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda yükseltilmiş artı düzenek testinde sergiledikleri davranışlar

		Sosyal çevre	Sosyal İzolasyon
Baş uzatma sıklığı	Açık kol	6±0,8	4,3±0,6
	Kapalı kol	0,3±0,1	0,4±0,1
	Açık kol uç	4±1	10±1*
Vücut uzatma sıklığı	Açık kol	5,4±0,6	3,5±2,9**
	Kapalı kol	3,6±0,4	0,3±0,1
Ayağa kalkma sıklığı	Açık kol	0,4±0,2	1,1±0,3
	Merkez	1,2±0,4	0,8±0,3
	Kapalı kol	16,6±1,4	10,2±0,8*
Temizlenme süresi (sn)	Açık kol	0±0	0±0
	Kapalı kol	7±2,1	2±1,4**
Donma süresi (sn)	Açık kol	0±0	0±0
	Kapalı kol	0±0	0±0
Açık kola giriş sıklığı		1,5±0,4	3,6±0,2**
Kapalı kola giriş sıklığı		3±0,4	4±0,3
Toplam giriş çıkış sıklığı		4,4±0,8	7,7±0,5**
Dışkı sayısı		3±1	4,4±0,3

Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, **p<0,01-sosyal çevre grubuna göre. Mann Whitney U testi, sosyal çevre grubu n=10, sosyal izolasyon grubu n=15.

4.3.6. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde, Sosyal İzolasyon Koşullarda Yetişen Sıçanlarda Zengin Fizik Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi

a) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Zaman Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzenek testinde açık kola ilk giriş latensi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $27 \pm 6,6$ sn; zengin fizik çevre grubu $37,5 \pm 9,2$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 35 ± 9 sn; zengin fizik çevre grubu $22,4 \pm 7,7$ sn'dir. ANOVA sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda, açık kola ilk giriş latensi üzerine fizik çevre [$F(1, 56)=0$ $p>0,05$] ve ilaç etkisi [$F(1, 56)=0,1$ $p>0,05$] göstermemiştir. Bu ölçütte çevre x ilaç etkileşimi yoktur [$F(1, 56)=1,9$ $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık kolunda kalış süresi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 111 ± 10 sn; zengin fizik çevre grubu $64 \pm 10,6$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $82 \pm 7,6$ sn; zengin fizik çevre grubu $57,4 \pm 10,2$ sn'dir. ANOVA düzeneğin açık kolunda kalış süresi üzerine çevre etkisini [$F(1, 56)=13,6$ $p<0,01$] ve ilaç etkisi [$F(1, 56)=3,3$ $p<0,05$] anlamlı bulmuştur. Çevre x ilaç etkileşimi anlamlı saptanmamıştır [$F(1, 56)=1,3$ $p>0,05$]. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda açık kolda kalış süresi fakir fizik çevre grubuna göre azalmıştır; gruplar arasındaki fark anlamlıdır ($df=28$, $t=3,2$, $p<0,01$). MK-801 uygulanan fakir grupta açık kolda kalış süresi serum fizyolojik grubuna göre azalmıştır ($df=28$, $t=2,9$, $p<0,05$) (Şekil 34).

Bu testte, düzeneğin merkezinde kalış süresi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $27,2 \pm 5,3$ sn; zengin fizik çevre grubu $28,5 \pm 5,2$ sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $37,2 \pm 6,3$ sn; zengin fizik çevre grubu $22,3 \pm 3$ 'dir. ANOVA düzeneğin merkezinde kalış süresi üzerine çevre etkisi [$F(1, 56)=1,7$ $p>0,05$], ilaç etkisi [$F(1, 56)=0,1$ $p>0,05$] ve çevre x ilaç etkileşimi anlamlı bulmamıştır [$F(1, 56)=2,4$ $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzenek testinde düzeneğin kapalı kolunda kalış süresi serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 162 ± 12 sn; zengin fizik çevre grubu 208 ± 14 sn; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 181 ± 11 sn; zengin fizik çevre grubu 220 ± 10 sn olarak bulunmuştur. ANOVA düzeneğin kapalı kolunda kalış süresi üzerine anlamlı fizik çevre etkisi [$F(1, 56)=13,4$

$p<0,01$] ve anlamsız ilaç etkisi [$F(1, 56)=1,8$ $p>0,05$] ve çevre x ilaç etkileşimi [$F(1, 56)=0$ $p>0,05$] saptamıştır. Serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, düzeneğin kapalı kolunda kalış süresi, fakir fizik çevre grubuna göre artmıştır ($df=28$, $t=2,5$, $p<0,01$). MK-801 uygulanan, zengin fizik çevre grubu fakir fizik çevre grubuna göre düzeneğin kapalı kolunda daha uzun süre geçirmiştir ($df=28$, $t=2,7$, $p<0,05$). MK-801 uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artmıştır ($df=28$, $t=2,3$, $p<0,05$) (Çizelge 18) (Şekil 34).

b) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Giriş-Çıkış Sıklıkları

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin kapalı kolundan açık koluna baş uzatma sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4,3\pm0,6$, zengin fizik çevre grubunda $7,2\pm0,7$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $5\pm0,4$, zengin fizik çevre grubunda $6,2\pm0,5$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=9,8$, $p<0,05$]. Düzeneğin kapalı kolundan açık koluna baş uzatma sıklığında sosyal izolasyon koşullarında yetişen serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ($U=51,5$, $p<0,05$). Fakir fizik çevre koşullarında yetişen serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan gruplar arasında bu ölçütte fark saptanmamıştır ($U=104$, $p>0,05$). Düzeneğin kapalı kolundan açık kola baş uzatma sıklığı, MK-801 uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artmıştır ($U=65$, $p<0,05$) (Şekil 35).

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık kolundan kapalı koluna baş uzatma sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,4\pm0,1$, zengin fizik çevre grubunda $0,6\pm0,2$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,3\pm0,1$, zengin fizik çevre grubunda $0,3\pm0,1$ 'dir [$H(3,N=40)=0,5$, $p>0,05$].

Bu testte, düzeneğin açık kolundan aşağıya baş uzatma sıklığı, serum fizyolojik fakir fizik çevre grubunda 10 ± 1 , zengin fizik çevre grubunda $8,6\pm1,5$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 8 ± 1 , zengin fizik çevre grubunda $8\pm1,2$ 'dir [$H(3,N=40)=2,1$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzeneğin, kapalı kolundan açık koluna vücut uzatma sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4\pm0,4$, zengin fizik çevre grubunda $5\pm0,5$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4,1\pm0,5$, zengin fizik çevre grubunda $4,4\pm0,3$ 'dir [$H(3,N=40)=3,2$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzeneğin, açık kolundan kapalı koluna vücut uzatma sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,3\pm0,1$, zengin fizik çevre grubunda $1,2\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,4\pm0,1$, zengin fizik çevre grubunda $0,6\pm0,2$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=7,8$, $p<0,05$]. Düzeneğin kapalı kolundan açık koluna vücut uzatma sıklığında, sosyal izolasyon koşullarında yetişen serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ($U=59,5$, $p<0,05$). Serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grupları arasında bu ölçütte fark bulunmamıştır ($U=101$, $p>0,05$). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında fark yoktur ($U=95,5$, $p<0,05$) (Şekil 35).

Yükseltilmiş artı düzeneğin, açık koluna giriş sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $3,6\pm0,2$, zengin fizik çevre grubunda $3,2\pm0,4$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2,9\pm0,2$, zengin fizik çevre grubunda $3\pm0,4$ olarak bulunmuştur [$H(3,N=40)=2,2$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzeneğin testinde, düzeneğin kapalı koluna giriş sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4\pm0,3$, zengin fizik çevre grubunda $3,7\pm0,4$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4\pm0,2$, zengin fizik çevre grubunda $3,7\pm0,4$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlı değildir [$H(3,N=40)=1$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık ve kapalı kollarına toplam giriş-çıkış sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $8\pm0,5$, zengin fizik çevre grubunda $7\pm0,8$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $7\pm0,5$, zengin fizik çevre grubunda $7\pm0,8$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlı değildir [$H(3,N=40)=1,5$, $p>0,05$] (Çizelge 19).

c) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Sıçan Davranış Yapısı

Yükseltilmiş artı düzeneğin, açık kolunda ayağa kalkma davranış sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1\pm0,3$, zengin fizik çevre grubunda $1\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1\pm0,4$, zengin fizik çevre grubunda $2,2\pm0,6$ 'dir [$H(3,N=40)=3,9$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzeneğin, merkezinde ayağa kalkma davranış sıklığı serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $0,8\pm0,3$, zengin fizik çevre grubunda $2\pm0,4$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $1,4\pm0,3$, zengin fizik çevre grubunda $2\pm0,3$ 'dir [$H(3,N=40)=6,8$, $p>0,05$].

Yükseltilmiş artı düzeneğin, kapalı kolunda ayağa kalkma davranış sıklığı, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda 10 ± 1 , zengin fizik çevre grubunda 18 ± 2 ; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 11 ± 1 , zengin fizik çevre grubunda 13 ± 1 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=13,6$, $p<0,01$]. Kapalı kolda ayağa kalkma davranış sıklığında serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda fakir fizik çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ($U=37,5$, $p<0,01$). Serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grupları arasında bu ölçütte fark bulunmamıştır ($U=93,5$, $p>0,05$). Sosyal izolasyon koşullarında yetişen MK-801 uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında bu ölçütte fark yoktur ($U=83,5$, $p>0,05$).

Sosyal izolasyon gruplarında yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık kolunda temizlenme davranışı görülmemiştir.

Yükseltilmiş artı düzeneğin kapalı kolunda temizlenme davranış süresi, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $2\pm1,4$, zengin fizik çevre grubunda $12\pm3,5$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4\pm1,6$, zengin fizik çevre grubunda $11\pm4,1$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=9,6$, $p<0,05$]. Düzeneğin kapalı kolunda temizlenme davranış süresinde, serum fizyolojik uygulanan zengin fizik çevre grubunda, fakir fizik çevre gruba göre anlamlı artış saptanmıştır ($U=58,5$, $p<0,01$). Düzeneğin kapalı kolunda temizlenme davranış süresinde, fakir fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda serum fizyolojik ve MK-801 uygulanması arasında fark yoktur ($U=91,5$, $p>0,05$). Bu ölçütte sosyal izolasyon koşullarında yetişen MK-801

uygulanan fakir ve zengin fizik çevre grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir ($U=78,5$, $p>0,05$) (Şekil 34).

Dışkılama sıklığını, serum fizyolojik uygulanan fakir fizik çevre grubunda $4,4\pm0,3$, zengin fizik çevre grubunda $1\pm0,3$; MK-801 uygulanan fakir fizik çevre grubunda 0 ± 0 , zengin fizik çevre grubunda $1,7\pm0,5$ 'dir. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır [$H(3,N=40)=33,3$, $p<0,01$]. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen serum fizyolojik uygulanan sıçanlarda zengin fizik çevre dışkılama sıklığını fakir fizik çevreye göre anlamlı azalmıştır ($U=12,5$, $p<0,01$). MK-801 uygulama grubunda, dışkılama sıklığında serum fizyolojik gruba göre azalma görülmüştür ($U=7,5$, $p<0,001$). MK-801 enjeksiyonu, zengin fizik çevrede fakir fizik çevreye göre dışkılama sıklığında artışa neden olmuştur ($U=60$, $p<0,01$) (Çizelge 19) (Şekil 35).

Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda zengin fizik çevre koşullarında yetiştirme yükseltilmiş artı düzeneğin açık kolunda geçirilen süresinde azalmaya, açık kola baş ve vücut uzatma sıklıklarında artış, kapalı kolda ayağa kalkma sıklığında ve temizlenme süresinde artışa, dışkılama sıklığında azalmaya neden olmuştur. Zengin fizik çevre koşulları sosyal izolasyonlu deneklerde yükseklik ile tetiklenen anksiyete/korkuda azalmaya neden olmuştur. Sosyal izolasyonlu deneklere doğumdan sonra 20-30. günler arasında MK-801 uygulaması açık kolda kalış süresini azaltmış, dışkılama sıklığında azalmaya neden olmuştur. MK-801 sosyal izolasyonda anksiyolitik etki göstermiştir. Zengin fizik çevre koşullarında MK-801 uygulaması, fakir fizik çevre koşullarına göre açık kola baş uzatma sıklığını artırmış, kapalı kolda ayağa kalkma sıklığını artırmış, dışkılama sıklığını artırmıştır.

Çizelge 18: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde zaman değerleri.

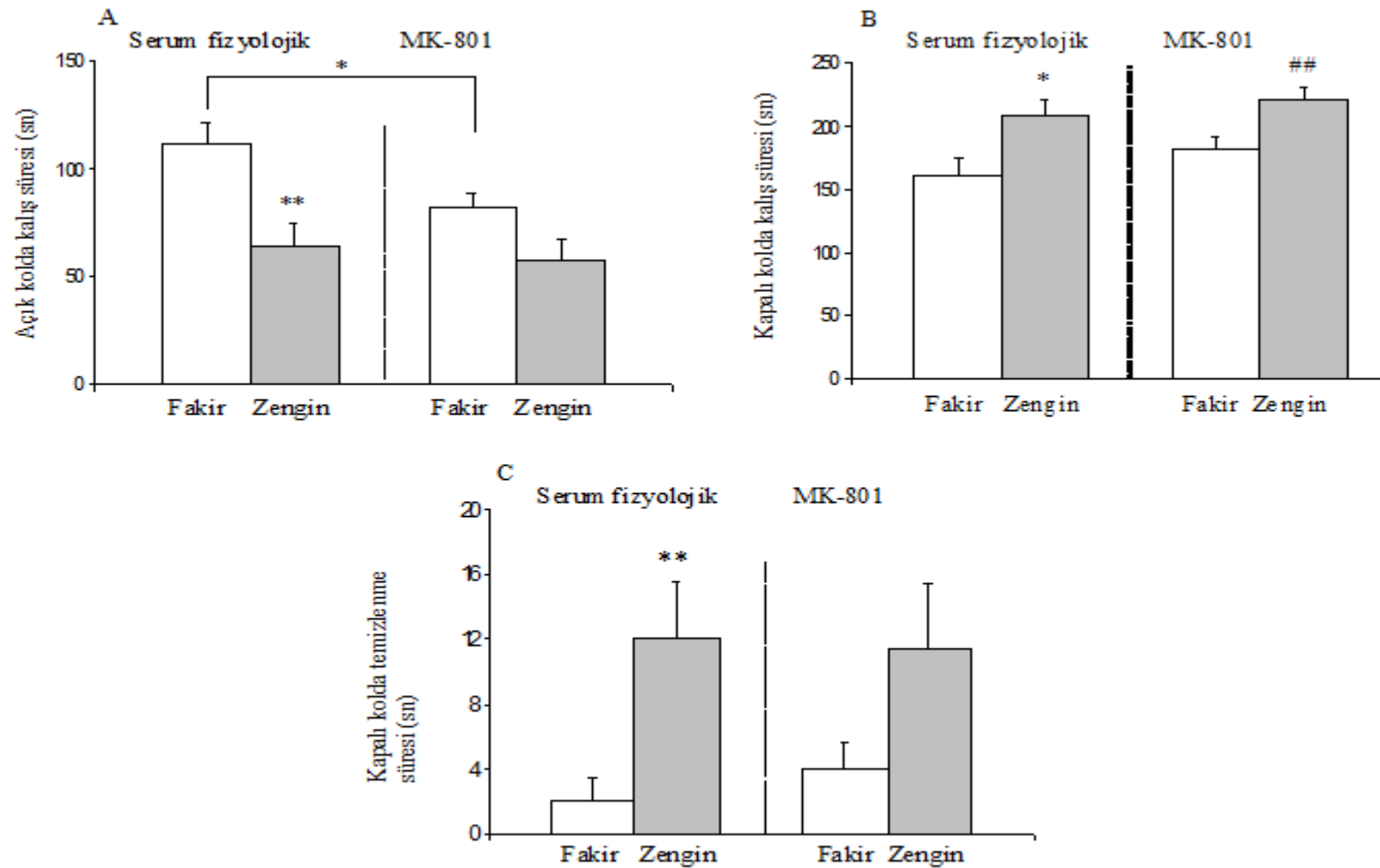
		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Açık kola ilk giriş latensi (sn)		27±6,6	37,5±9,2	35±9	22,4±7,7
Kalış süresi (sn)	Açık kol	111±10	64±10,6**	82±7,6*	57,4±10,2
	Merkez	27,2±5,3	28,5±5,2	37,2±6,3	22,3±3
	Kapalı kol	162±12	208±14*	181±11	220±10#

Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, # $p<0,01$ - MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre. Student t-testi, gruplarda $n=15$.

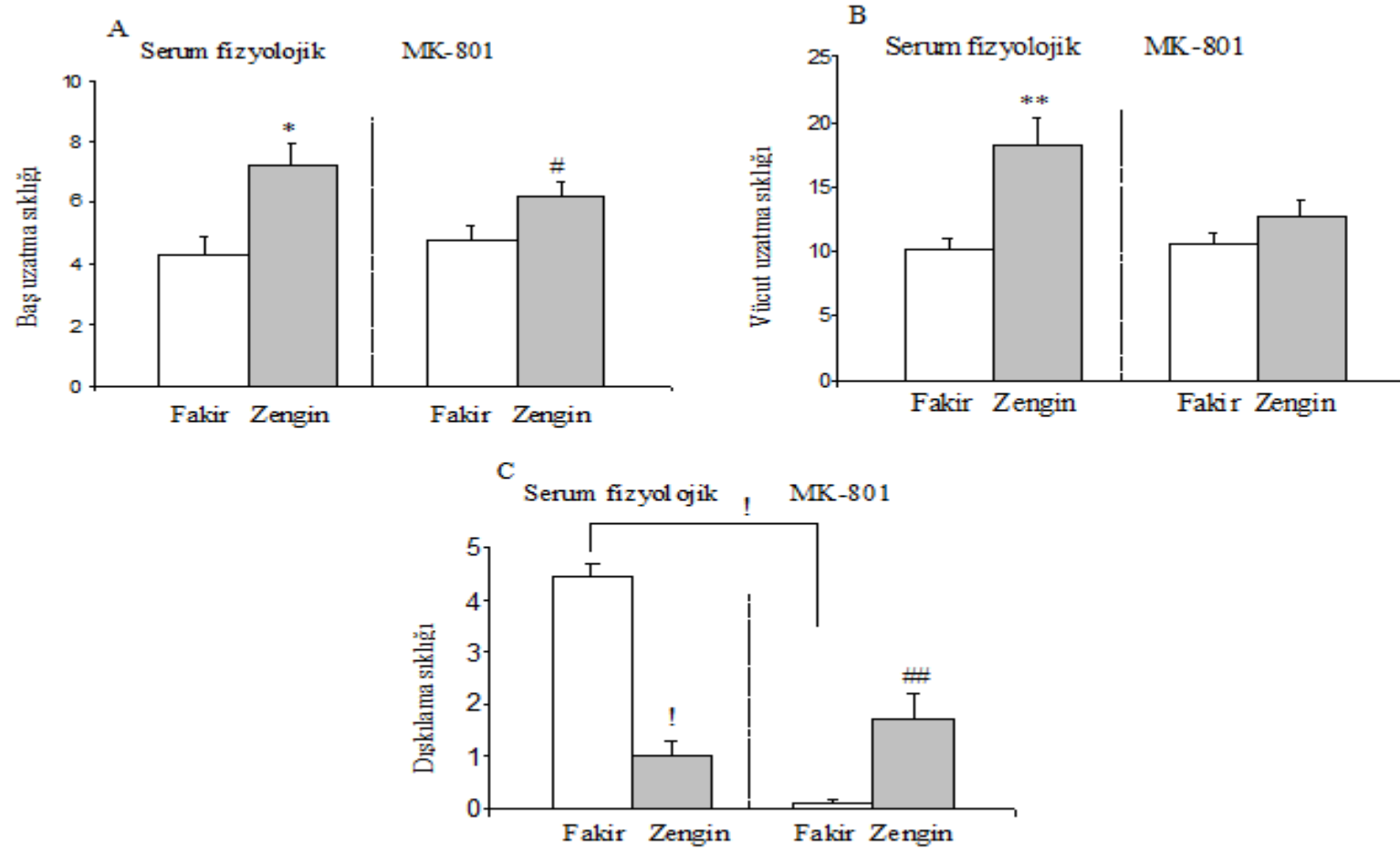
Çizelge 19: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanların 300 sn süreli yükseltilmiş arti düzenek testinde sergiledikleri davranışlar.

		Serum fizyolojik		MK-801	
		Fakir	Zengin	Fakir	Zengin
Baş uzatma sıklığı	Açık kol	4,3±0,6	7,2±0,7*	5±0,4	6,2±0,5#
	Kapalı kol	0,4±0,1	0,6±0,2	0,3±0,1	0,3±0,1
	Açık kol uç	10±1	8,6±1,5	8±1	8±1,2
Vücut uzatma sıklığı	Açık kol	4±0,4	5±0,5	4,1±0,5	4,4±0,3
	Kapalı kol	0,3±0,1	1,2±0,3**	0,4±0,1	0±0
Ayağa kalkma sıklığı	Açık kol	1±0,3	1±0,3	1±0,4	2,2±0,6
	Merkez	0,8±0,3	2±0,4	1,4±0,3	2±0,3
	Kapalı kol	10±1	18±2**	11±1	13±1◇
Temizlenme süresi (sn)	Açık kol	0±0	0±0	0±0	0±0
	Kapalı kol	2±1,4	12±3,5**	4±1,6	11±4,1
Donma süresi (sn)	Açık kol	0±0	0±0	0±0	0±0
	Kapalı kol	0±0	0±0	0±0	0±0
Açık kola giriş sıklığı		3,6±0,2	3,2±0,4	2,9±0,2	3±0,4
Kapalı kola giriş sıklığı		4±0,3	3,7±0,4	4±0,2	3,7±0,3
Toplam giriş çıkış sıklığı		8±0,5	7±0,8	7±0,5	6,7±0,8
Dışkılama sıklığı		4,4±0,3	1±0,3¶	0±0¶	1,7±0,5##

Veriler ortalama ±S.E.M. olarak ifade edilmiştir. Mann Whitney U, *p<0,05, **p<0,01, ¶p<0,001-serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ◇p<0,05-serum fizyolojik zengin fizik çevre grubuna göre, #p<0,05, ##p<0,01- MK 801 fakir fizik çevre grubuna göre, gruplarda n=15.



Şekil 34: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçanlarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde A) açık kolda kalış süresi, B) kapalı kolda kalış süresi, C) kapalı kolda temizlenme süresi. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, ## $p<0,01$ -MK-801 fakir fizik çevre grubuna göre, Mann Whitney U testi, gruplarda $n=15$.



Şekil 35: Sosyal izolasyon koşullarında yetişen sıçarılarda 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde A) baş uzatma sıklığı, B) vücut uzatma sıklığı, C) dışılama sıklığı. Veriler ortalama $\pm$ S.E.M. olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, ! $p < 0,001$ -serum fizyolojik fakir fizik çevre grubuna göre, Mann Whitney U testi, gruplarda $n=15$

5. TARTIŞMA

5.1. Somatik büyüme

Deneklerin somatik büyümesini vücut ağırlığı takibi ile izleyerek, kronik NMDA reseptör blokajının gelişim üzerine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Sosyal yetiştirme koşullarında, zengin fizik çevrede yetişen denekler kontrol grubuna göre daha yavaş kilo almışlardır. Bu bulgu zengin fizik çevre etkisini araştıran diğer çalışmalar ile uyumludur^{146,147}. Fakir fizik çevre yetiştirme koşullarına göre, zengin fizik çevre koşullarında deneklerin daha az kilo alması, bu çevre koşullarında dönen çark, merdiven ve tünellerin kullanılarak hareket yapılmasına bağlanabilir.

Sosyal yetiştirme koşullarında fakir fizik çevrede yetişen deneklerde MK-801 uygulamasında, vücut ağırlığının gelişimi kararlı şekilde devam etmiş, fakat kontrole göre daha az kilo almışlar. Schiffelholz ve ark. (2004) kronik NMDA reseptör blokajı uyguladıkları çalışmalarında 0.25 mg/kg dozda MK-801'in vücut ağırlığı gelişimini azalttığını göstermişlerdir¹⁴. Latysheva ve ark. ise çalışmalarında kronik NMDA reseptör blokajının vücut ağırlığı üzerine etkisini saptamamışlardır ancak bu araştırmacılar düşük doz MK-801 (0.05 mg/kg) kullanmışlardır¹⁴⁸. Akut NMDA reseptör blokajının lateral hipotalamusu etkileyerek gıda alımını azaltıp, somatik büyümeyi yavaşlattığı gösterilmiştir^{149,150}. Zengin fizik çevre koşullarında, NMDA reseptör blokajının vücut ağırlığı üzerine etkisi görülmemiştir.

Sosyal izolasyon koşullarında sosyal koşullara benzer şekilde kararlı kilo alımı devam etmiştir. Çalışmamızda sosyal izolasyon koşulları sosyal koşullara göre kilo artışına neden olmuştur. Ehlers ve ark. çalışmalarında tek tek barındırılan deneklerin kararlı fakat yavaş kilo alımı göstermişlerdir¹⁵¹. Sosyal izolasyon koşullarında, fakir ve zengin fizik çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, serum fizyolojik kontrol grubuna göre kilo alımında yavaşlamaya neden olmuştur.

5.2. Yetiştirme çevre koşullarının yetişkin dönem duygusal yanıtları üzerine etkisi:

Çalışmamızda, sosyal ve fizik çevre koşullarının yenilik, açık alan, ışık ve yükseklik ile tetiklenen anksiyete yanıtları üzerine etkisinde NMDA aracılı glutamat iletiminin rolü araştırılmıştır. Bu amaçla sıçan yavruları doğumdan sonra 21. günden itibaren,

sosyal ve sosyal izolasyon koşullarında fakir ve zengin fizik çevrede yetiştirilmiştir. Gelişim döneminde, sıçan yavruları iki gruba ayrılmış; bir gruba serum fizyolojik, diğer gruba MK-801 (0,25 mg/kg) 10 gün süre ile doğumdan sonra 20-30. günler arasında uygulanmıştır.

Zengin çevre, içinde nesnelerin bulunduğu sosyal temas yapılabilen ortam olarak tanımlanmakta, organizmayı ilerleyen yaşa bağlı öğrenme ve algılama kusurlarından koruduğu ileri sürülmektedir⁵⁸. Klinik ve laboratuvar çalışmaları, çevresel uyarının ve tecrübenin sağlıklı beyin gelişimi için gerekli olduğunu ve beyin yaralanmasından sonra bilişsel işlevlerin derlenmesini etkileyebileceğini destekleyen kanıtlar sunmaktadır¹³⁹. Uyarandan fakir fizik çevre koşullarında yetişen çocukların bilişsel ve davranışsal işlevlerinin bozulmasına karşın, zengin çevre koşullarında yetişen çocukların bilişsel işlevlerin daha iyi olduğu bildirilmektedir⁵. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmaların, zengin fizik çevre koşullarında yapılan insan çalışmaları ile uyumlu olması, çevre etkisinin değerlendirilebildiği deneysel modellerin kullanımına olanak tanımıştır⁶. Bazı araştırmalar, fizik çevre koşullarında yapılan değişikliklerin etkisinin olmadığını gösterirken¹⁵², bazı araştırmalar zengin çevre koşullarının duygusal gelişimi azalttığını göstermektedir¹⁵³.

Çalışmamızda, sosyal ortamda zengin fizik çevre koşullarında yetişen sıçanların, fakir fizik çevre koşullarına göre, açık alan testinde düzeneğin merkezine daha çabuk girmiş ve merkezde daha uzun zaman geçirmişler ve merkezden geçme sıklıkları artmıştır. Bu sıçanlar, açık alan testinde artmış lokomotor aktivite ve vertikal araştırma davranışı sergilemişlerdir. Aydınlik karanlık tercih testinde aydınlık ve karanlık latensi zengin fizik çevre koşullarında yetişen gruplarda azalmış ve ayağa kalkma davranış sıklığı artmıştır. Yükseltilmiş artı düzenek testinde, zengin fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlar düzeneğin açık kolunda daha uzun zaman geçirmişler ve açık kola daha sık giriş yapmışlar ve bu kola daha sık baş uzatmışlardır. Bu bulgular, zengin fizik çevre koşullarında yetişmenin yenilik, yükseklikle ve parlak ışıkla tetiklenen anksiyeteyi azalttığını göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları, zengin fizik çevre etkisini çalışan diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumludur^{108,112,154}. Silvia Lores, 2004 yılında 27 aylık sıçanlarda, zengin fizik çevre koşullarında yetiştirilen gruplarla fakir fizik çevre gruplarını karşılaştırdığında, zengin grubun uzaysal çalışan bellek performansının daha iyi olduğunu göstermiştir¹⁵⁵. Zengin çevre, sosyal etkileşim ve duysal uyarınları

artırmakla beraber, kortikal nöronların dokunsal, görsel ve işitsel uyarılara cevabını artırmaktadır^{109,111,112}. Zengin çevrede yetişen deneklerin açık alan testinde, açık alana hızlı adaptasyon gösterdikleri ve artmış araştırmacı davranış sergiledikleri görülmüştür¹⁵⁶ ve yükseltilmiş artı düzenekte açık kol aktivitesi artmaktadır^{108,111}.

Çalışmamızda, sosyal ortamda, fakir fizik çevre koşullarına göre, zengin fizik çevre koşullarının çevresel faktörlerin neden olduğu stresi azalttığını göstermektedir. Sosyal ortamda zengin fizik çevre koşulları açık alan, parlak ışık ve yüksekliğin neden olduğu anksiyetede azalmaya neden olmuş ve neofobik reaksiyonun azalması sonucu test ortamının araştırılması artmıştır¹⁰⁹.

Sosyal izolasyonun insanda, şizofreni, depresyon anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların etiyojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir¹²⁵. Sosyal çevre, sosyal iletişim kurulabilme fırsatının var olduğu ortam olarak tanımlanmakta ve sosyal izolasyon modelinde denekler sosyal ilişkiden ve sosyal oyun ortamından mahrum bırakılmaktadır^{115,116,157}. Yaşamın erken dönemlerinde sosyal izolasyon koşullarında yetişmenin beyin işlevlerini değiştirdiği, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklardakine benzer davranış değişikliklerine neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır^{27,117,118,119,120,157}. Sosyal izolasyon koşullarında yetişen hayvanların yetişkin dönemde açık alan ve yükseltilmiş artı düzenek testlerinde, artmış lokomotor aktivite sergilendiği ve yeni ortama adaptasyon için daha uzun zamana ihtiyaç duydukları gösterilmiştir^{118,159}. Aydınlık karanlık tercih testinde, sosyal izolasyonun, artmış anksiyeteye neden olduğu gösterilmiştir^{128,156}. Sütten kesildikten sonra ve ergenlikte yaşanan sosyal izolasyonun davranışsal değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir^{159,160}. Sosyal izolasyonun ekspresyonu için kritik ve duyarlı dönem zamanı, erken gelişim dönemde olduğu ortaya konmuştur^{161,162}. Sıçanda sosyal izolasyonun, davranışsal, nörokimyasal değişikliklere ve farklı gelişim dönemlerinde "sosyal oyun" yokluğundan kaynaklanan belirli sosyal eksikliklere neden olduğu ileri sürülmektedir¹¹⁸. Sosyal izolasyonda görülen aktivite artışının, yenilik uyarısına aşırı yanıt, neofobi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir¹¹⁹. Artmış yanıtılık, bu deneklerin yetişirken sınırlı tecrübe kazanmaları nedeniyle, araştırma davranış artışı¹⁵⁸, yüksek uyarılma durumu¹⁶³ (arousal) veya davranış inhibisyon sistemlerinin yetersizliğine bağlanmaktadır¹¹⁹. Çalışmamız, sosyal izolasyon koşullarında yetişen hayvanların yetişkin dönem davranışının, artmış lokomotor aktivite ile karakterize olduğunu

göstermektedir. Sosyal izolasyonlu denekler, fakir fizik çevre koşullarında yetiştirildiğinde, sosyal çevre koşullarına göre açık alan düzeneğinin merkezine daha çabuk girip, bu düzeneğin merkezinde daha uzun süre kalmışlardır; açık alan testinde geçilen kare sayısı ve vertikal araştırmacı davranış sıklığı kontrole göre daha fazla olmuştur. Bu davranış kalıbı, sosyal koşullarda zengin fizik çevrede yetişen sıçanların davranış kalıbını anımsatmaktadır. Buna karşın, sosyal koşullarda zengin fizik çevrede yetişen sıçanlardan farklı olarak, sosyal izolasyon dışkılama sıklığında artış şeklinde görülen artmış otonomik-stres-anksiyete yanıtına neden olmuştur.

Çalışmamızda, ilk kez sosyal izolasyon ve zengin fizik çevre koşullarında yetişmenin, fakir fizik çevre koşullarına göre, açık alanda periferik vertikal araştırmacı davranışta artışa ve dışkılama sıklığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Zengin fizik çevre koşullarında yetişen sosyal izolasyonlu denekler, aydınlık-karanlık tercih testinde düzeneğin karanlık ve aydınlık bölümüne girme latensinde azalma, aydınlık ve karanlık bölümler arasında geçiş sıklığında anlamlı artış göstermişlerdir. Yükseltilmiş artı düzenek testinde, zengin fizik çevre koşullarında yetişen sosyal izolasyonlu denekler, açık kolda daha kısa süre kalmışlar ve kapalı kolda geçirdikleri süre uzamış ve kapalı kolda vertikal araştırmacı davranış artmıştır. Bu sıçanların düzeneğin açık koluna baş ve vücut uzatma sıklıkları da artmıştır. Bu davranış kalıbı, sosyal koşullarda ve zengin fizik çevrede yetişen sıçanlardan farklıdır. Ayrıca, zengin çevre koşullarında yetişen sosyal izolasyonlu sıçanlar fakir çevre koşullarında yetişmeye göre istatistiksel olarak daha az dışkılama göstermişlerdir.

Yukarıdaki kanıtların ışığında, sosyal izolasyonun artmış lokomotor aktivite ile karakterize olduğu, zengin çevrenin lokomotor aktivitedeki artışı azalttığını göstermektedir^{158,164}. Sonuçların sosyal izolasyonda görülen artmış lokomotor aktivitenin, sosyal izolasyonlu deneklerin sınırlı sosyal ve fiziksel tecrübe yaşamalarına bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir¹⁵⁹. Diğer araştırmacıların sonuçları bizim görüşümüzü desteklemektedir. Örneğin Roy ve arkadaşları anksiyeteli BALB/c fare soyunun, daha az anksiyeteli olan C57BL/6 fare soyuna göre daha fazla etkilendiğini göstermiştir¹⁴⁵. BALB/c farelerin neofobinin muhtemel modeli olabileceği ileri sürülmektedir¹⁶⁴. Zengin çevre koşulları, BALB/c farelerde yükseltilmiş artı düzenek testinde anksiyete durumunda önemli azalmaya neden olmuş ve anksiyete testlerinde

serbest araştırma şeklindeki neofobik reaksiyonu geri çevirmiştir. Zengin fizik çevrede yetiştirme, açık alandan kaynaklanan uyaranların anksiyojenik etkisini azaltabilir.

5.3. Yetiştirme çevre koşullarının yetişkin dönem duygusal yanıtları üzerine NMDA reseptör blokajının etkisi

Glutamat sisteminin ve bu sistemin NMDA reseptörlerinin öğrenme, bellek ve duygu ile ilişkili duysal süreçlerde kritik rol oynadığı bilinmektedir⁸. Glutamaterjik sistemin, beyin olgunlaşması ve gelişimsel süreçlerinde ve nöropatolojik değişikliklerde önemli olduğu kanıtlanmıştır⁹. İnme, hipoksik iskemi, epilepsi ve çeşitli nörolojik hastalıklara eşlik eden eksitotoksisteki rolü nedeniyle, NMDA aracılı glutamat iletimi araştırmaların ilgi odağıdır¹⁰. NMDA reseptör/kanal sisteminin, sinir hücresi göçü, yaşamda kalma ve uygun bağlantıların kurulması gibi gelişimsel süreçlerde kritik rol oynadığı bilinmektedir¹¹. Memeli hipokampusunda, NMDA aracılı sinaptik plastisite öğrenme, bellek ve uyku için kritik öneme sahiptir¹². NMDA reseptörlerinin farmakolojik özellikleri ve işlevleri, bulunduğu beyin bölgesine ve gelişim evresine göre değişmektedir. NMDA reseptörlerinin yetişkin dönemde saptanan alt birimlerinin yaşamın 3.haftasında olgunlaşmamış reseptörler ile yer değiştirdiği saptanmıştır¹³. Sinir sistemi gelişiminin kritik döneminde, kronik NMDA reseptör blokajının beyin nörokimyasal, nöroanatmik ve işlevsel değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir⁶⁹. NMDA reseptör fizyolojisine özel ilginin nedenlerinden biride şizofreninin glutamaterjik sistem ile ilişkilendirilmesidir. Günümüzde şizofreni, beyin gelişimi ve glutamaterjik sistemin olgunlaşmasında anormalliklere bağlanmaktadır¹⁵.

Çalışmamızda, sosyal (sosyal ve sosyal izolasyon) ve fizik çevre koşullarının (fakir ve zengin) yetişkin dönem duygusal yanıtlarındaki etkisinde beyin glutamaterjik sistemin rolünün araştırılması amacıyla, doğumdan sonra 20-30. günler arasındaki çocukluk döneminde 10 gün süre ile NMDA reseptör antagonisti MK-801 uygulanmasının etkisi incelenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, çocukluk dönemindeki NMDA reseptör blokajının etkisinin deneğin yetiştiği çevre koşullarına bağlı olduğunu göstermektedir. Çalışmamız sosyal ve fakir fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda serum fizyolojik kontrol ile karşılaştırıldığında NMDA reseptör blokajının açık alan ve parlak ışık ile tetiklenen anksiyeteyi ortadan kaldırdığını ve yeniliği araştırmayı

artırdığını göstermiştir. Bu bulgu literatürde ilktir. Çocukluk döneminde MK-801 uygulanan, sosyal koşullarda yetişen sıçanların açık alan testinde düzeneğin merkezinde geçirdikleri süre uzamış ve merkeze girme latensi kısalmıştır. Çalışmamızın açık alan ve yükseltilmiş artı düzenek test sonuçları ile uyumlu çok sayıda çalışma bulunmaktadır^{14,164,165,166}. Bu çalışmalarda açık alanda artmış lokomotor aktivite ve yükseltilmiş artı düzenekte artmış açık kol aktivitesi saptanmıştır. Aydınlık-karanlık tercih testinde, sosyal ve fakir fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda NMDA reseptör blokajı, düzeneğin aydınlık ve karanlık bölümlerinde araştırma davranışında ve vertikal araştırmada artışa neden olmuştur. Bu sıçanlar yükseltilmiş artı düzenek testinde açık kolda daha uzun süre geçirmişlerdir. Kapalı kolda daha kısa süre geçirmelerine karşın açık ve kapalı kollarda daha fazla vertikal araştırma yapmışlardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, sosyal koşullarda ve fakir fizik çevre şartlarında yaşayan sıçanlarda, çocukluk döneminde NMDA reseptör blokajının, yetişkin döneminde anksiyeteyi azalttığı ve yeniliği araştırmayı artırdığını ileri sürebiliriz.

Sosyal koşullarda zengin fizik çevre şartlarında yetişen deneklere, çocukluk çağında NMDA reseptör blokajı uygulaması, ilacın fakir fizik çevre şartlarında saptanan anksiyolitik etkisini ortadan kaldırmıştır. Zengin fizik çevre koşullarında, NMDA reseptör blokajı açık alanın periferinde temizlenme süresini ve dışkılama sıklığını azaltmıştır. Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinin aydınlık ve karanlık bölümleri arasında giriş-çıkış sıklığı artmıştır. Bu deneklerde, aydınlık ve karanlık latensiler kısalmıştır. Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin açık kol latensi uzamış, açık kolda geçirilen süre kısalmış, merkezinde geçirilen sürede ise uzamıştır. Açık kola ve açık koldan aşağıya baş uzatma sıklığı azalmıştır. Ayrıca, bu sıçanlar kapalı kolda vertikal araştırmacı davranışta azalma göstermiştir. Sıçanın yükseltilmiş artı düzenekte açık kolu araştırmaya isteksizlik göstermesi düzeneğin yüksekliğinden ve yeni olmasından daha çok açık alan korkusundan kaynakladığı ileri sürülmektedir¹⁶⁸. Bizim çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, sosyal koşullarda ve zengin fizik çevre şartlarında yetişen sıçanlarda, çocukluk döneminde NMDA reseptör blokajının yetişkin dönemde anksiyeteyi artırdığını ve yeniliği araştırmayı azalttığını söyleyebiliriz.

Amigdala ve hipokampusun anksiyete ve yenilik araştırmadan sorumlu temel limbik yapılar olduğu bilinmektedir¹¹. Bu iki limbik yapı arasındaki fark, hipokampusun

yeniliğin işletilmesinden kaynaklanan anksiyete ve korkunun bilişsel şeklinden sorumlu olmasıdır^{12,168}. Amigdaladan farklı olarak hipokampus doğumdan sonra geç dönemde 35-40 günlerde gelişimini tamamlamaktadır¹⁶⁹. Dentat girusta %85'i doğumdan sonra oluşmakta ve doğumdan sonraki hücre çoğalmasının büyük kısmı 20-30. günler arasında gerçekleşmektedir¹⁷⁰.

Bizim çalışma sonuçlarımıza ve NMDA reseptörleri hakkındaki birikmiş bilgiye dayanarak, fakir fizik çevre koşullarında, NMDA reseptör sistemi amigdalanın daha hızlı gelişimini sağlarken hipokampus ve hipokampal NMDA reseptör sisteminin gelişimini geciktirmektedir. Zengin fizik çevrede yetişen sosyal sıçanlarda ise hipokampus ve hipokampal NMDA sistemi daha erken olgunlaşmakta ve bu sistem amigdala ve bu ilişki NMDA sistemi olgunlaşmasını dengelemektedir. Sosyal koşullarda fakir fizik çevrede yetişen sıçanlarda, çocukluk döneminde NMDA reseptör blokajının baskın olarak amigdala NMDA reseptör sistemini bloke ettiğini ve sonuçta hipokampal sistemin olgunlaşmasına izin verdiğini ileri sürebiliriz. Bu nedenle fakir fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda, NMDA reseptör blokajı anksiyetede azalma ve yeniliği araştırmada artışa neden olmaktadır.

Zengin fizik çevre koşullarında yetişen sosyal sıçanlarda, MK-801 hipokampal NMDA reseptörlerini bloke etmekte ve bu nedenle sıçanların davranışları amigdala aktivitesine dayanmaktadır. Fizik zengin çevre koşullarına rağmen, NMDA reseptör blokajı yetişkin sıçanlarda deneysel modellerde anksiyete düzeyinde artışa neden olmuştur.

Özet olarak fakir fizik çevre koşullarında, NMDA reseptör sistemi amigdalanın daha hızlı gelişimini sağlarken, hipokampus ve hipokampal NMDA reseptör sisteminin gelişimini geciktirmektedir. Zengin fizik çevrede yetişen sosyal sıçanlarda hipokampus ve hipokampal NMDA sistemi daha erken olgunlaşmakta, bu sistem amigdala ve bu ilişkili NMDA sistemi olgunlaşmasını dengelemektedir. Sosyal koşullarda fakir fizik çevre ortamında yetiştirme, amigdala glutamaterjik aktivitesinde artışa, sonuçta yetişkin dönemde korku ve anksiyete toleransında yükselmeye neden olabilir. Sosyal etkileşim ve çocukluk döneminde zengin fizik çevre koşullarında yetiştirme hipokampus glutamat sisteminin duyarlılığında artışa neden olarak, anksiyete ve yeni uyarının neden olduğu duygusal ve davranışsal anormalliklerden korunmayı sağlayabilir.

Lapiz MDS ve arkadaşları, yetiştirme dönemindeki eksikliklerin neden olduğu davranış değişikliklerinin nukleus accumbens, hipokampus ve amigdalada nörokimyasal değişikliklere neden olduğunu ileri sürmüşlerdir¹⁵⁸. Yetiştirme eksikliklerinde accumbens çekirdekte presinaptik dopamin ve 5-HT artışı olmaktadır. Dopamin artışının mekanizması henüz bilinmemektedir, fakat bu çekirdeği inerve eden glutamaterjik sistemin fonksiyonunun bozulması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda bu görüşü desteklemektedir. Çalışmamızda, açık alan, aydınlık-karanlık tercih ve yükseltilmiş artı düzene testlerinde, sosyal izolasyon fakir fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda MK-801 uygulaması, lokomotor etkinlikte, yenilik arayışında ve anksiyetede azalmaya neden olmuştur. Literatürde, erken gelişim dönemi NMDA reseptör aktivitesi ve sosyal izolasyon etkileşimi hakkında çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada, yetişkin sıçanlarda yarışmasız NMDA reseptör inhibisyonunun sosyal izolasyondaki lokomotor aktivite artışını ortadan kaldırdığı saptanmıştır¹⁷¹. Zengin fizik çevre ve sosyal izolasyon koşullarında yetişen deneklerde, NMDA reseptör blokajı açık alan testinde merkez latensi ve merkezde geçirilen sürede ve periferde geçirilen kare sayısında azalmaya neden olmuştur. Aydınlık-karanlık tercih testinde, aydınlık ve karanlık latensi kısalmış, aydınlıkta geçirilen süre azalmış, güvenli alan olan karanlık bölümü tercih artmıştır. Ayrıca düzeneğin bölümleri arasında giriş-çıkış sıklıkları artmıştır. Yükseltilmiş artı düzene testinde ise, açık kol latensi ve açık kolda kalış süresi azalma eğilimi göstermiş, dışkılama sıklığı ise artmıştır. Sosyal izolasyon ve zengin fizik çevre şartlarında yetişen sıçanlarda, çocukluk döneminde NMDA reseptör blokajının, lokomotor aktiviteyi azalttığı, anksiyeteyi artırdığını söyleyebiliriz.

Yetişkin sıçanlarda, NMDA reseptörleri ve 5-HT_{2A} reseptörleri arasında yakın etkileşim bulunmaktadır. NMDA antagonisti uygulamasının nukleus accumbens, hipokampus ve striatuma ekstrasellüler 5-HT düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir¹⁷². NMDA antagonistlerinin artmış lokomasyona neden olduğu ve bu etkinin 5-HT₂ seçici antagonistleri ile inhibe edildiği gösterilmiştir¹⁷³. Tersine sosyal izolasyonlu yüksek fiziksel tecrübeye sahip zengin fizik çevrede yetişen sıçanlarda nukleus accumbens disinhibisyonu önlemektedir. Muhtemelen, zengin fizik çevre koşullarında yetişen sıçanlarda, NMDA reseptör blokajının hiperaktiviteye neden

olmaması, hipokampus, amigdala ve nukleus accumbens'deki glutamat eksitasyonunun 5-HT ile baskılanması açıklayabilir.

Özet olarak fakir fizik çevre koşullarında sosyal izolasyon, amigdala ve özellikle nukleus accumbenste glutamaterjik sisteminin disinhibisyonuna neden olarak, artmış lokomotor yanıtlar, anksiyete ve yeni uyaranların anormal algılanmasına yol açabilir. Zengin fizik çevre koşullarında yetiştirme, sosyal izolasyonlu bir deneğin anksiyete ve yenilik uyaranına karşı verilen duygusal yanıtlarında düzelmeye neden olmaktadır. Bu etki muhtemelen hipokampal glutamaterjik ve 5-HTerjik sistemlerin erken gelişiminden ve birbiri ile etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Muhtemelen sosyal izolasyonlu yüksek fiziksel tecrübeye sahip zengin çevrede yetişen sıçanlarda, nukleus accumbens disinhibisyonu önlenmektedir. Zengin fizik çevre koşullarında yetişen sosyal izolasyonlu sıçanlarda NMDA reseptör blokajının hiperaktiviteye neden olmaması, hipokampus, amigdala ve nukleus accumbens'deki glutamat eksitasyonunun 5-HT ile baskılanmasıyla açıklayabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Sosyal yetiştirme koşullarında, çocukluk döneminde NMDA reseptör blokajı, fakir fizik çevre koşullarında anksiyeteyi ortadan kaldırmakta ve yeniliği araştırmayı artırmaktadır.
- Zengin fizik çevre koşullarında ise, NMDA reseptör blokajı anksiyeteyi artırmaktadır.
- Sosyal koşullarda çocukluk dönemi NMDA reseptör blokajının etkisi yetiştirme çevresi koşullarına bağlıdır.
- Sosyal izolasyon koşullarında yetişen hayvanların yetişkin dönem davranışı, artmış lokomotor aktivite ve otonomik-stres-anksiyete yanıtında artış ile karakterizedir.
- Zengin fizik çevre, açık alan, aydınlık-karanlık ve yükseltilmiş artı düzenek testinde sosyal izolasyonun neden olduğu lokomotor aktivitedeki artışı ve otonomik stres yanıtı azaltmış, ortamı araştırmayı ise artırmıştır.
- Sosyal izolasyon ve zengin fizik çevre koşullarında yetişen deneklerde, çocukluk döneminde NMDA reseptör blokajı, lokomotor aktiviteyi azaltmış, açık alan, yükseklik ve parlak ışıkla tetiklenen anksiyete/korkuyu artırmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Holden G, Rosenberg G, Meenaghan TM.** Information for social work practice: observations regarding the role of the World Wide Web. *Soc Work Health Care*, **2000**;32:1-8.
2. **McGuffin P, Marusic A, Farmer A.** What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisi*, **2001**;22:61-5.
3. **Fishbein D.** The importance of neurobiological research to the prevention of psychopathology. *Prev S*, **2000**;1:89-106.
4. **Imanaka A, Morinobu S, Toki S, Yamawaki S.** Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behav Brain Res*, **2006**;2;173:129-37.
5. **Joseph RM.** Neuropsychological frameworks for understanding autism. *Int Rev Psychiatry*, **1999**;11:309-24.
6. **Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR.** The effects of anenriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *J. Comp. Neurol*, **1964**;123:111–120.
7. **Sánchez MM, Ladd CO, Plotsky PM.** Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Dev Psychopathol*, **2001**;13:419-49.
8. **Contestabile A.** Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development. *Brain Res Brain Res Rev*, **2000**;32:476-509.
9. **Corner MA, Van Pelt J, Wolters PS, Baker RE, Nuytinck RH.** Physiological effects of sustained blockade of excitatory synaptic transmission on spontaneously active developing neuronal networks-an inquiry into the reciprocal linkage between intrinsic biorhythms and neuroplasticity in early ontonegy. *Neurosci. Biobehav. Rev*, **2002**;26:127-185.
10. **Rothman SM, Olney JW.** Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol*, **1986**;19:105-11.
11. **Ramoas AS, Mower AF, Liao D, Jafri SI.** Suppression of cortical NMDA reseptors functions prevents development of orientation selectivity in the primary visual cortex. *J.Neurosci*, **2001**;21:4299-4309.
12. **Melik E, Babar E, Ozen E, Ozgünen T.** Hypofunction of the dorsal hippocampal NMDA receptors impairs retrieval of memory to partially presented foreground context in a single trial fear conditioning in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, **2006**;16:241-47.
13. **Sircar R.** Developmental maturation of the N-methyl-D-aspartic acid receptor channel complex in postnatal rat brain. *Int J Dev Neurosci*, **2000**;18:121-31.

14. **Shiffelholz T, Hinze SD, Aldenhoff JB.** Perinatal MK-801 treatment affects age-related changes in locomotor activity from childhood to later adulthood in rats. *Neurosci Lett*, **2004**;360:157-60.
15. **Weinberger DR.** From neuropathology to neurodevelopment. *Lanset* 26, **1995**; 552-57.
16. **Lise E.** What's going on in there? London; Bantam Boks, **2000**:6-7.
17. **Rhodes AE, Lin E, Mustard CA.** Self-reported use of mental health services versus administrative records: should we care? *Int J Methods Psychiatr Res*, **2002**;11:125-33.
18. **Shueman SA, Shore M.** A survey of what clinicians should know. *Adm Policy Ment Health*, **1997**;25:71-81.
19. **Anderson SA, Classey JD, Condé F, Lund JS, Lewis DA.** Synchronous development of pyramidal neuron dendritic spines and parvalbumin-immunoreactive chandelier neuron axon terminals in layer III of monkey prefrontal cortex. *Neuroscience*, **1995**;67:7-22.
20. **Landmesser LT.** The generation of neuromuscular specificity. *Annu Rev Neurosci*, **1980**;3:279-302.
21. **Changeux JP, Danchin A.** Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature*, **1976**;264:705-12.
22. **Coyle JT, Campochiaro P.** Ontogenesis of dopaminergic-cholinergic interactions in the rat striatum: a neurochemical study. *J Neurochem*, **1976**;27:673-8.
23. **Murrin LC, Zeng W.** Postnatal ontogeny of dopamine D2 receptors in rat striatum. *Biochem Pharmacol*, **1986**;35:1159-62.
24. **Huttenlocher PR.** Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, **1979**;163:195-205.
25. **Teicher MH, Andersen SL, Hostetter JC.** Evidence for dopamine receptor pruning between adolescence and adulthood in striatum but not nucleus accumbens. *Brain Res Dev Brain Res*, **1995**;89:167-72.
26. **Walker EF.** Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophr Bull*, **1994**;20:453-80.
27. **Whitaker-Azmitia PM.** Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharmacol Rev*, **1991**;43:553-61.
28. **Gelbard HA, Teicher MH, Baldessarini RJ, Gallitano A, Marsh ER, Zorc J, Faedda G.** Dopamine D1 receptor development depends on endogenous dopamine. *Brain Res Dev Brain Res*, **1990**;56:137-40.
29. **Kalsbeek A, Voorn P, Buijs RM, Pool CW, Uylings HB.** Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *J Comp Neurol*, **1988**;269:58-72.
30. **Kupfermann BD, Kasamatsu T.** Enhanced binocular interaction in the visual cortex of normal kittens subjected to intracortical norepinephrine perfusion. *Brain Res*, **1984**;302:91-9.

31. **Lauder JM, Krebs H.** Serotonin as a differentiation signal in early neurogenesis. *Dev Neurosci*, **1978**;1:15-30.
32. **Swarzenski BC, Tang L, Oh YJ, O'Malley KL, Todd RD.** Morphogenic potentials of D2, D3, and D4 dopamine receptors revealed in transfected neuronal cell lines. *Proc Natl Acad Sci*, **1994**;91:649-53.
33. **Dinopoulos A, Dori I, Parnavelas JG.** The serotonin innervation of the basal forebrain shows a transient phase during development. *Brain Res Dev Brain Res*, **1997**;99:38-52.
34. **Lyss PJ, Andersen SL, LeBlanc CJ, Teicher MH.** Degree of neuronal activation following FG-7142 changes across regions during development. *Brain Res Dev Brain Res*, **1999**;116:201-3.
35. **Plotsky PM, Thrivikraman KV, Meaney MJ.** Central and feedback regulation of hypothalamic corticotropin-releasing factor secretion. *Ciba Found Symp*, **1993**;172:59-75.
36. **Nelson AC, Haan M, Thomas KM.** Neuroscience of cognitive development the role of experience and the developing brain. John Wile & Sons, **2006**;7-8.
37. **Erden M, Akman Y.** Gelişim ve Öğrenme.10, Ankara: Arkadaş Yayınevi, **1976**;57-58.
38. **Ramey CT, Ramey SL.** In defense of special education. *Am Psychol*, **1998**;53:1159-60.
39. **Wickelgren I.** Memory for order found in the motor cortex. *Science*, **1999**;283:1617-1619.
40. **Andersen SL.** Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*, **2003**;27:3-18.
41. **Edelman GM.** Modulation of cell adhesion during induction, histogenesis, and perinatal development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci*, **1984**;7:339-77.
42. **Edelman GM, Gall WE, Cowan WM.** Molecular Bases of Neural Development. Wiley, New York, **1985**:35-59.
43. **Bear MF, Cooper LN, Ebner FF.** A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science*, **1987**;237:42-8.
44. **Changeux JP, Danchin A.** Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature*, **1976**;264:705-12.
45. **Morris RG, Hebb DO.** The Organization of Behavior. *Brain Res Bull*, **1999**;50:437.
46. **Hubel DH, Wiesel TN.** Early exploration of the visual cortex. *Neuron*, **1998**;20:401-12.
47. **Crair MC.** Neuronal activity during development: permissive or instructive? *Curr Opin Neurobiol*, **1999**;9:88-93.
48. **Curtis DR, Johnston GA.** Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. *Ergeb Physiol*, **1974**;69:97-188.
49. **Fonnum F.** Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem*, **1984**;42:1-11.

50. **Collingridge GL, Herron CE, Lester RA.** Frequency-dependent N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampus. *J Physiol*, **1988**;399:301-12.
51. **Petrie RA, Reid IC, Stewart CA.** The N-methyl-D-aspartate receptor, synaptic plasticity, and depressive disorder. *Pharmacology & therapeutics*, **2000**;87:11-25.
52. **Constantine-Paton M, Cline HT.** LTP and activity-dependent synaptogenesis: the more alike they are, the more different they become. *Curr Opin Neurobiol*, **1998**;8:139-48.
53. **Crair MC.** Neuronal activity during development: permissive or instructive? *Curr Opin Neurobiol*, **1999**;9:88-93.
54. **Joseph L.** The Emotional brain.3, Simon-Schuster, **2003**;180-81.
55. **Knudsen HK, Johnson JA, Roman PM, Oser CB.** Rural and urban similarities and differences in private substance abuse treatment centers. *J Psychoactive Drugs*, **2003**;35:511-18.
56. **Sur M, Leamey CA.** Development and plasticity of cortical areas and networks. *Nat Rev Neurosci*, **2001**;2:251-62.
57. **Chang EF, Merzenich MM.** Environmental noise retards auditory cortical development. *Science*, 2003;300:498-502.
58. **Rönnbäck A, Dahlqvist P, Bergström SA, Olsson T.** Diurnal effects of enriched environment on immediate early gene expression in the rat brain. *Brain Research*, **2005**; 10:137-44.
59. **Johansson BB, Belichenko PV.** Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab*, **2002**;22:89- 96.
60. **Rosenzweig MR, Bennett EL.** Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior, *Behav. Brain Res*, **1996**;78:57- 65.
61. **Mark B, Barry W, Michael A.** Neuroscience exploring the brain. Williams-Wilkins, **1996**:546-48.
62. **Parsons CG, Danysz W and Quack G.** Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect*, **1998**;9:523.
63. **Shi J, Aamodt SM, Townsend M, Constantine P.** Development depression of glutamate neurotransmission by chronic low-level activation of NMDA receptors. *J. Neurosci*, **2001**;21:6233-6244.
64. **Corner MA, Van P, Wolters PS, Baker RE, Nuytinck RH.** Physiological effects of sustained blockade of excitatory synaptic transmission on spontaneously active developing neuronal networks an inquiry into the reciprocal linkage between intrinsic biorhythms and neuroplasticity in early ontogeny. *Neurosci. Biobehav. Rev*, **2002**;26:127-85.
65. **Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M.** NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol*, **2001**;3:327-35.
66. **Hollmann M.** Structure of ionotropic glutamate receptors. Springer, **1999**:1-98.

67. **Das S, Sasaki YF, Rothe T, Premkumar LS, Takasu M, Crandall JE, Dikkes P, Conner DA, Rayudu PV, Cheung W.** Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A. *Nature*, **1998**;393:377-81.
68. **Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH.** Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*, **1994**;12:529-40.
69. **Akazawa C, Shigemoto R, Bessho Y, Nakanishi S, Mizuno N.** Differential expression of five N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNAs in the cerebellum of developing and adult rats. *J Comp Neurol*, **1994**;347:150-60.
70. **Albers GW, Goldberg MP, Choi DW.** N-methyl-D-aspartate antagonists: Ready for clinical trial in brain ischemia. *Ann Neurol*, **1989**;25:398-403.
71. **Albin RL, Greenamyre JT.** Alternative excitotoxic hypothesis. *Neurology*, **1992**;42: 733-38.
72. **Mayer ML, Westbrook GL.** The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. *Prog Neurobiol*, **1987**;28:197-276.
73. **McDermott AB, Dale N.** Receptors, ion channels and synaptic potentials underlying the integrative actions of excitatory amino acids. *TINS*, **1987**;10:280-83.
74. **McMillan M, Pritchard GA, Miller LG.** Characterisation of Ca²⁺ mobilizing excitatory amino acid receptors in cultured chick cortical cells. *Eur J Pharmacol*, **1990**;89:253-66.
75. **Scatton B, Carter C, Benavides J.** N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: A novel therapeutic perspective for the treatment of ischemic brain injury. *Cerebrovasc Dis*, **1991**;1:121-35.
76. **Nellgard B, Wieloch T.** Postischemic blockade of AMPA but not NMDA receptors mitigates neuronal damage in the rat brain following transient severe cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, **1992**;12:2-12.
77. **Choi DW.** Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, **1988**;1: 623-34.
78. **Olney JW, Sharpe LG.** Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science*, **1969**;166:386.
79. **Rothman SM, Olney JW.** Glutamate and the pathophysiology of hypoxic--ischemic brain damage. *Ann Neurol*, **1986**;19:105-11.
80. **Colye JT.** The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv. Rev. Psychiatry*, **1997**;3:241-53.
81. **Lynch DR, Guttman RP.** Excitotoxicity: perspectives based on N-methyl-D-aspartate receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, **2002**;300:717-723.
82. **Castellano C, Cesrati V, Ciamei A.** NMDA receptors and learning and memory process. *Curr. Drug Targets*, **2001**;2:273-83.
83. **Ohno M, Watanabe S.** Interactive processing between glutamatergic and cholinergic systems involved in inhibitory avoidance learning of rats. *Eur. J. Pharmacol*, **1996**;321:145-47.

84. **Heale V, Harley C.** MK-801 and AP5 impair acquisition, but not retention, of the Morris milk maze performance. *Pharmacol.Biochem. Behav*, **1990**;36:145-46.
85. **Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW.** The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology and distinct properties in the function of the central nervous system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, **1989**; 9:365-402.
86. **Muller D, Joly M, Lynch G.** Contributions of quisqualate and NMDA receptors to the induction and expression of LTP. *Science*, **1988**;242:1694-97.
87. **Olverman HJ, Monaghan DT, Cotman CW, Watkins JC.** (3H)CPP, a new competitive ligand for NMDA receptors. *Eur J Pharmacol*, **1986**;131:161-162.
88. **Ganong WF.** *Tıbbi Fizyoloji*. 20, Adana: Nobel Matbaacılık, **2002**:259-60.
89. **Okuyama N, Takagi N, Kawai T, Miyake-Takagi K, Takeo S.** Phosphorylation of extracellular-regulating kinase in NMDA receptor antagonist-induced newly generated neurons in the adult rat dentate gyrus. *J Neurochem.*, **2004**; 3:717-25.
90. **Mochizuki N, Takagi N, Kurokawa K, Kawai T, Bessho S, Tanonaka K, Takeo S.** Effect of NMDA receptor antagonist on proliferation of neurospheres from embryonic brain. *Neurosci Lett*, **2007**;417:143-8.
91. **Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K, Mishina M.** Effects of propofol on various AMPA-, kainate- and NMDA-selective glutamate receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett*, **1995**;88:187-90.
92. **Williams K, Russell SL, Shen YM, Molinoff PB.** Developmental switch in the expression of NMDA receptors occurs in vivo and in vitro. *Neuron*, **1993**;2:267-78.
93. **Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH.** Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*, **1994**; 3:529-40.
94. **Flint AC, Maisch US, Weishaupt JH, Kriegstein AR, Monyer H.** NR2A subunit expression shortens NMDA receptor synaptic currents in developing neocortex. *J Neurosci*, **1997**;7:2469-76.
95. **Aamodt SM, Constantine-Paton M.** The role of neural activity in synaptic development and its implications for adult brain function. *Adv Neurol*, **1999**;79:133-44.
96. **McBain CJ, Mayer ML.** N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev*, **1994**;74:723-60.
97. **Kaczmarek L, Kossut M, Skangiel-Kramska J.** Glutamate receptors in cortical plasticity: molecular and cellular biology. *Physiol Rev*, **1997**;77:217-55.
98. **Snyder SH, Jaffery SR, Zakhary R.** Nitric oxide and carbon monoxide: parallel roles as neural messengers. *Brain Res.Rev*, **1998**;26:167-75.
99. **Ethem İ.** Eğitim giriş.10, Ankara: Bimar Matbaacılık, **1978**:65-7.
100. **Özdoğan B.** Çocuk ve oyun. 2, Ankara: Anı yayınevi, **1997**:95-6.
101. **Gökner Ö.** Bilinçli çocuk yetiştirme.5, Ankara:Arkadaş yayınevi, **2004**:106-8.

102. **Cihanşümül N.** Çocuklarda yaratıcılığın gelişimi.8, Ankara: Gendaş yayıncılık, **2000**;162-63.
103. **Terry RD, Katzman R.** Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol*, **2001**;22:347–48.
104. **Friedland RP,** Epidemiology, education, and the ecology of Alzheimer's disease. *Neurology*, **1993**; 43:246–49.
105. **Hebb DO.** The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am. Psychol*, **1947**;2:306–07.
106. **Krech D, Rosenzweig M.R, Bennett EL.** Effects of environmental complexity and training on brain chemistry. *J. Comp. Physiol. Psychol*, **1960**;53:509–19.
107. **Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL, Diamond MC.** Effects of environmental complexity and training on brainchemistry and anatomy: a replication and extension. *J. Comp.Physiol. Psychol*, **1962**;55: 429–37.
108. **Duffy SN, Craddock KJ, Abel T, Nguyen P V.** Environmental enrichment modifies the PKA-dependence ofhippocampal LTP and improves hippocampus-dependent memory. *Learn. Mem*, **2001**;8:26–34.
109. **Bennett EL, Krech D, Rosenzweig MR.** Reliability andregional specificity of cerebral effects of environmental complexity and training. *J. Comp. Physiol*, **1964**;57: 440–41.
110. **Castro JM, Duncan G.** Operantly conditioned running:effects on brain catecholamine concentrations and receptor densities in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav*, **1985**;23: 495–50.
111. **Beaulieu C, Cynader M.** Effect of the richness ofthe environment on neurons in cat visual cortex. I.Receptive field properties. *Brain Res. Dev. Brain Res*, **1990**;53:71–81.
112. **Sale A, Putignano E, Cancedda L, Landi S, Cirulli F, Berardi N, Maffei L.** Enriched environment and accelerationof visual system development. *Neuropharmacology*, **2004**;47: 649–60.
113. **Hol T, Van den Berg CL, Van Ree JM, Spruijt BM.** Isolation during the play period in infancy decreases adult social interactions in rats. *Behavioural Brain Research*, **1999**;100:91–97.
114. **Rozenzweig MR, Bennett EL, Hebert M, Morimoto H.** Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments. *Brain Res*, **1978**;153:563-76.
115. **Hatch A, Balazs T, Wiberg GS, Grice HC.** Long-term isolation stressin rats. *Science*, **1963**;142:507.
116. **Hatch AM, Wiberg GS, Zawidzka Z, Cann M, Airth JM, GriceHC.** Isolation syndrome in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, **1965**;7:737–45.
117. **Domeney A, Feldon J.** The disruption of prepulse inhibition bysocial isolation in the Wistar rat: how robust is the effect? *Pharmacol Biochem Behav*, **1998**;59:883–90.
118. **Einon DF, Morgan MJ.** Early isolation produced enduring hyperactivity in the rat but no effects on spontaneous alternation. *Q J Exp Psychol*, **1978**;30:151–6.

119. **Gentsch C, Lichtsteiner M, Frischknecht HR, Feer H, Siegfried B.** Isolation-induced locomotor hyperactivity and hypoalgesia in rats are prevented by handling and reversed by resocialization. *PhysiolBehav*, **1988**;43:13–6.
120. **Syme LA.** Social isolation at weaning: some effects on two measures of activity. *Anim Learn Behav*, **1973**;1:161–3.
121. **Scott JP.** Critical periods in behavioral development. *Science*, **1962**;138:949–58.
122. **Scott JP, Marston MV.** Critical periods affecting the development of normal and mal-adjustive social behavior of puppies. *J Genet Psychol*, **1950**;77:25–60.
123. **Poole TB, Fish J.** An investigation of individual, age and sexual differences in the play of *Rattus norvegicus*. *J Zool Lond*, **1976**;179:249–60.
124. **Taylor GT.** Fighting in juvenile rats and the ontogeny of agonistic behavior. *J Comp Physiol Psychol*, **1980**;94:953–61.
125. **Baenninger LP.** Comparison of behavioural development in socially isolated and grouped rats. *Anim Behav*, **1967**;15:312–23.
126. **Meaney MJ, Stewart J.** A descriptive study of social development in the rat. *Anim Behav*, **1981**;29:34–45.
127. **Thor DH, Holloway WR.** Social play in juvenile rats: a decade of methodological and experimental research. *Neurosci Biobehav Rev*, **1984**;8:455–64.
128. **Wright IK, Upton N, Marsden CA.** Resocialisation of isolation reared rats does not alter their anxiogenic profile on the elevated X-maze model of anxiety. *Physiol Behav*, **1991**;50:1129–32.
129. **Cooke BM, Chowanadisai W, Breedlove SM.** Post-weaning social isolation of male rats reduces the volume of the medial amygdala and leads to deficits in adult sexual behavior. *Behav Brain Res*, **2000**;117:107-13.
130. **Köknel Özcan.** Korkular.5, Ankara: Altın kitaplar yayınevi, **1990**:301-10.
131. **Cüceloğlu D.** İnsan ve Davranışı.7, Ankara: Remzi Kitapevi **1999**:58-60.
132. **Guyton AC, Hall JE.** Tıbbi Fizyoloji. 10, Ankara: Nobel Kitapevi, **2001**:681-682.
133. **Berne M, Levy N, Koeppen M, Stanton A.** Fizyoloji.5, Ankara: Güneş Kitapevi, **2008**:218-219.
134. **Erik K, James H, Thomas M.** Principles of neural science.4, McGraw-Hill, **2000**:987-88.
135. **Sayar K.** Psikolojiye Giriş.3, Ankara, Altın kitaplar yayınevi, **1995**:102-3.
136. **Rosen J B, Schulkin J.** From noral fear to pathological anxiety. *Physiological*, **1998**;2:325-50.
137. **Schrijver NC, Bahr NI, Weiss IC, Würbel H.** Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **2002**;12:209-24.
138. **Tang Y, Zou H, Strong JA, Cui Y, Xie O, Zhao G, Jin M, Yu L.** Paradoxical effects of very low dose MK-801. *European Journal of Pharmacology*, **2006**;33:77-84.

139. **Melik E, Babar E, Akillioglu K, Kocahan S.** A new method for studying developmental factors in cognitive and emotional behaviors in adult mice. International Congress on 3rd Brain and Behavior, **2007**; S293.
140. **Good M, Honey RC.** Dissociable effects of selective lesions to hippocampal subsystems on exploratory behavior, contextual learning and spatial learning. *Behav Neurosci*, **1997**;11: 487-93.
141. **Maren S.** Overtraining does not mitigate contextual fear conditioning deficits produced by neurotoxic lesions of the basolateral amygdala. *J.Neurosci*, **1998**;18; 3088-97.
142. **Kim JJ, Rison RA, Fanselow MS.** Effects of amygdala, hippocampus and periaqueductal gray lesions on short and long term contextual fear. *Behav Neurosci*, **1993**;107;1093-98.
143. **Carola V, D'Olimpio F, Brunamonti E, Mangia F, Renzi P.** Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav Brain Res*, **2002**;134:49-57.
144. **Kazlauskas V, Schuh J, Dall'Igna OP, Pereira GS, Bonan CD, Lara DR** Behavioral and cognitive profile of mice with high and low exploratory phenotypes. *Behav Brain Res*, **2005**;162:272-8.
145. **Roy V, Belzung C, Delarue C, Chapillon P.** Environmental enrichment in BALB/C mice: effects in classical tests of anxiety and exposure to a predatory odor. *Physiol Behav*, **2001**;74:313-20.
146. **Wright RL, Conrat CD.** Enriched environment prevents chronic stress-induced spatial learning and memory deficits. *Behavioural Brain Research*, **2008**;187:41-47.
147. **Moncek F, Duncko R, Johanson BB, Jezova D.** Effect of environmental enrichment on stress-related systems in rats. *Neuroendocrinol*, **2004**;16:423-31.
148. **Latysheva NV and Raevskii KS.** Behavioral analysis of the consequences of chronic blockade of NMDA type glutamate receptors in the early postnatal period in rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, **2003**;10: 33-40.
149. **Stanley BG, Willett VL, Donias MG.** Lateral hypothalamic NMDA receptors and glutamate as physiological mediators of eating and weight control. *Am. J.Physiol*, **1996**;270:443-49.
150. **Whishaw IQ, Auer RN.** Immediate and long-lasting effects of MK-801 on motor activity, spatial navigation in a swimming pool and EEG in the rat. *Psychopharmacology*, **1989**;98:500-07.
151. **Ehlers CL, Wall TL, Wyss SP, Chapin RI.** Social zeitgebers: a peer separation model of depression in rats. *Biol. Psychobiol*, **1990**;27:270-85.
152. **Fernandez TA, Escorihuela RM, Castellano B, Gonzalez B, Tobena A.** Neonatal handling and environmental enrichment effects on emotionality, novelty/reward seeking, and age-related cognitive and hippocampal impairments: focus on the Roman rat lines. *Behav Genet*, **1997**;6:513-26.
153. **Will B, Galani R, Kelche C, Rozenzweig M.** Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training. *Progress in Neurobiology*, **2004**;72:167-82.

154. **Diamond MC, Law F, Rhodes H, Lindner B, Rosenzweig MR, Krech D, Bennett EL.** Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment. *J Comp Neurol*, **1966**;128:117-26.
155. **Arnaiz SL, D'Amico G, Paglia N, Arismendi M, Basso N, del Rosario Lores Arnaiz M.** Enriched environment, nitric oxide production and synaptic plasticity prevent the aging-dependent impairment of spatial cognition. *Molecular Aspects of Medicine*, **2004**;25:91–101.
156. **Smith HV.** Effects of enviromental enrichment on open-field activity and Hebb-Williams problem solving in rats. *J.Comp Physiol Psychol*, **1972**;80:163-68.
157. **Hall FS, Wilkinson LS, Humby T, Inglis W, Kendal DA, Marsden CA, Robbins TW.** Isolation rearing in rats: pre and postsynaptic changes in striatal dpoaminergic systems. *Pharmacol.Biochem. Behav*, **1998**;59:859-72.
158. **Lapiz MD, Mateo Y, Parker T, Marsden C.** Effects of noradrenaline depletion in the brain on response on novelty in isolation-reared rats. *Psychopharmacology*, **2000**;152:312-20
159. **Einon DF, Morgan MJ.** A critical period for social isolation in the rat. *Dev Psychobiol*, **1977**;10:123-32
160. **Geyer MA, Wilkinson LS, Humby T, Robbins TW.** Isolation rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **1993**;34:361-72.
161. **Juraska JM, Henderson C, Muller J.** Differential rearing experience, gender and radial maze performance, *Developmental Psychobiology*, **1984**;17:209–15.
162. **Robbins TW, Jones GH, Wilkinson LS.** Behavioural and neurochemical effects of early social deprivation in the rat. *Journal of Psychopharmacology*, **1996**;10:39– 47.
163. **Serra M, Pisu G, Floris I, Floris S, Cannas E, Mossa A, Trapani G, Latrofa A, PurdyR, Biggio G.** Social isolation increases the response of periferal benzodiazepine receptors in the rat. *Neurochemistry International*, **2004**;45:141-48
164. **Belzung C, Berton F.** Further pharmacological validation of the BALB/c neophobia in the free exploratory paradigm as an animal model of trait anxiety. *Behav Pharmacol*, **1997**;8:541-48.
165. **Nadejda V, Latysheva S, Rayevsky S.** Chronic Neonatal N-methyl-D-aspartate receptor blockade induces learning deficits and transient hypoactivity in young rats. *Biological Psychiatry*, **2003**;27:787-94.
166. **Ahlander M, Misane I, Schott P, Orgen S.** A behavioral analysis of the spatial learning deficit induced by the NMDA receptor antagonist MK-801(dizocilpine) in the rat. *Neuropsychopharmacology*, **1999**;21:414-26.
167. **Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M.** Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*, **1985**;14:149-67.
168. **Lanier LP, Isaacson RL.** Early developmental changes in the locomotor response to amphetamine and their relation to hippocampal function. *Brain Res*, **1977**;126:567-75.
169. **Altman J, Das GD.** Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats.*J Comp Neurol*, **1965**;124:319-35.

- 170. Yan QS, Reith ME, Jobe PC, Dailey JW.** Dizocilpine (MK-801) increases not only dopamine but also serotonin and norepinephrine transmissions in the nucleus accumbens as measured by microdialysis in freely moving rats. *Brain Res*, **1997**;765:149-58.
- 171. Koros E, Rosenbrock H, Birk G, Weiss C, Sams-Dodd F.** The selective mGlu5 receptor antagonist MTEP, similar to NMDA receptor antagonists, induces social isolation in rats. *Neuropsychopharmacology*, **2007**;32:562-76.
- 172. Gleason SD, Shannon HE.** Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice. *Psychopharmacology*, **1997**;129:79-84.

ÖZGEÇMİŞ

03.02.1979 tarihinde Azerbaycan'ın Mingeçevir şehrinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini aynı şehirde tamamladı. 2000 yılında Bakü Devlet Üniversitesi Biyoloji bölümünden mezun oldu. 2003 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans eğitimini tamamladı. 19.09.2003 tarihinde doktora eğitimine Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında başladı.

Evli ve bir çocuk annesidir.