



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA ÖN UYARAN ARACILI
İNHİBİSYON YANITI DAĞILIMLARI ÜZERİNE İSTATİKSEL
BİR META-ANALİZ

Beril UÇAR

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZ

İSTANBUL-2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA ÖN UYARAN ARACILI
İNHİBİSYON YANITI DAĞILIMLARI ÜZERİNE İSTATİKSEL
BİR META-ANALİZ**

Beril UÇAR

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZ

İSTANBUL-2020

ÖZET

WİSTAR ALBİNO SIÇANLARDA ÖN UYARAN ARACILI İNHİBİSYON YANITI DAĞILIMLARI ÜZERİNE İSTATİKSEL BİR META-ANALİZ

Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon (ÖUAİ), zayıf bir ön uyarının (ÖU) şaşırtıcı bir uyarana verilen tepkiyi bastırması durumudur. Sesli, görsel veya dokunsal bir uyarandan önce verilen düşük şiddetli ve kısa süreli bir ÖU, irkilme refleksinde azalma yaratmaktadır. İrkilme refleksi ise ani ve yoğun bir uyarana verilen motor yanittir. ÖUAİ'nin bozulması, bilişsel bozukluğu öngörmektedir. Şizofreni, bipolar bozukluk, Huntington Hastalığı, Tourette Sendromu ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda ÖUAİ yanıtının bozulduğu gösterilmiştir. Sağlıklı sıçanlarda ise ÖUAİ yanıtının ve irkilme tepkisinin yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değiştiiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. ÖUAİ yanıtının oluşum mekanizmaları evrimsel korunurluğa sahiptir ve kemirgenlerde de insanlara benzer süreçler yanıtın oluşmasında rol almaktadır. Bu nedenle, hayvan modellerinde ÖUAİ ölçümleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, dişi ve erkek sıçanların yaşa ve cinsiyete göre ÖUAİ ve irkilme değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 94 erkek ve 29 dişi Wistar albino sıçanının 74 dB, 78 dB ve 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerleri incelenmiştir. Erkek sıçanların %ÖUAİ yanıtlarının yaşa göre karşılaştırıldığı tek yönlü ANOVA testi sonuçlarına göre 74 dB ($p_{ANOVA} \leq 0,005$), 78 dB ($p_{ANOVA} = 0,006$), 86 dB ($p_{ANOVA} \leq 0,005$) ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerleri ($p_{ANOVA} = 0,039$) anlamlı fark göstermiştir. Yaş grupları arasında çoklu karşılaştırma için yapılan LSD testi sonuçlarına göre farklar daha çok 38-40 günlük yaş grubu ile 54 gün ve üstü diğer yaş grupları arasındadır. Dişi sıçanların %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerleri yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir ($p > 0,05$). Cinsiyete göre karşılaştırmalar için dişi ve erkekler arasında yapılan bağımsız gruplar t testi sonuçlarına göre, dişi sıçanların % ÖUAİ yanıtı 69 gün grubunda 74 dB ($p = 0,029$), 78 dB ($p = 0,021$) ve 86 dB ($p = 0,013$) ÖU şiddetlerinde erkeklerden yüksektir. İrkilme değerleri ise dişi sıçanlarda erkek sıçanlardan ortalama olarak tüm yaş gruplarında yüksektir, ancak bu fark sadece 77 gün grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,043$).

Anahtar Kelimeler: ön uyarın aracılı inhibisyon, akustik irkilme refleksi, wistar albino sıçan, yaşlanma, cinsiyet

ABSTRACT

A STATISTICAL META-ANALYSIS OF PREPULSE INHIBITION IN WISTAR ALBINO RATS

Pre-pulse Inhibition (PPI) is a situation that a weak pre-stimulus inhibits a response, which is given to a surprised stimulus. A short termed pre-stimulus with low amplitude which is given right before acoustic, visual or tactile stimulus generates a decrease in startle reflex. Startle reflex is a motor response that is given to any sudden or intense stimulus. PPI disruption foresees cognitive disruption. In some psychologic illnesses like schizophrenia, bipolar disorder, Huntington syndrome, Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder, it has been shown that PPI is disrupted. Some studies have been made in order to display that PPI and startle response is changing depending on age and gender. Animal studies have a remarkable importance since humans and rodents are tested in similar ways. In this study, it has been aimed to compare male and female rats' PPI measurements and startle responses depending on age and gender. 94 male and 29 female Wistar albino rats' PPI measurements, which given to pre-stimuluses with 74 dB, 78 dB and 86 dB amplitudes and startle measurements have been examined. According to the results of 'independent samples t-test', which is made for the gender comparison, a meaningful result in specific age intervals of female rats' PPI responses of given pre-stimuluses with 74 dB, 78 dB and 86 dB amplitudes. According to the results of 'one way ANOVA', in which male rats' measurements are compared with respect to age, PPI responses of given pre-stimuluses with 74 dB, 78 dB and 86 dB amplitudes and startle measurements have been indicated meaningful difference ($p \leq 0,05$). Female rats' PPI responses of given pre-stimuluses with 74 dB, 78 dB and 86 dB amplitudes and startle measurements have not been indicated a statistically meaningful difference according to age ($p > 0,05$). According to the results of the LSD test, which are performed for multiple comparisons in male rats, differences are more likely to be seen between 38 and 40 age groups with other age groups.

Keywords: pre-pulse inhibition, acoustic startle reflex, startle, wistar albino

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanması için bana büyük bir özveriyle yol gösteren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZ'e; beni her konuda cesaretlendiren ve desten olan annem Tülay UÇAR'a ve babam Aytekin UÇAR'a gönülden teşekkür ederim.



BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve şkdar niversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim



Tarih
Beril UÇAR
İmzası

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akustik İrkilme Refleksi.....	3
2.2. Ön Uyarıcı Aracı İnhibisyon.....	4
2.3. Akustik İrkilme Refleksinin ve Ön Uyarıcı Aracı İnhibisyonun Yaşa Bağlı Farklılıkları	5
2.4. Akustik İrkilme Refleksinin ve Ön Uyarıcı Aracı İnhibisyonun Cinsiyete Bağlı Farklılıkları	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
3.1. Deneysel Tasarım ve Hayvanlar	9
3.2. Ön Uyarıcı Aracı İnhibisyon Testi.....	9
3.2.1. Temel Prosedür	10
3.2.2. ÖUAİ Protokolü.....	10
3.3. İstatistiksel Analiz.....	11
4. BULGULAR.....	13
4.1. Genel Popülasyon Analizi	13
4.2. Yaşlara Göre Veri Analizi	14

4.2.1. Erkek Sıçanlarda Yaşa Göre Karşılaştırma	14
4.2.2. Dişi Sıçanlarda Yaşa Göre Karşılaştırma	20
4.3. Cinsiyete Göre Karşılaştırma Analizleri	22
5.TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	28
KAYNAKLAR	29
EKLER	31
Ek 1. Özgeçmiş	32



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Bazal ÖUAİ verileri toplanan sıçanların eleme kriterlerine göre yaş ve cinsiyet gruplarına dağılımı.....	13
Tablo 2: Erkek sıçanlarda farklı yaş gruplarında ÖU şiddetine göre %ÖUAİ ve irkilme değerleri	15
Tablo 3: Erkek sıçanlarda tek yönlü ANOVA sonrası yaş post hoc LSD testi karşılaştırma sonuçları.....	19
Tablo 4: Dişi sıçanlarda farklı yaş gruplarında ÖU şiddetine göre %ÖUAİ yanıtı ve irkilme.....	20
Tablo 5: Benzer yaş gruplarında cinsiyete göre %ÖUAİ yanıtı ve irkilme değerlerinin karşılaştırılması.....	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: İrkilme refleksinin ÖU aracılı inhibisyonu	5
Şekil 2: Erkek sıçanlarda yaşa göre 74 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri	15
Şekil 3: Erkek sıçanlarda yaşa göre 78 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri	16
Şekil 4: Erkek sıçanlarda yaşa göre 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri	16
Şekil 5: Erkek sıçanlarda yaşa göre irkilme değerleri	17
Şekil 6: Dişi sıçanlarda yaşa göre 74 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri	20
Şekil 7: Dişi sıçanlarda yaşa göre 78 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri	21
Şekil 8: Dişi sıçanlarda yaşa göre 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri	21
Şekil 9: Dişi sıçanlarda yaşa göre irkilme değerleri	22
Şekil 10: Benzer yaş gruplarında 74 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı karşılaştırması ..	24
Şekil 11: Benzer yaş gruplarında 78 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı karşılaştırması ..	24
Şekil 12: Benzer yaş gruplarında 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı karşılaştırması ..	25
Şekil 13: Benzer yaş gruplarında irkilme değerleri karşılaştırması	25

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ÖUAI: Ön uyaran aracılı inhibisyon

AİR: Akustik irkilme refleksi

ÖU: Ön uyaran

ANOVA: Varyans analizi

LSD: En önemsiz fark



1. GİRİŞ

Ön uyaran aracılı inhibisyon (ÖUAİ), zayıf bir ön uyarının (ÖÜ) şaşırtıcı bir uyarana verilen tepkiyi bastırması durumudur (Paylor ve Crawley, 1997). Kuvvetli bir sesli, görsel ya da dokunsal uyaran irkilme refleksine sebep olurken, bunun öncesinde verilen daha düşük şiddette ve kısa sürede bir ÖÜ ise irkilme refleksinde azalmaya neden olmaktadır (Graham, 1975). ÖUAİ, beynin normal bir fizyolojik fonksiyonu olan, kortikal ve limbik yapıların birlikte görev aldığı duyuşsal motor süzme fonksiyonunu gösteren önemli bir belirteçdir (Graham, 1975). Şizofreni, bipolar bozukluk, Huntington hastalığı, Tourette sendromu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda ÖUAİ yanıtının bozulduğu gösterilmiştir (Kohl ve ark., 2013; Swerdlow ve ark., 2013; Swerdlow ve ark., 2016; Wan ve ark., 2017; Schwabe ve Kraus, 2018; Kumari ve Ettinger, 2020).

İrkilme refleksi ani ve yoğun bir uyarana verilen motor yanıttır (Davis, 1980). İrkilme yanıtı kemirgenlerde akustik veya taktil uyarınlarla oluşturulabilmektedir. Bu refleksin yolağı, koklear sinirden koklear çekirdeğe giden akustik verinin pontin çekirdeğe ulaşması ile başlayıp, oradaki motor çıkıntının retikülospinal traktus aracılığı ile ventral spinal boynuza projekte olmasıyla sonlanmaktadır. Akustik irkilme refleksinin (AİR) ölçülmesi, sensorimotor işleme ile ilgili bilgi sağlamaktadır (Koch ve Schnitzler, 1997).

AİR üzerinden oluşan ÖUAİ yanıtının beynin üç nöral ağının ortak aktivitesi ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Bunlardan ilki AİR'yi oluşturan birincil AİR nöral ağıdır. Akustik uyarının dönüştüğü elektriksel yanıt dorsal koklear çekirdeğe girer, ardından koklear kök çekirdeğine ve ventral koklear çekirdeğe gider. 80 dB uyarın yoğunluğunun aşılması ile bilgi ventrolateral tegmental nükleusa ve kaudal pontin retiküler nükleusa ulaşır (Kohl ve ark., 2013).

İkincisi, ÖUAİ'nin meydana geldiği ÖUAİ oluşum nöral ağıdır. Bu nöral ağ AİR öncesi gelen ÖÜ'ya bağılı olarak irkilme büyüklüğünün azalmasından sorumludur. İşitsel uyarana bağılı ÖUAİ, birincil işitsel nöral ağdan orta beyindeki inferior kollikulusa giden eksitator uyarınlar ile tetiklenmektedir (Koch ve Schnitzler, 1997). ÖUAİ oluşumundan sorumlu önemli beyin sapı bölgeleri ise pedunkülopontin tegmental çekirdek, periakudektal gri cevher ve kuneiform nükleustur (Rohleder ve ark., 2016).

Üçüncü nöral ağ ise ÖUAİ yanıtını düzenleyen ÖUAİ düzenleme nöral ağıdır. Bu nöral ağ medial ve lateral kısımlardan oluşmaktadır. Lateral kısımdaki ağ işitme sistemini

ve emosyonel ağı içermekte ve ÖU'nun işlenmesini koruyarak ÖUAİ'yi artırmaktadır. Medial ağın ise uzamsal ağa yardımcı olarak irkilmeyi kolaylaştırdığı gözlenmiştir (Rohleder ve ark., 2016). ÖUAİ düzenleme ağında yer alan diğer bölgeler nükleus akumbens, ventral pallidum, bazolateral amigdala, septohipokampal sistem, mediodorsal talamus, paraventriküler talamus ve medial prefrontal korteks gibi subkortikal ve kortikolimbik alanlardır (Swerdlow ve ark., 2001; Rohleder ve ark., 2016, Öz ve ark., 2017).

Sıçanlarla yapılan çalışmalarda ÖUAİ'yi etkileyen en önemli nörotransmitterler dopamin (Lehner ve ark., 2018), asetilkolin (Sun ve ark., 2019), serotonin (Vigli ve ark., 2019), glutamat (Wu ve ark., 2018), GABA (Inui ve ark., 2018), norepinefrin (Paylor ve Crawley, 1997; Hormigo ve ark., 2017), histamin (Aquino-Miranda ve ark., 2019) ve oreksin (Öz ve ark., 2018) olarak belirtilmiştir.

ÖUAİ yanıtının oluşum mekanizmaları evrimsel korunurluğa sahiptir ve kemirgenlerde de insanlara benzer süreçler yanıtın oluşmasında rol almaktadır. Bu nedenle, hayvan modellerinde ÖUAİ ölçümleri sıklıkla kullanılmaktadır. ÖUAİ ve AIR üzerine kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, bu değerlerin sıçanların yaşına bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Ergenlik öncesindeki sıçanlar yetişkin sıçanlara kıyasla daha küçük irkilme tepkileri ve daha değişken ÖUAİ değeri gösterirler (Valsamis & Schmid, 2011). Yetişkin sıçanlarda yaşa bağlı işitme kaybı irkilme tepkisinin özelliklerini değiştirebilmektedir ve yaşlanma ile irkilme değerleri azalabilmektedir (Geyer ve Swerdlow, 1998). Sağlıklı insanlarla ve kemirgenlerde yapılan çalışmalarda, cinsiyete bağlı ÖUAİ yanıt farklılıkları üzerine değişken sonuçlar bulunmaktadır (Ison ve ark., 1997; Varty ve ark., 1998; Young ve ark., 2010; Kumari ve ark., 2004; Lehmann, 1999; Swerdlow ve ark., 1993; Koffler ve ark., 2001; Armbruster ve ark., 2014,; Hormigo ve ark., 2017).

Bu çalışmada ÖUAİ değerlerinin cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişimini tespit etmek için 94 erkek ve 29 dişi Wistar albino sıçanının 74 dB, 78 dB ve 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme (startle) değerleri gruplandırılmıştır. Ölçülen %ÖUAİ değerleri deney gruplarının kendi içerisinde ve birbirleri arasında değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akustik İrkilme Refleksi

İrkilme, ani ve beklenmedik bir uyarıcıya verilen tepkidir (Davis, 1980). Kemirgenlerde irkilme yanıtları akustik veya taktıl uyaranlarla oluşabilmektedir (Curzon ve ark., 2009). İrkilme yanıtı tüm memelilerde motor, otonom ve emosyonel şekilde oluşmaktadır (Meinck, 2006). İrkilme refleksi sıçan, fare, kedi, maymun, insan ve hatta zebra balığında dahi deneysel olarak değerlendirilebilmektedir (Burgess ve Granato, 2007; Swerdlow ve ark., 2016; Lopez-Schier, 2019).

Ani ve yoğun akustik uyarana verilen irkilme tepkisi koruyucu bir tepkidir. Yüz ve iskelet kasları milisaniyeler içinde aktive olur. İrkilme yanıtları stereotipik değildir. Korku, mutluluk gibi duygular tarafından düzenlenebilir (Meinck, 2006).

AİR, kan basıncını ve kalp atışını artıran, otonom sinir sistemi tarafından yönetilen istemsiz bir bileşene sahip (Bauderie ve ark., 1997), seçici olmayan algısal bir durumdur (Bakker ve ark., 2006).

Aynı uyaran tekrarlandıkça irkilme tepkisinin büyüklüğünde meydana gelen azalmaya alışma (habituation) denmektedir. Alışma, ilişkisel olmayan (non-associative learning) bir öğrenme şeklidir. Buna bir duyuşal filtreleme olarak da bakılabilir, çünkü organizmaların tehdit edici olmayan uyarana tepkisi azalmaktadır (Meinck, 2006).

AİR ölçümü stapedius kasındaki hareket üzerinden olmaktadır. Bu refleks, işitme eşiğinin 70-90 dB üzerindeki akustik uyaranlara cevap olarak oluşan irkilmedir. Kulağa gelen uyaran, stapes kasında bir kasılma meydana getirir. Oluşan refleks uyarının hangi kulaktan geldiğinden bağımsız olarak, her zaman bilateral olmaktadır. Orta kulak kemikçiklerinin arasında bulunan eklemlerin incilmesi ve kireçlenmesi durumunda AİR azalması söz konusu olabilmektedir (Ardıncı ve ark., 1997; Moller, 2006; Philion ve Lescouffler, 1977).

AİR testi ile hem periferik hem de merkezi sinir sistemi hakkında bilgi verilir. Uyarının verildiği kulağın hava yolu iletimi, koklea, işitsel sinir, koklear çekirdek, süperior olivar kompleksi ve refleksin elde edileceği kulağın fasiyal siniri, stapes kası ve orta kulak, AİR oluşumu için normal olmalıdır. Uyarının takip ettiği bu yol AİR yayı (acoustic startle reflex arc) olarak bilinir. AİR meydana geldiğinde, orta kulaktan geçen

sesin yoğunluğunda, stapes tabanının sabitlenmesiyle azalma sağlanır (Silman ve Gelfand, 1981; Aiken ve ark., 2013).

AİR baskılayan birkaç faktör vardır. Bunlar arasında nöromusküler hastalıklar, ilaçlar, kimyasallar (boyalar, incelticiler, çözücüler vb.) ve etil alkol kullanımı gösterilmektedir. 1980'lerde işitsel sinir patolojilerinde AİR gecikmesinin gözleendiği ve AİR genliğinin nöropatolojilerin hassas bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (Stach ve Jerger, 1991).

2.2. Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyon

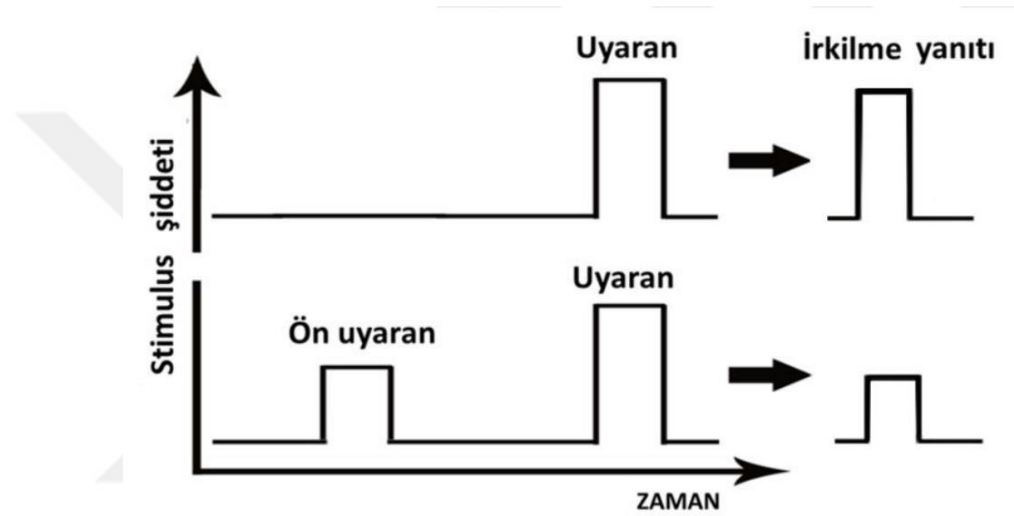
ÖUAİ, irkilme refleksine sebep olacak sesli, görsel veya dokunsal uyarandan önce verilen düşük şiddetli ve kısa süreli bir ÖU'nun, irkilme refleksinde yarattığı azalmadır (Graham, 1975). ÖUAİ başlangıçta insanlara yapılan nöropsikiyatrik araştırmalarda duysal geçit için bir ölçüm olarak geliştirilmiştir. Kemirgenlerde ÖUAİ'nin temel parametrik özellikleri insanlar ile dikkat çekici benzerlik göstermektedir (Swerdlow, 1994a,b). Buna ek olarak ÖUAİ, insanlarda (Greenwood ve ark., 2007) ve kemirgenlerde önemli ölçüde genetik kontrol altındadır (Francis ve ark., 2003).

ÖUAİ'nin bozulması, bilişsel bozukluğu öngördüğü için psikoz ve biliş için bir belirteci temsil edebilir. Şizofreni hastalarında hem alışma (habituation) hem de ÖUAİ bozulur. ÖUAİ bozulmalarının, en azından bazı durumlarda, çoğunlukla atipik antipsikotiklerle tedaviye uygun olduğu gösterilmiştir. Alışma (habituation) ve/veya ÖUAİ'deki bozulma otizm spektrum bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, Tourette sendromu, Huntington hastalığı, Parkinson ve Alzheimer gibi zihinsel ve nörodejeneratif rahatsızlıklarda da görülür (Valsamis ve Schmid, 2011). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan kişilerde ÖUAİ'nin normal gözleendiği, fakat ÖUAİ'nin dikkat ile ilgili modülasyonunda bozulmalar olduğu ve bunun metilfenidat tedavisi ile iyileştirildiği gösterilmiştir (Hawk ve ark., 2003).

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar, ÖUAİ değerleri arasında bireysel farklılıklara işaret etmektedir. Popülasyonlar içinde ÖUAİ değerleri, düşük ya da yüksek inhibisyonlu olarak gruplandırılabilir (Acheson ve ark., 2012). Yapılan çalışmaların bir sonucu olarak, düşük inhibisyonlu grupların şizofreniye yatkınlık potansiyelleri ve gruplar arası

nörokimyasal farklılıklar olabileceği belirtilmiştir (Kayır ve ark., 2011; Peleg-Raibstein ve ark., 2012).

ÖU verilmesi ile dikkat öncesi mekanizmaların aktifleşmesi, gelecek olan uyarılara verilen yanıtın Şekil 1 örneğindeki gibi azalmasını sağlamaktadır. Bu sayede gereksiz bilgi yüklemesinin önüne geçilmektedir. Verilen zayıf uyaran, ardından gelen güçlü uyarana verilen irkilme refleksinin inhibe edilmesine yardımcı olmaktadır. (Graham, 1975; Geyer ve ark., 1990)



Şekil 1: İrkilme refleksinin ÖU aracılı inhibisyonu (Yertutanol, 2017)

ÖUAİ ölçümleri irkilme refleksi ölçüm cihazı ile yapılmaktadır. Sıçanların içinde bulundukları kafesler ses yalıtımlıdır ve bu kafesler piyezoelektrik algılayıcılar üstüne yerleştirilmiştir. Geniş ses aralığı olan hoparlörler ve bilgisayar kullanılır (Öz ve ark., 2017, 2018). Bu modelde amaç, deney hayvanına sesli veya dokunsal bir uyarı verilmeden önce zayıf bir uyaran verilmesi ve ardından asıl uyaran verildiğinde deney hayvanının irkilme refleksinin ölçülmesine dayanır. ÖU verilerek yapılan çalışmalarda, asıl uyarıya verilen irkilme refleksinin azalması, denek hayvanının sağlıklı olduğunu ortaya koymaktadır. Sağlıksız olması durumunda ise, örneğin şizofrenide, asıl uyarıya verilen tepkinin şiddetinde azalma gözlenmez. Ölçülen şiddet aynı yahut daha fazla olmaktadır (Miyakawa ve ark., 2003; Braff ve ark., 2001).

2.3. Akustik İrkilme Refleksinin ve Ön Uyarıcı Aracılı İnhibisyonun Yaşa Bağlı Farklılıkları

Yaşın kemirgenlerin irkilme tepkisi üzerindeki etkilerine bakıldığında, hem sıçanlarda hem de farelerde yaşla birlikte irkilme tepkisinin azaldığı gözlenmiştir (Ellwanger ve ark., 2003). Yaşa bağlı bilişsel yeteneklerdeki düşüşü açıklamak için farklı teoriler vardır. Bu teorilerin merkezinde, inhibitör süreçlerin artan yaşla beraber bozulması bulunur. Yaşlanma ile birlikte gerek olmayan bilgileri inhibe etmek güçleşmektedir. Artan yaş ile beraber dikkat kaybı ile ilgili teoriler, bilişsel değişiklikler ile ilgili açıklama sağlayabilirler (Ellwanger ve ark., 2003).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda yaşlanmanın ÖUAİ üzerine etkileri iyi bir şekilde tanımlanmamıştır (Young ve ark., 2010). Yine yaşın, irkilme plastisitesinin ölçümlerine etkisi de tam olarak karakterize edilememiştir. Ison ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada farelerin irkilme büyüklüklerinin azaldığı fakat ÖUAİ değerlerinin etkilendiği gözlenmiştir (Ison ve ark., 1997).

Varty ve arkadaşları, yaşın irkilme tepkisi ve plastisite üzerindeki etkisini incelemiştir. Genç (3 aylık), yetişkin (11 aylık), orta yaşlı (17 aylık) ve yaşlı (22 aylık) olmak üzere dört farklı yaş grubundan Fisher F344 sıçan ile çalışılmıştır. Hem işitsel hem de dokunsal uyarıcıları kullanarak irkilme büyüklüğü incelenmiştir. ÖUAİ (akustik, ışık/akustik çapraz modal), alışma (hem akustik hem dokunsal), ve korku potansiyalizasyonu olmak üzere üç tip plastisite incelenmiştir. Hem akustik hem dokunsal uyarıcılarda, yaşlı sıçan grubu sürekli olarak en küçük tepki büyüklüğünü vermiştir (Varty ve ark., 1998). Öte yandan, Xiong ve arkadaşlarının, yaşa bağlı işitme kaybı olan 2, 6 ve 12 aylık C57BL/6 fareleri ile yaptığı çalışmada, AİR değerlerinde yaşa bağlı artış gözlenmiştir (Xiong ve ark., 2017).

İnsanlarla yapılan çalışmalarda, yeni doğanlarda stapedial kası reflekslerinin güvenilir şekilde saptanamadığı belirtilmiştir. Bebeklerde AİR olmasına karşın, yeni doğanlarda 220 Hz'teki reflekslerin yok gibi gözüktüğü, ancak 4 aylık olduktan sonra kaydedilebilir olduğu belirtilmiştir (Sutton, 2007). Sıçanlar ise doğdukları zaman sese karşı tepki vermemektedirler (Uziel ve ark., 1981). Bu sebeple, şiddetli işitsel uyarıcılara karşı verilen AİR, sıçanların doğumundan sonra 12. günde işlevsel hale gelmektedir (Smart ve ark., 1971).

Kemirgenlerde yaşlanmanın ÖUAİ değerlerine etkisi üzerine genç (4 aylık) ve yaşlı (23 aylık) C57BL/6N fareleriyle yapılan bir çalışmada, akustik uyarılara bağlı ÖUAİ değerlerinde zayıflama görülmesine karşın görsel ve dokunsal uyarılarda ÖUAİ değerlerinde artış gözlenmiştir (Young ve ark., 2010).

İnsanlarda yaşlanmanın AİR büyüklüğü üzerinde etkilerine bakılan bir çalışmada, yaşlanma ile birlikte stapediusta bulunan kas liflerinin incelmesiyle kasın kasılma gücünün azalması, buna bağlı olarak yaşla birlikte işitme sisteminin bozulmasından bahsedilmiştir (Wilson, 1981).

2.4. Akustik İrkilme Refleksinin ve Ön Uyarı Aracılı İnhibisyonun Cinsiyete Bağlı Farklılıkları

Sağlıklı insanlarda irkilme tepkisi üzerine yapılan çalışmalarda, kadınların ÖUAİ değerleri erkeklerden daha az olarak gözlenmiştir (Kumari ve ark., 2004). Bulgular büyük ölçüde sıçanlarla yapılan çalışmalar ile uyumludur. Lehmann ve arkadaşlarının Wistar sıçanları üzerinde yaptığı araştırmanın verilerine göre, AİR ve ÖUAİ değerleri erkek sıçanlarda dişilerden daha yüksektir (Lehmann, 1999).

Swerdlow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, insanlarda ÖUAİ'nin kadınlarda erkeklere göre daha az olduğu saptanmış, fakat sıçanlarda cinsiyete bağlı ÖUAİ farklılığı görülmemiştir (Swerdlow ve ark., 1993).

Hormigo ve arkadaşları, lokus koeruleusun AİR ve ÖUAİ modülasyonundaki rolünü anlamak için yaptıkları çalışmada, DSP-4 nörotoksini kullanarak lokus koeruleus lezyonu yapılmış ve bölgedeki nöronlar ile birlikte bölgeden geçen liflerde de hasar oluşturulmuştur. Lezyonu takiben erkek ve dişi sıçanlarda AİR ve ÖUAİ değerlerini ölçmüştür. DSP-4 enjeksiyonundan 14 gün sonra erkek sıçanlarda AİR genliğinin, uygulama öncesi değerlere ve erkek sıçan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dişi sıçanlarda ise AİR genliğinde bir değişiklik gözlenmemiştir. DSP-4 enjekte edilmiş dişi ve erkek sıçanlarda ÖUAİ değerleri farklılık göstermemiştir (Hormigo ve ark., 2017).

Hem erkeklerde hem de kadınlarda, AİR yüz ve boyun kaslarında daha yaygın ve üst ekstremitelerde alt ekstremitelere göre daha sık gözlenmiştir (Koffler ve ark., 2001). Yetişkin Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda, yer reaksiyon kuvveti izleme (ground reaction

force monitoring) ile değerlendirilen AİR büyüklüğü, erkek ve dişi hayvanlar arasında farklılık göstermemiştir (Koch, 1998).

Erkek ve dişi Sprague Dawley cinsi sııanlar arasında UAİ değerleri farklılık göstermemiştir (Swerdlow ve ark., 1993). Bununla birlikte, Wistar cinsi sııanlarda UAİ cinsiyet farklılıklarının gözlenebileceği ne sürülmüştür. Buna göre erkek sııanlar her zaman dişi sııanlardan daha yüksek UAİ göstermiştir. Bunun iıin olası bir aııklama, üreme hormonlarının AİR'ye aracılık eden beyin yapıları üzerindeki olası etkisidir. ınk UAİ dişi sııanlarda sadece proöstrus faz sırasında önemli lıde azalmıştır (Koffler ve ark., 2001). Yapılan başka bir ıalışmada, kadınlarda geı luteal faz ve yumurtlama sırasında AİR genliğinde artış gösterilmiştir (Armbruster ve ark., 2014).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Tasarım ve Hayvanlar

Veriler NPFUAM’da yapılan çalışmaların (Öz ve ark., 2017, 2018; Kaya Yertutanol, 2017) bazal ÖUAİ ölçümleri bir araya getirilerek elde edilmiştir. Tüm çalışmalarda Wistar albino sıçanlar kullanılmış olup, tüm sıçanlar aynı ortamda bakılmış ve ÖUAİ protokolleri birebir aynı şekilde uygulanmıştır. Kullanılan hayvanların sadece yaşı ve cinsiyeti farklılık göstermektedir.

Deneylerde kullanılan tüm Wistar albino sıçanlar NPFUAM bünyesindeki Deney Hayvanları Birimi’nde üretilmiş ve veteriner gözetiminde bakılmıştır. Sıçanlar %50-60 sabit nem ve 20-24°C sabit sıcaklık, 12:12 ışık/karanlık ortamında 5-6 sıçanlık kafeslerde ad libitum yem ve su erişiminde tutulmuştur.

ÖUAİ kullanılarak yapılan tüm araştırmalarda öncelikle hiçbir işlem yapılmadan bazal ÖUAİ alınmakta ve denekler bu ölçüme göre göre gruplandırılmaktadır. Bu nedenle, yukarıda belirtilen çalışmalarda elde edilen bazal ÖUAİ ölçümleri meta analiz için bir araya getirilebilmiştir.

Çalışmada 94 erkek ve 29 dişi Wistar albino türü sıçan kullanılmıştır. Dişi sıçanlar 63, 68, 78 ve 111 günlük toplam 29 adet; erkek sıçanlar 38, 39, 40, 54, 55, 60, 62, 63, 69, 76 ve 93 günlük toplam 94 adettir. Yaş gruplarına göre hayvan sayısı ise Tablo 1’de verilmiştir.

3.2. Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Testi

Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM) bünyesinde ÖUAİ ölçüm sistemi dört adet ses yalıtımlı ÖUAİ bölmesi, hareket algılayıcı sistemler (ivmelendirme ölçerler) üzerine yerleştirilmiş özel sıçan kafesleri, geniş ses aralığına sahip hoparlörler ve bir bilgisayardan oluşmaktadır. İvme ölçerler aracılığıyla irkilme yanıtı hızlanma olarak kaydedilmektedir. Veri olarak maksimum hızlanma ve eğri altında kalan alanı temsil eden sayısal sonuçlar elde edilmektedir. Cihaz geniş bir frekans aralığında ses üretmektedir ve istenilen şiddette, sürekli sabit bir fon gürültüsü üretilebilmektedir. Uyaran verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayarla kontrol edilmektedir. ÖUAİ ölçüm cihazı bir

bilgisayardan ve ses yalıtımlı bir kutu içine yerleştirilmiş hassas hoparlörler ve piezoelektrik sensörler üzerinde bulunan özel bir kafesten oluşmaktadır.

Verilerin alındığı çalışmalarda, birkaç milisaniye içinde deneğin yüz ve vücut kaslarının kasılmasıyla karakterize olan doğal bir savunma tepkisi olan AIR ve bu tepkinin ÖUAİ'si kullanılmıştır. Farklı boyutlar için ayarlanabilir pleksiglas silindir (8.8 cm çapında, 25 cm uzunluğunda) plastik bir platforma monte edilmiş ve her sistem ses yalıtımlı, ışıklı ve havalandırılmalı bir kutuya yerleştirilmiştir. İrkilme tepkileri her irkilme uyarını başlangıcında 100'er adet 1 milisaniyelik kayıtlar halinde piezoelektrik bir ivmeölçer ile sayısallaştırılmış ve düzenlenmiştir. SR-LAB tarafından kontrol edilen bir hoparlör tarafından üretilen arka plan beyaz gürültü ve akustik ÖU kullanılmıştır. Sistem, hoparlör performansı ve stabilometre hassasiyeti için periyodik olarak kalibre edilmiştir. Sıçanlar üç gün süreyle dokunularak (handling) tutuşa ve çalışmaya yapacak kişilere alıştırmıştır. Üç günlük işleme prosedüründen sonra, dördüncü gün tüm hayvanlar 15 dakika boyunca arka plan gürültüsü ve uyarı olmadan, sadece kabin ışığı açılarak kısıtlama kabinlerine ve cihaza alıştırmıştır. Beşinci gün bazal ÖUAİ değerleri kaydedilmiştir (Öz ve ark., 2017).

3.2.1. ÖUAİ protokolü

Ölçümlerde kullanılan ÖUAİ protokolü ile ilgili detaylar aşağıda verildiği gibidir:

- 5 dakika alıştırma (uyarı yok).
- 5 adet 120 dB şiddetinde sesli uyarı
- 10 kere rastgele aralıklarla (10-30 sn) tekrarlanan uyarı blokları
Her bir blok sırası denemeden denemeye gelişigüzel değişen beş farklı sesli uyarı içerir:
 - 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı
 - 20 ms süreli bazal + 4 dB (örn. 70 dB bazal için 74 dB) şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı
 - 20 ms süreli bazal + 8 dB (örn. 70 dB bazal için 78 dB) şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı
 - 20 ms süreli bazal + 16 dB (örn. 70 dB bazal için 86 dB) şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı
 - Sadece arka-alan sesi

- Son olarak ölçümün başında verilen 5 adet irkilme uyarısı gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn) verilir ve irkilme yanıtı değerlendirilir.

Protokol yaklaşık olarak 25 dakika sürmektedir. Testlerin sonucunda, 74 dB, 78 dB ve 86 dB'lik ÖU şiddetleri için ÖUAİ yüzdesi aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır:

$$\%ÖUAİ = (1 - p_+ / p_-) * 100$$

p_+ = ÖU'lu denemelerdeki irkilme şiddeti,

p_- = ÖU'suz denemelerdeki irkilme şiddeti, üst çizgi = ortalama

Ortalama ÖUAİ değeri ise tüm ÖU'lara verilen yanıtların ortalamasıdır. İrkilme değeri birimsiz olup, akustik uyarana verilen irkilme şiddetini temsil eden sensör değerleridir.

3.3. İstatiksel Analiz

Sıçanlardan elde edilen 74 dB, 78 dB ve 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları, irkilme ve ortalama ÖUAİ verilerinin değerlendirmesi için şu parametreler kullanılmıştır:

- Kabul edilen minimum irkilme değerleri 45 günden genç sıçanlarda 10, 45 günden yaşlı sıçanlarda ise 20 olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin altında irkilme değerlerine sahip sıçanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.
- Artan ÖU şiddeti ile ÖUAİ yanıtında artış olması beklendiğinden, ÖU şiddeti arttıkça ÖUAİ yanıtı artan sıçanlar çalışmaya dâhil edilirken, diğerleri dışarıda bırakılmıştır.
- Ortalama ÖUAİ değeri sıfır veya negatif olan sıçanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Sıçanlardan elde edilen 74 dB, 78 dB ve 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları incelenirken negatif %ÖUAİ değerleri sıfır kabul edilmiştir.

Bu değerlendirme ardından çalışmaya dâhil edilen sıçanlar yaş gruplarına göre gruplandırılmıştır.

Veriler Excel (Microsoft Office, 2013, Türkiye) üzerinde tablolar halinde organize edilmiştir. Daha sonra bu tablolarda grupların tanımlayıcı istatistiksel analizi her ÖU şiddeti ve irkilme için grup içi ortalama (μ) ve standart hata (σ) olarak hesaplanmıştır. Grafikler hazırlanarak hata çubukları standart hata olarak gösterilmiştir.

Verilerin analizi SPSS 25 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Çalışmada test tekniklerinden bağımsız gruplar t testi, tek yönlü ANOVA testi ve LSD testi kullanılmıştır.

Ayrı cinsiyetlerde yaşa göre 74 dB, 78 dB ve 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerlerinin karşılaştırılması için tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Bu test bağımsız k grubun ($k > 2$) nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. ANOVA testi sonucunda anlamlı farklılık bulunması durumunda, çoklu karşılaştırılma için LSD testi kullanılmıştır. Bu test bağımsız k ($k > 2$) grubun kendi içindeki tüm gruplarının nicel bir ölçüme göre karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. LSD düşük grup frekanslı grup çalışmalarında kullanılması uygundur. İstatiksel anlamlılık için limit $p = 0.05$ olarak belirlenmiştir.

Benzer yaş gruplarında cinsiyete göre 74 dB, 78 dB ve 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerlerinin karşılaştırılması için bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır. Bu test bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. İstatiksel anlamlılık için limit $p = 0.05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Popülasyon Analizi

Bu çalışmada toplam 225 sıçanın bazal ÖUAİ verisi değerlendirilmiştir (Tablo 1). Bunlardan 179'u erkek, 46'sı dişi sıçandır. İstatiksel analiz kısmında belirtilen eleme yapıldıktan sonra, 179 erkek sıçanın 94 tanesi çalışmaya dâhil edilmiş, 85 tanesi çalışma dışında bırakılmıştır. Dişilerde ise 29 tanesi çalışmaya dâhil edilmiş, 57 tanesi dâhil edilmemiştir. Çalışmaya dâhil edilen 94 erkek sıçanın yaşları 38, 39, 40, 54, 55, 60, 62, 63, 69, 76 ve 93 günlüktür; 29 dişi sıçanın yaşları 63, 68, 78 ve 111 günlüktür.

Cinsiyet	Gün	Çalışmaya Dâhil Edilmeyen	Çalışmaya Dâhil Edilen	Toplam	Çalışmaya Dâhil Edilmeyen%	Çalışmaya Dâhil Edilen%
Erkek	38	7	10	17	41,2	58,8
	39	11	5	16	68,8	31,3
	40	14	8	22	63,6	36,4
	54	0	11	11	0,0	100,0
	55	8	5	13	61,5	38,5
	60	13	13	26	50,0	50,0
	62	2	11	13	15,4	84,6
	63	2	5	7	28,6	71,4
	69	6	11	17	35,3	64,7
	76	9	9	18	50,0	50,0
	93	13	6	19	68,4	31,6
Dişi	63	3	11	14	21,4	78,6
	68	4	8	12	33,3	66,7
	78	0	6	6	0,0	100,0
	111	4	4	8	50,0	50,0

Tablo 1: Bazal ÖUAİ verileri toplanan sıçanların eleme kriterlerine göre yaş ve cinsiyet gruplarına dağılımı. Çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen sıçanların seçilmesinde 3.3. İstatiksel Analiz kısmında belirtilen kriterler kullanılmıştır.

4.2. Yaşlara Göre Veri Analizi

4.2.1. Erkek Sıçanlarda Yaşa Göre Karşılaştırma

Erkek sıçanlarda tek yönlü ANOVA testi kullanılarak yapılan 74 dB, 78 dB ve 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerlerinin yaşa göre karşılaştırma sonuçları Tablo 2’de verilmiştir.

Erkek sıçanların 74 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p_{ANOVA} \leq 0,005$). 38 gün grubunda ($\mu_{74}=7,43 \pm 11,8$) 74 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları en düşük iken 93 gün grubunda ($\mu_{74}=49,62 \pm 22,65$) en yüksektir (Şekil 2).

78 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p_{ANOVA}=0,006$). 39 gün grubunda ($\mu_{78}=23,71 \pm 14,37$) 78 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları en düşük iken 93 gün grubunda ($\mu_{78}=66,66 \pm 14,11$) en yüksektir (Şekil 3).

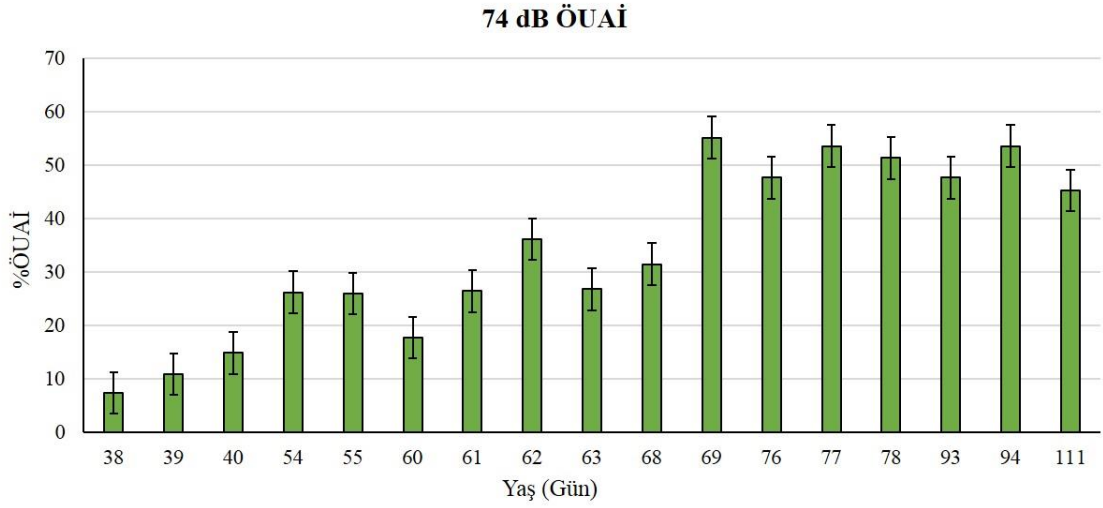
86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p_{ANOVA} \leq 0,005$). 40 yaş grubunda ($\mu_{86}=52,85 \pm 15,46$) 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları en düşük iken, 93 yaş grubunda ($\mu_{86}=78,6 \pm 11,61$) en yüksektir (Şekil 4).

İrkilme ölçümü yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($p_{ANOVA}=0,039$). 38 gün grubunda ($\mu_{irkilme}=30,05 \pm 10,84$) irkilme değeri en düşük iken, 93 gün grubunda ($\mu_{irkilme}=100,65 \pm 61,81$) en yüksektir (Şekil 5).

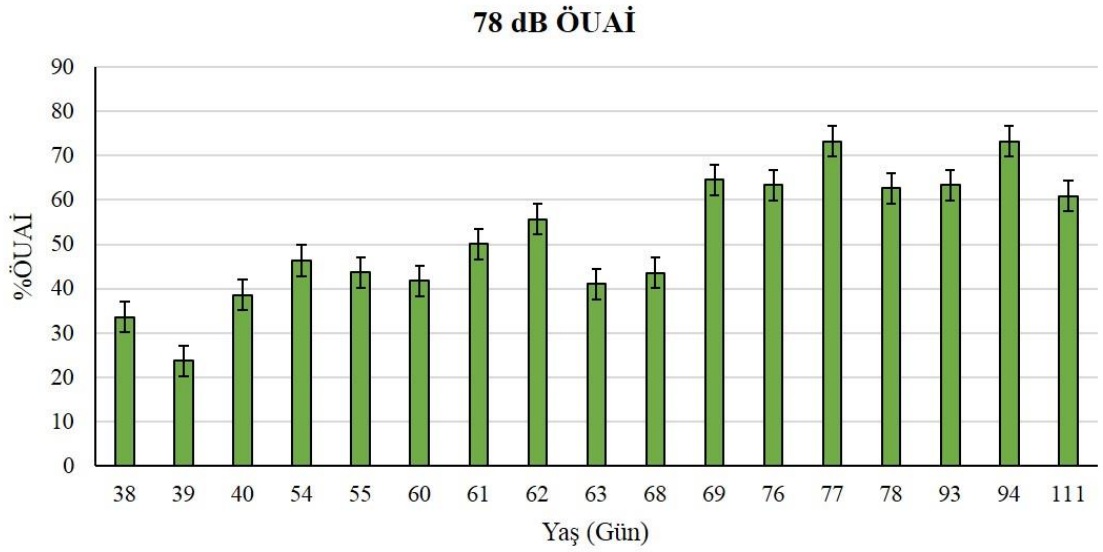
Yaş grupları arasındaki çoklu karşılaştırma sonuçları LSD testi sonucunda elde edilen p değerleri olarak Tablo 3’te verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan gruplar * ile belirtilmiştir. Anlamlı farklılık daha çok 38-40 gün grubu ile 54 gün ve üstü grupları arasındadır.

Yaş (gün)	Grup Ortalamaları ($\mu \pm \sigma$)			
	74 dB ÖUAİ	78 dB ÖUAİ	86 dB ÖUAİ	İrkilme
38	7,43±11,8	33,62±14,83	53,07±13,15	30,05±10,84
39	10,94±12,18	23,71±14,37	43,45±5,65	50,56±22,79
40	14,91±18,04	38,58±21,11	52,85±15,46	39,55±21,75
54	26,26±13,45	46,34±17,49	65,72±11,56	52,79±20,73
55	26,04±15,63	43,67±25,24	65,21±11,03	43,24±22,48
60	17,75±17,62	41,78±18,08	66,26±11,48	73,53±42,37
62	26,45±15,19	50,12±10,1	64,95±9,01	56,47±47,42
63	36,14±20,2	55,71±16,64	67,49±6,01	86,4±79,94
69	26,8±18,39	41,1±17,76	64,63±13,95	80,8±55
76	39,38±21,88	50,58±18,96	73,14±8,4	74,18±47,76
93	49,62±22,65	66,66±14,11	78,6±11,61	100,65±61,81
ANOVA F	4,009	2,745	4,944	2,038
ANOVA p	0,000*	0,006*	0,000*	0,039*

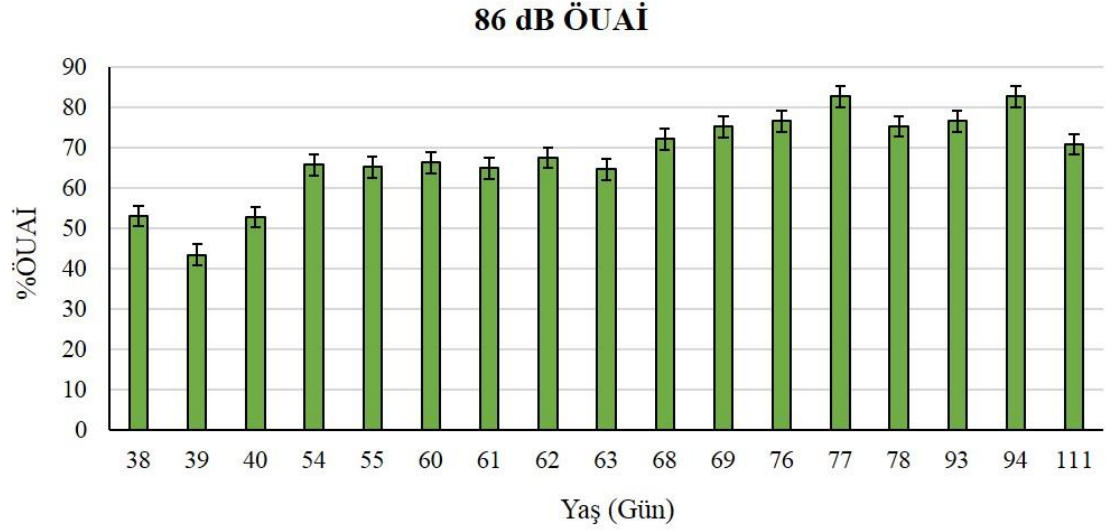
Tablo 2: Erkek sıçanlarda farklı yaş gruplarında ÖU şiddetine göre %ÖUAİ yanıtı ve irkilme değerleri. Veriler grup ortalamaları $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. En alt satırlarda tek yönlü ANOVA sonuçları F ve p değerleri olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık limiti $p=0.05$ kabul edilmiş olup, anlamlı farklılık bulunan gruplar * ile işaretlenmiştir.



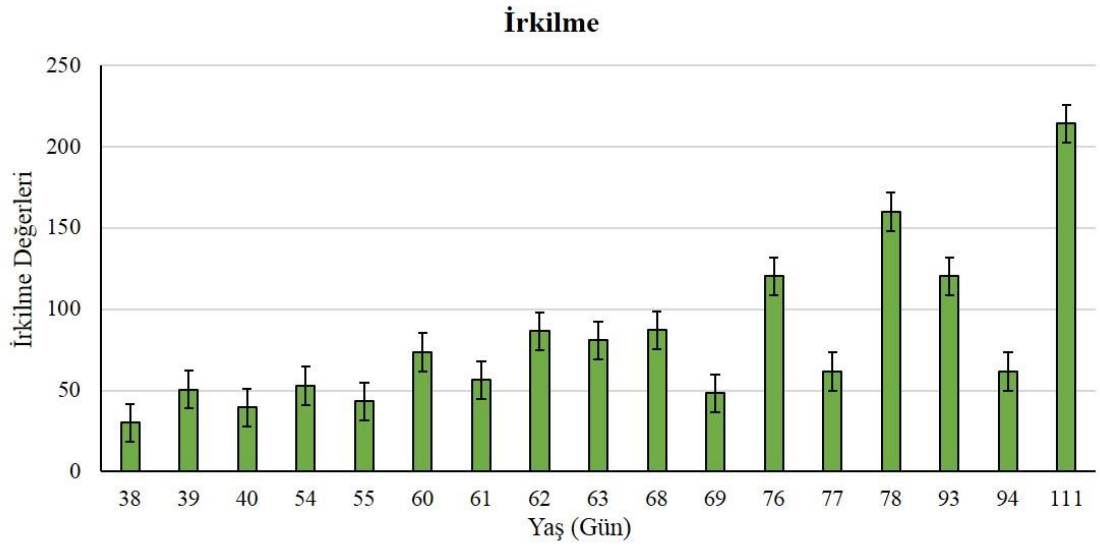
Şekil 2: Erkek sıçanlarda yaşa göre 74 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir.



Şekil 3: Erkek sıçanlarda yaşa göre 78 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir.



Şekil 4: Erkek sıçanlarda yaşa göre 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir.



Şekil 5: Erkek sıçanlarda yaşa göre irkilme değerleri. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir.

Yaş (gün)		Grup Ortalamaları ($\mu \pm \sigma$)			
(1)	(2)	74 dB ÖUAİ	78 dB ÖUAİ	86 dB ÖUAİ	İrkilme
38	39	0,709	0,296	0,129	0,381
	40	0,359	0,545	0,967	0,639
	54	0,014*	0,095	0,013*	0,224
	55	0,051	0,290	0,057	0,573
	60	0,156	0,263	0,008*	0,017*
	62	0,013*	0,031*	0,020*	0,159
	63	0,003*	0,022*	0,024*	0,018*
	69	0,011*	0,323	0,024*	0,008*
	76	0,000*	0,035*	0,000*	0,026*
	93	0,000*	0,000*	0,000*	0,002*
39	40	0,685	0,134	0,154	0,651
	54	0,101	0,017*	0,001*	0,923
	55	0,167	0,070	0,004*	0,786
	60	0,452	0,049*	0,000*	0,307
	62	0,097	0,006*	0,001*	0,797
	63	0,022*	0,004*	0,000*	0,186
	69	0,090	0,065	0,001*	0,191
	76	0,004*	0,006*	0,000*	0,322
	93	0,000*	0,000*	0,000*	0,055
40	54	0,158	0,335	0,018*	0,504
	55	0,258	0,606	0,062	0,879
	60	0,714	0,680	0,011*	0,079
	62	0,151	0,153	0,026*	0,394
	63	0,033*	0,085	0,028*	0,057
	69	0,139	0,754	0,030*	0,040*
	76	0,004*	0,155	0,000*	0,097
	93	0,000*	0,003*	0,000*	0,009*
54	55	0,981	0,774	0,933	0,678
	60	0,228	0,520	0,909	0,237
	62	0,979	0,608	0,874	0,840
	63	0,288	0,316	0,775	0,146
	69	0,941	0,477	0,823	0,126
	76	0,092	0,586	0,154	0,266
	93	0,009*	0,023*	0,030*	0,029*
55	60	0,360	0,836	0,861	0,179
	62	0,965	0,489	0,967	0,565
	63	0,354	0,272	0,753	0,112
	69	0,935	0,783	0,926	0,105
	76	0,166	0,474	0,218	0,196
	93	0,026*	0,030*	0,057	0,028*
60	38	0,156	0,263	0,008*	0,017*
	39	0,452	0,049*	0,000*	0,307
	40	0,714	0,680	0,011*	0,079
	54	0,228	0,520	0,909	0,237
	55	0,360	0,836	0,861	0,179
	62	0,218	0,241	0,780	0,330

60	63	0,044*	0,128	0,839	0,567
	69	0,200	0,923	0,728	0,677
	76	0,005*	0,242	0,170	0,972
	93	0,000*	0,004*	0,032*	0,200
62	63	0,297	0,549	0,681	0,195
	69	0,962	0,223	0,948	0,183
	76	0,097	0,953	0,116	0,357
	93	0,009*	0,062	0,021*	0,044*
63	69	0,315	0,119	0,644	0,808
	76	0,735	0,594	0,380	0,608
	93	0,197	0,297	0,113	0,581
69	76	0,106	0,224	0,102	0,730
	93	0,010*	0,004*	0,019*	0,360
76	93	0,260	0,080	0,368	0,241

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; LSD testi

Tablo 3: Erkek sıçanlarda tek yönlü ANOVA sonrası post-hoc LSD testi ile çoklu karşılaştırma sonuçları. Sonuçlar p değerleri olarak verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık p=0.05 limit kabul edilerek belirlenmiştir. Anlamlı farklılık bulunan gruplar * ile işaretlenmiştir.

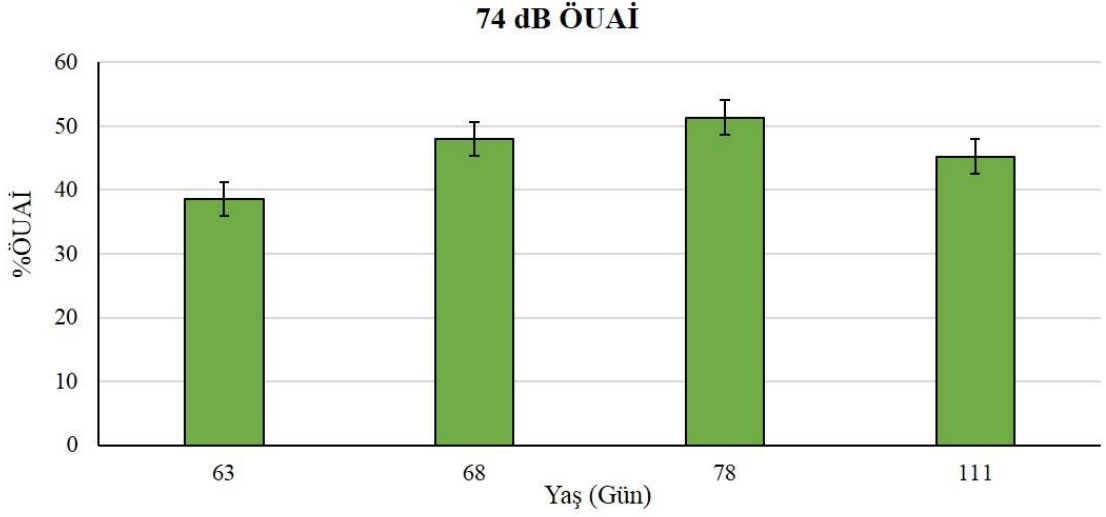
4.2.2. Dişi Sıçanların Yaş Karşılaştırmaları* Başlığı düzenle diğeri gibi

Dişi sıçanların 74 dB, 78 dB, 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerleri (Tablo 4) yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05). Buna göre gruplar arasında çoklu karşılaştırma testi yapılamamaktadır.

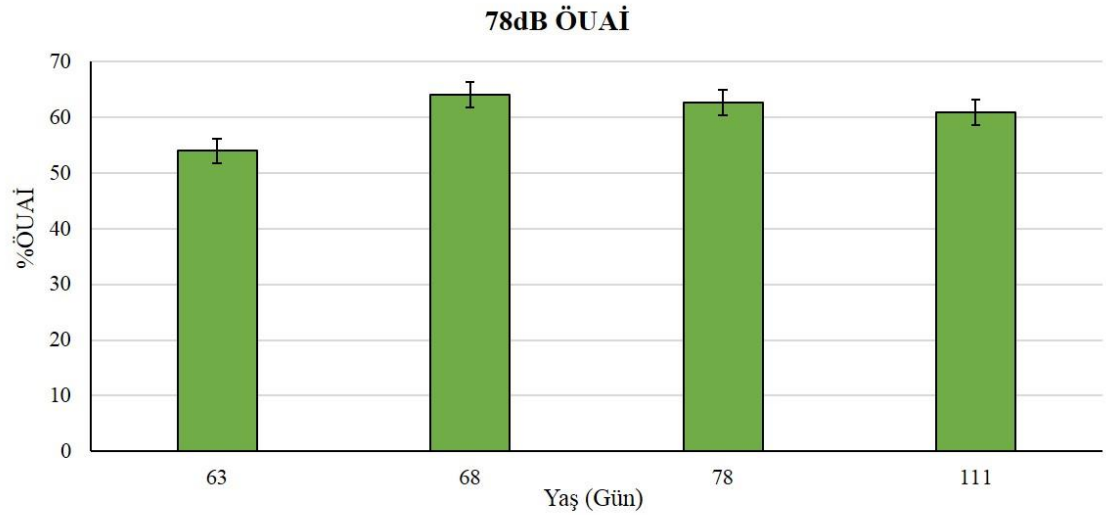
Yaş	Grup Ortalamaları ($\mu \pm \sigma$)			
	74 dB ÖUAİ	74 dB ÖUAİ	86 dB ÖUAİ	İrkilme
63	38,58±21,28	53,98±20,39	69,82±16,4	168,11±261,6
68	48±19,99	64,12±21,59	80,11±8,57	161,33±161,42
78	51,35±19,65	62,69±18,96	75,25±13,57	159,87±100,2
111	45,28±22,4	60,88±12,59	70,81±11,92	214,1±247,85
ANOVA F	0,593	0,494	0,990	0,068
ANOVA p	0,626	0,690	0,413	0,976

Tablo 4: Dişi sıçanlarda farklı yaş gruplarında ÖU şiddetine göre %ÖUAİ yanıtı ve irkilme değerleri. Veriler grup ortalamaları $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. En alt satırlarda tek yönlü ANOVA sonuçları F ve p değerleri olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık limiti p=0.05 kabul edilmiş olup, anlamlı farklılık bulunan gruplar * ile işaretlenmiştir.

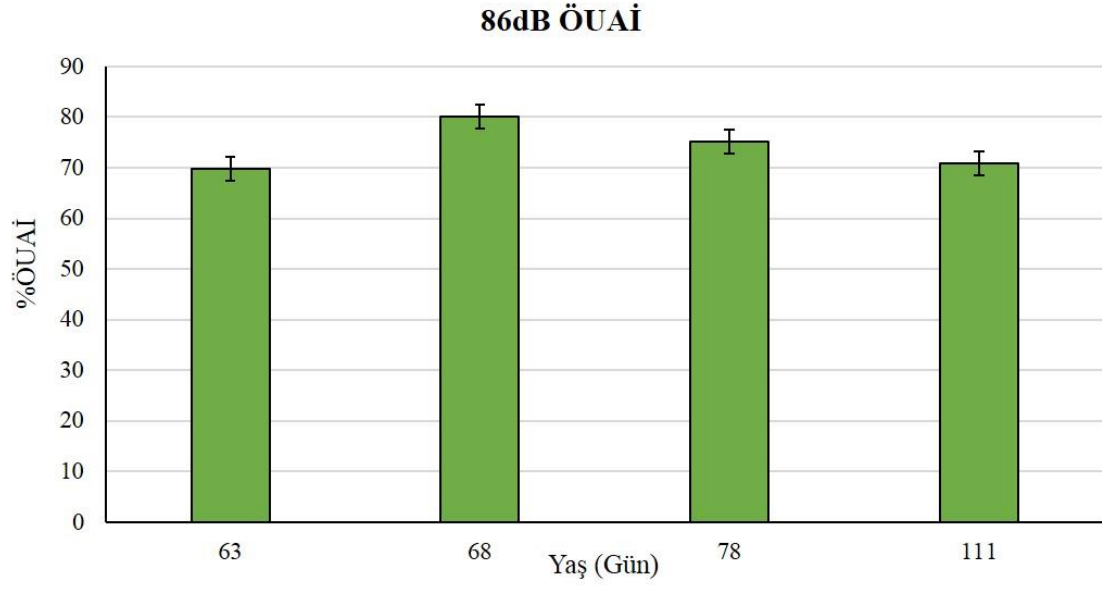
Dişi sıçanlarda 74 dB ÖU şiddetine verilen %ÖUAİ yanıtı 63 gün grubunda en düşük, 78 gün grubunda en yüksek gözlenmiştir (Şekil 6). 78 dB ÖU şiddetine verilen %ÖUAİ yanıtı 63 gün grubunda en düşük, 68 gün grubunda en yüksek gözlenmiştir (Şekil 7). 86 dB ÖU şiddetine verilen %ÖUAİ yanıtı 63 gün grubunda en düşük, 68 gün grubunda en yüksek gözlenmiştir (Şekil 8). İrkilme değerleri 78 gün grubunda en düşük, 111 gün grubunda en yüksek gözlenmiştir (Şekil 9).



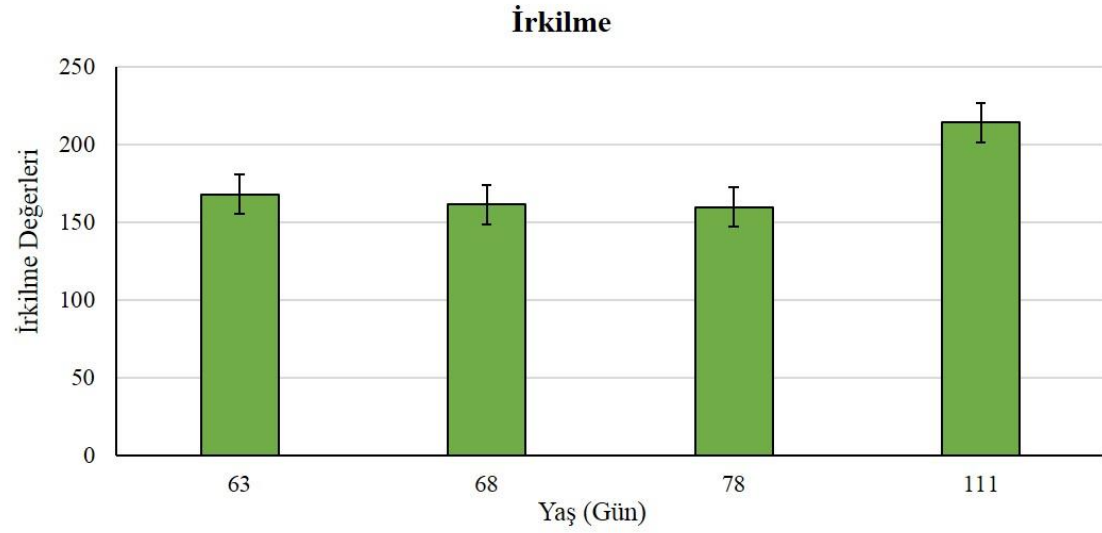
Şekil 6: Dişi sıçanlarda yaşa göre 74 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir.



Şekil 7: Dişi sıçanlarda yaşa göre 78 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir.



Şekil 8: Dişi sıçanlarda yaşa göre 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı değerleri. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir.



Şekil 9: Dişi sıçanlarda yaşa göre irkilme değerleri. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir.

4.3.Cinsiyete Göre Karşılaştırma Analizleri

Benzer yaş gruplarında cinsiyete göre 74 dB, 78 dB ve 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerlerinin karşılaştırılması için kullanılan bağımsız gruplar t testi sonuçları Tablo 5’te verilmiştir.

Erkek ve dişi sıçanlar arasında 62 gün grubunda 74 dB ($p=0,227$), 78 dB ($p=0,762$), 86 dB ($p=0,459$) ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları, irkilme değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,229$).

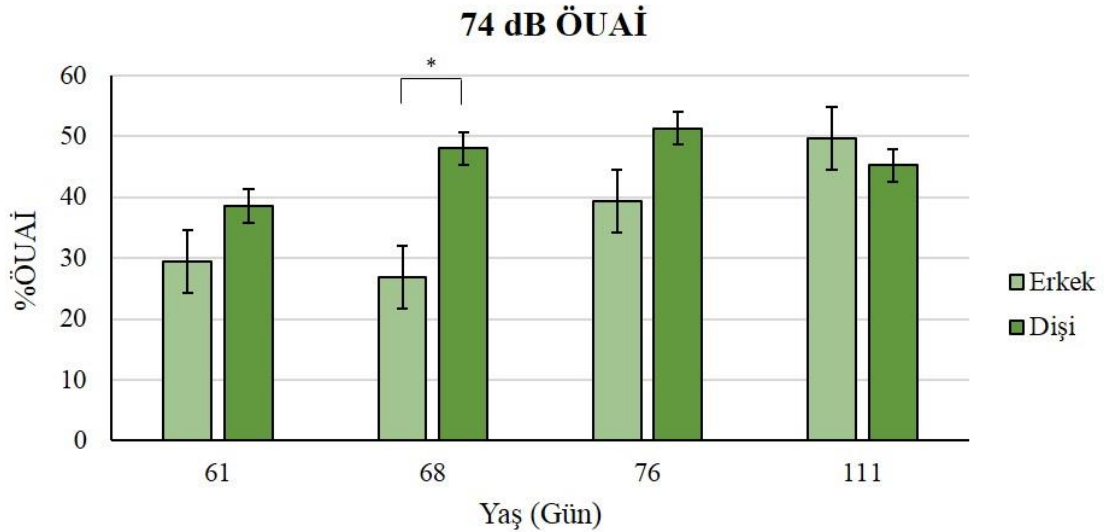
Dişi sıçanların 69 gün grubunda 74 dB ($p=0,029$), 78 dB ($p=0,021$) , 86 dB ($p=0,013$) ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları erkek sıçanlardan anlamlı olarak yüksektir. İrkilme değerlerinde ise erkek ve dişi sıçanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,212$).

Erkek ve dişi sıçanların 77 gün grubunda 74 dB ($p=0,300$), 78 dB ($p=0,247$), 86 dB ($p=0,713$) ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu grupta irkilme ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p=0,043$). Bu yaş grubunda dişilerin irkilme değerleri ($\mu_{\text{irkilme}}=159,87\pm100,2$) daha yüksektir.

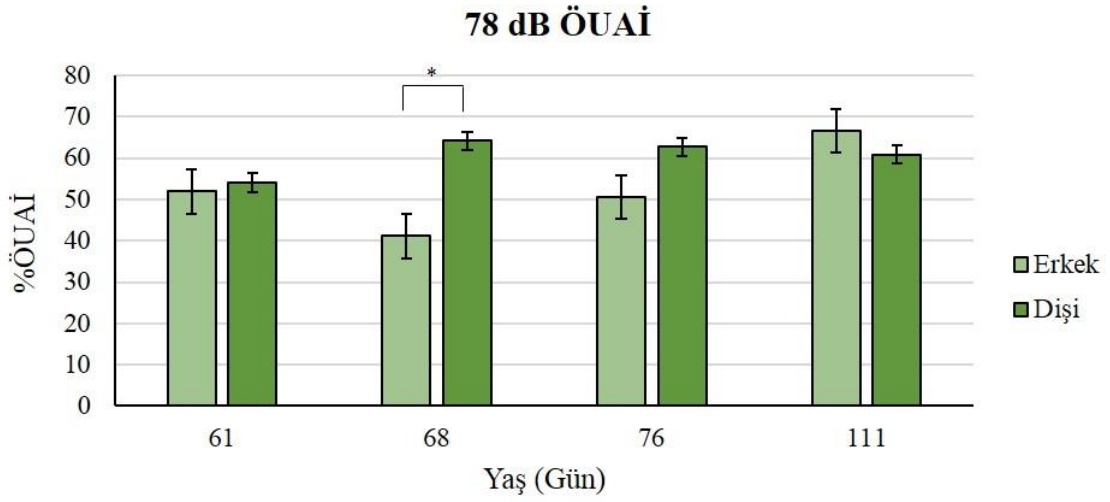
Erkek ve dişi sıçanların 94 gün grubunda 74 dB ($p=0,773$), 78 dB ($p=0,528$), 86 dB ($p=0,334$) ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları, irkilme değerleri ($p=0,431$) bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu yaş diliminde erkek dişi arasında fark gözlenmemiştir.

Grup Tanımı	Cinsiyet	Grup Ortalamaları ($\mu \pm \sigma$)			
		74dB ÖUAİ	74dB ÖUAİ	74dB ÖUAİ	74dB ÖUAİ
62 gün grubu	Erkek (60-63)	29,48±16,86	51,87±12,21	65,74±8,08	65,83±58,39
	Dişi (61-63)	38,58±21,28	53,98±20,39	69,82±16,4	168,11±261,6
	t	-1,239	-0,309	-0,763	-1,275
	p	0,227	0,762	0,459	0,229
69 gün grubu	Erkek (69)	26,8±18,39	41,1±17,76	64,63±13,95	80,8±55
	Dişi (68-69)	48±19,99	64,12±21,59	80,11±8,57	161,33±161,42
	t	-2,393	-2,550	-2,770	-1,355
	p	0,029*	0,021*	0,013*	0,212
77 gün grubu	Erkek (76-77)	39,38±21,88	50,58±18,96	73,14±8,4	74,18±47,76
	Dişi (78)	51,35±19,65	62,69±18,96	75,25±13,57	159,87±100,2
	t	-1,079	-1,212	-0,376	-2,241
	p	0,300	0,247	0,713	0,043*
94 gün grubu	Erkek (93-94)	49,62±22,65	66,66±14,11	78,6±11,61	100,65±61,81
	Dişi (93-111)	45,28±22,4	60,88±12,59	70,81±11,92	214,1±247,85
	t	0,298	0,660	1,029	-0,897
	p	0,773	0,528	0,334	0,431

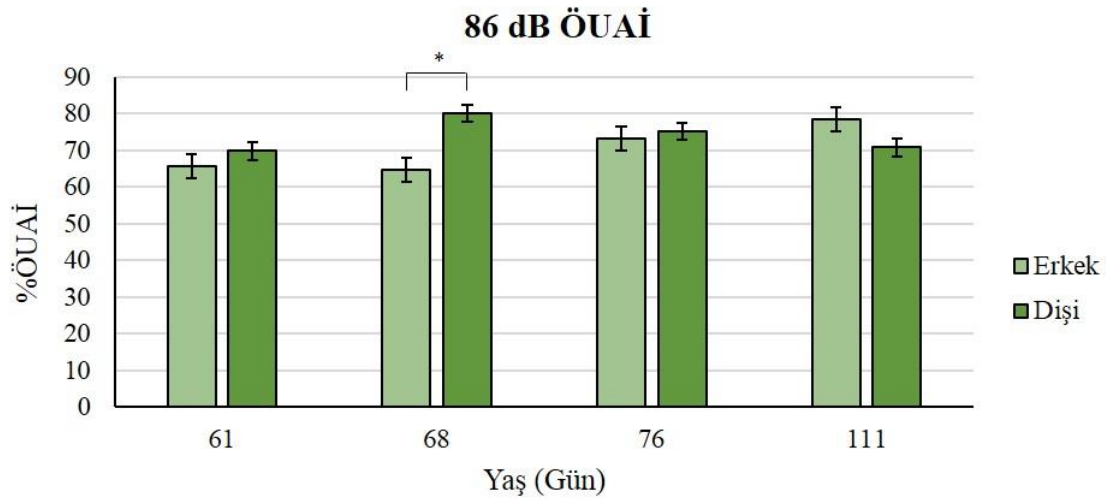
Tablo 5: Benzer yaş gruplarında cinsiyete göre %ÖUAİ yanıtı ve irkilme değerlerinin karşılaştırılması. Veriler grup ortalamaları $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma t testi ile gerçekleştirilmiş olup, sonuçlar her bir grup için t ve p değerleri ile verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık limiti $p=0.05$ kabul edilmiş olup, anlamlı farklılık bulunan gruplar * ile işaretlenmiştir.



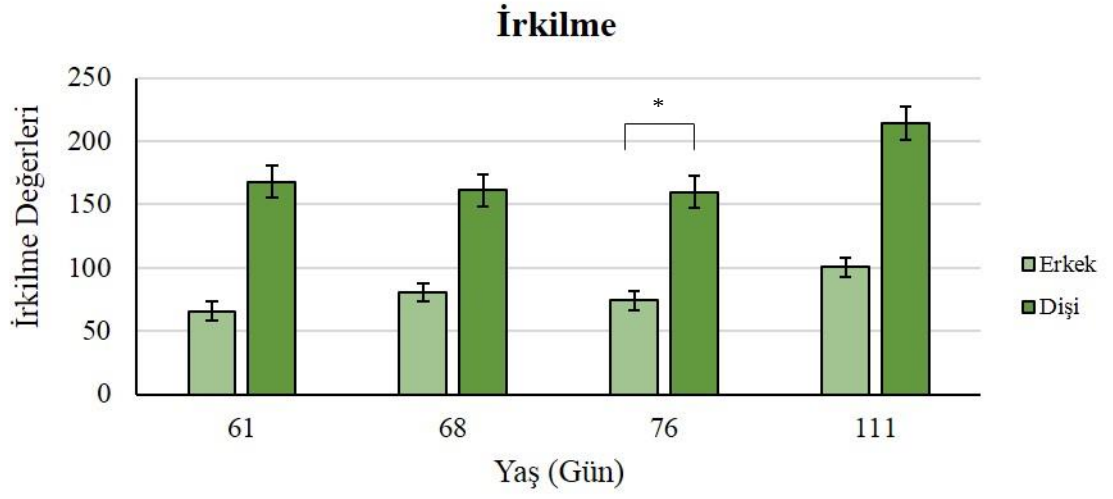
Şekil 10: Benzer yaş Gruplarında 74 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı karşılaştırması. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. Yaş gruplarının tanımı Tablo 5'te verilmiştir. * $p<0,05$



Şekil 11: Benzer Yaş Gruplarında 78 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı karşılaştırması. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. Yaş gruplarının tanımı Tablo 5'te verilmiştir. * $p < 0,05$.



Şekil 12: Benzer yaş gruplarında 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtı karşılaştırması. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. Yaş gruplarının tanımı Tablo 5'te verilmiştir. * $p < 0,05$.



Şekil 13: Benzer yaş gruplarında irkilme değerleri karşılaştırması. Hata çubukları standart hatayı göstermektedir. Yaş gruplarının tanımı Tablo 5’te verilmiştir. * $p < 0,05$.

5.TARTIŞMA

Bugüne kadar insanlar, sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan yaşlanma ve ÖUAİ ilişkisi üzerine çalışmalar sınırlı olarak tutarlılık göstermiştir (Young ve ark., 2010). Yaşlanmanın ÖUAİ üzerindeki etkileri hala iyi bir şekilde tanımlanmamıştır. Bu konuda yapılacak yeni araştırmalar yaşın ve cinsiyetin ÖUAİ değerlerine etkisinin karakterize edilmesine yardımcı olacaktır. Dolayısıyla, bu araştırma kapsamında Wistar Albino cinsi sıçanların farklı ön uyaran şiddetlerine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme genliklerinin yaşa ve cinsiyete göre yapılan analizleri literatürdeki eksiklik açısından önemlidir.

Çalışmamızda meta-analiz yapmamız, minimum hayvan sayısı kullanma ile uyumlu olduğundan avantaj sağlamıştır. Yapılmış deneyler tekrar analiz edilerek hayvan sayısı minimumda tutulmuştur. 3R prensibi ile uyumludur. Meta-analiz yapmanın olumsuz yönü ise kullanılan verilerin öncesinde planlama yapılamaması ve grup kısıtlamaları kaynaklı olabilmektedir. Çalışma ortamı ve koşulları değişkenlik gösterebilmektedir. Fakat NPFUAM’da rutin ve değişmeyen bir protokol uygulanıyor olduğundan bu bir sorun oluşturmamıştır. Deneyi yapan kişilere bağlı farklılıklar da sorun teşkil etmemiştir, çünkü ÖUAİ ölçümü fizyolojik ölçüme dayalı bir testtir ve deneyi yapan kişiden oldukça bağımsızdır. Bu sebeple verilerin tekrar analiz edilerek kullanılması uygun görülmüştür.

Erkek sıçanlarda irkilme değerlerine bakıldığında 38 gün grubu en düşük, 93 gün grubunda en yüksek değerleri göstermiştir. Buna paralel olarak, Xiong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, AİR değerlerinde artış gözlemlemiştir (Xiong ve ark., 2017). Buna karşın, yapılan birçok çalışmada hem sıçanlarda hem de farelerde yaş ilerledikçe irkilme değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (Ellwanger ve ark., 2003; Young ve ark., 2010). Ison ve arkadaşlarının çalışmasında da ÖUAİ değerleri değişmemesine karşın irkilme değerlerinin yaşla azaldığı gösterilmiştir (Ison ve ark., 1997). Yetişkin sıçanlarda yaşa bağlı işitme kaybı irkilme tepkisinin özelliklerini değiştirebilmektedir ve yaşlanma irkilme değerlerinde azalmaya sebep olabilmektedir (Geyer ve Swerdlow, 1998). Varty ve arkadaşlarının çalışmasında hem akustik hem de dokunsal uyaranlarda yaşlı sıçanlar sürekli olarak en küçük tepki büyüklüğünü göstermiştir (Varty ve ark., 1998). Dolayısıyla, çalışmamızdan elde edilen bulgular büyük ölçüde literatür ile çelişmektedir. Genç sıçanların ağırlıklarının daha az olması ve mekanik sensörlerin irkilmeyi saptayabilme duyarlılığının bu hayvanlar için düşmüş olması elde edilen sonuçları açıklayabilir. Bununla beraber, hayvanlar deney esnasında kabin deliklerinden gözlemlendiklerinde de genç sıçanların yaşlı sıçanlara göre daha az irkildikleri

görülmüştür. Bu gözleme dayanarak, literatürden farklı olan bulguların cihaz duyarlılığından değil, deneylerde kullanılan hayvanların cinsi veya yakın akrabalı yetiştirilme (inbred) seviyelerinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda dişi sıçan grubunun kendi içinde değerlendirildiği 74 dB, 78 dB, 86 dB ÖU şiddetine %ÖUAİ yanıtları ve irkilme değerleri yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Çalışmalarda hormonal kontrol zorluğu nedeniyle genellikle erkek sıçanlar tercih edilmekte, bu da bilimsel literatürde ve özellikle de bu sonuçlar insana genellendiğinde cinsiyet temsiliyetinde eşitsizliğe neden olmaktadır. Buna ek olarak, ÖUAİ'nin dişi sıçanlarda sadece proöstrus faz sırasında önemli ölçüde azalması sebebiyle üreme hormonlarının AİR'e aracılık eden beyin yapıları üzerindeki etkisi olabileceği düşünülmektedir (Koffler ve ark., 2001). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise kadınlarda geç luteal faz ve yumurtlama sırasında AİR genliğinde artış gösterilmiştir (Armbruster ve ark., 2014). Çalışmamızdaki dişi sıçanların Östrus evresinin bakılmaması dişilerde yaşa bağlı ÖUAİ değişiminin görülmemesini ve varyans yüksekliğini açıklayabilir.

Dişi sıçanlarda üreme hormonlarının beyin yapısına etkisinin araştırılması ve ÖUAİ testlerinin bu doğrultuda yapılması önemlidir. ÖUAİ'nin dişi sıçanlarda sadece proöstrus fazında düşük olması (Koffler ve ark., 2001), bu fazda gözlemlenen üreme hormonu değerleri üzerinden araştırılabilir. Sıçanların östrus siklusu vajinal smear yöntemi ile izlenebilmektedir. Yaklaşık 4-5 gün süren bu döngü proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere dört fazdan oluşmaktadır (Petroianu ve ark., 2005). Proöstrusta lüteinleştirici hormon en yüksek değerdedir (Levine ve ark., 1989). Proöstrus fazı boyunca artan serum östradiol ovulasyonu tetiklemektedir. Progesteron değeri de pik seviyesine proöstrus fazının sonunda ulaşmaktadır (Foster ve Gray, 2010). Dişi sıçanların ÖUAİ değerleri ve hormonlarla ilişkisi üzerine yapılacak araştırmalar literatür için önemlidir.

Erkek sıçanların değerleri yaşa göre karşılaştırıldığında 74 dB, 78 dB, 86 dB ÖU şiddetinde %ÖUAİ yanıtı ve irkilme değerleri anlamlı fark göstermiştir. Tüm değerler yaşa bağlı olarak artış göstermiştir. Bu bulguların aksine, Ison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÖUAİ değerlerinin yaşa bağlı olarak değişmediği bulunmuştur (Ison ve ark., 1997). Young ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ise, ÖUAİ değerleri akustik uyarılarda zayıflama göstermiştir. Buna karşın görsel ve dokunsal ÖUAİ değerlerinde

artış göstermiştir (Young ve ark., 2010). İrkilme değeriinde gözlemlediğimiz artışın aksine, bu değerin yaşa bağlı olarak azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Ellwanger ve ark., 2003; Young ve ark.; 2010; Ison ve ark., 1997; Varty ve ark., 1998). Popülasyon içinde ÖUAİ değeri, düşük ya da yüksek inhibisyonlu olarak gruplandırılabilir. Düşük ÖUAİ değeri psikoza meyilli olarak görülmektedir (Peleg-Raibstein ve ark., 2012). Çalışmamızda bu ayrıma bakılmamış olması, literatürden farklı olan sonuçların bir sebebi olabilir.

Cinsiyete göre karşılaştırmalarda 77 gün grubunda %ÖUAİ yanıtları bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına karşın, dişilerin irkilme değeri erkeklerden daha yüksektir. Dişi sıçanların 69 gün grubunda tüm ÖU şiddetlerinde %ÖUAİ yanıtları erkek sıçanlardan anlamlı olarak yüksektir. Bununla paralel olarak Lehmann ve arkadaşlarının Wistar cinsi sıçanlar üzerinde yaptığı araştırmada ise irkilme ve ÖUAİ değeri erkek sıçanlarda dişilerden daha büyük ölçülmüştür (Lehmann, 1999). Sprague Dawley cinsi sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise ÖUAİ değeri cinsiyete göre farklılık göstermemiştir. (Swerdlow ve ark., 1993). Başka bir çalışmada ise, yetişkin Sprague-Dawley cinsi sıçanlar değerlendirilmiş ve AİR büyüklüğü erkek ve dişi hayvanlar arasında farklılık göstermemiştir (Koch, 1998). Çalışmamız az sayıda (29 adet) dişi sıçanın verisine dayanmaktadır. Daha dengeli erkek-dişi popülasyonlar üzerinden yapılacak cinsiyete bağlı karşılaştırmalar, daha sağlıklı sonuçlar verebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada erkek sıçanlarda ÖUAİ ve irkilme değerlerinin yaşa bağlı olarak arttığı, dişi sıçanların ÖUAİ ve irkilme değerlerinin belli yaş gruplarında (69 gün; 77 gün) erkeklerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. İrkilme değerleri ise dişi sıçanlarda erkek sıçanlardan ortalama olarak tüm yaş gruplarında yüksek olarak gözlenmiştir.

Literatürde yaşın ve cinsiyetin ÖUAİ ve AİR üzerine etkisi konusunda bir konsensüs bulunmamaktadır. Bizim bulgularımız erkeklerde yaşın ÖUAİ ve AİR üzerine etkisinin dişilerden farklı olduğunu göstermektedir. Erkek-dişi sıçan sayılarının eşitsizliği ve dişi sıçanların hormonal kontrol zorluğu bu çalışmada elde edilen sonuçların insana genellenebilir olmasının önüne geçmektedir. ÖUAİ ve AİR değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre karakterize edilmesi için daha dengeli erkek-dişi popülasyonlarında çalışma tekrarlanmalıdır. Dişilerde östrus fazlarının etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmada faz kontrolü yapılmalı ve aynı fazda sıçanlar kullanılmalı. Düşük-yüksek inhibisyonlu ÖUAİ ayırımına bakılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Acheson DT, Stein MB, Paulus MP, Geyer MA, Risbrough VB. (2012). The effect of pregabalin on sensorimotor gating in 'low' gating humans and mice. *Neuropharmacology*, 63: 480- 5.
- Aiken SJ, Andrus JN, Bance M, Phillips DP. (2013). Acoustic stapedius reflex function in man revisited. *Ear Hear*. 34: e38-51.
- Ardıç FN, Topaloğlu İ, Öncel S, Ardıç F, Oğuz MZ. (1997). Does the stapes reflex remain the same after Bell's palsy. *Am J Otol*, 18: 761-5.
- Armbruster, D., Strobel, A., Kirschbaum, C., & Brocke, B. (2014). The impact of sex and menstrual cycle on the acoustic startle response. *Behavioural Brain Research*, 274, 326–333.
- Aquino-Miranda, G., Rivera-Ramírez, N., Márquez-Gómez, R., Escamilla-Sánchez, J., González-Pantoja, R., Ramos-Languren, L.-E., ... Arias-Montaña, J.-A. (2019). Histamine H3 receptor activation reduces the impairment in prepulse inhibition (PPI) of the acoustic startle response and Akt phosphorylation induced by MK-801 (dizocilpine), antagonist at N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109653.
- Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. (2006). Startle syndromes. *Lancet Neurol* 5(6):513–524.
- Baudrie V, Tulen JH, Blanc J, Elghozi JL. (1997). Autonomic components of the cardiovascular responses to an acoustic startle stimulus in rats. *J Auton Pharmacol* 17(5):303–309.
- Braff, D.L, Geyer, M.A, and Swerdlow, N.R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156, 234–258.
- Burgess, H. A., and Granato, M. (2007). Sensorimotor gating in larval zebrafish. *The Journal of Neuroscience*, 27(18), 4984-4994.
- Davis, M. (1980). Neurochemical modulation of sensory-motor reactivity: Acoustic and tactile startle reflexes. *Neuroscience&Biobehavioral Reviews*, 4(2), 241–263.
- Ellwanger, J., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (2003). The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. *Biological Psychology*, 62(3), 175–195.
- Francis DD, Szegda K, Campbell G, Martin WD, Insel TR (2003). Epigenetic sources of behavioral differences in mice. *Nat Neurosci* 6:445–446.
- Foster PMD, Gray Jr E. (2010). Toxic Responses of the Reproductive System. In: *Casarett & Doull's Essentials of Toxicology*. Klaassen CD, Watkins JB (eds), 2nd ed, pp. 279-293. Mc Graw Hill, New York, USA.
- Geyer, M. A., Swerdlow, N. R., Mansbach, R. S., and Braff, D. L. (1990). Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Research Bulletin*, 25(3), 485-498.
- Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (1998). Measurement of Startle Response, Prepulse Inhibition, and Habituation. *Current Protocols in Neuroscience*, 3(1), 8.7.1–8.7.15.

Graham, F. K. (1975). The More or Less Startling Effects of Weak Prestimulation. *Psychophysiology*, 12(3), 238–248.

Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Schork NJ (2007) The consortium on the genetics of schizophrenia (COGS): initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64:1242–1250.

Hawk, L.W., Yartz, A.R., Pelham, W.E., and Lock, T.M. (2003). The effects of methylphenidate on prepulse inhibition during attended and ignored prestimuli among boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 165, 118–127.

Hormigo, S., Gómez-Nieto, R., Sancho, C., Herrero-Turrión, J., Carro, J., López, D. E., & Horta-Júnior, J. de A. de C. e. (2017). Morphological correlates of sex differences in acoustic startle response and prepulse inhibition through projections from locus coeruleus to cochlear root neurons. *Brain Structure and Function*, 222(8), 3491–3508.

Inui, K., Takeuchi, N., Sugiyama, S., Motomura, E., & Nishihara, M. (2018). GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans. *PLOS ONE*, 13(1), e0190481.

Ison, J.R., Bowen, G.P., Pak, J., & Guitierrez E. (1997). Changes in the strength of prepulse inhibition with variation in the startle baseline associated with individual differences and with old age in rats and mice, *University of Rochester, Rochester, New York*, 25 (3), 266-274.

Kayır H, Ulusoy KG, Göktalay G. (2011) Low Baseline Prepulse Inhibition Predicts Reduced Social Interaction in Rats. *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji*, 1: 17-21.

Koch M. (1998) Sensorimotor gating changes across the estrous cycle in female rats, *Physiol. Behav.* 64, 625–628.

Koch, M. and Schnitzler, H.U. (1997). The acoustic startle response in rats—circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioral Brain Research*, 89(1), 35–49.

Kohl, S., Heekeren, K., Klosterkötter, J., and Kuhn, J. (2013). Prepulse inhibition in psychiatric disorders—apart from schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 47(4), 445-452.

Kofler, M., Müller, J., Reggiani, L., & Valls-Solé, J. (2001). Influence of gender on auditory startle responses. *Brain Research*, 921(1-2), 206–210.

Kumari, V., Aasen, I., & Sharma, T. (2004). Sex differences in prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 69(2-3), 219–235.

Kumari, V., & Ettinger, U. (2020). Controlled sleep deprivation as an experimental medicine model of schizophrenia: An update. *Schizophrenia Research*.

Lehmann, J. Ve ark. (1999). Sex differences in the acoustic startle response and prepulse inhibition in Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, 104(1-2), 113–117.

Lehner MH, Karas-Ruszczak K, Zakrzewska A, Gryz M, Wisłowska-Stanek A, Kolosowska K, Chmielewska N, Skorzewska A, Turzynska D, Sobolewska A, Mierzejewski P, Plaznik A. (2018). Chronic stress changes prepulse inhibition after amphetamine challenge: the role of the dopaminergic system. *J Physiol Pharmacol*, Jun;69(3).

Levine JE, Powell KD. (1989). Microdialysis for Measurement of Neuroendocrine Peptides. In: *Methods in Enzymology*. pp. 166-181. *Academic Press, Elsevier, USA*.

López-Schier, H. (2019). Neuroplasticity in the acoustic startle reflex in larval zebrafish. *Current Opinion in Neurobiology*, 54, 134–139.

Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng H, Caron MG, Tonegawa S. (2003) Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:8987-8992.

Meinck, H.-M. (2006). Startle and its disorders. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 36(5-6), 357–364.

Moller AR. (2006) Hearing: Anatomy, Physiology and Disorders of the Auditory System, San Diego; California: Elseiver, pp: 6-10.

Öz, P., Kaya Yertutanol, F. D., Gözler, T., Özçetin, A., & Uzbay, İ. T. (2017). Lesions of the paraventricular thalamic nucleus attenuates prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Neuroscience Letters*, 642, 31–36.

Öz, P., Gökalp, H. K., Göver, T., & Uzbay, T. (2018). Dose-dependent and opposite effects of orexin A on prepulse inhibition response in sleep-deprived and non-sleep-deprived rats. *Behavioural Brain Research*, 346, 73–79.

Peleg-Raibstein D, Hauser J, Lopez LH, Feldon J, Gargiulo PA, Yee BK. (2012) Baseline prepulse inhibition expression predicts the propensity of developing sensitization to the motor stimulant effects of amphetamine in C57BL/6 mice. *Psychopharmacology* (Berl).

Petroianu A, de Souza Vasconcellos L, Alberti LR, Buzelin Nunes M. (2005). The Influence of Venous Drainage on Autologous Ovarian Transplantation. *J Surg Res*. 124(2): 175-179.

Paylor, R., & Crawley, J. N. (1997). Inbred strain differences in prepulse inhibition of the mouse startle response. *Psychopharmacology*, 132(2), 169–180.

Phillon Y, Lescouflair G. (1977). Stapedial reflexes in presbycusis and occupational deafness. *Audiology*, 16: 38-48.

Rohleder, C., Wiedermann, D., Neumaier, B., Drzezga, A., Timmermann, L., Graf, R., Leweke, F.M., and Endepols, H. (2016). The functional networks of prepulse inhibition: neuronal connectivity analysis based on FDG-PET in awake and unrestrained rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 148.

Silman S, Gelfand SA. (1981). Effect of sensorineural hearing loss on the stapedius reflex growth function in the elderly. *J Acoust Soc Am*, 69: 1099-106.

Schwabe, K., & Krauss, J. K. (2018). What rodent models of deep brain stimulation can teach us about the neural circuit regulation of prepulse inhibition in neuropsychiatric disorders. *Schizophrenia Research*, 198, 45–51.

Smart, J.L. and J. Dobbing (1971). Vulnerability of developing brain. VI. Relative effects of foetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. *Brain Res.*, 33(2): p. 303-14.

Stach BA, Jerger JF. (1991) Immittance measures in auditory disorders. In: Jacobson JT, Northern JL. (eds.). *Diagnostic audiology* (113- 39). Austin, TX: Proed.

Sun, L., Yang, T., Wei, N., Lu, W., Jiao, W., Zhou, Q., ... Wang, K. (2018). Pharmacological characterization of JWX-A0108 as a novel type I positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nAChR that can reverse acoustic gating deficits in a mouse prepulse inhibition model. *Acta Pharmacologica Sinica*.

Sutton, G. J. (2007). Usefulness of acoustic reflexes still unproven in newborns and young infants. *Journal Of The American Academy Of Audiology*, 18 (2); 187-9; author reply 189-90.

Swerdlow, N. R., Auerbach, P., Monroe, S. M., Hartston, H., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1993). Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biological Psychiatry*, 34(4), 253–260.

- Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA (1994a) Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 51:139 – 154
- Swerdlow NR, Zisook D, Taaid N (1994b) Seroquel (ICI 204, 636) restores prepulse inhibition of acoustic startle in apomorphine-treated rats: similarities to clozapine. *Psychopharmacology* 114:675–678.
- Swerdlow, N., Geyer, M. A., and Braff, D. (2001). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 194-215.
- Swerdlow, N. R. (2013). Update: Studies of prepulse inhibition of startle, with particular relevance to the pathophysiology or treatment of Tourette Syndrome. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(6), 1150–1156.
- Swerdlow, N. R., Braff, D. L., & Geyer, M. A. (2016). Sensorimotor gating of the startle reflex: what we said 25 years ago, what has happened since then, and what comes next. *Journal of Psychopharmacology*, 30(11), 1072–1081.
- Uziel, A., R. Romand, and M. Marot, (1981). Development of cochlear potentials in rats. *International Journal of Audiology*, 20(2): p. 89-100.
- Valsamis, B., & Schmid, S. (2011). Habituation and Prepulse Inhibition of Acoustic Startle in Rodents. *Journal of Visualized Experiments*. (55).
- Varty, G.B., Haugher, R.L., Geyer, M.A., (1998). Aging effects on the startle response and startle plasticity in Fischer F344 rats. *Neurobiology of Aging* 19, 243/251.
- Vigli, D., Rusconi, L., Valenti, D., La Montanara, P., Cosentino, L., Lacivita, E., ... De Filippis, B. (2018). Rescue of prepulse inhibition deficit and brain mitochondrial dysfunction by pharmacological stimulation of the central serotonin receptor 7 in a mouse model of CDKL5 Deficiency Disorder. *Neuropharmacology*.
- Wan, L., Thomas, Z., Pisipati, S., Jarvis, S. P., & Boutros, N. N. (2017). Inhibitory deficits in prepulse inhibition, sensory gating, and antisaccade eye movement in schizotypy. *International Journal of Psychophysiology*, 114, 47–54.
- Wilson, R. H. (1981). The Effects of Aging on the Magnitude of the Acoustic Reflex. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 24(3), 406.
- Wu, Z., Yang, Z., Zhang, M., Bao, X., Han, F., & Li, L. (2018). The role of N-methyl-D-aspartate receptors and metabotropic glutamate receptor 5 in the prepulse inhibition paradigms for studying schizophrenia. *Behavioural Pharmacology*, 29(1), 13–27.
- Yertutanol, F. D. K. (2017). Gabapentinin sıçanlarda uyku deprivasyonu ile oluşturulacak şizofreni benzeri tablo üzerine olan davranışsal etkileri. (Doktora Tezi) *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Young, J. W., Wallace, C. K., Geyer, M. A., & Risbrough, V. B. (2010). Age-associated improvements in cross-modal prepulse inhibition in mice. *Behavioral Neuroscience*, 124(1), 133–140.
- Xiong, B., Alkharabsheh, A., Manohar, S., Chen, G.-D., Yu, N., Zhao, X., ... Sun, W. (2017). Hyperexcitability of inferior colliculus and acoustic startle reflex with age-related hearing loss. *Hearing Research*, 350, 32–42.

EKLER

Ek 1. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :
Doğum Yeri ve Tarihi :
Yabancı Dili :
Telefon :
E-Posta :

Eğitim Durumu :

Lise :
Lisans :
Yüksek Lisans :

İş Tecrübesi: -