

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**SIÇANLARDA GEBELİK SIRASINDAKİ SOSYAL
İZOLASYON STRESİNİN ADOLESAN DÖNEMDE
BİLİŞSEL FONKSİYONLARA ETKİLERİ**

BİO. ŞERİF ERCAN

**DANIŞMAN
PROF.DR. Y.ZİYA ZİYLAN**

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2006

TEZ ONAYI

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

Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı :
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐
Anabilim Dalı : Fizyoloji

Tez Sahibi : Şerif Ercan
Tez Başlığı : Sıçanlarda Gebelik Sırasındaki Sosyal İzolasyon Stresinin Adolesan Dönemde Bilişsel Fonksiyonlara Etkileri
Sınav Yeri : İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 14 / 09 / 2006

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Danışman / Tez İzl.Kom.Üyesi / Üye) Üniversitesi, Fakültesi, ABD

1.Prof.Dr.Y.Ziya Ziylan - Danışman, İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

2.Prof.Dr.Sacit Karamürsel, İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

3.Prof.Dr.Serap Erdem Kuruca, İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

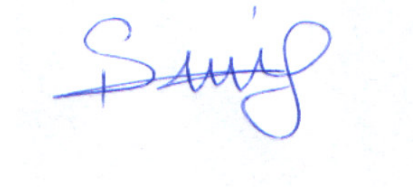
4.Prof.Dr.Gülay Üzüm, İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

5.Prof.Dr.Gülderen Şahin, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

BEYAN

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

Şerif Ercan



İTHAF

Eksikliğini her daim hissettiğim babama ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Öncelikle çalışma sırasında her konuda yanımda olan, ister bilimsel ister manevi olsun her türlü yardımı esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Ziya Ziylan'a, çalışma sırasında her türlü kolaylığın sağlanmasında göstermiş olduğu ilgi ve destekten dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Sacit Karamürsel'e ve de her zaman değerli görüşlerine başvurduğum sayın Prof.Dr. Gülay Üzüm'e teşekkürü borç bilirim. İki yıl boyunca aynı odayı paylaştığımız ve bu zaman zarfı içerisinde göstermiş oldukları yön gösterici tavsiyeleri ve destekleyici tavırlarından dolayı Msc. Belkıs Atasever, Msc. Fatma Burcu Şeker Arslan ve Msc. Hatice Yorulmaz'a ayrıca teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince göstermiş olduğu manevi destekten dolayı sevgili arkadaşım Beyza Çetin'e teşekkür ederim. Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitim ve araştırma süreçlerinde göstermiş oldukları ilgi ve destekten dolayı tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Ve son olarak eğitimim süresince bana her türlü maddi ve manevi desteği sağlayan sevgili aileme özellikle ağabeyim Erhan Ercan'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-801/27122005 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.ÖĞRENME VE BELLEK; TANIM ve SINIFLANDIRMA	4
2.2.BELLEK OLUŞUMU İLE İLGİLİ BEYİN BÖLGELERİ	8
2.3.EKFORİ: BİLGİNİN GERİ ÇAĞRILMASI	11
2.4.BELLEĞİN HÜCRESEL DÜZEYDE OLUŞUM MODELİ: LTP	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1.SIÇANLARIN EŞLEŞTİRİLMESİ.....	15
3.2.GEBELİK SIRASINDA SOSYAL İZOLASYONUN SAĞLANMASI.....	15
3.3.ÖĞRENME VE BELLEK PERFORMANSLARININ ÖLÇÜMÜ	15
3.3.1.RADİAL MAZE ÖDEVİ	16
3.3.2.PASİF SAKINMA	18
3.3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
3.BULGULAR.....	20
4.1.RADİAL MAZE.....	20
4.2.PASİF SAKINMA.....	21
4.TARTIŞMA	23
KAYNAKLAR	28
ETİK KURUL KARARI.....	35
ÖZGEÇMİŞ	36

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Sekiz kollu radial maze düzeneğinde sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların altı denemede ortalama hata sayıları ve istatistiksel olarak anlamlılık değerleri.	20
Tablo 4-2: Pasif sakınma düzeneğinde sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların elektrik şokundan 24 saat ve 48 saat sonraki karanlık odaya geçiş latanslarının ortalamaları ve istatistiksel olarak anlamlılık değerleri.....	22

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1-1: HPA aksı ve bu aksta rol oynayan hormonlar	2
Şekil 2-1: Uzun süreli belleğin içeririğine göre sınıflandırılması.....	5
Şekil 2-2: Öğrenmenin nasıl gerçekleştiğini açıklamaya yardımcı olan modeller.	6
Şekil 2-3: Pavlov'un deneyinde koşullamadan önceki iki farklı uyarının farklı etkileri...	7
Şekil 2-4: Pavlov'un deneyinde nötr uyarının yanıt doğuran uyararla koşullandırılması.	7
Şekil 2-5: Pavlov'un deneyinde koşullama sonrası nötr uyarının koşullandığı uyararla aynı etkiyi oluşturmaları.	7
Şekil 2-6: Spasyal bellek oluşumunda kilit role sahip hippocampus ve ilişkide olduğu yapılar.	9
Şekil 2-7: Deklaratif belleğin oluşumunda rol oynayan yapılar ve prosedüral belleğin tek limbik sistem unsuru olan amigdala.....	10
Şekil 2-8: Kısa süreli ve uzun süreli belleğin oluşumunda rol oynayan temel yapıların özet şematik görünümü.	11
Şekil 3-1: Sekiz kollu radial maze düzeneğinin üstten şematik görünümü.....	16
Şekil 3-2: Radial maze düzeneğinde normal bir sıçanın göstermesi gereken örnek bir performans.	17
Şekil 3-3: Pasif sakınma düzeneğinin şematik görünümü ve kısımları.....	18
Şekil 4-1: Sekiz kollu radial maze düzeneğinde sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların altı denemedeki ortalama hata sayıları.	21
Şekil 4-2: Pasif sakınma düzeneğinde sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların elektrik şokundan 24 saat ve 48 saat sonraki karanlık odaya geçiş latanslarının ortalamaları.	22

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
AMPA:	Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İsoksazolepropionik asit
Ca ⁺² :	Kalsiyum
CaMKII:	Kalsiyum-Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz 2
CaMKIV:	Kalsiyum-Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz 4
cAMP:	Siklik Adenozinmonofosfat
cGMP:	Siklik Guanozinmonofosfat
cm:	Santimetre
CREB:	cAMP yanıt elemanına bağlanan protein
CRH:	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
E-LTP:	Erken LTP
GR:	Glikokortikoid Reseptörü
HPA aksı:	Hipotalamus-Pituiter-Adrenal Bez Aksı
Hz:	Hertz
K ⁺ :	Potasyum
L-LTP:	Geç LTP
LTP:	Uzun Süreli Potansiyalizasyon
MAPK:	Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz
Mg ⁺ :	Magnezyum
MR:	Mineralokortikoid Reseptörü
Na ⁺ :	Sodyum
NMDA:	N-Metil-D-Aspartat
NO:	Nitrik oksit
PKA:	Protein kinaz A
sa:	Saat
sn:	Saniye
V:	Volt

ÖZET

Ercan, Ş. (2006). Sıçanlarda gebelik sırasındaki sosyal izolasyon stresinin adolesan dönemde bilişsel fonksiyonlara etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Neonatal ve postnatal yaşam sırasında maruz kalınan sosyal izolasyon stresi ile öğrenme ve bellek performansında gözlenen değişiklikler yoğun bir şekilde araştırılmış olmasına rağmen, gebelik sırasında maruz kalınan sosyal izolasyon stresinin yavrunun öğrenme ve bellek performansına etkilerini araştıran çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Bu çalışmada gebelik sırasındaki sosyal izolasyon stresinin yavrunun adolesan dönemde öğrenme ve bellek performansına etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda sıçanlar, gebelikleri saptandıktan sonra sosyal izolasyona tabi tutulan ve gebeliklerini sosyal bir ortamda sürdüren kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Sosyal izolasyon, sıçanları laboratuvar kafeslerinde tek başlarına tutarak ve birbirlerini görmemelerini sağlayarak gerçekleştirildi. Her iki gruptaki gebe sıçanların yavruları doğumdan sonra adolesan çağa ulaşıncaya kadar standart laboratuvar koşullarında barındırıldı. Adolesan çağa ulaşan hem prenatal sosyal izolasyona maruz kalan hem de kontrol grubundaki sıçanlar spasyal bellek performansının değerlendirilmesi amacıyla sekiz kollu radial maze (dolambaç), assosiyatif öğrenme ve konsolidasyon yeteneklerinin değerlendirilmesi amacıyla da pasif sakınma düzeneklerinde bazı testlere tabi tutuldular. Yapılan testler sonucunda radial maze düzeneğinde, prenatal sosyal izolasyona maruz kalan sıçanların spasyal bellek hatalarının kontrol grubundaki sıçanlardan daha az olduğu belirlendi. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer bir öğrenme ve bellek ödevi olan pasif sakınma düzeneğinde de sosyal izolasyon grubundaki sıçanların elektrik şokundan sonraki 24 saat ve 48 saat sonraki denemelerde karanlık odaya geçiş latanslarının kontrol grubundaki sıçanlardan daha uzun olduğu belirlendi; ancak bu latans farklılığı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar sosyal izolasyon ile oluşturulan prenatal stresin postnatal yaşamda öğrenme ve bellek performansını etkilediğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prenatal sosyal izolasyon; stres; öğrenme; bellek; radial maze; pasif sakınma

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-801/27122005 no'lu proje olarak desteklemiştir.

ABSTRACT

Ercan, Ş. (2006). Effects of prenatal social isolation stress on the cognitive functions during adolescent period of life. Istanbul University, Institute of Health Science, Physiology. Istanbul.

Despite extensive research on the relationship between postnatal social isolation stress and performance of learning and memory, it is not known whether prenatal social isolation effect on offspring's performance of learning and memory in adolescent. Therefore the effects of prenatal social isolation stress on the cognitive functions during adolescent period of life was investigated. In this study, pregnant rats separated into two groups; rats in one group were kept in a separate cage for social isolation. Another group was left in normal laboratory condition serve as control group. Offspring of both social isolation and control group held standard laboratory condition until adolescence. Adolescent rats in both groups for measuring spatial memory performance the test eight-arm radial maze was performed and for associative learning and consolidation passive avoidance test was performed. Rats subjected to social isolation show fewer errors than non-isolated subjects on each point of radial maze testing. However, this difference was not found significant. When rats were tested for retention of passive avoidance after 24h and 48h, it also was found social isolation slightly cause a longer latency to enter to the dark compartment. However, these latency differences from control was not significant. These results indicate that prenatal social isolation stress may affect performance of learning and memory during adolescent period of life.

Key Words: Prenatal social isolation; stress; learning; memory; radial maze; passive avoidance

This study was supported by The Research Support Unit of Istanbul University as the project no T-801/27122005.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

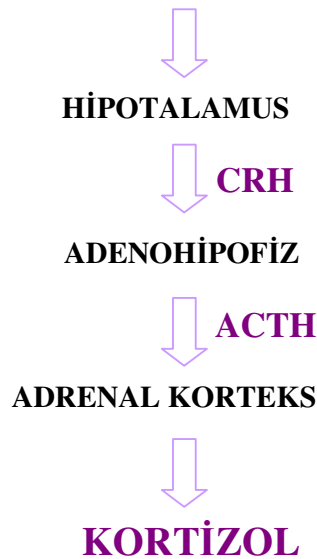
Sıçanlar laboratuvar kafeslerinde onların doğal koşullarının aksine tek başına barındırıldıklarında, beyin fonksiyonlarında bazı değişimler meydana geldiği ve davranış anormallikleri sergiledikleri birçok çalışmada gösterilmiştir(20, 39, 40, 42). Bu davranışsal değişimler arasında; yeni bir çevrede lokomotor hiperaktivite, artmış anksiyete, azalmış öğrenme ve bellek performansı ilk sıralarda yer almaktadır. Ayrıca hem neonatal hem de postnatal sosyal izolasyona maruz kalınması sonucu sıçanlarda meydana gelen bu davranışsal değişimlerin uzun süreli hatta tüm yaşam boyunca devam ettiği gözlenmiştir(16, 39, 40).

Canlılar karşılaştıkları fiziksel veya psikolojik stresle başa çıkmak üzere pekçok yanıt oluştururlar. Bu yanıtlar arasında ilk olarak ve hızlı bir şekilde gerçekleşenlerden birisi, otonom sinir sisteminin aktive olması ve bunun ardından adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salınısındaki artıştır. Bu hormonların etkinliği sonucunda kalp hızında artış, kan basıncında yükselme, ter bezleri aktivasyonunda artış şeklindeki stres semptomları gözlenir. Diğer bir yanıt daha yavaş olarak gerçekleşen hipotalamus-pituiter (adenohipofiz)-adrenal bez (HPA) şeklindeki aksın tetiğinin çekilmesidir. Buna göre, stresin algılanması ve hipotalamusa ulaşmasına takiben buradaki parvosellüler nöronlardan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılanır. CRH, hipofiz bezinde adrenokortikotropik hücreleri uyarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasına yol açar. ACTH ise adrenal korteksi uyarak glikokortikoidlerin salgılanmasını sağlar. Bu glikokortikoidler esas olarak kemirgenler için kortikosteron ve insanlar için kortizoldur (Şekil 1–1). Glikokortikoidler kana karışmalarına takiben canlının stres ile başa çıkmasında önemli birçok metabolik değişikliğe aracılık ederler. Glikokortikoidler, karaciğerde glikoneogenezi, glikojen sentezini ve protein sentezini uyarırken, iskelet kasında protein yıkımını, yağ dokusunda ise lipolizi uyarır. Bu etkiler sonucunda canlının strese yanıtında harcayacağı enerji hazır hale getirilmiş olur. Glikokortikoidlerin metabolik etkilerine ilaveten anti-inflamatuvar ve immün cevabın düzenlenmesi şeklinde farklı etkileri de bulunmaktadır(11, 31, 37, 38, 45, 53).

Glikokortikoidlerin diğer bir etkisi ise kognisyon üzerinedir. Glikokortikoidler lipofilik hormonlardır ve bu nedenle kolaylıkla kan-beyin bariyerini aşıp beyne

ulaşmakta ve pekçok bölgesini etkilemektedir(11, 53). Glikokortikoid reseptörleri kognisyon ile ilişkili hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi birçok beyin bölgesinde belirlenmiştir. Glikokortikoidler etkilerini ya hücre içi spesifik reseptörlerine bağlanmalarıyla ya da hücre yüzeyindeki nörotransmitter reseptörleri ile etkileşime girerek gerçekleştirirler. Glikokortikoidlerin merkezi sinir sisteminde etkileşime girdiğı iki hücre içi reseptör bulunmaktadır; bunlar mineralokortikoid reseptörü (MR) ve glikokortikoid reseptörü (GR) olarak adlandırılırlar. Bu iki reseptörün glikokortikoidlere afiniteleri farklıdır. GR, glikokortikoidlere daha duyarlı yani düşük dozlarda etkilidir. MR reseptörleri ise stres veya glikokortikoid uygulamalarında oluşan yüksek glikokortikoid düzeylerinde ligandı ile bağlanmayan GR kalmadığında glikokortikoidler ile etkileşime girer(11, 31, 53). Hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks glikokortikoidler için hedef yapılar olarak gösterilmekte ve bu bölgelerde oluşturdukları etkiler sonucunda başta öğrenme ve bellek olmak üzere birçok kognitif fonksiyonu etkiledikleri ileri sürölmektedir. Ayrıca bu bölgeler glikokortikoidler için hedef yapılar olmalarıyla birlikte HPA aksının feedback düzenlenmesinde de rol oynamaktadırlar. Öyle ki, hipokampus ve prefrontal korteks HPA aksını inhibe ederken, amigdala aktive eder(37, 38, 53).

**STRESİN
SEREBRAL KORTEKS TARAFINDAN
ALGILANMASI**



Şekil 1-1: HPA aksı ve bu aksta rol oynayan hormonlar

Sıçanlar postnatal hayatın ilk haftasında ve yine postnatal hayatın üçüncü haftasında maruz kalınan sosyal izolasyon stresine tepki olarak HPA aksını devreye sokarak bu durumla başa çıkmaya çalışırlar. İlginç olarak bu tepki ile birlikte canlının yaşamı boyunca devam eden bazı değişimler de ortaya çıkmaktadır. Buna göre, gelişimin erken dönemlerinde ister prenatal ister postnatal olsun maruz kalınan stresin HPA aksını yeniden programlayarak erişkin yaşamda bazal ve akut strese yanıt olarak salınan glikokortikoid seviyesini yükselttiği pekçok çalışmada gösterilmiştir. Bu durumun sosyal izolasyonun kognitif fonksiyonlara etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek glikokortikoid düzeyine uzun süreli maruz kalmanın spasyal bellek oluşumunda anahtar role sahip hippocampusta hücre hasarına yol açtığı ileri sürülmektedir(**16, 20, 40, 42, 43**). Diğer yandan yüksek glikokortikoid düzeylerinin hippocampus üzerine olan etkilerine benzer olarak prefrontal korteks ve amigdala gibi diğer kognisyonla ilişkili beyin bölgelerinde de benzer etki oluşturarak çalışma belleği ve assosiatif öğrenmeyi de olumsuz yönde etkileyebileceği ileri sürülmektedir(**9, 24**). Postnatal yaşamdaki sosyal izolasyonun öğrenme ve belleğe olan negatif etkileri yoğun bir şekilde vurgulanırken, sıçanlarda postnatal hayatın ilk ve üçüncü haftasında maruz kalınan sosyal izolasyon stresinin bu dönemde öğrenme ve bellek performansını azaltırken erişkin dönemde arttırdığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(**16, 25**).

Stres, öğrenme ve belleği artırıcı ve zayıflatıcı şekilde iki yönlü bir etki sergiler. Burada uygulanan stres modeli bu iki yönlü etkide önemlidir(**37, 38**). Gebelik sırasında maruz kalınan stres ile beynin kognitif yetenekleri arasındaki ilişki birçok stres modeli uygulanarak araştırılmış ancak sosyal izolasyon modeli oluşturularak yapılan çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu nedenle çalışmamızda gebelik sırasında maruz kalınan sosyal izolasyonun yavrunun adolesan çağda öğrenme ve bellek yeteneği üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ÖĞRENME VE BELLEK; TANIM ve SINIFLANDIRMA

Algılama, karar verme, öğrenme, bellek gibi süreçler beynin bilişsel (kognitif) fonksiyonları olarak tanımlanır(44).

Öğrenme, yeni bilgilerin elde edilmesi ve yaşanan deneyimler sonucunda canlının davranışında oluşan değişimleri tanımlamak için kullanılır. Bellek ise, öğrenilen bu bilgi ve deneyimleri saklayabilme ve belli bir zaman sonra geri çağırabilme yeteneği olarak bilinir(4, 28).

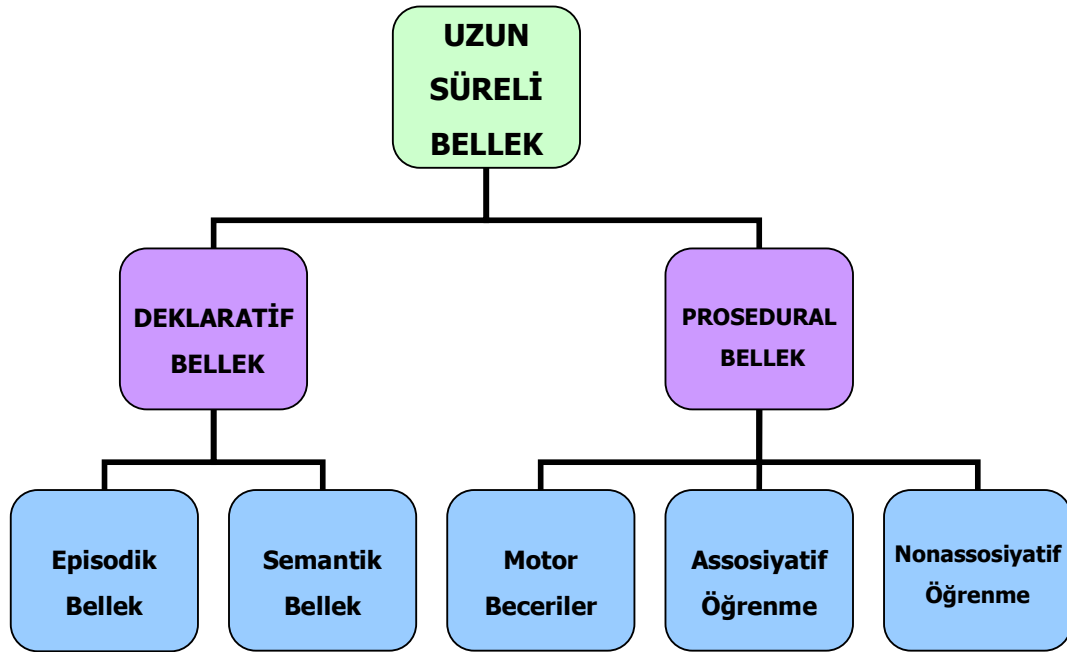
Bellek birçok farklı şekilde sınıflandırılmasına rağmen, sıklıkla zaman kavramı göz önünde bulundurularak kısa süreli ve uzun süreli bellek olarak sınıflandırılmaktadır(4, 17, 28).

Kısa süreli ve uzun süreli bellek arasındaki ayrım bugün şüphe içermeyecek kadar açıktır. Kısa süreli bellek, öğrenmeden hemen sonraki saniyeler ile en fazla dakikalar arasındaki bir zaman dilimi ve de 7 ± 2 maddelik bir bilginin saklanmasıyla sınırlıdır. Buna ilişkin tipik bir örnek olarak telefon rehberine baktıktan sonra numarayı çevirinceye kadar olan numaraların akılda tutulması söylenebilir. Ayrıca, son zamanlarda kısa süreli bellek bir dikkat işlevi olarak tanımlanıp çalışma (working) belleği olarak ta adlandırılmaktadır. Kısa süreli bellekte saklanan bilgi çok kısa bir süre sonra ortadan kalkabileceği gibi uzun süreli belleğe de aktarılabilmektedir(4, 28).

Uzun süreli bellek ise bilginin dakikalar ile on yıllar arasındaki süreleri kapsayacak şekilde ve de sınırsız bir kapasitede saklanmasıdır(28). Bir duysal bilginin uzun süreli belleğe aktarılması hem doğrudan bu duysal bilginin ilgili beyin bölgelerinde işlenmesiyle hem de kısa süreli bellekte saklanan bilginin işlenmesiyle gerçekleştirilebilmektedir. Yeni bir bilginin bu uzun süreli belleğe aktarılma süreci konsolidasyon (pekiştirme) olarak tanımlanmaktadır(4, 36).

Uzun süreli bellek içeriği göz önünde bulundurulduğunda, deklaratif ve prosedural bellek olarak iki kısımda incelenmektedir (**Şekil 2-1**) (4).

Deklaratif (= eksplisit= ifade edilebilir) bellek, bilginin, deneyimlerin, olayların ve olguların bilinçli olarak hatırlanabilecek şekilde saklanmasıdır. Bu bellek kategorisi aynı zamanda kendi içerisinde episodik ve semantik bellek olarak birbirinden farklı iki bellek türü ihtiva etmektedir (**Şekil 2-1**). Sözü edilen episodik bellek, özgül bir mekân ve zaman içinde meydana gelen olayların, olguların ve tecrübelerin saklanması ifade eder yani bir anlamda kişinin yaşam öyküsünün saklanmasıdır. Buna karşın semantik bellek, kelimelerin, nesnelerin, eylemlerin ve olguların özgül bir mekân ve uzama bağlı olmaksızın ne anlama geldiğini ve de genel bilgilerin saklanması ifade eder(**1, 4, 28, 36**). Örnekleme gerekirse, birey ilkökul öğrenimini nerede geçirdiğini episodik bellek olarak saklamakta iken iki kere dördün sekiz olduğunu semantik bellek olarak saklamaktadır.

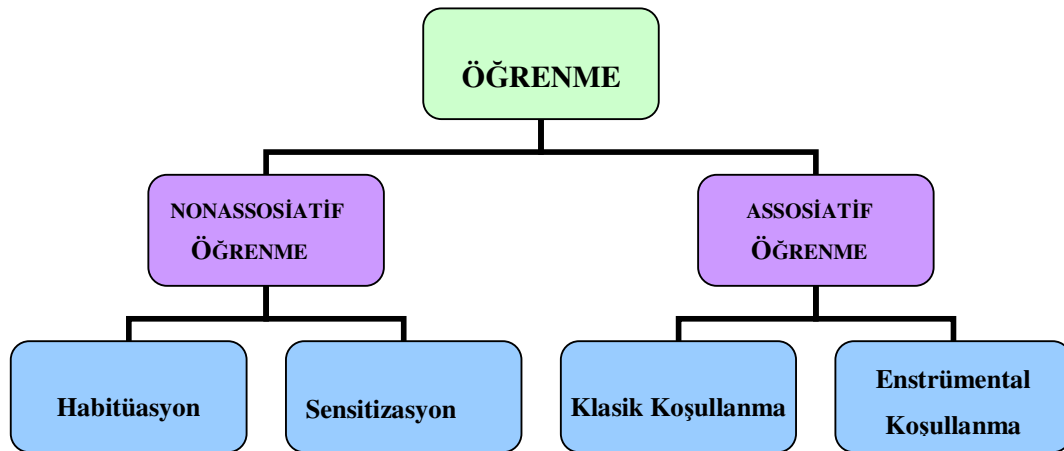


Şekil 2-1: Uzun süreli belleğin içeriğine göre sınıflandırılması.

Prosedüral (= implisit= örtük) bellek, kazanılan bir beceriye ilişkin hamlelerin saklanması ve bilinç gerektirmeksizin geri çağrılabilmesini ifade eder. Diğer bir ifadeyle prosedüral bellek, klavyede yazı yazmak, bir çalgı aleti kullanmak, bisiklete binmek gibi öğrenilen motor becerilerin uygulamaya dökülmesi için gerekli olan bilginin saklanması ifade eder. Ayrıca, assosiatif öğrenme ve nonassosiatif öğrenme de prosedüral bellek çatısı altında işlenmektedir (Şekil 2-1) (4, 28, 36).

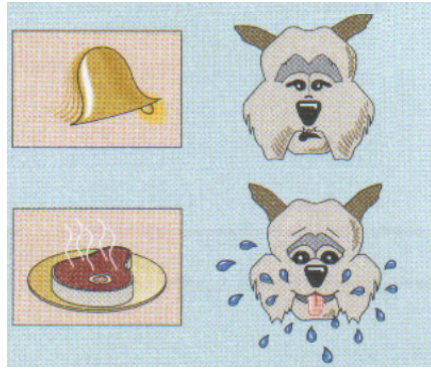
Nonassosiatif öğrenme, tek bir türdeki duysal uyarana karşı verilen davranışsal yanıtın, zaman içinde bu uyarana tekrar karşılaştıkça değişmesini tanımlamak için kullanılır. Bir duysal uyarana karşılaşma sonrası bu uyarı canlı tarafından ne ödül ne de ceza olarak algılanmıyorsa uyarının tekrarlanması ile birlikte verilen yanıt giderek azalır ve bu durum habitüasyon (alışkanlık) olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte eğer uyarı canlı için bir ödül veya ceza içeriğine sahipse bu uyarının tekrarlanmasına takiben verilen yanıt giderek artar ve bu durum da sensitizasyon (duyarlılaşma) adını alır (Şekil 2-2) (4, 17).

Assosiatif öğrenme, nonassosiatif öğrenmenin aksine, farklı türdeki duysal uyarılar arasında ilişkilendirme yapılarak meydana getirilen davranışsal değişimleri tanımlar. Assosiatif öğrenme, klasik koşullanma ve enstrümental (=operant) koşullanma olarak iki şekilde oluşmaktadır (Şekil 2-2) (4, 17, 36).

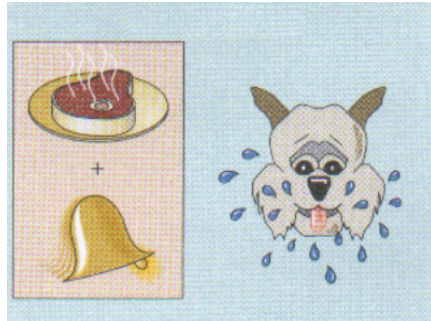


Şekil 2-2: Öğrenmenin nasıl gerçekleştiğini açıklamaya yardımcı olan modeller.

Klasik koşullanmada bir yanıt oluşumuna yol açan uyaran ile herhangi bir yanıt oluşturmeyan nötr bir uyaran ilişkilendirilir. Öyle ki, belli bir süre sonra her iki uyarana karşı verilen yanıt aynı olur(4, 17, 36). Klasik koşullanmanın ortaya çıkarılmasını sağlayan ünlü Rus fizyolog Ivan Pavlov, köpekler üzerinde yaptığı deneyde, öncelikle köpeklerle ayrı ayrı zamanlarda zil çalma ve besin verme uygulaması yapmıştır. Ve gözleminde zil çalma sırasında herhangi bir yanıt yokken besin verme sırasında salya salgılanmasının meydana geldiğini tespit etmiştir (Şekil 2-3). Bundan sonraki uygulamada ise her besin verme sırasında zil çalma işlemini uygulamıştır (Şekil 2-4). Bu uygulama sonrasında ise besin yokken sadece zil çalmış ve köpeklerden salya salgılandığını gözlemlemiştir (Şekil 2-5) . Böylece Pavlov deneyinde, başlangıçtaki bir yanıt doğurmayan uyarının yanıt doğuran diğer bir uyaranla koşullandırıldığı takdirde aynı uyarıyı meydana getireceğini göstermiştir(4).



Şekil 2-3: Pavlov'un deneyinde koşullamadan önceki iki farklı uyarının farklı etkileri (4).



Şekil 2-4: Pavlov'un deneyinde nötr uyarının yanıt doğuran uyaranla koşullandırılması(4).



Şekil 2-5: Pavlov'un deneyinde koşullama sonrası nötr uyarının koşullandığı uyaranla aynı etkiyi oluşturmaları (4).

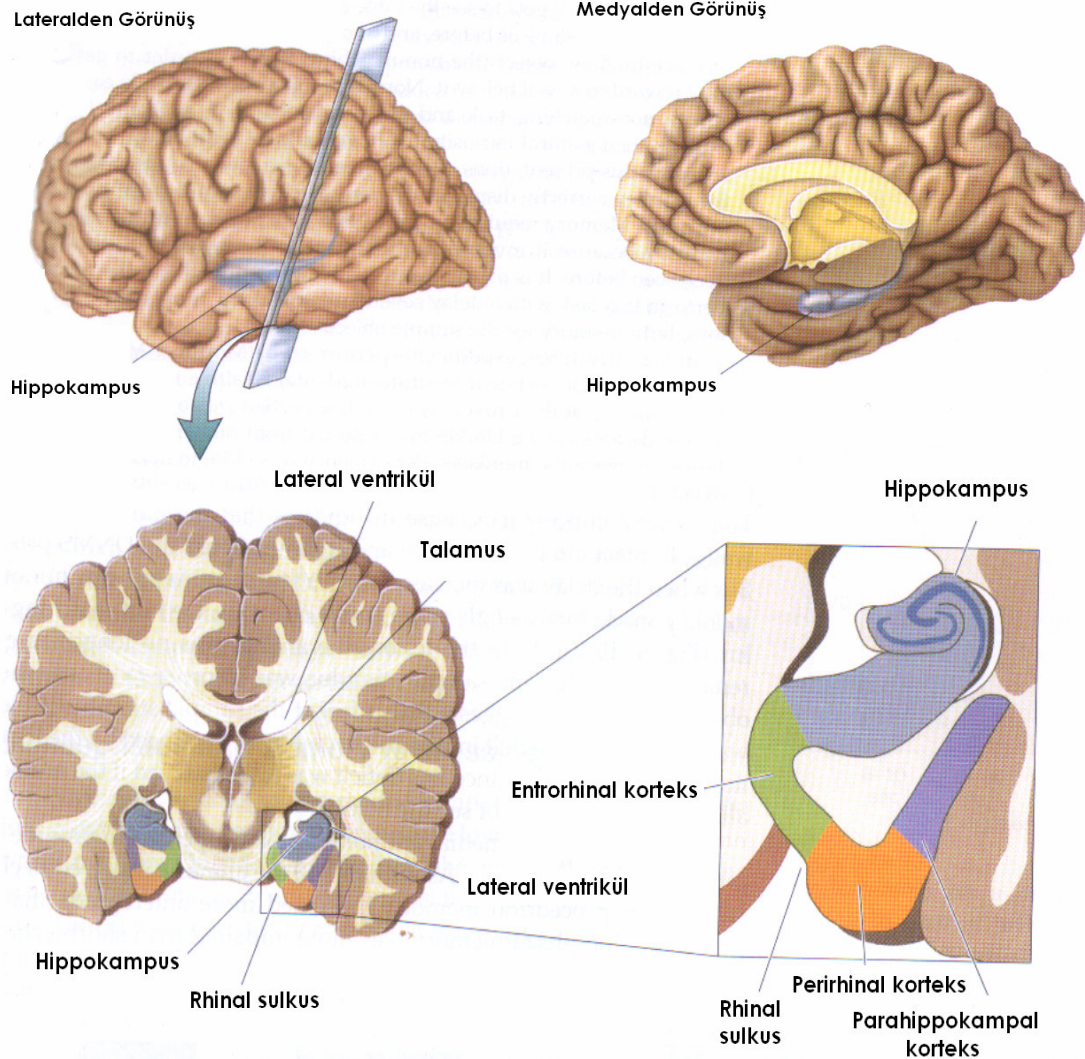
Enstrümental (=operant) koşullanmada, isteğe bağlı olarak yapılan bir davranış ile bu davranışın canlıda oluşturduğu haz (ödül) veya acı (ceza) etkisi ilişkilendirilir. Buna göre aç bir sıçan, dokunulduğu zaman besin sağlayan bir pedal içeren düzeneğe yerleştirildiği takdirde eğer sıçan pedala dokunduğu zaman besin verildiğini algılasa bu davranış haz verici bir etki yaratacağından hayvan pedala basmaya devam eder. Ancak; sıçan, pedale bastığı zaman zemine elektrik şoku uygulandığı bir düzeneğe yerleştirilirse bu davranış acı verici bir etki doğuracağından pedale basmaktan kaçınır (4, 55).

2.2.BELLEK OLUŞUMU İLE İLGİLİ BEYİN BÖLGELERİ

Beyin, her gün ve her an görsel, işitsel ve somatosensoryel gibi birçok farklı duysal bilgi türüne maruz kalır. Bu duysal bilgilerin, kognisyon ve bilinçliliğe ulaştırılmasında başta serebral korteks olmak üzere birbirleriyle koordineli çalışan birçok beyin bölgesi kullanılır. Duyu organları aracılığıyla fark edilen duysal bilgi her duyu organının sahip olduğu sinir lifi boyunca bilginin işleme ilgili beyin bölgesine ulaşma yolunda beyinde ilk olarak talamusa uğrar. Buna bir istisna olarak koku duyusu gösterilebilir. Koku duyusu piriform korteks ile işleneceği alana ulaşır.Talamus her duysal bilgi türü için ayrı ayrı nukleuslar içermektedir yani görsel bilgi ayrı bir nukleusa işitsel bilgi ayrı bir nukleusa ulaşır. Talamusun serebral korteks ile bağlantısı primer duysal korteksle kurduğu nöronal yollarla sağlanır. Talamusun her duysal bilgi türü için özelleşmiş ayrı ayrı nukleusları, yine her duysal bilgi türü için özelleşmiş ayrı ayrı primer duysal korteks bölgeleri ile bağlantılıdır. Primer duysal kortekse ulaşan bilgi buradan assosiasyon korteksine ulaşır. Assosiasyon korteksinde duysal bilginin tanımlanması yani bir kelime ile çevresel sesin birbirinden ayırılmasına varılması ve hatta kaydedilmesi gerçekleşir. Assosiasyon korteksinde bilginin tanımlanmasından sonra bu bilginin beyinde saklanması farklı bellek türleri için farklı beyin bölgelerinde gerçekleşmektedir(28).

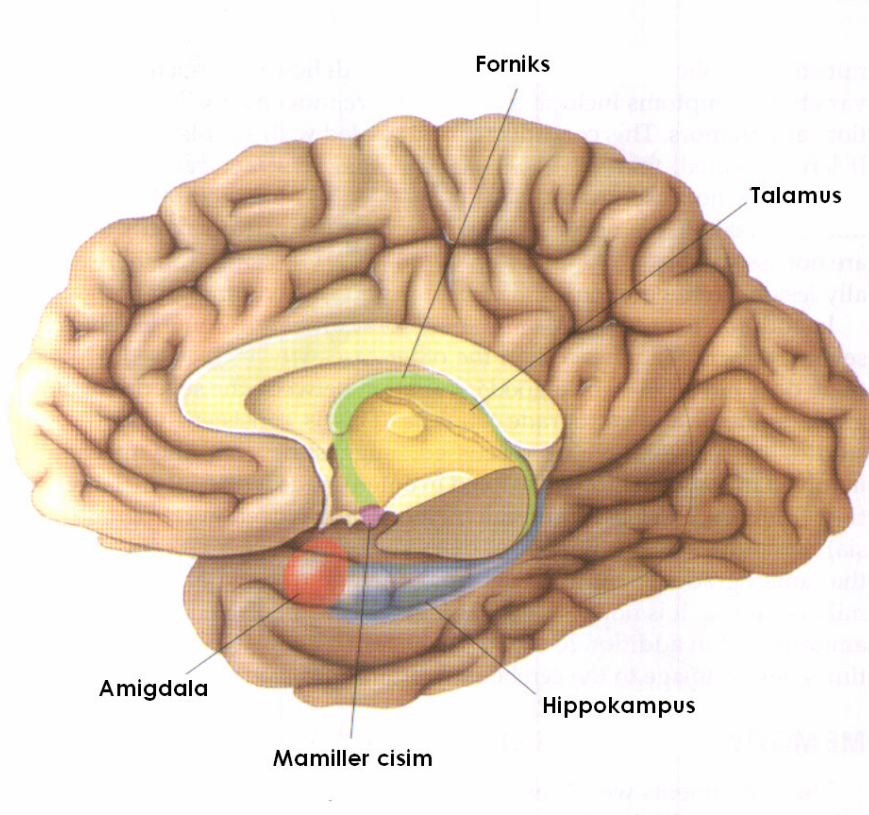
Kısa süreli bellek ya da çalışma belleği oluşumunda prefrontal korteksin (Şekil 2–8); assosiasyon korteksi, paralimbik ve limbik kısımlarla olan bağlantıları aracılık etmektedir. Prefrontal korteksin kısa süreli bellek oluşumundaki etkinliğine ilaveten pariyetal bölgelerin de bu süreçte rol oynadıkları ileri sürülmektedir(4, 28).

Deklaratif belleğin oluşumuyla ilgili olarak ilk adım, assosiasyon korteksi ile limbik sistem ve ağırlıklı olarak da hipokampus arasındaki güçlü bağlantılar sayesinde gerçekleşir. Assosiasyon korteksi ile hipokampus arasındaki bilgi iletimi, paralimbik alanın bileşenleri olan entorhinal ve perirhinal bölge aracılığıyla olur (Şekil 2-6). Hipokampus, bu bağlantı sayesinde her bilgi türüne ulaşmış olur ve bellek ile ilgili olan etkinliği de bununla birebir ilişkili olarak doğar. Hipokampus, assosiasyon korteksinde dağınık bir akış halinde seyreden bilginin bütünleştirilmesini ve kalıcı biçime dönüşüne kadar saklanmasını mümkün kılar(4, 15, 28). Sözü edilen bilginin kalıcı biçime dönüşümü, zaman içinde bilginin tekrarlanmasıyla assosiasyon korteksinde yeni karşılıklı bağlantıların kurulması ve artık bilginin hipokampus ve entorhinal bölgeye uğramaksızın erişilebilirliğini ifade eder(4, 13, 28).



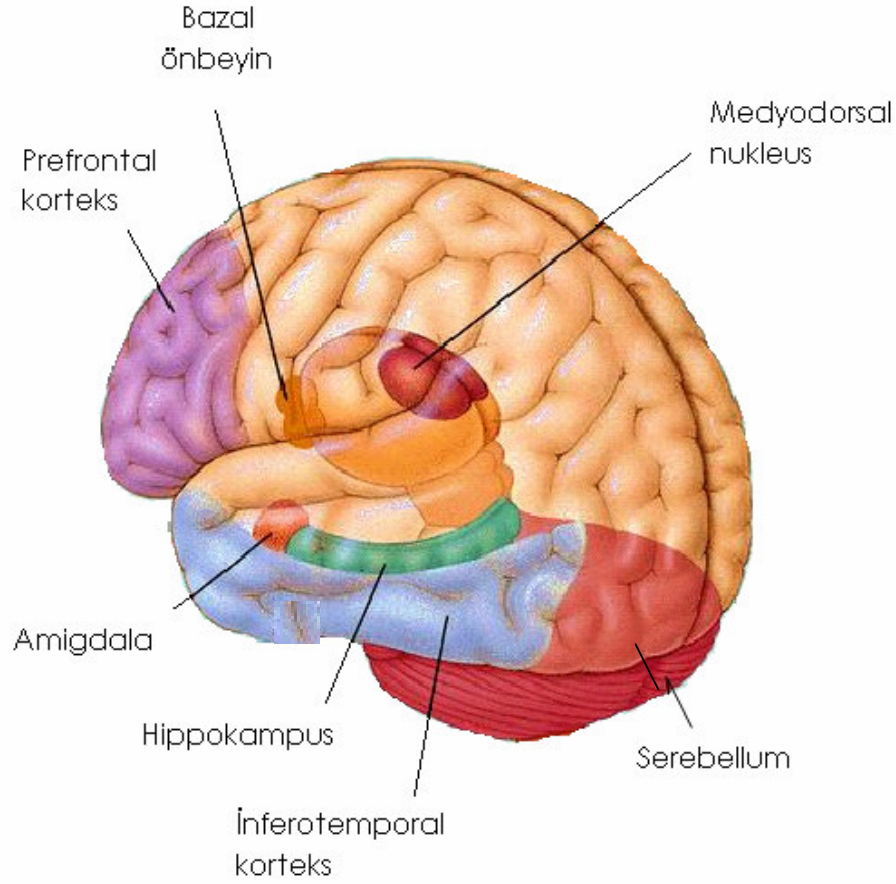
Şekil 2-6: Spasyal bellekte kilit rol oynayan hipokampus ve ilişkide olduğu yapılar (4).

Bununla birlikte medyal diensefalik yapılarda iki yanlı hasar sonrası görülen amneziler, bu yapıların da uzun süreli bellek üzerine etkili oldukları fikrini ortaya çıkarmıştır(4, 17, 28). Diensefalunun üç bölgesinin deklaratif bellek oluşumunda etkinlik sergilediği düşünülmektedir; bunlar talamusun anterior ve dorsomedyal nukleusları ve mamiller cisimdir(Şekil 2-7).



Şekil 2-7: Deklaratif belleğin oluşumunda rol oynayan yapılar ve prosedüral belleğin tek limbik sistem unsuru olan amigdala (4).

Prosedüral belleğin oluşumuna, deklaratif belleğin aksine, amigdala ile ilişkilendirilen korku koşullanması dışında limbik olmayan yapılar aracılık ediyor gibi durmaktadır ve muhtemelen dorsolateral prefrontal korteksin de katılımıyla, temel olarak serebellum ve bazal gangliyonlar bu işi yürütmektedirler(Şekil 2-8) (4, 28, 48). Prosedüral belleğin limbik sistemle bağlantısını sağlayan yegâne yapı olarak amigdala, piriform korteksten olfaktör, insuladan gustatuar ve somatosensoryel ve de temporal lobun assosiasyon alanlarından odituar ve vizüel bilgi alır(Şekil 2-7). Bu bağlantılar sayesinde hippocampusa benzer şekilde her bilgi türünün ulaştığı amigdala, bir olaya ilişkin emosyonel değerin saklanması için kırılabilir bir noktada durmaktadır(33, 34, 28).



Şekil 2-8: Kısa süreli ve uzun süreli belleğin oluşumda rol oynayan temel yapıların özet şematik görünümü (http://www.driesen.com/memory_in_the_brain.html)

2.3.EKFORİ: BİLGİNİN GERİ ÇAĞRILMASI

Ekfori yani bilginin geri çağırılması, daha önce bellek izleri olarak kaydedilen bilginin aktif hale getirilmesini ifade eder. Amnezili (bellek kaybı olan) hastalardan ve nörogörüntüleme çalışmaları sonucunda elde edilen veriler belleğin geri çağırılmasında rol oynayan biyolojik yapılar olarak inferolateral prefrontal ve anterior temporal korteks (temporopolar) bölgelerin önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Ayrıca, bu bağlamda beyinde bir lateralizasyonun olduğu ve sağ hemisferin episodik bilginin geri getirilmesinde kritik rol oynarken, sol hemisferin semantik anıları geri getirmede kritik görev aldığı gösterilmiştir(5, 7, 28, 30).

Prefrontal korteksin, serebral korteksin hemen hemen tüm diğer heteromodal, unimodal, paralimbik ve limbik kısımlarla yoğun bağlantıları şeklindeki özelliğinin onun geri çağırmadaki göreviyle yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Öyle ki, prefrontal korteks, ilgili belli şebekeleri aktive ederken diğerlerini baskılayarak bir mobilizasyon işi yürütüyor olabilir. Anteriyor temporal bölgeler, limbik bağlantıları aracılığıyla assosiasyon kortekslerinde kaydedilmiş engramlara ulaşmayı koordine ediyor olabilir(5, 7, 28, 30).

Prefrontal ve anteriyor temporal kortekse ilaveten retrograde amnezi olarak tanımlanan bir bellek kaybının varlığı diğer bazı yapıların da ekforide rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Retrograde amnezi, bu amneziye yol açan lezyonun başlangıcından önce depolanmış olan bilginin geri çağırılmaması durumudur ve medyal temporal veya medyal diensefalik beyin hasarı olan hastalarda gözlenebilmektedir. Bunda dolayı medyal temporal ve diensefalon bölgelerinin de bilginin geri çağırılmasın da rol aldığı bazı araştırmacılar tarafından kabul edilmektedir(28).

2.4.BELLEĞİN HÜCRESEL DÜZEYDE OLUŞUM MODELİ: LTP

Bellek, sinapslarda meydana gelir ve türü, lokalizasyonu ne olursa olsun aynı mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. Bellek sırasında sinapslarda meydana gelen değişimleri tanımlamak için ileri sürülen ve bugün en çok kabul gören model uzun süreli potansiyalizasyon (long term potentiation, LTP) olarak adlandırılan modeldir(4,29).

LTP, iki fazda gerçekleşmektedir; bunlar erken LTP (early LTP, E-LTP) ve geç (late LTP, L-LTP) olarak adlandırılmaktadır(29, 32).

E-LTP, presinaptik nörondan postsinaptik nörona ya güçlü bir tetanik uyarının ya da bu güçlü uyarıya nazaran daha zayıf birden fazla uyarının ulaşması ile başlar. Bu başlangıç evresinde normal sinaptik transmisyonda olduğu gibi presinaptik nörondan sinaptik aralığa nörotransmitter salgılanması gerçekleşir. Burada söz konusu olan

nörotransmitter glutamattır(29, 32, 35). Glutamat, sinaptik aralığa salınmasına takiben postsinaptik membrandaki bir iyonotropik reseptörler olan NMDA (N-Metil-D-Aspartat) ve AMPA (Amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit) reseptörlerine bağlanırlar(29, 35, 46). Glutamat ile etkileşime giren bu iki reseptörden sadece AMPA reseptörü açılır ve hücre içine sodyum (Na^+) iyonunun hücre dışına da potasyum (K^+) iyonunun akışına yol açar; ancak net akım hücre içine Na^+ iyonunun akışı şeklinde olur. Glutamat ile NMDA reseptörünün etkileşimi, NMDA reseptörü üzerinde iyon akışına izin verecek bir değişime yol açacak yeterlilikte değildir; çünkü NMDA reseptörünün iyon kanalına yerleşik bir magnezyum (Mg^+) iyonu bulunmakta ve bu nedenle iyon geçişi mümkün olamamaktadır. NMDA reseptörünün açılabilmesi için, glutamat ile olan etkileşimine ilaveten Mg^+ iyonun da iyon kanalından kovulması gerekir. İşte bu, AMPA reseptörü aracılığıyla hücre içine Na^+ iyonu akışı sonucunda membran potansiyelinin depolarizasyona değişmesi sonucu membranın hücre içi tarafının pozitif yüklenip, Mg^+ iyonunun iyon kanalından ayrılması ile mümkün olur. Bu etkileşim sonucunda kalsiyum (Ca^{+2}) iyonları ile Na^+ iyonları hücre içine K^+ iyonları hücre dışına hareket ederler(29, 32, 35).

Kalsiyum, E-LTP oluşumunda ve sürekliliğinin sağlanmasında rol oynayan birçok molekülün etkinliklerinin düzenlenmesinde başrol oynamaktadır. Kalsiyum hücre içine girdiği zaman bir kalsiyum şelatörü olan kalmodulin tarafından yakalanır ve oluşan bileşik kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMKII) molekülünü aktive eder. CaMKII, postsinaptik membranında mevcut NMDA ve AMPA reseptörlerini fosforlar(29, 32) ve etkinliklerini artırır. Buna ilaveten, hücre içindeki AMPA reseptör rezervlerinin hücre membranında yeniden yer almalarını sağlar(47).

Hücre içinde yoğunluğu artan kalsiyum, kalmodulin dışında adenilat siklaz 1 ile de etkileşime girer ve siklik adenozinmonofosfat (cAMP) yoğunluğunda artışa yol açar ve bunu takiben de protein kinaz A (PKA) aktifleşmesi gerçekleşir. PKA, CaMKII molekülüne benzer etkiler oluşturur(29, 32).

Postsinaptik nöronda bunlar olurken presinaptik nöronda da bir sonraki uyarının diğer hücreye aktarılmasını kolaylaştıran bir durumun meydana geldiğini savunan görüşler vardır ve bu sava göre bu değişimlere aracılık eden moleküller postsinaptik

hücrede sentezlenmekte ve retrograde haberci adını almaktadırlar. Bu retrograde haberci için güçlü bir aday olarak nitrik oksit (NO) gösterilmektedir(3, 26). Buna göre, CaMKII, NO sentetaz enzimini aktive eder ve NO sentezlenir. NO ise postsinaptik hücreden kolaylıkla presinaptik hücreye geçip burada guanilat siklazı aktive eder. Guanilat siklaz etkinliği sonucunda da siklik guanozinmonofosfat (cGMP) sentezlenir. cGMP ise nihayet sinaptik vesikül sekresyonunu arttırıcı bir etkinlik sergiler. Sonuç olarak E-LTP sırasında presinaptik uçta sinaptik vesikül sekresyonu artar(26).

L-LTP fazı sırasında meydana gelen değişimler E-LTP fazından esas olarak gen ekspresyonu ve protein sentezine bağlı olmaları ile ayrılmaktadır. L-LTP sırasında gen ekspresyonu, kalsiyum-kalmodulin bağımlı protein kinaz (CaMKIV), PKA ve PKA tarafından aktive ettiği mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) molekülleri tarafından transkripsiyon faktörlerinin etkinlikleri değiştirilerek düzenlenir. Bu moleküllerin hedefi olan esas transkripsiyon faktörü olarak cAMP yanıt elementine bağlanan protein (cAMP-response element-binding protein, CREB) gösterilmektedir(29, 32, 35). Gen ekspresyonuna takiben gerçekleşen protein sentezi sonucunda sinaptik bağlantıda uzun süreli değişimlere yol açacak moleküllerin sentezi gerçekleşir. Sinaptik bağlantıda uzun vadede gözlenen değişimler olarak, sinaptik diken morfolojisinde gözlenen daha geniş bir baş ve daha dar bir boyun şeklindeki değişim, (8) yeni presinaptik uç oluşumu örnek olarak gösterilebilir(29).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda Wistar Albino gebe sıçanlar ve onların yavruları kullanıldı. Çalışma tümüyle üç aşamalı olarak planlandı. Birinci aşamada sıçanlarda gebelik oluşturulması, ikinci aşamada ise gebe oldukları saptanan sıçanların bir kısmının sosyal izolasyona tabi tutulması, geri kalanların da kontrol amacıyla sosyal bir ortamda gebeliklerini sürdürmeleri sağlandı. İkinci aşamadan sonra doğum ve doğumun ardından da yavru sıçanların adolesan çağa ulaşmaları beklendi. Üçüncü aşamada adolesan çağa ulaşan hem sosyal izolasyona uğrayan gebe sıçanlardan hem de gebeliklerini sosyal bir ortamda sürdüren sıçanlardan doğan yavru sıçanların öğrenme ve bellek performansları çeşitli testlerle saptandı.

3.1. SIÇANLARIN EŞLEŞTİRİLMESİ

Sıçanların çiftleşmesi ve gebelik oluşturulması amacıyla her kafese ergin 2 dişi ve 1 erkek sıçan konuldu. Gebelik kontrolleri vajinal smearde spermilerin görülmesiyle belirlendi ve sperm görülmesi gebeliğin birinci günü olarak kabul edildi.

3.2.GEBELİK SIRASINDA SOSYAL İZOLASYONUN SAĞLANMASI

Gebelikleri saptanan on iki sıçandan altısı gebelikleri boyunca sosyal izolasyona maruz kalmaları amacıyla 40×28×16 cm boyutlarındaki kafeslere ayrı ayrı yerleştirildi ve birbirlerini görmemeleri amacıyla farklı odalarda tutuldular (**16, 20, 39**). Diğer altı sıçan ise 50×33×18 cm boyutlarındaki kafeslere diğer başka dişi sıçanlarla birlikte yerleştirilip, sosyal bir ortamda gebeliklerini sürdürülmesi sağlandı.

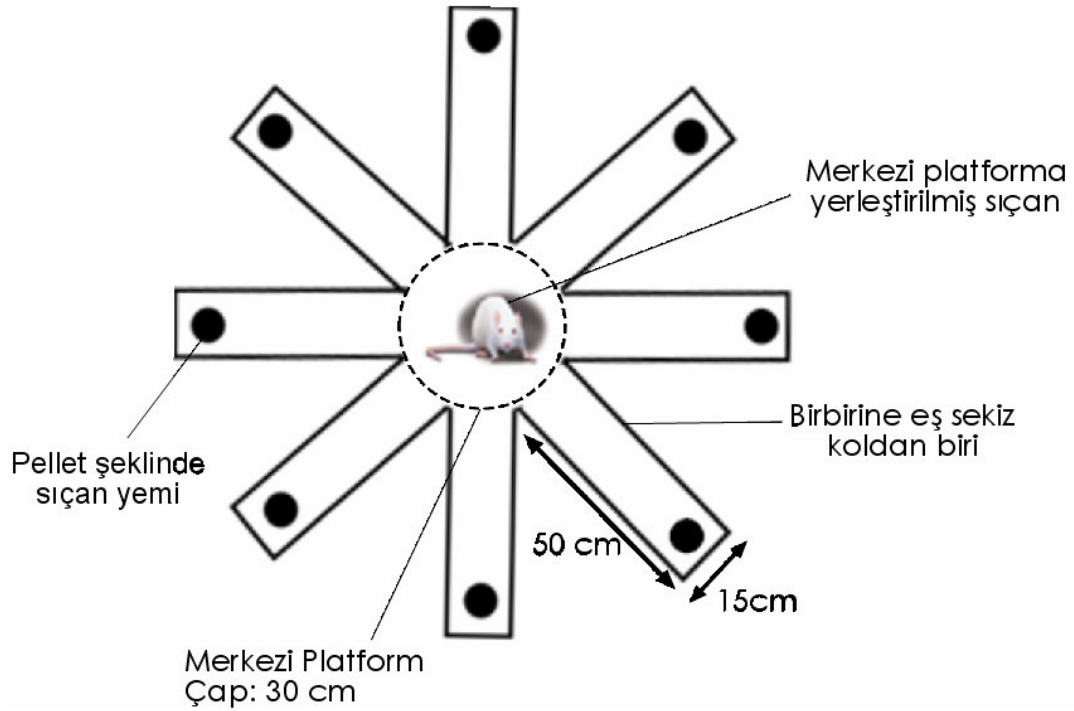
3.3.ÖĞRENME VE BELLEK PERFORMANSLARININ ÖLÇÜMÜ

Doğumu takiben yavruların adolesan döneme ulaşmaları için 66 günlük bir sürenin geçmesi beklendi (**20**) . Her iki gruptaki gebe sıçanların yavruları bu süre zarfı

içerisinde aynı laboratuvar koşullarında tutuldular ve *ad libitum* olarak pellet şeklindeki sıçan yemi ile normal musluk suyu verildi. 66 günlük sürenin sonunda her iki gruptaki gebe sıçanların 160 gr' a ulaşan yavrularından rastlantısal olarak seçilen iki tanesi deneye dâhil edildi. Sonuç olarak deney ve kontrol grubunda ayrı ayrı olmak üzere altı gebe sıçandan doğan on iki yavru sıçan adolesan çağa ulaşmaları ile birlikte beynin kognitif işlevlerinden öğrenme ve bellek ödevlerinde kullanıldı. Bu öğrenme ve bellek ödevleri olarak radial maze (dolambaç) ve pasif sakınma düzenekleri kullanıldı.

3.3.1.RADIAL MAZE ÖDEVİ

Aygıt: Çalışmamızda kullanılan radial maze, 30 cm çapındaki merkezi bir platformdan ışınal olarak dağılan sekiz koldan oluşmaktadır. Her kol koridor şeklinde olup, 50 cm uzunluğunda ve 10 cm genişliğindedir. Aygıt tümüyle zeminden 50 cm yükseklikte durmaktadır (Şekil 3-1) (2).

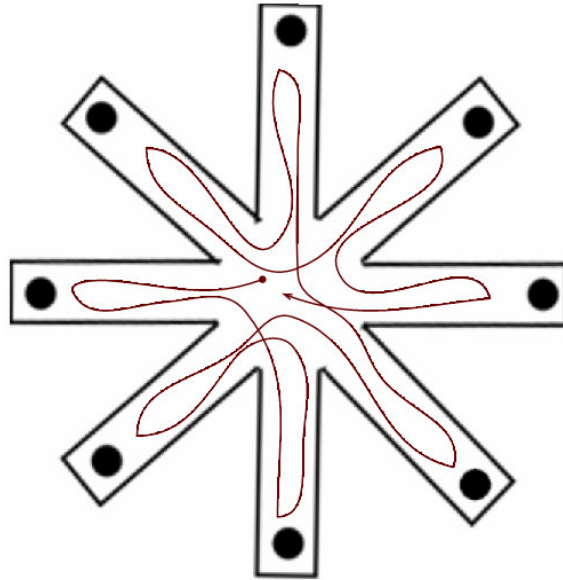


Şekil 3-1: Sekiz kollu radial maze düzenekinin üstten şematik görünümü.

Deney Süreci: Radial maze performansının gözlenmesi ile ilgili denemelere başlamadan iki gün önce günde iki defa sıçanların alete alışmalarının sağlanması

amacıyla alıştırma denemeleri yapıldı. Denemelerden önce hayvanların besinleri azaltılarak aç kalmaları sağlandı. Alıştırma denemelerinin yapıldığı iki gün sonrasındaki üç gün boyunca yine günde iki kez bellek performanslarının saptanması amacıyla denemeler yapıldı. Her kolun sonuna hem sıçanların aygıtta alışmaları hem de bellek performanslarının tespiti amacıyla yapılan denemelerde küçük yuvarlak kaplar içerisinde pellet şeklinde yaklaşık 40 gram yem konuldu. Her deneme sırasında sıçan, rastgele merkezi platforma konuldu ve 10 dakika süreyle ziyaret ettiği kollar gözlemlendi ve kaydedildi.

Radial Maze Performansının Değerlendirilmesi: David Olton ve arkadaşları tarafından geliştirilen radial maze ödevi, deklaratif belleğin bir bileşeni olarak spasyal bellek performansının ölçümü amacıyla sıklıkla kullanılan bir ödevdir. Normal bir sıçan böyle bir radial maze düzeneğine konulduğu zaman her bir kolun sonuna yerleştirilen yemleri buluncaya kadar aygıtta dolaşır. Yapılan denemelerle birlikte, sıçan tüm yemleri bulmayı öğrendiği zaman, radial mazein herbir kolunu sadece birkez ziyaret eder (**Şekil 3-2**). Sıçan, kolların her birine yeniden girmemeyi yani girmekte üzere olduğu kolun daha önce ziyaret ettiği kol olduğuna aygıt etrafındaki başta görsel olmak üzere bir takım ipuçları kullanarak karar verir.

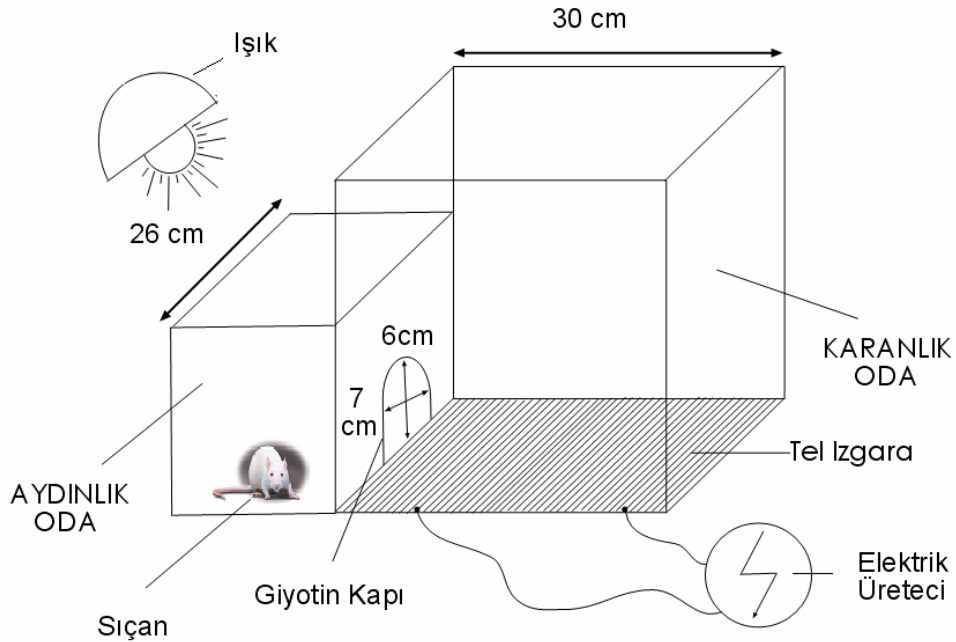


Şekil 3-2: Radial maze düzeneğinde normal bir sıçanın göstermesi gereken örnek bir performans.

Normal bir sıçanın radial maze performansı böyle iken deklaratif bellek oluşturmada bir kusuru bulunan örneğin hippocampusu zedelenmiş bir sıçanın radial maze düzeneğine konulduğu zaman farklı bir performans gösterir. Öyle ki, normal bir sıçanın aksine, girdiği kola birden fazla girer ve de girdiği kolda, ziyaret etmediği diğer kollar varken anormal bir şekilde uzun zaman geçirir. Böyle bir davranış açıkça spasyal bellekteki bir sorunun yansıması olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle her iki grubun radial maze performansları, sıçanların girdiği kola tekrar girmesinin hata olarak değerlendirilmesiyle ölçüldü. Denemeler sırasında bir kola girip 10 dakikalık süreyi tümüyle bu kolda geçirenler değerlendirmeye alınmadılar (2,4, 6).

3.3.2.PASİF SAKINMA

Aygıt: Jarvik ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu pasif sakınma düzeneği, aydınlık ve karanlık olmak üzere iki küp odadan oluşmaktadır. Aydınlık oda, camdan yapılmış olup 26 X 26 X 26 cm boyutlarındadır ve aydınlatılması 40 W ışık veren bir ışık kaynağıyla sağlanmaktadır. Karanlık oda ise tahtadan yapılmış olup 30 X 30 X 30 cm boyutlarındadır ve tabanında bir elektrik üreticine bağlı iletken tel ızgara içermektedir. Bu iki küp oda arasında 6 X 7 cm boyutlarındaki açılıp kapanabilen giyotin şeklindeki bir kapıyla bağlantı sağlanmaktadır (Şekil 3-3) (49, 54).



Şekil 3-3: Pasif sakınma düzeneğinin şematik görünümü ve kısımları.

Deney Süreci: Denemelere başlamadan önce sıçanların iki dakika süreyle karanlık odaya alışmaları sağlandı. İlk deneme sırasında, her sıçan aydınlık odaya konuldu ve giyotin kapı açılarak karanlık odaya geçmelerine izin verildi. Sıçanların karanlık odaya geçmeleri ile birlikte giyotin kapı kapatıldı ve tabanda yer alan elektrik üretetine bağlı iletken tel ızgara aracılığıyla sıçanların ayaklarına 2 saniye süreyle elektrik şoku (65-70 V, 50 Hz) uygulandı. Elektrik şoku uygulanmasının akabinde hemen giyotin kapı açıldı ve her iki gruptaki tüm sıçanların aydınlık odaya geçme süreleri ölçüldü.

Pasif Sakınma Performansının Değerlendirilmesi: Yapılan bu deneme ile sıçanlara, karanlık odada onları tehdit eden bir unsurun varlığı bilgisi verilmiş oldu. Bundan sonraki aşamada sıçanların elde ettikleri bu yeni bilgiyi öğrenme ve belleğe aktarım performansları tespit edilmeye çalışıldı. Bu amaçla ilk denemeden 24 saat sonra her sıçan tekrar aydınlık odaya konuldu ve 5 dakikalık süre içinde karanlık odaya geçip geçmedikleri, geçenlerin ise ne kadar süre sonra geçtikleri yani aydınlık odadan karanlık odaya geçiş latansları belirlendi. **(49, 54)** Aydınlık odaya bırakıldıktan sonraki 5 dk süre zarfı içerisinde karanlık odaya geçmeyen sıçanların latansları 300 sn olarak kabul edildi. **(27)** Aynı işlem ilk denemeden 48 saat sonra da uygulandı.

3.3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların radial maze düzeneğindeki hata sayıları Student's t testi kullanılarak analiz edildi ve p değeri $<0,05$ olduğu denemelerdeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Benzer şekilde her iki grubun pasif sakınma düzeneğindeki karanlık odaya geçiş latansları da Student's t test kullanılarak analiz edildi. ($p<0,05$).

3. BULGULAR

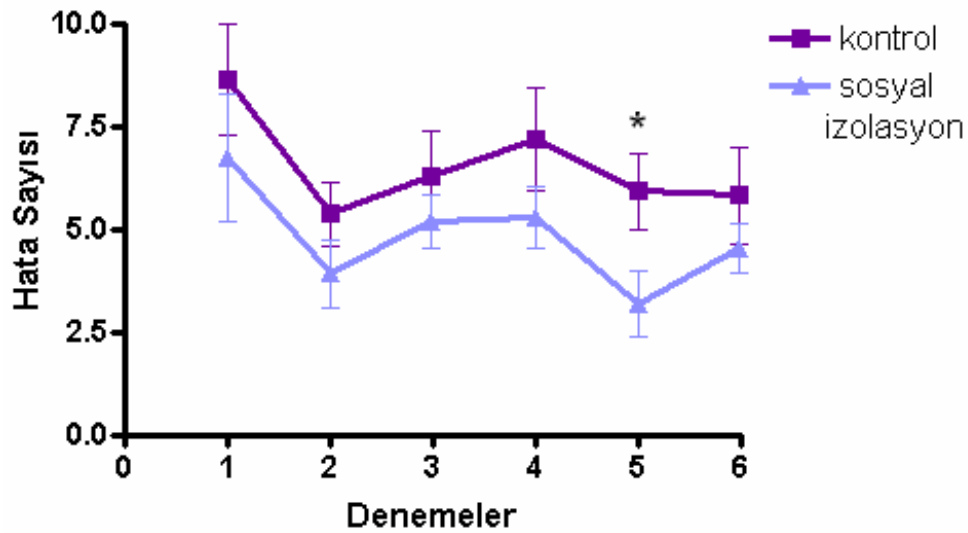
4.1.RADIAL MAZE

Her iki grubun radial maze performansları hata sayılarının belirlenmesiyle saptandı. Sıçanların girdiği kola tekrar girmesi hata olarak değerlendirildi. Denemeler sırasında bir kola girip 10 dakikalık süreyi tümüyle bu kolda geçirenler değerlendirmeye alınmadı.

Radial maze performansının ölçümü için yapılan 6 deneme sonrasında sıçanların her denemedeki hata sayıları birbirinden farklı bulundu. Her iki gruptaki sıçanların her bir denemedeki hata sayılarının ortalamaları **tablo 4-1**'de gösterilmiştir. Hem **tablo 4-1** hem de **şekil 4-1**'de görüldüğü gibi prenatal sosyal izolasyon stresine maruz kalan sıçanların hata sayıları kontrol grubundaki sıçanlarla karşılaştırıldığı zaman her denemede daha az olarak görülmektedir. Ancak; hata sayısı her noktada birbirinden farklı olsa da istatistiksel olarak sadece 5. denemede prenatal sosyal izolasyona maruz kalan sıçanlar lehine anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Deneme	Kontrol Ortalama (n=12)	Sosyal İzolasyon Ortalama (n=12)	Anlamlılık ($p<0,05$)
1	8,636 ± 4,410	6,727 ± 5,120	0,359
2	5,363 ± 2,579	3,909 ± 2,773	0,217
3	6,272 ± 3,717	5,181 ± 2,182	0,411
4	7,181 ± 4,069	5,272 ± 2,453	0,197
5	5,909 ± 3,048	3,181 ± 2,638	0,036
6	5,818 ± 3,919	4,545 ± 2,018	0,349

Tablo 4-1: Sekiz kollu radial maze düzeneğinde sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların altı denemedeki ortalama hata sayıları ve istatistiksel olarak anlamlılık değerleri.



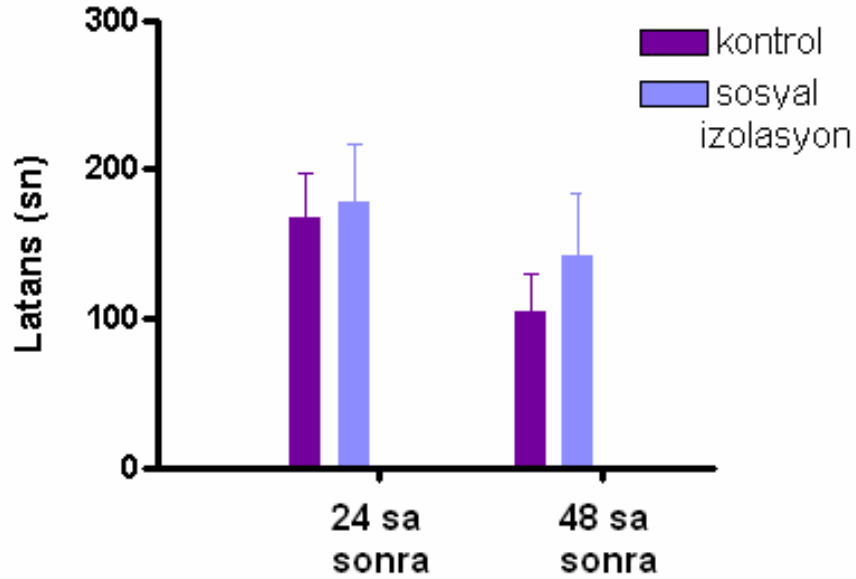
Şekil 4-1: Sekiz kollu radial maze düzeneğinde sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların altı denemedeki ortalama hata sayıları. (* $p<0,05$)

4.2.PASİF SAKINMA

Hem izolasyona tabi tutulan hem de kontrol grubundaki tüm sıçanlar aydınlık odadan karanlık odaya geçtiklerinde uygulanan elektrik şokunun ardından, çok kısa bir süre sonra (ortalama 8 sn sonra) aydınlık odaya geçtiler. Bu şekilde davranan tüm sıçanların karanlık odada onları tehdit eden bir unsurun varlığını öğrenmiş oldukları kabul edildi. Bu bilginin öğrenilmesinden, 24 ve 48 saat sonraki aydınlık odadan karanlık odaya geçiş latansları saptandı. Aydınlık odaya bırakıldıktan sonraki 5 dk'lık süre zarfı içerisinde karanlık odaya geçmeyen sıçanların latansları 300 sn olarak kabul edildi. Uygulamalar sonucunda elde edilen latans değerleri **tablo 4-2**'de gösterilmiştir. Hem **tablo 4-2** hem de **şekil 4-2**'den de görüldüğü üzere prenatal sosyal izolasyon stresine maruz kalan sıçanların karanlık odaya geçiş latansları kontrol grubundaki sıçanlarla karşılaştırıldığı zaman hem 24 saat hem de 48 saat sonraki denemede daha uzun olduğu görülmektedir. Ancak; istatistiksel olarak ne 24 saat ne de 48 saat sonraki latans farklılığı anlamlı değildir.($p<0,05$).

	Kontrol Ortalama (n=12)	Sosyal İzolasyon Ortalama (n=12)	Anlamlılık p <0,05
24 Saat Sonra	166,916 ± 105,729	178,545 ± 127,496	0,813
48 Saat Sonra	104,333 ± 89,013	142,727 ± 134,425	0,424

Tablo 4-2: Pasif sığınma düzeneğinde sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların elektrik şokundan 24 saat ve 48 saat sonraki karanlık odaya geçiş latanslarının ortalamaları ve istatistiksel olarak anlamlılık değerleri.



Şekil 4-2: Pasif sığınma düzeneğinde sosyal izolasyon ve kontrol grubundaki sıçanların elektrik şokundan 24 saat ve 48 saat sonraki karanlık odaya geçiş latanslarının ortalamaları.

4. TARTIŞMA

Yaşamın prenatal, neonatal ve postnatal dönemlerinde maruz kalınan stresin bazı nöromorfolojik ve nöroendokrin değişimlere yol açtığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Stresin bu etkilerine benzer olarak kronik glikokortikoid uygulanmasının da nöromorfolojik ve nöroendokrin değişimlere yol açtığı gösterilmiştir(16, 39, 40). Stres veya yüksek glikokortikoid uygulanması sonucu meydana gelen morfolojik değişimler canlının tüm yaşamı boyunca etkili olan bazı davranışsal değişimleri de beraberinde getirmekte olduğu ileri sürülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle öğrenme ve bellek performansında değişimler, anksiyete gelişimi ve yeni bir çevrede lokomotor hiperaktivite ilk sıralarda yer almaktadır(16, 39, 40, 50).

Stres veya yüksek glikokortikoid uygulanması sonrası gözlenen en önemli nöromorfolojik değişim hippocampusun CA3 bölgesindeki piramidal nöronların apikal dendrit dallanmasında ve uzunluğundaki azalma olarak ortaya konmuştur(16, 25).

Nöroendokrin değişimler arasında ise HPA aksında ortaya çıkan aktivite duyarlılığı stresin başlıca etkisi olarak ileri sürülmektedir. Buna göre stres, HPA aksının aktivitesini değiştirip bazal kortikosteron seviyesini yükselmekte ve de strese yanıtındaki duyarlılığı artırmaktadır. Stres sonrası HPA aksında meydana gelen bu değişimler canlının tüm yaşamı boyunca devam etmektedir(10, 14, 16, 18, 19).

Deneyisel hayvan çalışmalarında stresin davranış üzerine olan etkilerinin sorgulanmasında pek çok stres modeli uygulanmıştır. Bu modeller arasında, gürültü ve flaş ışığı (Fride ve Weinstock, 1984), uyku yoksunluğu, soğuk suya daldırma (Velazquez-Moctezuma ve ark., 1993), hareketsizlik (Alonso ve ark., 1991, Valle'e ve ark., 1997), hareketsizliğe ilaveten ışık ve ısı (Ward, 1972; Ward ve Stehm, 1991), kuyruğa tekrarlı elektrik şoku uygulanması (Takahashi ve ark., 1992), tuz enjeksiyonu (Drago ve ark., 1999) gibi uygulamalar örnek gösterilebilir(50). Bu fiziksel stres modellerinin yanı sıra psikolojik stres modeli olarak ta sıkça sosyal izolasyon modeli kullanılmaktadır. Tüm bu fiziksel stres modellerinde ve sosyal izolasyona tabi tutulma sonrasında, strese yanıt olarak HPA aksının son ürünü olan glikokortikoidler yüksek düzeyde kanda belirlenmişlerdir(50, 51, 52, 39, 40). Stres sırasında salgılanan

glükokortikoidler özellikle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını ve de immün sistemi etkilemektedirler. Bu etkilerinin yanı sıra kognitif fonksiyonlarla da ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Glükokortikoidler lipofilik hormonlardır ve her türlü bariyeri kolaylıkla geçebilmektedirler. Öyle ki prenatal gelişim sırasında plasentayı, postnatal gelişim sırasında ise kan-beyin bariyerini geçip kolaylıkla beyine ulaşabilmektedirler. Glükokortikoidler beyinde birçok bölgeyi etkilemektedirler(11, 21, 31, 53). Glükokortikoidler etkilerini ya hücre içi spesifik reseptörlerine bağlanmalarıyla ya da hücre yüzeyindeki nörotransmitter reseptörleri ile etkileşime girerek gerçekleştirirler. Glükokortikoidlerin merkezi sinir sisteminde etkileşime girdiği iki hücre içi reseptör bulunmaktadır; bunlar mineralokortikoid reseptörü (MR) ve glükokortikoid reseptörü (GR) olarak adlandırılırlar. GR, glükokortikoidlere daha duyarlı yani düşük dozlarda etkilidir. Diğer yandan stres veya glükokortikoid uygulamalarında oluşan yüksek glükokortikoid düzeylerinde ligandı ile bağlanmayan GR kalmadığında MR glükokortikoidler ile etkileşime girer. Glükokortikoid reseptörleri özellikle spasyal bellekle ilişkili hippocampus, emosyonel bellek ile ilişkili amigdala ve çalışma belleği ile ilişkili prefrontal kortekste gösterilmiştir (11, 31, 53).

Glükokortikoid reseptörlerinin yoğun olduğu hippocampus, amigdala ve prefrontal korteks, glükokortikoidlerin hedef yapıları olmalarının yanı sıra HPA aksının feedback düzenlenmesinden de sorumlu yapılardır. Hippocampus, hipofiz ve hipotalamus glükokortikoidlerin salgılanmasını azaltırken (negatif feedback), amigdala, prefrontal korteks ve beyin sapı glükokortikoidlerin salgılanmasını artırmaktadır. Hem prenatal hem postnatal gelişim sırasında maruz kalınan stres veya yüksek glükokortikoid düzeylerinin glükokortikoid reseptör ekspresyonunu baskılayarak HPA aksının fonksiyonunu yeniden programladığını birçok araştırmacı tarafından ileri sürülmektedir. Glükokortikoid reseptörlerin azalması, negatif feedback sürecini bozarak glükokortikoidlerin salgılanmasının sınırlanmasını engellemekte ve bunun sonucunda glükokortikoid düzeyinin artışı ile akut strese yanıtta HPA aktivasyonunun daha duyarlı hale gelmesi söz konusu olmaktadır. Bu yeniden programlama sonucunda oluşan nöroendokrin değişimler uzun süreli etkisini sürdürmekte ve hatta tüm yaşam boyunca gözlenebilmektedir (14, 19, 22, 23, 39).

Sıçanlarda psikolojik bir stres olarak sosyal izolasyon, doğumdan hemen sonraki birinci hafta sırasında 24 saatlik anneden ayırma ve postnatal yaşamın üçüncü haftasında laboratuvar kafeslerinde tek başlarına tutma şeklinde daha önceki çalışmalarda uygulanmıştır. Bu çalışmalarda hem neonatal hem de postnatal dönemde maruz kalınan sosyal izolasyonun bazı nöromorfolojik ve nöroendokrin değişimlere yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca bu değişimler ile birlikte canlının bilişsel fonksiyonlarında önemli bazı değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin erişkin dönemde dahi gözlenebildiği de bu çalışmalar sonucunda ileri sürülmüştür. Öyle ki, neonatal ve postnatal sosyal izolasyon, spasyal bellek performansının değerlendirilmesi amacıyla yapılan radial maze ve Morris water maze uygulamalarında bu bellek türünde önemli bir zayıflamaya yol açtığı bildirilmiştir(16, 39, 40). Spasyal bellekteki bu değişime ilaveten benzer şekilde çalışma belleğinin de zayıflama gösterdiği bildirilmiştir. Bunlara ilaveten assosiyatif öğrenmenin sorgulandığı pasif sakinme düzeneğinde de postnatal hayattaki sosyal izolasyonun performans düşüklüğüne yol açtığı söylenmektedir(9, 24).

Bu çalışmamızda, gebelik sırasında maruz kalınan sosyal izolasyonun yavrunun adolesan çağda öğrenme ve bellek yeteneği üzerine etkili olup olmadığını araştırdık. Sosyal izolasyon prosedürünü gebelik süresince sıçanların doğal koşullarının aksine kafeslerde tek başına tutma şeklinde uyguladık. Sosyal izolasyona maruz kalan ve gebeliklerini diğer sıçanlarla beraber sosyal bir ortamda sürdüren gebe sıçanların yavruları adolesan çağa ulaştığında spasyal belleğin sorgulandığı radial maze ödevine ve assosiyatif öğrenme yeteneğinin sorgulandığı pasif sakinme düzeneğinde bazı testlere tabi tutuldular. Radial maze ödevinde yapılan altı deneme sonucunda, prenatal sosyal izolasyon grubundaki sıçanların spasyal bellek hatalarının her deneme noktasında kontrol grubundaki sıçanlardan daha az olduğu saptandı. Ancak; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı. Her iki gruptaki sıçanların pasif sakinme düzeneğindeki performansları ise elektrik şokundan 24 ve 48 saat sonraki davranışları incelendiğinde, yine sosyal izolasyon grubundaki sıçanların her iki denemede de karanlık odaya geçiş latanslarının daha uzun olduğu saptandı. Ancak bu latans farklılığı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Elde ettiğimiz bulgular, neonatal ve postnatal sosyal izolasyon stresinin kognitif yeteneklere olan etkisinin araştırıldığı bazı çalışmaların aksine (20, 39, 40, 41), prenatal

sosyal izolasyonun adolesan dönemde özellikle spasyal bellekte belirgin olmayan ancak hafif bir yararlı değişime yol açtığı sonucunu göstermektedir. Bununla birlikte bulgularımız postnatal ve neonatal sosyal izolasyon stresini araştıran bazı araştırmacıların sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Bu çalışmalardan birisi olarak Lehmann ve arkadaşlarının (25) dokuz günlük ve onsekiz günlük yavruları 24 saatlik anneden ayırma şeklinde uyguladıkları sosyal izolasyon modelini içeren çalışmaları örnek gösterilebilir. Bu çalışma sonucunda Lehmann ve arkadaşları sosyal izolasyonun spasyal bellek performansını adolesan dönemde kontrollere göre arttırdığı sonucunu bildirmişlerdir. Diğer bir çalışma olarak da Frisone ve arkadaşlarının (16) üçüncü postnatal hafta sırasındaki sosyal izolasyon modelini içeren çalışmaları örnek gösterilebilir. Frisone ve arkadaşları, yaşamın postnatal döneminde maruz kalınan stresin erişkin dönemde öğrenme ve belleği kolaylaştırıcı etki yarattığı sonucunu ileri sürmektedirler. Bu duruma, stres sırasında yükselen kortikosteronun gelişim içerisindeki hippokampus üzerine olan etkileri ile açıklama getirmişlerdir. Buna göre üçüncü postnatal hafta sırasındaki sosyal izolasyon stresine yanıt olarak dolaşımda yoğunluğu artan kortikosteronun hippokampus hücrelerinde olumsuz birtakım morfolojik değişimlere yol açarak hücre hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hasar hücre ölümüne yol açacak düzeyde değildir. Bu bağlamda savunulan görüş, postnatal sosyal izolasyon stresinin yol açtığı hippokampus ve diğer bölgelerdeki hasara karşı gelişen kompensatuvar mekanizmaların bu bölgelerin işlevini daha da iyi bir duruma getirmektedir. Bu kompensatuvar mekanizmalar için aday gösterilenlerden birisi, hasarlanan bölgelerde özellikle dentat girusta nöroenez oranındaki artıştır. Nöroenezdeki artışla birlikte dentat bölgede fonksiyonel hücre sayısı artmaktadır. Bunun anlamı daha fazla sinaptik bağlantı ve bunun sonucunda da daha etkili sinaptik transmisyonudur. Sinaptik transmisyondaki artış ise LTP artışına yani belleğin daha iyi bir hal almasına yol açar. Diğer bir kompensatuvar mekanizma hasarlanan dentritlerin onarımı ve aynı zamanda onarım sırasında dentritlerin yeni dallanmalar vermesi olarak ileri sürülmektedir. Dentrit sayısının artışı da nöroenez benzer etkiler yaratmaktadır. Diğer bir alternatif varsayım olarak ektrahippokampal nöronal yollar ileri sürülmektedir. Ektrahippokampal yollar hippokampal hasarlı hayvanların normalde hippokampusa bağlı ödevlerde performans göstermesini sağlayan hippokampal dışı nöronal yapılardır. Savunulan görüşe göre, hippokampus glikokortikoid kökenli hasarlandıktan sonra bu ektrahippokampal nöronal yollar harekete geçerler ve güçlenir.

Şayet bu yollar hipokampus onarıldıktan sonra da mevcudiyetlerini korurlarsa ikinci nöronal yolak olarak hipokampal yeteneklere yardımcı olarak belleğin daha iyi bir seviyeye taşınmasına yol açabilirler.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgular, sıçanlarda gebelik sırasında maruz kalınan sosyal izolasyon stresinin yaşamın diğer dönemlerinde örneğin adolesan dönemde öğrenme ve bellek performansı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bugüne kadar ileri sürülen çok sayıda mekanizma sonuçlarımızı açıklama açısından önem taşımakla birlikte sosyal izolasyonun spesifik olarak hangi mekanizma veya mekanizmalar ile öğrenme ve bellek üzerinde yararlı etki yarattığı net olarak bilinmemektedir. Bundan dolayı bu modelde spesifik olarak etkili olan mekanizma yada mekanizmaların ortaya çıkartılması için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Aggleton, J.P., Pearce, M.P. (2001). Neural system underlying episodic memory: insights from animal research. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 356 (1413):1467-82.
2. Amano, M., Hasegawa, M., Hasegawa, T., Nobeshima, T. (1993). Characteristics of transient cerebral ischemia-induced deficits on various learning and memory tasks in male mongolian gerbils. *J.Pharmacol.* 63, 469-477
3. Arancio O., Kiebler M., Lee C.J., Lev-Ram V., Tsien R.Y., Kandel E.R., Hawkins, R.D. (1996). Nitric oxide acts directly in the presynaptic neuron to produce long-term potentiation in cultured hippocampal neurons. *Cell* 87 (6): 1025-35
4. Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A. (1996). *Neuroscience, Exploring the Brain*. Baltimore, London, Paris, Munich, Sydney, Tokyo: William&Wilkins.
5. Burgess, N., Becker, S., King J.A., O'Keefe, j. (2001). Memory for events and their spatial context: models and experiments. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*; 356 (1413):1493-503
6. Bustos, G., Basoalto, E., Hamuy T.P. (2003). Spatial memory in Long Evans and *Rattus Norvegicus* rats. *Biol Res* 36: 193-199.
7. Cammarota, M., Barros, D.M., Vianna, M.R.M., Bevilaqua, L.R.M., Coithinho, A., Szapiro, G., Izoquierdo, L.A., Medina, J.H., Izoqueierdo, I. (2004). The transition from memory retrieval to extinction. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences* 76(3): 573-582
8. Carlisle, H.J., Kennedy, M.B. (2005). Spine architecture and synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences* Vol.28 No.4

9. Chida, Y., Sudo, N., Mori, J., Kubo, C. (2006). Social isolation stress impairs passive avoidance learning in senescence-accelerated mouse. *Brain Research* 1067, 201 – 28.
10. Ciamfarani , S., Geremia, C., Scott, C.D., Germani , D. (2002). Growth, IGF System, and Cortisol in Children with Intrauterine Growth Retardation: Is Catch-up Growth Affected by Reprogramming of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis?. *Pediatric Research* 51 (1)
11. Conrad, C.D. (2005). The relationship between acute glucocorticoid levels and hippocampal function depends upon task aversiveness and memory processing stage. *Nonlinearity Biol Toxicol Med.* 3(1): 57–78.
12. Coudereau, J.P., Debray, M., Monier, C., Bourre, J.M., Frances,H.(1997).Isolation impairs place preference conditioning to morphine but not aversive learning in mice. *Psychopharmacology* 130, 117–123
13. Dash, P.K., Hebert, A.E., Runyan, J.D. (2004). A unified theory for systems and cellular memory consolidation. *Brain Research Reviews* 45, 30– 37.
14. Dodic M., Hantis V., Duncan J., Rees S., Koukoulas I., Johnson K., Wintour M., Moritz K. (2002). Programming effects of short prenatal exposure to cortisol. *Faseb J.* 16, 1017–1026.
15. Eichenbaum, H. (1999). The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behavioural Brain Research* 103, 123–133.
16. Frisone, D.F., Frye, C.A., Zimmerberg, B. (2002).Social isolation stress during the third week of life has age-dependent effects on spatial learning in rats. *Behavioural Brain Research* 128:153–160
17. Gareenstein, B., Gareenstein, A. (2000). *Color Atlas of Neuroscience, Neuroanatomy and Neurophysiology*. Stuttgart, New York; Theime.

- 18.** Ghosh, B., Wood, C.R., Held, G.A., Abbott, B.D., Lau, C. (2000). Glucocorticoid receptor regulation in the rat embryo: A potential site for developmental toxicity?. *Toxicology and Applied Pharmacology* 164, 221–229.

- 19.** Halligan, S.L., Herbert, J., Goodyer, L.M, Murray, L., 2004. Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biol Psychiatry* 55:376–381

- 20.** Hellemans, K.C., Benge, L.C., Olmstead, M.C.(2004).Adolescent enrichment partially reverses the social isolation syndrome. *Developmental Brain Research* 150:103– 115

- 21.** Jarvis, S., Moinard, C., Robson, S.K., Baxter, E., Ormandy, E., Douglas, J.A., Seckl, J.R., Russell, J.A., Lawrence, A.B. (2006). Programming the offspring of the pig by prenatal social stress:Neuroendocrine activity and behaviour. *Hormones and Behavior* 49, 68 – 80.

- 22.** Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Andrews M.H., Matthews S.G. (2006). Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids.*J Physiol* 572 (1), 31–44.

- 23.** Koenig, J.I., Kirkpatrick, B., Lee, P. (2002). Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia.*Neuropsychopharmacology* 27:309–318.

- 24.** Kosten A.T., Miserendino M.J.D., Bombace, J.C., Lee, H. J., Kim, J.J. (2005). Sex - selective effects of neonatal isolation on fear conditioning and foot shock sensitivity.*Behavioural Brain Research* 157:235–244.

- 25.** Lehmann J, Pryce CR, Bettschen D, Feldon J. (1999).The maternal separation paradigm and adult emotionality and cognition in male and female Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav* 64:705–15.

26. Lu Y.F., Kandel E.R., Hawkins R.D. (1999). Nitric oxide signaling contributes to late-phase LTP and CREB phosphorylation in the hippocampus.. J Neurosci **19** (23): 10250-61
27. Malmberg-Aiello, p., Ipponi, A., Bartolini, A., Schunack, W.(2000) . Antiamnesic effect of metoprine and of selective histamine H1 receptor agonists in a modified mouse passive avoidance test.Neuroscience Letters 288 1-4
28. Mesulam, M.M. (2004).Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri Editör: İ.H.Gürvit. Yelkovan Yayıncılık.
29. Nguyen, P.V., Woo, N.H.(2003). Regulation of hippocampal synaptic plasticity by cyclic AMP-dependent protein kinases.Progress in Neurobiology 71 401–437
30. Nolde, S.F., Johnson, M.K., Raye, C.L.(1998). The role of prefrontal cortex during tests of episodic memory. Trends in Cognitive Sciences – Vol. 2 , No.1
31. Owen, D., Matthews S.G. (2003). Glucocorticoids and sex-dependent development of brain glucocorticoid and mineralocorticoid receptors.Endocrinology 144: 2775–2784
32. Pang, P.T., Lu, B. (2004). Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. Ageing Research Reviews 3, 407–430.
33. Pezze, M.A., Feldon, J. (2004). Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. Progress in Neurobiology 74, 301–320.
34. Phelps, E.A., LeDoux, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. Neuron 48, 175–187.
35. Platenik, J., Kuramoto, N., Yoneda, Y. (2000). Molecular mechanisms associated with long-term consolidation of the NMDA signals.Life Sciences 67 335-364

- 36.** Rizzo, M., Eslinger, P.J. (2004). Principles and Practice of Behavioral Neurology and Neuropsychology. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company

- 37.** Roozendaal, B. (2003). Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27, 1213–1223.

- 38.** Roozendaal, B. (2002). Stress and memory: Opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory* 78, 578–595

- 39.** Sandstrom, N.J., Hart, S.R. (2005). Isolation stress during the third postnatal week alters radial arm maze performance and corticosterone levels in adulthood. *Behavioural Brain Research* 156: 289–296

- 40.** Sandstrom, N.(2005). Sex differences in the long-term effect of preweanling isolation stress on memory retention. *Hormones and Behavior* 47 556– 562

- 41.** Schrijver, N.C.A., Bahr, N.I., Weiss, I.C., Würbel, H. (2002). Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 73: 209–224

- 42.** Schrijver, N.C.A., Pallier, P.N., Brown, V.J., Würbel, H. (2004) . Double dissociation of social and environmental stimulation on spatial learning and reversal learning in rats. *Behavioural Brain Research* 152:307–314

- 43.** Schwerin, M., Kanitz, E., Tuchscherer, M., Brüssow, K., Nürnberg, G., Otten, W. (2005). Stress-related gene expression in brain and adrenal gland of porcine fetuses and neonates. *Theriogenology* 63, 1220–1234.

- 44.** Shettleworth, S.J.(2001). Animal cognition and animal behaviour. *Animal Behaviour* 61, 277–286.

45. Susman, E.J. (2006). Psychobiology of persistent antisocial behavior: Stress, early vulnerabilities and the attenuation hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30, 376–389.
46. Tonegawa, S., Nakazawa, K., Wilson, M.A. (2003). Genetic neuroscience of mammalian learning and memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 358, 787-795
47. Turetsky, D., Garringer, E., Patneau, D.K. (2005). Stargazin modulates native AMPA receptor functional properties by two distinct mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 25 (32):7438-7448
48. Ungerleider, L.G., Doyon, J., Karni, A.(2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiology of Learning and Memory* 78, 553–564.
49. Vecsei, L., Widerlöv, E. (1988).Effects of intracerebroventricularly administered somatostatin on passive avoidance, shuttle-box behaviour and open-field activity in rats. *Neuropeptides* 12, 237-242
50. Weinstock, M. (2001). Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Progress in Neurobiology* 65 , 427–451
51. Weiss, I.C., Pryce, C.R., Jongen-Relo, A.L., Nanz-Bahr, N.I., Feldon, J. (2004). Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. *Behavioural Brain Research* 152 279–295
52. Westenbroek, C., Boer, J.A.D., Veenhuis, M., Horst, G.J.T. (2004) . Chronic stress and social housing differentially affect neurogenesis in male and female rats.*Brain Research Bulletin* 64 303–308

- 53.** Wolf, O. T. (2003). HPA axis and memory. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 17 (2), 287–299.
- 54.** Yamaguchi, T., Suzuki, M., Yamamoto, M. (1995). YM796, a novel muscarinic agonist, improves the impairment of learning behaviour in a rat model of chronic focal cerebral ischemia. *Brain Research* 669 107-114
- 55.** Yiğit, R. (2001). Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri

ETİK KURUL KARARI

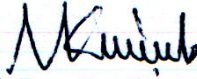
T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ
(DETAE)
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU

Bio. Şerif Ercan, İ. Ü. İst. Tıp Fak Fizyoloji ABD.

Karar No:37

İlgi:14.10.2005 tarihli yazınız.

Sorumluluğunu üstlendiğiniz “Sıçanlarda gebelik sırasındaki sosyal izolasyon stresinin adolesan dönemde bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri” isimli projeniz Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkeleri’ne uygun bulunmuştur.



Yard. Doç. Dr. Mutlu KÜÇÜK
 Deney Hayvanları Etik Kurulu
 Başkanı



Prof. Dr. Mehmet KAYA
 Üye

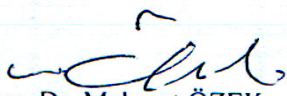


Prof. Dr. Müzeyyen MAMAL TORUN
 Üye

Doç. Dr. Asiye NURTEN

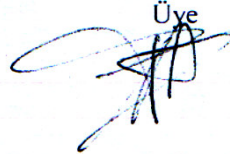


Üye



Uzm. Dr. Mehmet ÖZEK
 Üye

Uzm. Dr. Bülent AHISHALI



Üye



Vet. Hek. Fatma TEKELİ
 Raportör

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şerif	Soyadı	Ercan
Doğ. Yeri	Çemişgezek	Doğ. Tar.	12.11.1983
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	14336342062
E-mail	serifercan@yahoo.com	Tel	0555 587 52 87

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2004
Lise	Ümraniye Namık Kemal Lisesi	2000

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	İyi	51.250	

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	59,368	59,485	59,601

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Ofis Programları	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları

1. G.Üzüm, Y.Ziya Ziylan, K.A.Dar, U.Aksu, **S.Ercan**. *Pentilentatrazol İle İndüklenen Epileptik Nöbetlerde Kan Beyin Bariyer Geçirgenlik Değişimlerinin NO İle Modülasyonu; Cinsiyete Bağlı Değişiklikler*. 31.Ulusal Fizyoloji Kongresi, 27-30 Eylül 2005

2. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi “Deney hayvanları uygulama ve etik kuralları” kursu katılım sertifikası

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kitap, müzik, sinema