



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BALB/c FAREDE SİNİR SİSTEMİNİN FARKLI KRİTİK  
“GELİŞİM PENCERELERİNDE” NMDA RESEPTÖR  
BLOKAJININ YETİŞKİN DÖNEMDE, ÇEVRESEL  
FAKTÖRLERE BAĞLI BEYNİN BİLİŞSEL VE  
DUYGUSAL İŞLEVLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. KÜBRA AKILLIOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. EMİNE BABAR MELİK**

**ADANA-2010**



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BALB/c FAREDE SİNİR SİSTEMİNİN FARKLI KRİTİK  
“GELİŞİM PENCERELERİNDE” NMDA RESEPTÖR  
BLOKAJININ YETİŞKİN DÖNEMDE, ÇEVRESEL  
FAKTÖRLERE BAĞLI BEYNİN BİLİŞSEL VE  
DUYGUSAL İŞLEVLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. KÜBRA AKILLIOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. EMİNE BABAR MELİK**

**TF2007LTP23  
ADANA-2010**

## **TEŞEKKÜR**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nörofizyoloji Bilim Dalında gerçekleştirilen bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu (TF2007LTP23) tarafından desteklenmiştir.

Bu tezin hazırlanması, yürütülmesi ve sonuçlarının değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocam Enver MELİK'e ve Sayın Hocam Emine BABAR MELİK'e teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezin hazırlanması sırasında bana destek olan değerli tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında sabır ve desteklerini esirgemeyen eşim Dr. Emin AKILLIOĞLU ve oğlum M. Samet AKILLIOĞLU'na teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                        | i    |
| İÇİNDEKİLER.....                                                     | ii   |
| TABLO LİSTESİ.....                                                   | vi   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                   | viii |
| KISALTMALAR LİSTESİ.....                                             | x    |
| ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.....                                       | xi   |
| ABSTRACT – KEYWORDS.....                                             | xii  |
| 1. GİRİŞ.....                                                        | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                               | 4    |
| 2.1. Beyin Gelişimi.....                                             | 4    |
| 2.1.1. Beyinde Kritik Gelişim Dönemleri.....                         | 6    |
| 2.1.2. Fiziksel Gelişim Dönemleri.....                               | 7    |
| 2.2. NMDA Reseptörleri.....                                          | 8    |
| 2.2.1. NMDA Reseptörlerinin Yapısı.....                              | 9    |
| 2.2.2. NMDA Reseptör Alt Birimleri ve Sinir Sisteminde Dağılımı..... | 10   |
| 2.2.3. NMDA Reseptörlerinin İşlevleri.....                           | 11   |
| 2.2.4. Gelişim Dönemi ve Yetişkin Dönem NMDA Reseptörleri.....       | 12   |
| 2.3. Çevre.....                                                      | 13   |
| 2.3.1. Fiziksel (Nesnel) Zengin Çevre.....                           | 15   |
| 2.3.2. Fiziksel Zengin Çevrenin Beyin Gelişimine Etkileri.....       | 18   |
| 2.3.4. Fizik Zengin Çevrenin Nörokimyasal Etkileri.....              | 19   |
| 2.4. Duygular.....                                                   | 21   |
| 2.4.1. Anksiyete (Kaygı).....                                        | 22   |
| 2.5. Bilişsel İşlevler.....                                          | 23   |
| 2.5.1. Öğrenme ve Bellek.....                                        | 23   |
| 2.5.2. Öğrenme ve Belleğin Moleküler Temeli.....                     | 24   |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....                                              | 26   |
| 3.1. Etik.....                                                       | 26   |
| 3.2. Deneklerin Bakımı ve Üretilmesi.....                            | 26   |

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 3.3. Erken Gelişim Döneminde NMDA Reseptör Blokajı        |    |
| Yapılan Pencereler.....                                   | 26 |
| 3.4. Yetiştirme Çevresi Koşullarının Değiştirilmesi.....  | 29 |
| 3.4.1. Standart çevre kafesleri.....                      | 30 |
| 3.4.2. Zengin fizik (nesnel) çevre kafesleri.....         | 31 |
| 3.5. Davranış Bataryası.....                              | 32 |
| 3.5.1. Farenin Davranış Yapısı.....                       | 34 |
| 3.6. Duygusal Davranış Bataryası.....                     | 35 |
| 3.6.1. Açık Alan Düzenegi.....                            | 35 |
| 3.6.1.1 Açık Alan Testi.....                              | 35 |
| 3.6.1.2. Açık Alan Testinde Kullanılan Ölçütler.....      | 36 |
| 3.6.2. Yükseltilmiş Artı Düzenek.....                     | 37 |
| 3.6.2.1. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi.....             | 38 |
| 3.6.2.2. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde               |    |
| Kullanılan Ölçütler.....                                  | 38 |
| 3.6.3. Aydınlık –Karanlık Tercih Düzenegi.....            | 40 |
| 3.6.3.1. Aydınlık –Karanlık Tercih Testi.....             | 41 |
| 3.6.3.2. Aydınlık –Karanlık Tercih Testinde               |    |
| Kullanılan Ölçütler.....                                  | 41 |
| 3.7. Bilişsel Davranış Testi.....                         | 43 |
| 3.7.1. Morris Su Havuzu.....                              | 43 |
| 3.7.2. Morris Su Havuzu Alıştırma Denemeleri.....         | 44 |
| 3.7.3. Morris Su Havuzu Eğitim Denemeleri ve Testi.....   | 44 |
| 3.7.4. Morris Su Havuzu Testinde Kullanılan Ölçütler..... | 45 |
| 3.8. İstatiksel Analiz.....                               | 46 |
| 4. BULGULAR.....                                          | 47 |
| 4.1. Somatik Büyüme.....                                  | 47 |
| 4.1.1. Vücut Ağırlığı Üzerine Nesnel Zengin Çevre ve      |    |
| NMDA Reseptör Blokajının Etkisi.....                      | 47 |
| 4.1.2. Vücut Ağırlığı Üzerine Nesnel Çevre ve             |    |
| NMDA Reseptör Blokajı Etkisinin Gelişim Dönemi            |    |
| Pencerelerinde Karşılaştırılması.....                     | 48 |

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.2. Duygusal Davranış Testleri.....                                                                                                        | 49  |
| 4.2.1. Açık Alan Testi Değerleri.....                                                                                                       | 49  |
| 4.2.1.1. Birinci Gelişim Penceresinde Açık Alan<br>Testi Değerleri.....                                                                     | 49  |
| 4.2.1.2. İkinci Gelişim Penceresinde Açık Alan<br>Testi Değerleri.....                                                                      | 54  |
| 4.2.1.3. Üçüncü Gelişim Penceresinde Açık Alan<br>Testi Değerleri.....                                                                      | 58  |
| 4.2.1.4. Açık Alan Testinde Nesnel Zengin Çevre<br>ve NMDA Reseptör Blokajı Etkisinin Gelişim<br>Dönemi Penceresinde Karşılaştırılması..... | 62  |
| 4.2.2. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi Değerleri.....                                                                                       | 69  |
| 4.2.2.1. Birinci Gelişim Penceresinde Yükseltilmiş<br>Artı Düzenek Testi Değerleri.....                                                     | 69  |
| 4.2.2.2. İkinci Gelişim Penceresinde Yükseltilmiş<br>Artı Düzenek Testi Değerleri.....                                                      | 74  |
| 4.2.2.3. Üçüncü Gelişim Penceresinde Yükseltilmiş<br>Artı Düzenek Testi Değerleri.....                                                      | 80  |
| 4.2.2.4. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Nesnel<br>Gelişim Dönemi Penceresinin Karşılaştırılması.....                                    | 84  |
| 4.2.3. Aydınlık-Karanlık Tercih Testi Değerleri.....                                                                                        | 90  |
| 4.2.3.1. Birinci Gelişim Penceresinde Aydınlık-Karanlık<br>Tercih Testi Değerleri.....                                                      | 90  |
| 4.2.3.2. İkinci Gelişim Penceresinde Aydınlık-Karanlık<br>Tercih Testi Değerleri.....                                                       | 94  |
| 4.2.3.3. Üçüncü Gelişim Penceresinde Aydınlık-Karanlık<br>Tercih Testi Değerleri.....                                                       | 98  |
| 4.2.3.4. Aydınlık-Karanlık Tercih Testinde Gelişim<br>Dönemi Penceresinin Karşılaştırılması.....                                            | 101 |
| 4.3. Bilişsel Davranış Testi.....                                                                                                           | 107 |
| 4.3.1. Morris Su Havuzu Testinde Nesnel Zengin Çevre<br>ve NMDA Reseptör Blokajı Etkisi.....                                                | 107 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.1. Birinci Gelişim Penceresinde Morris                        |     |
| Su Havuzu Değerleri.....                                            | 107 |
| 4.3.1.2. İkinci Gelişim Penceresinde Morris                         |     |
| Su Havuzu Değerleri.....                                            | 115 |
| 4.3.1.3. Üçüncü Gelişim Penceresinde Morris                         |     |
| Su Havuzu Değerleri.....                                            | 123 |
| 4.3.1.4. Morris Su Havuzu Testinde Gelişim Dönemi                   |     |
| Pencerelerinin Karşılaştırılması.....                               | 129 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                    | 135 |
| 5.1. Somatik Büyüme.....                                            | 135 |
| 5.2. Erken Gelişim Dönemi Üç Ayrı Gelişim Penceresinde              |     |
| Nesnel Yetişme Çevresinin Yetişkin Dönem Üzerine Etkisi.....        | 136 |
| 5.3. Erken Gelişim Dönemi Üç Ayrı Gelişim Penceresinde              |     |
| NMDA Reseptör Blokajının Yetişkin Dönem Duygusal                    |     |
| ve Bilişsel Davranışlar Üzerine Etkisi.....                         | 138 |
| 5.4. Erken Gelişim Dönemi Üç Ayrı Gelişim Penceresinde              |     |
| Nesnel Yetişme Çevresi ve NMDA Reseptör Blokajının                  |     |
| Yetişkin Dönem Duygusal ve Bilişsel Davranışlar Üzerine Etkisi..... | 144 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....                                           | 147 |
| KAYNAKLAR.....                                                      | 149 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                                       | 159 |

## TABLO LİSTESİ

| <b><u>Tablo no</u></b>                                                                                                 | <b><u>Sayfa no</u></b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Tablo 1. Açık alan testinde kullanılan ölçütler.....                                                                   | 37                     |
| Tablo 2. Yükseltilmiş artı düzenekte kullanılan ölçütler.....                                                          | 40                     |
| Tablo 3. Aydınlık –Karanlık Tercih Testinde Kullanılan Ölçütler.....                                                   | 42                     |
| Tablo 4. Morris Su Havuzu Testinde Kullanılan Ölçütler.....                                                            | 46                     |
| Tablo 5. Birinci gelişim penceresinde (5-10. günler) açık alan testinde zaman ölçütleri.....                           | 50                     |
| Tablo 6. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) açık alan testinde<br>lokomotor aktivite ve Davranış ölçütleri.....  | 53                     |
| Tablo 7. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) açık alan testinde zaman ölçütleri.....                              | 54                     |
| Tablo 8. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) açık alan testinde<br>lokomotor aktivite ve davranış ölçütleri.....  | 57                     |
| Tablo 9. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) açık alan testinde zaman ölçütleri.....                              | 59                     |
| Tablo 10. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) açık alan testinde<br>lokomotor aktivite ve davranış ölçütleri..... | 61                     |
| Tablo 11. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde<br>zaman ölçütleri.....          | 70                     |
| Tablo 12. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde<br>davranış ölçütleri.....       | 73                     |
| Tablo 13. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde<br>zaman ölçütleri.....          | 75                     |
| Tablo 14. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde<br>davranış ölçütleri.....       | 79                     |
| Tablo 15. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde<br>zaman ölçütleri.....          | 81                     |
| Tablo 16. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde<br>davranış ölçütleri.....       | 83                     |
| Tablo 17. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde<br>zaman ölçütleri.....           | 91                     |
| Tablo 18. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde<br>davranış ölçütleri.....        | 94                     |
| Tablo 19. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde<br>zaman ölçütleri.....           | 95                     |
| Tablo 20. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde<br>davranış ölçütleri.....        | 98                     |

| <b><u>Tablo no</u></b>                                                                                                                  | <b><u>Sayfa no</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Tablo 21. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde zaman ölçütleri.....                               | 99                     |
| Tablo 22. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde davranış ölçütleri.....                            | 101                    |
| Tablo 23. Birinci gelişim penceresi Morris su havuzu eğitim denemelerinde; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.....      | 111                    |
| Tablo 24. Birinci gelişim penceresi Morris su havuzu testinde; hedef kadranda geçirilen süre, yüzme hızı, yüzme mesafesi.....           | 112                    |
| Tablo 25. Birinci gelişim penceresi Morris su havuzunda görme keskinliği testi; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi..... | 113                    |
| Tablo 26. İkinci gelişim penceresi Morris su havuzu eğitim denemelerinde; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.....       | 119                    |
| Tablo 27. İkinci gelişim penceresi Morris su havuzu testinde; hedef kadranda geçirilen süre, yüzme hızı, yüzme mesafesi.....            | 120                    |
| Tablo 28. İkinci gelişim penceresi Morris su havuzunda görme keskinliği testi; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.....  | 121                    |
| Tablo 29. Üçüncü gelişim penceresi Morris su havuzu eğitim denemelerinde; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.....       | 126                    |
| Tablo 30. Üçüncü gelişim penceresi Morris su havuzu testinde; hedef kadranda geçirilen süre, yüzme hızı, yüzme mesafesi.....            | 127                    |
| Tablo 31. Üçüncü gelişim penceresi Morris su havuzunda görme keskinliği testi; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.....  | 128                    |

## ŞEKİL LİSTESİ

| <u>Şekil no</u>                                                                                                                                                                                          | <u>Sayfa no</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 1. İnsan ve farenin gelişim dönemleri.....                                                                                                                                                         | 8               |
| Şekil 2. Glutamatın NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlanması.....                                                                                                                                          | 10              |
| Şekil 3. NMDA reseptör alt birimleri.....                                                                                                                                                                | 10              |
| Şekil 4. Kalıtım, çevre ve davranış ilişkisi.....                                                                                                                                                        | 14              |
| Şekil 5. Fiziksel nesnel zengin çevrede (oyun ortamı) çocuklar.....                                                                                                                                      | 17              |
| Şekil 6. Erken gelişim pencerelerinde Balb/c fareler.....                                                                                                                                                | 28              |
| Şekil 7. Enjeksiyon uygulanan pencereler ve davranış testi zamanları.....                                                                                                                                | 30              |
| Şekil 8. Standart çevre kafesleri.....                                                                                                                                                                   | 30              |
| Şekil 9. Zengin nesnel çevre kafesleri.....                                                                                                                                                              | 31              |
| Şekil 10. Deney gruplarının oluşturulması.....                                                                                                                                                           | 32              |
| Şekil 11. Davranış bataryası.....                                                                                                                                                                        | 33              |
| Şekil 12. Farenin davranış yapısı (a) donma davranışı, (b) temizlenme davranışı,<br>(c) ayağa kalkma davranışı.....                                                                                      | 34              |
| Şekil 13. Açık alan düzeneği.....                                                                                                                                                                        | 35              |
| Şekil 14. Yükseltilmiş artı düzenek.....                                                                                                                                                                 | 38              |
| Şekil 15. Aydınlık-karanlık tercih düzeneği.....                                                                                                                                                         | 41              |
| Şekil 16. Morris su havuzu (a), kaçış platformu (b).....                                                                                                                                                 | 43              |
| Şekil 17. Morris su havuzu testi uygulama zamanları.....                                                                                                                                                 | 45              |
| Şekil 18. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim pencerelerinde 4-8. haftalar arasında<br>haftalık vücut ağırlığı değişimi.....                                                                               | 49              |
| Şekil 19. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde<br>düzeneğin; a) merkezinde, b) periferinde geçirilen süre, c) merkez latensi.....                             | 64              |
| Şekil 20. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde<br>düzeneğin; a) merkezinde (sn), b) periferinde ve c) toplam geçilen kare sayısı.....                         | 65              |
| Şekil 21. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan<br>testinde düzeneğin; a) merkezinde, b) periferinde duvara dayalı,<br>c) periferinde serbest ayağa kalkma sıklığı..... | 66              |
| Şekil 22. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde<br>düzeneğin; a) merkezinde, b) periferinde temizlenme süresi (sn).....                                        | 67              |
| Şekil 23. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde;<br>a) düzeneğin merkezinden geçiş sıklığı, b) dışkılama sıklığı.....                                          | 68              |

|                                                                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 24. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde düzeneğin; a) açık kolunda b) merkezinde c) kapalı kolunda geçirilen süre (%).....         | 85  |
| Şekil 25. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde; a) açık kol latensi b) kapalı kolda temizlenme süresi (sn) c) dışkılama sıklığı.....     | 86  |
| Şekil 26. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde; a) açık kola b) açık kol uç c) kapalı kola baş uzatma sıklığı.....                       | 87  |
| Şekil 27. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde; a) açık kola vücut uzatma sıklığı b) merkezde c) kapalı kolada ayağa kalkma sıklığı..... | 88  |
| Şekil 28. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde; a) açık kola b) kapalı kola c) toplam giriş-çıkış sıklığı.....                           | 89  |
| Şekil 29. Birinci, ikinci, üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde a) aydınlık, b) karanlık latensi (sn).....                                                   | 103 |
| Şekil 30. Birinci, ikinci, üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde a) aydınlıkta b) karanlıkta geçirilen süre (sn).....                                         | 104 |
| Şekil 31. Birinci, ikinci, üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde a) aydınlığa b) karanlığa baş uzatma sıklığı ve c) ayağa kalkma sıklığı.....                 | 105 |
| Şekil 32. Birinci, ikinci, üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde a) aydınlığa, b) karanlığa c) toplam giriş-çıkış sıklığı.....                                | 106 |
| Şekil 33. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, Morris su havuzu eğitim denemelerinde a) platformu bulma süresi, b) kat edilen mesafe (cm), c) yüzme hızı (cm/sn).....                     | 132 |
| Şekil 34. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, Morris su havuzunda 60 sn süreli testte a) hedef kadranda geçirilen süre (%), b) kat edilen mesafe (cm), c) yüzme hızı (cm/sn).....        | 133 |
| Şekil 35. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, Morris su havuzunda 7. günde a)platformu bulma süresi, b) kat edilen mesafe (cm), c) yüzme hızı (cm/sn).....                               | 134 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

**AMP:** Adenozin monofosfat  
**AMPA:**  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat  
**BDNF:** Beyin kökenli büyüme faktörü  
**Ca<sup>+2</sup>:** Kalsiyum  
**EPSP:** Eksitator postsinaptik potansiyel  
**fMRI:** Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme  
**GABA:**  $\gamma$ -amino bütirikasit  
**HPA:** Hipotalamo-hipofizer aks  
**5-HT<sub>1A</sub>:** 5-hidroksitriptamin 1A  
**K<sup>+</sup>:** Potasyum  
**LTD:** Uzun süreli depresyon  
**LTP:** Uzun süreli potansiasyon  
**Mg<sup>+2</sup>:** Magnezyum  
**MK-801:** Dizocilpine hydrogen maleate  
**Na<sup>+</sup>:** Sodyum  
**NGF:** Sinir büyüme faktörü  
**NMDA :** N-metil D-aspartat  
**NT-3:** Nörotrofik faktör 3  
**PCP:** Fensiklidin

## ÖZET

### **Balb/c Farede Sinir Sisteminin Farklı Kritik “Gelişim Pencerelerinde” NMDA Reseptör Blokajının Yetişkin Dönemde, Çevresel Faktörlere Bağlı Beynin Bilişsel ve Duygusal İşlevleri Üzerine Etkisi**

**Amaç:** Çalışmamızda, sinir sisteminin farklı kritik gelişim dönemlerinde NMDA reseptör sistem hipofonksiyonunda zengin çevrenin yetişkin dönem lokomotor, duygusal ve bilişsel ilişkiler üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

**Gereç ve yöntem:** Bu amaçla, üç gelişim penceresi 5-10. günler birinci gelişim penceresi; 15-20. günler ikinci gelişim penceresi; 25-30. günler üçüncü gelişim penceresi model olarak alınmıştır. Bu gelişim pencerelerinde MK-801 (5 gün süre ile 0,25 mg/kg günde iki kez, periton içine) ile NMDA reseptör hipofonksiyonu oluşturulmuştur. MK-801 uygulanan, standart ve zengin nesnel çevre koşullarında yetişen Balb/c farelerde yetişkin dönemde duygusal davranışları açık alan testi, yükseltilmiş artı düzenek testi ve aydınlık-karanlık tercih testinde, bilişsel işlevler Morris su havuzunda değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Birinci gelişim penceresinde nesnel zengin çevre koşulları, NMDA reseptör blokajı ile bozulan lokomotor aktiviteyi, duygusal ve bilişsel işlevleri onarmamıştır. İkinci gelişim penceresinde, MK-801 açık alan, yükseklik ve ışıkla tetiklenen korku yanıtlarını etkilememiş ve nesnel zengin çevre koşulları, MK-801’in uzaysal araştırmacı davranış, risk değerlendirme ve bilişsel işlevlerdeki bozucu etkisini onarmıştır. Üçüncü gelişim penceresinde nesnel zengin çevre, MK-801 ile azalan risk değerlendirmeyi onarıırken, bilişsel işlevlerdeki bozulmayı etkilememiştir.

**Sonuç:** Nesnel zengin çevre koşulları, yalnızca ikinci gelişim penceresinde NMDA reseptör hipofonksiyonuna bağlı duygusal ve bilişsel işlevlerdeki bozulmayı onarabilmektedir. Pratik olarak, nesnel zengin çevre koşulları, erken çocukluk döneminde NMDA reseptör sistem bozukluklarını onarabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kritik gelişim dönemi, MK-801, Balb/c fare, Zengin nesnel çevre, Duygusal ve bilişsel işlevler

## ABSTRACT

### **The Effects of NMDA Receptors Blockade During Different Critical Developmental Windows of the Nervous System on the Cognitive, Emotional Function Activity at Adult Age In the Balb/c mice**

**Aim:** In our study, we evaluated in the situation of NMDA receptor hypoactivity during critical developmental period, the effects of environmental enrichment on locomotor activity, emotional and cognitive functions of the brain at adult age.

**Materials and methods:** For this aim, three “developmental windows”, between 5-10. postnatal days as first window, 15-20. postnatal days as second window and 25-30. postnatal days as third window, were selected as a model. NMDA receptor hipofunction was performed during these developmental windows by using MK-801 (for 5 days 0.25 mg / kg twice a day, intraperitoneal). In Balb/c mice treated with MK-801 and reared in physical standard and enriched environmental conditions, emotional behaviors were assessed by using open field, elevated plus maze and light-dark preference tests, and cognitive functions were assessed in the Morris water pool.

**Results:** In the first development window (between 5-10. postnatal days), enriched environmental condition did not restore deteriorating effects of MK-801 in locomotor activity, emotional and cognitive functions. In the second developmental window (between 15-20. postnatal day), MK-801 did not affect fear responses to open field, height and light and enriched environmental condition restored MK-801-induced decreases in risk assessment behavior, spatial exploration and impairment in cognitive functions. In the third developmental window (between 25-30. postnatal days), enriched environmental condition restored MK-801-induced decrease in risk assessment behavior but not cognitive functions.

**Conclusion:** Physical environmental enrichment can restore disturbance in emotional and cognitive functions dependent on the NMDA receptor hipofunction only during second developmental window. Practically, the physical environmental enrichment could restore NMDA receptor system impairment at early childhood period.

**Keywords:** Critical developmental period, MK-801, Balb/c mice, Physical environmental enrichment, Emotional and cognitive function.

# 1. GİRİŞ

Dünyada dört kişiden birinin ruhsal veya nörolojik hastalıklardan birine maruz kaldığı ve ruhsal hastalıkların dünyada en sık rastlanan hastalıklardan olduğu bildirilmektedir.<sup>1</sup> Ruhsal hastalıkların temelinde yaşam tecrübelerinin rolü önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle erken gelişim döneminde yaşanan olumlu yada olumsuz tecrübeler yaşamın ileri dönemlerinde bireyin davranışlarını etkilemektedir. Örneğin çocukluk yada adolesan dönemde yaşanan olumsuz ruhsal bir tecrübenin ileri dönemlerde görülebilecek travma sonrası stres bozukluğunda rol oynadığı bilinmektedir.<sup>2</sup>

Merkezi sinir sisteminde fiziksel ve sosyal çevresel faktörler ile gen ekspresyonu arasındaki ilişkinin beyin fizyolojik ve davranış yapısı üzerine etkisi yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarla gösterilmektedir. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda hipokampusun % 60'ının çevresel faktörlere bağlı şekillendiğinin gösterilmesi çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.<sup>3</sup>

Sinir sisteminde tecrübeye bağlı plastisitenin tanımlanmasından sonra deney hayvanlarının yaşam tecrübeleri değiştirilerek beyin biyokimyasal ve yapısal değişiklikleri araştırılmaya başlanmıştır. Çevre etkilerinin değerlendirildiği deneysel modeller, davranış ve psikopatolojilerin biyolojik mekanizmalarının anlaşılabilmesi için uzun yıllar boyunca beyin araştırmacıları tarafından kullanılmıştır. Son yıllarda çevresel zenginliğin nörogenezi uyardığı ve nörodejeneratif hastalıklar ve beyin zararlanmasının derlenmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğunun gösterilmesi araştırmacıların çevresel zenginlik ve beyin fonksiyonlarının etkileşimine odaklanmasına neden olmuştur.<sup>4,5</sup>

Çevresel zenginlik, yeni uyaranlar, fiziksel ve araştırmacı aktiviteler ve sosyal etkileşimler gibi bir çok yararlı bileşenin bir arada bulunması şeklinde tanımlanabilir.<sup>6</sup> Yapılan hayvan çalışmalarında zengin çevrede yetişmenin ileri dönemlerde görülebilen nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olduğu ve bu deneklerde öğrenme ve bellek performansının daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>5,6,7,8</sup> Zengin çevrede yetişen deneklerde olumlu davranışlarda artma görülmektedir.

Zengin çevrede öğrenme ve bellek performansında artış olması ve ayrıca öğrenme ve belleğin moleküler mekanizmasına NMDA reseptörlerinin aracılık ettiğinin bilinmesi zengin çevre etkilerine NMDA reseptörlerinin aracılık edebileceği sonucunu

düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle zengin çevrenin öğrenme ve bellek performansı üzerine etkilerinde NMDA reseptörleri aracılığı ile yaptığı düşünülmektedir.<sup>6,7</sup> Fakat zengin çevrenin duygusal yanıtlar üzerine etkisinde NMDA reseptörlerinin rolü henüz bilinmemektedir.

Beyinde eksitator nörotransmitter olan glutamatın NMDA reseptör aracılı iletimi bilişsel işlevler ve duygusal yanıtlar ile ilgili süreçlerde temel rol oynamaktadır<sup>3</sup>. Haberny ve arkadaşları NMDA reseptörlerinin bu etkileri nedeniyle NMDA reseptörlerini “beynin heykeltıraşı (brain sculpter)” ve “bellek yapıcısı (memory maker)” olarak tanımlamaktadırlar.<sup>9</sup>

Yaygın dağılım göstermesi ve eksitator etkisi nedeniyle glutamatın, gelişen sinapslarda aktiviteye bağlı seçici uyarı ile beyin olgunlaşmasında önemli rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.<sup>9,10,11</sup> NMDA reseptörlerinin farmakolojik özellikleri ve işlevleri bulundukları beyin bölgesi ve gelişim evresine göre farklılık göstermektedir. Erken beyin gelişimi sırasında glutamatın, NMDA reseptörlerinin blokajının yetişkin dönemde şizofreni benzeri belirtilere yol açtığına gösterilmesi, araştırmacıların, NMDA aracılı glutamat iletiminin beyin olgunlaşmasındaki rolü üzerine odaklanmasına neden olmuştur.<sup>11</sup>

Çalışmamızda, fiziksel (nesnel) zengin yetiştirme çevresi koşulları ve beyin farklı gelişim pencerelerinde NMDA reseptörlerinin, yetişkin dönemde yenilik, açık alan, ışık ve yükseklik ile tetiklenen anksiyete yanıtları ve öğrenme-bellek performansı üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, fiziksel zengin yetiştirme çevresi koşulları ve beyin farklı gelişim dönemlerinde NMDA reseptörlerinin etkisi yetişkin deneklerde yenilik yanıtları ve açık alan ile tetiklenen anksiyeteleri açık alan testi, yükseklik korkuları yükseltilmiş artı düzenek testi, parlak ışığın tetiklediği anksiyete ise aydınlık-karanlık tercih testi duygusal bataryası ile değerlendirilmiştir. Öğrenme ve bellek performansları ise Morris su havuzu testi ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada özetle;

1. Gelişimin 3 farklı penceresinde (Doğum sonrası; 1. gelişim penceresi 5-10.günler, 2. gelişim penceresi 15-20. günler, 3. gelişim penceresi 25-30. günler) NMDA reseptör blokajı uygulanan ve fiziksel standart çevrede koşullarında yetişen farelerde yetişkin dönemde NMDA reseptör hipofonksiyonunun duygusal ve bilişsel işlevler üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

2. Gelişimin 3 farklı penceresinde (Doğum sonrası; 1. gelişim penceresi 5-10.günler, 2. gelişim penceresi 15-20. günler, 3. gelişim penceresi 25-30. günler) fiziksel zengin çevre koşullarında yetişen farelerde yetişkin dönemde nesnel zengin çevrenin duygusal ve bilişsel işlevler üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

3. Gelişimin 3 farklı penceresinde (Doğum sonrası; 1. gelişim penceresi 5-10.günler, 2. gelişim penceresi 15-20. günler, 3. gelişim penceresi 25-30. günler) fiziksel zengin çevre koşullarında yetişen ve NMDA reseptör blokajı yapılan farelerde yetişkin dönemde NMDA reseptör hipofonksiyonu ve nesnel zengin çevre etkileşiminin duygusal ve bilişsel işlevler üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beyin Gelişimi

Beyinde, gebelik ile başlayıp tüm adolesan dönem boyunca da devam eden gelişim, en hızlı yaşamın ilk birkaç yılı içinde olmaktadır. Beyin gelişimi, doğum öncesi dönemden okul çağına kadar gelişimi iç içe geçmiş çeşitli basamaklardan oluşmaktadır. Bunlar sinir hücrelerinin oluşumu (nörogenez), sinir hücrelerinin göçü (migrasyon), sinir hücrelerinin birbiri ile iletişimini sağlayacak akson ve dendritlerinin oluşumu, sinaps oluşumu (sinaptogenez), sinapsların artırılması, olgunlaşması ve sonuç olarak sinir hücrelerinin çevresinde destek dokuların ve etkili iletişimi sağlayacak dokuların oluşmasıdır (gliagenez ve miyelinizasyon).<sup>12,13</sup>

**Sinir hücresi oluşumu:** Sinir hücresi oluşumu, nöral tüpün şekillenmeye başlamasından kısa bir süre içinde (yaklaşık gebeliğin 3. haftası) artar ve gebeliğin 7. haftasında tepe noktasına ulaşır ve yaklaşık olarak 8. haftada büyük bir kısmı tamamlanmış olur. Bir kısım sinir hücresi oluşumu ise, fetal yaşamın son dönemleri ve doğumdan sonraki ilk birkaç ayda da devam eder. Gebeliğin 4. ayında ise beynin büyük bir kısmı şekillenmiştir.<sup>14</sup>

**Sinir hücresi göçü:** Sinir hücresi oluşumu ile birlikte oluşan milyonlarca hücresinin kaynak yerlerinden merkezi sinir sistemindeki asıl yerlerine göçleri, gebeliğin ilk haftaları ile başlar ve gebeliğin 3-4. aylarında en yüksek seviyeye ulaşır. Sinir hücrelerinde görülen bu hareket normal bir beynin şekillenmesi için gereklidir.<sup>15,16</sup>

**Akson ve dendritlerin oluşumu:** Beyin gelişimi sırasında göçlerini tamamlayan sinir hücreleri genellikle iki yol izlerler. Bir kısım hücre farklılaşarak, akson ve dendritleri gelişir, bir kısım sinir hücresi ise gerileyerek programlanmış hücre ölümüne (apoptozise) uğrar.<sup>12</sup> Sinir hücresi oluşumu birincil olarak doğum öncesi gelişim sırasında görülür. Ancak akson ve dendritlerin oluşumu doğumdan sonra da devam eder. Örneğin; piramidal nöronların dendritlerinin dallanması yaşamın 2. yılında en yüksek seviyeye ulaşır. Ayrıca yeterli sayıya ulaşan akson ve dendritlerin aşırı miktarda yapılan kısmı yarışmalı olarak elenir.<sup>12</sup>

**Sinaps oluşumu ve sinaptik plastisite:** Beyin gelişiminde asıl olan sinaps oluşumu genellikle gebeliğin 23. haftasından itibaren görülmeye başlar.<sup>12,14</sup> Merkezi

sinir sisteminde sinirsel ağı kurulması, aksonların büyümesi ve postsinaptik hedefine ulaşması ile sinapsların şekillenmeye başlaması sonucunda gerçekleşir.

Sinir hücresi oluşumu ve göçünden farklı olarak sinaps oluşumu ve gelişimi çok uzun süre devam eder. Serebral kortekste sinaps yapımı tüm gebelik boyunca devam eder ve en fazla yapım yaşamın ilk yıllarında olur. Sinapsların en fazla yapıldığı dönemde her bir kortikal sinir hücresinde yaklaşık 15 bin sinaps bulunur. Bu gebeliğin ilk 2 ayı ve doğumdan sonraki ilk 2 yılda her saniyede 1,8 milyon sinaps yapımına karşılık gelmektedir.<sup>14</sup>

Beynin bir çok alanında aşırı sinaps yapımını aşamalı olarak sinaps yapımında azalma takip eder. Gelişim sırasında sinaps yapımı yetişkin döneme göre % 40 daha fazladır. Yoğun olarak sinaps oluşum dönemi, beynin farklı bölgelerine göre farklı zamanlarda gerçekleşmektedir. Örneğin, görme korteksinde doğumdan sonra aşağı yukarı 4-8. haftalar arasında sinaps sayısında bir artış olurken, orta frontal girusta sinaptik yoğunluk artışı, doğumdan sonra 15. aydan sonra görülür.<sup>12</sup>

Doğum sonrasında altı yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. On dört yaşlarından sonra sinaps oluşumu, sinir hücresi yenilenmesi ve onarım hızı azalmaya başlar.<sup>17</sup>

Sinaps yapımı büyük oranda genetik kontrol altında olmasına karşın sinaps oluşumunu düzenleyen genlerin küçük bir kısmı bilinmektedir. Sinapsların final sayısına ulaşıncaya kadar gerileme olayları sinir hücreleri arasında kurulan iletişime göre değişir. Sinaptik dallanma Hebbian prensiplerine göre yani kullanma/kullanmama'ya bağlıdır. Buna göre, daha aktif sinapslar güçlenirken, aktivitesi az olan sinapslar zayıflar ve yok edilirler. Sinir hücrelerinin organizasyonu ve sinapsların desteklenmesi, presinaptik hücredeki nörotransmitter reseptörleri ve postsinaptik hücrede ortaya çıkan nörotrofinlerle ilişkilidir. Sinapsların modülasyonu ve stabilizasyonu, eksitator ve inhibitör uyarılara bağlıdır. Sinaps dallanmasının beynin farklı bölgelerinde çeşitlilik gösterdiği rapor edilmiştir. Örneğin; insan oksipital kortekste sinaps sayısı yaşamın 4-8. aylarında artar ve 4-6 yaşlarda yetişkin sayısına azalır. Ayrıca prefrontal korteksin orta frontal girusunda sinapslar 1,5 yaşa kadar tamamlanır ve orta ve geç adolesana kadar yetişkin sayısına azalmaz.<sup>12</sup>

Sinaptik plastisite ilk kez 1973 yılında Tom Bliss ve Terje Lomo tarafından sinapsların dayanıklılığında aktiviteye bağlı olarak değişim şeklinde tanımlanmıştır.

Beyinde sinirsel ağın oluşması için çok önemli bir yere sahip olan plastisite, duygusal ve bilişsel davranışların, öğrenme ve belleğin temelinde yer almaktadır. Yeni sinapsların gelişimi, mevcut sinapsların aktiviteye bağlı olarak güçlendirilmesi ve sinapsların elenmesinin, plastisitenin temel biçimlerinden olduğu kabul edilmektedir. Bu özelliklerin en iyi gözlendiği model, öğrenme ve bellek mekanizmalarıdır.<sup>18</sup> NMDA reseptörlerinin, sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek için çok önemli olduğu bilinmektedir.<sup>19</sup>

NMDA reseptörlerinin uzun süreli uyarılması sonucu (LTP), postsinaptik hücrelerde AMPA reseptörlerinde gerçekleşen posttranslasyonel modifikasyon ile, kalsiyuma bağımlı enzimlerin aktifleşmesi neticesinde, sinapta, bazı uzun süreli değişikliklere neden olan sinyal yolları tetiklenir. Sinir hücrelerinin yavaş ve zayıf uyarılmaları ise iletinin postsinaptik alana azalarak geçmesine neden olur. LTP'nin tersi olan bu değişim uzun süreli depresyon (LTD) olarak isimlendirilir. Öğrenme ve bellekte sinapta gerçekleşen bu değişikliklerin önemli olduğu düşünülmektedir.<sup>20,21,22</sup>

Sinapsların gelişimi ilk başta çok azdır. Sinapslar sık sık aktive olduktan sonra kararlı hale gelirler. Sinapsların kararlı hale gelmesi kortikal hücrelerdeki nöromediyatörler ile postsinaptik reseptörlerin aktivasyonu sonucu kimyasal iletişim ile gerçekleşir. Bu nöromediyatörler arasında glutamat ve postsinaptik hücrelerden serbestlenen nörotrofinler yer almaktadır. Sonuçta olgun beyinde sinaptik plastisite, sinaptik aktiviteyle sürdürülür.<sup>11</sup>

### **2.1.1. Beyinde Kritik Gelişim Dönemleri**

İnsanda gelişim dönemi boyunca içsel ve dışsal uyaranlara karşı duyarlılığın en fazla olduğu zaman dilimleri bulunmaktadır. Bu dönemlerde karşılaşılan uyaranlar insan gelişimini olumlu yada olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Okul öncesi dönemde veya adolesan dönemde karşılaşılan herhangi bir stres yetişkin dönemde bir takım travmatik stres bozukluklarına yol açmaktadır.

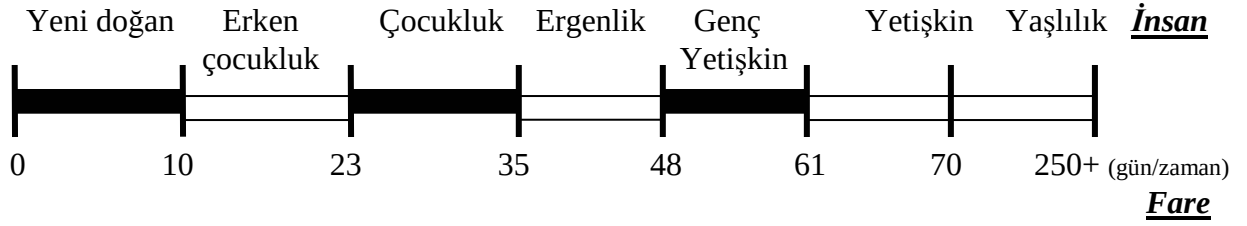
Beyin gelişimi için kritik periyot, gelişime bağlı olarak bir seri hızlı kökten değişikliğin olduğu bir dönemdir. Bu dönem özellikle aksonal büyüme, dendritik olgunlaşma, sinir hücresi ağlarının kurulması, yeni sinapsların oluşması, glia hücrelerinin çoğalması ve miyelinizasyon gibi değişiklikleri kapsamaktadır. Ayrıca, bu dönemde motor ve duygusal yetenekler kazanılmakta, spontan motor davranışlar tepe

yapmaktadır. Kritik beyin gelişim periyodu nörotransmitter sistemlerin farklılaştığı, nicel ve nitel değişikliğe uğradığı zaman dilimidir. Örneğin, bu dönemde glutamaterjik sistem değişikliğe uğrar ve NMDA reseptörlerinin sayısı artar. Bir çok davranış özelliklerinin ve bilişsel işlevlerin, kolinerjik ve glutamaterjik transmitter sistemlerle bağlantılı olması nedeniyle, bu dönemdeki değişiklikler büyük önem taşır.<sup>23,24</sup>

Memelilerde beynin kritik gelişim döneminin başlangıcı ve süresi türe göre değişim gösterir. Bu kritik dönem insanda, gebeliğin 3. trimestrinde başlar ve yaşamın ilk 2 yılına kadar devam eder, fare ve sıçan gibi kemirgenlerde ise yaşamın ilk 3-4 haftasını kapsar ve doğumdan sonra 10. günde tepe yapar.<sup>23</sup>

### **2.1.2. Fiziksel Gelişim Dönemleri**

Gelişim; kalıtım, çevre ve yaşam tarzı sonucunda bireyde görülen, döllemeden ölüme kadar devam eden düzenli ve sürekli değişikliklerdir. Gelişim sırasında belirli özelliklerin öne çıktığı dönemler bulunmaktadır. İnsanda fiziksel olarak gelişim dönemleri yaşa bağlı olarak 0-2 yaş bebeklik, 2-6 yaş oyun dönemi, 7-11 yaş okul dönemi, 12-18 yaş ergenlik dönemi, 18-30 yaş genç yetişkinlik dönemi, 30-60 yetişkinlik dönemi, 60 yaş ve üzeri yaşlılık olarak adlandırılmaktadır. Kemirgenlerde ise bu dönemler doğum sonrası 0-10. günler yeni doğan, 11-23. günler erken çocukluk dönemi, 24-35. günler çocukluk dönemi, 36-48. günler ergenlik dönemi, 49-61. günler genç yetişkin dönem, 62-250. günler yetişkin, 250. günden sonrası ise yaşlılık olarak tanımlanmaktadır.<sup>25</sup>(Şekil1).



Şekil 1. İnsan ve farenin gelişim dönemleri.

## 2.2. NMDA (N-metil D-aspartat) Reseptörleri

Merkezi sinir sisteminde eksitator aminoasitlerden olan glutamat, NMDA reseptörleri aracılığı ile beyin gelişiminde anahtar bir rol oynamaktadır.<sup>11</sup> Eksitator iletide önemli bir rol oynayan glutamatın NMDA, AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat) ve Kainat olmak üzere 3 farklı iyonotropik reseptörü, ayrıca G protein eşlenik metabotropik reseptörleri bulunmaktadır<sup>3</sup>. İyonotropik reseptörler, doğrudan iyon kanallarını kontrol ederler. Metabotropik glutamat reseptörleri; ikinci haberciler üzerinden dolaylı olarak iyon kanallarını kontrol eder ve uyarılmaları ile hücre içi inozitol trifosfat ve diaçil gliserol düzeylerini arttırarak  $Ca^{+2}$  salınımını sağlarlar.<sup>9</sup>

Glutamat, sinir hücresi farklılaşmasının çeşitli evrelerini etkileyen 36'dan fazla büyüme faktöründen birisi olarak tanımlanmaktadır.<sup>9</sup> Gelişen sinir hücrelerinin yaşamaları için NMDA reseptörleri ile uyarılmaları gerekir ve eğer sinaps oluşumu sırasında birkaç saat NMDA reseptörleri ile uyarılmaları engellenirse programlanmış hücre ölümüne uğrarlar. Programlanmış hücre ölümü, doğal bir durum olmasına rağmen, kritik beyin gelişimi döneminde NMDA reseptörlerin blokajı sonucu normal olmayan bir şekilde apoptotik nörodejenerasyon ile milyonlarca sinir hücresinin silinmesine neden olabilir. Sinir hücresi aktivitesi sırasında artan nörotrofik faktörlerle bazı sinir hücreleri hayatta kalır ki bunlar kararlı halde kesin bağlantıları oluşturur.<sup>11</sup>

### 2.2.1. NMDA Reseptörlerinin Yapısı

NMDA reseptörlerinde çeşitli bağlanma bölgeleri bulunmaktadır;

1. Agonist (NMDA, glutamat vb.) bağlama bölgesi
2.  $Mg^{+2}$  bağlanma bölgesi
3. Glisin bağlanma bölgesi
4. Poliamin bağlanma bölgesi
5. Çinko bağlanma bölgesi
6. Antagonist tanıma ve bağlanma bölgesi
7. Katyon seçici kanallar ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$ )

Agonist bağlanma bölgesi; NMDA, glutamat ve diğer agonistler ile reaksiyona girerek iyon kanalının açılmasını sağlar. Ancak kanaldan iyon akışının sağlanabilmesi için kanalın içinde yer alan  $Mg^{+2}$  'un bağlanma bölgesinden ayrılması gerekir. İstirahat membran potansiyelinde (-70 mV) iyon kanalını bir tıkaç gibi kapatan  $Mg^{+2}$  bloğu, membranın depolarize (AMPA ve Kainat reseptörleri ile) olması ve membran potansiyelinin (-30 mV) düzeylerine gelmesi sonucu elektrostatik etki ile bağlanma bölgesinden ayrılır ve kanaldan iyon akışına izin verir.<sup>9,20,26,27</sup> (Şekil 2).

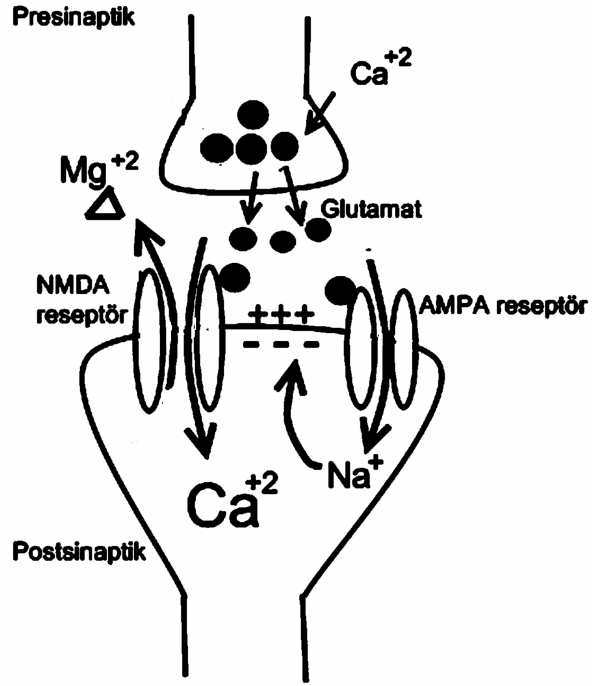
Merkezi sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olan glisin, kanalın açılması için bir ko-faktör olarak ekstrasellüler ortamda bulunmalıdır.<sup>20,26</sup>

Poliamin bağlanma bölgesine spermin ve spermidin bağlanarak glisine benzer şekilde reseptörün aracılık ettiği yanıtı artırır.<sup>26,27</sup>

Çinko bağlanma bölgesi, inhibitör etki gösterir ve blokajı ise voltaj bağımlıdır.<sup>26</sup>

Hallusinerjik bir ilaç olan fensiklidin (PCP, melek tozu), dissosiyatif anestezi ajan bağlanma bölgesine bağlanarak kanalı inhibe eder.<sup>26</sup>

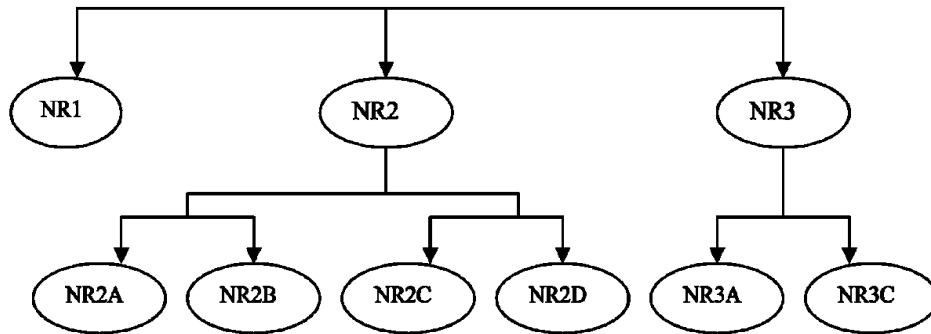
Antagonist bağlanma bölgesi kanal kompleksinin alt bölümündedir ve antagonistin (fensiklidin, MK-801 vs.) bu bölgeye bağlanabilmesi için öncelikle agonistin reseptöre bağlanmış ve aynı zamanda  $Mg^{+2}$  bloğunun ortadan kalkarak kanalı açmış olması gerekir. Bu etki agonist bağımlı olmakla birlikte yarışmasızdır (non-kompetitif). Yarışmalı antagonistler ise agonist bağlanma bölgesi için glutamat ile yarışır.<sup>9,26,27</sup>



Şekil 2. Glutamatın NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlanması<sup>28,29</sup>.

### 2.2.2. NMDA Reseptör Alt Birimleri ve Sinir Sisteminde Dağılımı

Moleküler teknolojilerle NMDA reseptörlerinin 7 alt birimi tanımlanmıştır. (Şekil 3).<sup>28</sup>



Şekil 3. NMDA reseptör alt birimleri.

Alt birimlerin farklı kompozisyonları sonucunda özgün farmakolojik ve fonksiyonel NMDA reseptörleri oluşmaktadır. NMDA reseptörleri, reseptöre çeşitli fonksiyonel özellikler veren farklı kombinasyonlar ile sıklıkla iki NR1 alt birimi ve iki NR2 alt biriminden oluşan tetramerlerdir.<sup>28,29</sup> Sekiz farklı izoformu bulunan NR1 alt birimi, diğer iyon kanallarının alt birimlerine benzer yapı gösterir ve kanal fonksiyonları için gereklidir.<sup>19,30</sup> Yetişkinde NR1 alt birimi, beyin hemen hemen tüm bölgelerinde bulunurken, NR2A alt birimi ön beyin, hipokampus ve serebellum'da, NR2B olfaktör tuberkül, hipokampus, serebral kortekste bulunmaktadır. NR2C özellikle serebellumda yoğunudur ve kortekste de gösterilmiştir.<sup>31</sup> NR2D alt birimi talamus, beyin sapı olfaktör soğan, spinal kordda baskın olarak bulunmaktadır.<sup>9</sup> NR3 alt birimi ise belirli sinir hücrelerinde gösterilmiştir. NR3 alt birimi tek başına fonksiyonel değildir ve NR1/NR2 alt birimi ile heteromerik kompleks halinde bulunabilir.<sup>28,31</sup> NMDA fonksiyonlarında NR3 alt birimi düzenleyici rol oynamaktadır. NR1 alt birimi glisin molekülüne bağlanırken NR2 alt birimi yüksek ilgi ile glutamat molekülüne bağlanır.<sup>28</sup> Fonksiyonel NMDA reseptörlerinde NR1 alt birimi ve NR2 alt birimi bulunmak zorundadır.<sup>9</sup>

### 2.2.3. NMDA Reseptörlerinin İşlevleri

Yapılan çalışmalarda beyin gelişiminde NMDA reseptörlerinin, sinir hücresi oluşumu, farklılaşması ve göçü, aksonların uzaması, dendritlerin dallanması ve yeni sinapsların oluşumunda rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> Erken beyin gelişimi döneminde NMDA reseptör antagonisti ile yapılan çalışmalarda, kronik olarak NMDA reseptör blokajının yetişkin dönem duygusal davranışlar ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerinin olduğu görülmüştür. Deneysel olarak öğrenme ve bellek modellerinde erken gelişim döneminde NMDA reseptör blokajı uygulanması ile yetişkin dönemde uzaysal öğrenme bozulmakta, anksiyete modellerinde ise yeniliğe karşı anksiyete düzeyi artmakta ve stereotipik davranışlarda artış olmaktadır.<sup>32,33</sup> Ayrıca Olney ve ark.'larının yaptıkları çalışma, erken gelişim döneminde NMDA reseptör blokajının, programlanmış hücre ölümünü artırması ile yetişkin dönemde psikoz, madde bağımlılığı ve major depresyon gibi beyin fonksiyonlarında dramatik bozulmaya neden olması ile birlikte çocukluk döneminde hiperaktivite ve dikkat eksikliği bozukluğuna neden olduğunu desteklemektedir.<sup>34</sup>

#### 2.2.4. Gelişim Dönemi ve Yetişkin Dönem NMDA Reseptörleri

Yetişkin dönemdeki NMDA reseptörleri ile gelişim dönemindeki NMDA reseptörleri arasında bir takım farklılıklar bulunmaktadır.<sup>11</sup> NMDA reseptörlerinde gelişimsel olarak ilk değişiklikler reseptörün yapısında görülen değişikliklerdir.<sup>35</sup> Buna göre yenidoğanda bulunan sinir hücrelerinde NMDA reseptörlerinin yapısı daha büyüktür ve yetişkin dönemdeki NMDA reseptörlerine göre daha uzun süre bulunmaktadır.<sup>11,35</sup>

Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise,  $Mg^{+2}$  iyonu ile NMDA reseptör kanal blokajına karşı doğumdan sonraki 7. günde, doğumdan sonraki 15. güne göre daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yani doğumdan sonraki 7. günde NMDA reseptör kanalları glutamata daha fazla duyarlı olmaktadır. Beyinde sinir hücresi büyümesi ve yaşamının NMDA reseptör aktivitesi ile belirlendiği zaman olan, yeni sinaps oluşumu ve büyümenin olduğu bu dönem, NMDA reseptörlerinin tepe yaptığı zaman ile uyuşmaktadır.<sup>11</sup>

Yapılan çalışmalarda, beynin erken gelişim dönemlerinde, glutamaterjik sinapslarda iletimin, fonksiyonel AMPA reseptörleri olmadan yalnızca NMDA reseptörleri ile gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>35,36</sup>

Yine bir kısım çalışmalarda, bu dönemde NMDA reseptörlerindeki  $Mg^{+2}$  blokajının, erken gelişim döneminde beyinde eksitator nörotransmitter olarak görev yapan GABA ile NMDA reseptörlerinin birlikte aktifleşmesi sonucu ortadan kalktığı gösterilmiştir. Gelişimin ileri dönemlerinde ise, olgunlaşmamış hipokampal sinapslarda eksitator iletiye geçici olarak katılan GABA reseptörlerinin yerini, fonksiyonel AMPA reseptörleri almaktadır.<sup>36</sup>

Erken beyin gelişim dönemi ile yetişkin dönem, NMDA reseptörleri arasındaki elektrofizyolojik farkları özetleyecek olursak; erken beyin gelişimi döneminde NMDA reseptörlerinin,  $Mg^{+2}$  iyonları ile kanal blokajına duyarlılığı yetişkin döneme göre daha azdır. Poliaminlerle farklılaşmış modulasyona ve koagonist glisin'in pozitif modulasyonuna aşırı duyarlıdır. Elektrofizyolojik olarak, erken dönemde, reseptörün aktivasyonu ile genliği artmış ve süresi daha uzun olan bir EPSP oluşur. NMDA reseptör kanallarından yüksek  $Ca^{+2}$  iyonu geçirgenliği ile birlikte LTP gibi sinaptik plastisitenin işaretçilerinin oluşması erken dönem beyin gelişimi sırasında görülen farklılıklar arasındadır. Erken gelişim dönemi ve yetişkin dönemdeki NMDA

reseptörlerinin farklı olmasının temelinde, özellikle NMDA reseptör alt birimlerinin çeşitli şekilde organize olması sorumlu tutulmaktadır.<sup>18</sup>

NMDA reseptör alt birim konfigürasyonları merkezi sinir sistemi gelişim dönemi ve yetişkin dönemi arasında farklılık göstermektedir. İnsan fetus beynindeki baskın alt birimler NR1, NR2B, NR2D'dir ve yeni doğan sıçan beyinde de aynı dağılım bulunmaktadır. İnsan fetus korteksinde NR2A ve NR2C de gösterilmiştir, fakat bu alt birimler doğuma kadar sıçanda görülmez.<sup>9</sup> Sıçanlarda NR2C alt birimi doğumdan sonra 5. günde ortaya çıkar ve 10. günde pik yapar. NR2B alt biriminin NR2C alt birimine yer değiştirmesi sinaptik olgunlaşma ile uyumluluk gösterir.<sup>11</sup> Sıçanda NR1 ve NR2A alt birimleri doğumdan sonra 21. günde pik yapar ve yaşla birlikte artar. Diğer yandan NR2B alt birimi doğumda yüksektir ve doğumdan sonra 14. günde pik yapar ve 21. güne doğru ise azalır. Doğumda, NR1-NR2B alt birimleri bulunan NMDA reseptörleri, NR1-NR2D ve NR1-NR2B/NR2D alt birimleri bulunan reseptörlerden daha fazla bulunur. Doğumdan sonra 14. günde NR1-NR2B alt birimleri bulunan NMDA reseptör seviyeleri, NR1-NR2A alt birimleri bulunan NMDA reseptör seviyelerinden daha yüksek iken 21. günde ise NR1-NR2A alt birimleri bulunan NMDA reseptör düzeyleri daha yüksektir.<sup>31</sup>

### 2.3. Çevre

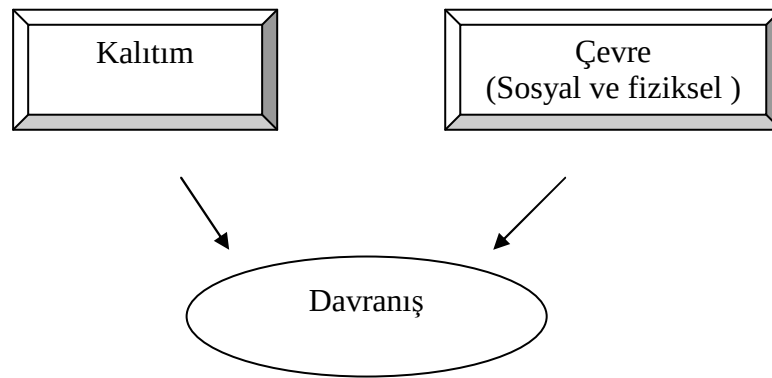
Çevresi ile sürekli etkileşim halinde bulunan insanın, yaşamın erken dönemlerinde maruz kaldığı bir çok uyaran, yaşamı boyunca fizyolojik ve davranışsal gelişimini etkilemektedir<sup>1</sup>. Çevre ile etkileşim, yaşam boyunca normal beyin işlevleri için gerekli sinir hücresi ağının kurulmasında anahtar rol oynamaktadır.<sup>7</sup> Ayrıca sosyal ve entelektüel olarak aktif yaşamın, ileri dönemlerde ortaya çıkabilecek mental hastalıklara karşı koruyucu olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmektedir.<sup>4</sup>

İnsan, kalıtımla gelen özelliklerini içinde bulunduğu çevre ile etkileşerek geliştirmekte ve çevresine sürekli uyum sağlama çabası göstermektedir (Şekil4). İnsanın genetik temeli ile fizik ve sosyal çevresinin etkileşimi sonucunda davranışları ve bilişsel fonksiyonları şekillenir.<sup>38</sup> Merkezi sinir sisteminde fiziksel ve sosyal çevresel faktörler ile gen ekspresyonu arasındaki ilişkinin beyin fizyolojik ve davranış yapısı üzerine etkisi yapılan çalışmalarla gösterilmektedir. Özellikle monozigot ikizlerde genetik ve çevresel faktörlerin hipokampus büyüklüğü üzerine etkileri açıkça gösterilebilmektedir.

Hipokampus'un % 40'ı kalıtsal olarak aktarılmakta fakat % 60'ı çevresel faktörlere bağlı şekillenmektedir. Bu örnekler, çevresel faktörlerin beyin yapı ve fonksiyonlarının gelişiminde önemini göstermektedir.<sup>39</sup>

Çevrenin özellikle fiziksel ve sosyal olmak üzere iki bileşeni olduğu kabul edilmektedir. Çevrenin sosyal bileşeni içerisinde aile ortamı, arkadaş, eğitim, içinde yaşanılan toplumun kültürü gibi faktörler bulunmaktadır. Çevrenin fiziksel bileşenini ise, nesnel olarak eşyalar oluşturmaktadır.

İnsanın çevre koşullarını; eğitim, toplumun kültürü, arkadaş ortamı ve oyun oluşturmaktadır. Sağlıklı bir aile ortamı, aile ve daha sonra öğretmen tarafından verilen eğitim, oyun ortamı, arkadaş, toplumun kültürü, duygusal, bilişsel ve fiziksel olarak sağlıklı bireylerin yetişmesi için gereklidir. Yeni doğan bir bebeğin toplumda işlevsel bir birey haline gelebilmesi için çevresi ve kendisi hakkında bazı bilgileri kazanması gerekir. Tüm yetilerin kazanılması, oyun ve onun bir aracı olan oyuncaklarla başlar. Bu durumda oyun, çocuğun kendini anlatabilmesi, yeteneklerini anlayabilmesi, dil, akıl, sosyal, duygusal ve motor becerilerini geliştirebilmesinde, önemli bir olay olarak tanımlanabilir. Montaigne'e göre oyun, çocukların en gerçek uğraşdır ve bizim işe gitmemiz gibi onlar oyuna gider.<sup>40</sup>



**Şekil 4. Kalıtım, çevre ve davranış ilişkisi.**

Zengin çevrenin bir bileşeni olan oyun, çocuğun duygusal olarak daha sağlıklı olması yanında, çevreyi araştıran, merak eden, bilgileri çabuk entegre eden ve bilgiyi gerektiği zaman, gerektiği yerde kullanan bir birey haline gelmesinde önemli bir parçayı oluşturmaktadır. Araştırmacılarda, hayvanlardaki oyun faaliyetlerini model olarak kullanıp, fiziksel zengin çevrenin çocuk gelişiminde, özellikle beyinde yapısal ve fonksiyonel ne gibi değişiklikler yaptığını araştırma çabasına girmişlerdir.<sup>41</sup>

Bilim adamları, 1960'lerden önce beynin yalnızca genetik kontrol altında ve değişmez bir yapı olduğunu düşünmüşlerdir.<sup>42</sup> Diğer taraftan, çevresel deneyimlere göre beyinde ölçülebilen değişikliklerin olup olmayacağı sorusu da araştırmacıların merak konusu olmuştur.

Aslında beynin değişmez bir yapı olmadığı ve bir takım değişikliklerin olabileceği fikri, 1800'lü yıllarda bazı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur. Spurzheim 1815'de egzersiz ile vücuttaki organ hacimlerinde artış olabileceğini ve kaslar gibi beyinde de egzersiz ile kan akımının artması sonucu hacim artışı olabileceğini ileri sürmüştür.<sup>43</sup> Charles Darwin 1874'te, evcil tavşanlar ile yabani tavşanları karşılaştırdığında evcil tavşanların beyin hacimlerinin azaldığından söz etmiştir. Bunun sebebi olarak ise; evcil tavşanların zihinlerini, duygularını ve iç güdülerini vahşi tavşanlar kadar kullanamamalarını göstermiştir.<sup>44</sup>

1964 yılında Bennett, 1965 yılında Hubel, laboratuvarlarında deneysel olarak, beynin, morfolojik, fizyolojik ve kimyasal olarak değişebileceği yönünde ilk araştırmaları yapmışlardır.<sup>45,46</sup>

Nörobilim araştırmalarında, ilk kez, Hebb çevresel değişimi tanımlamış ve normal kafeslerde yetişen sıçanlar ile serbest olarak odada dolaşan sıçanları karşılaştırmıştır.<sup>47</sup> Daha sonra Rosenzweig ve ark. öğrenme deneylerinde çevresel zenginliği kullanmışlardır.<sup>48</sup> Bu çalışmalarda ve daha sonra bir çok çalışmada zengin çevrenin beyin üzerine etkileri incelenmiştir.

### **2.3.1. Fiziksel (Nesnel) Zengin Çevre**

Zengin çevre, yeni uyaranlar, fiziksel ve araştırmacı aktiviteler ve sosyal etkileşimler gibi bir çok yararlı bileşenin bir arada bulunması şeklinde tanımlanabilir.<sup>6</sup>

Fiziksel olarak zengin çevre, özellikle çocuk için oyuncakları ve serbestçe oyun oynayabilecekleri ortam olarak tanımlanabilir (Şekil 5). Çocuk için her şey oyundur ve

gördüğü her malzemeyi kendi oyun kurgusu içinde oyuncak haline getirebilir. Uyarandan zengin bir çevre oluşturulması çocuğun oyun ortamının oluşturulması açısından önemlidir. Yani çocuğun rahatlıkla dokunabileceği, tutabileceği, hareket ettirebileceği, gerekirse yeniden şekillendirebileceği her nesne onun için oyuncaktır ve etrafındaki bütün bu nesneler ile çocuk, rahatlıkla oyun kurabilir.

Deney hayvanları için zenginlik, kafes ortamının değiştirilmesi (tünel, merdiven, oyuncak top, dönen çark eklenmesi, vs.) ile olumlu yönde doğal davranışların çeşitlenmesi ve sıklığının artması, anormal davranışların görülmesinin azalması, çevrenin yararlarının en üst seviyede olması ve zorluklarla baş edebilme yetisinin artması şeklinde tanımlanmıştır.<sup>6</sup>



Şekil 5. Fiziksel zengin çevrede (oyun ortamı) çocuklar.

### 2.3.2. Fiziksel Zengin Çevrenin Beyin Gelişimine Etkileri

Zengin çevrenin, doğumdan sonra sinir hücresi işlevleri üzerine yararlı etkileri görülmektedir ve bu etkiler genellikle iki şekilde gerçekleşmektedir. İlk olarak, zengin çevre, yeni sinir hücresi oluşumuna (nörogeneze) neden olur.<sup>5</sup> Farelerde yapılan çalışmalarda zengin çevredeki deneklerde, standart çevreye göre hipokampusta dentat girusta sinir hücresi oluşumu ve çoğalması daha fazla görülmektedir.<sup>49</sup> İkinci olarak ise zengin çevre, beyin çeşitli bölgelerinde nörotrofik faktörlerin artmasını sağlayarak, sinir hücresi koruyucusu olarak etki göstermektedir. Ayrıca zengin çevre, sinaptik yapısal değişiklikler ile öğrenme ve belleği artırabilir.<sup>4</sup>

Zengin çevre ve kompleks sosyal uyarılar, sinir hücre plastisitesini ve uzaysal öğrenme performansını artırmaktadırlar. Rosenzweig ve ark. ilk olarak zengin çevre maruz kalma ile standart veya fakir çevre maruz kalma sonucunda beyinde kimyasal, anatomik ve bazı davranış değişikliklerini göstermişlerdir. Bu değişiklikler sıçanda makroskopik olarak toplam beyin ağırlığında ve mikroskopik olarak sinaptik yapı ve fonksiyonlarda değişikliklere ile birlikte davranış değişiklikleri şeklindedir.<sup>47</sup>

Zengin çevredeki hayvanlar, dönen çarkta koşma, tünellerde koşup saklanma, merdivenden tırmanma ve sosyal olarak arkadaşlarının olması gibi bir çok aktiviteye sahiptirler. Bu aktiviteler beyin, hipokampus, beyin korteksi, hipotalamus, serebellum görsel ve motor alanlar gibi bölgelerinde sinir hücrelerinin aktifleşmesine neden olmaktadır. Diğer yandan, fakir ortamda bulunan farelerde hareketin az olması nedeni ile beyin aktivasyonunun azaldığı görülmektedir. Nörokimyasal uyarılma sonucu sinir hücrelerinin aktivasyonu, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile bölgesel kan akımında artış ile gösterilmektedir. Beyin iskemisinden sonra sinir hücrelerinin yeniden oluşması iskemi bölgesinde yeni damarlanmaların oluşması ile kan akımının başlaması sonucunda gerçekleştiği çalışmalarda gösterilmektedir.<sup>50</sup>

Zengin çevrede hipokampusta programlanmış hücre ölümünde % 40 azalma görülmektedir. Egzersizin serebellar ve motor kortekste yeni damar yapımını artırdığı, kolinerjik ve serotonerjik sistemde artış yaptığı görülmektedir.<sup>47</sup>

Özetle, çevrenin beyin gelişimi üzerinde yapısal etkileri üzerinde bir çok araştırma yapılmaktadır. Günümüze kadar özellikle sinir hücrelerinin büyüklüğü, dendritlerin uzunluğu, sayısı, dedritik dikenlerin sayısı ve tipleri, sinaptik yoğunluk, kapiller çapları ve glial hücre ve tipleri gibi yapısal değişiklikler araştırılmıştır. Zengin

çevrenin sinir hücresinde artış, sinir hücresi nükleusunda büyüme, dendrit boyutlarında ve dendritik dikenlerde artma, sinaps sayısı ve boyutunda artma, glia sayısında ve kapiller çapında artma, lezyonlardan sonra dendritik sayıda artma gibi yapısal değişikliklerde olumlu yönde etki yaptığı görülmüştür.<sup>41,51</sup>

#### **2.3.4. Fizik Zengin Çevrenin Nörokimyasal Etkileri**

Zengin çevrenin beyin yapı ve fonksiyonları üzerine olumlu bir çok etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat moleküler düzeyde beyin yapı ve fonksiyonlarında ne gibi değişiklikler yaptığı henüz tam olarak bilinmemektedir.<sup>52</sup>

Zenginleştirilmiş çevrede, hipokampus'ta öğrenme ve bellek ile ilişkili sinir hücresi plastisitesine neden olan sinir hücresi büyüme faktörü (NGF) ailesinin üç büyüme faktörü NGF, beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF) ve nörotrofin-3 (NT-3)'ün mRNA'larının arttığı gösterilmiştir.<sup>51</sup>

Farklı çevresel faktörler, hipokampal NGF ve BDNF'nin protein düzeyleri ve gen ekspresyonunda değişiklikler yapar.<sup>7,53</sup> Örneğin, kemirgenlerin dönen çarkta koşmaları ile hipokampusta protein ve BDNF mRNA'sının düzeyleri artar. Egzersizin strese karşı cevapta iyileşme ile hayvan depresyon modellerinde ve insanda depresyon tedavisinde yararlı olduğu görülmektedir. Ayrıca dönen çarkta yapılan egzersizin nörotrofinlerde oluşturduğu değişiklik yanında kemirgenlerde sinir hücreleri ve davranış üzerine de etkileri vardır. Bu etkiler arasında, hipokampusta sinir hücresi sayısında artma, LTP'nin oluşumunda artma, öğrenme ve belleğin geliştirilmesinde, beyin hasarlanmalarını takiben fonksiyonların yeniden toparlanmasında ve ilaç bağımlılığı gibi beyin ödül merkezlerinde kimyasal değişiklikler şeklinde sayılabilir.<sup>53</sup>

Noradrenalin ve serotoninin beyin plastistesinin düzenlenmesinde önemli rollerinin olması nedeniyle zengin çevrenin etkilerine aracılık edebileceği düşünülmüştür.<sup>54</sup> Noradrenalinin, beta adrenerjik reseptörler ile öğrenme ve belleği artırdığı, gözde dominant plastisite ile sinaptik plastisitede rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>55,56</sup> Zengin çevrede, beyin sapında noradrenalinin arttığı gösterilmiştir.<sup>57</sup>

Zengin çevrenin serotonin üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Serotonerjik sistemin davranışsal fonksiyonlar üzerine etkileri bilinmesine karşın, serotoninin zengin çevredeki davranış değişikliklerindeki rolü henüz açıklanamamıştır. Zengin çevrenin bazı etkilerini serotonin aracılığı ile 5-HT<sub>1A</sub>

reseptörleri üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Çalışmalarda daha çok, zengin çevrede hipokampusta 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine bağlanma ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptör mRNA düzeyleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Zengin çevre, serotonin reseptörlerinden 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine bağlanmayı ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptör mRNA düzeyini artırmaktadır.<sup>58</sup> 5-HT<sub>1A</sub>, doğum sonrası kemirgenlerde 14-28. günlerde anneden ayrılma döneminde artan anksiyete düzeyi sırasında hipokampusta baskılanmaktadır.<sup>51</sup> 5-HT<sub>1A</sub>'nın beyin plastisitesinde rol oynadığı düşünülmektedir. 5-HT<sub>1A</sub> agonistlerinin zengin çevre etkilerini taklit ettiği, 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri ile dentat girusta sinir hücre çoğalması ve dendritik dikenlerde büyümenin olduğu görülmektedir.<sup>58</sup>

Zengin çevrenin, mezolimbik dopaminerjik işlevlerde değişiklik yaptığı gösterilmiştir.<sup>59</sup> Zengin çevrede posterior korteks ve hipotalamusta dopamin düzeylerinde artış saptanmıştır.<sup>57</sup> Hücre dışı dopamin konsantrasyonu, dopamin taşıyıcılar ile düzenlenmektedir. Hücre dışı dopamin, dopamin taşıyıcılar ile presinaptik hücreye taşınırlar. Zengin çevrenin, beynin spesifik bölgelerinde özellikle medial prefrontal kortekste dopamin taşıyıcıları üzerinde etki yaptığı gösterilmiştir. Zengin çevrede, standart çevreye göre medial prefrontal kortekste dopamin geri alım hızının % 30 azaldığı görülmüştür.<sup>59</sup> Prefrontal kortekse yansıyan dopaminerjik yollar bilişsel ve motor davranışlarda önemli rol oynamaktadır. Özellikle prefrontal kortekste dopamin reseptörlerinden D1'in motor davranışlarla ilgili olduğu düşünülmektedir. Zengin çevrede yetişen sıçanlarda D1 reseptörlerinin azaldığı ve buna bağlı olarak lokomotor aktivitenin azaldığı gösterilmiştir.<sup>60</sup>

Stres yanıtın derecesi, sempatik adreno-medüller sistem (SAM) aktivasyonu ve hipotalamik adrenokortikal sistemin (HPA) aktivasyonu ile belirlenir. Tipik olarak HPA aksının aktivitesi serum kortizol ya da kortikosteron düzeyi ile ölçülür. Anksiyete bozukluklarında anormal HPA aks aktivitesinin görülmesi ile bu bozukluklara kortikosteron aracılık ettiği düşünülmektedir.<sup>61</sup> Posttravmatik stres modeli olan kediye maruz kalan sıçanlarda, steroid sentez inhibitörleri ile stres önlenilmektedir.<sup>62</sup> Ayrıca kedi dışkısına maruz kalan Balb/c farelerde standart kafeslerde barınanlarda plazma kortikosteron düzeylerinde artış saptanırken, zengin çevre kafeslerinde barınan Balb/c farelerde bu artış görülmemektedir.<sup>63</sup>

Çevresel zenginliğin, glukokortikoid reseptör genlerinin mRNA'larında artışa neden olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Fakat stres ile karşılaşıldığında kortikosteroidlerin

aktivasyonunda azalma görülmüştür.<sup>61</sup> Çalışmalarda, çevresel zenginliğin, stres altındaki bağışıklık fonksiyonlarını ve normal duygusal davranışları iyileştirildiği belirtilmiştir.<sup>64</sup>

Zenginleştirilmiş çevrede, artmış yaşamsal tecrübe ile öğrenme ve bellek kapasitesinde artış görülmektedir. Buna paralel olarak zengin çevrede, hipokampusta, uzun süreli belleğin sinaptik modeli olan LTP’de artış olmaktadır.<sup>65</sup> Ayrıca, zengin çevrede, yüksek oranda glutamaterjik sisteme bağlı olarak gerçekleşen, beyinde alternatif ağların kurulması ve kurulan ağların etkili kullanılması ile sonuçlanan sinaptik plastisitede artış gösterilmiştir.<sup>6,66</sup> Beyinde, duygusal ve bilişsel davranışların (öğrenme ve belleğin) temelinde yer alan sinaptik plastisitede, glutamatın iyonotropik reseptörlerinden NMDA reseptörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>6,15,66</sup> Çalışmalarda zengin çevreye maruz kalma ile beyinde NMDA reseptörlerinde artış saptanmıştır.<sup>66</sup> Ayrıca, NMDA aracılı glutamat iletimi genetik olarak değiştirilmiş (CA1-spesifik NMDA knockout) farelerde, zengin çevreye maruz kalma ile bellekte düzelme olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Zengin çevrede beyinde nörokimyasal olarak; toplam protein miktarında, RNA/DNA oranında, kolinesteraz/asetilkolin oranında, NGF mRNA’sında, siklik AMP’de, kolin asetil transferaz, kortikal poliaminlerde, NMDA reseptörlerinde ve heksokinazda artış gösterilmektedir.<sup>42</sup>

## 2.4. Duygular

İnsan yaşamında çok önemli bir yere sahip olan duygular, bir his ve bu hisse özgü düşünceler, psikolojik ve biyolojik durumlar ile bir dizi hareket eğilimi olarak tanımlanmaktadır.<sup>67</sup> Duygular, insanların gereksinimlerini karşılamaları için çevreyi manipule etmelerinde ve uygun davranışları göstermelerinde yönlendirici yada değerlendirici olarak görev almaktadır.<sup>68</sup> İnsan yaşamını tehdit eden durumlarda verilen yanıtlar, karşı cinse olan etkileşim, düşman ile savaşma veya yiyeceğin tadına bakıldığında meydana gelen yanıtlar canlı türlerinin hayatta kalmalarını ve devamlılıklarını sağlamaktadır.<sup>69</sup>

Duygular, mutluluk, kızgınlık, şaşkınlık, güven, korku, üzüntü gibi olumlu yada olumsuz olabilirler.<sup>70</sup> Korku bilinen, görülen tanımlanabilen durum, kişi, nesne olay yada olgu tehdidi karşısında gösterilen, temeli iç çatışmaya dayalı olmayan bir tepkidir.

Korku, canlıyı muhtemel tehlikelere karşı koruyacak savunma davranışlarının ortaya çıkması için gerekli davranış sistemlerini etkinleştirmektedir. Canlının kendini korumasında çok önemli ve en eski duygulardan olan korku, laboratuvar koşullarında deneysel olarak çalışılabilen tek duygudur.<sup>69</sup>

Hipotalamus ve limbik sistem duyguların oluşumu ve ifadesi ile ilişkili yapılardır. Limbik lob ilk kez Paul Broca tarafından beynin dış yüzeyini örten kortikal dokudan farklı olarak iç yüzeyinde bir grup kortikal dokunun gösterilmesi sonucu Latince sınır yada halka anlamına gelen limbik lob adı verilmiştir. Daha sonra Papez tarafından tanımlanan halkadaki yapılar ile Broca'nın tanımladığı limbik lob yapılarının ile benzerlik göstermesi nedeniyle beynin duygular ile ilgili bu alanlarına limbik sistem denilmiştir.<sup>71</sup> Filogenetik olarak korteksin en eski yapılarından olan limbik korteks, korpus kallozumun etrafını saran singulat girus ve hipokampusu da kapsayan temporal lobun iç yüzeyinden oluşmaktadır. Limbik sistemi oluşturan yapılardan limbik lob; korpus kallozumu çevreleyen subkallozal girus, singulat girus, parahipokampal girus, dentat girus, hipokampus ve amigdaladan oluşmaktadır.<sup>72,73</sup>

Papez halkası; limbik sistem korteksi, hipotalamus ve talamus arasındaki bağlantılardan oluşmaktadır. Bu döngü içinde uyarıların ardarda birbirlerini izlemeleri ile bir düşüncenin duygulanım haline gelmesine ve duygunun gittikçe şiddetlenerek iz bırakmasına neden olur. Limbik devrede uyarılmayı izleyen uzun süreli ard boşalmalar, duygusal yanıtların, kendilerini başlatan uyarıdan daha uzun sürmesine neden olmaktadır.<sup>72</sup>

Neokorteks ile limbik sistem arasında bağlantıların sayısı azdır. Neokorteks ve limbik sistem arasındaki bu bağlantılar ile neokorteksin etkinliği duygusal davranışları, duygulanımlar da neokorteksin etkinliğini değiştirebilmektedir. Ancak limbik sistem tamamen neokorteksten bağımsız olamasa da duygular istemli olarak başlatılamaz ve sona erdirilemezler.<sup>72,73</sup>

#### **2.4.1. Anksiyete (Kaygı)**

Anksiyete içten gelen, nedeni bilinmeyen, açıkça tanımlanamayan ve temeli iç çatışmaya dayanan bir tehdide karşı gösterilen tepki olarak tanımlanmaktadır.<sup>74</sup> Korku varolan bir tehlikeye karşı oluşurken, anksiyete var olduğu düşünülen potansiyel bir tehlikeye karşı oluşur. Normal korkunun aşırı duyarlılığa neden olan abartılı ve devamlı

korku durumuna, ayrıca davranış değişikliğine dönüşmesinde genetik faktörler, erken gelişim dönemi stresleri ve herhangi bir yaşta oluşan travma rol oynayabilir. Psikolojik stres durumlarında veya aşırı korkudan sonra sinirsel devreler çok fazla aktive olabilirler. Güçlü korku oluşturan uyarının tekrarlanması, korku ile ilişkili sinirsel devrelerde duyarlılık artışına neden olarak korkulu durumlarla tekrar karşılaşıldığında artan yanıtılığa yol açabilir. Bu aşırı duyarlılık sonucu korku, patolojik kaygı durumuna dönüşebilir.<sup>70</sup>

Anksiyetenin oluşum mekanizması uzun yıllar çalışılmıştır. Beynin çeşitli bölgeleri arasında iletişimde görev alan nörotransmitter sistemleri ve nöropeptidler yoğun ilgi odağı olmuştur. Son zamanlardaki bilgilerle anksiyetenin nörobiyolojisinde noradrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik, histaminerjik sistemler, benzodiazepin-GABA kompleksi, kortikotropin salıverici hormon, opiat sistem, adenozin, kolesistokinin, eksitatör nörotransmitter olan glutamatın NMDA reseptör aracılı iletimi sorumlu tutulmaktadır.<sup>75,76</sup>

## **2.5. Bilişsel İşlevler**

İnsan beynine dışarıdan sürekli bilgi gelmekte ve bu bilgiler algı, düşünce, dil, duyu gibi aşamalarda işleme tabi tutularak değerlendirilmekte ve düzenlenmektedir. Beyine gelen bilgilerin önceden var olan bilgiler ile işlenerek değerlendirilmesi ve düzenlenmesi bilişsel işlevleri oluşturmaktadır.<sup>77</sup>

### **2.5.1. Öğrenme ve Bellek**

Bilişsel işlevler arasında öğrenme, bellek algılama ve yargılama gibi işlevler yer almaktadır. Öğrenme, insanın yaşamı boyunca normal davranışlarını sürdürebilmesi için gerekli bilginin kazanılması ve deneyime dayanarak davranışı değiştirme yeteneği olarak tanımlanmaktadır.<sup>72</sup>

Öğrenmenin assosiyatif ve assosiyatif olmayan öğrenme olarak iki tipi tanımlanabilir.

Assosiyatif olmayan öğrenme, tek bir uyarana karşı davranış cevabında değişiklik meydana gelmesidir.

Assosiyatif öğrenme, Bir uyarının diğeri ile olan ilişkisinin öğrenilmesidir.

Bilişsel işlevlerden olan bellek ise, bilinçli yada bilinçsiz düzeyde kazanılan bilginin anımsanmasıdır. En az iki tip bellek tanımlanmaktadır.

Deklaratif (Ekspilisit) bellek, insanların yer ve şeylerin bilinçli hatırlanmasını sağlar.

Deklaratif olmayan (İmpilisit) bellek, motor becerilerin ve alışkanlıkların bilinçsiz olarak hatırlanmasını sağlar.

Ekspilisit bellek kolay şekillenir ve kolay unutulur ancak implisit bellek sürekli tekrar edilerek oluşturulur ve bir kez oluşturulduktan sonra çok zor unutulur. Ekspilisit belleğin oluşumu serebral korteks, temporal lob bölgesinde hipokampusta gerçekleşir. İmpilisit bellek ise belirli bir iş için özgül duyuşsal ve motor sistemleri gerektirir. Ekspilisit ve impilisit bellek sistemlerinin farklı depolama şekilleri vardır:

Kısa süreli bellek; geçici, sınırlı kapasitesi olan ve sürekli tekrarlanması gereken, saniyeler veya dakikalar boyu depolanan bellektir.

Uzun süreli bellek; sürekli olan, kalıcı, yüksek kapasitedeki bellektir. Buraya kaydedilen bilgiler ömür boyu unutulmaz. Yeni edinilen bilgilerin uzun süreli belleğe aktarılması sürecine uzun süreli belleğin pekiştirilmesi (konsolidation) denir. Pekiştirme genelde kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi sürecidir, ancak mutlaka kısa süreli belleğin oluşmasını gerektirmez.<sup>72,78,79</sup>

### 2.5.2. Öğrenme ve Belleğin Moleküler Temeli

Sinaptik plastisite ile oluşan öğrenme ve bellek, merkezi sinir sisteminde nörokimyasal değişikliklere neden olarak protein sentezini ve genlerin etkinleşmesini gerektirmektedir.

İlk olarak 1949'da Hebb tarafından öne sürülen, iki ara nöronun aynı zamanda ateşlenmesinin kavşaklar arasında daha güçlü ve uzun süreli iletme sebep olduğu düşüncesi yapılan çalışmalarla hipokampusa gelen afferentlerin yüksek frekanslı uyarılması sonucu uzun süreli olarak kavşak iletiminin artırması ile gösterilmiştir. Bu zamansal ve uzaysal sumasyonların uzun süreli potansiasyon (LTP) olarak adlandırılan plastisite şekline sebep olduğu ve LTP'nin de öğrenme ve belleğin temelini oluşturduğu ileri sürülmüştür.<sup>80</sup>

Belleğin fizyolojik karşılığı olarak kabul edilen uzun süreli potansiasyon (LTP), kısa yüksek frekanslı bir uyarı takiben postsinaptik sinir hücresinin kalıcı olarak

depolarize olması anlamına gelmektedir. LTP'nin oluşumunda NMDA reseptör aracılı glutamat iletimi sorumlu tutulmaktadır.<sup>20,21,22</sup> NMDA reseptörlerinin uzun süreli uyarılması sonucu, postsinaptik hücrelerde AMPA reseptörlerinde gerçekleşen posttranslasyonel modifikasyon ile kalsiyuma bağımlı enzimlerin aktifleşmesi neticesinde, sinapta, bazı uzun süreli değişikliklere neden olan sinyal yolları tetiklenmektedir. LTP oluşmu sırasında postsinaptik hücreye, NMDA reseptörleri aracılığı ile  $Ca^{+2}$  akışı gerçekleşir. Hücreye  $Ca^{+2}$  akışı ile  $Ca^{+2}$  'a bağımlı serin-treonin protein kinazlar;  $Ca^{+2}$ /kalmodülin bağımlı protein kinaz, protein kinaz C, protein kinaz A ve tirozin protein kinaz aktive olmakta ve sinaptik geçiş sürekli bir şekilde artmaktadır. Protein kinazların aktivasyonu, transkripsiyon faktörlerinin sentezlenmesi ile protein sentezi ve yeni sinaptik bağlantıların oluşmasına neden olur.<sup>20</sup> Sinir hücrelerinin yavaş ve zayıf uyarılmaları ise iletinin postsinaptik alana azalarak geçmesine neden olmaktadır. LTP'nin tersi olan bu değişim uzun süreli depresyon (LTD) olarak isimlendirilmektedir. Öğrenme ve bellekte sinapta gerçekleşen bu değişikliklerin önemli olduğu düşünülmektedir.<sup>20,21,22</sup>

### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Etik**

Çalışmanın, etik kurul onayı, Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 06.06.2007 tarihli 2. oturumun 7 no'lu kararıyla alınmıştır.

#### **3.2. Deneklerin Bakımı ve Üretilmesi**

Deneylerde, 2001 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi'nden temin edilen ve bu tarihten itibaren Fizyoloji Anabilim dalında barındırılıp, üretilen erkek Balb/c fareler kullanılmıştır. Davranış testlerine 8-10 haftalık, yaklaşık 31±0,2 gr ağırlığında fareler alınmıştır.

Deneklerin barındırıldıkları odanın ısısı klima yardımı ile ( $22 \pm 1$  °C) olacak şekilde sabit tutulmaktadır. Oda camları ışık geçirmeyecek şekilde boyanmış olup aydınlık-karanlık döngüsü otomatik olarak denetleyici bir cihaz ile 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde (05:<sup>00</sup>-17:<sup>00</sup> aydınlık, 17:<sup>00</sup> -05:<sup>00</sup> karanlık) ayarlanmıştır.

Deneklerin yemleri, TAVAŞ tarafından özel olarak deney hayvanları için üretilmekte olup, bu yemler deneklere herhangi bir kısıtlama olmadan verilmiştir. Su ihtiyaçları içinde herhangi bir kısıtlama olmadan çeşme suyu kullanılmıştır.

Üreme kafesleri, 30x20x13 cm boyutlarında taban ve kenar kısımlar şeffaf polietilen malzemeden, üst kısmı ise paslanmaz krom tellerden yapılmıştır. Yemler ve suluk tellerin üzerine yerleştirilmiştir. Kafeslerde Balb/c fareler, 3 dişi 1 erkek olacak şekilde üremeye alınmışlardır. Yavrular doğumdan itibaren 21 gün süre ile annelerinin yanında barındırılmışlardır.

#### **3.3. Erken Gelişim Döneminde NMDA Reseptör Blokajı Yapılan Pencerele**

İnsanda gebeliğin 3. trimestrinde başlayıp doğum sonrası ilk 2 yıl devam eden kritik beyin gelişimi dönemi, kemirgenlerde, doğum sonrası yaşamın ilk 3- 4 haftasında gerçekleşmektedir.<sup>23</sup> Kemirgenlerde, bu kritik dönemin doğum sonrası ilk 10 günü insanda yeni doğan, ikinci 10 gün erken çocukluk, üçüncü 10 gün ise çocukluk dönemine karşılık gelmektedir.<sup>25</sup> Çalışmamızda bu üç dönemin 5'er günlük kısımlarında enjeksiyon uygulanmıştır.

Doğum 0. gün olarak kabul edilerek üç ayrı zaman diliminde enjeksiyon uygulanmıştır. Doğumdan sonra, 5-10. günler arasındaki zaman **1.gelişim penceresi**, 15-20. günler arasındaki zaman **2. gelişim penceresi** ve 25-30. günler arasındaki zaman **3. gelişim penceresi** olmak üzere, üç ayrı zaman diliminde Balb/c fare yavrularına enjeksiyon uygulanmıştır (Şekil 6).

Doğum sonrası 0. gün Balb/c fareler



**1. gelişim penceresi (5-10. günler arası)**  
doğum sonrası 5. gün Balb/c fareler



**2. gelişim penceresi (15-20. günler arası)**  
doğum sonrası 15. gün Balb/c fareler



**3. gelişim penceresi (25-30. günler arası)**  
doğum sonrası 25. gün Balb/c fareler



**Şekil 6: Erken gelişim dönemi pencerelerinde Balb/c fareler.**

#### Kronik NMDA reseptör blokajı uygulanması:

Çalışmamızda, NMDA reseptör blokajı yapmak için, (+)-MK-801 hidrojen maleat (Dizocilpine hydrogen maleate, (5R, 10S)-(+)-5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo [a,d] cyclohepten-5, 10-imine hydrogen maleate) (SİGMA-ALDRİCH M107, USA.), kontrol gruplarında ise serum fizyolojik kullanılmıştır. MK-801, 0,25 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikte sulandırılarak stok solüsyon hazırlanmıştır. Stok solüsyon 1ml'lik ependorflara ayrılarak -30<sup>0</sup>C'de saklanmıştır. Enjeksiyondan önce stok solüsyon serum fizyolojik ile sulandırılarak enjeksiyon günlerinde +4<sup>0</sup>C'de saklanmıştır.<sup>81</sup>

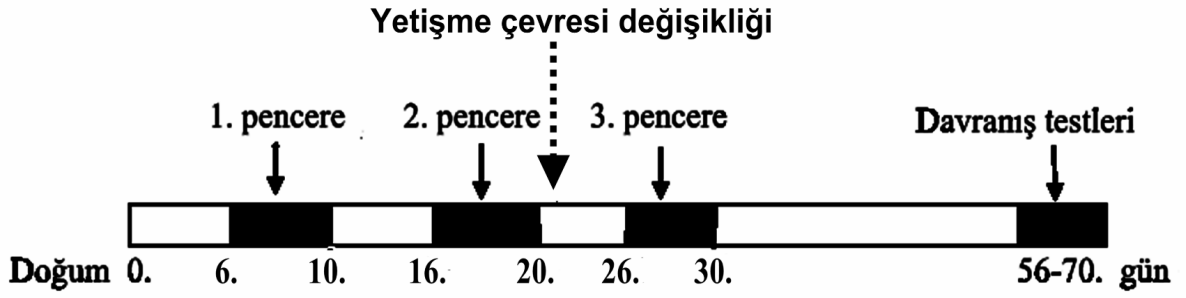
NMDA reseptör blokajı yapılan gruplarda, MK-801, günde iki kez (9:<sup>00</sup>- 16:<sup>00</sup>) periton içine, 0,25 mg/kg dozda (0,1ml/10gr vücut ağırlığı hacminde) 5 gün süre ile uygulanmıştır. Kontrol gruplarında ise, MK-801 ile aynı hacimde günde iki kez periton içine serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yapılmıştır.

Birinci gelişim penceresinde, doğumdan sonra ilk 5 gününü dolduran yavrular, İkinci gelişim penceresinde ise 15 günlerini dolduran yavrular 5 gün süre ile annelerinin yanından nazik bir şekilde alınıp enjeksiyon uygulandıktan sonra tekrar annelerinin yanına bırakılmışlardır. Üçüncü gelişim penceresinde ise, doğumdan sonra 25 gününü dolduran yavrulara 5 gün süre ile enjeksiyon uygulanmıştır.

Enjeksiyon günlerinde deneklerin kilo takipleri yapılmış ayrıca davranış testlerine kadar da haftalık kilo takipleri yapılarak somatik büyümeleri değerlendirilmiştir.

#### **3.4. Yetiştirme Çevresi Koşullarının Değiştirilmesi**

Balb/c fare yavruları, doğumdan sonra 21. günden itibaren üreme kafeslerinden annelerinin yanından ayrılarak fiziksel nesnel olarak, standart ve zengin nesnel çevre kafeslerine alınmış ve davranış testlerine kadar bu kafeslerde barındırılmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. Enjeksiyon uygulanan pencereler ve davranış testi zamanları.

#### 3.4.1. Standart Çevre Kafesleri

Standart çevre kafesleri, (45x25x25 cm boyutlarında) tabanı sert plastik malzemeden, yanları ve üstü ise demir çubuklarla kaplıdır, içinde ince bir tabaka halinde kaba talaş ve deneklerin yemleri için yem tabağı (10 cm çapında) bulunmaktadır. Su ihtiyaçları için kullanılan suluklar ise kafese dışardan bağlanmıştır (Şekil 8). Doğumdan sonra 21. günden itibaren üreme kafeslerinden ayrılan Balb/c farelerin bir bölümü standart çevre kafeslerine alınmıştır. Her kafeste 5-6 adet fare barındırılmıştır.



Şekil 8. Standart çevre kafesleri.

### 3.4.2. Zengin Fizik (Nesnel) Çevre Kafesleri

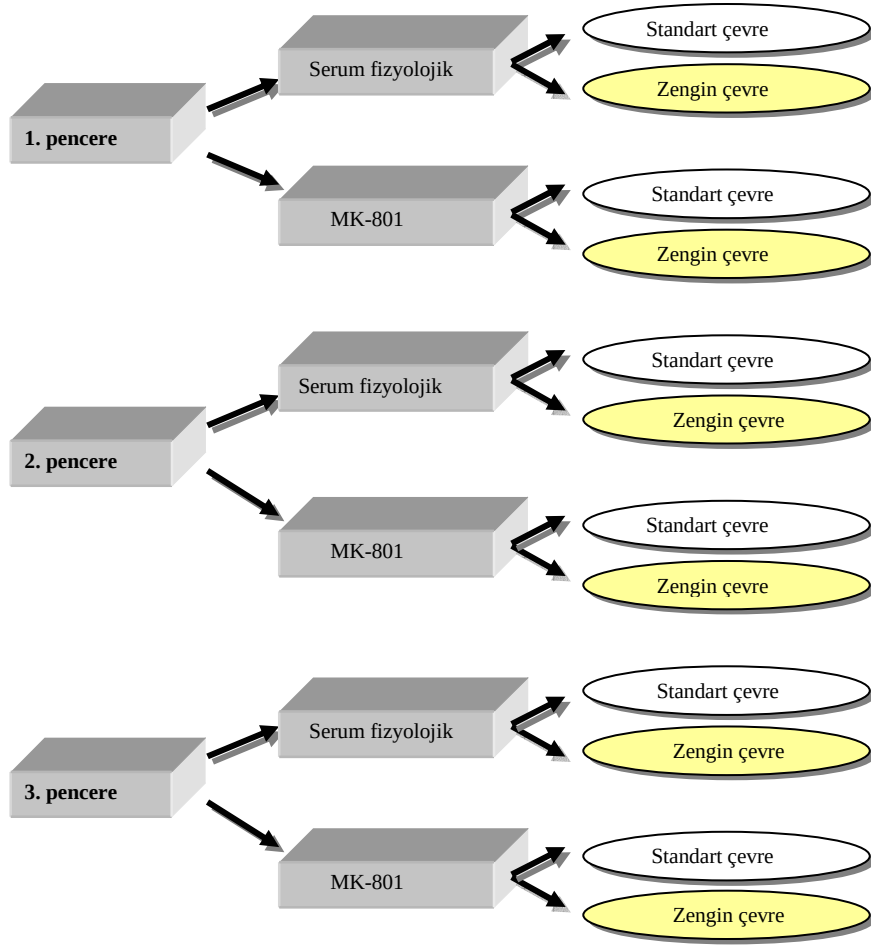
Standart çevre kafesleri ile aynı malzemeden yapılmış olan bu kafeslere (45x25x25 cm boyutlarında) kalın kaba talaş tabakası yerleştirilmiştir. Bu kafeslere, nesnel olarak zengin bir çevre oluşturmak amacıyla dönen çark, tünel, merdiven ve fare evlerinden oluşan oyuncaklar eklenmiştir (Şekil 9). Doğumdan sonra 21. günden itibaren üreme kafeslerinden ayrılan Balb/c farelerin bir bölümü her kafeste yaklaşık 5-6 adet fare olacak şekilde zengin çevre kafeslerine alınmıştır.



Şekil 9. Zengin nesnel çevre kafesleri.

#### Deney Grupları:

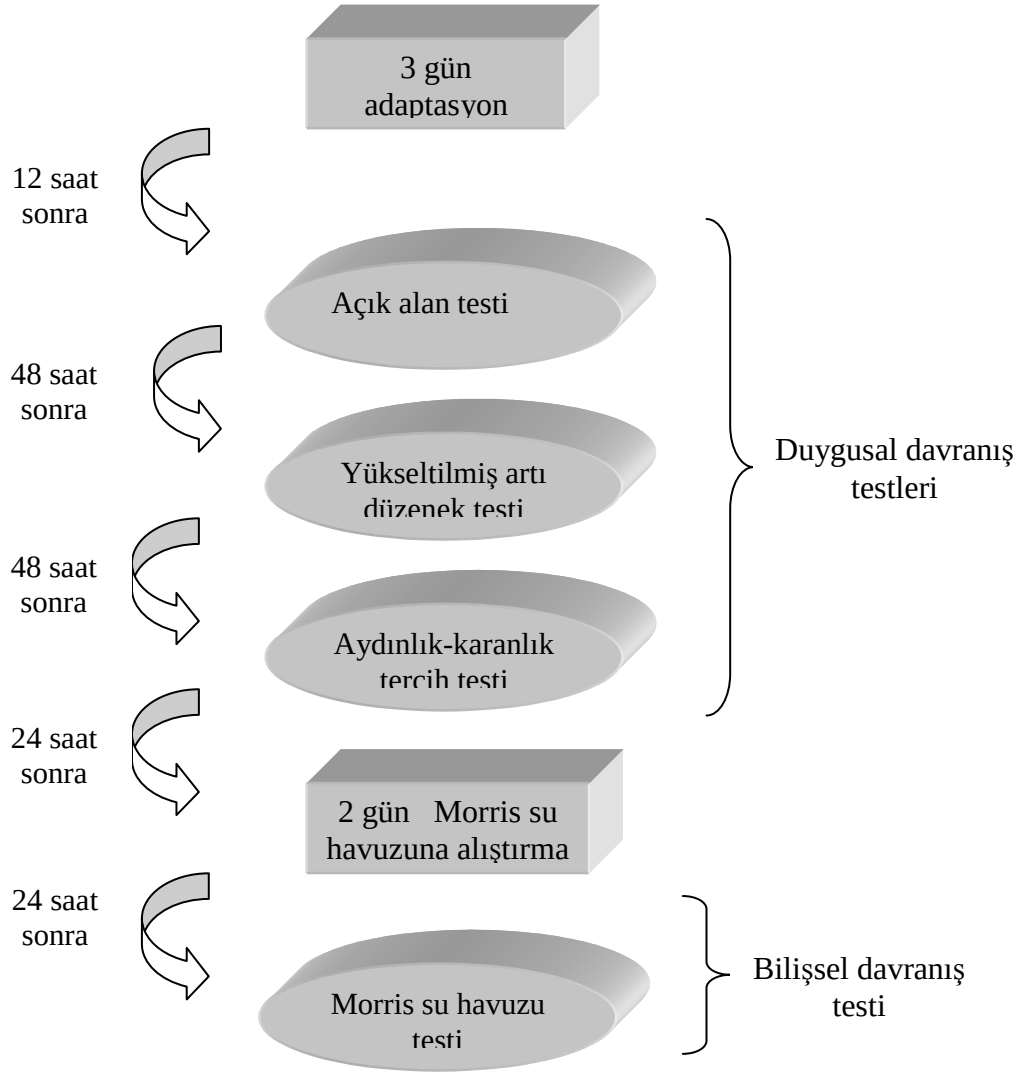
Gelişimin her üç penceresinde serum fizyolojik ve MK-801 enjeksiyonları uygulanan Balb/c fareler doğumdan sonra 21. günden itibaren yetiştirme çevreleri değiştirilerek nesnel olarak standart ve zengin çevre kafeslerine alınmışlardır. Deney gruplarının oluşturulması Şekil 10'da sunulmuştur.



**Şekil 10. Deney gruplarının oluşturulması.**

### 3.5. Davranış Bataryası

Doğumdan sonra üç farklı pencerede NMDA reseptör blokajı yapılan ve fiziksel olarak farklı yetiştirme çevre koşullarına alınan denekler yetişkin dönemde (8-10 haftalık) duygusal ve bilişsel işlevlerin değerlendirildiği davranış testlerine alınmışlardır. Davranış testlerinde ilk olarak duygusal yanıtların değerlendirildiği, açık alan testi, yükseltilmiş artı düzene test ve aydınlık-karanlık tercih testi yapılmıştır. Duygusal davranış testlerinden sonra denekler bilişsel işlevlerin değerlendirildiği Morris su havuzu testine alınmıştır (Şekil 11).



Şekil 11. Davranış bataryası.

Davranış testlerinden önce denekler üç gün boyunca elle tutulmaya ve laboratuvara taşınmaya alıştırılmışlardır.

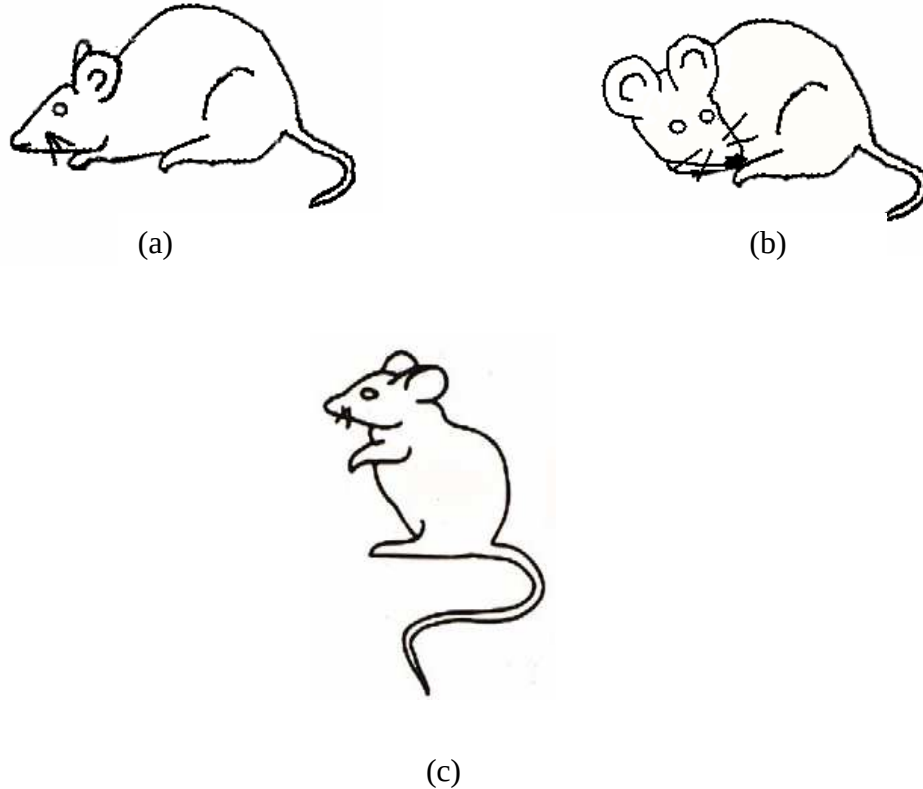
### 3.5.1. Farenin Davranış Yapısı

Farenin doğal davranış yapısı olan ayağa kalkma, temizlenme ve donma davranışları duygusal davranış bataryasında değerlendirilmiştir (Şekil 12).

Ayağa kalkma davranışı; deneklerin alt ekstremitepleri üzerine kalkmaları olarak tanımlanmaktadır. Test süresince bu davranışın sıklığı kayıtlanmıştır.<sup>82</sup>

Temizlenme davranışı; deneklerin en az 10 sn süresince genital bölgede dahil olmak üzere vücutlarını yalayarak yaptıkları davranış olarak tanımlanmaktadır. Duygusal davranış testlerinde bu davranışın süresi (sn) kayıtlanmıştır.

Donma davranışı; kemirgenlerin doğal saldırgandan sakınmak için sergiledikleri savunma davranışdır. Deneklerin 10 sn süresince solunum dışında hiçbir hareket yapmamaları olarak tanımlanmaktadır. Duygusal davranış testlerinde bu davranışın süresi (sn) kayıtlanmıştır.<sup>83,84</sup>

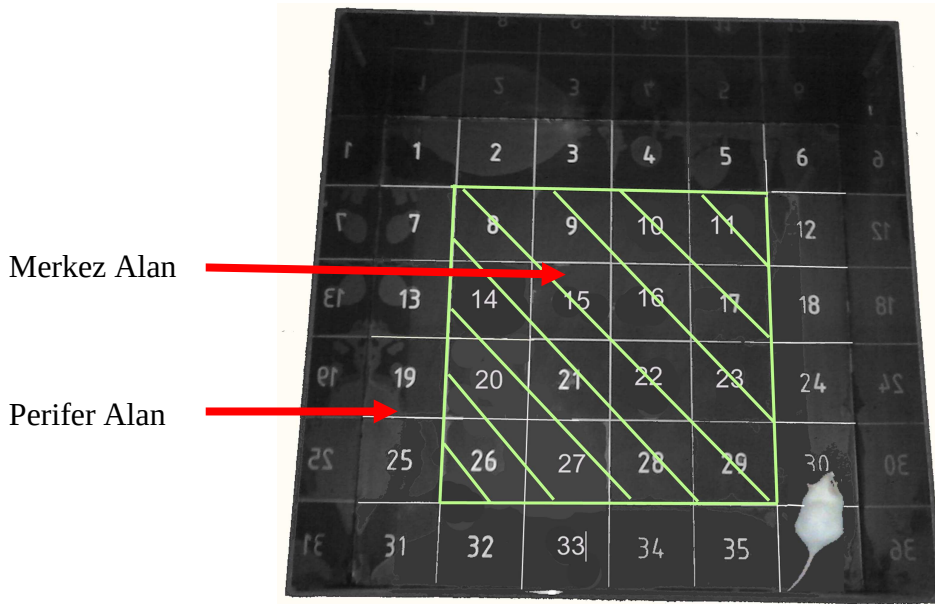


Şekil 12. Farenin davranış yapısı (a) donma davranışı, (b) temizlenme davranışı, (c) ayağa kalkma davranışı.

### 3.6. Duygusal Davranış Bataryası

#### 3.6.1. Açık Alan Düzeneği

Açık alan düzeneği 60x60x24 ölçülerinde, siyah pleksiglastan yapılmış üstü açık, tabanı 36 adet kareye bölünmüş kenarları 1 cm kalınlığında duvar ile çevrilmiştir. Düzeneğin duvara komşu kareleri perifer, diğer kareler ise merkez alan olarak tanımlanmaktadır (Şekil 13). Açık alan düzeneğinde perifer alanlar denekler için korumalı ve güvenli alanlardır. Merkez alan ise korunmasız anksiyetenin tetiklendiği alandır. Fare doğal davranış yapısı olarak, güvenli perifer alanı tercih ederler ve anksiyetenin tetiklendiği merkez alandan sakınırlar. Merkez alanda geçirilen süre, merkeze giriş-çıkış, merkezden geçme sıklığı ve merkeze girme latensi anksiyete ölçütlerindendir.



Şekil 13. Açık alan düzeneği.

##### 3.6.1.1 Açık Alan Testi

Açık alan testi ile farelerin açık alan korkuları, yeni uzaysal uyaran ile tetiklenen anksiyeteleri ve lokomotor aktiviteleri değerlendirilmiştir.<sup>85</sup>

Davranış testi için laboratuvara getirilen fareler 3 dakika ortama alışmaları beklenmiş ve daha sonra teste alınmışlardır. Açık alan düzeneğinin perifer karelerinden herhangi birine konulan farelerin davranışları 10 dakika süre ile video-kamera ile kayıtlanmıştır. Düzenekte ışık şiddeti 150 lx olarak ayarlanmıştır.

### **3.6.1.2. Açık Alan Testinde Kullanılan Ölçütler (Tablo 1)**

#### **a) Açık Alan Testinde Zaman Ölçütleri**

Merkeze ilk girme latensi: Deneğin düzeneğe bırakıldıktan sonra düzeneğin periferden merkezine ilk geçtiği zamana kadar geçen süre (sn) kayıt edilmiştir.

Düzeneğin merkezinde geçirilen süre: Açık alan testi süresince deneğin düzeneğin merkez alanında geçirdiği süre (sn) olarak kayıt edilmiştir.

Düzeneğin periferinde geçirilen süre: Açık alan testi süresince deneğin düzeneğin perifer alanında geçirdiği süre (sn) olarak kayıtlanmıştır.

#### **b) Lokomotor Aktivite Ölçütleri**

Geçilen kare sayısı: Test süresince deneğin düzeneğin perifer alan ve merkez alanında geçtiği kare sayısı kayıt edilmiştir.

Merkezden geçme sıklığı: Deneğin tüm test süresince düzeneğin merkezinden geçme sıklığı kayıt edilmiştir.

#### **c) Açık Alan Testinde Davranış Ölçütleri**

Ayağa kalkma davranışı: Deneğin üst ekstremiteleri ile vertikal pozisyonda arka ekstremiteleri üzerinde yükselmesi olarak tanımlanan bu davranış düzeneğin duvarına dayanarak(duvara dayalı ayağa kalkma sıklığı) ve üst ekstremiteler (serbest ayağa kalkma sıklığı) olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

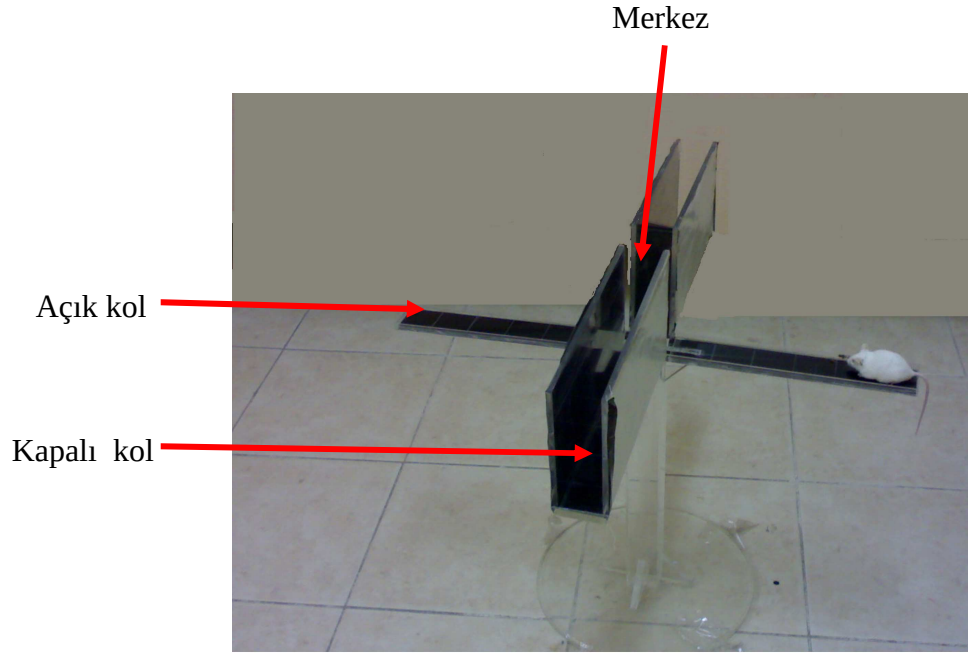
Dışkılama sıklığı: Test süresince deneğin yaptığı dışkı sayısı kayıt edilmiştir.

**Tablo 1. Açık alan testinde kullanılan ölçütler.**

|                              |                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaman ölçütleri              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Merkeze ilk girme latensi</li><li>• Düzeneğin merkezinde geçirilen süre (sn)</li><li>• Düzeneğin periferinde geçirilen süre (sn)</li></ul> |
| Lokomotor aktivite ölçütleri | <ul style="list-style-type: none"><li>• Geçilen kare sayısı</li><li>• Merkezden geçme sıklığı</li></ul>                                                                            |
| Davranış ölçütleri           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ayağa kalkma davranışı<br/>Serbest<br/>Duvara dayalı</li><li>• Dışkılama sıklığı</li></ul>                                                 |

### **3.6.2. Yükseltilmiş Artı Düzenek**

Yerden 40 cm yükseklikte, her biri 30 cm uzunluğunda olan iki açık kolu ve iki kapalı kolu ve olan düzenek, şeffaf pleksiglastan artı biçiminde yapılmıştır. Kapalı kolların etrafı 15 cm yüksekliğinde duvar ile çevrelenmiştir. Düzeneğin açık kollarında ışık 165 lx olacak şekilde ayarlanmıştır. Düzenek açık kol, kapalı kol ve merkez olmak üzere üç ana bileşen içermektedir (Şekil 14). Açık kollar anksiyetenin tetiklendiği, güvenli olmayan ortamdır. Fareler doğal davranış yapısı olarak açık koldan sakınıp kapalı kolu tercih etmektedirler. Açık kol aktivitesi anksiyete durumunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Deneklerin duygusal durumu açık kol aktivitesi ve yeni ortama alışma ile değerlendirilmektedir.



**Şekil 14. Yükseltilmiş artı düzenek.**

#### **3.6.2.1. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi**

Yükseltilmiş artı düzenek testi ile farelerde kalıtsal olan yükseklik korkusu ve yeni uzaysal uyarı ile tetiklenen anksiyete değerlendirilmektedir.<sup>86</sup> Bu testte fareler yüzleri açık kola bakacak şekilde düzeneğin merkezine yerleştirilmiş ve 5 dakika süresince davranışları video-kamera ile kayıtlanmıştır.

#### **3.6.2.2. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Kullanılan Ölçütler (Tablo 2)**

##### **a) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Zaman Ölçütleri**

Açık kola girme latensi: Düzeneğin merkezine koyulan deneklerin açık kola girişine kadar geçen süre (sn) kayıtlanmıştır.

Açık kolda geçirilen zaman: Deneklerin düzeneğin açık kolunda geçirdikleri süre (sn) kayıtlanmıştır. Toplam test süresinin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

Kapalı kolda geçirilen zaman: Deneklerin düzeneğin kapalı kolunda geçirdikleri süre (sn) kayıtlanmıştır. Toplam test süresinin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

Merkezde geçirilen zaman: Deneklerin düzeneğin merkez alanında geçirdikleri süre (sn) kayıtlanmıştır. Toplam test süresinin yüzdesi olarak hesaplanmıştır.

### **b) Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Davranış Ölçütleri**

Açık kola giriş sıklığı: Düzeneğin açık koluna deneğin dört ekstremitesi ile giriş sıklığı kayıtlanmıştır.

Kapalı kola giriş sıklığı: Düzeneğin kapalı koluna deneğin dört ekstremitesi ile giriş sıklığı kayıtlanmıştır.

Toplam giriş-çıkış sıklığı: Düzeneğin açık ve kapalı kollarına giriş-çıkış sıklıklarının toplamı olarak değerlendirilmiştir.

Açık kola baş uzatma sıklığı: Deneklerin düzeneğin kapalı kolundan açık koluna baş uzatma sıklıkları kaydedilmiştir.

Kapalı kola baş uzatma sıklığı: Deneklerin düzeneğin açık kolundan ve merkezinden kapalı koluna baş uzatma sıklıkları kaydedilmiştir.

Açık koldan aşağıya baş uzatma sıklığı: Düzeneğin açık kolundan aşağıya baş uzatma sıklığı kayıtlanmıştır.

Açık kola vücut uzatma sıklığı: Düzeneğin kapalı kolundan açık koluna deneklerin vücutlarını uzatma sıklıkları kayıtlanmıştır.

Kapalı kola vücut uzatma sıklığı: Düzeneğin açık kolundan ve merkezinden kapalı koluna deneklerin vücutlarını uzatma sıklıkları kayıtlanmıştır.

Açık ve kapalı kollarda farelerin sergiledikleri davranışlar : Düzeneğin açık ve kapalı kollarında sergilenen ayağa kalkma davranış sıklığı, temizlenme ve donma davranış süreleri test süresince kayıtlanmıştır.

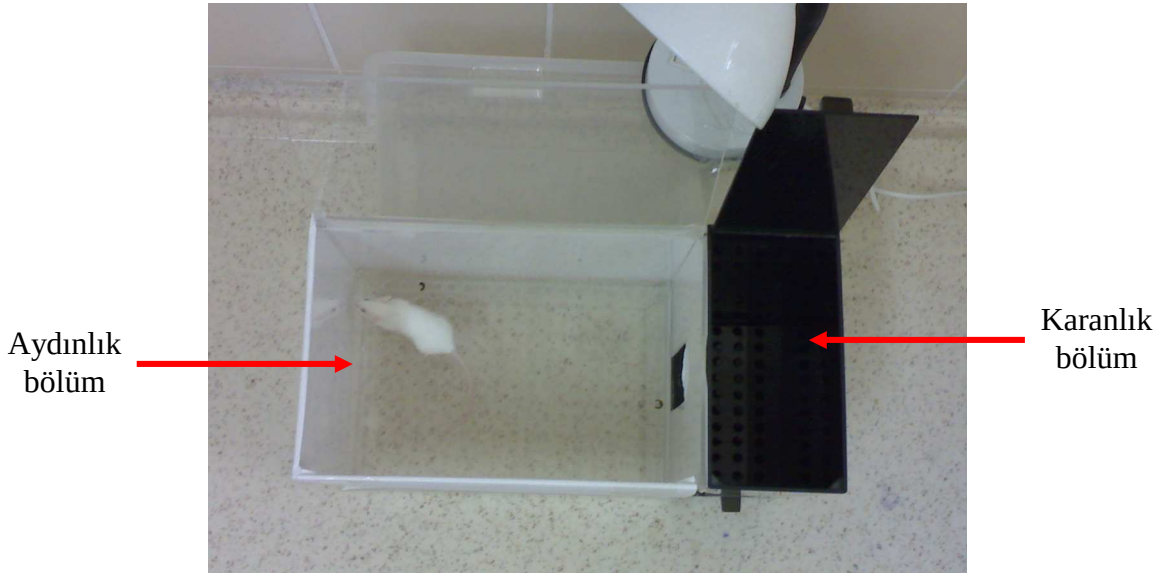
Dışkılama sıklığı: Deneklerin test süresince yaptıkları dışkı sayıları kayıtlanmıştır.

**Tablo 2. Yükseltilmiş artı düzenekte kullanılan ölçütler.**

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaman ölçütleri    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Açık kola girme latensi</li><li>• Açık kolda geçirilen zaman</li><li>• Kapalı kolda geçirilen zaman</li><li>• Merkezde geçirilen zaman</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Davranış ölçütleri | <ul style="list-style-type: none"><li>• Açık kola giriş sıklığı</li><li>• Kapalı kola giriş sıklığı</li><li>• Toplam giriş-çıkış sıklığı</li><li>• Açık kola baş uzatma sıklığı</li><li>• Kapalı kola baş uzatma sıklığı</li><li>• Açık koldan aşağıya baş uzatma sıklığı</li><li>• Açık kola vücut uzatma sıklığı</li><li>• Kapalı kola vücut uzatma sıklığı</li><li>• Dışkılama sıklığı</li><li>• Farenin davranış yapısı (Ayağa kalkma sıklığı, temizlenme süresi, donma süresi)</li></ul> |

### **3.6.3. Aydınlık –Karanlık Tercih Düzeneği**

Aydınlık-karanlık tercih düzeneği bir kapı ile bağlantılı şeffaf (30x20x20 cm) ve siyah (10x20x20 cm) pleksiglastan yapılmış bitişik iki kutudan oluşmaktadır (Şekil 15). Test sırasında aydınlık kutunun şeffaf, dış duvarları beyaz kağıt ile kaplanarak deneğin dış uyaranları alması engellenmiştir. Aydınlık kısım test süresince 30 cm yükseklikte 70 W ışık (780 lx) ile aydınlatılmıştır.



Şekil 15. Aydınlik-karanlik tercih düzeneği.

#### 3.6.3.1. Aydınlik –Karanlik Tercih Testi

Aydınlik-karanlik tercih testi ile farelerin parlak ışık korkuları, kalıtsal olarak var olan karanlık tercihleri ve aydınlıktan sakınmaya neden olan korku durumları değeriendirilmiştir.<sup>87</sup> Fareler düzeneğin aydınlık kısmına yüzleri kapıya zıt yönde konularak 5 dakika süresince davranışları video-kamera ile kayıtlanmıştır.

#### 3.6.3.2. Aydınlik –Karanlik Tercih Testinde Kullanılan Ölçütler (Tablo 3)

##### a) Aydınlik –Karanlik Tercih Testinde Zaman Ölçütleri

Aydınlıktan karanlığa geçiş latensi (Aydınlık latensi): Deneğin düzeneğe yerleştirildikten sonra ilk kez karanlığa geçme süresi (sn) kayıt edilmiştir.

Karanlıktan aydınlığa geçiş latensi (Karanlık latensi): Deneğin karanlık bölümden ilk kez aydınlık bölüme geçme süresi (sn) kayıt edilmiştir.

Aydınlıkta geçirilen süre (Aydınlık süresi): Tüm test süresince deneğin aydınlık bölümde geçirdiği zaman (sn) olarak kayıt edilmiştir.

Karanlıkta geçirilen süre (Karanlık süresi): Tüm test süresince deneğin karanlık bölümde geçirdiği zaman (sn) olarak kayıt edilmiştir.

### **b) Aydınlik –Karanlık Tercih Testinde Davranış Ölçütleri**

Aydınlıktan karanlığa baş uzatma davranışı: Deneğin düzeneğin aydınlık kısmından karanlık kısmına baş uzatma sıklığı kaydedilmiştir.

Karanlıktan aydınlığa baş uzatma davranışı: Deneğin düzeneğin karanlık kısmından aydınlık kısmına baş uzatma sıklığı kaydedilmiştir.

Aydınlığa giriş sıklığı: Tüm test süresince deneğin aydınlık bölüme giriş sıklığı kaydedilmiştir.

Karanlığa giriş sıklığı: Tüm test süresince deneğin karanlık bölüme giriş sıklığı kaydedilmiştir.

Toplam giriş-çıkış sıklığı: Deneğin tüm test süresince düzeneğin aydınlık bölümden karanlığa, karanlık bölümden aydınlığa geçiş sıklığı kaydedilmiştir.

Farenin davranış yapısı: Deneklerin düzeneğin aydınlık bölümünde sergiledikleri ayağa kalkma davranış sıklığı, temizlenme ve donma davranış süreleri test süresince kayıtlanmıştır.

**Tablo 3. Aydınlik –Karanlık Tercih Testinde Kullanılan Ölçütler.**

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaman ölçütleri    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aydınlikten karanlığa geçiş latensi (Aydınlık latensi)</li><li>• Karanlıktan aydınlığa geçiş latensi (Karanlık latensi)</li><li>• Aydınlikta geçirilen süre (Aydınlık süresi)</li><li>• Karanlıkta geçirilen süre (Karanlık süresi)</li></ul>                                                                |
| Davranış ölçütleri | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aydınlikten karanlığa baş uzatma davranışı</li><li>• Karanlıktan aydınlığa baş uzatma davranışı</li><li>• Aydınlığa giriş sıklığı</li><li>• Karanlığa giriş sıklığı</li><li>• Toplam giriş-çıkış sıklığı</li><li>• Farenin davranış yapısı (Ayağa kalkma sıklığı, temizlenme süresi, donma süresi)</li></ul> |

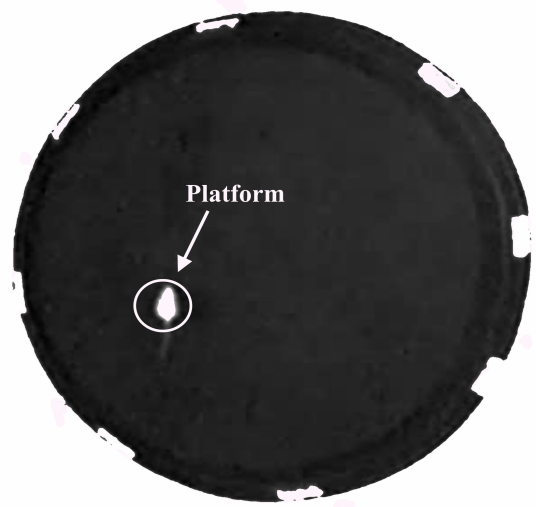
### 3.7. Bilişsel Davranış Testi

#### 3.7.1. Morris Su Havuzu

Morris su havuzu, 95 cm çapında, 45 cm derinliğinde, galvaniz kaplama saçtan yapılmış, iç kısmı siyah, silindirden oluşmaktadır. Havuzun içinde hareket ettirilebilen 27 cm yüksekliğinde, 10 cm çapında bir kaçış platformu bulunmaktadır. Görme keskinliği testi sırasında platform 20 cm uzunluğunda bir çubukla işaretlenmektedir. Deneyler sırasında havuzun içi platform seviyesini 1cm aşacak kadar çeşme suyu ile doldurulmuştur. Suyun sıcaklığı  $21 \pm 1$  °C olacak şekilde ayarlanmıştır. Havuzda yüzen farelere uzaysal ip ucu olması için, farelerin görüş alanı içinde laboratuvar duvarlarına, açık renk duvara zıt şekilde, siyah renkli geometrik şekiller asılmıştır. Havuzdaki ışık 150 lx olacak şekilde ayarlanmıştır (Şekil 16).



(a)



(b)

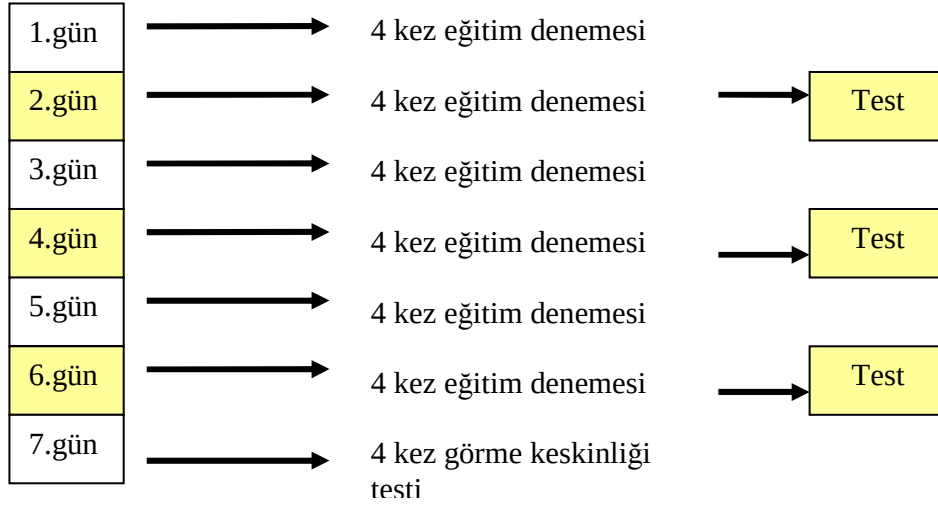
Şekil 16. Morris su havuzu (a), kaçış platformu (b).

### **3.7.2. Morris Su Havuzu Alıştırma Denemeleri**

Denekler Morris su havuzu testine alınmadan 2 gün önce havuza alışmaları için havuzun içindeki platforma yerleştirilip 15 sn bekledikten sonra yavaşça suya itilerek 30 sn süreyle yüzmeleri sağlandı. Her deneğe günde üç kez olmak üzere iki gün alıştırma yapıldı.

### **3.6.4. Morris Su Havuzu Eğitim Denemeleri ve Testi**

Morris su havuzu eğitim denemeleri ve testi ile farelerin uzaysal öğrenmeleri ve bellekleri değerlendirilmiştir. Morris su havuzunda denekler 6 gün üst üste günde 4 kez eğitim denemelerine tabi tutulmuşlardır. Her denemede, hayali olarak bölünmüş dört kadranın herhangi birinden havuza bırakılan denekler kaçış platformunu bulmaları için 60 sn süresince yüzdürülmüştür. Denekler platforma geldiklerinde burada 15 sn bekletildikten sonra havuzdan alınmışlardır. Eğitim denemeleri sırasında denekler, platformu 60 sn süresince bulamamışlarsa el yardımı ile yönlendirilerek platformun yerini uzaysal olarak öğrenmeleri sağlanmış ve 15 sn platformda bekletilerek havuzdan alınmışlardır. Platformun yeri denemelerin hepsinde aynı kadranda sabit şeklide tutulmuştur. Eğitim denemeleri arasında denekler, uygun ortam sıcaklığı sağlanarak kafeslerinde 30 sn bekletilmişlerdir. 2, 4 ve 6. günlerde denekler eğitim denemelerinden 30 dk. sonra teste tabi tutulmuşlardır. Test sırasında platform havuzdan uzaklaştırılmış ve denekler platformun uzaklaştırılmadan önce bulunduğu kadranın karşısındaki kadrandan havuza bırakılmışlardır. Denekler test için 60 sn süresince havuzda yüzdürülmüşler ve platform uzaklaştırılmadan önce bulunduğu kadranda (hedef kadrana) geçirdikleri süre video-kamera ile kayıtlanarak ETHOVISION XT (NOLDUS, sürüm 4.1) ile değerlendirilmiştir.<sup>88</sup> Eğitim denemeleri ve testten sonra yedinci günde deneklere, görme keskinliği testi yapılmıştır. Denekler eğitim denemelerinde olduğu gibi 4 kez havuzda 60 sn süresince yüzdürülmüşler ve çubukla işaretlenmiş platformu bulmaları sağlanmıştır.<sup>89,90</sup> (Şekil 17).



Şekil 17. Morris su havuzu testi uygulama zamanları.

### 3.7.4. Morris Su Havuzu Testinde Kullanılan Ölçütler (Tablo 4)

#### a) Morris Su Havuzu Eğitim Denemelerinde Kullanılan Ölçütler

Platformu bulma süresi: Eğitim denemelerinde 60 sn içinde kaçış platformunu bulma süresi (sn).

Yüzme mesafesi: Platform bulunana kadar katedilen mesafe (cm).

Yüzme hızı: Platform bulunana kadar yüzme hızı (cm/sn).

#### b) Morris Su Havuzu Testlerde Kullanılan Ölçütler

Platformun bulunduğu kadranda (hedef kadranda) geçirilen süre: Platform kaldırıldıktan sonra 60 sn süresince platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre (sn).

Yüzme mesafesi: Platform kaldırıldıktan sonra 60 sn süresince kat edilen mesafe (cm).

Yüzme hızı: Platform kaldırıldıktan sonra 60 sn süresince yüzme hızı (cm/sn).

**Tablo 4. Morris Su Havuzu Testinde Kullanılan Ölçütler.**

|                   |                                                                                                                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eğitim Denemeleri | <ul style="list-style-type: none"><li>• Platformu bulma süresi</li><li>• Yüzme mesafesi</li><li>• Yüzme hızı</li></ul>                                         |
| Testler           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Platformun bulunduğu kadranda (hedef kadranda ) geçirilen süre</li><li>• Yüzme mesafesi</li><li>• Yüzme hızı</li></ul> |

### **3.8. İstatiksel Analiz**

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel analizde, SPSS 11.5 bilgisayar programı kullanılarak sürekli verilerde iki yönlü ANOVA ve grup karşılaştırmalarında Student-t testi, kesikli verilerde Kruskal-Wallis testi ve grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçüm yapılan verilerde ise; tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA kullanılmış ve grup içi değişimde, eşleştirilmiş örneklerde t- testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise bağımsız örneklerde t- testi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Somatik Büyüme

#### 4.1.1. Vücut Ağırlığı Üzerine Nesnel Zengin Çevre ve NMDA Reseptör Blokajının Etkisi

Gelişim döneminin üç farklı penceresinde, MK-801 uygulanan ve yetiştirme çevre koşulları değiştirilen deneklerin somatik büyümelerini değerlendirmek amacıyla 4-8. haftalar arasında haftalık kilo takibi yapılmıştır (Şekil 18).

##### Birinci Gelişim Penceresi

Doğum sonrası 5-10. günler arasında enjeksiyon uygulanan ve yetiştirme çevresi koşulları değiştirilen birinci gelişim penceresinde, haftalık kilo takibinde tekrarlayan ölçümlü iki yönlü ANOVA ile anlamlı ilaç etkisi saptanmış [ $F(1,36)=10,3$   $p<0,01$ ], çevre etkisi ve çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

Nesnel standart çevre koşullarında yetişen farelerde, MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, vücut ağırlığında, yedinci haftada ( $df=18$   $t=-5,2$   $p<0,001$ ) ve 8. haftada ( $df=18$   $t=-3,9$   $p<0,01$ ) artışa neden olmuştur.

Nesnel zengin çevrede, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, vücut ağırlığında, altıncı haftada ( $df=18$   $t=-3$   $p<0,01$ ) ve sekizinci haftada ( $df=18$   $t=-2,7$   $p<0,05$ ) anlamlı artış bulunmuştur.

##### İkinci Gelişim Penceresi

İkinci gelişim penceresinde, dördüncü haftadan sekizinci haftaya kadar haftalık kilo takibinde tekrarlayan ölçümlü iki yönlü ANOVA ile anlamlı ilaç etkisi, çevre etkisi ve çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

##### Üçüncü Gelişim Penceresi

Üçüncü gelişim penceresinde, haftalık kilo takibinde tekrarlayan ölçümlü iki yönlü ANOVA ile anlamlı ilaç etkisi, çevre etkisi ve çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

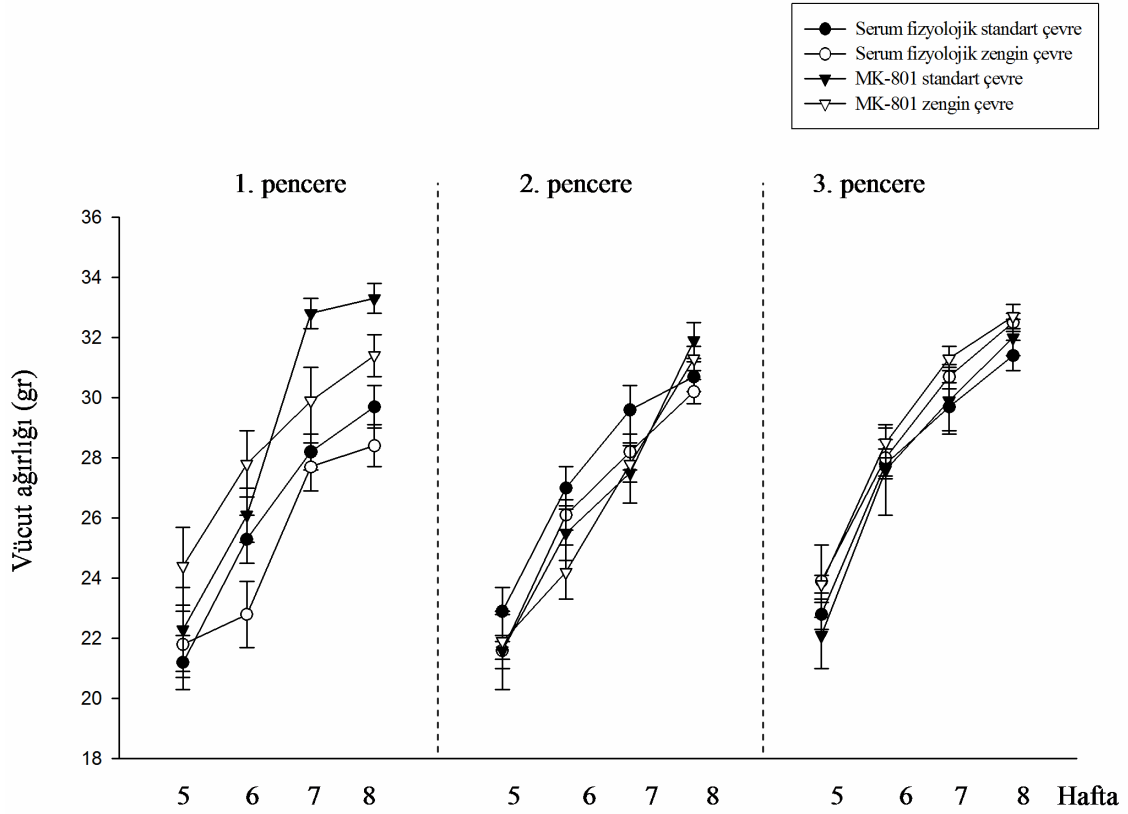
Birinci gelişim penceresinde NMDA reseptör blokajı, nesnel standart çevrede yedinci haftadan itibaren, nesnel zengin çevre koşullarında ise altıncı ve sekizinci haftalarda vücut ağırlığında artışa neden olmuştur. İkinci ve üçüncü gelişim pencerelerinde, somatik büyüme üzerine NMDA reseptör blokajı ve nesnel çevre etkisi saptanmamıştır.

#### **4.1.2. Vücut Ağırlığı Üzerine Nesnel Çevre ve NMDA Reseptör Blokajı Etkisinin Gelişim Dönemi Pencerelerinde Karşılaştırılması**

Somatik büyüme üzerine NMDA reseptör blokajı ve nesnel zengin çevre etkisi değerlendirildiğinde; dört haftalık kilo takibinde, tüm gruplarda anlamlı kilo artışı saptanmış [ $F(3,106)=539,6$   $p<0,001$ ], somatik büyüme üzerine anlamlı pencere etkisi [ $F(2,108)=5,1$   $p<0,05$ ], pencere x ilaç etkileşimi [ $F(2,108)=5,4$   $p<0,01$ ] bulunmuştur. Pencere x çevre etkileşimi, saptanmamıştır .

Sonuçta; erken gelişim döneminde somatik büyüme üzerine nesnel çevre etkisi saptanmamış, NMDA reseptör blokajı ise vücut ağırlığında artışa neden olmuştur.

Birinci gelişim penceresinde NMDA reseptör blokajı, standart ve nesnel zengin çevrede vücut ağırlığında artışa neden olmuştur. Zengin nesnel çevre koşullarında NMDA reseptör blokajının kilo artışı etkisi azalmıştır. İkinci ve üçüncü gelişim pencerelerinde, somatik büyüme üzerine NMDA reseptör blokajı ve nesnel çevre etkisi saptanmamıştır.



Şekil 18. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim pencerelerinde 4-8. haftalar arasında haftalık vücut ağırlığı değişimi. Veriler ortalama  $\pm$  S.E. olarak ifade edilmiştir. Gruplarda n=10.

## 4.2. Duygusal Davranış Testleri

### 4.2.1. Açık Alan Testi Değerleri

#### 4.2.1.1. Birinci Gelişim Penceresinde Açık Alan Testi Değerleri

##### a) Zaman Ölçütleri

Açık alan testi zaman ölçütlerinden düzeneğin merkez alanında geçirilen süre üzerine, ANOVA anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=18$   $p<0,001$ ] ve çevre etkisi [ $F(1,36)=5,6$   $p<0,05$ ] saptamış, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Merkezde geçirilen sürede, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre ( $df=18$   $t=3,4$   $p<0,01$ ) ve nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre ( $df=18$   $t=2,8$   $p<0,05$ ) anlamlı azalma bulunmuştur. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre merkezde geçirilen sürede artma saptanmıştır ( $df=18$   $t=-2,1$   $p<0,05$ ) (Tablo 5).

Açık alan testinde düzeneğin perifer alanında geçirilen sürede anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=17,9$   $p<0,001$ ] ve çevre etkisi [ $F(1,36)=5,6$   $p<0,05$ ] saptanmış, çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır. Periferde geçirilen sürede nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artma bulunmuştur ( $df=18$   $t=-3,4$   $p<0,01$ ). Nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre bu ölçütte artış saptanmıştır ( $df=18$   $t=-2,8$   $p<0,05$ ). Periferde geçirilen sürede, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre azalma saptanmıştır ( $df=18$   $t=2,1$   $p<0,05$ ).

Açık alan düzeneğinin ilk kez periferinden merkezine geçme latensinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=10,2$   $p<0,05$ ]. Merkeze geçme latensinde, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre artış bulunmuştur ( $U=16$   $p<0,05$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre bu ölçütte azalma saptanmıştır ( $U=24$   $p<0,05$ ) (Şekil 19).

**Tablo 5. Birinci gelişim penceresinde (5-10. günler) açık alan testinde zaman ölçütleri.**

|                                |         | 1. gelişim penceresi (5-10. günler) |             |              |                             |
|--------------------------------|---------|-------------------------------------|-------------|--------------|-----------------------------|
|                                |         | Serum fizyolojik                    |             | MK-801       |                             |
|                                |         | Standart                            | Zengin      | Standart     | Zengin                      |
| Geçirilen süre (sn)            | Merkez  | 127,7±20,2                          | 201,8±27,9* | 43,4±13,5**  | 83,2±30,1#<br>49,5 (%25-75) |
|                                | Perifer | 472,3±20,2                          | 398,4±27,9* | 556,6±13,5** | 516,8±30,1#                 |
| Merkeze ilk geçiş latensi (sn) |         | 23±7,5                              | 7±2,2 ‡     | 133,5±67,5   | 91,8±57,6 !                 |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E. olarak ifade edilmiştir. \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, # $p<0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre. Student-t testi. ‡  $p<0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, ! $p<0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda  $n=10$ .

#### b) Lokomotor Aktivite

Doğum sonrası 5-10. günlerde, MK-801 uygulanan ve yetiştirme çevresi koşulları değiştirilen Balb/c farelerde, açık alan testinde düzeneğin merkezinde geçilen kare sayısında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=22,5$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan farelerde, nesnel zengin çevre, nesnel standart çevre grubuna göre merkezde geçilen kare sayısında azalmaya neden olmuştur ( $U=23$   $p<0,05$ ). MK-801 uygulaması, merkezde geçilen kare sayısında, nesnel standart çevre ( $U=6$   $p<0,01$ ) ve nesnel zengin çevre ( $U=5$   $p<0,01$ ) koşullarında serum fizyolojik uygulanan gruba göre azalmaya neden olmuştur (Tablo 6).

Düzeneğin perifer alanında geçilen kare sayısında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=20,7$   $p<0,001$ ]. Periferde geçilen kare sayısında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre azalma saptanmıştır ( $U=6$   $p<0,01$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulamasına göre azalmaya neden olmuştur ( $U=11$   $p<0,01$ ).

Açık alan testinde, toplam geçilen kare sayısında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=26,9$   $p<0,001$ ]. Toplam geçilen kare sayısında, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre azalma saptanmıştır ( $U=1$   $p<0,001$ ).

Açık alan düzeneğinde perifer alandan merkez alana geçme sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=22,7$   $p<0,001$ ]. Merkeze geçme sıklığında serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre azalma bulunmuştur ( $U=21$   $p<0,05$ ). Bu ölçütte, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulamasına göre azalmaya neden olmuştur (nesnel standart çevre  $U=8$   $p<0,01$ , nesnel zengin çevre  $U=3,5$   $p<0,001$ ) (Şekil 20).

#### c) Davranış Ölçütleri

Açık alan testi davranış ölçütlerinden düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığında, merkezde temizlenme süresinde, merkez ve perifer donma süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kruskal Wallis, düzeneğin periferinde duvara dayanarak ayağa kalkma sıklığında [ $H(3, N=40)=21,2$   $p<0,001$ ], serbest ayağa kalkma

sıklığında [ $H(3, N=40)=14,1$   $p<0,01$ ], periferinde temizlenme süresinde [ $H(3, N=40)=10,7$   $p<0,05$ ] ve dışkılama sıklığında [ $H(3, N=40)=8,1$   $p<0,05$ ] gruplar arasında anlamlı fark bulmuştur (Tablo 6).

Düzeneğin periferinde duvara dayanarak ayağa kalkma sıklığında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre azalma bulunmuştur ( $U=20$   $p<0,05$ ). Periferde duvara dayanarak ayağa kalkma sıklığında nesnel standart ve zengin çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır (nesnel standart çevre  $U=4$   $p<0,001$ , nesnel zengin çevre  $U=16,5$   $p<0,05$ ) (Şekil 21).

Açık alan düzeneğinin periferinde serbest ayağa kalkma sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=16,5$   $p<0,01$ ).

Düzeneğin periferinde temizlenme süresinde, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=4$   $p<0,01$ ). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre artış bulunmuştur ( $U=22,5$   $p<0,05$ ) (Şekil 22).

Dışkılama sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artış saptanmıştır ( $U=24,5$   $p<0,05$ ) (Şekil 23) .

Açık alan testinde, birinci gelişim penceresinde nesnel zengin çevrede yetişen deneklerin düzeneğin merkezine daha kısa sürede girmeleri ve merkez alanda daha fazla zaman geçirmişlerdir. Ayrıca, nesnel zengin çevrede yetişen deneklerde, lokomotor aktivitede ve duvara dayalı ayağa kalkma davranışında azalma görülmüştür. Birinci gelişim penceresinde nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptörlerinin blokajı, düzeneğin merkezinde geçirilen süreyi, lokomotor aktiviteyi ve araştırmacı davranışı azaltmış, otonomik-stres yanıt olan dışkılama sıklığını artırmıştır.

**Tablo 6. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) açık alan testinde lokomotor aktivite ve davranış ölçütleri.**

|                         |                       | 1. gelişim penceresi (5-10. günler) |              |                |              |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                         |                       | Serum fizyolojik                    |              | MK-801         |              |
|                         |                       | Standart çevre                      | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Geçilen kare sayısı     | Merkez                | 105,1±12                            | 68,7±8,3 ‡   | 32,3±10,2 ϕ    | 22,7±5,2 †   |
|                         | Perifer               | 170,6±13,7                          | 142,5±14,6   | 77,9±13,7 ϕ    | 80,4±6,8 †   |
|                         | Toplam                | 275,7±19,7                          | 221,2±18,6   | 110,2±22,5 §   | 103,1±8,1 ¥  |
| Merkezden geçme sıklığı |                       | 32,4±3,2                            | 21,7±2,6 ‡   | 11±3,2 ϕ       | 7,6±1,2 ¥    |
| Ayağa kalkma sıklığı    | Merkez                | 0,3±0,2                             | 1,1±0,9      | 0±0            | 0±0          |
|                         | Perifer serbest       | 2,3±0,4                             | 1,3±0,6      | 1,1±0,9 ϕ      | 0,2±0,2      |
|                         | Perifer duvara dayalı | 45,7±3,8                            | 29,9±4,5 ‡   | 15,1±4 §       | 14±1,8 !     |
| Temizlenme süresi (sn)  | Merkez                | 1±1                                 | 4±4          | 0±0            | 4±3,05       |
|                         | Perifer               | 34±7,3                              | 18±8,2       | 4±2,2 ϕ        | 28±9,04 γ    |
| Donma süresi (sn)       | Merkez                | 0±0                                 | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
|                         | Perifer               | 0±0                                 | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
| Dışkılama sıklığı       |                       | 2,4±0,6                             | 3,3±0,4      | 4,4±0,6 ‡      | 5,3±0,8      |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡p<0,05, ϕp<0,01, §p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan standart çevre grubuna göre, !p<0,05, †p<0,01, ¥p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, γ p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### 4.2.1.2. İkinci Gelişim Penceresinde Açık Alan Testi Değerleri

##### a) Zaman Ölçütleri

Açık alan testinde düzeneğin merkez alanında geçirilen süre üzerine ANOVA anlamlı çevre etkisi saptamış [ $F(1,36)=29,9$   $p<0,001$ ], ilaç etkisi, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre, merkezde geçirilen sürede, anlamlı artma saptanmıştır ( $df=18$   $t=-4,9$   $p<0,001$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre merkezde geçirilen sürede anlamlı artış bulunmuştur ( $df=18$   $t=-3,3$   $p<0,01$ ) (Tablo 7).

Açık alan testinde düzeneğin perifer alanında geçirilen süre üzerine ANOVA anlamlı çevre etkisi saptamış [ $F(1,36)=29,9$   $p<0,001$ ], ilaç etkisi, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Periferde geçirilen sürede, serum fizyolojik veya MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre azalma saptanmıştır (serum fizyolojik grubu  $df=18$   $t=4,9$   $p<0,001$ , MK-801 grubu  $df=18$   $t=3,3$   $p<0,01$ ).

Açık alan testinde merkeze geçme latensinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=12,2$   $p<0,01$ ]. Merkeze geçme latensi, serum fizyolojik veya MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalmıştır (serum fizyolojik grubu  $U=15,5$   $p<0,01$ , MK-801 grubu  $U=19$   $p<0,05$ ) (Şekil 19).

**Tablo 7. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) açık alan testinde zaman ölçütleri.**

|                                |         | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |                   |                |                   |
|--------------------------------|---------|--------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------|
|                                |         | Serum fizyolojik                     |                   | MK-801         |                   |
|                                |         | Standart çevre                       | Zengin çevre      | Standart çevre | Zengin çevre      |
| Geçirilen süre (sn)            | Merkez  | 106,5±19,1                           | 241,2±19,4 $\Psi$ | 110,1±22,1     | 249,3±35,5 $\chi$ |
|                                | Perifer | 493,5±19,1                           | 358,8±19,4 $\Psi$ | 489,9±22,1     | 350,7±35,5 $\chi$ |
| Merkeze ilk geçiş latensi (sn) |         | 20±4,8                               | 5±0,9 **          | 11,5±3,02      | 5,4±2,6 ‡         |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. \*\* $p<0,01$ ,  $\Psi p<0,001$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, ‡ $p<0,05$ ,  $\chi p<0,01$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, Student-t testi. Gruplarda  $n=10$

#### b) Lokomotor Aktivite

Açık alan testi lokomotor aktivite ölçütlerinden; merkezde geçilen kare sayısı, periferde geçilen kare sayısı, toplam geçilen kare sayısı ve düzeneğin perifer alanından merkezine geçiş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 20).

#### c) Davranış Ölçütleri

Davranış ölçütlerinden düzeneğin periferinde duvara dayalı ayağa kalkma sıklığında, periferinde temizlenme süresinde, merkez ve perifer donma süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığında [ $H(3, N=40)=19,8$   $p<0,001$ ], periferde serbest ayağa kalkma sıklığında [ $H(3, N=40)=9,2$   $p<0,05$ ], merkezde temizlenme süresinde [ $H(3, N=40)=10$   $p<0,05$ ] ve dışkılama sıklığında [ $H(3, N=40)=8$   $p<0,05$ ] gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 8).

Açık alan düzeneğinin merkezinde ayağa kalkma sıklığında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda nesnel standart çevre grubuna göre artış saptanmıştır ( $U=10$   $p<0,01$ ). Merkezde ayağa kalkma sıklığında, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=17,5$   $p<0,05$ ).

Düzeneğin periferinde serbest ayağa kalkma sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=30$   $p<0,05$ ). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artma bulunmuştur ( $U=17,5$   $p<0,05$ ) (Şekil 21).

Açık alan testinde düzeneğin merkezinde temizlenme süresinde, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=18$   $p<0,01$ ) (Şekil 22).

Dışkılama sıklığında serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre azalma saptanmıştır ( $U=22,5$   $p<0,05$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre artış bulunmuştur ( $U=21$   $p<0,05$ ) (Şekil 23).

İkinci gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre düzeneğin merkezine ilk giriş latensini azaltmış ve düzeneğin merkezinde geçirilen süreyi uzatmıştır. Nesnel zengin çevre koşullarında lokomotor aktivitede değişiklik saptanmamış, uzaysal araştırmacı davranış olan düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığı artmış, otonomik-stres yanıt

olan dışkılama sıklığı azalmıştır. Nesnel standart evre koşullarında, NMDA reseptör blokajı, ikinci gelişim penceresinde açık alan testi ölçütlerinden düzeneğin periferinde serbest ayağa kalkma sıklığını azaltmıştır. NMDA reseptör blokajının etkilemediği, düzeneğin merkezinde geçirilen süre, temizlenme süresi nesnel zengin evre koşullarında yetişme ile artmış, merkeze ilk girme latensi azalmış, NMDA reseptör blokajının azalttığı düzeneğin periferinde serbest ayağa kalkma sıklığı zengin evre koşullarında yetişme ile artmış, lokomotor aktivite değişmemiştir.

**Tablo 8. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) açık alan testinde lokomotor aktivite ve davranış ölçütleri.**

|                         |                       | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |                |                |                |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                         |                       | Serum fizyolojik                     |                | MK-801         |                |
|                         |                       | Standart çevre                       | Zengin çevre   | Standart çevre | Zengin çevre   |
| Geçilen kare sayısı     | Merkez                | 81,7±12,3                            | 96,5±10        | 62,2±9,6       | 81,9±7,7       |
|                         | Perifer               | 140,4±10,3                           | 141,3±18,6     | 151,2±13,4     | 138,9±20,1     |
|                         | Toplam                | 222,1±18,7                           | 231,1±25,6     | 213,4±22,4     | 220,8±24,8     |
| Merkezden geçme sıklığı |                       | 24,8±2,5                             | 29,1±2,6       | 21±2,6         | 24,1±2,3       |
| Ayağa kalkma sıklığı    | Merkez                | 0±0                                  | 3,3±0,9 $\phi$ | 0,1±0,1        | 0,4±0,2 !      |
|                         | Perifer serbest       | 0,5±0,2                              | 2,9±1,1        | 0±0 †          | 1±0,5 $\gamma$ |
|                         | Perifer duvara dayalı | 37,7±4,5                             | 43,9±6,6       | 38,7±5,6       | 37,4±5,5       |
| Temizlenme süresi (sn)  | Merkez                | 4±2,6                                | 25±9,3         | 4±3,05         | 28±10,4 £      |
|                         | Perifer               | 14±4,7                               | 20±10          | 24±8,3         | 21±8,08        |
| Donma süresi (sn)       | Merkez                | 0±0                                  | 0±0            | 0±0            | 0±0            |
|                         | Perifer               | 0±0                                  | 0±0            | 0±0            | 0±0            |
| Dışkılama sıklığı       |                       | 3,2±0,7                              | 1,1±0,4 †      | 3,2±0,6        | 2,9±0,6 !      |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. †p<0,05,  $\phi$ p<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, !p<0,05 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre,  $\gamma$  p<0,05, £p<0,01 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### 4.2.1.3. Üçüncü Gelişim Penceresinde Açık Alan Testi Değerleri

##### a) Zaman Ölçütleri

Açık alan testinde düzeneğin merkez alanında geçirilen süre üzerine ANOVA anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=6$   $p<0,05$ ] ve çevre etkisi [ $F(1,36)=25,2$   $p<0,001$ ] saptamış, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Merkezde geçirilen sürede, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulamasına göre anlamlı artışa neden olmuştur (nesnel standart çevre  $df=14,6$   $t=-2,1$   $p<0,05$ , nesnel zengin çevre  $df=18$   $t=-2,5$   $p<0,05$ ). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artma bulunmuştur ( $df=18$   $t=2,5$   $p<0,05$ ). Serum fizyolojik uygulanan farelerde nesnel zengin çevre, nesnel standart çevre koşullarına göre, merkezde geçirilen sürede artışa neden olmuştur ( $df=18$   $t=-5,5$   $p<0,001$ ) (Tablo 9).

Açık alan testinde düzeneğin perifer alanında geçirilen süre üzerine ANOVA anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=6$   $p<0,05$ ] ve çevre etkisi [ $F(1,36)=25,2$   $p<0,001$ ] saptamış, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Periferde geçirilen sürede nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $df=14,6$   $t=2,1$   $p<0,05$ ). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $df=18$   $t=2,5$   $p<0,05$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre periferde geçirilen sürede azalma saptanmıştır ( $df=18$   $t=5,5$   $p<0,001$ ).

Açık alan düzeneğinin ilk kez periferinden merkezine geçme latensinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=10,3$   $p<0,05$ ]. Merkeze geçme latensinde, serum fizyolojik veya MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre gruplarında, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur (serum fizyolojik grubu  $U=19$   $p<0,05$ , MK-801 grubu  $U=22,5$   $p<0,05$ ) (Şekil 19).

**Tablo 9. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) açık alan testinde zaman ölçütleri.**

|                                |         | 3. gelişim pencere (25-30. günler) |              |                |              |
|--------------------------------|---------|------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                |         | Serum fizyolojik                   |              | MK-801         |              |
|                                |         | Standart çevre                     | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Geçirilen süre (sn)            | Merkez  | 63,6±17,3                          | 197±16,4Ψ    | 133,5±30,3*    | 241±28,6‡    |
|                                | Perifer | 536,4±17,3                         | 403±16,4 Ψ   | 466,5±30,3*    | 359±28,6‡    |
| Merkeze ilk geçiş latensi (sn) |         | 34,6±7,6                           | 8,6±1,4‡     | 35±17,2        | 7,5±1,5 γ    |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir.\*p<0,05, Ψp<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, ‡p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, Student-t testi. †p<0,05 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, γ p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10

#### b) Lokomotor Aktivite

Lokomotor aktivite ölçütlerinden periferde geçilen kare sayısında gruplar arasında anlamlı fark saptanmış [H(3, N=40)=12,1 p<0,01], merkezde geçilen kare sayısı, toplam geçilen kare sayısı ve düzeneğin perifer alanından merkezine geçiş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Periferde geçilen kare sayısında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre azalma bulunmuştur (U=19 p<0,05). Bu ölçütte, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre azalma saptanmıştır (U=23 p<0,05) (Şekil 20).

#### c) Davranış Ölçütleri

Açık alan testi davranış ölçütlerinden, düzeneğin periferinde duvara dayanarak ve serbest ayağa kalkma sıklığında, merkezde ve periferde temizlenme süresinde, merkezde ve periferde donma süresinde ve dışkılama sıklığında fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Merkezde ayağa kalkma sıklığı davranışında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır (U=28 p<0,05) (Şekil 21).

Üçüncü gelişim penceresinde, nesnel zengin yetiştirme çevresi, yetişkin dönemde açık alan düzeneğinde, düzeneğin merkezine ilk giriş latensini azaltmış, düzeneğin merkezinde geçirilen süreyi, düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığını artırmış, düzeneğin periferinde lokomotor aktiviteyi azaltmıştır. Üçüncü gelişim penceresinde, nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, düzeneğin merkezinde geçirilen süreyi artırmış, periferde lokomotor aktiviteyi azaltmıştır. NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme, düzeneğin merkezinde geçirilen sürede artışa ve düzeneğin merkezine ilk geçiş latensinde azalmaya neden olmuştur.

**Tablo 10. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) açık alan testinde lokomotor aktivite ve davranış ölçütleri.**

|                         |                       | 3. gelişim penceresi (25-30. günler) |              |                |              |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                         |                       | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                         |                       | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Geçilen kare sayısı     | Merkez                | 56,3±10,8                            | 67±5,7       | 53,3±6,04      | 73,4±9,4     |
|                         | Perifer               | 154,1±11,6                           | 112±7,8 ‡    | 116,3±9,3 ‡    | 95,5±9,9     |
|                         | Toplam                | 210,4±18,8                           | 179,8±10,6   | 169,9±9,3      | 167,9±15,6   |
| Merkezden geçme sıklığı |                       | 19,6±3,2                             | 20,1±1,6     | 17,3±1,8       | 21,5±2,3     |
| Ayağa kalkma sıklığı    | Merkez                | 0,1±0,1                              | 1,8±0,7 ‡    | 0,4±0,4        | 1,8±1,1      |
|                         | Perifer serbest       | 1,6±0,6                              | 1±0,5        | 0,9±0,3        | 1,2±0,5      |
|                         | Perifer duvara dayalı | 31,5±3,9                             | 24,9±0,5     | 31,5±3,9       | 28,5±2,7     |
| Temizlenme süresi (sn)  | Merkez                | 2±1,3                                | 8±3,5        | 7±4,2          | 11±4,3       |
|                         | Perifer               | 24±8,4                               | 24±7,3       | 11±4,5         | 14±6,6       |
| Donma süresi (sn)       | Merkez                | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
|                         | Perifer               | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
| Dışkılama sıklığı       |                       | 4,6±0,8                              | 2,9±0,5      | 4,5±0,5        | 2,9±0,4      |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡p<0,05 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### **4.2.1.4. Açık Alan Testinde Nesnel Zengin Çevre ve NMDA Reseptör Blokajı Etkisinin Gelişim Dönemi Pencerelelerinde Karşılaştırılması**

##### **a) Zaman Ölçütleri**

Açık alan testinde merkezde geçirilen sürede ANOVA anlamlı pencere etkisi [ $F(2, 108)=7$   $p<0,01$ ], pencere x ilaç etkileşimi [ $F(2, 108)=11$   $p<0,001$ ] saptamış, pencere x çevre etkileşimi ve pencere x ilaç x çevre etkileşimi saptanmamıştır.

Açık alan testinde periferde geçirilen sürede anlamlı pencere etkisi [ $F(2, 108)=7$   $p<0,01$ ] pencere x ilaç etkileşimi [ $F(2, 108)=11$   $p<0,001$ ] saptanmış, pencere x çevre etkileşimi ve pencere x ilaç x çevre etkileşimi saptanmamıştır.

Açık alan testinde merkeze geçme latensinde pencereler arasında Kruskal Wallis anlamlı fark bulmuştur [ $H(2, N=120)=9,2$   $p<0,05$ ].

##### **b) Lokomotor Aktivite**

Açık alan testinde merkezde geçilen kare sayısında [ $H(2, N=120)=8,8$   $p<0,05$ ], periferinde geçilen kare sayısında [ $H(2, N=120)=6,2$   $p<0,05$ ], toplam geçilen kare sayısında [ $H(2, N=120)=8,6$   $p<0,05$ ] ve düzeneğin periferinden merkezine geçme sıklığında [ $H(2, N=120)=10,3$   $p<0,05$ ] pencereler arasında anlamlı fark saptanmıştır.

##### **c) Davranış Ölçütleri**

Açık alan testi davranış ölçütlerinden düzeneğin periferinde duvara dayalı ayağa kalkma sıklığında [ $H(2, N=120)=12,8$   $p<0,05$ ], merkezinde temizlenme süresinde [ $H(2, N=120)=11,7$   $p<0,05$ ] ve dışkılama sıklığında [ $H(2, N=120)=8,5$   $p<0,05$ ] pencereler arasında anlamlı fark saptanmıştır. Düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığında pencereler arasında eğilim bulunmuştur [ $H(2, N=120)=5,2$   $p=0,07$ ],.

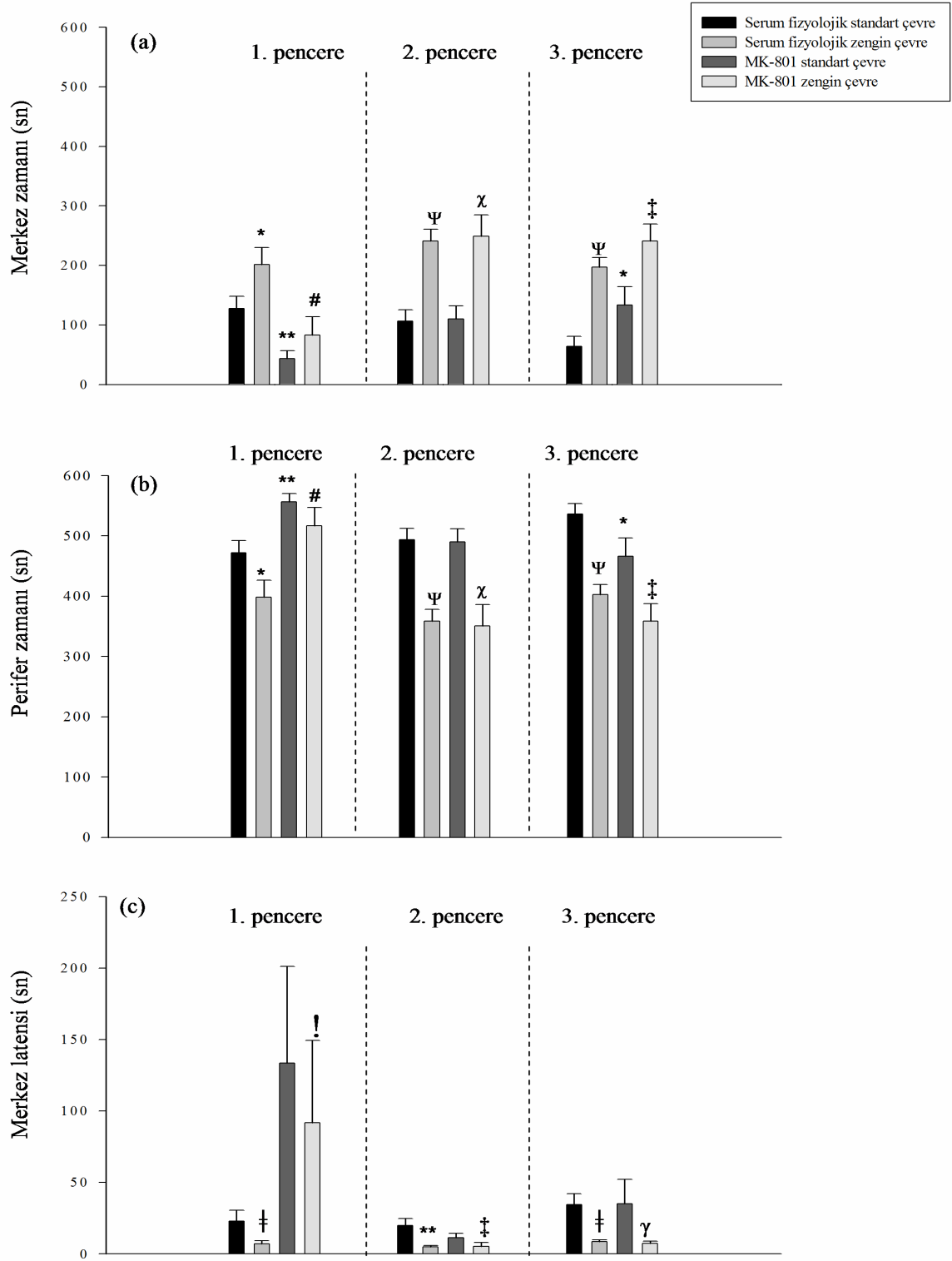
Açık alan testi davranış ölçütlerinden düzeneğin periferinde temizlenme süresi, merkezinde ve periferinde donma süresinde pencere etkisi saptanmamıştır.

Açık alan testinde, nesnel zengin yetiştirme çevre koşulları, üç gelişim penceresinde de açık alan korkusunu azaltmış ve yeni uyaranlara alışmayı (habitüasyon) artırmıştır. Nesnel zengin çevre koşulları lokomotor aktiviteyi birinci gelişim penceresinde azaltmış, yeniliğe uyumu artırmış, ikinci gelişim penceresinde, uzaysal araştırmacı davranışı artırmış, üçüncü gelişim penceresinde de lokomotor aktiviteyi azaltmıştır.

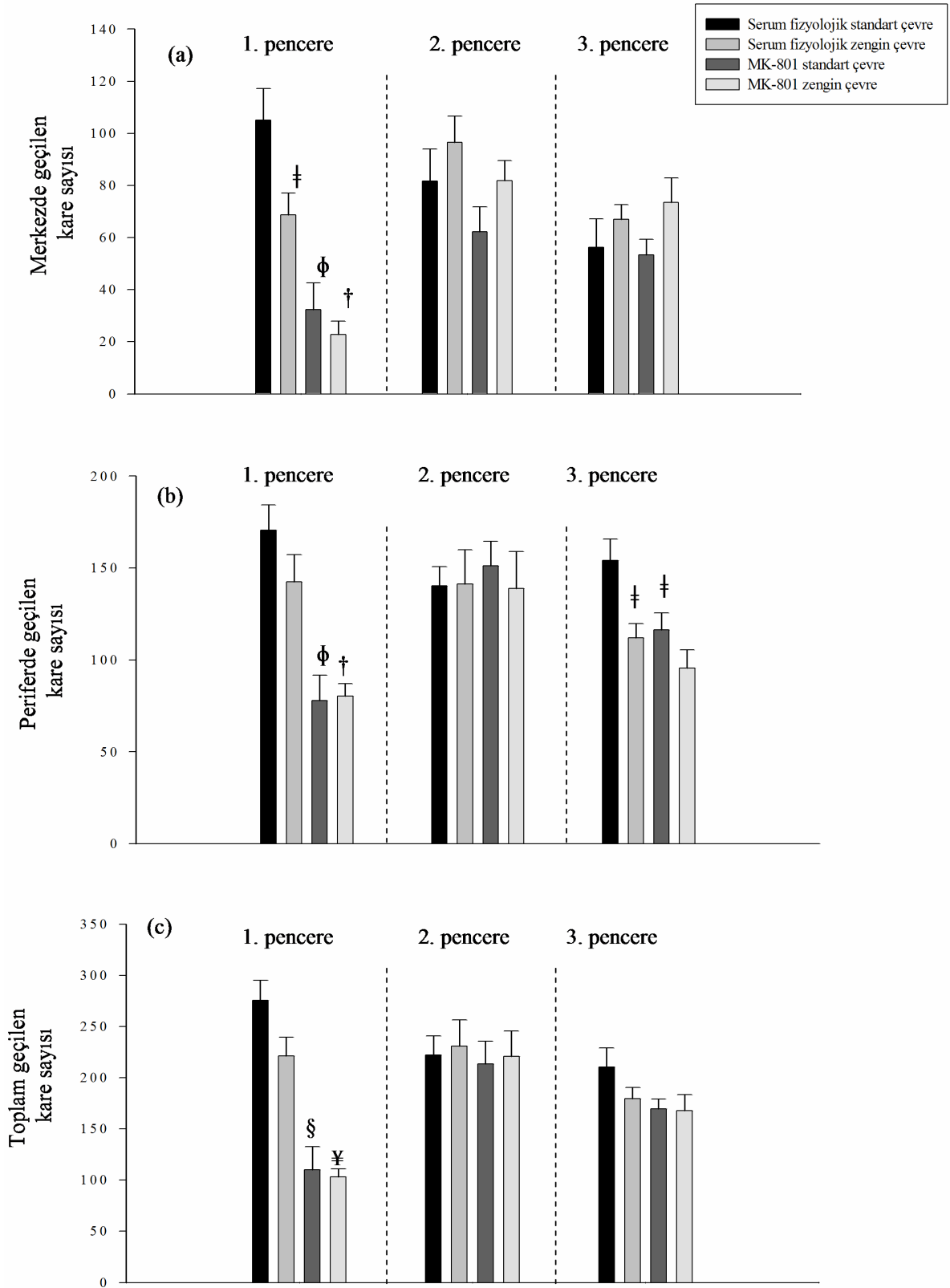
NMDA reseptör blokajı standart çevre koşullarında, birinci gelişim penceresinde açık alan korkusunu artırmış, lokomotor aktiviteyi ve araştırmacı davranışı azaltmış,

ikinci gelişim penceresinde açık alan korkusu ve lokomotor aktiviteyi etkilememiş, uzaysal araştırmacı davranışı azaltmış, üçüncü gelişim penceresinde ise açık alan korkusu ve periferde lokomotor aktiviteyi azaltmıştır.

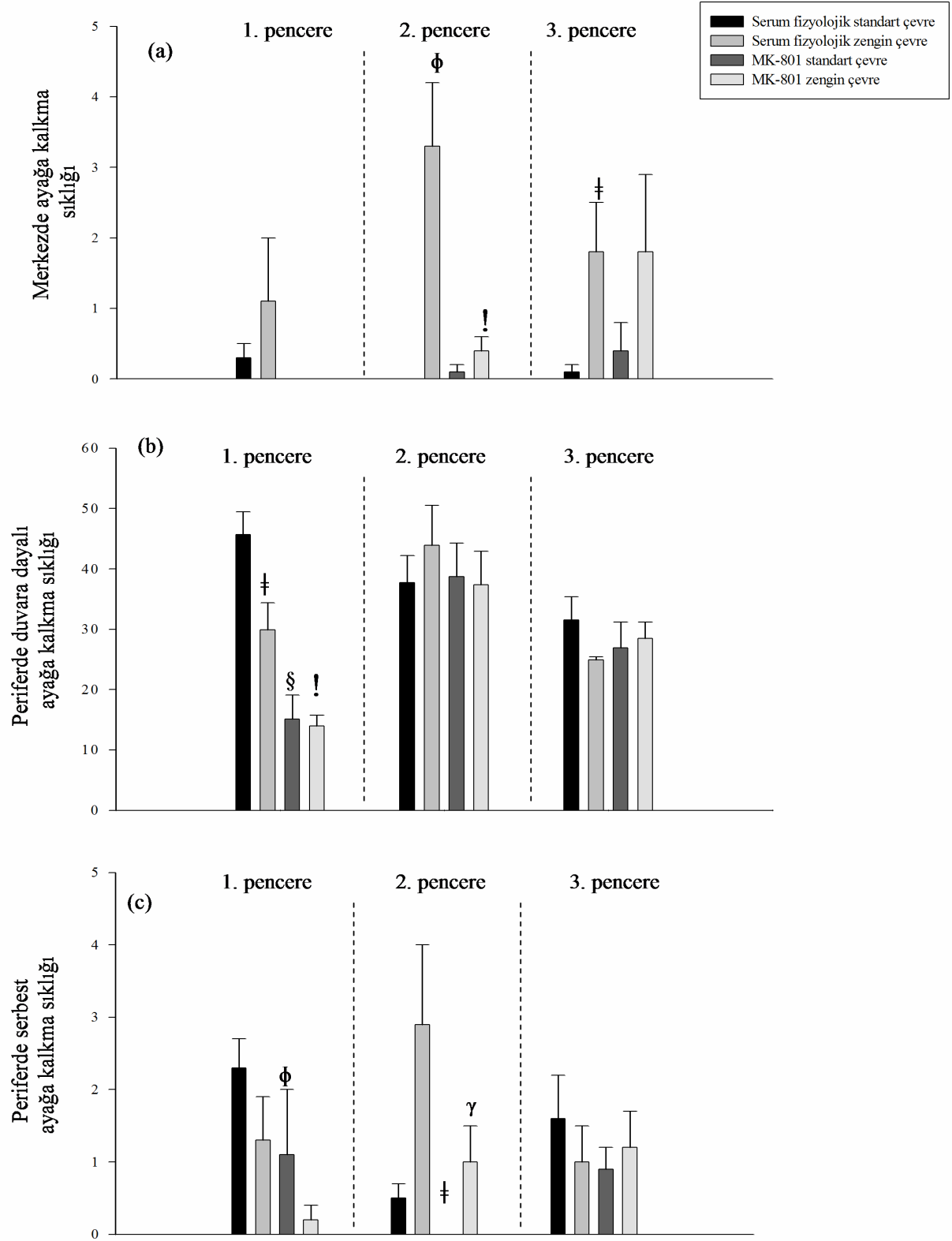
Birinci gelişim penceresinde NMDA reseptör blokajı ile açık alan korkusunda artış, lokomotor aktivite ve araştırmacı davranış azalması, nesnel zengin çevreye maruz kalma ile değişmemiştir. İkinci gelişim penceresinde NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevreye maruz kalma ile açık alan korkusunda azalma, uzaysal araştırmacı davranışta artış saptanmış, lokomotor aktivite etkilenmemiştir. Üçüncü gelişim penceresinde NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevreye maruz kalma açık alan korkusundaki azalmayı güçlendirmiş, lokomotor aktivite değiştirmemiştir.



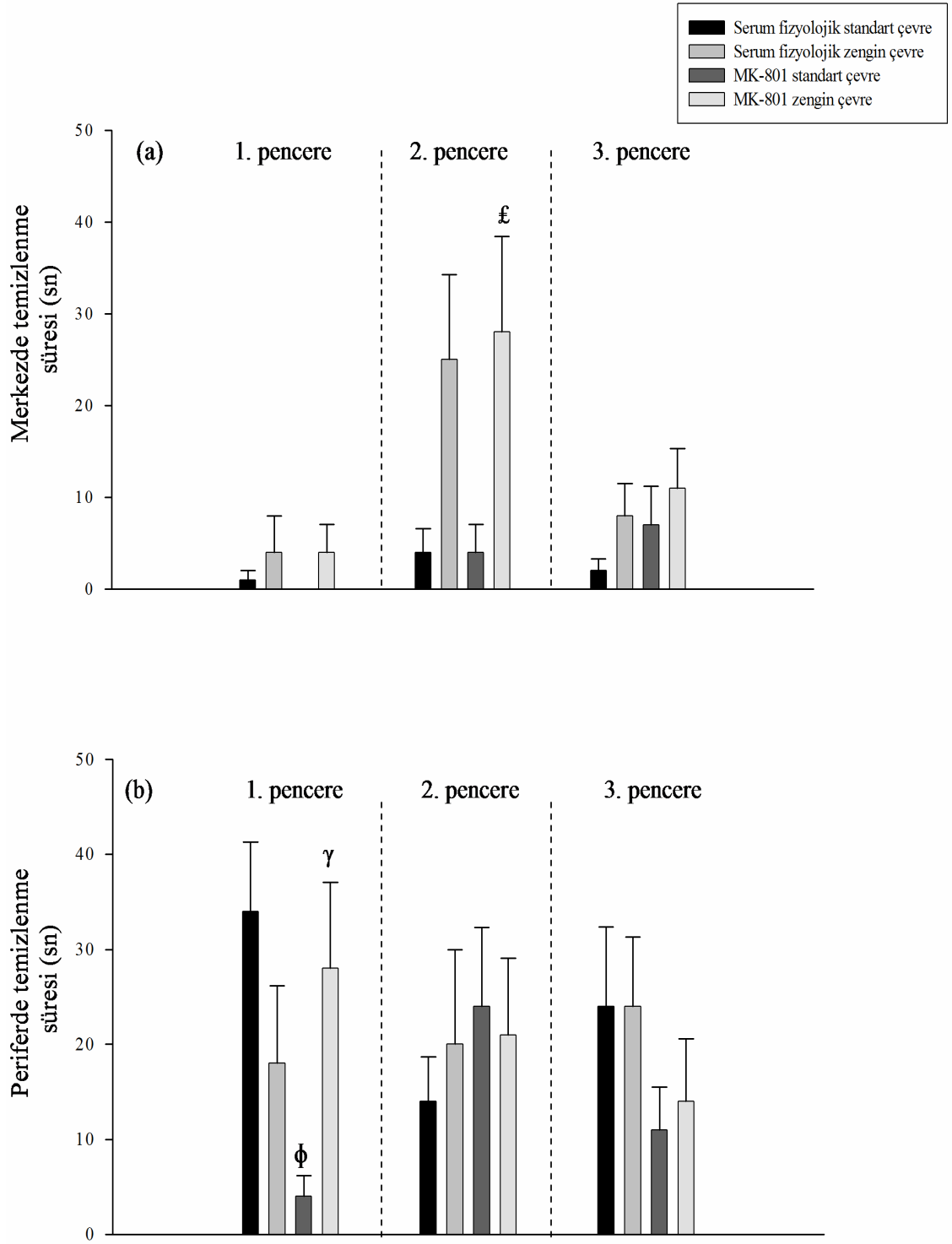
**Şekil 19.** Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde düzenegin; a) merkezinde, b) periferinde geçirilen süre, c) merkez latensi. \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ ,  $\Psi p<0,001$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, # $p<0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, ‡ $p<0,05$ ,  $\chi p<0,01$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, Student-t testi. † $p<0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, ‡ $p<0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre,  $\gamma p<0,05$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



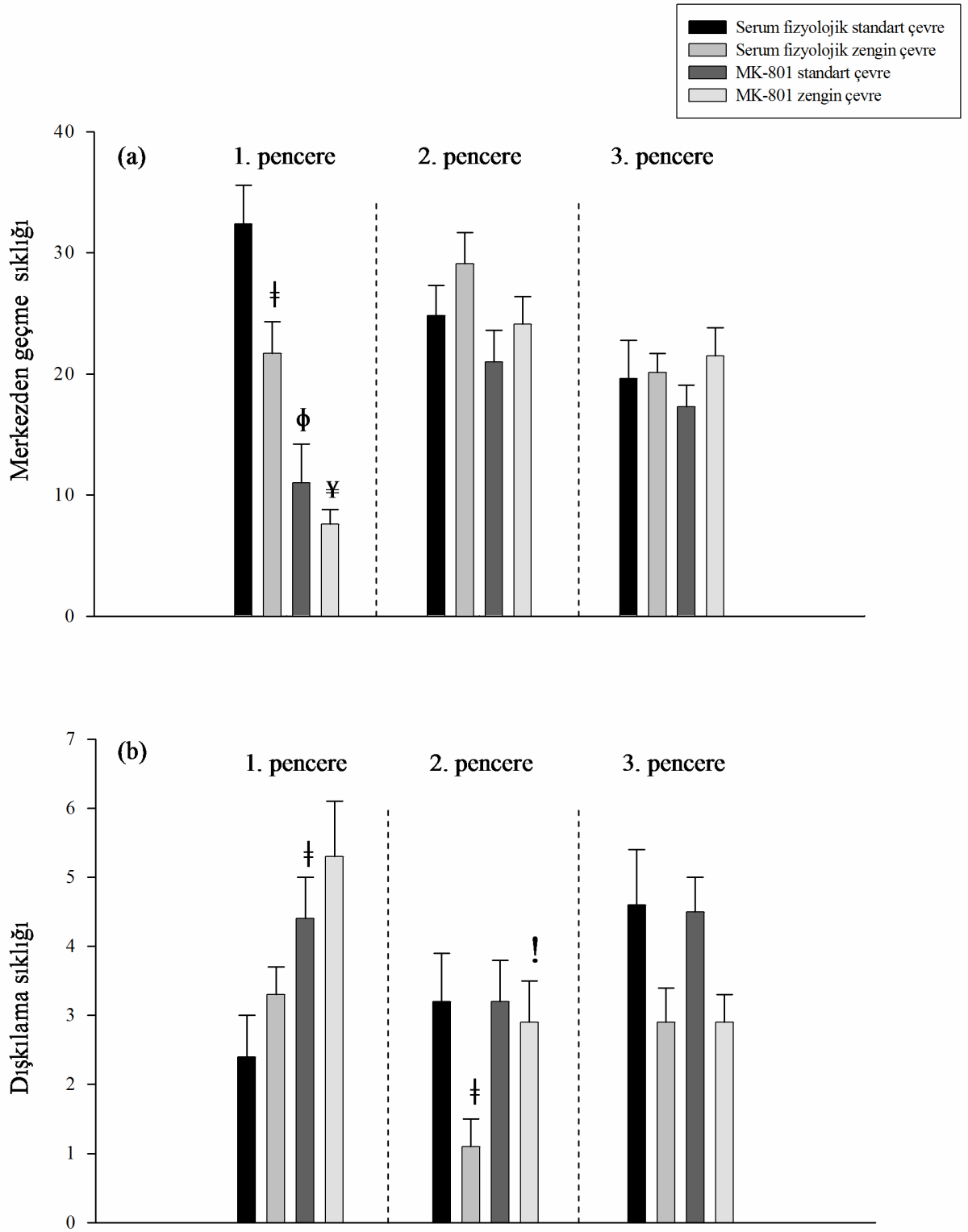
**Şekil 20.** Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde düzeneğin; a) merkezinde (sn), b) periferinde ve c) toplam geçilen kare sayısı. <sup>‡</sup>p<0,05, <sup>Φ</sup>p<0,01, <sup>§</sup>p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan standart çevre grubuna göre, <sup>†</sup>p<0,01, <sup>¥</sup>p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



**Şekil 21.** Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde düzenegin; a) merkezinde, b) periferinde duvara dayalı, c) periferinde serbest ayağa kalkma sıklığı. ‡p<0,05, ϕp<0,01, §p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, !p<0,05 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, γ p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



Şekil 22. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde düzenegin; a) merkezinde, b) periferinde temizlenme süresi (sn).  $\phi p < 0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre,  $\gamma p < 0,05$ ,  $\text{£} p < 0,01$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



Şekil 23. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 600 sn süreli açık alan testinde; a) düzeneğin merkezinden geçiş sıklığı, b) dışkılama sıklığı. <sup>‡</sup>p<0,05, <sup>Φ</sup>p<0,01 Serum fizyolojik uygulanan standart çevre grubuna göre, <sup>!</sup>p<0,05, <sup>¥</sup>p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.

## 4.2.2. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi Değerleri

### 4.2.2.1. Birinci Gelişim Penceresinde Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi Değerleri

#### a) Zaman Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna ilk girme latensinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=19,8$   $p<0,001$ ]. Açık kola ilk giriş süresinde nesnel standart ve zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artış bulunmuştur (nesnel standart çevre  $U=9$   $p<0,01$ , nesnel zengin çevre  $U=11$   $p<0,01$ ) (Tablo 11).

Birinci gelişim penceresinde, yükseltilmiş artı düzenekte açık kolda kalış süresinde, ANOVA anlamlı çevre etkisi [ $F(1,36)=11,7$   $p<0,01$ ], ilaç etkisi [ $F(1,36)=21,1$   $p<0,001$ ] ve çevre x ilaç etkileşimi [ $F(1,36)=4,1$   $p<0,05$ ] saptamıştır. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre açık kolda kalış süresinde anlamlı artış bulunmuştur ( $df=13,1$   $t=-3,1$   $p<0,01$ ). Açık kolda geçirilen sürede, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur (nesnel standart çevre  $df=18$   $t=2,3$   $p<0,05$ , nesnel zengin çevre  $df=11,8$   $t=3,9$   $p<0,01$ ).

Düzeneğin merkezinde geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=19,8$   $p<0,001$ ]. Merkezde geçirilen sürede, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır (nesnel standart çevre  $U=6$   $p<0,01$ , nesnel zengin çevre  $U=16$   $p<0,05$ ).

Yükseltilmiş artı düzeneğin kapalı kolunda geçirilen sürede gruplar arasındaki fark anlamlıdır [ $H(3, N=40)=20,4$   $p<0,001$ ]. Bu ölçütte serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=21$   $p<0,05$ ). Nesnel standart ve zengin çevre koşullarında, MK-801 uygulaması serum fizyolojik uygulamasına göre kapalı kolda geçirilen sürede anlamlı artışa neden olmuştur (nesnel standart çevre  $U=1$   $p<0,001$ , nesnel zengin çevre  $U=21,5$   $p<0,05$ ) (Şekil 24).

**Tablo 11. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde zaman ölçütleri.**

|                                  |              | 1. gelişim penceresi (5-10. günler) |              |                   |                    |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|-------------------|--------------------|
|                                  |              | Serum fizyolojik                    |              | MK-801            |                    |
|                                  |              | Standart çevre                      | Zengin çevre | Standart çevre    | Zengin çevre       |
| Açık kola ilk giriş latensi (sn) |              | 39,4±16,9                           | 16±4,5       | 232,3±35,8 $\phi$ | 148±30,6 $\dagger$ |
| Kalış süresi (%)                 | Açık kolda   | 3,8±0,7                             | 9,2±1,5**    | 1,3±0,7*          | 2,9±0,6 $\Delta$   |
|                                  | Merkezde     | 4,9±0,7                             | 11,8±4,3     | 0,8±0,1 $\phi$    | 3,7±1,4!           |
|                                  | Kapalı kolda | 91,2±0,8                            | 77,7±5,6*    | 97,8±0,7 $\S$     | 93,7±1,7!          |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre,  $\Delta p<0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre Student-t testi.  $\phi p<0,01$ ,  $\S p<0,001$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre,  $!p<0,05$ ,  $\dagger p<0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda  $n=10$ .

#### b) Davranış Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin kapalı kolundan açık koluna baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=20,1$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre açık kola baş uzatma sıklığında anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=4,5$   $p<0,01$ ). Açık kola baş uzatma sıklığında nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulamasına göre anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=1$   $p<0,001$ ) (Şekil 26, Tablo 12).

Düzeneğin açık kolundan kapalı koluna baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=12,4$   $p<0,01$ ]. Nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre kapalı kola baş uzatma sıklığında anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=29$   $p<0,05$ ). Kapalı kola baş uzatma sıklığında nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulamasına göre anlamlı azalma neden olmuştur ( $U=20$   $p<0,01$ ).

Yükseltilmiş artı düzenekte, açık kolun 1/3'lük uç bölümünden aşağıya baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=12,8$   $p<0,01$ ].

Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre açık kolun 1/3'lük uç kısmından baş uzatma sıklığında anlamlı artma bulunmuştur ( $U=14$   $p<0,01$ ). Nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre bu ölçütte anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=20,5$   $p<0,05$ ).

Yükseltilmiş artı düzeneğin kapalı kolundan açık koluna vücut uzatma sıklığında gruplar arasında fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=16,1$   $p<0,01$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre açık kola vücut uzatma sıklığında anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=11,5$   $p<0,01$ ). Açık kola vücut uzatma sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=3,5$   $p<0,001$ ) (Şekil 27).

Düzeneğin kapalı koluna vücut uzatma sıklığında ve açık kolunda ayağa kalkma sıklığında gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Yükseltilmiş artı düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığında [ $H(3, N=40)=30$   $p<0,001$ ] ve kapalı kolunda ayağa kalkma sıklığında [ $H(3, N=40)=7,8$   $p<0,05$ ] gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığında anlamlı artma bulunmuştur ( $U=2,5$   $p<0,001$ ). Merkezde ayağa kalkma sıklığında nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulamasına göre anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=6,5$   $p<0,001$ ).

Düzeneğin kapalı kolunda ayağa kalkma sıklığında, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulamasına göre anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=20,5$   $p<0,05$ ).

Düzeneğin açık ve kapalı kolunda temizlenme süresinde, donma süresinde ve dışkılama sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna giriş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=14,7$   $p<0,01$ ]. Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre düzeneğin anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=15,5$   $p<0,01$ ). Açık kola giriş sıklığında,

nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=21,5$   $p<0,05$ ).

Düzenegin kapalı koluna giriş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=20,4$   $p<0,001$ ]. Kapalı kola giriş sıklığında, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanması serum fizyolojik uygulamasına göre anlamlı azalmaya neden olmuştur (nesnel standart çevre  $U=11$   $p<0,01$ , nesnel zengin çevre  $U=10,5$   $p<0,01$ ).

Yükseltilmiş artı düzenegin açık ve kapalı koluna toplam giriş-çıkış sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=17,8$   $p<0,001$ ]. Toplam giriş-çıkış sıklığında nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=14,5$   $p<0,01$ ). Nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre bu ölçütte anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=11$   $p<0,01$ ) (Şekil 28).

Birinci gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme, yetişkin dönemde yükseltilmiş artı düzenekte, açık kola ilk giriş latensinde kısaltmaya, açık kolda geçirilen sürede artışa, kapalı kolda geçirilen sürede azalma neden olmuştur. Ayrıca düzenegin açık kol 1/3'lük uç kısmından aşağıya baş uzatmada artış ve düzenegin merkezinde ayağa kalkma sıklığında artma uzaysal araştırmacı davranışın arttığını göstermektedir.

Nesnel standart çevre koşullarında, NMDA reseptör blokajı, açık kola ilk giriş latensini artırmış, açık kol ve merkez sürelerini azaltmış, kapalı kol süresini artırmış, kollar arasında giriş-çıkış sıklıklarını azaltmıştır. Açık kola baş ve vücut uzatma sıklığını ve araştırmacı davranışı azaltmıştır.

Bu gelişim penceresinde NMDA reseptör blokajının yükseklik korkusu üzerine etkisi nesnel zengin çevreye maruz kalma ile değişmemiştir.

**Tablo 12. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde davranış ölçütleri.**

|                            |             | 1. gelişim penceresi (5-10. günler) |                |                |                |
|----------------------------|-------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                            |             | Serum fizyolojik                    |                | MK-801         |                |
|                            |             | Standart çevre                      | Zengin çevre   | Standart çevre | Zengin çevre   |
| Baş uzatma sıklığı         | Açık kol    | 9,9±0,7                             | 5,3±0,5 $\phi$ | 3,8±0,7 $\S$   | 4,7±0,7        |
|                            | Kapalı kol  | 1,1±0,3                             | 0,8±0,3        | 0±0 $\phi$     | 0,1±0,1!       |
|                            | Açık kol uç | 0,5±0,2                             | 4,4±1 $\phi$   | 0,9±0,6        | 1,7±0,4!       |
| Vücut uzatma sıklığı       | Açık kol    | 11,1±0,7                            | 7±0,6 $\phi$   | 4,8±1,04 $\S$  | 5,9±1,03       |
|                            | Kapalı kol  | 0±0                                 | 0±0            | 0±0            | 0±0            |
| Ayağa kalkma sıklığı       | Açık kol    | 0±0                                 | 0±0            | 0±0            | 0±0            |
|                            | Merkez      | 0,1±0,1                             | 2,2±0,6 $\S$   | 0±0            | 0,2±0,2 $\Psi$ |
|                            | Kapalı kol  | 3,7±0,8                             | 5,3±0,9        | 2,1±0,7        | 2,4±0,5 !      |
| Temizlenme süresi (sn)     | Açık kol    | 0±0                                 | 0±0            | 0±0            | 0±0            |
|                            | Kapalı kol  | 4±1,6                               | 8±3,8          | 0±0            | 6±4,2          |
| 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    |             | 2±0,4                               | 3,6±0,6        | 0,7±0,3 †      | 1,3±0,3 †      |
| Kapalı kola giriş sıklığı  |             | 4,2±0,3                             | 6±0,6          | 2,3±0,3 $\phi$ | 2,9±0,4†       |
| Toplam giriş-çıkış sıklığı |             | 6,2±0,7                             | 9,6±1,2        | 3±0,5 $\phi$   | 4,2±0,6†       |
| Dışkılama sıklığı          |             | 1,8±0,5                             | 2,6±0,5        | 1,6±0,4        | 1±0,2          |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. †p<0,05,  $\phi$ p<0,01,  $\S$ p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, !p<0,05, †p<0,01,  $\Psi$ p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### 4.2.2.2. İkinci Gelişim Penceresinde Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi Değerleri

##### a) Zaman Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna ilk girme latensinde, gruplar arasında fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=10,7$   $p<0,05$ ]. Açık kola ilk giriş latensinde MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=10$   $p<0,01$ ) (Tablo 13).

Düzeneğin açık kolunda geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=15,6$   $p<0,01$ ]. ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre açık kolda kalış süresinde anlamlı artma bulunmuştur ( $U=21$   $p<0,05$ ). Açık kolunda geçirilen sürede MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=6$   $p<0,01$ ).

Yükseltilmiş artı düzeneğin merkezinde geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=20,6$   $p<0,001$ ]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=24,5$   $p<0,05$ ). Düzeneğin merkezinde geçirilen sürede MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=0$   $p<0,001$ ).

Yükseltilmiş artı düzeneğin kapalı kolunda geçirilen sürede gruplar arasında fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=22,4$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre kapalı kolda kalış süresinde anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=21$   $p<0,05$ ). Kapalı kolda kalış süresinde, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=0$   $p<0,001$ ) (Şekil 24).

**Tablo 13. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde zaman ölçütleri.**

|                                  |              | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |              |                |              |
|----------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                  |              | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                                  |              | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Açık kola ilk giriş latensi (sn) |              | 76,2±24,1                            | 16,4±5,2     | 122,4±38,9     | 14,6±3,7£    |
| Kalış süresi (%)                 | Açık kolda   | 5,5±1,3                              | 12,1±2,6 ‡   | 3,09±0,7       | 15±2,6 £     |
|                                  | Merkezde     | 3,8±1,1                              | 11,3±3,1 ‡   | 1,4±0,3        | 14,4±3,7△    |
|                                  | Kapalı kolda | 90,5±2                               | 76,5±5,5 ‡   | 95,5±0,7       | 70,6±5,7△    |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡p<0,05 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, £p<0,01, △p<0,001 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### b) Davranış Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzenek testinde, düzeneğin kapalı kolundan açık koluna baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [H(3, N=40)=10,9 p<0,05]. Açık kola baş uzatma sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur (U=22 p<0,05). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır (serum fizyolojik grubu U=20,5 p<0,05, MK-801 grubu U=15 p<0,01) (Tablo 14).

Yükseltilmiş artı düzeneğin kapalı koluna baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [H(3, N=40)=14,6 p<0,01]. Düzeneğin kapalı koluna baş uzatma sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur (U=20 p<0,01). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik ve MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur (serum fizyolojik grubu U=22 p<0,05, MK-801 grubu U=10 p<0,01).

Yükseltilmiş artı düzenekte açık kolun 1/3'lük uç bölümünden aşağıya baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=17,3$   $p<0,01$ ]. Açık kolun 1/3'lük uç bölümünden aşağıya baş uzatma sıklığında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artma saptanmıştır ( $U=15$   $p<0,01$ ). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=11$   $p<0,01$ ) (Şekil 26).

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna ve kapalı koluna vücut uzatma sıklığında, düzeneğin açık kolunda ayağa kalkma sıklığında, açık ve kapalı kolda temizlenme davranışı ve donma davranışı süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=17$   $p<0,01$ ]. Merkezde ayağa kalkma sıklığında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=15$   $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre, bu ölçütte anlamlı artış bulunmuştur ( $U=30$   $p<0,05$ ).

Yükseltilmiş artı düzeneğin kapalı kolunda ayağa kalkma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=13,3$   $p<0,01$ ]. Kapalı kolda ayağa kalkma sıklığında, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=12$   $p<0,01$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre düzeneğin kapalı kolunda ayağa kalkma sıklığında anlamlı artış saptanmıştır ( $U=11,5$   $p<0,01$ ) (Şekil 27).

Düzeneğin kapalı kolunda temizlenme süresinde, nesnel standart çevrede MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma görülmüştür ( $U=26$   $p<0,05$ ).

Düzenekte dışkılama sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=10,3$   $p<0,05$ ]. Dışkılama sıklığında, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre azalma bulunmuştur ( $U=21,5$   $p<0,05$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre dışkılama sıklığında anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=25$   $p<0,05$ ).

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna giriş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=21$   $p<0,001$ ]. Açık kola giriş sıklığında, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre artış bulunmuştur ( $U=5$   $p<0,01$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre açık kola giriş sıklığında anlamlı artış saptanmıştır ( $U=15,5$   $p<0,01$ ).

Yükseltilmiş artı düzeneğin kapalı koluna giriş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=21,8$   $p<0,001$ ]. Kapalı kola giriş sıklığında, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre artma bulunmuştur ( $U=12$   $p<0,01$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre kapalı kola giriş sıklığında anlamlı artma saptanmıştır ( $U=1,5$   $p<0,01$ ).

Düzeneğin açık ve kapalı kolları arasında toplam giriş-çıkış sıklıkları arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=22,9$   $p<0,001$ ]. Toplam giriş-çıkış sıklığında, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre artış bulunmuştur ( $U=7$   $p<0,01$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre toplam giriş-çıkış sıklığında anlamlı artma saptanmıştır ( $U=5,5$   $p<0,01$ ) (Şekil 28).

İkinci gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre, yükseltilmiş artı düzenek ölçütlerinden açık kolda ve merkezde geçirilen sürede artış, kapalı kolda geçirilen sürede azalmaya neden olmuştur. Açık kolun 1/3'lük uç kısmından aşağıya baş uzatma sıklığında artma ile nesnel zengin çevrede risk değerlendirmede artış, düzeneğin merkezinde ayağa kalkma sıklığında artış ile uzaysal araştırmacı davranışta artma görülmüştür. Düzeneğin kapalı kolunda geçirilen sürede azalmaya paralel olarak kapalı kolda ayağa kalkma sıklığında azalma saptanmıştır. Otonomik-stres yanıt dışkılama sıklığında azalma, açık kola, kapalı kola giriş sıklıkları ve toplam giriş-çıkış sıklıklarında artma yükseklik korkusunun azaldığını göstermektedir.

Yükseltilmiş artı düzenekte, nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı ile açık kola ve kapalı kola baş uzatma sıklığında azalma ile risk değerlendirmede azalma saptanmıştır. Açık kol aktivitesinde değişiklik olamaması ile korku/anksiyete üzerine etkisi olmamıştır.

Nesnel zengin çevreye koşullarında yetişme ile NMDA reseptör blokajının azalttığı risk değerlendirme davranışında (açık kola ve kapalı kola baş uzatma sıklığı) artış görülmüştür. Ayrıca açık kol 1/3'lük kısımdan aşağıya baş uzatma sıklığında, merkezde ayağa kalkma sıklığında artış, kapalı kolda ayağa kalkma sıklığında ve otonomik-stres yanıt olan dışkılama sıklığında azalma, açık kol aktivitesinde artış (açık kola, kapalı kola giriş sıklığı, toplam giriş-çıkış sıklığı) sonucunda, NMDA reseptör blokajı nesnel zengin çevreye maruz kalma ile nesnel zengin çevrenin yükseklik korkusunda azalmış etkilerini göstermektedir.

**Tablo 14. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde davranış ölçütleri.**

|                            |             | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |              |                |              |
|----------------------------|-------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                            |             | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                            |             | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Baş uzatma sıklığı         | Açık kol    | 8±0,6                                | 7,3±0,8      | 5,9±0,9 ‡      | 10,8±1,1 ! £ |
|                            | Kapalı kol  | 0,9±0,3                              | 0,5±0,3      | 0±0 ϕ          | 1,8±0,5 ! £  |
|                            | Açık kol uç | 0,6±0,2                              | 5,9±1,5 ϕ    | 1,1±0,3        | 6,7±1,5 £    |
| Vücut uzatma sıklığı       | Açık kol    | 8,9±1,1                              | 6,1±0,2      | 5,4±0,4        | 7,2±0,8      |
|                            | Kapalı kol  | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
| Ayağa kalkma sıklığı       | Açık kol    | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
|                            | Merkez      | 0±0                                  | 3,2±1,3 ϕ    | 0±0            | 0,6±0,2 γ    |
|                            | Kapalı kol  | 4,2±1                                | 12,7±2,1 ϕ   | 5,4±1,07       | 4,2±1,1†     |
| Temizlenme süresi (sn)     | Açık kol    | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
|                            | Kapalı kol  | 10±2,9                               | 13±5,5       | 2±1,3 ‡        | 5±3,4        |
| 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    |             | 1,7±0,2                              | 4,7±0,9 ϕ    | 1±0,2          | 5±0,8 £      |
| Kapalı kola giriş sıklığı  |             | 3±0,2                                | 6,6±0,9 ϕ    | 2,8±0,3        | 6±0,7 £      |
| Toplam giriş-çıkış sıklığı |             | 4,7±0,4                              | 11,3±1,7 ϕ   | 3,8±0,4        | 11±1,4       |
| Dışkılama sıklığı          |             | 1,2±0,3                              | 0,2±0,1†     | 1,6±0,6        | 0,3±0,3 γ    |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡p<0,05, ϕp<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, !p<0,05, †p<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre γ p<0,05, £p<0,01 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### 4.2.2.3. Üçüncü Gelişim Penceresinde Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi Değerleri

##### a) Zaman Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna ilk girme latensinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=12,8 \quad p<0,01$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre açık kola ilk giriş latensinde anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=17 \quad p<0,05$ ). Düzeneğin açık koluna ilk giriş latensinde, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=19,5 \quad p<0,05$ ) (Şekil 25, Tablo 15).

Düzeneğin açık kolunda geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=7,9 \quad p<0,05$ ]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre artış eğilimi bulunmuştur ( $U=26,5 \quad p=0,07$ ). Açık kolda geçirilen sürede, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır ( $U=21,5 \quad p<0,05$ ).

Yükseltilmiş artı düzeneğin merkezinde geçirilen sürede ve kapalı kolunda kalış süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [merkez süre  $H(3, N=40)=9,8$ , kapalı kol süre  $H(3, N=40)=9,7 \quad p<0,05$ ]. Merkezde geçirilen sürede, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre artış (), kapalı kolunda geçirilen sürede ise anlamlı azalma bulunmuştur (merkez süre  $U=12,5$ , kapalı kol süre  $U=15 \quad p<0,01$ ).

**Tablo 15. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) yükseltilmiş artı düzene testinde zaman ölçütleri.**

|                                  |              | 3. gelişim penceresi (25-30. günler) |              |                |              |
|----------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                  |              | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                                  |              | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Açık kola ilk giriş latensi (sn) |              | 113,6±34,8                           | 13,7±3,1 ‡   | 179,4±38,9     | 46,4±24,3 γ  |
| Kalış süresi (%)                 | Açık kolda   | 4±1,1                                | 10,8±2,8     | 3,1±1,1        | 5,4±0,9 γ    |
|                                  | Merkezde     | 3,6±1,6                              | 15,1±3,1 ϕ   | 8,3±3,2        | 10,3±3,6     |
|                                  | Kapalı kolda | 92,7±2,3                             | 74±5,3 ϕ     | 88,9±4,3       | 84,5±3,8     |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡p<0,05, ϕp<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, γ p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### b) Davranış Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [H(3, N=40)=12 p<0,01]. Açık kola baş uzatma sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur (U=18,5 p<0,05). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur (U=18,5 p<0,05) (Tablo 16).

Düzeneğin kapalı koluna baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [H(3, N=40)=15 p<0,01]. Kapalı kola baş uzatma sıklığında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur (U=16,5 p<0,01) (Şekil 22).

Yükseltilmiş artı düzenekte kapalı kola giriş sıklığında [H(3, N=40)=8,2 p<0,05] ve toplam giriş-çıkış sıklığında [H(3, N=40)=8,5 p<0,05] gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Düzeneğin açık koluna giriş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış, eğilim saptanmıştır [H(3, N=40)=7,4 p=0,059]. MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre açık kola giriş sıklığında,

kapalı kola giriş sıklığında ve toplam giriş-çıkış sıklığında artma eğilimi bulunmuştur (açık kol giriş sıklığı  $U=28$   $p=0,08$ , kapalı kol giriş sıklığı  $U=27$   $p=0,07$ , toplam giriş-çıkış sıklığı  $U=26$   $p=0,06$ ). Kapalı kola giriş sıklığında ve toplam giriş-çıkış sıklığında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır ( $U=23$   $p<0,05$ ) (Şekil 24).

Yükseltilmiş artı düzenekte açık kolun 1/3'lük uç bölümünden aşağıya baş uzatma sıklığında, açık kola ve kapalı kola vücut uzatma sıklığında, düzeneğin merkezinde ve açık kolunda ayağa kalkma sıklığında, düzeneğin açık kolu ve kapalı kolunda temizlenme süresinde, donma süresinde, açık kola giriş sıklığında ve dışkılama sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Düzeneğin kapalı kolunda ayağa kalkma sıklığında gruplar arasında eğilim saptanmış [ $H(3, N=40)=6,5$   $p=0,08$ ] ve bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=18,5$   $p<0,05$ ).

Üçüncü gelişim penceresinde, nesnel zengin çevrede yetiştirme, düzeneğin açık kola ilk giriş latensini kısaltmış, düzeneğin açık kolunda geçirilen sürede artma eğilimi göstermiş, düzeneğin merkezinde geçirilen süreyi artırmış, kapalı kolda geçirilen süreyi azaltmıştır. Nesnel zengin çevre, kapalı kola baş uzatma sıklığını ve kapalı kolda ayağa kalkma sıklığını artırmıştır.

Nesnel standart çevre yetiştirme koşullarında NMDA reseptör blokajı, yükseltilmiş artı düzeneğin zaman ölçütlerini etkilememiş, davranış ölçütlerinden açık kola baş uzatma sıklığını azaltarak araştırmacı ve risk değerlendirme davranışında azalma göstermiştir.

NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme, düzeneğin açık koluna ilk giriş latensini kısaltmış, açık kolunda geçirilen süreyi, araştırmacı ve risk değerlendirme davranışı olan açık kola baş uzatma sıklığını, kapalı kola giriş sıklığı ve toplam giriş-çıkış sıklığını artırmış, açık kol aktivitesinde artma eğilimi göstermiştir.

**Tablo 16. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) yükseltilmiş artı düzenek testinde davranış ölçütleri.**

|                            |             | 3. gelişim penceresi (25-30. günler) |              |                |              |
|----------------------------|-------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                            |             | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                            |             | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Baş uzatma sıklığı         | Açık kol    | 7,1±0,4                              | 7,9±0,6      | 5,1±0,7 ‡      | 8,9±0,7 γ    |
|                            | Kapalı kol  | 0,1±0,1                              | 1,5±0,3 ϕ    | 0±0            | 0,6±0,3      |
|                            | Açık kol uç | 1,3±0,5                              | 4,4±1,6      | 1±0,7          | 2,7±1,01     |
| Vücut uzatma sıklığı       | Açık kol    | 9,5±1,07                             | 10,4±1,2     | 9,8±1,6        | 7,2±0,6      |
|                            | Kapalı kol  | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0,2±0,2      |
| Ayağa kalkma sıklığı       | Açık kol    | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
|                            | Merkez      | 0±0                                  | 0,6±0,3      | 0,4±0,2        | 0,8±0,2      |
|                            | Kapalı kol  | 2,8±0,6                              | 6±0,9 ‡      | 4,1±0,6        | 4,8±0,9      |
| Temizlenme süresi (sn)     | Açık kol    | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0±0          |
|                            | Kapalı kol  | 5±2,6                                | 5±3          | 3±1,5          | 1±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    |             | 2±0,5                                | 3,8±0,8      | 1,2±0,3        | 2,3±0,4      |
| Kapalı kola giriş sıklığı  |             | 3,9±0,6                              | 5,8±0,5 ‡    | 3,6±0,6        | 5±0,4        |
| Toplam giriş-çıkış sıklığı |             | 5,9±1,1                              | 9,6±1,2 ‡    | 4,8±1,04       | 7,3±0,8      |
| Dışkılama sıklığı          |             | 1,4±0,5                              | 0,6±0,3      | 1,4±0,4        | 1,6±0,5      |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡p<0,05, ϕp<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, γ p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### 4.2.2.4. Yükseltilmiş Artı Düzenek Testinde Nesnel Gelişim Dönemi Pencerelelerinin Karşılaştırılması

##### a) Zaman Ölçütleri

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık kolunda geçirilen sürede, pencereler arasında anlamlı fark saptanmış [ $H(2, N=120)=9,1$   $p<0,05$ ], düzeneğin merkezinde geçirilen sürede ve kapalı kolunda geçirilen sürede fark saptamamıştır.

##### b) Davranış Ölçütleri

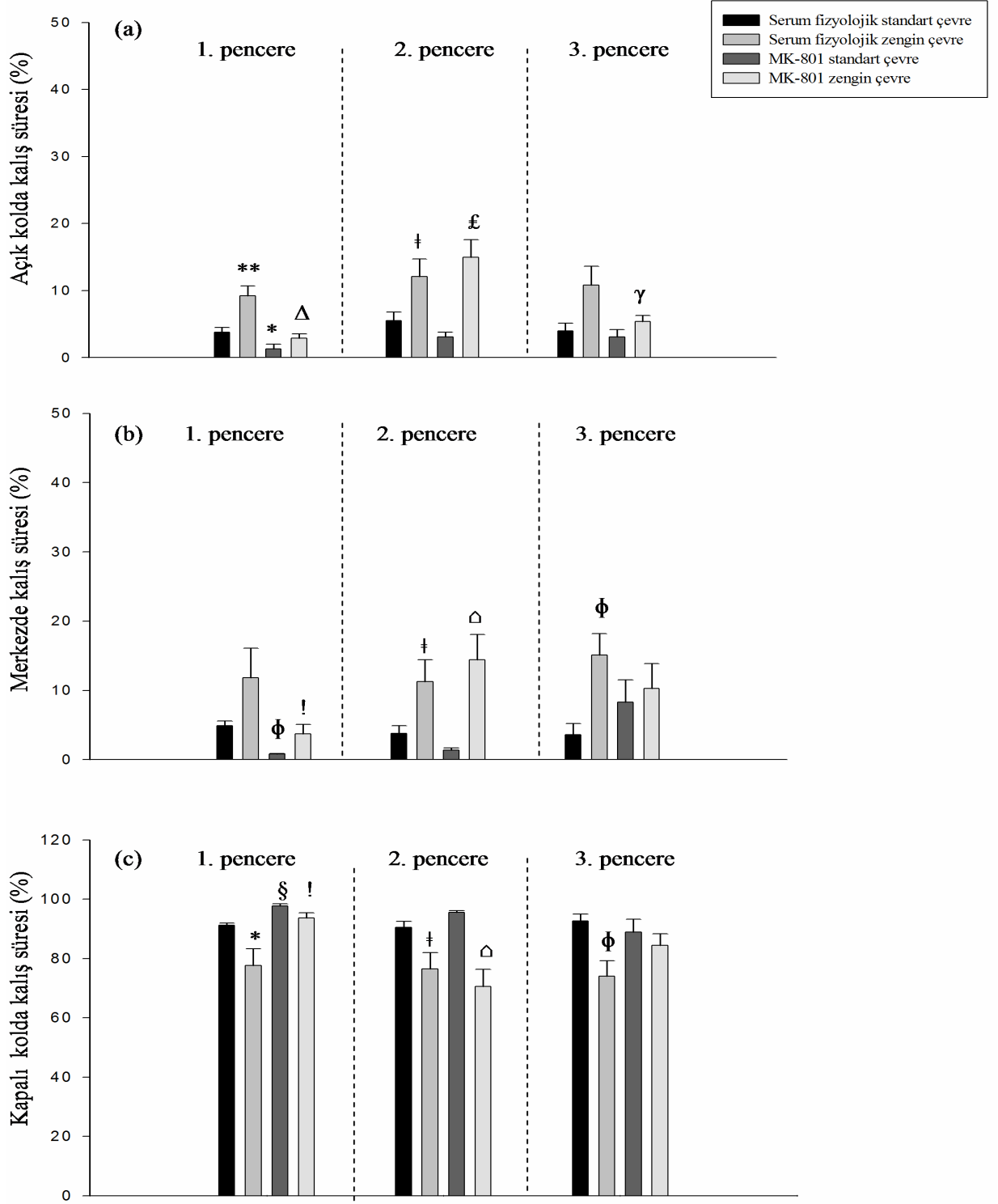
Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna baş uzatma sıklığında [ $H(2, N=120)=8,7$   $p<0,05$ ], açık koluna vücut uzatma sıklığında [ $H(2, N=120)=10$   $p<0,05$ ] ve dışkılama sıklığında [ $H(2, N=120)=8,3$   $p<0,05$ ] pencereler arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Yükseltilmiş artı düzenekte kapalı koluna baş uzatma sıklığında, açık kolun 1/3'lük uç bölümünden aşağıya baş uzatma sıklığında, kapalı koluna vücut uzatma sıklığında, düzeneğin açık ve kapalı kolunda temizlenme süresinde, donma süresinde, açık kolunda ve merkezinde ayağa kalkma sıklığında, açık kola, kapalı kola giriş-çıkış sıklığında pencereler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

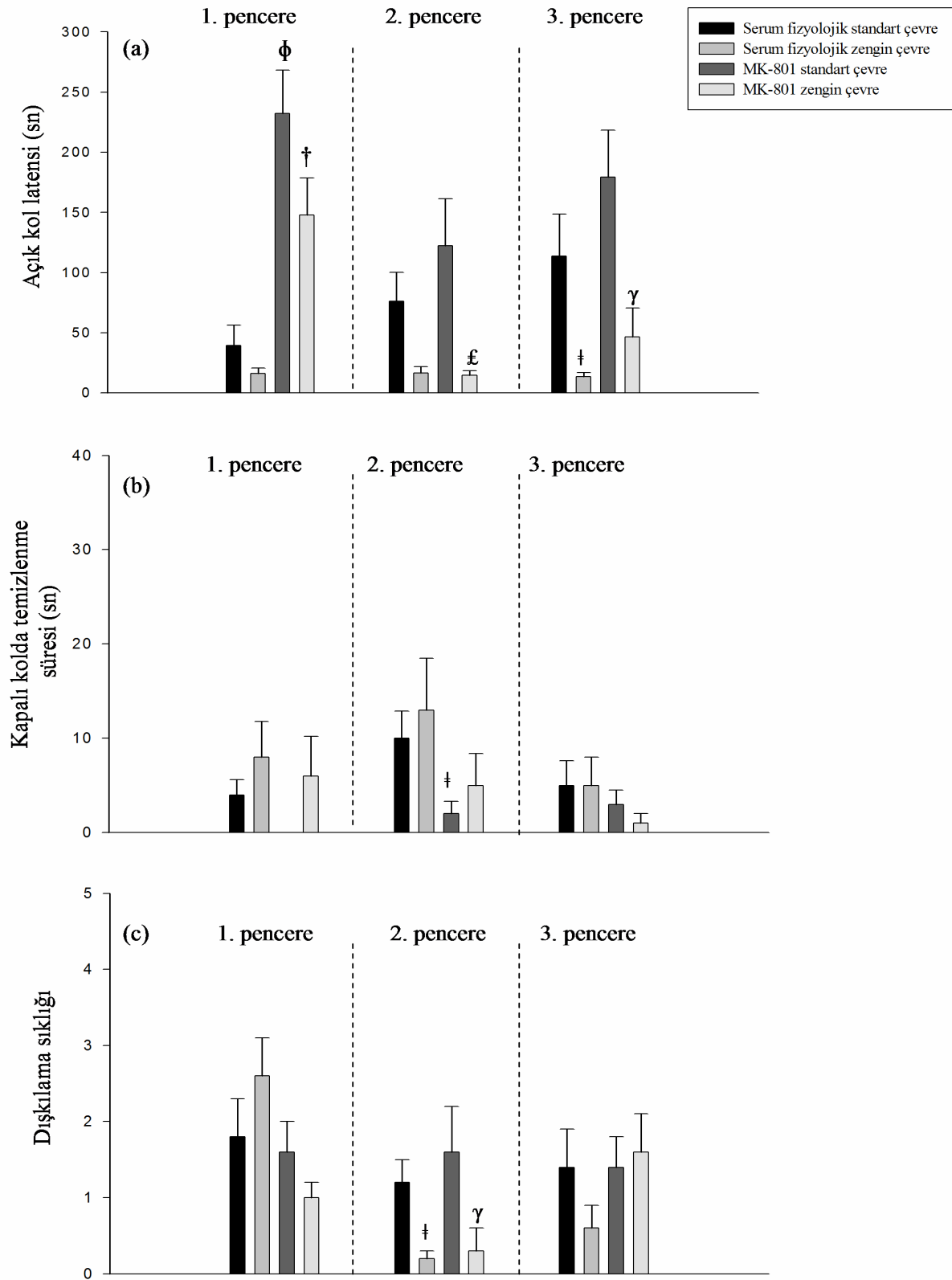
Sonuçta, üç ayrı gelişim pencerede nesnel zengin yetiştirme çevresi, kalıtsal yükseklik korkusunda azalmaya neden olmuş, birinci ve ikinci gelişim penceresinde risk değerlendirme ve uzaysal araştırmacı davranışı artırmış, üçüncü gelişim penceresinde ise risk değerlendirme ve uzaysal araştırmacı davranışı etkilemeden sadece araştırmacı davranışı artırmıştır.

Nesnel standart çevre yetiştirme koşullarında NMDA reseptör blokajı, birinci gelişim penceresinde, yükseklik korkusunda artış ile birlikte araştırmacı davranışı azaltırken, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde korku/anksiyeteyi etkilemeden risk değerlendirme ve araştırmacı davranışta azalmaya neden olmuştur.

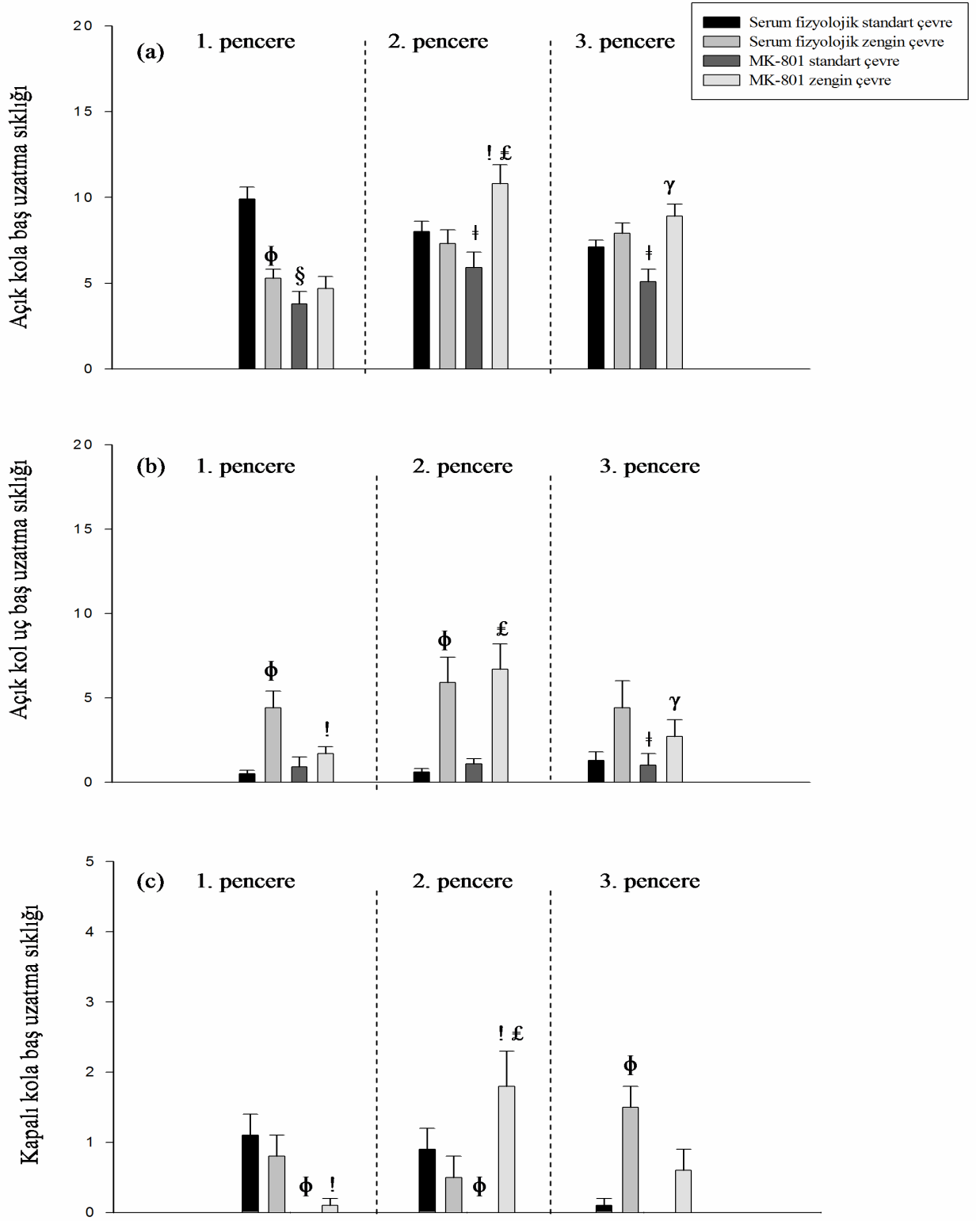
NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme, birinci gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajı ile görülen yükseklik korkusunda artış nesnel zengin çevre ile değişmemiştir. İkinci gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajının azalttığı risk değerlendirme davranışı nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme ile artmış, ayrıca NMDA reseptör blokajı nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme ile yükseklik korkusunda azalma göstermiştir. Üçüncü gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevreye maruz kalma, nesnel zengin çevrenin anksiyolitik etkileri güçlenmiş ve risk değerlendirme davranışı artmıştır.



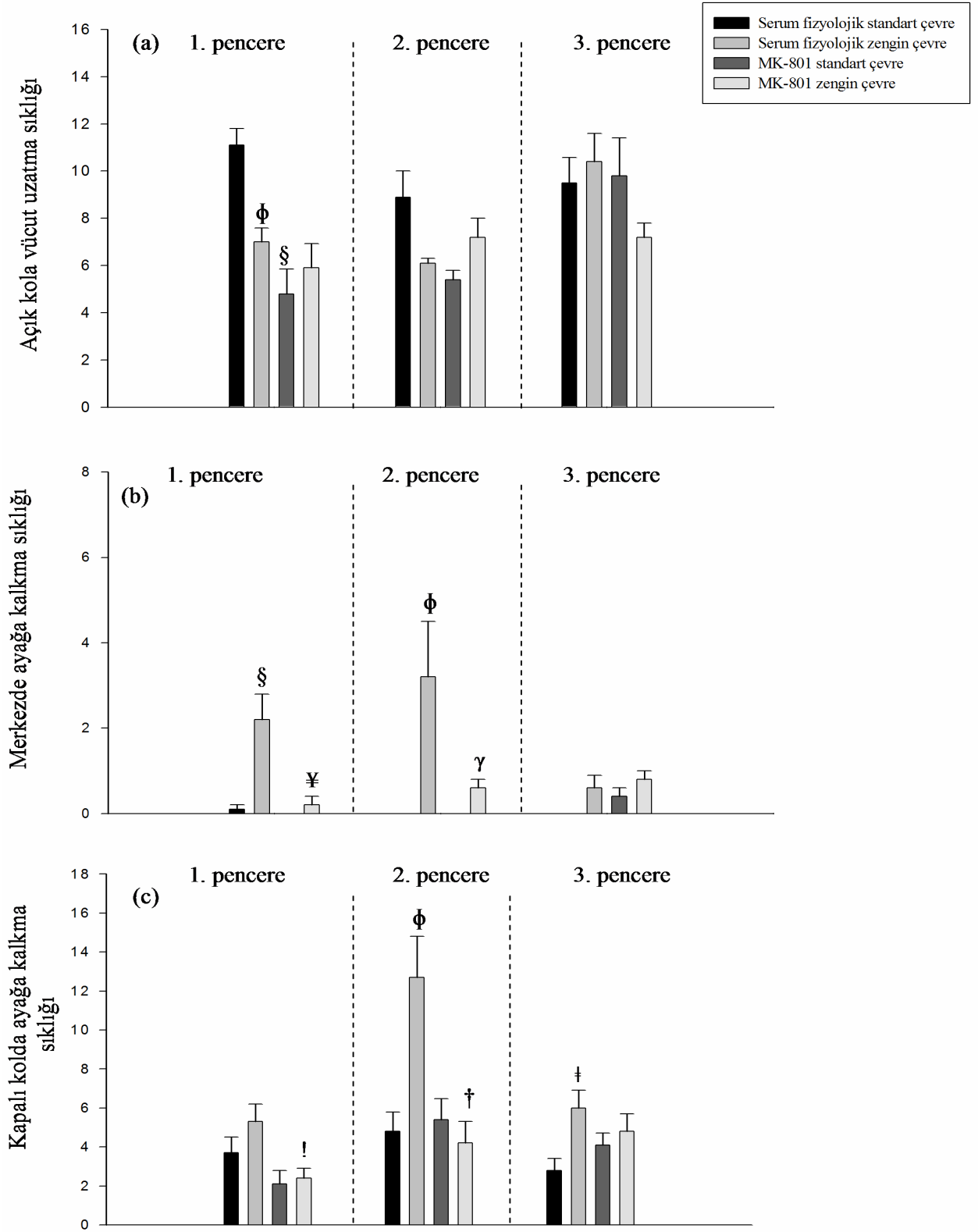
Şekil 24. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzeneğin testinde düzeneğin; a) açık kolunda b) merkezinde c) kapalı kolunda geçirilen süre (%). \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre,  $\Delta p < 0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre Student-t testi. ‡ $p < 0,05$ ,  $\Phi p < 0,01$ ,  $\S p < 0,001$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre,  $\! p < 0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre,  $\gamma p < 0,05$ ,  $\£ p < 0,01$ ,  $\Delta p < 0,001$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



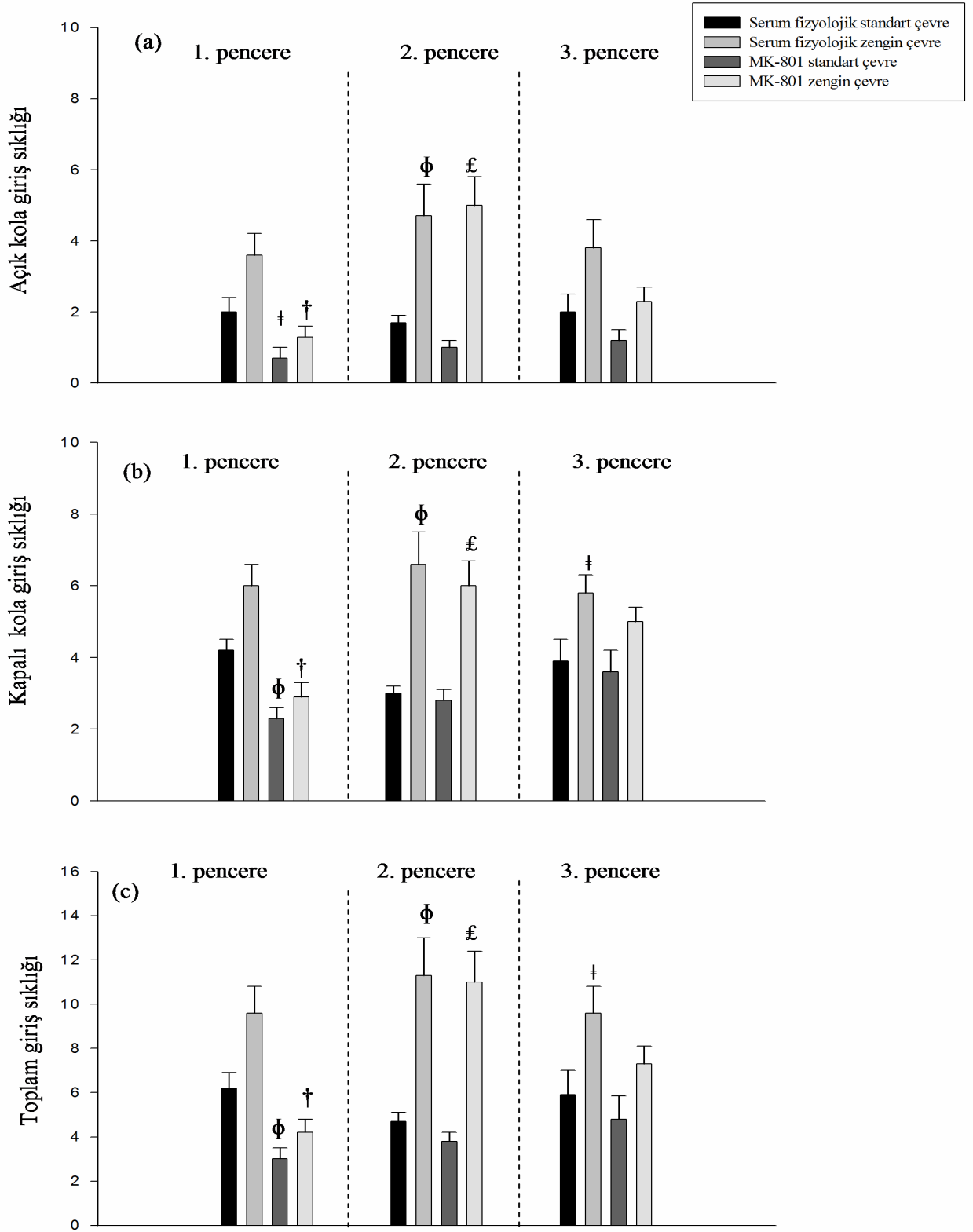
Şekil 25. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde; a) açık kol latensi b) kapalı kolda temizlenme süresi (sn) c) dışkılama sıklığı. <sup>†</sup>p<0,05, <sup>φ</sup>p<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, <sup>‡</sup>p<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, <sup>γ</sup> p<0,05, <sup>£</sup>p<0,01 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



Şekil 26. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde; a) açık kola b) açık kol uç c) kapalı kola baş uzatma sıklığı. ‡p<0,05, ϕp<0,01, §p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, !p<0,05 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, γ p<0,05, £p<0,01 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



Şekil 27. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde; a) açık kola vücut uzatma sıklığı b) merkezde c) kapalı kolada ayağa kalkma sıklığı. †p<0,05, φp<0,01, ψp<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, †p<0,05, φp<0,01, ψp<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, γ p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



Şekil 28. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli yükseltilmiş artı düzenek testinde; a) açık kola b) kapalı kola c) toplam giriş-çıkış sıklığı. †p<0,05, Φp<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, †p<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, £p<0,01 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.

### 4.2.3. Aydınlik-Karanlık Tercih Testi Değerleri

#### 4.2.3.1. Birinci Gelişim Penceresinde Aydınlik-Karanlık Tercih Testi

##### Değerleri

##### a) Zaman Değerleri

Aydınlık-karanlık tercih testinde aydınlık latenside gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=19,8$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre aydınlık latensinde azalmaya neden olmuştur ( $U=20$   $p<0,05$ ). Aydınlik latensi, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artmıştır ( $U=10$   $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre bu ölçütte anlamlı azalma ( $U=18$   $p<0,05$ ), serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna ( $U=13$   $p<0,01$ ) göre anlamlı artma saptanmıştır (Şekil 29, Tablo 17).

Aydınlık- karanlık tercih testinde karanlık latenside gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=24,4$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre karanlık latensinde azalma eğilimi bulunmuştur ( $U=26$   $p=0,06$ ). Karanlık latensi, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre artmıştır (nesnel standart çevre  $U=5$   $p<0,01$ , nesnel zengin çevre  $U=2,5$   $p<,001$ ).

Aydınlık-karanlık tercih testinde, aydınlıkta geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=19,2$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre aydınlık süresinde anlamlı artışa neden olmuştur ( $U=22$   $p<0,05$ ). Aydınlikta geçirilen sürede, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre azalma eğilimi saptanmıştır ( $U=26$   $p=0,07$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna ( $U=23$   $p<0,05$ ) ve serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna ( $U=7$   $p<0,001$ ) göre anlamlı azalma bulunmuştur (Şekil 30).

Karanlıkta geçirilen sürede, gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=19,2$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre karanlık süresinde anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=22$   $p<0,05$ ). Nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum

fizyolojik uygulanan gruba göre karanlık süresinde uzama eğilimi saptanmış ( $U=26$   $p=0,07$ ), MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna ( $U=23$   $p<0,05$ ) ve serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna ( $U=7$   $p<0,001$ ) göre karanlık süresinde anlamlı artma bulunmuştur.

**Tablo 17. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde zaman ölçütleri.**

|                     |          | 1. pencere (5-10. günler) |              |                |                |
|---------------------|----------|---------------------------|--------------|----------------|----------------|
|                     |          | Serum fizyolojik          |              | MK-801         |                |
|                     |          | Standart çevre            | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre   |
| Latensi (sn)        | Aydınlık | 5,8±1,1                   | 2,2±0,3 ‡    | 17,2±3,6 ϕ     | 7,5±3,03 γ †   |
|                     | Karanlık | 11,8±1,7                  | 7,3±0,8      | 32,7±4,7 ϕ     | 68,9±31,2 ¥    |
| Geçirilen süre (sn) | Aydınlık | 132,5±12,5                | 177,1±12,6 ‡ | 97,6±10,8      | 57,9±20,3 γ ¥  |
|                     | Karanlık | 167,5±12,5                | 123±12,6 ‡   | 202,4±10,8     | 242,1±20,3 γ ¥ |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡ $p<0,05$ , ϕ $p<0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, † $p<0,01$ , ¥ $p<0,001$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, γ  $p<0,05$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda  $n=10$ .

#### b) Davranış Ölçütleri

Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinin karanlık bölümünden aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=13,2$   $p<0,01$ ]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=7,5$   $p<0,001$ ). Aydınlık bölüme baş uzatma sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=21,5$   $p<0,05$ ) (Şekil 31, Tablo 18).

Düzeneğin aydınlık bölümünden karanlık bölümüne baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=7,6$   $p<0,05$ ]. Karanlık bölüme

baş uzatma sıklığında, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre ( $U=30$   $p<0,05$ ) ve MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre ( $U=30$   $p<0,05$ ), anlamlı azalma bulunmuştur.

Aydınlık – karanlık tercih testinde, karanlık bölümden aydınlık bölümüne giriş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=27,1$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre aydınlığa giriş sıklığında anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=13$   $p<0,01$ ). Aydınlığa giriş sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma ( $U=0$   $p<0,001$ ) bulunmuştur. Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grup, serum fizyolojik uygulanan gruba ( $U=13$   $p<0,01$ ) ve MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre ( $U=23$   $p<0,05$ ) anlamlı azalmaya neden olmuştur (Şekil 32).

Düzenegin aydınlık bölümünden karanlık bölümüne giriş sıklığında gruplar arasında fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=25,6$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre karanlık bölüme giriş sıklığında anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=13$   $p<0,01$ ). Karanlık bölüme giriş sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=1$   $p<0,001$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grup, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalmaya ( $U=15,5$   $p<0,01$ ) neden olmuş, MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre ise azalma eğilimi ( $U=27$   $p=0,06$ ) göstermiştir.

Düzenekte bölmeler arasında toplam giriş-çıkış sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=26,7$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre toplam giriş-çıkış sıklığında anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=11,5$   $p<0,01$ ). Bu ölçütte, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=0$   $p<0,001$ ). Toplam giriş- çıkış sıklığında, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grup, serum fizyolojik uygulanan gruba göre ( $U=14$   $p<0,01$ ) ve MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre ( $U=23$   $p<0,05$ ) azalma neden olmuştur.

Düzenegin aydınlık bölümünde ayağa kalkma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=25,9$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan

nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre ayağa kalkma sıklığında anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=17$   $p<0,05$ ). Ayağa kalkma sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=7,5$   $p<0,01$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grup, serum fizyolojik uygulanan göre anlamlı artış ( $U=4$   $p<0,001$ ), MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre ise anlamlı azalma göstermiştir ( $U=22,5$   $p<0,05$ ).

Aydınlık- karanlık tercih testinde, temizlenme süresi ve donma süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Birinci gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre, aydınlık-karanlık tercih testinde, aydınlık latensini kısaltmış, karanlık latensini uzatmış, aydınlık bölmede geçen süreyi artırmış, karanlıkta geçirilen süreyi azaltmış, bölmeler arasında geçiş sıklığını azaltmıştır. Nesnel zengin çevre, ayağa kalkma sıklığında azalma, aydınlıkta geçirilen sürede artma görülmüştür.

Nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajı, birinci gelişim penceresinde, aydınlık ve karanlık latensinde artma, aydınlık geçirilen sürede azalma, karanlık bölmelerde geçirilen sürede artma eğilimi, bölmeler arasında geçiş sıklığında azalma ile parlak ışık korkusunda artışa, aydınlık bölüme baş uzatma sıklığında ve ayağa kalkma sıklığında azalma ile araştırmacı davranışta azalmaya neden olmuştur.

NMDA reseptör blokajı ile birlikte nesnel zengin çevre koşullarında yetişme, aydınlık latensinde kısaltmaya, aydınlıkta geçirilen sürede azalmaya, karanlıkta geçirilen sürede artmaya, bölmeler arasında giriş- çıkış sıklıklarında azalmaya, karanlık bölmeye baş uzatma sıklığında ve ayağa kalkma sıklığında azalmaya neden olmuştur.

**Tablo 18. Birinci gelişim penceresi (5-10. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde davranış ölçütleri.**

|                        |          | 1. pencere (5-10. günler) |              |                |              |
|------------------------|----------|---------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                        |          | Serum fizyolojik          |              | MK-801         |              |
|                        |          | Standart çevre            | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Baş uzatma sıklığı     | Aydınlık | 13,1±1,1                  | 7,2±0,5 §    | 9,3±1,06 ‡     | 7,4±1,2      |
|                        | Karanlık | 1,2±0,4                   | 0,6±0,2      | 0,9±0,4        | 0±0 ! γ      |
| Giriş sıklığı          | Aydınlık | 10,4±1,05                 | 6,4±0,6 ϕ    | 3,9±0,2 §      | 2,8±0,6 † γ  |
|                        | Karanlık | 11,2±1,08                 | 7±0,6 ϕ      | 4,5±0,2 §      | 3,7±0,7 †    |
|                        | Toplam   | 21,6±2,1                  | 13,4±1,3 ϕ   | 8,4±0,4 §      | 6,5±1,3 † γ  |
| Ayağa kalkma sıklığı   |          | 15,1±1,5                  | 0,5±0,9 ‡    | 5,6±1,3 ϕ      | 2,1±0,8 ¥ γ  |
| Temizlenme süresi (sn) |          | 2±1,3                     | 2±1,3        | 1±1            | 3±1,5        |
| Donma süresi (sn)      |          | 0±0                       | 0±0          | 0±0            | 0±0          |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡p<0,05, ϕp<0,01, §p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, !p<0,05, †p<0,01, ¥p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, γ p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### 4.2.3.2. İkinci Gelişim Penceresinde Aydınlık-Karanlık Tercih Testi

##### Değerleri

##### a) Zaman Ölçütleri

Aydınlık- karanlık düzeneğinde aydınlık latensinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=16,3$  p<0,01]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre aydınlık latensinde anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=5$  p<0,01). Aydınlık latensinde, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artış saptanmıştır ( $U=22$  p<0,05) (Şekil 29, Tablo 19).

Düzenekte karanlık latensinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=11,9$   $p<0,01$ ]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=12$   $p<0,01$ ). Karanlık latensinde, nesnel zengin çevre MK-801 uygulanan grup, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artışa neden olmuştur ( $U=24$   $p<0,05$ ).

Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinde, aydınlık bölmede geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=17,1$   $p<0,01$ ]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artışa neden olmuştur ( $U=17,5$   $p<0,05$ ). Aydınlık bölmede geçirilen sürede, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır ( $U=7$   $p<0,01$ ) (Şekil 30).

Düzenegın karanlık bölümünde geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=17,1$   $p<0,01$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre karanlıkta geçirilen sürede anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=17,5$   $p<0,05$ ). Karanlık bölmede geçirilen sürede, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=7$   $p<0,01$ ).

**Tablo 19. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde zaman ölçütleri.**

|                     |          | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |                |                |              |
|---------------------|----------|--------------------------------------|----------------|----------------|--------------|
|                     |          | Serum fizyolojik                     |                | MK-801         |              |
|                     |          | Standart çevre                       | Zengin çevre   | Standart çevre | Zengin çevre |
| Latensi (sn)        | Aydınlık | 8,6±2,2                              | 2,2±0,4 $\phi$ | 6,8±1,03       | 5,2±1,2 !    |
|                     | Karanlık | 20,4±3,8                             | 9,8±1,2 $\phi$ | 18,4±2,2       | 14,8±1,9 !   |
| Geçirilen süre (sn) | Aydınlık | 131,6±15,3                           | 189,9±16,0 ‡   | 117±10,7       | 191±10,8 £   |
|                     | Karanlık | 168,4±15,3                           | 110,1±16,08 ‡  | 182±10,7       | 109±10,8 £   |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. ‡ $p<0,05$ ,  $\phi p<0,01$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, ! $p<0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, £ $p<0,01$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda  $n=10$ .

#### b) Davranış Ölçütleri

Aydınlık-karanlık tercih testi karanlık bölümünden aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=18,9$   $p<0,001$ ]. Aydınlık bölüme baş uzatma sıklığında Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $U=7,5$   $p<0,01$ ). Bu ölçütte, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=2,5$   $p<0,001$ ) (Şekil 31, Tablo 20).

Düzenegin karanlık bölümüne baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Aydınlık- karanlık tercih testinde aydınlık bölümüne giriş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=10,2$   $p<0,05$ ]. Aydınlık bölüme giriş sıklığında nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=24$   $p<0,05$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre bu ölçütte anlamlı artış bulunmuştur ( $U=16$   $p<0,01$ ) (Şekil 32).

Düzenegin karanlık bölümüne giriş sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=8,6$   $p<0,05$ ]. Karanlık bölmeye giriş sıklığında, nesnel standart çevre MK-801 uygulanan grubu, serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $U=23,5$   $p<0,05$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre karanlığa giriş sıklığında anlamlı artış bulunmuştur ( $U=19$   $p<0,05$ ).

İkinci gelişim penceresinde, düzenegin aydınlık ve karanlık bölmeleri arasında toplam giriş-çıkış sıklığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=9,6$   $p<0,05$ ]. Bölmeler arasında toplam giriş-çıkış sıklığında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $U=23,5$   $p<0,05$  ). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır ( $U=17$   $p<0,05$ ).

Düzenekte ayağa kalkma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=14$   $p<0,01$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre ayağa kalkma sıklığında anlamlı artışa neden olmuştur

(U=15  $p<0,01$ ). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur (U=19  $p<0,05$ ).

Aydınlık-karanlık tercih düzeneğinde temizlenme süresi ve donma süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

İkinci gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre, aydınlık-karanlık tercih testinde, aydınlık ve karanlık latenslerinde kısaltmaya, aydınlık bölümünde geçen sürede artışa, karanlıkta geçen sürede azalmaya, karanlık bölmeden aydınlık bölüme baş uzatmada azalmaya ve ayağa kalkma sıklığında artışa neden olmuştur.

Nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajı, aydınlık-karanlık tercih testinde, aydınlık ve karanlık latensinde, aydınlık ve karanlıkta geçirilen sürede etki göstermemiş, aydınlık bölüme baş uzatma sıklığında, bölmeler arasında geçiş sıklığında azalma ile araştırmacı davranışta azalmaya neden olmuştur.

NMDA reseptör blokajı ile birlikte zengin çevre koşullarında yetişme, aydınlık bölmede geçirilen sürede artış, karanlıkta geçirilen sürede azalma, bölmeler arasında geçiş sıklığında artma ve ayağa kalkma sıklığında artışa neden olmuştur.

**Tablo 20. İkinci gelişim penceresi (15-20. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde davranış ölçütleri.**

|                        |          | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |                  |                    |                    |
|------------------------|----------|--------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
|                        |          | Serum fizyolojik                     |                  | MK-801             |                    |
|                        |          | Standart çevre                       | Zengin çevre     | Standart çevre     | Zengin çevre       |
| Baş uzatma sıklığı     | Aydınlık | 14,5±0,9                             | 8±1,09 $\phi$    | 6,8±0,9 $\xi$      | 7±0,8              |
|                        | Karanlık | 0,5±0,3                              | 0,8±0,2          | 1±0,5              | 1,1±0,3            |
| Giriş sıklığı          | Aydınlık | 6,6±1,4                              | 6,2±0,4          | 3,8±0,4 $\ddagger$ | 6,4±0,6 $\text{£}$ |
|                        | Karanlık | 7,3±1,1                              | 6,8±0,4          | 4,5±0,5 $\ddagger$ | 6,8±0,6 $\gamma$   |
|                        | Toplam   | 13,9±2,2                             | 13±0,8           | 8,3±0,9 $\ddagger$ | 13,2±1,4 $\gamma$  |
| Ayağa kalkma sıklığı   |          | 7,6±1,7                              | 14,5±1,07 $\phi$ | 7,5±1,2            | 13,2±1,9 $\gamma$  |
| Temizlenme süresi (sn) |          | 4±2,2                                | 8±5,5            | 5±5                | 7±5,9              |
| Donma süresi (sn)      |          | 0±0                                  | 0±0              | 0±0                | 0±0                |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir.  $\ddagger p < 0,05$ ,  $\phi p < 0,01$   $\xi p < 0,001$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre,  $\gamma p < 0,05$ ,  $\text{£} p < 0,01$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### 4.2.3.3. Üçüncü Gelişim Penceresinde Aydınlık-Karanlık Tercih Testi

##### Değerleri

##### a) Zaman Değerleri

Aydınlık-karanlık tercih testinde aydınlık ve karanlık latensinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 21).

Düzenegin aydınlık bölümünde geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=9,2$   $p < 0,05$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre aydınlıkta geçirilen sürede anlamlı artışa neden olmuştur ( $U=21$   $p < 0,05$ ). Aydınlıkta geçirilen sürede, MK-801 uygulanan nesnel

zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre artış eğilimi saptanmıştır (U=26 p=0,07) (Şekil 30).

Bu düzenekte karanlık bölümde geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [H(3, N=40)=9,2 p<0,05]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalmaya neden olmuştur (U=21 p<0,05). Karanlık bölümde geçirilen sürede, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre azalma eğilimi saptanmıştır (U=26 p=0,07).

**Tablo 21. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde zaman ölçütleri.**

|                        |          | 3. pencere (25-30. günler) |              |                |              |
|------------------------|----------|----------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                        |          | Serum fizyolojik           |              | MK-801         |              |
|                        |          | Standart çevre             | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Latensi<br>(sn)        | Aydınlık | 5,3±1,6                    | 5,5±1,8      | 6,3±3,2        | 2,9±0,8      |
|                        | Karanlık | 13,6±1,8                   | 15,8±3,9     | 30,8±18,02     | 11,8±1,8     |
| Geçirilen<br>süre (sn) | Aydınlık | 138,3±9,4                  | 177,9±13,1 ‡ | 127,9±24,4     | 196,3±14,9   |
|                        | Karanlık | 161,7±9,4                  | 122,1±13,1 ‡ | 172,1±24,4     | 103,7±14,9   |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. ‡p<0,05 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda n=10.

#### b) Davranış Ölçütleri

Aydınlık-karanlık düzeneğinin karanlık bölümüne baş uzatma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [H(3, N=40)=8,1 p<0,05]. Karanlığa baş uzatma sıklığında, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artış saptanmış (U=17,5 p<0,05), MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre ise artma eğilimi göstermiştir (U=26 p=0,07) (Şekil 31, Tablo 22).

Düzenekte ayağa kalkma sıklığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=7,6$   $p<0,05$ ]. Ayağa kalkma sıklığında, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan grubuna ( $U=22,5$   $p<0,05$ ) ve MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna ( $U=17,5$   $p<0,05$ ) göre anlamlı artış saptanmıştır.

Düzenegin aydınlık bölümüne baş uzatma sıklığında, aydınlığa giriş sıklığında, karanlığa giriş sıklığında, toplam giriş-çıkış sıklığında, temizlenme süresinde ve donma süresinde gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Üçüncü pencerede, nesnel zengin çevre, aydınlık bölmede geçirilen sürede artış, karanlıkta geçirilen sürede azalma ile parlak ışık korkusunda azalmaya neden olmuştur.

Nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajının, aydınlık-karanlık testinde ölçütler üzerinde etkisi görülmemiştir.

NMDA reseptör blokajı ile birlikte nesnel zengin çevre koşullarında yetişme, aydınlıkta geçirilen sürede artma eğilimi, karanlıkta geçirilen sürede azalma eğilimi, karanlığa baş uzatma sıklığında artma eğilimi ve ayağa kalkma sıklığında artış ile karakterize davranış yapısına neden olmuştur.

**Tablo 22. Üçüncü gelişim penceresi (25-30. günler) aydınlık-karanlık tercih testinde davranış ölçütleri.**

|                        |          | 3. gelişim penceresi (25-30. günler) |              |                |              |
|------------------------|----------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                        |          | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                        |          | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Baş uzatma sıklığı     | Aydınlık | 10,3±1,2                             | 7,6±0,5      | 7,5±1,3        | 8,7±1        |
|                        | Karanlık | 0,9±0,5                              | 0,7±0,2      | 1±0,4          | 2,3±0,4 !    |
| Giriş sıklığı          | Aydınlık | 7,4±0,9                              | 6±0,7        | 4,7±0,5        | 6,1±0,6      |
|                        | Karanlık | 8±0,9                                | 6,2±0,7      | 5,2±0,5        | 6,4±0,6      |
|                        | Toplam   | 15,4±1,8                             | 12,2±1,4     | 9,9±1,1        | 12,5±1,3     |
| Ayağa kalkma sıklığı   |          | 11,9±2,5                             | 9,3±1,4      | 8,7±1,3        | 14,4±1,3 ! γ |
| Temizlenme süresi (sn) |          | 1±1                                  | 5±4          | 0±0            | 1±1          |
| Donma süresi (sn)      |          | 0±0                                  | 0±0          | 0±0            | 0±0          |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. ! $p<0,05$  Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre,  $\gamma$   $p<0,05$  MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi. Gruplarda  $n=10$ .

#### 4.2.3.4. Aydınlık-Karanlık Tercih Testinde Gelişim Dönemi Pencerelelerinin Karşılaştırılması

##### a) Zaman Ölçütleri

Aydınlık-karanlık tercih testinde karanlık latensinde pencereler arasında eğilim saptanırken [ $H(2, N=120)=5,5$   $p=0,06$ ], aydınlık latensinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Düzenegin aydınlık bölümünde ve karanlık bölümünde geçirilen sürede, pencereler arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(2, N=120)=7,1$   $p<0,05$ ].

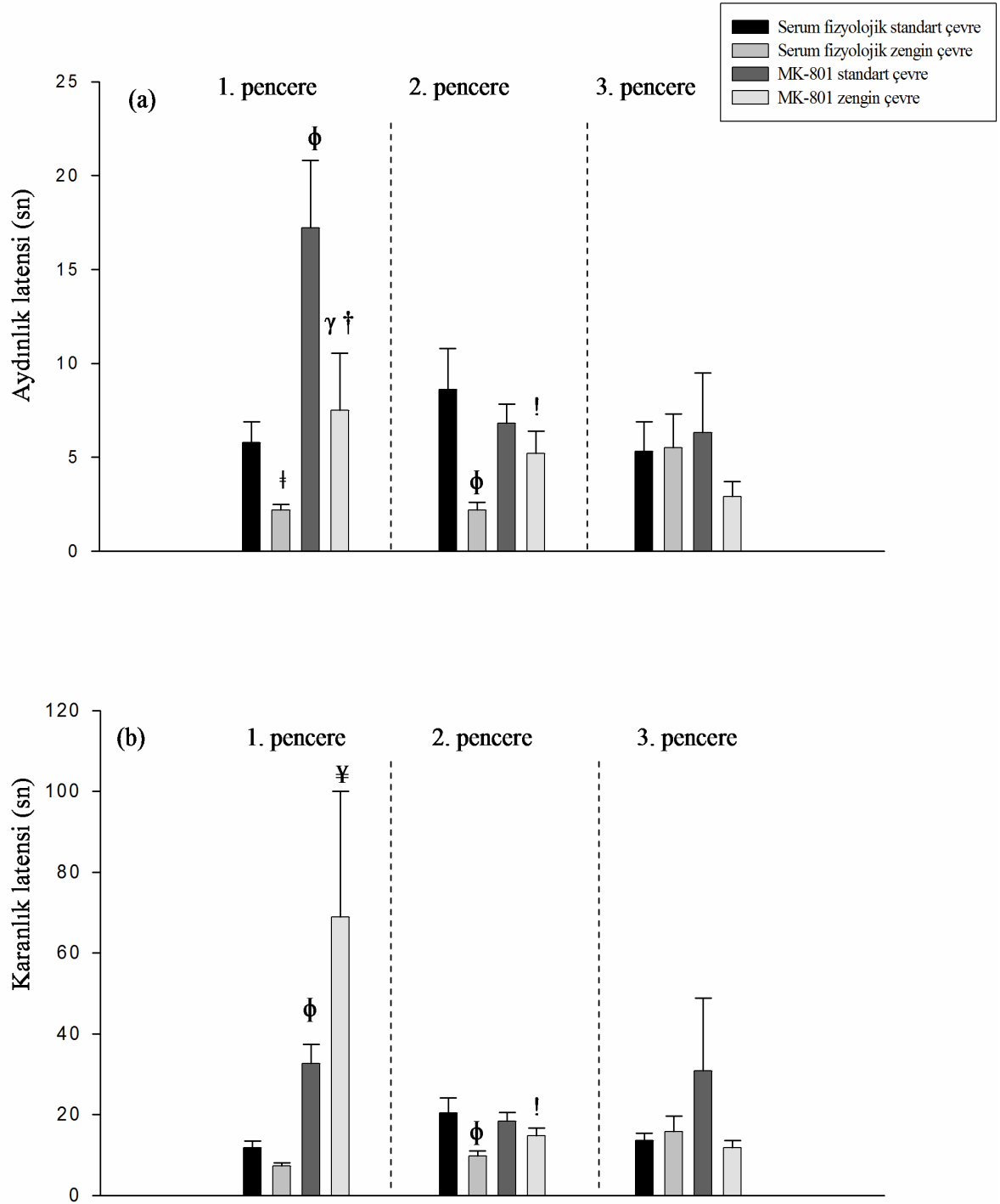
##### b) Davranış Ölçütleri

Düzenegin aydınlık bölümünde ayağa kalkma sıklığında pencereler arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(2, N=120)=6,5$   $p<0,05$ ].

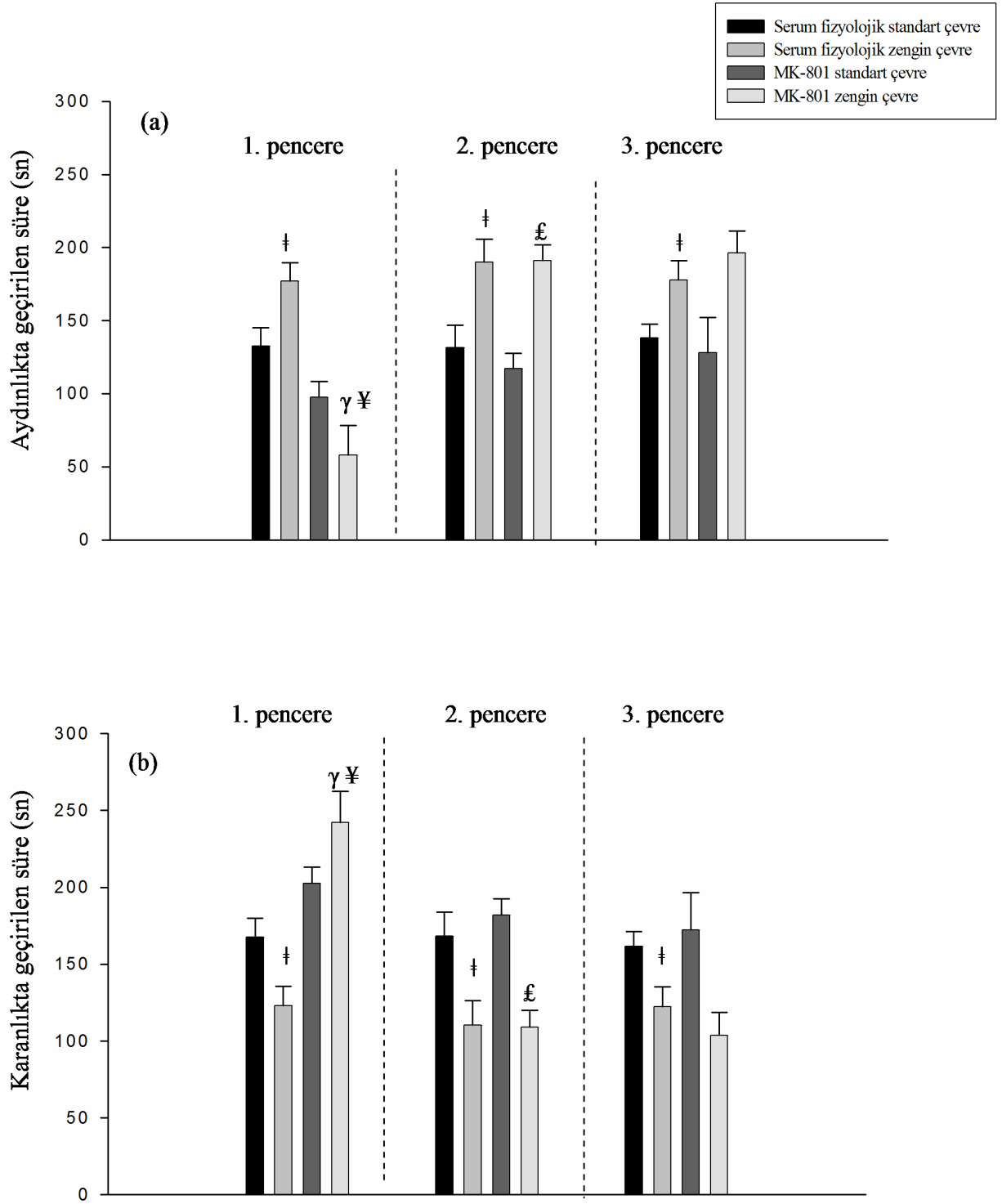
Düzenegin aydınlık ve karanlık bölümüne baş uzatma sıklığında, aydınlık bölmeye giriş sıklığında, karanlık bölmeye giriş sıklığında ve toplam giriş-çıkış sıklığında, temizlenme süresinde ve donma süresinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Aydınlık-karanlık tercih testinde, üç ayrı gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre parlak ışık ile tetiklenen korkuda azalmaya neden olmuştur. Nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, birinci gelişim penceresinde; kalıtsal yeni uyaran yanıtlarında azalma, ikinci gelişim penceresinde; araştırmacı davranışta azalma göstermiş, üçüncü gelişim penceresinde ise etki göstermemiştir.

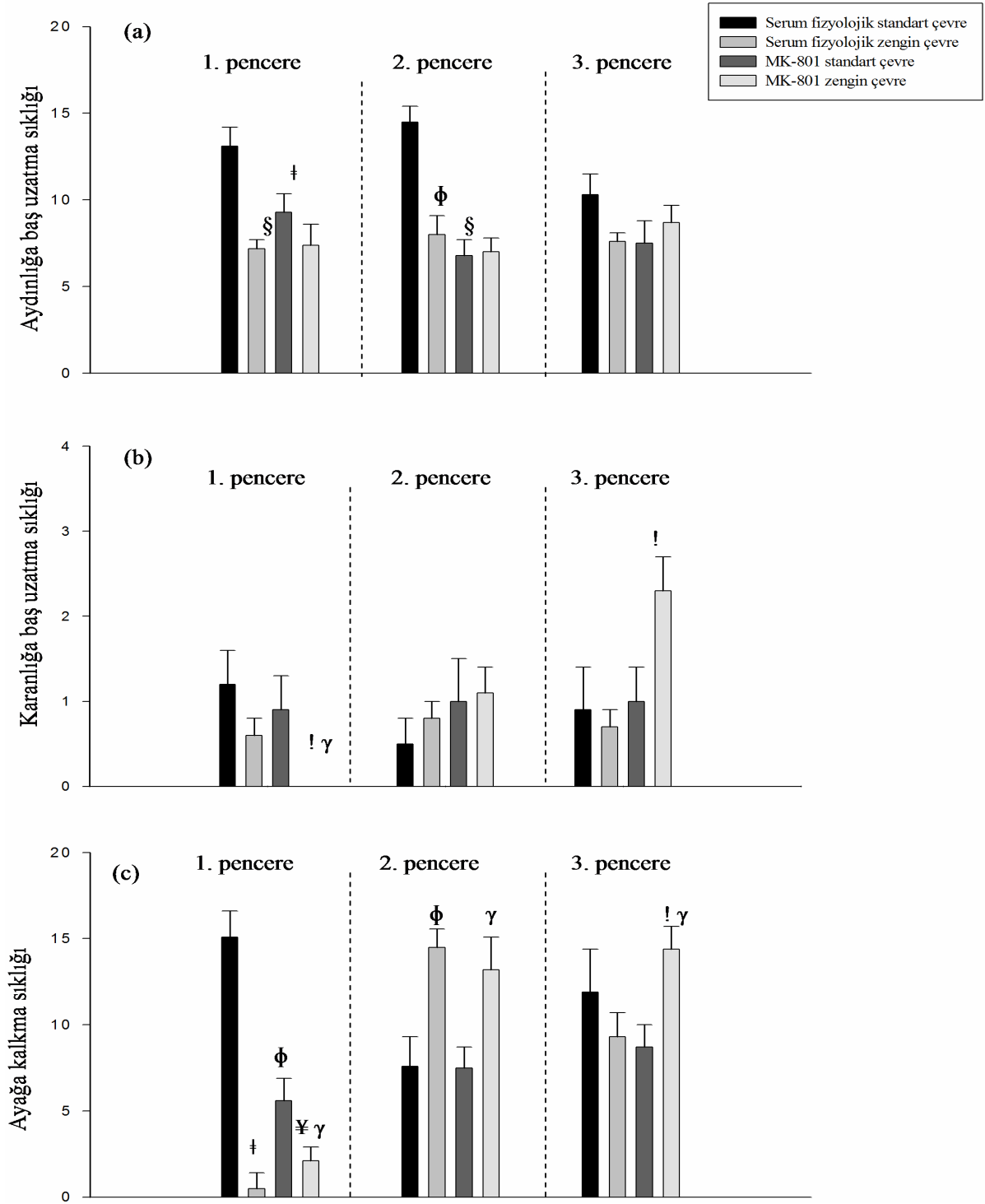
Birinci gelişim penceresinde, zengin nesnel çevre koşulları, NMDA reseptör blokajının yeni uyaran yanıtlarındaki azalma etkisini daha dramatik olarak artırmıştır. İkinci ve üçüncü gelişim penceresinde, nesnel zengin çevrenin parlak ışık korkusunda azalma etkileri görülmüştür.



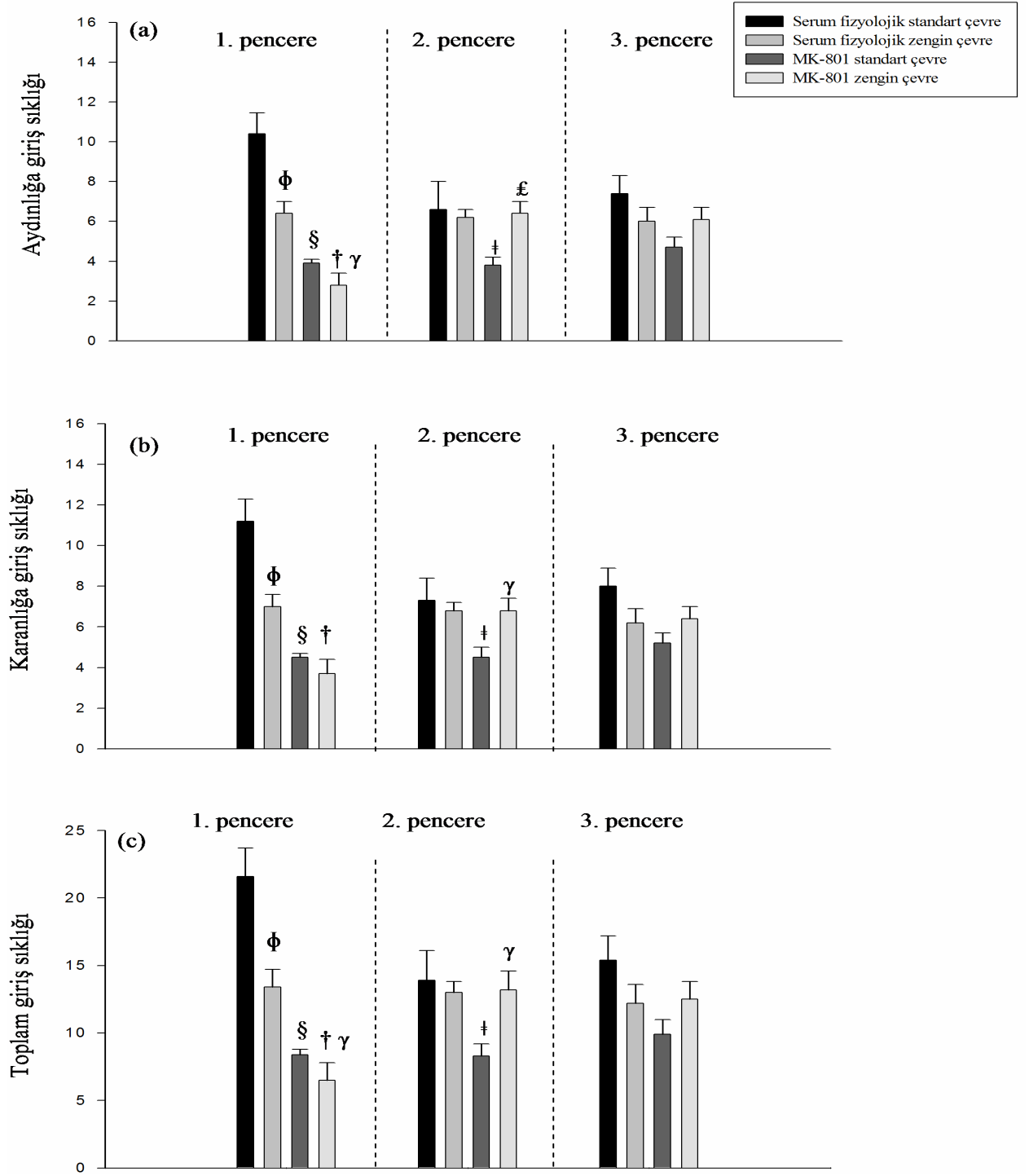
Şekil 29. Birinci, ikinci, üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde a) aydınlık, b) karanlık latensi (sn). ‡p<0,05, Φp<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, !p<0,05, †p<0,01, ¥p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, ‡p<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



Şekil 30. Birinci, ikinci, üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde a) aydınlıkta b) karanlıkta geçirilen süre (sn). ‡p<0,05 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, †p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, §p<0,05, ¶p<0,01 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



Şekil 31. Birinci, ikinci, üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde a) aydınlığa b) karanlığa baş uzatma sıklığı ve c) ayağa kalkma sıklığı. ‡p<0,05, ϕp<0,01, §p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, !p<0,05, ¥p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, γp<0,05 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.



Şekil 32. Birinci, ikinci, üçüncü gelişim penceresinde, 300 sn süreli aydınlık-karanlık tercih testinde a) aydınlığa, b) karanlığa c) toplam giriş-çıkış sıklığı. †p<0,05, φp<0,01, §p<0,001 Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, ‡p<0,01 Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre, γp<0,05, £p<0,01 MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre. Mann-Whitney U testi.

### 4.3. Bilişsel Davranış Testi

#### 4.3.1. Morris Su Havuzu Testinde Nesnel Zengin Çevre ve NMDA Reseptör

##### Blokajı Etkisi

##### 4.3.1.1. Birinci Gelişim Penceresinde Morris Su Havuzu Değerleri

###### a) Uzaysal Öğrenme

Morris su havuzunda, altı gün süre ile yapılan eğitim denemelerinde gruplarda platformu bulma süresinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı değişim bulmuştur [ $F(5,32)=11,7$   $p<0,001$ ]. Nesnel standart çevre koşullarında serum fizyolojik uygulanan grupta, birinci gün ile karşılaştırıldığında ikinci ve üçüncü gün platformu bulma performansında değişme olmamış, üçüncü günden sonra (4, 5, 6. günlerde) platformu bulma süresi anlamlı kısalmıştır (sıra ile  $p<0,01$   $p<0,05$   $p<0,01$ ). Nesnel zengin çevre koşullarında serum fizyolojik uygulanan grupta, üçüncü günden sonra birinci güne göre platformu bulma performansında anlamlı kısalma görülmüştür (dördüncü gün  $p<0,05$ , beşinci ve altıncı gün  $p<0,01$ ). Nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, birinci gün ile ikinci, üçüncü, dördüncü ve altıncı günler karşılaştırıldığında anlamlı azalma saptanmıştır (ikinci ve dördüncü gün  $p<0,05$  üçüncü ve altıncı gün  $p<0,01$ ). Nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, birinci günden beşinci güne kadar platformu bulma süresinde değişiklik olmamış, birinci ile altıncı gün karşılaştırıldığında anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 23).

Platformu bulma süresinde, tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=58,9$   $p<0,001$ ], çevre etkisi [ $F(1,36)=6$   $p<0,05$ ], ilaç x çevre etkileşimi [ $F(1,36)=12,2$   $p<0,01$ ] saptamıştır. Platformu bulma performansında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, birinci, dördüncü ve altıncı günlerde anlamlı uzama (sıra ile  $p<0,05$   $p<0,01$   $p<0,05$ ), beşinci günde artma eğilimi saptanmış, ikinci ve üçüncü günlerde fark bulunmamıştır. Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre tüm günlerde anlamlı uzama saptanmıştır (birinci gün  $p<0,01$ , diğer günlerde  $p<0,001$ ). Platformu bulma süresinde, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre birinci günde uzama eğilimi ( $p=0,07$ ), diğer günlerde de anlamlı uzama saptanmıştır (ikinci, üçüncü, dördüncü ve altıncı gün  $p<0,05$ , beşinci gün  $p<0,01$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda nesnel standart çevre grubuna göre platformu bulma

süresinde, ikinci günde anlamlı azalma bulunmuş ( $p<0,05$ ), diğer günlerde anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 33).

Morris su havuzu, 6 gün süreli eğitim denemelerinde yüzme hızlarında tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı etki saptamıştır [ $F(5,180)=4$   $p<0,01$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart ve zengin çevre grubunda altı gün boyunca yüzme hızlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Yüzme hızında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta birinci gün ile altıncı gün karşılaştırıldığında anlamlı azalma bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta birinci gün ile ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı günler karşılaştırıldığında anlamlı azalma saptanmıştır (ikinci, üçüncü, altıncı gün  $p<0,05$ , dördüncü ve beşinci gün  $p<0,01$ ).

Gruplar arasında yüzme hızlarında tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı çevre etkisi [ $F(1,36)=4,6$   $p<0,05$ ], ilaç etkisi [ $F(1,36)=14,8$   $p<0,001$ ] ve çevre x ilaç etkileşimi saptamıştır [ $F(1,36)=12,5$   $p<0,01$ ]. Yüzme hızında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre ve standart çevre grupları arasında ve nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grup ile serum fizyolojik uygulanan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre altı gün boyunca anlamlı azalma saptanmıştır (tüm günlerde  $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre, birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci günlerde yüzme hızında anlamlı azalma bulunmuştur (birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü gün  $p<0,01$ , beşinci gün  $p<0,05$ ).

Morris su havuzu eğitim denemeleri boyunca yüzme mesafesinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı etki bulmuştur [ $F(5,32)=18,3$   $p<0,001$ ]. Yüzme mesafesinde, nesnel standart çevre koşullarında serum fizyolojik uygulanan grupta birinci gün ile beşinci ve altıncı günler karşılaştırıldığında anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,01$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında serum fizyolojik uygulanan grupta birinci gün ile beşinci ve altıncı günler karşılaştırıldığında anlamlı azalma bulunmuştur. Yüzme mesafesinde, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta birinci gün ile diğer günler karşılaştırıldığında anlamlı azalma saptanmıştır (tüm günlerde  $p<0,01$ ). Nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta birinci gün ile diğer

deneme günleri karşılaştırıldığında yüzme mesafesinde anlamlı azalma görülmüştür (birinci gün  $p<0,05$  diğer günler  $p<0,01$ ).

Eğitim denemelerinde gruplar arasında yüzme mesafelerinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA ile anlamlı çevre etkisi, çevre x ilaç etkisi gösterilmemiş, ilaç etkisinde ise eğilim saptanmıştır [ $F(1,36)=0,04$   $p=0,09$ ].

Morris su havuzunda ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde platform havuzdan uzaklaştırıldıktan sonra yapılan testlerde platformun bulunduğu kadranda (hedef kadranda) geçirilen sürede tekrarlayan ölçümlü ANOVA test günleri arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $F(2,35)=0,3$   $p<0,01$ ]. Platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, nesnel standart çevre koşullarında serum fizyolojik uygulanan grupta ikinci ve dördüncü günler ile altıncı gün karşılaştırıldığında altıncı günde anlamlı artış saptanmıştır (ikinci gün  $p<0,001$ , dördüncü gün  $p<0,05$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında serum fizyolojik uygulanan grupta ikinci ve dördüncü günler ile altıncı gün performansı karşılaştırıldığında altıncı günde anlamlı artış bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Hedef kadranda geçirilen sürede MK-801 uygulanan nesnel standart ve zengin çevre gruplarında ikinci, dördüncü ve altıncı günler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 24).

Morris su havuzunda platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede tekrarlayan ölçümlü ANOVA gruplar arasında ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde, anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=11,5$   $p<0,01$ ], ilaç x çevre etkileşimi [ $F(1,36)=5,6$   $p<0,05$ ] saptanmış, anlamlı çevre etkisi bulunmamıştır. Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre, altıncı günde platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede anlamlı artış bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre altıncı gün performansında anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Nesnel zengin çevrede, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede altıncı günde anlamlı azalma ( $p<0,001$ ), ikinci günde ise azalma eğilimi saptanmıştır ( $p=0,07$ ) (Şekil 34).

Morris su havuzu testinde ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde yüzme hızları ile günler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Morris su havuzunda ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde yüzme hızlarında tekrarlayan ölçümlü ANOVA gruplar arasında anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=12,9$   $p<0,01$ ], çevre etkisi [ $F(1,36)=5,2$   $p<0,05$ ], çevre x ilaç etkileşimi [ $F(1,36)=14,7$

$p<0,001$ )] bulmuştur. Yüzme hızlarında, nesnel zengin çevrede, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde yüzme hızlarında anlamlı azalma bulunmuştur (ikinci gün  $p<0,001$  dördüncü ve altıncı gün  $p<0,05$ ). İki, dört ve altıncı günlerde yapılan testlerde 60 sn boyunca kat edilen mesafede gruplarda anlamlı değişim saptanmamıştır.

Yüzme mesafesinde, iki, dört ve altıncı günlerde tekrarlayan ölçümlü ANOVA gruplar arasında anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=12,8$   $p<0,01$ ]], çevre etkisi [ $F(1,36)=5,2$   $p<0,05$ ]], çevre x ilaç etkileşimi [ $F(1,36)=14,7$   $p<0,001$ )] bulmuştur. Yüzme mesafesinde, nesnel zengin çevrede MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde yüzme mesafesinde anlamlı azalma bulunmuştur (ikinci gün  $p<0,001$  dördüncü ve altıncı gün  $p<0,05$ ).

**Tablo 23. Birinci gelişim penceresi Morris su havuzu eğitim denemelerinde; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                             |        | 1. gelişim penceresi (5-10. günler) |              |                |              |
|-----------------------------|--------|-------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                             |        | Serum fizyolojik                    |              | MK-801         |              |
|                             |        | Standart çevre                      | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Platformu bulma süresi (sn) | 1. gün | 31,8±5,3                            | 32,3±6,05    | 48,8±3,6       | 57,05±2,3    |
|                             | 2. gün | 38,2±5                              | 21,6±4,8     | 34,4±6,9       | 53,6±3,6     |
|                             | 3. gün | 22,4±3,8                            | 20,7±4,4     | 34,01±6,03     | 53,3±3,8     |
|                             | 4. gün | 13,2±2,2                            | 16,7±3,4     | 35,1±6,04      | 54,8±2,7     |
|                             | 5. gün | 14,1±3,06                           | 11,4±2,7     | 27,8±6,1       | 53,2±3,4     |
|                             | 6. gün | 9,2±2,1                             | 6,7±0,9      | 26,6±6,4       | 45,6±3,6     |
| Yüzme hızı (cm/sn)          | 1. gün | 13,4±0,9                            | 14,4±1       | 15,6±1,1       | 10,07±0,7    |
|                             | 2. gün | 14,1±0,9                            | 16,3±1,3     | 14,5±1,5       | 8,1±0,8      |
|                             | 3. gün | 14,9±1,09                           | 15,8±1,3     | 14,5±1,5       | 7,9±1,09     |
|                             | 4. gün | 13,6±1,5                            | 15,1±0,6     | 12,7±1,8       | 5,8±1,3      |
|                             | 5. gün | 13,6±1,04                           | 15,9±1,3     | 12,4±1,8       | 6,04±1,3     |
|                             | 6. gün | 13,4±1,02                           | 14,1±0,6     | 11,5±1,9       | 7,9±1,2      |
| Yüzme mesafesi (cm)         | 1. gün | 438,8±64,4                          | 503,1±96,9   | 750,2±36,4     | 578,1±50,8   |
|                             | 2. gün | 490,8±84,9                          | 398,3±81,5   | 442,6±80,8     | 430,6±53,1   |
|                             | 3. gün | 369,1±91,3                          | 414,5±85,2   | 465,3±39,1     | 420,2±60,6   |
|                             | 4. gün | 376,1±49,7                          | 327,02±68,1  | 377,6±45,9     | 318,7±78,4   |
|                             | 5. gün | 194,3±30,9                          | 231,2±57,1   | 285,08±31,6    | 295,2±50,2   |
|                             | 6. gün | 158,09±31,4                         | 141,1±24,6   | 227,7±33,9     | 379,7±86,1   |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s.62-65. Gruplarda n=10.

**Tablo 24. Birinci gelişim penceresi Morris su havuzu testinde; hedef kadranda geçirilen süre, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                     |        | 1. gelişim penceresi (5-10. günler) |              |                |              |
|---------------------|--------|-------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                     |        | Serum fizyolojik                    |              | MK-801         |              |
|                     |        | Standart çevre                      | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Hedef kadranda      | 2. gün | 28,1±1,4                            | 33,09±2,6    | 26,4±4,7       | 22,9±4,5     |
| geçirilen süre (%)  | 4. gün | 26,8±4,5                            | 30,1±3,2     | 25,2±2,1       | 20,1±4,8     |
|                     | 6. gün | 35,7±0,8                            | 43,2±1,2     | 28,2±1,3       | 22,8±3,01    |
| Yüzme hızı (cm/sn)  | 2. gün | 19,7±0,9                            | 21,3±0,6     | 20,6±0,7       | 11,4±1,3     |
|                     | 4. gün | 18,5±0,9                            | 19,8±1,1     | 18,2±1,1       | 12,3±2,2     |
|                     | 6. gün | 18,3±0,9                            | 20,7±1,04    | 18,5±1,4       | 13,1±1,6     |
| Yüzme mesafesi (cm) | 2. gün | 1181,3±56,3                         | 1278,5±38,1  | 1238,7±45,3    | 686,5±78,5   |
|                     | 4. gün | 1114,4±55,4                         | 1185,2±67,2  | 1091,8±68,4    | 742,6±132,3  |
|                     | 6. gün | 1094,5±56,03                        | 1235,5±60,8  | 1111,5±86,5    | 786,9±96,1   |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s.62-65. Gruplarda n=10.

#### b) Görme Keskinliği Testi

Morris su havuzunda yedinci günde işaretli platformun bulunması için geçen sürede gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=20,4$   $p<0,001$ ]. İşaretli platformu bulma süresinde, nesnel standart çevrede MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=19,5$   $p<0,05$ ). Bu ölçütte nesnel zengin çevrede MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre de anlamlı artış saptanmıştır ( $U=5$   $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre işaretli platformu bulma süresinde anlamlı uzama bulunmuştur ( $U=14,5$   $p<0,01$ ) (Şekil 35, Tablo 25).

İşaretli platformun bulunduğu yedinci günde yüzme hızında ANOVA ilaç etkisi, çevre etkisi bulmamış, fakat ilaç x çevre etkileşimi saptamıştır [ $F(1,36)=17,5$   $p<0,001$ ]. İşaretli platformun bulunduğu 7. günde yüzme hızında MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur ( $df=18$   $t=3,7$   $p<0,01$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubuna göre yüzme hızında anlamlı azalma saptanmıştır ( $df=18$   $t=3,9$   $p<0,01$ ).

Morris su havuzunda yedinci günde yüzme mesafesinde, gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=20,6$   $p<0,001$ ]. Yüzme mesafesinde, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artış saptanmıştır ( $U=13$   $p<0,01$ ). İşaretli platformun bulunduğu yedinci günde yüzme mesafesinde MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=22$   $p<0,05$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevrede, nesnel standart çevre grubuna göre yüzme mesafesinde artış eğilimi saptanmıştır ( $U=26$   $p=0,07$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevrede MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı artış bulunmuştur ( $U=6$   $p<0,01$ ).

**Tablo 25. Birinci gelişim penceresi Morris su havuzunda görme keskinliği testi; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                                    | 1. gelişim penceresi (5-10. günler) |              |                |              |
|------------------------------------|-------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                    | Serum fizyolojik                    |              | MK-801         |              |
|                                    | Standart çevre                      | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Platformu bulma süresi (sn) 7. gün | 3,7±0,4                             | 5,4±1,08     | 14,9±6,2       | 43,09±6,7    |
| Yüzme hızı (cm/sn) 7. gün          | 9,05±1,6                            | 13,7±1,5     | 13,6±1,9       | 6,1±1,2      |
| Yüzme mesafesi (cm) 7. gün         | 54,5±11,5                           | 90,5±15,7    | 128,9±15,3     | 209,4±33,4   |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s.67-68. Gruplarda n=10.

Birinci gelişim penceresinde, Morris su havuzu testinde, uzaysal öğrenmede grup içi performansları değerlendirildiğinde, nesnel standart ve zengin çevrede iki

grupta da yüzme hızlarında değişiklik olmadan üçüncü günden sonra platformu bulma latensinde anlamlı azalma görülmüş, platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, her iki grupta da yüzme hızları ve mesafelerinde değişiklik olmadan, altıncı günde anlamlı artış saptanmıştır. Gruplar arası uzaysal öğrenme değerlendirilecek olursa; nesnel zengin çevrede, platformu bulma süresinde yüzme hızlarında fark olmadan, ikinci günde nesnel standart çevreye göre hızlı bir azalma olmuş, platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede altıncı günde nesnel zengin çevrede, nesnel standart çevreye göre anlamlı artış saptanmıştır.

Nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajının, uzaysal öğrenme üzerine etkisi incelendiğinde grup içi performansında, nesnel standart çevrede yetişen deneklerde MK-801 uygulamasının yüzme hızını azalttığı ve platformu bulma süresini kısalttığı saptanmış, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede günler arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre platformu bulma süresinde, yüzme hızında fark olmaksızın, birinci, dördüncü ve altıncı günlerde artış saptanmış, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre altıncı günde anlamlı azalma bulunmuştur.

NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevreye maruz kalma durumunda MK-801, birinci günden itibaren altıncı güne kadar yüzme hızında anlamlı azalmaya neden olmuştur. Platformu bulma süresinde birinci gün ile altıncı güne kadar anlamlı fark görülmemiş, altıncı günde ise anlamlı azalma bulunmuş, hedef kadranda geçirilen sürede yüzme hızında azalma ile birlikte günler arasında fark saptanmamıştır. NMDA reseptör blokajı uygulanan nesnel zengin çevrede, NMDA reseptör blokajı uygulanan nesnel standart çevreye göre, yüzme hızında azalma ile platformu bulma süresinde anlamlı artış görülmüş, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede yüzme hızında azalma ile birlikte anlamlı fark bulunmamıştır.

Görme keskinliği testinde nesnel zengin çevre ile standart çevre arasında görme keskinliği testinde anlamlı fark bulunmamıştır. Nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajı ile yüzme hızında değişiklik olmadan platformu bulma süresinde artmıştır.

NMDA reseptör blokajı ile zengin çevreye maruz kalan grupta yüzme hızında azalma ile platformu bulma süresinde artış saptanmıştır.

#### 4.3.1.2. İkinci Gelişim Penceresinde Morris Su Havuzu Değerleri

##### a) Uzaysal Öğrenme

İkinci gelişim penceresinde, Morris su havuzu testinde eğitim denemelerinde platformu bulma süresinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA 6 gün boyunca anlamlı değişim bulmuştur [ $F(5,32)=14,3$   $p<0,001$ ]. Platformu bulma süresinde, serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci gün ile karşılaştırıldığında üçüncü günden itibaren anlamlı azalma saptanmıştır (tüm günlerde  $p<0,01$ ). Platformu bulma performansında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, birinci gün ile karşılaştırıldığında üçüncü günden itibaren anlamlı azalma saptanmıştır (üçüncü ve beşinci gün  $p<0,05$ , dördüncü ve altıncı gün  $p<0,01$ ). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci gün ile karşılaştırıldığında ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerde anlamlı azalma saptanmış (ikinci gün  $p<0,01$ , üçüncü ve dördüncü gün  $p<0,05$ ), beşinci ve altıncı günlerde fark bulunmamıştır. MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, birinci günden itibaren tüm günlerde platformu bulma süresinde anlamlı azalma saptanmıştır (ikinci gün  $p<0,05$ , diğer günler  $p<0,01$ ) (Tablo 26).

Morris su havuzu eğitim denemelerinde, platformu bulma süresinde, gruplar arası performanslar değerlendirildiğinde, tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=18,1$   $p<0,001$ ] bulmuş, çevre etkisi, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Platformu bulma süresinde, nesnel standart çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre dördüncü, beşinci ve altıncı günde anlamlı uzama saptanmıştır (dördüncü ve altıncı gün  $p<0,05$ , beşinci gün  $p<0,01$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre eğitim denemelerinde birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü günde anlamlı uzama (birinci ve ikinci günde  $p<0,01$ , üçüncü ve dördüncü günde  $p<0,05$ ), altıncı günde ise uzama eğilimi bulunmuştur ( $p=0,07$ ). Platformu bulma süresinde, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre eğitim denemelerinin üçüncü ve dördüncü gününde anlamlı azalma ( $p<0,05$ ), birinci, ikinci ve altıncı günlerinde kısalma eğilimi (birinci gün  $p=0,07$ , ikinci ve altıncı gün  $p=0,08$ ) bulunmuştur. MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre platformu bulma süresinde, beşinci günde anlamlı azalma bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Şekil 33).

Morris su havuzu eğitim denemelerinde yüzme hızlarında tekrarlayan ölçümlü ANOVA zamanla anlamlı değişim saptamıştır [ $F(5,180)=2,5$   $p<0,05$ ]. Yüzme hızlarında, serum fizyolojik uygulanan nesnel standart ve zengin nesnel çevre gruplarında ve MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, grup içi performanslarında anlamlı etki bulunmamıştır. MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci gün ile karşılaştırıldığında dördüncü, beşinci ve altıncı günlerde yüzme hızlarında anlamlı azalma saptanmıştır (dördüncü gün  $p<0,05$ , beşinci ve altıncı gün  $p<0,01$ ).

Eğitim denemelerinde yüzme hızlarında tekrarlayan ölçümlü ANOVA gruplar arası performansta anlamlı ilaç etkisi bulmuş [ $F(1,36)=12,3$   $p<0,01$ ], çevre etkisi, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Yüzme hızında, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, eğitim denemelerinin üçüncü ve dördüncü günlerinde anlamlı azalma ( $p<0,01$ ), beşinci günde ise azalma eğilimi saptanmıştır ( $p=0,056$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, ikinci ve üçüncü günde anlamlı azalma bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

İkinci gelişim penceresinde, Morris su havuzu eğitim denemelerinde yüzme mesafelerinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA grup içi performanslarında anlamlı değişim saptamıştır [ $F(5,32)=21,8$   $p<0,001$ ]. Yüzme mesafesinde, serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci gün ile karşılaştırıldığında, üçüncü günden itibaren anlamlı azalma bulunmuştur (üçüncü ve dördüncü gün  $p<0,05$ , beşinci ve altıncı gün  $p<0,01$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, yüzme mesafesinde, birinci güne göre dördüncü, beşinci ve altıncı günlerde anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,05$ ). MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci güne göre, ikinci, dördüncü, beşinci ve altıncı eğitim denemesi günlerinde yüzme mesafesinde anlamlı azalma olmuş ( $p<0,01$ ), üçüncü günde ise azalma eğilimi bulunmuştur ( $p=0,06$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, eğitim denemeleri yüzme mesafesinde, birinci güne göre, diğer günlerde anlamlı azalma olmuştur ( $p<0,01$ ).

Morris su havuzu eğitim denemelerinde yüzme mesafelerinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA gruplar arası performansta, anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=12,2$   $p<0,001$ ], ilaç x çevre etkileşimi [ $F(1,36)=5$   $p<0,05$ ] saptamış, çevre etkisinde ise

eğilim [ $F(1,36)=3,3$   $p=0,07$ ]] bulmuştur. Eğitim denemeleri yüzme mesafesinde, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, beşinci günde artma eğilimi ( $p=0,053$ ), altıncı günde ise anlamlı artış ( $p<0,05$ ) saptanmıştır. Yüzme mesafesinde, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre gruba göre, eğitim denemesi birinci günde artma eğilimi bulunmuştur ( $p=0,053$ ). Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre, birinci günde artma ( $p<0,01$ ) ikinci, dördüncü ve altıncı günde ise artma eğilimi (ikinci gün  $p=0,09$ , dördüncü gün  $p=0,059$ , altıncı gün  $p=0,066$ ) bulunmuştur. Yüzme mesafesinde, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre, dördüncü günde anlamlı azalma ( $p<0,01$ ), birinci ve üçüncü günde ise azalma eğilimi (birinci gün  $p=0,054$ , üçüncü gün  $p=0,07$ ) bulunmuştur.

Morris su havuzu test günlerinde, platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı değişim saptamıştır [ $F(2,72)=14,6$   $p<0,001$ ]]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubunda, ikinci güne göre altıncı günde platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede anlamlı artış bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, ikinci güne göre dördüncü ve altıncı günlerde kadranda geçirilen sürede anlamlı artış saptanmıştır ( $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubunda test günleri arasında fark bulunmamış, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda ise ikinci gün ile karşılaştırıldığında dördüncü ve altıncı günde platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede anlamlı artış saptanmıştır ( $p<0,01$ ) (Tablo 27).

İkinci gelişim penceresinde, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, gruplar arası performansta, tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı çevre etkisi bulmuş [ $F(1,36)=13,4$   $p<0,01$ ]], ilaç etkisi, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre altıncı günde anlamlı artış bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu ölçütte, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre test günleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Nesnel zengin çevrede, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede

dördüncü günde anlamlı artış bulunmuştur ( $p<0,05$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre bu ölçütte dördüncü günde ve altıncı günde anlamlı artış saptanmıştır (dördüncü gün  $p<0,01$ , altıncı gün  $p<0,05$ ) (Şekil 34).

Morris su havuzu testinde ikinci, dördüncü ve altıncı günde yüzme hızlarında grup içi performanslarda anlamlı değişim saptanmamıştır.

İkinci gelişim penceresinde testlerde yüzme hızında gruplar arasında tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı ilaç etkisi bulmuş [ $F(1,36)=12,1$   $p<0,01$ ], çevre etkisi, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Yüzme hızında, nesnel standart çevrede koşullarında, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, dördüncü ve altıncı günde anlamlı azalma ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, yüzme hızında ikinci, dördüncü ve altıncı günde anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Morris su havuzu testinde yüzme mesafelerinde grup içi performanslarda anlamlı değişim bulunmamıştır.

Gruplar arası yüzme mesafesi performanslarında tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı ilaç etkisi bulmuş [ $F(1,36)=12,1$   $p<0,01$ ], çevre etkisi, çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır. Yüzme mesafesinde, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, dördüncü günde anlamlı azalma ( $p<0,05$ ), altıncı günde ise azalma eğilimi ( $p=0,057$ ) bulunmuştur. Nesnel zengin çevre koşulları, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, yüzme mesafesinde ikinci, dördüncü ve altıncı günde anlamlı azalmaya neden olmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 26. İkinci gelişim penceresi Morris su havuzu eğitim denemelerinde; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                             |        | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |              |                |              |
|-----------------------------|--------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                             |        | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                             |        | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Platformu bulma süresi (sn) | 1. gün | 22,6±3,7                             | 20,6±4,3     | 40,2±4,1       | 45,5±4,6     |
|                             | 2. gün | 26,1±5,2                             | 14,9±3,2     | 28,1±5,5       | 35,04±5,1    |
|                             | 3. gün | 17,7±2,1                             | 12,08±1,5    | 26,1±5,8       | 26,01±5,4    |
|                             | 4. gün | 15,7±2,3                             | 7,3±2,03     | 30,5±6,5       | 24,2±5,7     |
|                             | 5. gün | 8,8±2,4                              | 8,6±1,6      | 34,3±7,1       | 16,3±4,9     |
|                             | 6. gün | 9,9±1,5                              | 6,6±0,9      | 29,6±7,02      | 17,1±5,1     |
| Yüzme hızı (cm/sn)          | 1. gün | 14,3±0,5                             | 14,6±0,7     | 13,1±1,2       | 13,1±0,5     |
|                             | 2. gün | 15,3±0,7                             | 14,4±0,6     | 13,4±1,3       | 11,7±1,09    |
|                             | 3. gün | 16,2±1                               | 16,5±0,7     | 11,7±0,8       | 13,4±1,1     |
|                             | 4. gün | 16,8±1,2                             | 14,1±1,1     | 10,3±0,9       | 11,4±1,2     |
|                             | 5. gün | 14,4±0,9                             | 13,6±0,3     | 10,5±1,6       | 13,3±1,3     |
|                             | 6. gün | 13,4±1,03                            | 14,8±0,5     | 10,7±1,5       | 12,6±1,2     |
| Yüzme mesafesi (cm)         | 1. gün | 487,3±45,8                           | 328,3±62,1   | 506,2±28,4     | 635,4±55,3   |
|                             | 2. gün | 422,8±75,1                           | 280,2±56,3   | 345,9±34,8     | 426,2±60,4   |
|                             | 3. gün | 337,6±32,7                           | 247,5±33,5   | 349,5±70,6     | 357,9±71,9   |
|                             | 4. gün | 305,7±41,8                           | 140,8±37     | 295,8±32,1     | 248,6±38,5   |
|                             | 5. gün | 160±44,8                             | 156,5±25,9   | 293±46         | 223,4±32,4   |
|                             | 6. gün | 180,3±29,4                           | 148,5±20,6   | 284,8±30,9     | 242,3±41,9   |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s.71-74. Gruplarda n=10.

**Tablo 27. İkinci gelişim penceresi Morris su havuzu testinde; hedef kadranda geçirilen süre, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                                   |        | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |              |                |              |
|-----------------------------------|--------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                   |        | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                                   |        | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Hedef kadranda geçirilen süre (%) | 2. gün | 26,7±1,2                             | 30,5±2,9     | 22,9±4,9       | 26,9±2,9     |
|                                   | 4. gün | 29,1±1,9                             | 32,1±3,3     | 26,2±4,5       | 38,9±3,5     |
|                                   | 6. gün | 30,2±0,5                             | 42,6±1,4     | 26,9±2,06      | 42,6±4,4     |
| Yüzme hızı (cm/sn)                | 2. gün | 20,7±0,7                             | 20,4±0,6     | 18,6±1,5       | 17,9±0,6     |
|                                   | 4. gün | 20,9±0,4                             | 20,5±0,7     | 17,2±1,3       | 17,3±1,06    |
|                                   | 6. gün | 19,7±0,5                             | 19,5±0,5     | 16,9±1,1       | 17,7±0,7     |
| Yüzme mesafesi (cm)               | 2. gün | 1246,3±44,1                          | 1225,1±37,2  | 1117,5±90,7    | 1074,2±40,5  |
|                                   | 4. gün | 1259,4±30,5                          | 1230,9±44,8  | 1032,3±79,01   | 1037,8±63,9  |
|                                   | 6. gün | 1180,7±30,6                          | 1172,2±31,1  | 1018,4±70,8    | 1059,9±43,5  |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s.71-74. Gruplarda n=10.

#### b) Görme Keskinliği Testi

Morris su havuzunda yedinci günde yapılan görme keskinliği testinde işaretli platformu bulma süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır [ $H(3, N=40)=9,8$   $p<0,05$ ]. İşaretli platformu bulma süresinde, nesnel standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, uzama eğilimi bulunmuştur ( $U=25$   $p=0,059$ ). Nesnel zengin çevrede, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, işaretli platformu bulma süresinde anlamlı uzama saptanmıştır ( $U=22$   $p<0,05$ ) (Şekil 35, Tablo 28).

Görme keskinliği testinde gruplar arasında yüzme hızlarında ilaç ve çevre etkisi, çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

Gruplar arasında yüzme mesafesinde anlamlı fark bulunmuştur [ $H(3, N=40)=9,7$   $p<0,05$ ]. Yüzme mesafesinde, nesnel standart çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, uzama bulunmuştur ( $U=18$   $p<0,05$ ). Nesnel zengin çevrede, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, yüzme mesafesinde uzama eğilimi saptanmıştır ( $U=27$   $p=0,08$ ).

**Tablo 28. İkinci gelişim penceresi Morris su havuzunda görme keskinliği testi; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                                       | 2. gelişim penceresi (15-20. günler) |              |                |              |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                       | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                                       | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Platformu bulma süresi<br>(sn) 7. gün | 4,9±0,4                              | 3,9±0,5      | 21,5±7,1       | 9,6±3,1      |
| Yüzme hızı (cm/sn)<br>7. gün          | 9,08±1,4                             | 11,2±2,01    | 9,2±1,1        | 11,2±1,1     |
| Yüzme mesafesi (cm)<br>7. gün         | 62,7±15,1                            | 59,3±12,6    | 159±36,3       | 103,2±18,6   |

Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s.76-77.

İkinci gelişim penceresinde, Morris su havuzu testinde, uzaysal öğrenmede grup içi performansları değerlendirildiğinde, nesnel standart ve zengin çevrede iki grupta da yüzme hızlarında değişiklik olmadan üçüncü günden sonra platformu bulma latensinde anlamlı azalma görülmüş, platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, yüzme hızları ve mesafelerinde değişiklik olmadan, nesnel standart çevrede ikinci güne göre altıncı günde, nesnel zengin çevrede ise ikinci güne göre dördüncü ve altıncı günlerde anlamlı artış saptanmıştır. Gruplar arası uzaysal öğrenme değerlendirilecek olursa; nesnel zengin çevrede, platformu bulma süresinde yüzme hızlarında fark olmadan, birinci ve üçüncü günde nesnel standart çevreye göre azalma

eğilimi dördüncü günde ise anlamlı azalma olmuş, platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede altıncı günde nesnel zengin çevrede, nesnel standart çevreye göre anlamlı artış saptanmıştır.

Nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajının, uzaysal öğrenme üzerine etkisi incelendiğinde grup içi performansında, MK-801 uygulanan nesnel standart çevrede yüzme hızının azaldığı ve platformu bulma süresinin kısaldığı saptanmış, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede günler arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre platformu bulma süresinde, dördüncü, beşinci ve altıncı günlerinde artış ile birlikte yüzme hızında üçüncü ve dördüncü günde anlamlı azalma saptanmış, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır.

NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevreye maruz kalma; MK-801 uygulanan nesnel zengin çevrede, yüzme hızında değişiklik olmadan platformu bulma süresinde anlamlı azalma görülmüş, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede yüzme hızı değişmeden, ikinci güne göre dördüncü ve altıncı günde anlamlı artış bulunmuştur. NMDA reseptör blokajı nesnel zengin çevrede, nesnel standart çevreye göre, yüzme hızı değişmeden platformu bulma süresinde 5. günde anlamlı azalma görülmüş, platformun bulunduğu kadranda dördüncü ve altıncı günlerde yüzme hızında değişme olmadan anlamlı artış görülmüştür.

Görme keskinliği testinde nesnel zengin çevre ile standart çevre arasında fark görülmemiş, nesnel zengin ve standart çevrede NMDA reseptör blokajı ile platformu bulma süresinde artma saptanmıştır.

#### 4.3.1.3. Üçüncü Gelişim Penceresinde Morris Su Havuzu Değerleri

##### a) Uzaysal Öğrenme

Morris su havuzunda eğitim denemelerinde platformu bulma süresinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı değişim bulmuştur [ $F(5,32)=12,2$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci güne göre dördüncü ve altıncı günde platformu bulma süresinde azalma eğilimi saptanmıştır ( $p=0,072$ ,  $p=0,078$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, birinci güne göre üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı günlerde platformu bulma süresinde anlamlı azalma olmuştur (üçüncü ve beşinci gün  $p<0,05$ , dördüncü ve altıncı gün  $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci gün ile karşılaştırıldığında platformu bulma süresinde diğer günlerde anlamlı azalma bulunmuştur (tüm günlerde  $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, platformu bulma süresinde birinci güne göre ikinci günde azalma eğilimi ( $p=0,056$ ), üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı günlerde anlamlı azalma saptanmıştır (üçüncü ve dördüncü gün  $p<0,05$ , beşinci ve altıncı gün  $p<0,01$ ) (Tablo 29).

Platformu bulma süresinde gruplar arası performansta, tekrarlayan ölçümlü ANOVA anlamlı çevre x ilaç etkileşimi saptamış [ $F(1,36)=5,3$   $p<0,05$ ], ilaç etkisinde eğilim bulmuş [ $F(1,36)=3,5$   $p=0,068$ ], çevre etkisi görülmemiştir. Platformu bulma süresinde, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre üçüncü ve dördüncü günde azalma eğilimi bulunmuştur ( $p=0,097$   $p=0,055$ ). Eğitim denemeleri platformu bulma süresinde, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda nesnel standart çevre grubuna göre, ikinci günde artma eğilimi saptanmıştır ( $p=0,088$ ). Nesnel zengin çevrede MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre bu ölçütte birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve altıncı günlerde anlamlı artış saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Şekil 33).

Morris su havuzu eğitim denemelerinde yüzme hızında grup içi performansta anlamlı değişim bulunmamıştır.

Eğitim denemelerinde yüzme hızlarında tekrarlayan ölçümlü ANOVA gruplar arasında anlamlı çevre x ilaç etkileşimi bulmuş [ $F(1,36)=12$   $p<0,01$ ], çevre etkisinde eğilim [ $F(1,36)=3$   $p=0,088$ ] saptamış, ilaç etkisi bulmamıştır. Yüzme hızında, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre üçüncü günde anlamlı azalma bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Nesnel standart çevre koşullarında

MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, yüzme hızında, ikinci günde artma eğilimi ( $p=0,074$ ), üçüncü ve beşinci günde anlamlı ( $p<0,05$ ) artış saptanmıştır. Bu ölçütte, MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre, birinci, ikinci, üçüncü, beşinci ve altıncı günde anlamlı azalma bulunmuştur (birinci gün, ikinci gün, üçüncü gün  $p<0,01$ , altıncı gün  $p<0,05$ ). Nesnel zengin çevrede, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, yüzme hızında birinci günde azalma eğilimi ( $p=0,072$ ), ikinci ve üçüncü günde azalma ( $p<0,01$ ) bulunmuştur.

Morris su havuzunda eğitim denemelerinde yüzme mesafesinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA grup içi performansta anlamlı değişim saptamıştır [ $F(5,180)=20,8$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci güne göre, kat edilen mesafede üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı günlerde anlamlı azalma bulunmuştur (üçüncü ve altıncı gün  $p<0,01$ , dördüncü ve beşinci gün  $p<0,05$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, birinci güne göre, üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı günde yüzme mesafesinde anlamlı azalma bulunmuştur (üçüncü ve beşinci gün  $p<0,05$ , dördüncü ve altıncı gün  $p<0,01$ ). MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubunda, birinci güne göre diğer 5 günde yüzme mesafesinde anlamlı azalma saptanmıştır (ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci gün  $p<0,01$ , altıncı gün  $p<0,05$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, birinci gün ile karşılaştırıldığında, diğer 5 günde kat edilen mesafede anlamlı azalma görülmüştür (ikinci, üçüncü ve dördüncü gün  $p<0,05$ , beşinci ve altıncı gün  $p<0,01$  ).

Morris su havuzunda eğitim denemeleri yüzme mesafesinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA gruplar arası performansta anlamlı ilaç etkisi [ $F(1,36)=8,6$   $p<0,01$ ], çevre etkisi [ $F(1,36)=4,1$   $p<0,05$ ] saptamış, çevre x ilaç etkileşimi bulmamıştır. Yüzme mesafesinde, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, nesnel standart çevre grubuna göre 4. günde anlamlı azalma saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu ölçütte, nesnel standart çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grup, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, birinci günde artma eğilimine ( $p=0,08$ ), beşinci günde anlamlı artışa neden olmuştur ( $p<0,05$ ). MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre eğitim denemelerinde birinci günde yüzme mesafesinde anlamlı azalmaya ( $p<0,05$ ), dördüncü günde azalma eğilimine ( $p=0,078$ ) neden olmuştur. Nesnel zengin çevre koşulları, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre,

yüzme mesafesinde dördüncü günde ( $p<0,01$ ), ve altıncı günde ( $p<0,05$ ), anlamlı artışa neden olmuştur.

Morris su havuzu testinde platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede tekrarlayan ölçümlü ANOVA grup içi performansta anlamlı değişim saptamıştır [ $F(2,72)=8,7$   $p<0,001$ ]. Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubunda, test yapılan ikinci güne göre altıncı günde kadranda geçirilen sürede anlamlı artış saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, ikinci güne ( $p<0,01$ ) ve dördüncü güne ( $p<0,05$ ) göre altıncı günde, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede anlamlı artış bulunmuştur. MK-801 uygulanan nesnel standart çevre grubunda, test günleri arasında kadranda geçirilen sürede anlamlı fark saptanmamıştır. MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, ikinci güne göre, dördüncü ve altıncı günlerde platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede anlamlı artış saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 30).

Morris su havuzu testinde platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede tekrarlayan ölçümlü ANOVA gruplar arası performansta anlamlı çevre x ilaç etkileşimi saptamış [ $F(1,36)=8,6$   $p<0,01$ ], ilaç etkisi, çevre etkisi bulunmamıştır. Kadranda geçirilen sürede, serum fizyolojik uygulanan nesnel zengin çevre grubu, nesnel standart çevre grubuna göre test yapılan altıncı günde anlamlı artışa neden olmuştur ( $p<0,001$ ). Nesnel standart çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre gruba göre test günleri arasında kadranda geçirilen sürede anlamlı fark bulunmamıştır. Bu ölçütte, nesnel zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grup, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede ikinci günde azalma eğilimine ( $p=0,084$ ), altıncı günde azalmaya ( $p<0,05$ ) neden olmuştur. MK-801 uygulanan nesnel zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre ikinci günde kadranda geçirilen sürede azalma eğilimi bulunmuştur ( $p=0,052$ ) (Şekil 34).

Morris su havuzu testinde yüzme hızında grup içinde anlamlı fark saptanmamış, gruplar arasında anlamlı ilaç etkisi, çevre etkisi bulunmamış, çevre x ilaç etkisinde eğilim [ $F(1,36)=3,3$   $p=0,076$ ] saptanmıştır.

Morris su havuzu testinde yüzme mesafesinde grup içinde anlamlı fark saptanmamış, gruplar arasında anlamlı ilaç ve çevre etkisi bulunmamış, çevre x ilaç etkisinde eğilim [ $F(1,36)=3,2$   $p=0,079$ ] saptanmıştır.

**Tablo 29. Üçüncü gelişim penceresi Morris su havuzu eğitim denemelerinde; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                             |        | 3. gelişim penceresi (25-30. günler) |              |                |              |
|-----------------------------|--------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                             |        | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                             |        | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Platformu bulma süresi (sn) | 1. gün | 27,3±5,05                            | 25,1±4,7     | 37,8±4,6       | 41±4,9       |
|                             | 2. gün | 22,8±5,8                             | 16,3±2,5     | 19,3±2,3       | 31,8±6,2     |
|                             | 3. gün | 19,9±5,4                             | 9,6±1,9      | 15,6±2,4       | 24,8±6,3     |
|                             | 4. gün | 18,9±5,1                             | 7,2±1,2      | 14,6±3,1       | 24,8±5,6     |
|                             | 5. gün | 19,6±6,05                            | 8,1±2,2      | 18,3±2,9       | 17,8±5,3     |
|                             | 6. gün | 18,04±6,07                           | 7,6±1,08     | 12,1±2,5       | 17,1±3,7     |
| Yüzme hızı (cm/sn)          | 1. gün | 14,8±1,1                             | 14,7±1,1     | 16,1±0,5       | 11,5±1,2     |
|                             | 2. gün | 14,3±1,2                             | 16,2±1,07    | 17,2±0,9       | 11±1,1       |
|                             | 3. gün | 13,06±1,04                           | 16,4±0,5     | 16,4±0,8       | 10,4±0,9     |
|                             | 4. gün | 14,8±1,5                             | 15,7±1       | 14,6±0,6       | 13,6±1,3     |
|                             | 5. gün | 12,7±1,4                             | 17,5±1,1     | 14,8±1,2       | 12,5±1,2     |
|                             | 6. gün | 13,1±1,8                             | 16,6±0,9     | 15,3±0,9       | 12,6±1,3     |
| Yüzme mesafesi (cm)         | 1. gün | 460,4±79,9                           | 395,3±60,4   | 683,8±53,6     | 461,2±46,5   |
|                             | 2. gün | 319,2±59,8                           | 306,3±45,5   | 414,7±57,6     | 328,7±36,3   |
|                             | 3. gün | 270,5±46,1                           | 208,1±44,7   | 334,8±34,8     | 257,2±50,2   |
|                             | 4. gün | 250,9±37,07                          | 136,2±19,08  | 292,7±58,6     | 347,3±49,7   |
|                             | 5. gün | 216,05±44,4                          | 182,7±36,8   | 356,8±49,8     | 239±38,6     |
|                             | 6. gün | 194,7±33,3                           | 160,5±28,6   | 330,3±101,8    | 259,4±35,3   |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s.79-82. Gruplarda n=10.

**Tablo 30. Üçüncü gelişim penceresi Morris su havuzu testinde; hedef kadranda geçirilen süre, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                                   |        | 3. gelişim penceresi (25-30. günler) |              |                |              |
|-----------------------------------|--------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                   |        | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                                   |        | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Hedef kadranda geçirilen süre (%) | 2. gün | 24,5±3,08                            | 27,7±2,8     | 29,4±3,3       | 20,4±2,8     |
|                                   | 4. gün | 27,4±1,9                             | 34,3±3,7     | 34,1±5         | 33,8±4,7     |
|                                   | 6. gün | 31,06±1,8                            | 43,3±1,1     | 31±3,4         | 32,7±4,8     |
| Yüzme hızı (cm/sn)                | 2. gün | 19,09±1,8                            | 19,3±0,6     | 21,3±0,8       | 15,9±1,6     |
|                                   | 4. gün | 20,1±1,1                             | 20,3±0,7     | 19,9±1,1       | 16,8±1,8     |
|                                   | 6. gün | 19,6±1,05                            | 20,03±0,8    | 20,5±0,8       | 17,8±1,2     |
| Yüzme mesafesi (cm)               | 2. gün | 1143,3±110,3                         | 1161,1±38,4  | 1279,6±50,8    | 956±98,2     |
|                                   | 4. gün | 1207,5±66,2                          | 1220,9±45,2  | 1192,7±69,4    | 1008,6±111,5 |
|                                   | 6. gün | 1178,4±62,6                          | 1201,1±53,2  | 1226,9±47,7    | 1075,7±72,9  |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s. 79-82. Gruplarda n=10

#### b) Görme Keskinliği Testi

Morris su havuzunda yedinci günde yapılan görme keskinliği testinde, platformu bulma süresinde ANOVA gruplar arasında anlamlı fark saptamamıştır (Tablo 31).

Gruplar arasında yüzme hızında ANOVA ilaç etkisi bulmamış, çevre etkisinde [F(1,36)=3,5 p=0,069)], ilaç x çevre etkileşiminde [F(1,36)=4 p=0,051)], yüzme hızında azalma eğilimi saptamıştır.

Yedinci günde yapılan görme keskinliği testinde yüzme mesafesinde ANOVA anlamlı ilaç etkisi, çevre etkisi ve çevre x ilaç etkileşimi saptamamıştır (Şekil 35).

**Tablo 31. Üçüncü gelişim penceresi Morris su havuzunda görme keskinliği testi; platformu bulma süresi, yüzme hızı, yüzme mesafesi.**

|                                    | 3. gelişim penceresi (25-30. günler) |              |                |              |
|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
|                                    | Serum fizyolojik                     |              | MK-801         |              |
|                                    | Standart çevre                       | Zengin çevre | Standart çevre | Zengin çevre |
| Platformu bulma süresi (sn) 7. gün | 5,3±0,9                              | 7,08±1,3     | 6,3±1,5        | 12,7±5,4     |
| Yüzme hızı (cm/sn) 7. gün          | 13,3±0,9                             | 13,5±1,3     | 16,4±1,1       | 11,6±1,3     |
| Yüzme mesafesi (cm) 7. gün         | 83,9±11,7                            | 107,1±16,2   | 123,5±24,5     | 106,1±15,3   |

Veriler ortalama ± S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel değerlendirme için bkz. s.84-85. Gruplarda n=10.

Üçüncü gelişim penceresinde, Morris su havuzu testinde, uzaysal öğrenmede grup içi performansları değerlendirildiğinde nesnel standart çevrede yüzme hızında değişiklik olmadan dördüncü ve altıncı günde birinci güne göre platformu bulma süresinde azalma eğilimi görülmüş, nesnel zengin çevrede üçüncü günden itibaren platformu bulma süresinde anlamlı azalma bulunmuştur. Platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, yüzme hızları ve mesafelerinde değişiklik olmadan, nesnel standart çevrede ikinci güne göre altıncı günde, nesnel zengin çevrede ise ikinci ve dördüncü güne göre altıncı günde anlamlı artış saptanmıştır. Gruplar arası uzaysal öğrenme değerlendirildiğinde, nesnel zengin çevrede, platformu bulma süresinde anlamlı değişiklik saptanmamış, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede altıncı günde nesnel zengin çevrede, nesnel standart çevreye göre anlamlı artış saptanmıştır.

Nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajının, uzaysal öğrenme üzerine etkisi incelendiğinde grup içi performansında, MK-801 uygulanan nesnel standart çevrede yüzme hızı değişmeden ve platformu bulma süresinin kısaldığı saptanmış, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede günler arasında anlamlı fark olmadığı

görülmüştür. Serum fizyolojik uygulanan nesnel standart çevre grubuna göre, platformu bulma süresinde ve platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, anlamlı fark bulunmamıştır.

NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevreye maruz kalma, platformu bulma süresinde anlamlı azalma ve platformun bulunduğu kadranda ikinci güne göre dördüncü ve altıncı günlerde kadranda geçirilen sürede artış görülmüştür. NMDA reseptör blokajı ile nesnel standart çevreye maruz kalmaya göre, platformu bulma süresinde ve kadranda geçirilen sürede anlamlı fark bulunmamıştır.

#### **4.3.1.4. Morris Su Havuzu Testinde Gelişim Dönemi Pencerelerinin Karşılaştırılması**

##### **a) Uzaysal Öğrenme**

Morris su havuzunda eğitim denemelerinde platformu bulma süresinde tekrarlayan ölçümlü ANOVA grup içi performansta, pencereler arasında anlamlı fark saptanmamış, anlamlı pencere x ilaç x çevre etkileşimi saptamıştır [ $F(10, 206)=2,06$   $p<0,05$ ]. Platformu bulma süresinde, gruplar arası değerlendirmede, birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci günlerde anlamlı pencere etkisi bulunmuştur [ $H(2, N=120)=7,6$  birinci gün, 10,9 ikinci gün, 16,3 üçüncü gün, 11,5 dördüncü gün, 7,5 beşinci gün  $p<0,05$ ].

Eğitim denemelerinde yüzme hızlarında gruplar içi performansta pencereler arasında fark saptanmamış, anlamlı pencere x ilaç [ $F(10, 206)=2$   $p<0,05$ ], pencere x ilaç x çevre [ $F(10, 206)=2$   $p<0,05$ ] etkileşimi saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada yüzme hızında dördüncü [ $H(2, N=120)=7,8$   $p<0,05$ ] ve altıncı [ $H(2, N=120)=8,2$   $p<0,05$ ] günde anlamlı pencere etkisi saptanmıştır.

Morris su havuzu eğitim denemelerinde yüzme mesafelerinde gruplar içi performansta pencereler arasında anlamlı fark saptanmış [ $F(10, 206)=2$   $p<0,05$ ], anlamlı pencere x ilaç x çevre etkileşimi bulunmuştur [ $F(10, 206)=1,9$   $p<0,05$ ]. Yüzme mesafesinde, gruplar arası değerlendirmede, üçüncü ve dördüncü günde pencereler arasında fark saptanmıştır [ $H(2, N=120)=10,7$  üçüncü gün, 7,8 dördüncü gün  $p<0,05$ ].

Morris su havuzu test günlerinde platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede grup içi performansta, pencere etkisinde eğilim [ $F(4, 212)=2,3$   $p=0,058$ ]] saptanmıştır. Platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede, gruplar arası performansta, dördüncü günde pencere etkisinde eğilim saptanmıştır [ $H(2, N=120)=4,7$   $p=0,09$ ].

Morris su havuzu testinde ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde yüzme hızlarında grup içi performanslarda pencere etkisinde eğilim [ $F(2, 108)=2,5$   $p=0,08$ ]] saptanmıştır. Gruplar arası performansta ise pencereler arasında dördüncü günde eğilim saptanmıştır [ $H(2, N=120)=5,2$   $p=0,07$ ]

Morris su havuzu testi ikinci, dördüncü ve altıncı günlerde yüzme mesafelerinde grup içinde pencere etkisinde eğilim saptanmıştır [ $F(4, 212)=2,09$   $p=0,08$ ]]. Yüzme mesafesinde, gruplar arası karşılaştırmada ise, dördüncü günde pencere etkisinde eğilim bulunmuştur [ $H(2, N=120)=5,3$   $p=0,07$ ].

#### b) Görme Keskinliği Testi

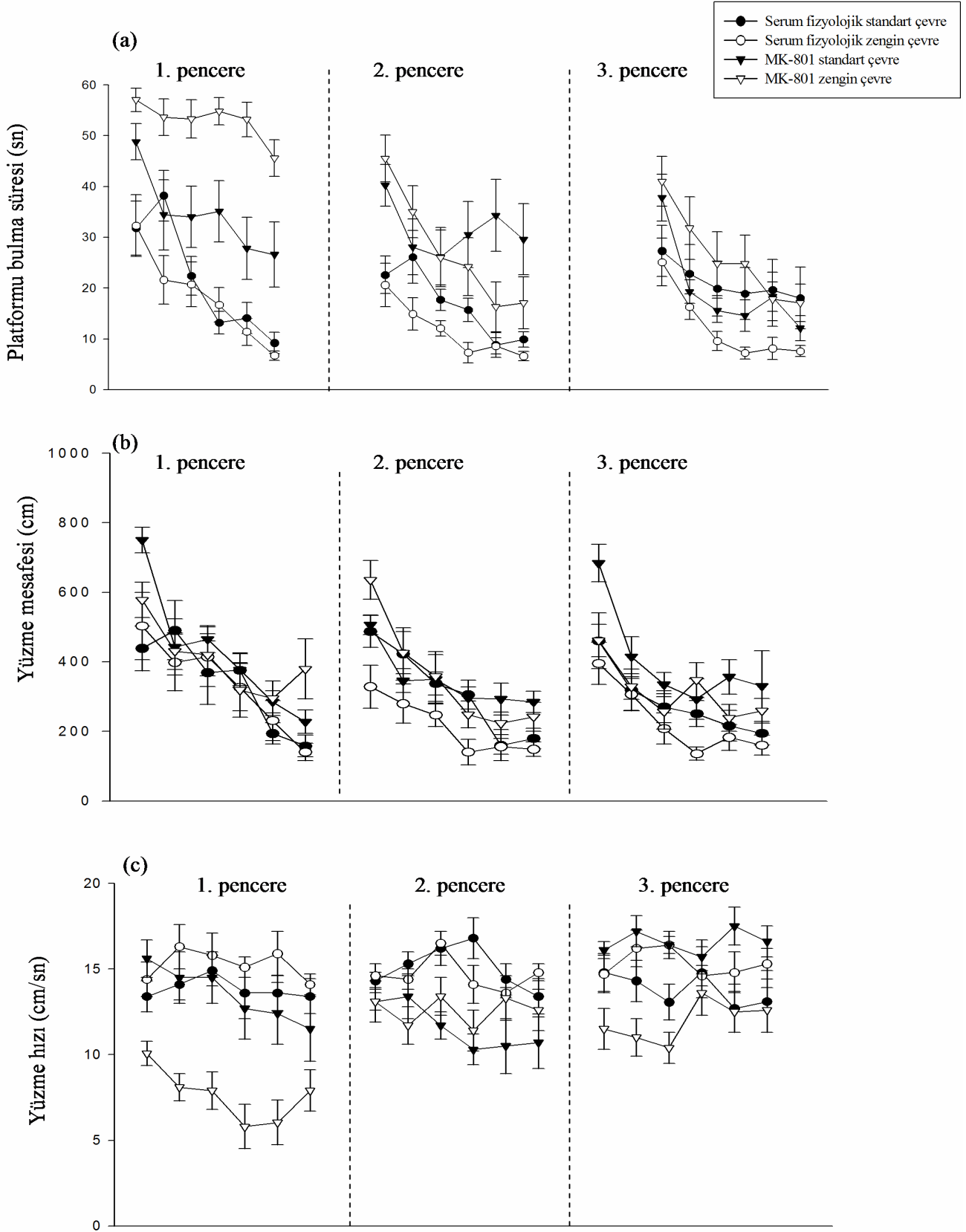
Görme keskinliği testinde yedinci günde platformu bulma süresinde ve yüzme mesafesinde, pencereler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yüzme hızında ise, anlamlı pencere etkisi [ $F(2, 108)=6,9$   $p<0,05$ ]], pencere x çevre etkileşimi [ $F(2, 108)=2,7$   $p<0,05$ ]] ve pencere x çevre x ilaç etkileşimi saptanmıştır [ $F(2, 108)=5,1$   $p<0,05$ ]].

Sonuçta, birinci gelişim penceresinde, nesnel zengin çevrede uzaysal ip uçlarını değerlendirerek uzaysal öğrenme daha hızlı olmuş ve kazanılan bilgiler uzun süreli belleğe daha iyi dönüştürülmüş, NMDA reseptör blokajı ile ip uçları daha yavaş değerlendirilmiş ve kazanılan bilginin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi olumsuz etkilenmiştir. Birinci gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajının, ip uçlarını değerlendirme ve bilgilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmesindeki olumsuz etkileri nesnel zengin çevre ile düzeltilememiştir. Görme keskinliği testinde nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajı ile yüzme hızında değişiklik olmadan platformu bulma süresinde artış, nesnel zengin çevrede ise yüzme hızında azalma ile platformu bulma süresinde artış bulunmuştur. NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevreye maruz kalan grupta yüzme hızında azalma ile platformu bulma süresinde artış saptanmıştır.

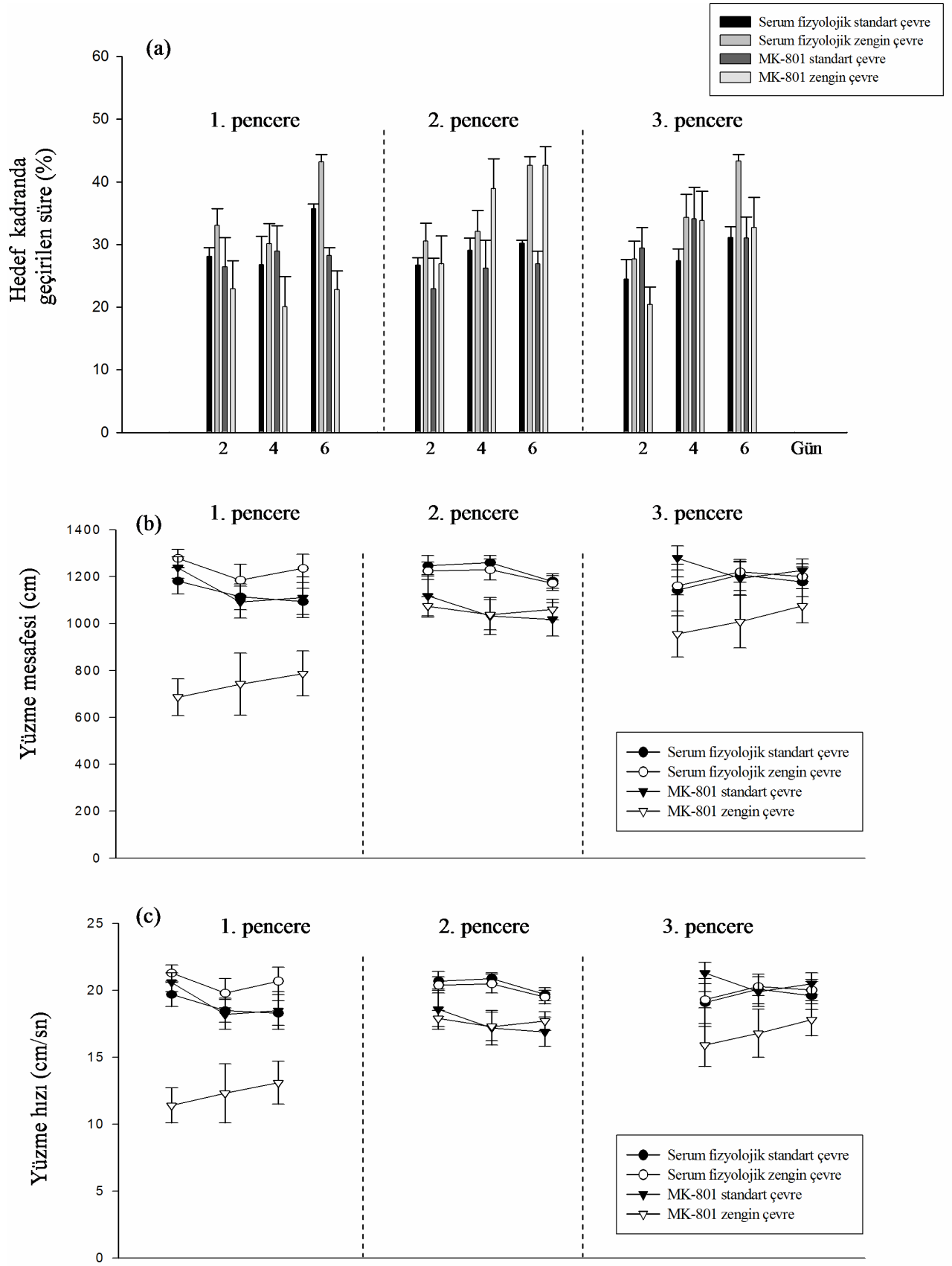
Nesnel zengin çevre ile standart çevre arasında görme keskinliği testinde anlamlı fark bulunmamıştır.

İkinci gelişim penceresinde de, nesnel zengin çevrede uzaysal ip uçlarını değerlendirerek uzaysal öğrenme daha hızlı olmuş ve kazanılan bilgiler uzun süreli belleğe daha iyi aktarılmıştır. Erken gelişim dönemi 15-20. günlerinde yapılan NMDA reseptör blokajı ile ip uçlarının daha yavaş değerlendirilmiştir. NMDA reseptör blokajı ile ip uçlarının değerlendirilmesindeki azalma, nesnel zengin çevre etkisi ile düzeltilmiştir. Görme keskinliği testinde nesnel zengin çevre ile standart çevre arasında fark görülmemiş, NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevrede ve standart çevrede platformu bulma süresinde artma saptanmıştır.

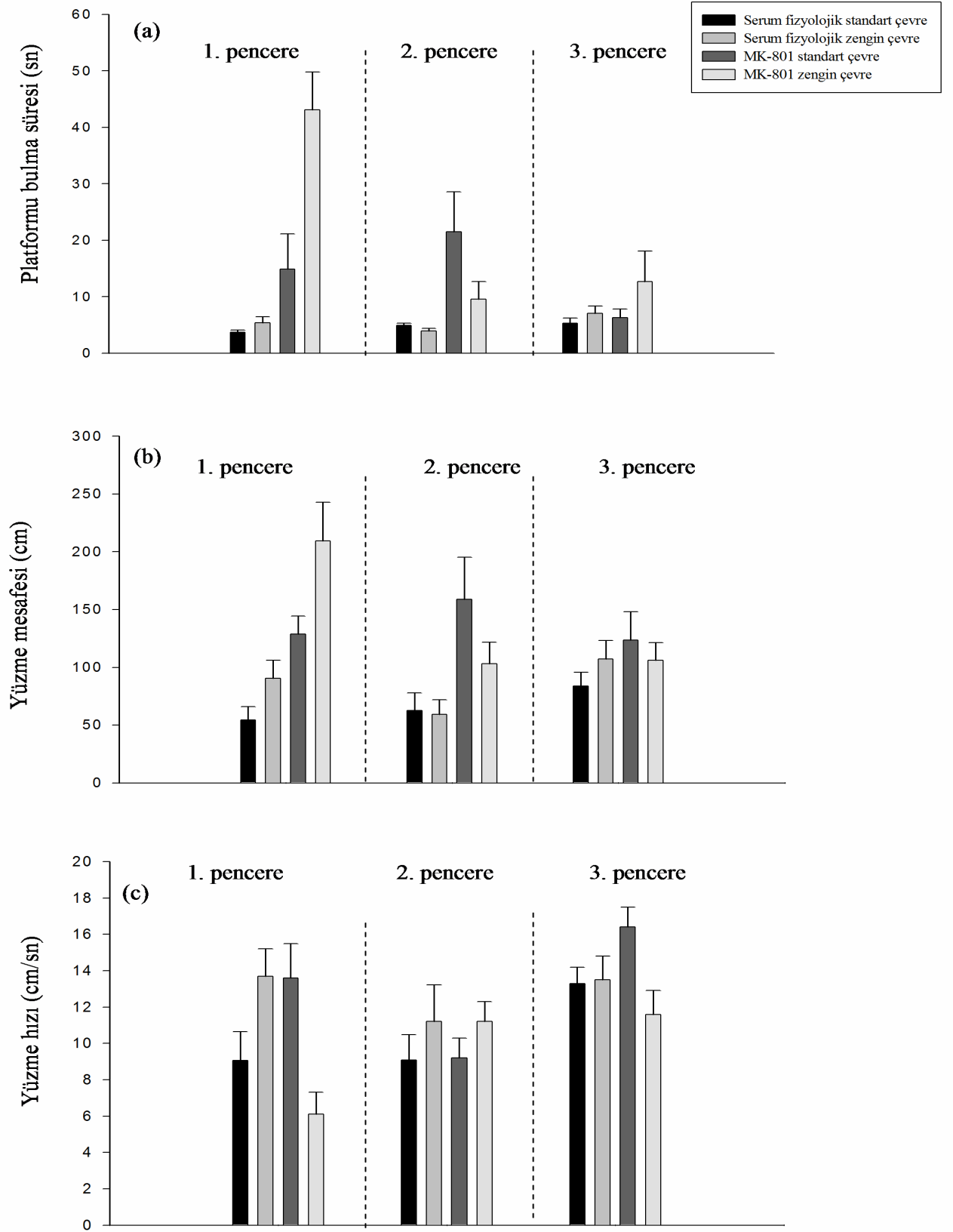
Birinci ve ikinci gelişim penceresinde olduğu gibi üçüncü gelişim penceresinde de nesnel zengin çevrede uzaysal ip uçlarını değerlendirerek uzaysal öğrenme daha hızlı olmuş ve kazanılan bilgilerin uzun süreli belleğe daha iyi dönüştürülmüştür. Erken gelişim dönemi 25-30. günlerinde yapılan NMDA reseptör blokajı ile ip uçlarının değerlendirilmesinde değişiklik görülmemiş, bilgilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi olumsuz yönde etkilenmiştir. Üçüncü gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevreye maruz kalmanın, NMDA reseptör blokajının bilgileri uzun süreli belleğe dönüştürülmesi üzerindeki olumsuz etkilerini değiştirmemiştir. Görme keskinliği testinde, nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajı uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre, platformu bulma süresinde anlamlı uzama görülmüştür.



Şekil 33. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, Morris su havuzu eğitim denemelerinde a) platformu bulma süresi, b) kat edilen mesafe (cm), c) yüzme hızı (cm/sn). Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel ayrıntı metinde verilmiştir.



Şekil 34. Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, Morris su havuzunda 60 sn süreli testte a) hedef kadranda geçirilen süre (%), b) kat edilen mesafe (cm), c) yüzme hızı (cm/sn). Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel ayrıntı metinde verilmiştir.



**Şekil 35.** Birinci, ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde, Morris su havuzunda 7. günde a)platform bulma süresi, b) kat edilen mesafe (cm), c) yüzme hızı (cm/sn). Veriler ortalama  $\pm$  S.E olarak ifade edilmiştir. İstatiksel ayrıntı metinde verilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Somatik Büyüme

Bu çalışmada, erken gelişim döneminin üç farklı gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajının ve nesnel zengin yetiştirme çevresi koşullarının, somatik büyüme üzerine etkilerini incelemek için haftalık vücut ağırlığı takibi yapılmıştır. Her üç gelişim penceresinde de nesnel zengin yetiştirme çevresinin vücut ağırlığı üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Tsai ve ark. (2002), zengin çevre koşullarında yetişen Balb/c farelerde, 4-15. haftalar boyunca vücut ağırlığı takibinde, standart çevre koşullarında yetişen deneklere göre değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Bu bulgular, çalışmamızdaki bulgu ile uyumludur. Bazı çalışmalarda ise nesnel zengin yetiştirme çevresinin vücut ağırlığı üzerinde artışa yada azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>92,93</sup>. Verilerdeki bu çeşitliliğin, zengin çevredeki nesnel elemanların çeşitliliğine, nesnel zengin çevreye maruz kalmanın süresine ve kullanılan deneklerin soy ve cinsiyetine bağlı olabildiği söylenebilir.

Erken gelişim dönemi birinci gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajı 6. haftadan itibaren kilo artışına neden olmuştur. Sıçanda yapılan bir çalışmada doğumdan sonra 6. günden 21. güne kadar MK-801 uygulamasından sonra yetişkin dönemde yapılan vücut ağırlığı takibinde, yaşa bağlı olarak dalgalanma gösterilmiştir. Bu çalışmada, NMDA reseptör blokajı ile doğum sonrası 60. günde kilo artışı, 90, 120 ve 180. günlerde ise kilo kaybı gösterilmiş ve bu değişimde, erken gelişim döneminde uygulanan kronik NMDA reseptör blokajı sonucunda lateral hipotalmustaki reseptör sistemleri ile glutamaterjik sistem gelişimi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür.<sup>94</sup> Stefani ve ark. (2005), doğum sonrası 7. günden itibaren 4 gün süre ile MK-801 uygulaması sonucunda, doğum sonrası 60. günde vücut ağırlığında değişiklik olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda, NMDA reseptör blokajı ile ikinci ve üçüncü gelişim penceresinde vücut ağırlığında değişiklik olmadan özellikle birinci gelişim penceresinde kilo artışı olması bu bulguları desteklemekle birlikte, NMDA reseptör blokajının somatik büyüme üzerine etkisinin, gelişim döneminin hangi zamanında ve ne kadar süre ile uygulandığına da bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Birinci gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajının lokomotor aktivitede azalmaya neden olduğu saptanmıştır. NMDA reseptör blokajı ile lokomotor aktivitenin azalması bu deneklerde

nesnel zengin ve standart çevrede kilo artışını açıklamaktadır. Ayrıca çalışmamızda kullanılan MK-801 dozu, somatik etkilerin en az olduğu eşik doz olarak kabul edilmektedir.<sup>96,97</sup> Bu dozda beynin biyolojik ihtiyaçlarının karşılanması bozulmadığı söylenebilir.

## **5.2. Erken Gelişim Dönemi Üç Ayrı Gelişim Penceresinde Nesnel Yetişme Çevresinin Yetişkin Dönem Üzerine Etkisi**

Çalışmamızda, erken gelişim dönemi 5-10. günlerde (birinci gelişim penceresi), 15-20. günlerde (ikinci gelişim penceresi) ve 25-30. günlerde (üçüncü gelişim penceresi) serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan ve nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirilen Balb/c farelerde, yetişkin dönem açık alan, yükseklik ve parlak ışıpta tetiklenen korku/anksiyete ile duygusal yanıtları, Morris su havuzunda ise bilişsel işlevleri değerlendirilmiştir.

Birinci gelişim penceresinde nesnel zengin çevre açık alan ile tetiklenen korku/anksiyete yanıtlarında azalma ile birlikte düzenekten kurtulma isteği olan periferde duvara dayalı ayağa kalkma sıklığında azalmaya neden olmuştur. Nesnel zengin yetişme çevre koşullarında, birinci gelişim penceresinde, açık alanda, lokomotor aktivitede azalma saptanmıştır. Birinci gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre koşulları, açık kolda geçirilen sürede artış, açık kola baş ve vücut uzatma, açık kol uçtan baş uzatma sıklıklarında artış saptanmıştır. Parlak ışık ile tetiklenen anksiyete değerlendirildiğinde, nesnel zengin çevre koşulları, aydınlık alanda geçirilen sürede artış, aydınlık ve karanlık kutular arasında giriş-çıkış sıklığında azalmaya neden olmuştur. Birinci gelişim penceresinde korku/anksiyete yanıtlarındaki bulgular uzaysal öğrenme, işçi belleği ve navigasyon belleğinin değerlendirildiği Morris su havuzu sonuçları ile desteklenmektedir. Nesnel zengin çevre yetişme koşulları platformu bulma süresinde hızlı bir azalmaya ve hedef kadranda geçirilen sürede artışa neden olmuş, yüzme hızında değişiklik olmadan görme keskinliği testini etkilememiştir. Sonuçta, birinci gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre etkisi ile açık alan, yükseklik ve parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyetede azalma, uzaysal öğrenme, işçi belleği ve referans bellekte olumlu etkiler saptanmıştır.

İkinci gelişim penceresinde, nesnel zengin yetişme çevre koşulları, açık alana daha kısa sürede geçiş ve açık alanda daha fazla süre geçirme ile açık alan ile tetiklenen

korku/anksiyeteyi azaltmıştır. Ayrıca, ikinci gelişim penceresinde nesnel zengin yetiştirme çevresi otonomik-stres yanıt olan dışkılama sıklığında azalmaya neden olmuştur. Nesnel zengin çevre etkisi ile açık alanda, ayağa kalkma sıklığında artış ile uzaysal araştırmacı davranışta artma saptanmıştır. İkinci gelişim penceresinde nesnel zengin çevre, yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyetede, açık kol aktivitesinde artış ve açık kol uçtan baş uzatma sıklığında artış ile risk değerlendirme davranışında artmaya ve dışkılama sıklığında azalmaya neden olmuştur. Nesnel zengin çevre yetiştirme koşulları, parlak ışık ile tetiklenen anksiyetede azalmaya neden olmuştur. Bu bulgular, Morris su havuzu sonuçları ile desteklenmektedir. İkinci gelişim penceresinde de nesnel zengin çevre etkisi ile açık alan, yükseklik ve parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyetede azalma, uzaysal öğrenme, işçi belleği ve referans bellekte olumlu etkiler saptanmıştır.

Üçüncü gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre yetiştirme koşulları, ilk iki pencerede olduğu gibi açık alan korku/anksiyete yanıtlarında azalmaya neden olurken, açık alanda uzaysal araştırmacı davranışta artışa neden olmuştur. Ayrıca lokomotor aktivitede azalma görülmüştür. Yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyete değerlendirildiğinde, nesnel zengin yetiştirme çevre koşullarında, açık kol aktivitesinde artış ile korku/anksiyetede azalma saptanmıştır. Üçüncü gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre koşullarında aydınlıkta geçirilen sürede artış ile parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyetede azalma saptanmıştır. Bilişsel işlevlerin değerlendirildiği, Morris su havuzunda, platformu bulma süresinde hızlı bir azalma ve hedef kadranda geçirilen sürede artış saptanmış, yüzme hızı sabit olarak görme keskinliği testi etkilenmemiştir. Morris su havuzu sonuçları ile duygusal yanıtlar birbirini desteklemektedir. İlk iki pencerede olduğu gibi üçüncü pencerede de nesnel zengin çevre açık alan, yükseklik ve parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyetede azalmaya, uzaysal öğrenme, işçi belleği ve navigasyon belleğinde olumlu etkilere neden olmuştur.

Her üç pencerede saptanan açık alan ile tetiklenen korku/anksiyete yanıtları, nesnel zengin çevre ile ilişkili literatür bilgileri ile uyumludur.<sup>98,99,100</sup> Çalışmamızda birinci ve üçüncü gelişim penceresinde nesnel zengin çevrede lokomotor aktivitede azalma görülürken ikinci gelişim penceresinde lokomotor aktivitede değişiklik saptanmamıştır. Pietropaolo ve ark.(2006), yaptıkları çalışmada nesnel zengin çevrede dönen çarkı kullanan deneklerde, açık alanda lokomotor aktivitede azalma göstermişler ve nesnel çevrede dönen çarkı kullanmayan deneklerde lokomotor aktivitede değişiklik

olmadığını saptamışlardır. Lokomotor aktivitede azalmanın nesnel zengin yetiştirme çevresi koşullarının, birinci ve üçüncü gelişim pencerelerinde yeniliğe uyumu arttırmasına bağlı olduğu ileri sürülebilir.

Nesnel zengin çevre koşullarının yetişkin dönem yükseltilmiş artı düzenek testi davranışları hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmı bizim bulgularımızla uyumlu şekilde nesnel zengin çevre koşullarında açık kol aktivitesinde artış ile yükseklik ile tetiklenen korkuda azalma gösterirken<sup>37,61,102</sup>, bir kısmın da açık kol aktivitesinde azalma saptanmış ve bu sonuç nesnel zengin çevrenin yeniliğe uyumu arttırması şeklinde yorumlanmıştır.<sup>103</sup> Bulgularımıza göre, yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak, nesnel zengin çevrenin, risk değerlendirme ve araştırmacı davranışta artışa neden olduğu söylenebilir.<sup>37,57,61,102</sup>

Parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyete yanıtlarına incelendiğinde üç pencerede de, yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak<sup>90</sup> nesnel zengin çevre, parlak ışık korkusunda azalmaya neden olmuş ve yeniliğe uyumu arttırmıştır.

Nesnel zengin yetiştirme çevre koşullarındaki duygusal davranışlar ile uyumlu olarak Morris su havuzunda, uzaysal ip uçlarının değerlendirilerek uzaysal öğrenmenin daha hızlı olduğu ve kazanılan bilgilerin uzun süreli belleğe daha iyi dönüştürüldüğü düşünülebilir. Çalışmamızın sonuçları, nesnel zengin çevrenin daha önce yapılan çalışmaları ile uyumludur.<sup>5,7,8</sup> Zengin nesnel çevrenin öğrenme ve bellek işlevlerinden sorumlu hipokampusta yeni nöron oluşumu, sinapsların kurulması ve dendritik dallanmaya neden olduğu gösterilmektedir.<sup>104,105,106</sup> Bu etkilere bağlı olarak, zengin yetiştirme çevresinin uzaysal öğrenme, işçi belleği ve referans bellek performansında olumlu yönde etki yaptığı ileri sürülebilir.

### **5.3. Erken Gelişim Dönemi Üç Ayrı Gelişim Penceresinde NMDA Reseptör Blokajının Yetişkin Dönem Duygusal ve Bilişsel Davranışlar Üzerine Etkisi**

Yaptığımız çalışmada, erken gelişim dönemi üç ayrı gelişim penceresinde nesnel standart ve zengin yetiştirme çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı yapılan deneklerin, yetişkin dönemde açık alan, yükseklik ve parlak ışıktaki tetiklenen korku/anksiyete yanıtları ve Morris su havuzunda bilişsel işlevleri değerlendirilmiştir.

Birinci gelişim penceresinde, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında NMDA reseptörlerinin blokajı, açık alana geçiş süresinde artış ve açık alanda geçirilen

sürede azalmaya neden olmuştur. Nesnel standart ve zengin çevre koşullarında NMDA reseptör hipofonksiyonu, açık alan ile tetiklenen anksiyeteyi artırmakla birlikte, lokomotor aktiviteyi ve araştırmacı davranışı azaltmış, ayrıca standart nesnel çevrede otonomik-stres yanıt olan dışkılama sıklığını artırmıştır. Birinci gelişim penceresinde, yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyete değerlendirildiğinde, standart ve zengin nesnel çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, açık kola ilk giriş latensini artırmış, açık kolda geçirilen süreyi azaltmış, kapalı kolda geçirilen süreyi artırmıştır. Ayrıca kollar arasında giriş-çıkış sıklıklarını azaltmıştır. NMDA reseptör blokajı, standart nesnel çevrede koşullarında, açık kola baş ve vücut uzatma sıklıklarını azaltarak araştırmacı davranışı azaltmış, zengin nesnel çevre koşullarında, açık kol 1/3'lük kısımdan aşağı baş uzatma sıklığını, merkezde ve kapalı kolda ayağa kalkma sıklığını azaltarak risk değerlendirme ve araştırmacı davranışı azaltmıştır. Birinci gelişim penceresinde, parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyete değerlendirildiğinde, standart nesnel çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, aydınlık ve karanlık latensinde artma, aydınlıkta geçirilen sürede azalma eğilimi, karanlık bölmelerde geçirilen sürede artma eğilimi, bölmeler arasında geçiş sıklığında azalma ile birlikte, aydınlık bölüme baş uzatma sıklığında, ayağa kalkma sıklığında azalma ve araştırmacı davranışta azalmaya neden olmuştur. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı aydınlık ve karanlık latensinde artmaya, aydınlıkta geçirilen sürede kısaltmaya, karanlıkta geçirilen sürede artmaya, bölmeler arasında geçiş sıklığında azalmaya, karanlık bölmeye baş uzatmada ve aydınlık bölmede ayağa kalkma sıklığında azalmaya neden olarak yeniliğe uyumu ortadan kaldırmıştır. Birinci gelişim penceresinde, Morris su havuzu testi bulgularına göre, standart ve zengin nesnel çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı ile uzaysal ip uçlarının değerlendirilmesinin bozulduğu, kazanılan bilginin uzun süreli belleğe dönüştürülmesinin ve referans belleğin olumsuz etkilendiği görülmüştür.

Çalışmamızda, birinci gelişim penceresinde yani yeni doğan döneminde yapılan NMDA reseptör blokajı, açık alan, parlak ışık ve yükseklik korkusunda artış ile birlikte araştırmacı davranışta ve lokomotor aktivitede azalmaya neden olmuştur. Birinci gelişim penceresindeki bulgulara göre, NMDA reseptör hipofonksiyonu ile korku/anksiyete yanıtlarında artış, bilişsel işlevlerde bozulma ve motor fonksiyonlar da bozulma görülmektedir. Yapılan çalışmalarda yoğun sinaps oluşumu ve apoptozun gerçekleştiği yeni doğan döneminde, NMDA reseptör blokajının aşırı apoptoz ile nöral

hasara bağılı davranışsal değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.<sup>10,94,107,108</sup> Yeni doğan döneminde NMDA reseptör blokajı ile yapılan çalışmaların bir kısmında yetişkin dönemde lokomotor aktivite ve araştırmacı davranışta artış gösterilirken<sup>109,110,111</sup>, bir kısmında ise azalma<sup>10,94,108</sup> gösterilmiştir. Çalışmamızda görülen davranış özellikleri yani lokomotor aktivitede ve araştırmacı davranışta azalma, NMDA reseptör alt birimi NR2D'nin (GluRε4) mutasyona uğradığı farelerde gösterilmiştir.<sup>112</sup> Bu farelerde özellikle NMDA reseptör fonksiyon bozukluğuna ikincil olarak gelişen duygusal davranışlarda ve monoaminerjik iletimde değişiklikler gözlenmiştir. Hipokampusta norepinefrin, dopamin, serotonin ve diğer metabolitlerin azaldığı, talamus, hipokampus, striatum ve frontal kortekste dopamin serotonin metabolizmalarının düzenlenmesinin bozulduğu görölmüştür.<sup>112</sup> Sircar ve ark. (2000), yaptıkları çalışmada yaşa bağılı olarak NMDA kanal kompleksinde değişiklik olduğunu göstermiş ve yeni doğan döneminde görülen olgunlaşmamış tip NMDA reseptörlerinin olgun tip NMDA reseptörlerine göre L-glutamata daha duyarlı olduğunu saptamıştır. Buna göre, NMDA reseptörlerinin olgunlaşmamış formdan olgun hale geçiş dönemleri ve L-glutamata hassas dönem olan yeni doğan döneminde, özellikle limbik sistemin bileşeni olan hipokampus ve amigdalada, NMDA reseptör blokajı sonucunda alt birimlerde gerçekeşebilecek değişikliklerin, yetişkin dönem davranış yanıtlarını, araştırmacı davranışı ve lokomotor aktiviteyi etkilediğini ileri sürebiliriz. Bu bulgular bilişsel işlevlerin değerlendirildiği Morris su havuzu sonuçları ile desteklenmektedir. Yapılan bir çok çalışmada NMDA reseptör blokajı sonucunda hipokampusa bağılı mekanizmalar ile öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozulma gösterilmiştir.<sup>114,115,116</sup> İşletim belleği ile yakından ilişkili olan hipokampusta lezyonlardan sonra görülen davranış değişiklikleri ile hipokampusta yoğun olarak bulunan NMDA reseptörlerinin blokajı sonucu görülen davranış yapısının benzer olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>117</sup> Ayrıca MK-801'in sistemik uygulanması ile hipokampus fonksiyonlarında bozulmayla birlikte çevresel bilginin hipokampal afferentler yoluyla amigdalaya iletilmesinde bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir.<sup>118</sup> Amigdala, eksternal bilginin duygusal önemini belirleyen ve muhtemelen NMDA aracılı yanıtlarda önemli olan beyin yapısıdır.<sup>119</sup> Bu gelişim penceresinde amigdala da duygusal yanıtlara aracılık eden NMDA reseptör gelişiminin bozulmasına bağılı anormal davranış yapısının göröldüğü ileri sürülebilir. Ayrıca

NMDA hipofonksiyonunun motor yanıtlardaki etkisi, striatumun gelişiminde bozulmayı düşündürmektedir.

İkinci gelişim penceresinde, nesnel standart ve zengin çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, açık alan testi ölçütlerini ve lokomotor aktiviteyi etkilememiş, uzaysal araştırmacı davranışı azaltmıştır. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı, dışkılama sıklığını artırmıştır. İkinci gelişim penceresinde yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyete değerlendirildiğinde, nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı ile açık kola ve kapalı kola baş uzatma sıklığında azalma ile risk değerlendirmede azalma saptanmıştır. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı, yüksektilmiş artı düzeneğe, düzeneğin açık koluna giriş latensinde kısaltmaya, açık kolda ve merkezde geçirilen sürede artmaya, kapalı kolda geçirilen sürede azalmaya neden olarak nesnel zengin çevrenin yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyeteyi azaltıcı etkisini şiddetlendirmiştir. Ayrıca, nesnel zengin çevre koşullarında NMDA reseptör hipofonksiyonu araştırmacı davranışta artışa neden olmaktadır. İkinci gelişim penceresinde, parlak ışığın tetiklediği davranış yapısı değerlendirildiğinde, standart nesnel çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, aydınlık bölüme baş uzatma sıklığında, bölmeler arasında geçiş sıklığında azalma ile karakterize araştırmacı davranışta azalma göstermiştir. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı ile aydınlıkta ve karanlıkta geçirilen sürede etki görülmemiştir. İkinci gelişim penceresinde, Morris su havuzunda, standart nesnel çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı ile uzaysal bellek, işçi belleği ve navigasyon belleği olumsuz etkilenmiştir. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevrede görülen ip uçlarını kısa sürede değerlendirme azalmış, referans belleği olumsuz etkilenmiş, nesnel zengin çevre etkilerinden bilgilerin uzun süreli belleğe daha iyi dönüştürülmesi ise korunmuştur.

Gelişim dönemi ikinci penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu korku ve anksiyete yanıtlarını etkilememiş, araştırmacı davranışta azalmaya neden olmuştur. Uzaysal öğrenme, işçi ve navigasyon belleği bozulmuştur. İkinci gelişim penceresinde görülen bu davranış yapısı daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir.<sup>10,120</sup> Bu dönemde NMDA reseptör blokajı sonucu yetişkin dönemde görülen davranış değişikliklerinin; frontal, parietal, temporal ve singulat korteks gibi beyin yapılarında apoptozun giderek azalması (en yoğun dönemler doğum sonu 3. ve 10. günler), NMDA

reseptörlerinin olgun forma dönüşümünde geçiş aşamasında olması<sup>113,121</sup> ve bu dönemde NMDA reseptör alt birimlerinde değişimin görülmesine (NR2B alt birimlerinde giderek azalma NR2A' ise artma<sup>122</sup>) bağlı olduğu düşünülebilir. Ayrıca erken gelişim döneminde NMDA reseptör blokajı ile yetişkin dönemde NMDA reseptörlerinde arttırıcı düzenlemenin (up-regülasyon) olduğu ve artmış NMDA aracılı glutamat iletiminin nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir.<sup>115</sup> Bilişsel işlevlerin değerlendirildiği Morris su havuzu sonuçları hipokampus lezyonlarında görülen sonuçlarla benzer özellikler göstermektedir.<sup>117</sup> Bir çok çalışmada gösterildiği gibi Morris su havuzunda öğrenme ve bellek performansında bozulmaya hipokampusta NMDA reseptör hipofonksiyonun eşlik ettiği gösterilmiştir.<sup>123</sup> Çalışmamızda görülen anormal davranış yapısında, neokorteks özellikle limbik sistem yapılarından hipokampusta görülen nörodejenerasyon sonucunda bu yapılara bağlı işlevlerde bozulmaya neden olduğu da düşünülebilir. Gelişimin bu döneminde NMDA reseptör hipofonksiyonundan özellikle hipokampal NMDA sisteminin birincil olarak etkilendiğini ileri sürülebiliriz.

Üçüncü gelişim penceresinde ise, nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, açık alanda geçirilen süreyi artırmış, korunmalı güvenli alanlarda lokomotor aktiviteyi azaltarak açık alan ile tetiklenen korku/anksiyete yanıtlarında azalmaya neden olmuştur. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı, nesnel zengin çevrenin açık alan ile tetiklenen anksiyeteyi azaltıcı etkisini ve lokomotor aktiviteyi değiştirmemiştir. Üçüncü gelişim penceresinde yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyeteyi nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı etkilememiş, araştırma ve risk değerlendirme davranışında azalmaya yol açmıştır. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyetede değişiklik yapmamış ve nesnel zengin çevrenin yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyete üzerine olumlu etkilerini değiştirmemiştir. Üçüncü gelişim penceresinde nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyeteyi etkilememiş, nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı ise, ayağa kalkma sıklığında ve karanlığa baş uzatma sıklığında anlamlı artış ile araştırmacı davranışı artırmıştır. Üçüncü gelişim penceresinde, Morris su havuzunda, nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajı ile uzaysal bellek ve referans belleği etkilenmemiş, bilgilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi bozulmuştur. Nesnel zengin

çevrede NMDA reseptör blokajı ile platformu bulma süresinde uzama ve hedef kadranda geçirilen sürede azalma olması, zengin çevrenin ip uçlarını değerlendirme ve bilgileri uzun süreli belleğe dönüştürmedeki olumlu etkileri, NMDA reseptör blokajı ile ortadan kalkmış, referans bellek etkilenmemiştir.

Fiziksel gelişim olarak insanda geç çocukluk yada ergenlik öncesi döneme karşılık gelen üçüncü gelişim penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu sonucu açık alanda yenilik yanıtlarında ve periferik lokomotor aktivitede azalma, yükseklik ile tetiklenen korku koşullarında risk değerlendirmede azalma saptanmıştır. NMDA reseptör hipofonksiyonu ile çevreden gelen yeni bilgilerin algılanması ve değerlendirilmesi bozulmuştur. Üçüncü gelişim penceresinde görülen parlak ışık ile tetiklenen kalıtsal korku/anksiyetede azalma, daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur. Çalışmamızda, korunmalı güvenli alanda lokomotor aktivitede azalma görülmüştür. Bazı çalışmalar NMDA reseptör blokajı ile lokomotor aktivitede artış yada azalma göstermiştir.<sup>124,125</sup> Limbik sistem yapılarıyla yakından ilişkili olan nükleus accumbenste NMDA reseptör blokajından sonra anksiyolitik etki ile birlikte lokomotor aktivitede artışın her zaman birlikte olmadığı gösterilmiştir.<sup>124,125</sup> Çalışmamızda NMDA reseptör blokajı yaptığımız üçüncü gelişim penceresi, NMDA reseptörlerinin tamamen olgun şekle dönüştüğü zaman dilimini kapsamaktadır.<sup>113</sup> Yapılan çalışmalarda, sinaps oluşumunun yoğun olduğu yeni doğan döneminde, NMDA reseptör blokajı ile apoptoza bağlı nörodejenerasyon, yeni doğandan puberteye geçiş aşamasında minimal nörodejeneratif etki, puberteden sonra yetişkin dönemde ise eksitotoksik nörodejenerasyon gösterilmiştir.<sup>126,127,128</sup> Duygusal yanıtların desteklendiği Morris su havuzu sonuçları, hipokampusta NMDA reseptör hipofonksiyonuna bağlı nesnel standart çevrede işçi belleğinde bozulmaya neden olurken, nesnel zengin çevrede işçi belleği ile birlikte uzaysal öğrenmede bozulmaya neden olmaktadır. Üçüncü gelişim penceresinde saptadığımız korku/anksiyete yanıtlarında azalmanın, puberte öncesi dönemde NMDA reseptör hipofonksiyonunun hipokampus, amigdala ve bu alanlarla ilişkili nükleus accumbenste nörodejeneratif etkisine bağlı olduğu düşünülebilir.

#### **5.4. Erken Gelişim Dönemi Üç Ayrı Gelişim Penceresinde Nesnel Yetiştirme Çevresi ve NMDA Reseptör Blokajının Yetişkin Dönem Duygusal ve Bilişsel Davranışlar Üzerine Etkisi**

Erken gelişim dönemi üç farklı kritik gelişim penceresinde NMDA reseptör blokajı uygulanan ve nesnel yetiştirme koşulları değiştirilen Balb/c farlerde yetişkin dönem duygusal ve bilişsel yanıtları değerlendirilmiştir.

Birinci gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajı ile açık alan ile tetiklenen korku/anksiyetede artış, lokomotor aktivite ve araştırmacı davranışta azalma nesnel zengin çevre koşullarında değişmemiştir. Bu gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajı ile yükseklik ve parlak ışık ile tetiklenen davranış değişiklikleri nesnel zengin çevre koşullarından etkilenmemiştir. Bu bulgular ile uyumlu olarak, Morris su havuzunda da, NMDA reseptör blokajı ile bozulan uzaysal öğrenme, işçi ve navigasyon belleği nesnel zengin çevre koşulları ile onarılamamıştır.

Çalışmamızda erken gelişim dönemi birinci penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu ile görülen anormal duygusal ve bilişsel davranış yapısının, nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme ile düzeltilemediği ve nesnel zengin çevrenin NMDA reseptör blokajı etkilerini daha da derinleştirdiği söylenebilir. Bu bulgulara göre, yoğun sinaps oluşumunun ve apoptozun görüldüğü yeni doğan döneminde hipokampus ve amigdala gibi limbik sistemin parçalarına, nesnel çevreden gelen bilgilerin glutamat aracılı NMDA reseptör sistemi ile değerlendirildiğini bu reseptörlerin hipofonksiyonu ile çevresel uyarıların doğru şekilde entegre edilip uygun davranışların sergilenmesinin engellendiğini düşünebiliriz. Yeni doğan döneminde NMDA sistemindeki hipofonksiyon etkilerinin nesnel zengin çevre uyarılarıyla düzeltilememesinde, neokorteks ve hipokampus gibi limbik sistem yapılarında kontrolsüz apoptotik nörodejenerasyonun sadece glutamaterjik sistemi etkilemesi ile değil monoaminerjik ve kolinerjik sistemi de etkilemesine bağlı olduğu düşünülebilir. Bu gelişim penceresinde nesnel zengin çevrenin apoptotik nörodejenerasyonu arttırdığı söylenebilir.

İkinci gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme, açık alan periferinde serbest ayağa kalkma sıklığını artırarak NMDA reseptör hipofonksiyonu ile azalan araştırmacı davranışı onarmıştır. Yükseklik ile tetiklenen korku koşullarında, NMDA reseptör blokajı ile azalmış olan risk

değerlendirme davranışı nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme ile düzeltilmiş ve zengin çevrenin olumlu etkileri görülmüştür. Gelişimin bu penceresinde, nesnel zengin çevrede yetiştirme, parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyete koşullarında azalan araştırmacı davranışı onarmış ve nesnel zengin çevrenin olumlu etkilerini göstermiştir. Nesnel zengin çevrenin duygusal yanıtlardaki olumlu etkisiyle uyumlu olarak Morris su havuzunda NMDA reseptör blokajı ile ip uçlarının değerlendirilmesindeki azalma, nesnel zengin çevre etkisi sonucunda düzeltilmiş, nesnel zengin çevre etkisi ile bilgilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi onarılmıştır. Fakat referans bellekteki bozulma nesnel zengin çevre koşullarından etkilenmemiştir.

İkinci gelişim penceresinde, NMDA reseptör blokajı ile görülen anormal davranış yapısı, nesnel zengin çevrenin etkisi ile duygusal yanıtlarda, uzaysal öğrenme ve işçi belleğinde düzelme sağlamıştır. Erken gelişim döneminde NMDA reseptör blokajı sonucu yetişkin dönemde up-regülasyon ile NMDA reseptörlerinin yoğunluğunun arttığı gösterilmektedir.<sup>115</sup> Hipokampus ve neokorteks gibi limbik sistem yapılarında artan NMDA reseptörleri ve alt birimlerinin, nesnel zengin çevre etkilerine aracılık ettiği ve zengin çevrenin nörodejenerasyona karşı koruyucu etki yaptığı düşünülebilir.

Üçüncü gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre koşullarında açık alanda NMDA reseptör blokajı ile yeni uyaran yanıtlarında artış vardır. Yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyete koşullarında azalmış araştırmacı davranış nesnel zengin çevre etkisi ile onarılmış ve nesnel zengin çevrenin olumlu etkileri görülmüştür. Gelişimin bu penceresinde NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme sonucunda parlak ışık ile tetiklenen korku/anksiyete koşullarında, nesnel zengin çevrenin olumlu etkileri saptanmıştır. Duygusal davranışlardaki bulgulara zıt olarak üçüncü gelişim penceresinde Morris su havuzunda, nesnel zengin çevrede, NMDA reseptör hipofonksiyonu ile bilgilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmesindeki olumsuz etkiler düzeltilememiştir. NMDA reseptör blokajının minimal nörodejeneratif etkisini destekleyecek şekilde üçüncü gelişim penceresinde, blokajın duygusal davranışlar üzerindeki olumsuz etkileri nesnel zengin çevre etkisi ile onarılamamıştır. Duygusal davranışlarda zengin çevrenin olumlu etkilerinin görülmesine rağmen bilişsel davranışlarda olmaması, amigdala NMDA reseptör aracılı glutamat sisteminin nesnel zengin çevre etkisi ile onarılrken, hipokampus NMDA reseptör sisteminin nesnel

zengin çevre etkisi ile düzeltilemediği ileri sürülebilir. NMDA reseptör alt birimlerinden NR2B'nin nesnel zengin çevrenin etkilerine aracılık yaptığı düşünülmektedir.<sup>6</sup> Gelişimin bu penceresinde ise NMDA reseptörlerinde NR2A ve NR2B alt birimlerinin oranının değiştiği gösterilmiştir (NR2B alt birimleri azalmaktadır).<sup>28</sup> Üçüncü gelişim penceresinde blokajdan sonra hipokampusta upregülasyon ile yoğunluğu artan NMDA reseptör alt birimlerinde NR2B'nin daha az bulunduğu ve buna bağlı olarak nesnel zengin çevrenin uyarılarının bilişsel işlevlerde etkili olmadığı düşünülebilir. Ayrıca gelişimin bu penceresinde sinaptik plastisite yeteneğinin de giderek azalması nesnel zengin çevre uyarılarına cevabın azalmasına neden olduğu ileri sürülebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Erken gelişim döneminin birinci penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu açık alan, parlak ışık ve yükseklik korkusunda artışa ve bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmuştur. Nesnel zengin yetiştirme çevresi korku/anksiyetede artış ve bilişsel işlevlerdeki bozulmayı onaramamış ve nesnel zengin çevre NMDA reseptör hipofonksiyonunun etkileri daha da derinleştirmiştir.

2. Gelişim döneminin ikinci penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu korku ve anksiyete yanıtlarını etkilememiş, araştırmacı davranışı azaltmış, bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olmuştur. Gelişim döneminin bu penceresinde nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme, NMDA reseptör blokajı ile azalmış araştırmacı davranışı düzeltmiş, uzaysal öğrenmeyi onarmış, referans bellekteki bozulmayı düzeltememiştir.

3. Gelişim döneminin üçüncü penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonun, dramatik etkileri saptanmamış, NMDA reseptör hipofonksiyonu ile yeni uyarıların algılanmasında bozukluk olduğu görülmüştür. Bu gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme, duygusal yanıtları onarıırken, bilişsel işlevlerdeki bozulmayı onaramamıştır.

4. Erken gelişim dönemi birinci penceresinde, yani fiziksel gelişim olarak yeni doğan döneminde, NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu sonucunda amigdala ve hipokampusta yeni bilgilerin alınıp, değerlendirilmesi ve uygun yanıtların verilmesi süreçlerinin olumsuz etkilenmesinin yanı sıra, motor işlevlerde bozulmaktadır. Bu dönemde nesnel zengin çevre koşullarının apoptotik nörodejenerasyonu artırarak koruyucu ve onarıcı olmadığı düşünülebilir.

5. Erken gelişim dönemi ikinci penceresinde nesnel zengin çevre etkilerine NMDA reseptör sisteminin aracılık ettiği, nesnel zengin çevrenin NMDA reseptör hipofonksiyonu ile olumsuz etkilenen neokorteks ve hipokampusa bağlı davranışlarda onarıcı olduğu söylenebilir.

6. Gelişim dönemi üçüncü penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu ve nesnel zengin çevrenin dramatik etkilerinin görülmemesinde NMDA reseptör sisteminin gelişimini tamamlamasına bağlanabilir.

7. Gelişim dönemlerinde, NMDA reseptör hipofonksiyonuna bağlı görülen davranış yapılarının NMDA reseptörlerinin olgunlaşma süreçlerine ve alt birimlerindeki değişikliklere göre şekillendiği ileri sürülebilir.

8. Doğum öncesi ve doğumdan sonra erken gelişim dönemlerinde cerrahi müdahalelerde anestezi ajan olarak NMDA reseptör hipofonksiyonuna neden olan ajanların kullanılması ile hipofonksiyonun olduğu gelişim dönemine bağlı, yetişkin dönem korku/anksiyete ve bilişsel işlevlerde olumsuz etkilerin görülebileceği söylenebilir.

9. Pratik olarak, nesnel zengin çevre koşullarının ancak ikinci gelişim penceresinde yani erken çocukluk döneminde görülen NMDA reseptör sistemi bozukluklarını (travma, epilepsi tedavisi, anestezi ajan kullanımı) onarabildiğini ileri sürebiliriz.

10. Öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozulma ile birlikte şizofreni benzeri anormal davranış yapısının izlenmesi ile erken gelişim döneminde NMDA reseptör blokajının deneysel bir model olarak, şizofreni çalışmalarında kullanılabileceği söylenebilir.

11. Nesnel zengin çevre yetiştirme koşullarının sağlıklı duygusal yanıtların ve bilişsel işlevlerin gelişmesinde önemli olduğu ileri sürülebilir.

## KAYNAKLAR

1. **Özer Ş.** Türkiye psikiyatri derneği 10 Ekim Dünya Ruh Sağlığı Günü basın açıklaması. Erişim: (<http://www.psikiyatri.org.tr/NewsPopUp.aspx?Id=317>) **2008**. Erişim tarihi:16.12.2009.
2. **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**; 173(1):129-37.
3. **Pryce C, Mohammed A, Feldon J.** Environmental manipulations in rodents and primates: Insights into pharmacology, biochemistry and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* **2002**;73:1-5.
4. **Li L, Tang BL.** Environmental enrichment and neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun* **2005**;334:293-297.
5. **Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U, Orwar O, Eriksson PS.** Enriched Environment Increases Neurogenesis in the Adult Rat Dentate Gyrus and Improves Spatial Memory. *J Neurobiol* **1999**;39(4):569-578.
6. **Tang YP, Wang H, Feng R Kyin M, Tsien JZ.** Differential effects of enrichment on learning and memory function in NR2B transgenic mice. *Neuropharmacology* **2001**; 41:779-790.
7. **Andin J, Hallbeck M, Mohammed AH, Marcusson J.** Influence of environmental enrichment on steady-state mRNA levels for EAAC1, AMPA1 and NMDA2A receptor subunits in rat hippocampus. *Brain Res* **2007**;1174:18-27.
8. **Frick KM, Stearns NA, Pan JY.** Effects of environmental enrichment on spatial memory and neurochemistry in middle-aged mice. *Learn Mem* **2003**;10:187-198.
9. **Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Haning JP, Slikker W Jr.** Ontogeny of the N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* **2007**;68:9-17.
10. **Latysheva NV, Rayevsky KS.** Chronic neonatal N-methyl-D-aspartat receptor blockade induces learning deficits and transient hypoactivity in young rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2003**;27:787-794.
11. **Bois TM, Huang XF.** Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Res Rev* **2007**;53(2):260-270.
12. **Nelson AC, Haan M, Thomas KM.** Neuroscience of Cognitive Development: The Role of Experience and The Developing Brain. Canada: John Wiley & Sons **2006**.
13. **Özmert EN.** Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* **2005**; 48:179-195.
14. **Eliot L.** What's Going On In There?. Canada: Laurie Jewell **2000**.
15. **Lujan R, Shigemoto R, Lopez-Bendito G.** Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain . *Neuroscience* **2005**;130:567-580.

16. **Maskos U, McKay RD.** Neural cells without functional N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors contribute extensively to normal postnatal brain development in efficiently generated chimeric NMDA R1  $-/- \leftrightarrow +/+$  mice. *Dev Biol* **2003**;262:119-136.
17. **Gürpınar D, Erol A, Mete L.** Depresyon ve nöroplastisite. *Klinik psikiyatri bülteni* **2007**;17:100-110.
18. **Contestabile A.** Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development. *Brain Res Rev* **2000**;32:476-509.
19. **Genoux D, Montgomery JM.** Glutamate receptor plasticity at excitatory synapses in the brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2007**;34:1058-1063.
20. **Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM.** Principles of neural science. United States of America: The McGraw-Hill companies **2000**.
21. **Contractor A, Heinemann SF.** Glutamate receptor trafficking in synaptic plasticity. *Sci STKE* **2002**;156:14.
22. **Kullmann DM, Lamsa KP.** Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Nat Rev Neurosci* **2007**;8:687-699.
23. **Viberg H, Ponten E, Eriksson P, Gordh T, Fredricksson A.** Neonatal ketamine exposure results in changes in biochemical substrates of neuronal growth and synaptogenesis, and alters adult behavior irreversibly. *Toxicology* **2008**;249:153-159.
24. **Andersen SL.** Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity?. *Neurosci Biobehav Rev* **2003**;27:3-18.
25. **Adriani W, Granstrem O, Macri S, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G.** Behavioral and neurochemical vulnerability during adolescence in mice: studies with nicotine. *Neuropsychopharmacology* **2004**;29(5):869-78.
26. **Görgülü A, Kırış T.** Eksitator aminoasitler ve eksitotoksisite. *Türk Nöroşirürji Dergisi* **2005**;15:33-38.
27. **Petrie RX, Reid IC, Stewart CA.** The N-methyl-D-aspartate receptor, synaptic plasticity, and depressive disorder A critical review. *Pharmacol Ther* **2000**;87:11-25.
28. **Cull-Candy SC, Brickley S, Farrant M.** NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol* **2001**;11:327-335.
29. **Akılhoğlu K, Kocahan S, Babar Melik E, Melik E.** Beyin gelişimi ve N-metil-D-aspartat reseptörleri. *Arşiv* **2008**;17(3):185-208.
30. **Hoffmann H, Gremme T, Hatt H, Gottmann K.** Synaptic activity-dependent development regulation of NMDA receptor subunit expression in cultured neocortical neurons. *J Neurochem* **2000**;75:1590-1599.

31. **Meyer JS, Slotkin TA, Buckley NE, Sircar R.** Receptor for abused drugs: development and plasticity. *Neurotoxicol Teratol* **2000**;22:773-784.
32. **Brooks WJ, Weeks AC, Leboutillier JC, Petit TL.** Altered NMDA sensitivity and learning following chronic developmental NMDA antagonism. *Physiol behav* **1997**;62:955-962.
33. **Fredriksson A, Archer T, Alm H, Gordh T, Eriksson P.** Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res* **2004**;153:367-376.
34. **Wedzany K, Fijal K, Mackowiak M, Chocyk A.** Impact of postnatal blockade of N-methyl-D-aspartate receptors on rat behavior: a search for a new developmental model of schizophrenia. *Neuroscience* **2008**;153:1370-1379.
35. **Feldman DE, Knudsen EI.** Experience-dependent plasticity and maturation of glutamatergic synapses. *Neuron* **1998**;20:1067-1071.
36. **Ben-Ari Y, Khazipov R, Leinekugel X, Caillard O, Gaiarsa JL.** GABA<sub>A</sub>, NMDA and AMPA receptors: a developmentally regulated 'ménage à trois'. *Trends in neurosci* **1997**;20:523-529.
37. **Iwata E, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y.** Fostering and environmental enrichment ameliorate anxious behavior induced by early weaning in Balb/c mice. *Physiol Behav* **2007**;91:318-324.
38. **Ethem İ.** Eğitime giriş. 10, Ankara, Bimş Matbaacılık, **1978**;65-67.
39. **Pryce C, Mohammed A, Feldon J.** Environmental manipulations in rodents and primates: Insights into pharmacology, biochemistry and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* **2002**;73:1-5.
40. **Egemen A, Yılmaz Ö, Akil İ.** Oyun, Oyuncak ve Çocuk ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi **2004**;5(2):39-42.
41. **Akılhoğlu K, Kocahan S, Babar Melik E, Melik E.** Zengin çevrenin beyin fonksiyonlarındaki rolü. *Arşiv* **2009**;18:13-36.
42. **Diamond MC.** Response of the brain to enrichment. *An Acad Bras Cienc* **2001**;73(2):211-220.
43. **Spurzheim JC.** The physiognomical system of Drs Gall and Spurzheim. 2th ed. London, Baldwin Cradock and Joy **1815**;554-555.
44. **Darwin C.** The descent of man. 2th ed. Chicago, Rand McNally 1874;49-50  
Erişim:(<http://books.google.com.tr/books?id=iArG1dDytFAC&printsec=frontcover&dq=The+descent+of+man#PPR1,M1>). Erişim tarihi:16.12.2009.

45. **Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR.** Chemical and anatomical plasticity of the brain. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **1964**;164:610-619.
46. **Hubel DH, Wiesel TN.** Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* **1965**;28:1041-1059.
47. **Hebb DO.** The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. New York: Wiley, 1949;91-94  
Erişim:(<http://books.google.com.tr/books?id=VNetYrB8EBoC&printsec=frontcover&dq=The+Organization+of+Behavior:+A+Neuropsychological+Theory>). Erişim tarihi:16.12.2009.
48. **Will B, Galani R, Kelche C, Rosenzweig MR.** Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990–2002) *Progress in Neurobiology* **2004**;72:167-182.
49. **Van Praag H, Kempermann G, Gage FH.** Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat neurosci* **1999**;2:266-270.
50. **Ickes BR, Pham TM, Sanders LA, Albeck DS, Mohammed AH, Granholm AC.** Long-Term Environmental Enrichment Leads to Regional Increases in Neurotrophin Levels in Rat Brain. *Exp Neurol* **2000**; 164:45-52.
51. **Gross C, Zhuang X, Stark K, Ramboz S, Oosting R, Kirby L, Santarelli L, Beck S, Hen R.** Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature* **2002**;416:396-400.
52. **Galani R, Berthel MC, Lazarus C, Majchrzak M, Barbelivien A, Kelche C, Cassel JC.** The behavioral effects of enriched housing are not altered by serotonin depletion but enrichment alters hippocampal neurochemistry. *Neurobiol Learn Mem* **2007**;88:1-10.
53. **Bröcher S, Artola A, Singer W.** Agonists of cholinergic and noradrenergic receptors facilitate synergistically the induction of long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Brain Res* **1992**;573:27-36.
54. **Naka F, Shiga T, Yaguchi M, Okado N.** An enriched environment increases noradrenaline concentration in the mouse brain. *Brain Res* **2002**;924:124-126.
55. **Devagues V, Sara SJ.** Memory retrieval enhancement by locus coeruleus stimulation: evidence for mediation by beta-receptors. *Behav Brain Res* **1991**;43(1):93-97.
56. **Pettigrew JD, Kasamatsu T.** Local perfusion of noradrenaline maintains visual cortical plasticity. *Nature* **1978**;271:761-763.

57. **Zhu SW, Phamb TM, Aberg E, Brene´ S, Winblad B, Mohammed AH, Baumans V,** Neurotrophin levels and behaviour in BALB/c mice: Impact of intermittent exposure to individual housing and wheel running. *Behav Brain Res* **2006**;167:1-8.
58. **Moncek F, Duncko R, Johansson BB, Jezova D.** Effect of Environmental Enrichment on Stress Related Systems in Rats. *J Neuroendocrinol* **2004**;16:423-431.
59. **Zhu J, Apparsundaram S, Bardo MT, Dwoskin LP,** Environmental enrichment decreases cell surface expression of the dopamine transporter in rat medial prefrontal cortex. *J Neurochem* **2005**; 93: 1434–1443.
60. **Del Arco A, Segovia G, Canales JJ, Garrido P, De Blas M, Garcí'a- Verdugo JM, Mora F.** Environmental enrichment reduces the function of D1dopamine receptors in the prefrontal cortex of the rat. *J Neural Transm* **2007**;114:43-48.
61. **Benaroya-Milshtein N, Hollander N, Apter A, Kukulansky T, Raz N,Wilf A,Yaniv I, Pick CG.** Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. *Eur J Neurosci* **2004**; 20:1341-1347.
62. **Cohen H, Benjamin J, Kaplan Z.** Administration of high-dose ketoconazole, an inhibitor of steroid synthesis, prevents posttraumatic anxiety in an animal model. *Eur Neuropsychopharmacol* **2000**;10:429-435.
63. **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**;74:313-320.
64. **Iso H, Simoda S, Matsuyama T.** Environmental change during postnatal development alters behaviour, cognitions and neurogenesis of mice. *Behav Brain Res* **2007**;179:90-98.
65. **Falkenberg T, Mohammed AK, Henriksson B, Persson, H, Winblad B, Lindefors N.** Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neurosci Lett* **1992**;138:153-156.
66. **Bredy TW, Zhang TY, Grant RJ, Diorio J, Meaney MJ.** Peripubertal environmental enrichment reverses the effects of maternal care on hippocampal development and glutamate receptor subunit expression. *Eur. J. Neurosci.* **2004**;20:1355-1362.
67. **Goleman D.** Emotional intelligence: why it can matter more than IQ, London: Cox&Wyman Ltd. **1996**.
68. **Tuğrul C.** Duygusal zeka. *Klinik Psikiyatri* **1999**;1:12-20.
69. **LeDoux JE.** Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* **2000**;23:155-84.

70. **Özen E.** Sıçanda farklı anksiyete tipleri ve anksiyete ile ilişkili belleklerin oluşumunda bazolateral amigdalanın rolü Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, **2004.**
71. **LeDoux JE.** Emotion: systems, cells, synaptic plasticity. *Cell* **1996**;85(4):469-75 .
72. **Ganong WF.** *Tıbbi Fizyoloji.* 20. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık,**2002.**
73. **Dere F.** *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı.* 5. Baskı, Adana: Nobel Matbaacılık,**1999.**
74. **Gülseren Ş.** Depresyon ve anksiyete. *Klinik psikiyatri* **2004**;1:5-13.
75. **Garakani A, Mathew SJ, Charney DS.** Neurobiology of Anxiety Disorders and Implications for Treatment. *Mt Sinai J Med* **2006**;73:941-949.
76. **Uzday T.** Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri* **2004**;4:3-11.
77. **Karakaş HM.** Kognitif fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemenin teori ve uygulaması. *Klinik Psikiyatri* **2002**;5:139-144.
78. **Guyton&Hall.** *Tıbbi Fizyoloji.* 11. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık,**2007.**
79. **Bern RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA.** *Fizyoloji.* 5. Baskı, Ankara: güneş Kitabevi, **2008.**
80. **Bliss TV, Lomo T.** Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* **1973**;232:331-356.
81. **Tang Y, Strong JA Cui Y, Xie Q, Zhao G, Jin M, Yu L.** Paradoxical effects of very low dose MK-801. *Eur J Pharmacol* **2006**;537:77-84.
82. **Melik E, Babar E, Akılhoğlu K, Kocahan S.** A new method for studying developmental factors in cognitive and emotional behaviours in adult mice. *Ann Gen Psychiatr* **2008**;7:258.
83. **Melik E, Babar-Melik E, Ozgünen T, Binokay S.** Median raphe nucleus mediates forming long-term but not short-term contextual fear conditioning in rats. *Behav Brain Res* **2000**;112(1-2):145-50.
84. **Babar E, Ozgünen T, Melik E, Polat S, Akman H.** Effects of ketamine on different types of anxiety/fear and related memory in rats with lesions of the median raphe nucleus. *Eur J Pharmacol* **2001**;431(3):315-20.
85. **Prut L, Belzung C.** The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* **2003**;463:3-33.

86. **Carola V, D'Olimpio F, Brunamonti FE, 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.
87. **Bourin M, Hascoët M.** The mouse light/dark box test. *Eur J Pharmacol* **2003**;463:55-65.
88. **Noldus Information technology b.v.** EthoVision XT version 4.1, Hollanda, **2007**.
89. **D'Hooge R, De Deyn PP.** Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Rev* **2001**;36:60-90.
90. **Schrijver NC, Bahr NI, Weiss IC, Wurbel H.** Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* **2002**;73:209-224.
91. **Tsai PP, Pachowsky U, Stelzer HD, Hackbarth H.** Impact of environmental enrichment in mice. 1: Effect of housing conditions on body weight, organ weights and haematology in different strains *Lab Anim* **2002**;36:411-419.
92. **Barnard CJ, Behnke JM, Sewell J.** Environmental Enrichment, Immunocompetence and Resistance to *Babesia microti* in Male Mice *Physiol Behav* **1996**;60:1223-1231.
93. **Van De Weerd HA, Van Loo PLP, Van Zutphen LFM, Koolhaas JM, Baumans V.** Nesting material as environmental enrichment has no adverse effects on behaviour and physiology of laboratory mice. *Physiol Behav* **1997**;62:1019-1028.
94. **Schiffelholz T, Hinze-Selch D, Aldenhoff JB.** Perinatal MK-801 treatment affects age-related changes in locomotor activity from childhood to later adulthood in rats. *Neurosci Lett* **2004**;360:157-160.
95. **Stefani MR, Moghaddam B.** N-methyl-D-aspartate receptor blockade in early development causes lasting cognitive deficits relevant to schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **2005**;57:433-436.
96. **Latysheva NV, Rayevsky KS.** Chronic neonatal N-methyl-D-aspartate receptor blockade induces learning deficits and transient hypoactivity in young rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2003**;27:787-794.
97. **Gorter JA, de Bruin JP.** Chronic neonatal MK-801 treatment results in an impairment of spatial learning in the adult rat. *Brain Res* **1992**;580:12-17.
98. **Leal-Galicia P, Saldívar-González A, Morimoto S, Arias C.** Exposure to Environmental Enrichment Elicits Differential Hippocampal Cell Proliferation: Role of Individual Responsiveness to Anxiety *Dev Neurobiol* **2007**;67(4):395-405.
99. **Brenes JC, Padilla M, Fornaguera J.** A detailed analysis of open-field habituation and behavioral and neurochemical antidepressant-like effects in postweaning enriched rats. *Behav Brain Res* **2009**;197:125-137.

100. **Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, Kunugi H.** Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi. *Behav Brain Res* **2007**;180:69-76.
101. **Pietropaolo S, Feldon J, Alleva E, Cirulli F, Yee BK.** The Role of Voluntary Exercise in Enriched Rearing: A Behavioral Analysis. *Behav Neurosci* **2006**;120:787-803.
102. **Friske JE, Gammie SC.** Environmental enrichment alters plus maze, but not maternal defense performance in mice. *Physiol Behav* **2005**;85:187-94.
103. **Zambrana C, Marco EM, Arranz L, De Castro NM, Paz Viveros M, De La Fuente M.** Influence of Aging and Enriched Environment on Motor Activity and Emotional Responses in Mice. *Ann N Y Acad Sci* **2007**;1100:543-552.
104. **Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C.** New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* **2005**;21:513-521.
105. **Mora F, Segovia G, Del Arco A.** Aging, plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev* **2007**;55:78-88.
106. **Fox C, Merali Z, Harrison C.** Therapeutic and protective effect of environmental enrichment against psychogenic and neurogenic stress. *Behav Brain Res* **2006**;175:1-8.
107. **Ikonomidou C, Bittigau P, Kocha C, Genz K, Hoerster F, Felderhoff-Mueser U, Tenkovac T, Dikranian K, Olney JW.** Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol* **2001**;62:401-405.
108. **Baier PC, Blume A, Koch J, Marx A, Fritzer G, Aldenhoff JB, Schiffelholz T.** Early postnatal depletion of NMDA receptor development affects behaviour and NMDA receptor expression until later adulthood in rats—A possible model for schizophrenia. *Behav Brain Res* **2009**;205(1):96-101.
109. **Harris LW, Sharp T, Gartlon J, Jones DNC, Harrison PJ.** Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism. *Eur J Neurosci* **2003**;18:1706-1710.
110. **Martínez G, Roperio C, Funes A, Flores E, Blotta C, Landa AI, Gargiulo PA.** Effects of selective NMDA and non-NMDA blockade in the nucleus accumbens on the plus-maze test. *Physiol Behav* **2002**;76(2):219-24.
111. **Jacobs PS, Taylor BM, Bardgett ME.** Maturation of locomotor and Fos responses to the NMDA antagonists, PCP and MK-801. *Brain Res Dev Brain Res* **2000**;122(1):91-5.

112. **Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, Mori H, Mishina M, Nabeshima T.** Lower sensitivity to stress and altered monoaminergic neuronal function in mice lacking the MNDA receptor  $\epsilon 4$  subunit. *J Neurosci* **2002**;22:2335-2342.
113. **Sircar R.** Developmental maturation of the N-methyl-D-aspartic acid receptor channel complex in postnatal rat brain. *Int J Devl Neurosci* **2000**;18:121-131.
114. **Sircar R, Rudy JW.** Repeated neonatal phencyclidine treatments impairs performance of a spatial task in juvenile rats. *Ann N Y Acad Sci* **1998**;844:303-309.
115. **Sircar R.** Postnatal phencyclidine-induced deficit in adult water maze performance is associated with N-methyl-d-aspartate receptor upregulation *Int J Devl Neuroscience* **2003**;21:159-167.
116. **Brooks WJ, Weeks Andrew CW, Leboutillier JC, Petit TL.** Altered NMDA sensitivity and learning following chronic developmental NMDA antagonism. *Physiol Behav* **1997**;62:955-962.
117. **Brosnan-Watters G, Wozniak DF, Nardi A, Olney JW.** Paralel recovery of MK-801-induced spatial learning impairment and neuronal injury in male mice. *Pharmacol Biochem Behav* **1999**;62:111-122.
118. **Bardgett ME, Boeckman R, Krochmal D, Fernando H, Ahrens R, Csernansky JG.** NMDA receptor blockade and hippocampal neuronal loss impair fear conditioning and position habit reversal in C57Bl/6 mice. *Brain Res Bull* **2003**;60:131-142.
119. **Maren S.** The amygdala, synaptic plasticity, and fear memory. *Ann N Y Acad Sci* **2003**;985:106-13.
120. **Fredriksson A, Schroder N, Eriksson P, Izquierdo I, Archer T.** Neonatal iron potentiates adult MPTP-induced neurodegenerative and functional deficits. *Parkinsonism Relat Disord* **2001**;7:97-105.
121. **Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K.** Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* **2000**;287:1056-60.
122. **Zhou M, Baudry M.** Developmental Changes in NMDA Neurotoxicity Reflect Developmental Changes in Subunit Composition of NMDA Receptors. *J Neurosci* **2006**;26(11):2956-2963.
123. **Melik E, Babar E, Ozen E, Ozgunen 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(4):241-7.
124. **Åhllander M, Misane I, Schött PA, Örgen SO.** A Behavioral Analysis of the Spatial Learning Deficit Induced by the NMDA Receptor Antagonist MK-801 (Dizocilpine) in the Rat *Neuropsychopharmacol* **1999**;21:414-426.
125. **Fraser CM, Fisher A, Cooke MJ, Thompson LD, Stone TW.** The involvement of adenosine receptors in the effect of dizocilpine on mice in the elevated plus-maze *Eur Neuropsychopharmacol* **1997**;267-273.

126. **Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vockler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovská V, Turski L, Olney JW.** Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* **1999**;283:70-74.
127. **Farber NB, Wozniak DF, Price MT, Labruyere J, Huss J, Peter HS, Olney JW.** Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: potential relevance to schizophrenia? *Biol Psychiatry* **1995**;38:783-787.
128. **Wright LKM, Popke EJ, Allen RR, Pearson EC, Hammond TG, Paule MG.** Effect of chronic MK-801 and/or phenytoin on the acquisition of complex behaviors in rats. *Neurotoxicol Teratol* **2007**;29:476-491.

## **ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı : KÜBRA AKILLIOĞLU**

**Doğum Tarih ve Yeri : 25.05.1978 Tarsus/MERSİN**

**Medeni Durumu : Evli**

**Adres : Mithat paşa mah. Hasan Özdemir sitesi A Blok No.14 Tarsus/MERSİN**

**Telefon : 050529193983**

**Faks :**

**E. posta :kakillioglu78@hotmail.com**

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Varsa Mezuniyet Derecesi :**

**Görev Yerleri : Ağrı/ Diyadin Merkez 1 No'lu Sağlık Ocağı**

**Ağrı / Merkez Verem Savaş Dispanseri**

**Dernek Üyelikleri :**

**Alınan Burslar :**

**Yabancı Dil(ler) : Almanca, İngilizce**

**Diğer Hususlar:**