



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA PERİNATAL DÖNEMDE MARUZ KALINAN MÜZİK
TÜRLERİNİN DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hilal YANIK
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sinir Bilimleri Programı

DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

İkinci Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Birsen ELİBOL

İSTANBUL-2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA PERİNATAL DÖNEMDE MARUZ KALINAN MÜZİK
TÜRLERİNİN DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hilal YANIK
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sinir Bilimleri Programı

DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi Tarafından
Desteklenmiştir.

İSTANBUL, 2016

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Sahibi : Hilal YANIK
Tez Başlığı : Sıçanlarda Perinatal Dönemde Maruz Kalınan Müzik Türlerinin Davranış Üzerine Etkisi

İmza

Jüri Bşk. (Danışman) Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

Üye Doç. Dr. Fahri AKBAŞ

Üye Yrd. Doç. Dr. İlknur DURSUN

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa TAŞDEMİR
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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



Hilal YANIK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans hayatım boyunca her türlü bilgi birikimi edinmeme destek olan danışman hocam Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a,

Bilgileriyle benim Sınır Bilimleri alanında kendimi geliştirmeme vesile olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. İsmail MERAL, Prof. Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU, Prof. Dr. Talip ASİL, Prof. Dr. Yasin ARİFOĞLU, Doç. Dr. Atilla AKDEMİR, Doç. Dr. Erdem DEVECİ, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ'ye,

Yüksek lisans tez jüri üyeleri Sayın Prof. Dr. İsmet KIRPINAR, Sayın Doç. Dr. Fahri AKBAŞ ve Sayın Yrd. Doç. Dr. İlknur DURSUN'a,

Tez sürecinin başından sonuna kadar her daim yanımda bulunan, bana karşı her zaman sabırlı ve anlayışlı olan eş danışmanım sevgili Yrd. Doç. Dr. Birsen ELİBOL hocama,

Zor zamanlarımda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman bana karşı çok nazik ve yardımsever olan biricik arkadaşım Arş. Gör. Merve KARAKAŞ BEKER'e,

Desteklerinden dolayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Araştırma Merkezi ekibine,

Çalışmalarımı yapmamı kolaylaştırıp beni desteklemelerinden ötürü Murat Hüdavendigar Üniversitesi'nde bölüm hocalarım sayın Prof. Dr. Ülkü Hayriye GÖKTÜRK, Doç. Dr. Duysal AŞKUN ÇELİK ve Yrd. Doç. Dr. Dalga Derya TEOMAN'a; müzik konusunda verdiği destek için kanun sanatçısı sevgili arkadaşım Gülbahar GÜNAY'a; yardımını ve sabrını esirgemeyen ofis arkadaşım Ümran GÜRSES'e,

Hiçbir zaman yardımlarını, sabır ve desteklerini esirgemeyen sevgili babama ve anneme,

İzinden yürüdüğüm sevgili ablama,

Kardeşime,

Teşekkürü bir borç bilirim..

Bir teşekkürü de kemeçeme borçluyum;

Meşakkatli tez hazırlama sürecini kolaylıkla atlatmama yardımcı olduğu için..



Bu hayatta yüzümü güldüren tüm sevdiklerime...

ÖZET

Bu çalışmada, perinatal dönemde maruz kalınan müziğin, hayvanlarda anksiyete, motor koordinasyon, öğrenme, bellek ve depresyon parametreleri üzerindeki etkisi incelendi. 73 adet Wistar albino sıçanla klasik, tasavvuf, metal ve herhangi bir müdahale uygulanmayan kontrol grubu oluşturuldu. Prenatal dönemde her gün anne sıçanlara bir saat süreyle gruplarına ait müzik dinletildi. Annelere doğum yaptıktan sonra üç hafta daha yavrularıyla birlikte aynı müzikler dinletilmeye devam edildi. Yavruların sütten kesilme dönemi geldiğinde anneler çalışmadan çıkartıldı ve yavru sıçanlara sırasıyla anksiyete, motor koordinasyon, öğrenme ve bellek, depresyon testleri uygulandı. Davranış testleri bittikten sonra istatistiksel analizleri yapıldı. Hayvanlar sakrifiye edilerek prefrontal korteks, hipokampus ve serebellum bölgeleri moleküler çalışmalar için çıkartıldı. Çalışma sonunda metal müzik grubunun anksiyete ve umutsuzluk düzeylerinin düşük ancak öğrenme ve bellek becerilerinin zayıf olduğu gözlemlendi. Ayrıca metal müzik dinleyen yavrularda oksidatif stres düzeyinin de yüksek olduğu bulundu. Buna karşın, klasik müzik grubundaki sıçanların depresyon ve anksiyete seviyeleri yüksek iken öğrenme ve uzun süreli bellek becerileri kontrol grubuna oranla daha iyiydi. Tasavvuf müzik grubu ise depresyon ve anksiyete testlerinden yüksek skorlar alırken, kısa süreli öğrenmede başarılıydı. Bu çalışma sonunda ayrıca farklı müzik türlerinin motor koordinasyon becerisiyle ilişkisi olmadığı bulundu. Sonuç olarak, beyin gelişimi sırasında dinlenen farklı müzik türlerinin davranış üzerinde farklı etkilerinin olduğu gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: anksiyete, bellek, müzik, öğrenme, perinatal müzik

ABSTRACT

Effects of different types of music exposure during perinatal period on the behavior of rat pups

In this study, effects of music on anxiety, motor coordination, learning and memory, and depression were examined in Wistar albino rats in perinatal period. 73 Wistar albino rats were divided into four music groups; control, classical, sufi, and rock music. Mother dams were exposed to music types of their own groups for one hour/day during pregnancy. After giving birth, dams and their pups together were exposed to music for one hour/day, till weaning period. After that, dams were discarded from the study and pups were applied to anxiety, motor coordination, learning and memory, and depression tests, respectively. Data of behavior tests were statistically analyzed. Animals were sacrificed and prefrontal cortex, hippocampus, and cerebellum of both sides were removed for further molecular studies. This study concludes that rock music group had decreased anxiety and depression level, and low level of learning and long term memory abilities. In addition, group listening to rock music had increased level of oxidative stress compared to other groups. Classical and sufi music groups had increased level of anxiety like behaviors and depression, however increased level of learning and long term memory compared to control group. Sufi music group had high level of anxiety and depression, while having high performance in short term memory ability. It was found that being subjected to different types of music is no related with motor coordination skills in rats. In sum, exposing to different types of music has several effects on behavior in rats.

Key Words: anxiety, learning, memory, music, perinatal music

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Beyin ve Davranış.....	2
2.2. Sıçanlarda Prenatal ve Postnatal Beyin Gelişimi.....	4
2.2.1. Sıçanlarda lokomotor aktivite gelişimi	6
2.2.2. Sıçanlarda ince motor gelişimi ve becerisi	7
2.2.3. Sıçanlarda duyu ve refleks gelişimi	7
2.2.4. Sıçanlarda bilişsel gelişim.....	7
2.3. Davranışsal Bozukluklar.....	8
2.3.1. Anksiyete	8
2.3.2. Depresyon	9
2.4. Deneysel Davranış Modelleri.....	10
2.5. Müzik	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Deneysel Uygulama Bilgileri	13
3.2. Deneysel Hayvanlarının Bakımı ve Yavrulaması	13
3.3. Hayvan Grupları ve Müzik Uygulaması	14
3.4. Davranış Testleri.....	15
3.4.1. Anksiyete testleri	15
3.4.2. Motor koordinasyon testleri.....	17
3.4.3. Öğrenme ve bellek testleri	21
3.4.4. Depresyon testleri	24
3.5. Doku Örneği Toplanması.....	26
3.6. RNA İzolasyonu	26

3.7. Serum Ayırma	27
3.8. TAS-TOS Analizi	27
3.9. Kortikosteron ELISA Analizi	28
3.10. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Kullanılan Hayvanlar.....	29
4.2. Anksiyete Testleri.....	31
4.2.1. Artı labirent testi	31
4.2.2. Açık alan testi.....	33
Arka ekstremitede yükselme hareketi	33
Koklama hareketi.....	34
Donakalma hareketi	36
Kaşınma hareketi	37
Orta alanda bulunma süresi.....	38
Defekasyon sayısı	39
4.2.3. Aydınlık/karanlık geçiş testi	40
Aydınlık alanda geçirilen süre	40
Karanlık alana ilk geçiş süresi.....	42
Geçiş sayısı	43
4.3. Motor Koordinasyon Testleri	44
4.3.1. Görsel konumlandırma ve doğrulma refleksi testleri.....	44
4.3.2. Telde asılı kalma testi.....	44
4.3.3. Eğimli tel testi.....	45
4.3.4. Rotarod.....	46
4.3.5. Kirişte yürüme testi	47
4.4. Öğrenme ve Bellek Testleri	48
4.4.1. Morris su tankı testi.....	48
4.4.2. Pasif sakinme testi	51
4.4.3. Obje tanıma testi.....	53
4.4.4. Y-labirent testi.....	55
4.5. Depresyon Testleri.....	56
4.5.1. Kuyruktan asma testi.....	56
4.5.2. Zorunlu yüzme testi	58
4.6. Moleküler Analiz Bulguları.....	58
4.6.1. Total antioksidan seviyesi	59

4.6.2. Total oksidan seviyesi.....	60
4.6.3. Oksidatif stres indeksi.....	61
4.6.4. Kortikosteron.....	63
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
7. KAYNAKÇA.....	78
8. EKLER.....	87
8.1. Ek-1 Etik Kurul Onay Belgesi.....	87
9. ÖZGEÇMİŞ.....	88



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA	: Analysis of variance (varyans analizi)
dB	: Desibel
ELISA	: Enzyme linked immunoabsorbent assay (enzim bağılı immünosorbent assay)
G0	: Gestasyon 0 (Gebeliğin başlangıç günü)
G10	: Gestasyon 10 (Gebeliğin 10. günü)
HPA	: Hypothalamic pituitary adrenal (hipotalamik pituiter adrenal)
LSD	: Least significant difference test/ En küçük anlamlı fark testi
OSI	: Oksidatif stres indeksi
RNA	: Ribonükleik asit
TAS	: Total antioksidan seviyesi
TOS	: Total oksidan seviyesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yavru sıçanların doğum sonrası günlük ağırlık grafiği.....	29
Şekil 2. Anne sıçanların hamilelik boyunca günlük ağırlık grafiği.....	30
Şekil 3. Yaş gruplarına göre artı labirent testi grafiği	32
Şekil 4. Yavru sıçanlarda cinsiyete göre artı labirent testi grafiği	32
Şekil 5. Yaş gruplarına göre arka ekstremitede yükselme hareketi grafiği.....	33
Şekil 6. Arka ekstremitede yükselme hareketinin yavru sıçanlarda cinsiyete göre grafiği.....	34
Şekil 7. Koklama hareketinin yaş gruplarına göre grafiği	35
Şekil 8. Koklama hareketinin yavru sıçanlarda cinsiyete göre grafiği.....	36
Şekil 9. Kaşınma hareketinin yaş gruplarına göre grafiği	37
Şekil 10. Kaşınma hareketinin yavru gruplarında cinsiyete göre grafiği	38
Şekil 11. Orta alanda geçirilen sürenin yaş gruplarına göre grafiği.....	39
Şekil 12. Orta alanda geçirilen sürenin cinsiyet gruplarına göre grafiği.....	39
Şekil 13. Yaş gruplarına göre ortalama defekasyon grafiği	40
Şekil 14. Aydınlık alanda geçirilen sürenin yaş gruplarına göre grafiği.....	41
Şekil 15. Aydınlık alanda geçirilen sürenin cinsiyete göre grafiği	41
Şekil 16. Karanlık alana ilk geçiş süresinin cinsiyete göre grafiği	42
Şekil 17. Karanlık alana ilk geçiş süresinin yaş gruplarına göre grafiği.....	42
Şekil 18. Geçiş sayısının yaş gruplarına göre grafiği.....	43
Şekil 19. Geçiş sayısının cinsiyete göre grafiği	44
Şekil 20. Telde asılı kalma süresinin yaş gruplarına göre grafiği	45
Şekil 21. Telde asılı kalma süresinin cinsiyete göre grafiği.....	45
Şekil 22. Eğimli tel testinin yavru sıçanlarda cinsiyete göre grafiği.....	46
Şekil 23. Rotarod testinin yaş gruplarına göre grafiği	47
Şekil 24. Kirişte yürüme testinin yaş gruplarına göre grafiği	47
Şekil 25. Morris su tankı testinin yavru sıçanlarda ortalama grafiği.....	48
Şekil 26. Morris su tankı testinin yavru sıçanlarda cinsiyete göre ortalama grafiği	49
Şekil 27. Morris su tankı testinin yetişkin sıçanlarda ortalama grafiği.....	50
Şekil 28. Platform çeyreğinde gezinme süresinin yaş gruplarına göre grafiği.....	51
Şekil 29. Platform çeyreğinde gezinme süresinin cinsiyete göre grafiği	51

Şekil 30. Pasif sakinme testinin yavru sıçanlarda ortalama grafiği.....	52
Şekil 31. Pasif sakinme testinin cinsiyete göre ortalama grafiği.....	52
Şekil 32. Yaş gruplarına göre karanlık odaya giriş ortalama grafiği.....	53
Şekil 33. Objeye tanıma testinin yavru sıçanlarda ortalama grafiği	54
Şekil 34. Objeye tanıma testinin cinsiyete göre grafiği	55
Şekil 35. Objeye tanıma testinin yaş gruplarına göre grafiği.....	55
Şekil 36. Yetişkin sıçanların Y-labirent testi ortalama süresi	56
Şekil 37. Yaş gruplarına göre umutsuzluk anı ortalama grafiği.....	57
Şekil 38. Cinsiyet gruplarına göre umutsuzluk anı ortalama grafiği.....	57
Şekil 39. Cinsiyet gruplarına göre zorunlu yüzme testi ortalama grafiği.....	58
Şekil 40. Yaş gruplarına göre total antioksidan seviyesi grafiği.....	59
Şekil 41. Cinsiyet gruplarına göre total antioksidan seviyesi grafiği.....	60
Şekil 42. Yaş gruplarına göre total oksidan seviyesi grafiği.....	61
Şekil 43. Cinsiyet gruplarına göre total oksidan seviyesi grafiği.....	61
Şekil 44. Yaş gruplarına göre oksidatif stres indeks grafiği.....	62
Şekil 45. Cinsiyet gruplarına göre oksidatif stres indeks grafiği	62
Şekil 46. Yaş gruplarına göre ortalama kortikosteron seviyeleri	63
Şekil 47. Cinsiyet gruplarına göre ortalama kortikosteron seviyeleri	64
Şekil 48. Mikroarray analizi.....	64
Şekil 49. Metal grubunun icroarray analiz grafiği	65
Şekil 50. Klasik grubunun icroarray analiz grafiği	66
Şekil 51. Tasavvuf grubunun icroarray analiz grafiği.....	67

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İnsan ve kemirgenlerde temel davranış fenotiplerinin ortaya çıkışı.....	6
Tablo 2. Davranış testlerinin temsil ettiği beyin bölgeleri.....	10
Tablo 3. Kategorilerine göre uygulanan davranış testleri.....	15
Tablo 4. Sıçanların doğum sonrası yaşam ve ölüm oranları.....	29
Tablo 5. Yavru sıçanlarda testlerin ortalama uygulanma yaşları.....	30
Tablo 6. Yetişkin sıçanlarda testlerin ortalama uygulanma yaşları	31



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Beynin temel bölümleri	2
Resim 2. Sinir sisteminin ana bölümleri	3
Resim 3. Beyin lobları	3
Resim 4. Temel davranışların temsil ettiği beyin bölgeleri	4
Resim 5. İnsan ve sıçan embriyolarının benzerlik gösterdiği beynin çeşitli gelişimsel aşamaları.....	5
Resim 6. Dişi sıçanda vajinal plak oluşumu	13
Resim 7. Akustik sünger ile kaplı koli.....	14
Resim 8. Yükseltmiş artı labirent test düzeneği.....	15
Resim 9. Açık alan test düzeneği	16
Resim 10. Aydınlık/karanlık test düzeneği	17
Resim 11. Tutunma kapasitesi testi.....	18
Resim 12. Doğrulma refleksi testinde sıçanın hareketleri	19
Resim 13. Eğimli tel testi	19
Resim 14. Kirişte yürüme testi düzeneği	20
Resim 15. Rotarod testi materyali	21
Resim 16. Morris su tankı test düzeneği	22
Resim 17. Pasif sakınma testi aparatı.....	23
Resim 18. Objeye tanıma testi	23
Resim 19. Y-labirent testi düzeneği	24
Resim 20. Zorunlu yüzme testi	25
Resim 21. Kuyruktan asma testi	26
Resim 22. Tüm genom ekspresyon taraması ilerleyiş şeması.....	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik döneminde dinlenen müziğin bebeğin doğumdan sonraki gelişimi üzerinde etkili olduğu konusu uzun zamandır sıkça tartışılır durumdadır. Bazı uzmanlarca anne için sakinleştirici, rahatlatıcı bir müziğin bebek için de yararlı olduğu aynı şekilde anne için rahatsız edici bir müziğin aynı etkiyi bebek üzerinde de yapacağı söylenmektedir. Hamilelik boyunca uyarıcı olarak müziğin, fetüsün beyin gelişimini arttırdığı, yeni doğanlarda uzamsal-temporal öğrenmeyi geliştirdiği ve motor yeteneklerin hızlı gelişmesini sağladığı bulunmuştur [1]. Yapılan bir diğer çalışmada hamilelik boyunca dinletilen rahatlatıcı müziğin motor ve somatosensör kortekste nörojenezi arttırdığı ve gürültünün ise nörojenezi azalttığı tespit edilmiştir [2]. Ayrıca, farklı stres koşullarında (hareketsiz bırakma, yüzmeye zorlama, fiziksel müdahale) hipokampus dokusundaki gen ekspresyon profilinde farklılıklar olduğu belirlenmiştir.

Özellikle strese bağlı olarak aktive olan düzenleyici proteinler, hücre-hücre etkileşim proteinleri, proliferasyon ve yaşam proteinleri ve immün sistem aktive edici proteinlerin gen düzeyinde ekspresyon seviyelerinde artmalar ve azalmalar tespit edilmiştir [3]. Prenatal olarak maruz kalınan gürültünün ve müziğin mekansal hafıza üzerindeki etkisi davranış çalışmalarıyla gösterilmiştir.

Müzik ve gürültü; ikisinin de kaynağında ses vardır. Müziği ortaya çıkaran ses düzenli, gürültünün sesi ise düzensiz olduğu için bu iki terim birbirinden ayrılmaktadır. Müzik, ses frekansları ve kullanılan enstrümanlarla birlikte çeşitli formlar oluşturmaktadır. Bu formlardan klasik ve metal (rock) müzik çalışmada yer alacak olup tasavvufi müzik ilk kez literatüre eklenmiş olacaktır.

Yapılan deneysel çalışmalarda motor koordinasyon ve mekânsal hafıza üzerine davranış analizleri yapılmış olup bunların alt yapısındaki moleküler mekanizmalar ayrıntılı bir şekilde araştırılmamış, nöroenez deneyleriyle sınırlı kalmıştır.

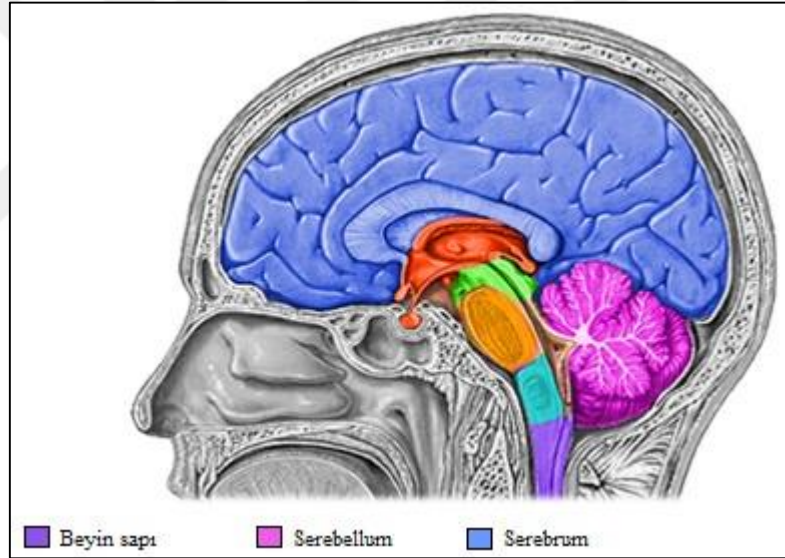
Bu çalışmada, perinatal dönemde maruz kalınan gürültü, klasik ve tasavvufi müziğin yavruların çocukluk ve ergenlik dönemlerinde anksiyete, öğrenme, bellek, motor koordinasyon becerileri ve depresyon düzeyleri üzerindeki etkilerini detaylı davranışsal tekniklerle araştırmayı ve bu davranışsal değişikliklerin altında yatan olası moleküler mekanizmaları, gen ve protein düzeyinde belirlemek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin ve Davranış

Beyin sinir sisteminin temel organıdır. Fizyolojik olarak, beynin fonksiyonu vücudun diğer organlarının merkezi kontrolünü sağlamaktır. Bedenin diğer kısımlarından bilgilerin ulaşması, bilginin işlenmesi ve bedenin bu bilgiye özgü cevap oluşturması beyinde gerçekleşen birçok fizyolojik olayın temelini oluşturur. Beyne gelen iletiler koku, ışık, ses veya acı şeklinde olabilir. Aynı zamanda beyin solunum, kan basıncının dengede tutulması ve hormonların salınımı gibi yaşamsal faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde de görevlidir.

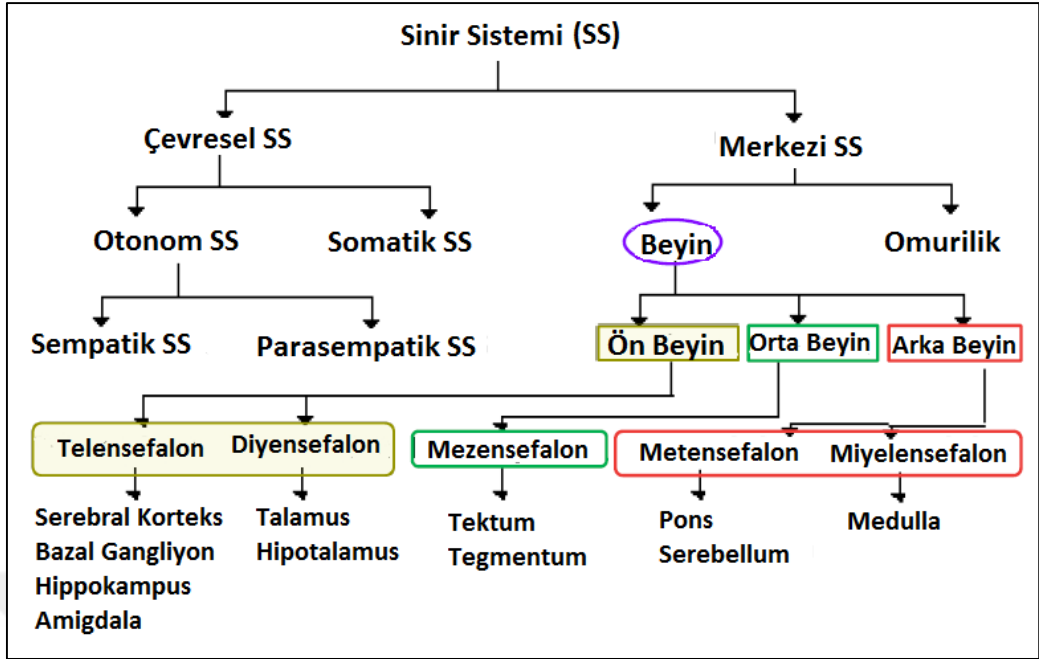
Beyin temel olarak 3 bölümden oluşmaktadır. Bu bölümleri, serebellum, serebrum ve beyin sapı olarak kategorilendirebiliriz (Resim 1).



Resim 1. Beynin temel bölümleri

Kaynak: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000694.htm>

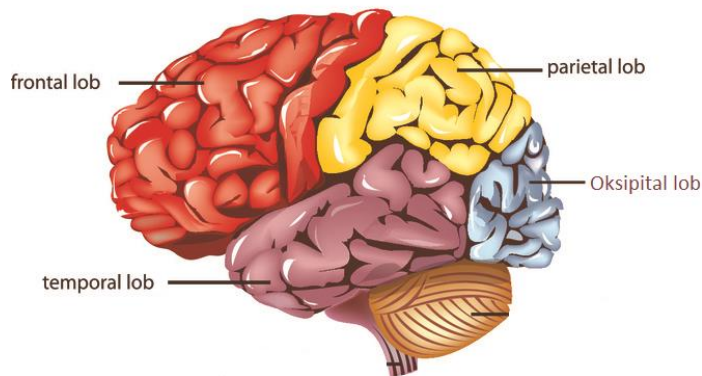
Beynin temel bölümlerinin her biri belirgin bir fonksiyona karşı özelleşmiştir. Büyük parçalar kendi içerisinde daha küçük alanlara bölünmüştür ve her alan kendine özgü bir görev üstlenmektedir. Fakat değişik alanların aynı fonksiyonu yerine getirmede de ortak görevler üstlendiği bilinmektedir. Sinir sistemi birbiri ile bağlantılı ve birlikte iş gören farklı işlevsel bölgelerden oluşur (Resim 2).



Resim 2. Sinir sisteminin ana bölümleri

Kaynak: <http://people.eku.edu/ritchisong/301notes2b.html>

Serebrum beynin en büyük kısmını oluşturmaktadır. Daha çok hafıza, konuşma, duyular, duygusal tepkiler ve daha fazlası bu kısımda gerçekleşir. Bu geniş alan *lob* adı verilen çeşitli alt birimlere ayrılmıştır. Bu loblar frontal, temporal, parietal ve oksipital olmak üzere serebrumda gerçekleşen her fonksiyon için özelleşmiş şekilde dört bölüme ayrılırlar (Resim 3).



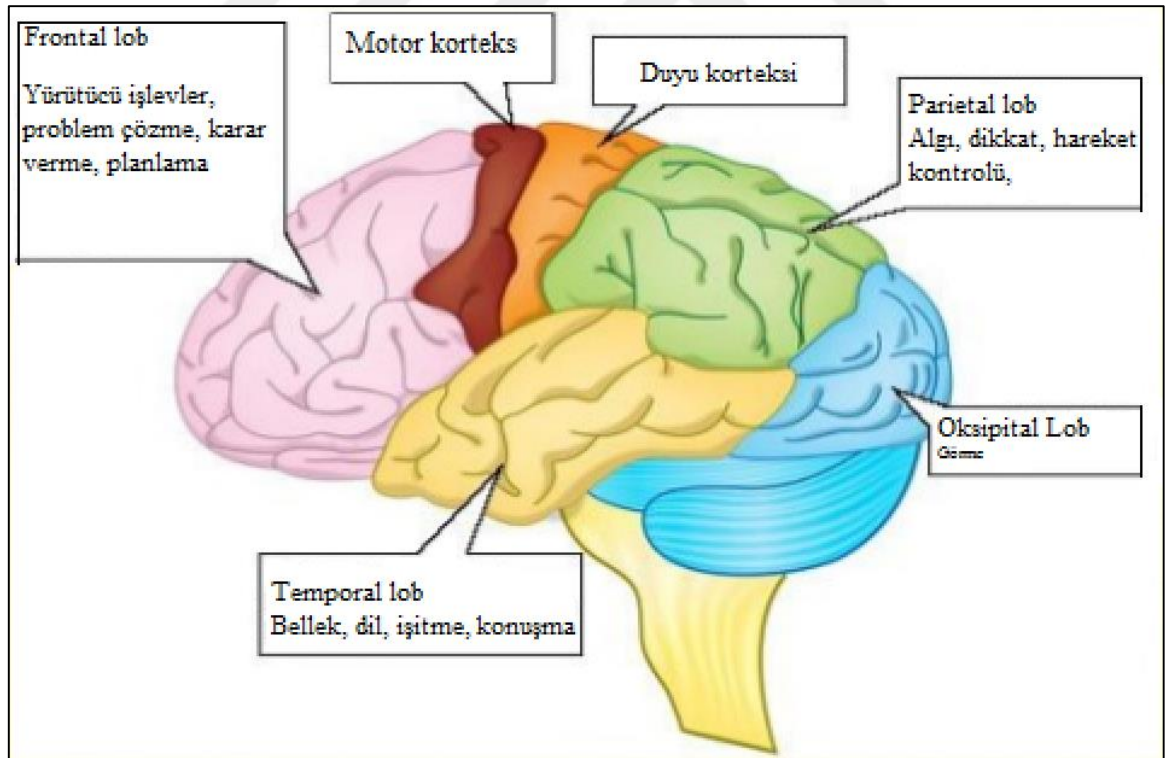
Resim 3. Beyin lobları

Kaynak: <http://theconversation.com/explainer-the-brain-11196>

Serebellum ise aşağıda ve serebrumun arkasında yer alan ve beyin sapına bağlı bölgeyi oluşturmaktadır. Bu alan motor fonksiyonları, vücut dengesi ve göz, kulak veya diğer duyu organlarından gelen bilgilerin beyne ulaştırılmasını sağlamakla görevlidir. Beyin sapının fonksiyonlarını ise solunum, kan basıncı, bazı refleksler ve “savaş ya da kaç” olarak adlandırılan olaylara karar verme merkezi olma şeklinde sayabiliriz.

Davranış, organizmanın iç ve dış uyaranlara karşı gösterdiği fiziksel ve bilişsel eylemlerin genel adıdır. Yalnızca yürüme, nefes alma, gülümseme gibi basit motor davranışlar değil, üzülme, sevinme, düşünme, beste yapma, hatırlama, karar verme gibi karmaşık duygusal ya da bilişsel davranışlar da beyin işlevlerinin birer ürünüdür. Bir davranışın ortaya çıkması için öncelikle bir uyarının olması, bu uyarı ile birlikte geçmiş deneyimlerin bilgisiyle beynin uyarıyı yorumlayıp tepki vermesi gerekir. Ayrıca refleks ve içgüdüsel davranışlar da organizmanın sergilediği davranış türleridir.

Beyindeki farklı bölgeler çeşitli davranışsal becerilerin oluşmasından sorumludur (Resim 4).



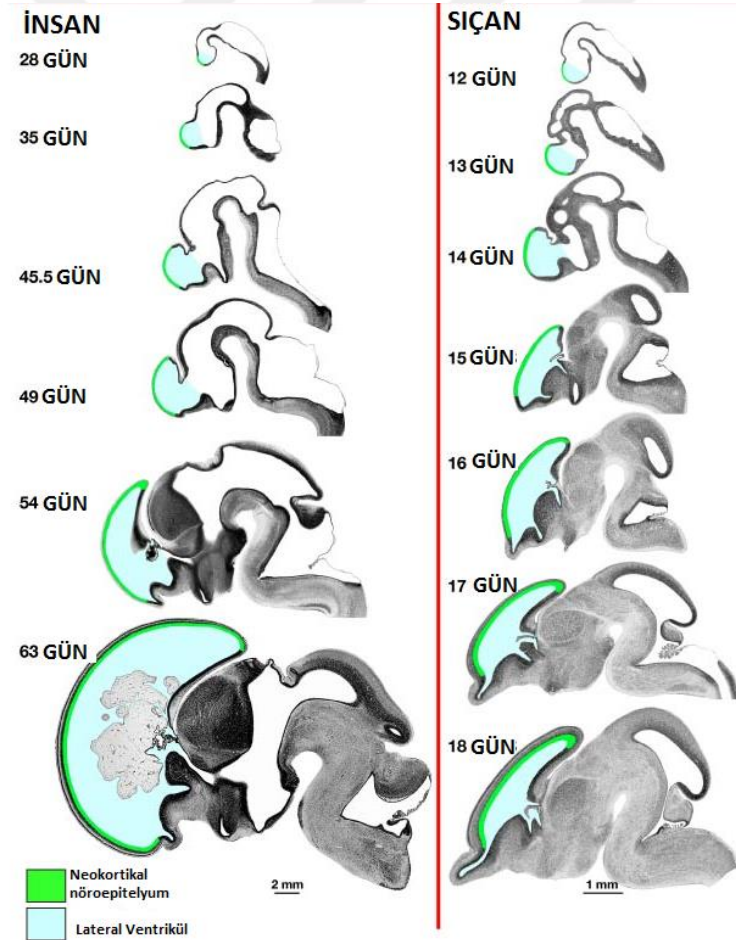
Resim 4. Temel davranışların temsil ettiği beyin bölgeleri

Kaynak: <https://madisonsmithblog.wordpress.com/about/>

2.2. Sıçanlarda Prenatal ve Postnatal Beyin Gelişimi

Bütün omurgalılarda merkezi sinir sistemi gelişimindeki en önemli olay nöral tüp adı verilen ve beyin sapı ile beynin sonradan farklılaştığı ektodermal dokudan özelleştirilmiş bir kıvrımın oluşmasıdır. Nöral tüp oluşumu kemirgenlerde yaklaşık olarak orta gebelik döneminde (sıçanlarda 10.5-11 ve farelerde 9-9.5 gebelik günlerinde) ve doğum ise 20-21. günlerde gerçekleşmektedir [4].

Merkezi sinir sistemi bakımından, insan geç olgunlaşan bir tür olup doğduğunda kısmen olgunlaşmamış durumdadır ve yetişkin olgunluğuna erişebilmesi için doğumdan sonra da gelişim göstermesi gerekmektedir. İnsanlar ile fareler, sıçanlar, kediler, köpekler ve tavşanlar gibi çok sayıda laboratuvar hayvanları doğum sonrası dönemde nörolojik gelişim göstermektedir [5].



Resim 5. İnsan ve sıçan embriyolarının benzerlik gösterdiği beyin çeşitli gelişimsel aşamaları

Kaynak: <http://neurondevelopment.org/human-rat-comparisons/>

Postnatal beyin tarihsel olarak değerlendirildiğinde türlerin beyin gelişimindeki farklılıkları, ölüm sonrası doku ağırlıklarının ölçümüne göre değerlendirilmektedir [4]. Sıçan korteksi doğumdan sonra 20. günde -kemirgenlerde genel olarak süttten kesilme dönemi-yetişkin ağırlığının yaklaşık olarak % 90'ına ulaşır. Böylece, sadece beyin ağırlıkları temel alındığında, sıçanlardaki doğum sonrası 20. gün insanlardaki 2-3 yaşa tekabül etmektedir [4].

Kemirgenlerde “çocukluk” periyodu, yaklaşık olarak 21. günde süttten kesilmeyi takiben sosyal uyumda artış ile karakterizedir [4]. Sosyal bilişle yöneltilen davranışlar çocukluk ve ergenlik dönemlerinde önemli ölçüde değişmekte ve bu davranışlar medial prefrontal korteks, anterior singulat korteks, amigdala ve anterior insula dahil ilgili beyin bölgelerinin yeniden işlevsel yapılanmasıyla karşılaştırılmaktadır [6].

Tablo 1. İnsan ve kemirgenlerde temel davranış fenotiplerinin ortaya çıkışı

İnsan	Kemirgenler	Davranış Fenotipi
2-3 yaş	20-21 gün	Aktivite seviyesi, çalışma belleğinde artış, sosyallik, süttten kesilme
4-11 yaş	25-35 gün	Sosyallikte artış, çalışma belleği ve inhibitör kontrolde gelişme
12-18 yaş	35-49 gün	Ergen tarzı davranış ve bilişsel kontrol kapasitesi artışı, cinsel olgunlaşma
20 yaş ve üstü	60 gün ve üstü	Yetişkin tipi davranışlarda artış (risk alma ve dürtüde azalma vs.)

Kaynak: Kaynak: Semple, B.D., et al., *Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species*. Prog Neurobiol, 2013. **106-107**: p. 1-16.

2.2.1. Sıçanlarda lokomotor aktivite gelişimi

Yetişkinine ait lokomotor işlevler insanlarda 3-4 yaşlarında gerçekleşebiliyorken, sıçanlarda doğum sonrası 15-16. günlerde ortaya çıkmaktadır [5]. Doğumdan sonraki ilk haftada sıçanlarda kendi eksenleri etrafında dönme gibi kısa geçişler gözlenir. İkinci haftada sabit ama düşük düzeyde gezinme vardır. Doğum sonrası 16. günden itibaren yetişkin tarzı yüzme yani arka kolların ileri doğru sürülme davranışı gelişir. Üçüncü haftada yürüme ve koşmanın eşlik ettiği hareket kabiliyetinde hızlı bir artış gözlenmektedir [7]. Wood ve arkadaşlarının [5] derleme çalışmasına göre; sıçanlar 18. günden itibaren kısa süreli olarak ön ayak desteği olmadan şaha kalkabilirler. 15 ile 20. günler arasında bir aktiviteden diğerine geçişin hızlı olduğu hiperaktivite dönemi gözlenmektedir [8]. Bu dönemden sonra da aktivite seviyelerinde hafif azalma ve sonra da 50-60. günlere kadar da yetişkin tarzı aktivite seviyelerinde artış gözlenmektedir [5].

2.2.2. Sıçanlarda ince motor gelişimi ve becerisi

Sıçanlar hem ön hem de arka kollarıyla ince motor becerilerini sergilemektedir. Sıçanlar ön pençeleriyle bir telde asılı tutulduğunda düşmemek için arka kollar destek verir ve tel boyunca hayvanın ilerlemesini sağlar. Sıçanlar arka kollarıyla kavrama becerilerini doğum sonrası 2. gün gibi erken bir zamanda kazanır ve 16. günden sonra bütün hayvanlar 32. güne kadar tel üzerinde 70-120 saniye durabilirler [5].

2.2.3. Sıçanlarda duyu ve refleks gelişimi

Sıçan, köpek ve insan olmayan primatlardaki duyu ve refleks sistemlerinin gelişim sıralaması insanlarınki ile yakından benzerlik göstermektedir. Böyle bir benzerlik olmasına rağmen gelişimsel zamanlama bazı sistemlerde doğuma göre görecelidir. Genelde sıçanlar, köpekler ve insanlar postnatal dönemde yavaş yavaş gelişim göstermekte ve anne ya da barınağa bağlı oldukları yeni doğan periyodu açıkça sınırlanmaktadır. Wood ve arkadaşlarının [5] derlemesine göre sıçanlarda doğumdan sonra ilk üç gün içinde doğrulma refleksi ortaya çıkar; 9-11. günlerde de eğimli tel (inclined screen test) uygulamasında test edilen tırmanma becerisi edinilir. İnsanlarda görsel sistem doğumdan itibaren işlevsel olsa bile 20/20 keskinliğine ancak 4-6. aylarda ulaşmakta ve devam etmekte olan kontrast duyarlılığının olgunlaşması doğumdan sonra birkaç yıl daha devam etmektedir. Bunun aksine kemirgenler, gözleri kapalı doğar ve 10-15. güne kadar da göz kapakları açılmaz [4]. Sıçanlar doğduklarında seslere karşı tepkisizdirler [9]. Akustik ve işitsel irkilme refleksi şiddetli işitsel uyaranlara karşı yapılan bir tepkidir ve sıçanların doğumundan sonra 12. gün işlevsel hale gelmektedir [10].

2.2.4. Sıçanlarda bilişsel gelişim

Yeni doğan sıçanların öğrenme becerileri çok etkileyicidir. Johanson ve Hall [11] bir günlük yavru sıçanlarla yaptıkları çalışmalarında hem sıçanların doğduklarında koku duyularının çalıştığını hem de hayvanların ilişkisel öğrenme becerilerini ispat etmiştir. 1 günlük yavru sıçanlara iki pedal sunulmuş ve hayvan doğru pedalı seçtiğinde ödül olarak süt verilmiştir. Sıçanlar sütü olan pedalı koku ile ayırt ederek bulmuştur. Bu veri bile yavru sıçanların, ilişkili öğrenme becerilerini çok erken yaşta kazandıklarını teyit etmektedir.

Biel [12] farklı yaşlardaki beyaz sıçanları uzaysal öğrenme ve bellek becerilerini değerlendirmek için kullanılan çoklu T-labirent testiyle eğitmiştir. A'dan D'ye kadar farklı

yaş gruplarından sıçanlarla çalışmıştır. Yaşı büyük olan D grubundaki sıçanların (30-36 günlük) bir önceki gruba (23-29 günlük) göre daha az hata yaptığını, bu grubun da kendinden bir önceki gruba (20-26 günlük) kıyasla daha az hata yaptığını, aynı durumun 20-26 günlük ile 17-23 günlük gruplarda da olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca en küçük yaşlara sahip sıçanların bulunduğu A grubunun doğruluk seviyesine ulaşamadıklarını bildirmiştir. Yaş arttıkça labirenti tamamlama süresinin de kısaldığı bulunmuştur. Bu çalışma da yaşla bağlantılı olan olgunlaşma farklılıklarının sıçanlarda labirent testinden farklı sonuçlar çıkardıklarını göstermektedir.

Schenk [13]'in uzaysal navigasyonu değerlendirdiği ve farklı yaşlardaki (21, 28, 35, 64 günlük) Long-Evans sıçanlarıyla yaptığı çalışmasında, 35 günlük grubun yetişkin tipi öğrenme sergilediğini ancak su tankı testinin prob denemelerinde düzgün araştırma davranışı sergilemedikleri bildirilmiştir. Öte yandan 40 günlük ve üzeri yaşlardaki sıçanların da herhangi bir başlangıç noktasından direk olarak platforma yüzme gibi tipik yetişkin davranışı gösterebildiklerini bildirdi [5].

Sıçanlar erken postnatal gelişim evrelerinde çeşitli davranış testlerinde öğrenmeyi gerçekleştirebilmekte ancak yetişkin bir öğrenme verimliliği ve doğruluğuna ancak daha geç dönemlerde ulaşmaktadırlar. Erken öğrenmedeki bazı sınırlılıklar, işitsel ve görsel sistemlerin doğumdan sonraki ikinci haftadan sonra ancak işlev görebilmeleri gibi bazı duyu sistemlerinin durumuna dayatılmaktadır [5].

Uzaysal navigasyonun birçok formu hem insanlarda [14] hem de sıçanlarda [15] hipokampusle ilişkilidir.

2.3. Davranışsal Bozukluklar

2.3.1. Anksiyete

Stres, bireyin fizyolojik dengesini, davranışsal ve nörokimyasal tepkilerini bozacak ya da tehditlere karşı bedenin gösterdiği durumdur [16]. Stres yanıtının özelliklerinden birinin hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) ekseninin aktive olduğu düşünülmektedir. Stres için HPA yanıtının anatomik mediatörleri paraventriküler nükleus (PVN), ön hipofiz bezi ve adrenal kortektir. Paraventriküler nükleustaki nöronlar kortikotropin salıcı hormon salgılar; bu da ön hipofizden adrenokortikotropik hormonunun (ACTH) salınımını ve sentezini uyarır. ACTH daha sonra adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımını (insanlarda kortizol, kemirgenlerde kortikosteron) ve sentezini uyarır ve böylece strese yanıt vermeyi başlatır.

HPA eksenini hormonlarının (özellikle de kortikosteron veya kortizol) konsantrasyonlarının artması genellikle stresin göstergesi olarak kabul edilir ve HPA eksen aktivitesindeki artışa sebep olan herhangi bir uyaran stres etkeni olarak tanımlanır. Birçok durumda sözde stres yanıtı başlangıçta uyarlanır yanıtlardır; bu da organizmanın çevresel değişikliklere yanıt vermesini sağlar. Stresin patolojik sonuçları uzun süre stres etmenine ya da HPA eksen hormonları dahil stres yanıtının aracısına maruz kalındıktan sonra ortaya çıkar [17]. Prenatal stresin uzaysal öğrenmeye etkisi de HPA ekseninin işlev kaybından sonuçlanan nörogenezdeki bir bozukluğun sonucu olabilir [18]. Prenatal strese duyarlı çeşitli beyin bölgeleri hipokampus, amigdala, korpus kallozum, anterior komissür, serebral korteks, serebellum ve hipotalamustur [19].

Anksiyete organizmanın yaşamsal faaliyetlerini eylemsel veya potansiyel tehditle tetikleyen psikolojik, fizyolojik ve davranışsal durumdur [20]. Fazla uyarılma, otonomik ve nöroendokrin aktivasyonu ve devam eden bir eylemden kaçma ya da savunma eylemlerine geçen belirli davranış kalıpları ile karakterizedir. Bu değişimlerin işlevi, ters veya beklenmeyen durumlara karşı baş etmeyi kolaylaştırmaktır [20].

Anksiyete ve stresin her ikisi de organizma için yararlı bir tepkidir. Ancak canlının yaşamsal faaliyetlerini olumsuz etkiliyorsa bu durumda bozukluk olarak tanımlanabilir [21]. Anksiyetenin hayvan modelleri, insanlarda belirgin olan anksiyete bozukluklarını tam olarak karşılayamadığı için hayvanlarda genel olarak davranışsal ve fizyolojik semptomlar ölçülür [21-23].

Hamilelikte kadınlar doğal yoldan yüksek seviyede kortizole sahiptir. Aslında bu glukokortikoidin yüksek olması, fetal büyüme ve pulmoner surfaktan gibi belirli enzimlerin indüklenmesi için gereklidir [24, 25]. Fakat bazı stresli koşullarda annenin kortizol konsantrasyonu anormal derecede yüksek seviyelere ulaşabilir ve bu aşırı kortizol fetüse geçerek onun gelişim ve büyümesini değiştirebilir [25].

2.3.2. Depresyon

Depresyon bireyin iç ve dış dünyasını etkileyen ve uzun süreli olan düşük düzeyde duygu durum bozukluğudur [26]. Anksiyeteye birlikte en yaygın tıbbi hastalıklardan biridir ve ortaya çıkan semptomların miktarı ve yoğunluğu depresyonun şiddetini belirler. İnsanlarda ortaya çıkan belirtileri, gündelik yaşamda yapması gereken işlerle ilgili enerjinin ve ilginin

azalması, dikkatini toparlayamama, karamsarlık, uyku düzeninde bozulma, iştah kaybı/artışı gibi çeşitli semptomlar bireyden bireye farklı seviyelerde görülmektedir [26].

Depresyon süreci boyunca, beyinde çoklu moleküler, hücrenel, yapısal ve işlevsel değişiklikler meydana gelir [27]. Bu bozuklukla ilgili olan biyojenik aminler dopamin, norepinefrin ve serotoninidir. Bunun dışında depresyonla birlikte kortizol seviyesinde de yüksek artış görülmektedir [26].

2.4. Deneysel Davranış Modelleri

Deneysel davranış modeli, insanlarda görülen nöropsikiyatrik bir hastalığın bazı veya bütün belirtilerinin deney hayvanları üzerinde oluşturularak hastalığın deney hayvanında taklit edilmesine dayanır. Bununla birlikte, ilaç veya moleküllerin deney hayvanların normal davranışlarına etkisinin araştırılması için bir takım davranış testi uygulaması gerekmektedir. Bu yüzden deneysel davranış modelleri, nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde önerilebilecek ilaçların etkisinin incelenmesi için davranış testleriyle birlikte deneysel çalışmalar da büyük öneme sahiptir [28].

Aşağıdaki tabloda deneysel davranış testlerinin hangi beyin bölgesi ile ilişkili olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır.

Tablo 2. Davranış testlerinin temsil ettiği beyin bölgeleri

Test Kategorisi	Davranış Testi	İlgili Beyin Bölgeleri
Anksiyete Testleri	Yükseltilmiş Artı Labirent	Amigdala, sağ prefrontal korteks
	Açık Alan	Amigdala, hipokampus
Motor Koordinasyon Testleri	Rotarod	Serebellum
	Beam Walking	Bazal ganglion
Öğrenme ve Bellek Testleri	Morris Su Tankı	Hipokampus
	Pasif Sakınma	Hipokampus, amigdala
	Y-labirent	Hipokampus
	Objeye Tanıma	Hipokampus
Depresyon Testleri	Kuyruktan Asma	Anterior singulat korteks
	Zorunlu Yüzme Testi	Rostral anterior singulat korteks

Kaynak: <http://labs.gladstone.ucsf.edu/behavioral/book/export/html/303>

2.5. Müzik

Görme, koku, dokunma ve ses formundaki duyu uyaranları, beyni etkileyen faktörlerdir [29]. Sesin kan basıncı, kalp atışı ve solunum üzerinde fizyolojik etkileri bilinmektedir [30]. Sıçanlar, farklı işitsel beceriye sahip olmalarına rağmen ötücü kuşlar ve

insanlara kıyasla daha yüksek işitsel bilgi işlemeye sahiptir [31]. İnsanların en düşük duyum eşiği 1,200 ile 1,300 Hz arasındayken bu değer güvercinlerde 1,000 Hz ve sıçanlarda 10,000 Hz'dir [1]. Bundan dolayı da sıçanlar daha yüksek frekanslara duyarlı olmaktadır. Güvercinler 200 Hz altındaki sesleri duyamıyorken sıçanlar 500 Hz altındaki sesleri duyamazlar [32].

İnsan beynini uyaran en güçlü işitsel kaynaklardan biri müziktir. Müzik dinlemek, bilişsel ve duygusal bileşenleri tetiklediğinden dolayı beyin için karmaşık bir işlemdir [33]. Müzik dinlemenin hipokampal hücre doğumunu (nörojenez), hücre yenilenmesini (rejenerasyon) ve steroid hormonlarının salınımının sağlanmasıyla sinirlerin onarımını kolaylaştırdığı Fukui ve Toyoshima [34] tarafından önerilmektedir. Akiyama ve Sutoo [35], yüksek frekanslı ses içeren müziğin, dopamin sentezini uyarak çeşitli beyin fonksiyonlarını etkilemekte veya düzenlemekte olduğunu önermiştir.

Gebeliğin son evrelerinde fetüs, dışarıdan gelen sesleri duyabilmektedir [36]. Fetüsün iç kulağına ulaşan işitsel uyaran, fetüsü uyaracak kadar güçlü olduğundan fetüse rahatsızlık vererek kalp atışı ve beden hareketlerinin hızlanmasına sebep olmaktadır [37].

Müziğin, yetişkin sıçanlarda labirent öğrenmeyi de geliştirdiği önerilmiştir [38]. Hamilelik döneminde maruz kalınan müzik, fetüste beyin gelişimini arttırmakta, yeni doğan sıçanlarda uzaysal-zamansal öğrenmeyi geliştirmekte ve yavrularda oturma ve yürüme gibi çeşitli motor becerilerde hızlı gelişime sebep olmaktadır [38], [39]. Yine bir başka çalışmaya göre, hamilelik döneminde müziğe maruz kalmak sıçanlarda hipokampal nörojenez ve uzaysal öğrenme becerilerinde gelişime sebep olmaktadır [40].

Bunun aksine gürültü, hamile hayvanlar ve fetüs için psikolojik ve psikosomatik problemlere sebep olan [41], yeni doğan yavruların beden ağırlığını azaltan, ölü doğuma, fetal teratojene ve kürtaja sebep olan olumsuz bir çevresel etkendir [42], [43]. Hamilelik dönemi boyunca gürültüye maruz kalmak postnatal beyin gelişimi ve bilişsel işlev bozukluğuna sebep olmaktadır [44]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada müziğe maruz kalan yavru sıçanların motor ve somatosensori kortekslerinde de nörojenezin arttığı; gürültüye maruz kalanlarda ise motor ve somatosensori kortekste nörojenez ve kalınlığın azaldığı ortaya çıkmıştır [2]. Cheng ve arkadaşlarının araştırma verileri [45], gürültüye maruz kaldıktan altı hafta sonra farelerin öğrenme ve bellek becerilerinin gittikçe bozulduğunu, bu da oksidatif stres belirteçlerini, tau hiperfosforilasyonunu ve ses kodlama değişimini arttırdığını göstermiştir.

Gürültü ve müzik, insanlar ve deney hayvanları üzerinde bıraktıkları etkilere göre ciddi farklılıklar göstermektedir. Her ikisinin de kaynağı ses olan bu kavramlardan gürültü,

hayvanlar için stres etkisi oluşturup olumsuz sonuçlar doğuruyorken müzik ise geliştirici, iyileştirici etkide bulunmaktadır. Müzik, belirli frekans aralığında birbirleriyle harmoni/ahenk oluşturabilen seslerin, havanın düzenli titreşmesi sonucunda meydana gelir. Seslerin uyumlu ve uyumsuz frekansları metal, klasik, pop, tasavvuf gibi çeşitli türler ortaya çıkarmıştır. Bu müzik türleri farklı frekanslarla beraber farklı formlar da oluşturmuştur. Desibel seviyeleri birbirine yakın olan klasik müzikte dikey hareketlilik mevcuttur yani kalın sesteyken birden ince seslere geçiş yapılabilir. Oysa tasavvufi müzikte geçişler daha yavaş formdadır.

Müzik formunun insanlar üzerinde gözlemlenebilen etkileriyle beraber insanların ürünü olan mimaride de etkileri görülebilmektedir. Batı tarzı olan klasik müziğin etkileri, sivri yapılardan oluşan kilise mimarisinde görülmektedir. Avrupa'dan şark kültürüne geçiş yapıldığında rastlanılan tasavvufi müziğin tarzını yansıtan mimari eserler de kubbeleriyle birlikte camilerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Uygulama Bilgileri

Bu çalışmanın davranışsal ve moleküler deneyleri aşaması Şubat-Kasım, 2015 tarihlerinde yapıldı. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Etik Kurulundan 29.01.2015 tarihinde 2015/30 sayılı onayı alınarak ve deney hayvanlarının bakım ve kullanımı ile ilgili rehber çalışma süresince takip edilerek uygulamalar yapıldı (Dünya Sağlık Örgütü, Yayın No: 85-23, 1996).

3.2. Deneysel Hayvanlarının Bakımı ve Yavrulaması

Bu çalışmada sağlıklı erkek (250±10 g, 12 haftalık) ve dişi (180±10 g, 8 haftalık) Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Dişi sıçanlar (n=12) erkek sıçanlarla (n=12) çiftleşmeleri için aynı kafese konuldu. Çiftleşmenin göstergesi olan vajinal plak ortaya çıkana kadar dişi sıçanlar her gün kontrol edilip vajinal plağın görüldüğü gün gestasyon 0 (G0) kabul edildi ve erkek sıçanlar dişilerin yanından ayrıldı. Dişi sıçanlar, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Laboratuvarı'nda, denetimli sıcaklıkta (20±2 °C) ve 12'şer saatlik aydınlık-karanlık döngüsünde (07.00-19.00 arası aydınlık) bir kafese yerleştirildi. Hayvanlar, sıçan yemi ve musluk suyu ile serbest olarak beslendi.



Resim 6. Dişi sıçanda vajinal plak oluşumu

Kaynak: Elibol-Can, B., Investigation of Hippocampal Development During a Protracted Postnatal Period In Control And Fetal Alcohol Wistar Rats, in Biological Sciences 2013, Middle East Technical University. p. 152.

3.3. Hayvan Grupları ve Müzik Uygulaması

Aynı ortam koşullarına sahip sıçanlar rastgele olarak dört gruba ayrıldı; gürültülü müziğe (metal/rock, 120 dB) maruz bırakılan grup (anne=4, yavru=16), klasik müziğe (80 dB) maruz bırakılan grup (anne=4, yavru=22), tasavvufi müziğe (40 dB) maruz bırakılan grup (anne=4, yavru=15) ve hiçbir işleme tabi tutulmayan kontrol grubu (anne=4, yavru=20).

Metal grubuna dinletilen müzik, Children of Bodom – In Your Face; klasik müzik grubuna dinletilen müzik, Johann Pachelbel – Canon in D Major, tasavvuf grubuna dinletilen müzik ise Omar Faruk Tekbilek’in Whirling Dervish adlı parçasıdır. Hayvan kafeslerinin üzerine akustik sünger ile kaplı koli yerleştirilerek müzik dinletildi (Resim 7). Çalışmada metal (rock) müzik örneği olarak kullanılan “In Your Face” parçasında kullanılan enstrümanlar elektrogitar, bas gitar, bateri ve klavyedir. Klasik müzik parçası örneği “Canon in D Major” parçasında keman ailesi, arp ve lute enstrümanları; tasavvufi müzik olan “Whirling Dervish” parçasında da ney, zilli bendir, klasik kemençe ve zikir (Hu, Ya Hay) kullanılmıştır.



Resim 7. Akustik sünger ile kaplı koli

Her grup günde 1 saat olmak üzere gebeliğin 10. gününden (G10) doğuma kadar ait oldukları gruptaki müzik türlerine maruz bırakıldı. Kontrol grubuna ise herhangi bir işitsel uyaran verilmedi.

İnsanlarda üçüncü trimestere denk gelen süre sıçanlarda doğumdan sonraki ilk 10 güne denk geldiğinden dolayı, sıçan yavruları doğumdan sonraki ikinci günden itibaren

insanlarda çocukluk çağına denk gelen ve süten ayrılma zamanı olan 21. güne kadar yine ait oldukları gruplardaki müzik türüne maruz bırakıldı. Doğumdan itibaren her gün yavru sıçanların ağırlıkları ölçülüp fiziksel gelişimleri takip edildi. Yavru sıçanlara doğumdan sonraki 25. günde çeşitli davranış testleri uygulandı.

3.4. Davranış Testleri

Bu çalışmada sırasıyla anksiyete, motor koordinasyon, öğrenme ve bellek, depresyon testleri uygulandı [46].

Tablo 3. Kategorilerine göre uygulanan davranış testleri

Anksiyete	Motor Koordinasyon	Öğrenme ve Bellek	Depresyon
Artı Labirent	Tutunma Kapasitesi	Morris Su Tankı	Kuyruktan Asma
Açık Alan	Eğimli Tel	Y-labirent	Zorunlu Yüzme
Aydınlık/Karanlık Geçiş	Rotarod	Pasif Sakınma	
	Kirişte Yürüme	Objeye Tanıma	

3.4.1. Anksiyete testleri

Yükseltilmiş artı labirent testi (Elevated plus maze test)

File ve arkadaşları [47] tarafından geliştirilmiş, deney hayvanlarında yeni bir çevre değişikliğine bağlı olarak gelişen anksiyeteyi ölçmek için kullanılan bir testtir. Test aparatı karşılıklı iki açık kol (50x10 cm) ve iki kapalı (50x10x40 cm) koldan oluşan artı şeklinde, yerden 50 cm yüksekte konumlanmış ahşap bir platformdan oluşmaktadır (Resim 8). Deney başlangıcında her bir hayvan açık ve kapalı kolların arasında kalan orta bölme (5x5 cm), yüzleri açık kola bakacak şekilde yerleştirildi. Beş dakika boyunca hayvanların açık ve kapalı kollarında geçirdikleri süre bir gözlemci tarafından kaydedildi.



Resim 8. Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği

Açık alan testi (Open field exploration test)

İlk olarak Hall [48] tarafından yuvarlak düzenekteki formatı hayvanlardaki duygusallığı ölçmek için tanıtılan testin daha sonra anksiyete tipi davranışı da değerlendirdiği anlaşılmış ve kare tabanlı versiyonu önerilmiştir. Bu çalışmada kullanılan düzenek de kare tabanlı (56x56 cm) ve hayvanın tırmanmasını önleyecek yükseklikte duvarlara sahipti. Kullanılan açık alanın orta kısmı hayvanın göremeyeceği bir bantla 26x26 cm ebatlarında ayrıldı (Resim 9). Sıçan deney düzeneğine yüzü duvar tarafına bakacak şekilde yerleştirildi ve 10 dakika boyunca orta alanda geçirdiği süre, arka ekstremiteleri üzerinde ayakta durma sayısı, kaşınma sayısı, koklama sayısı, donma sayısı ve defekasyon miktarı değerlendirildi [49], [50].



Resim 9. Açık alan test düzeneği

Aydınlık/karanlık geçiş testi (Light/dark transition test)

Crawley ve Goodwin [51] tarafından geliştirilen bu testte anksiyete tipi davranışlar ölçülmektedir. Deney aparatı paslanmaz çelikten yapılmış ızgara tabanlı aydınlık oda (40x30x26 cm) ve karanlık oda (40x30x26 cm) olmak üzere iki kapalı bölümden oluşmakta ve bölmeler arası bir geçiş kapısı (8x4,5 cm) bulunmaktadır [52] (Resim 10). Bu deneyde aydınlık ve karanlık bölümler arasındaki geçiş kapısı deneyin başından itibaren açık tutuldu. Aydınlık odada başlangıcı yapılan testte, beş dakikalık süre içerisinde sıçanların karanlık

odaya ilk geçiş süresi, odalar arası geçiş sayısı ve karanlık odada geçirdiği vakit değerlendirmeye alındı.



Resim 10. Aydınlık/karanlık test düzeneği

Kaynak: <http://graficaimpress.com/cliente/light-dark-box>

3.4.2. Motor koordinasyon testleri

Tutunma kapasitesi testi (Wire rod test)

Deney hayvanlarının ön ekstremite kas gücünü ölçmek için uygulanan bir testtir. Yerden belirli bir yükseklikteki ipe, sıçanın ön avuç içiyle tutunması sağlanarak deneye başlandı (Resim 11). İki defa uygulanan bu test, toplam ipte kalma sürelerinin ortalamaları alınarak değerlendirildi. Maksimum ipte kalma süresi 300 saniye olarak belirlendi.



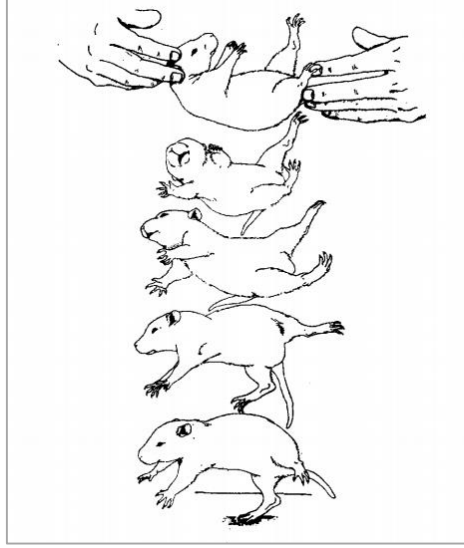
Resim 11. Tutunma kapasitesi testi

Görsel konumlandırma testi (Visual placing test)

Bu test hayvanlarda derinlik algısı, bilişsel bellek ve refleks analizi ile karakterize bir testtir [53]. Siçan gövdeden tutularak tutunabileceği bir yüzeye doğru yaklaştırıldı. Hayvanın ön ekstremiteleriyle ipe tutunma eylemi gözlemlendi.

Doğrulma refleksi (Righting reflex)

Herhangi bir aparata ihtiyaç duyulmadan uygulanan test için, siçan kafesinden alınarak temiz olan laboratuvar çalışma tezgâhına sırt üstü yerleştirildi. Dört ekstremitesi havada olacak şekilde sabit tutulduktan sonra hayvanın doğrulma eylemini gerçekleştirebilmesi gözlemlendi (Resim 12).



Resim 12. Doğrulma refleksi testinde sıçanın hareketleri

Kaynak: Altman, J. and K. Sudarshan, *Postnatal development of locomotion in the laboratory rat*. *Animal Behaviour*, 1975. **23**: p. 896-920.

Eğimli tel testi (Inclined screen rest)

Kas tonusu, gücü ve hayvanın dengesini ölçmek için uygulanan bir testtir. Yerden 60° eğimli konumda bulunan telden yapılmış eleğin orta kısmına hayvan yüzü yere bakacak şekilde yerleştirildi ve hayvanın geriye dönüp tepeye ulaşma süresi ölçüldü [54] (Resim 13). Bu testin başka bir versiyonunda ise 90° eğimli telin orta kısmına sıçan yüzü yukarı bakacak şekilde yerleştirildi ve yine sıçanın harekete başlayıp tepeye ulaşma süresi ölçüldü.



Resim 13. Eğimli tel testi

Kirişte yürüme testi (Beam walking test)

Kirişte yürüme testinde amaç, yerden 50 cm yükseklikteki ve 25-50 mm çapındaki düz bir çubuk/kiriş üzerinde hayvanın hedeflenen noktaya dengesini kaybetmeden ulaşmasıdır (Resim 14). Çalışmanın seyrini kolaylaştıracağı düşünüldüğünden bu çalışmada, hayvanın kendi kafesi hedef nokta olarak belirlendi. Üç defa deneme yapılarak hayvana hedef noktaya ulaşması öğretildi. Denemelerden sonra sıçanların üç kere başlangıç noktasından hedef noktasına ulaşana kadar geçen süre ve dengesini kaybettiği zamanlar hesaplandı. 60 saniye içinde kiriten hedef noktaya ulaşamayan hayvanların deneyi sonlandırıldı.



Resim 14. Kirişte yürüme testi düzeneği

Rotarod testi

Rotarod testi hayvanın dönen bir çubuk üzerinde motor koordinasyonunu sağlamasını değerlendirmektedir. Çubuğun dönme hızı arttıkça hayvanın çubuk üzerinde dengesini sağlaması zorlaşmaktadır (Resim 15). Cihazın başlangıç ayarında, hızlandırma seviyesi 0'dayken deney başlatıldı ve 6 saniyelik aralıklarla dakikadaki dönüş sayısı 40 oluncaya kadar hız otomatik olarak arttırıldı. Hayvanın çubuk üzerinde kalma süresi en fazla 300 saniye olarak belirlendi. Rotarod aparatına (Ugo Basile Rota-Rod 47600) yerleştirilen her hayvan için 5 tekrar yapıldı. Sıçanların dönen çubuk üzerinde toplam kalma süreleri hesaplanarak beş denemenin ortalaması hesaplandı.



Resim 15. Rotarod testi materyali

3.4.3. Öğrenme ve bellek testleri

Morris su tankı testi (Morris water maze test)

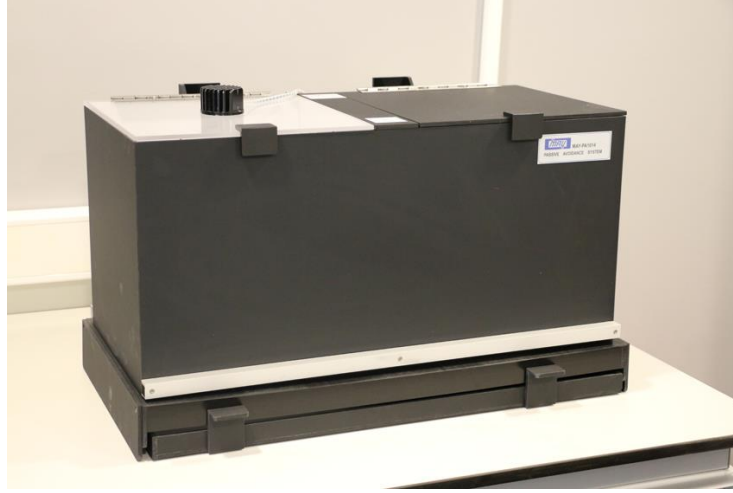
Morris [55] tarafından sıçan ve farelerin kısa süreli bellek, uzun süreli bellek ve uzaysal bellek parametrelerini ölçmek için geliştirilen test, 51 cm yüksekliğinde ve 210 cm çapında su dolu (23 °C sıcaklıkta) silindirik bir tanktan oluşmaktadır (Resim 16). Deney başlangıcında, su dolu havuza toksik olmayan yeşil renkli gıda boyası dökülerek havuzun yüzeyinin sıçan tarafından görülmesi önlenmiştir. Su tankının dört tarafını kaplayan duvarlara sıçanın konum tahmini yapabilmesi için farklı şekillerde görsel ipuçları yerleştirildi (şerit, üçgen, yuvarlak, kare). Havuzun dörtte birlik kısmının rastgele bir bölgesine su yüzeyinden 1 cm içeriye hayvanın göremeyeceği seviyede kaçış platformu yerleştirildi. Sıçanların her gün 4 deneme ile havuzun farklı kutuplarından (doğu, batı, kuzey, güney) suya bırakılarak suyun içinde gizlenmiş olan platformu 60 sn içinde bulması amaçlandı. İlk gün 60 sn içinde platforma ulaşamayan sıçanlar, platforma yüzdürülerek konumu tanınması sağlandı. Sıçanların günlük dört denemede platforma ulaşma süreleri kaydedildi. 7. gün testin prob denemesi yapıldı. Su tankındaki kaçış platformu çıkarıldı. Sıçanlar önceki denemelerde olduğu gibi tankın herhangi bir kutbundan suya bırakıldı ve bir dakika boyunca kaçış platformunun önceden bulunduğu çeyrek bölge içerisinde hayvanların vakit geçirme süresi hesaplandı.



Resim 16. Morris su tankı test düzeneği

Pasif sakınma testi

Deney düzeneği (MAY-PA 1014 Passive Avoidance System) paslanmaz çelik ızgara tabanlı elektrik şoku verilmeyen aydınlık oda 20x30x26 cm ebatlarında (2000 lümen aydınlatmalı) ve hafif düzeyde elektrik şoku verilebilecek düzenekte hazırlanmış karanlık oda (20x30x26 cm) olmak üzere iki bölümden oluşmakta ve bölmeler arası bir geçiş kapısı (8x4,5 cm) bulunmaktadır [52] (Resim 17). Sıçanlar aydınlık odaya yerleştirildi ve ortamı keşfetmeleri amacıyla aydınlık ortamdaki karanlık ortama geçiş kapısı 20 sn boyunca kapalı bırakıldı. 20 saniye sonunda kapı açıldı ve aydınlık odadan karanlık odaya geçen sıçanlara karanlık odada yerdeki ızgaralardan 3 saniye boyunca elektrik şoku verildi (30 günlük sıçanlar için 0,2 mA, 60 günlük sıçanlar için 0,5 mA [56]). Hayvanlar karanlık odadan tekrar aydınlık odaya geçtiklerinde deney bilgisayar yazılımı ile otomatik olarak sonlandırıldı. Kısa süreli bellek değerlendirmesi için 1 saat sonra yine aydınlık odaya yerleştirilen hayvanların karanlık odaya geçiş süreleri hesaplandı. Uzun süreli belleği değerlendirmek için 24 saat ve 72 saat sonra tekrar aydınlık odadan karanlık odaya geçiş süreleri değerlendirildi. Üç farklı günde yapılan bu deneyde hayvanların odalar arası geçiş süresini değerlendirmek için maksimum bekleme süresi 300 saniye olarak belirlendi [52].



Resim 17. Pasif sakınma testi aparatı

Obje tanıma testi (Object recognition test)

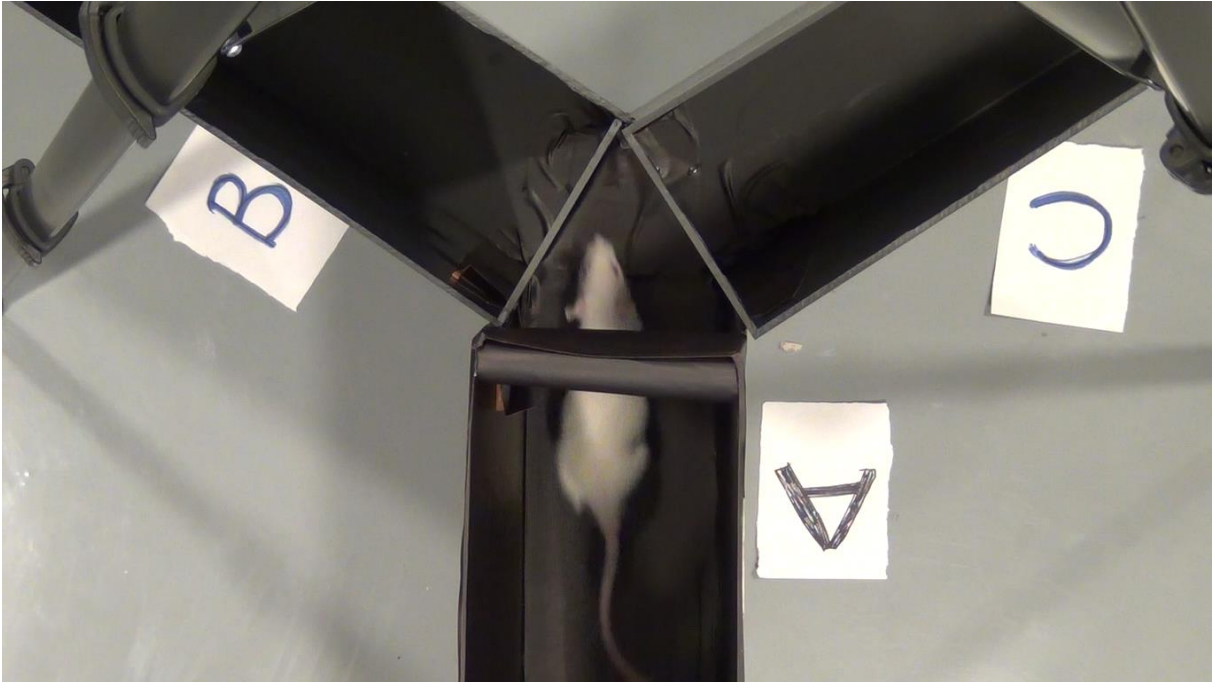
Obje tanıma testi sıçanlarda tanıma belleğini (recognition memory) ölçen bir test olup iki farklı şekil ve boyutlardaki objenin kullanılması ile değerlendirilebilmektedir [57]. Testin temeli hayvanların tanıdık objeden ziyade yeni objeyle daha fazla vakit geçirmesine dayanmaktadır. 2 günlük bu deneyin ilk gününde hayvanın kendi kafesine bir obje yerleştirildi ve 5 dakika boyunca obje ile vakit geçirip onu tanınması sağlandı (Resim 18). Bir sonraki gün aynı obje ve birbirlerine eşit uzaklıkta olacak şekilde farklı bir obje daha kafese eklendi. Deneyde ölçülen parametreler deneğin ilk temasa geçtiği obje ve her iki obje ile toplam vakit geçirme süreleridir. Deneyde kullanılan her iki obje de yükseklik ve hacim olarak tutarlı ancak renk ve şekil bakımından farklı olmaktadır.



Resim 18. Obje tanıma testi

Y-labirent testi

Dellu [58] tarafından geliştirilen ve Y şeklinde üç koldan oluşan bu test aparatının her kolu 50 cm uzunluğunda, 16 cm genişliğinde ve 32 cm yüksekliğinde kontrplak yapıdan oluşmaktadır (Resim 19). Denek Y-labirent test düzeneğinin üç kol arasındaki üçgen şeklindeki orta bölmeye yerleştirildi ve 5 dakika boyunca sıçanların üç kolu da keşfetmesi ve incelemesi sağlandı. Deney sonunda hayvanın içine girdiği kollar not edildikten sonra art arda üç farklı kol giriş kombinasyonu bir alternasyon olarak sayıldı (ör. A-B-C, B-C-A, C-B-A vs.) ve toplam kol girişi alternasyon sayısına bölünerek yüzde olarak hesaplandı.



Resim 19. Y-labirent testi düzeneği

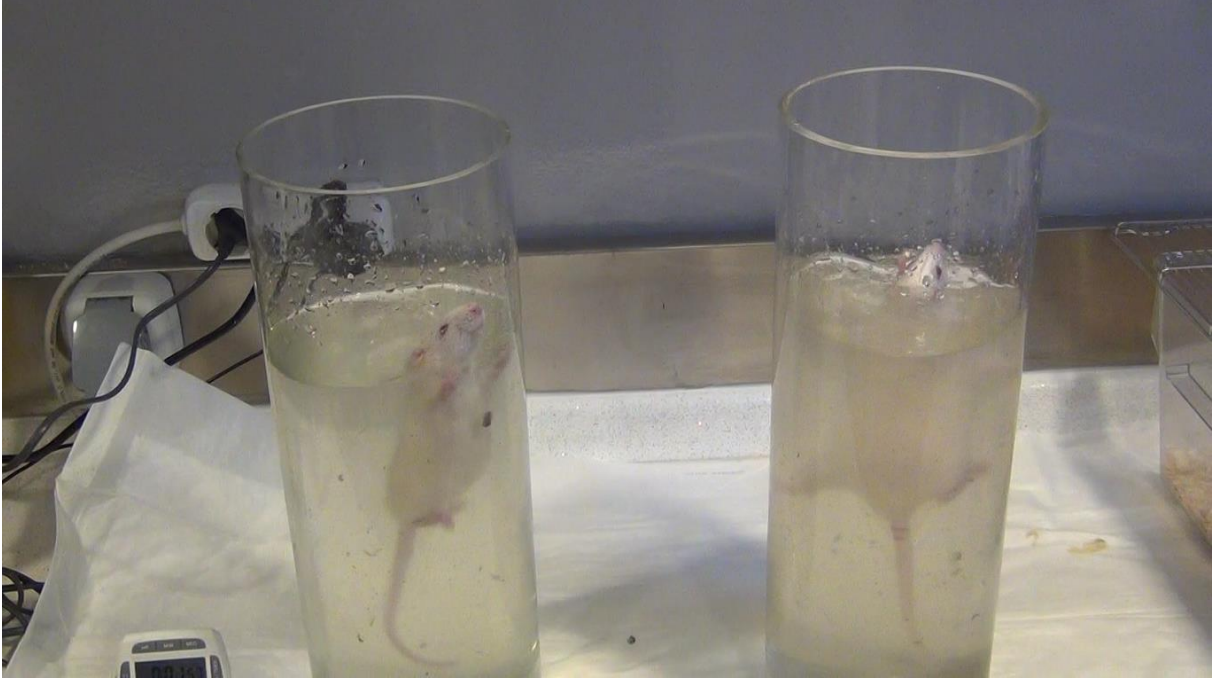
3.4.4. Depresyon testleri

İnsanlardaki deprese ruh halinin sıçanlarda çekilme/teslimiyet belirtisi olarak ortaya çıktığı durumlar klinik çalışmalarda *zorunlu yüzmeye* ve *kuyruk asma* testleriyle ölçülmektedir [1].

Zorunlu yüzmeye testi (Forced swimming test)

Porsolt ve arkadaşları tarafından [59] geliştirilen test, hayvanın kaçamayacağı büyüklükte ve ekstremiteleri yardımıyla sabit tutunamayacağı genişlikte (yükseklik: 23,5 cm, çap: 9 cm) silindirik bir cam şişede uygulanmaktadır. Sıçanlar önce kuyruk kısmı suya girecek

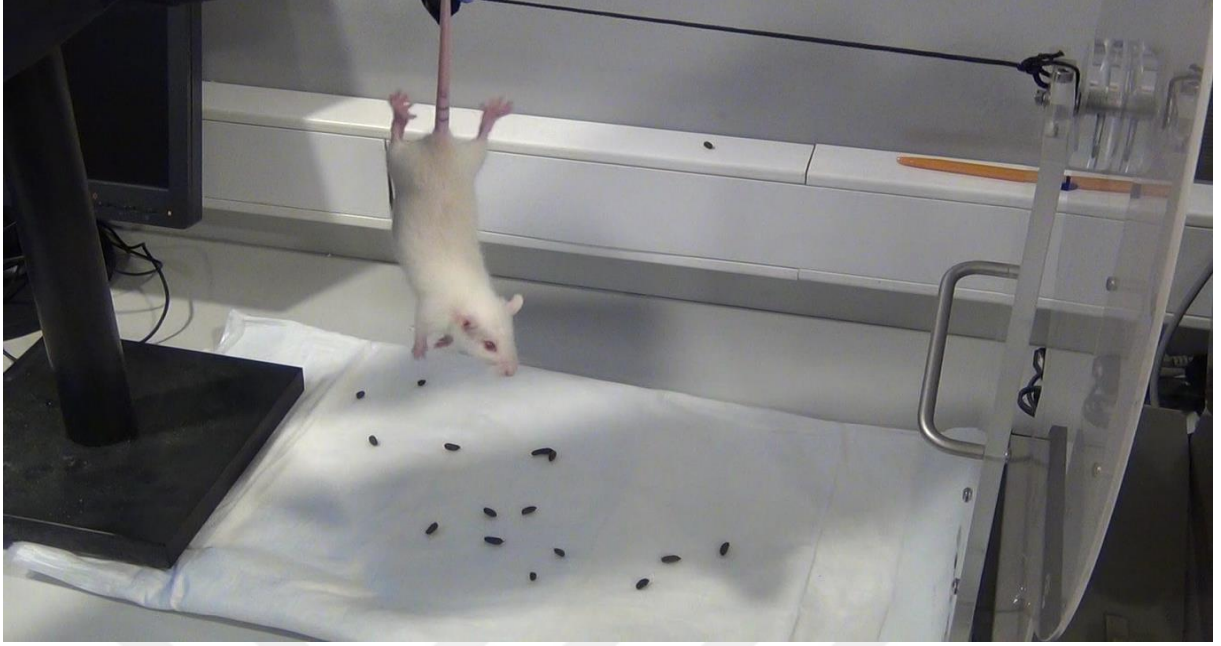
şekilde sıcaklığı 20-25 °C olan cam şişede bulunan suya bırakıldı (Resim 20). Beş dakika boyunca hayvanın davranışları gözlemlendi ve sadece su üzerinde kalabilmek ve nefes alabilmek için hafif çırpınma davranışı olan hareketsizlik (immobilite) halinde kaldığı süre ölçüldü. Bu deney, materyalin yetişkin sıçanlara göre elverişsiz olmasından dolayı sadece 30 günlük sıçanlara uygulanmıştır.



Resim 20. Zorunlu yüzme testi

Kuyruktan asma testi (Tail suspension test)

Zorunlu yüzme testinde olduğu gibi bu testte de parametre olarak teslimiyet/umutsuzluk davranışı değerlendirilmektedir. Sıçan yerden belirli bir yükseklikte kuyruktan baş aşağı olacak şekilde asıldı (Resim 21). Bu testte de beş dakika boyunca umutsuzluk davranışını gerçekleştirdiği yani kurtulmak için çabalamayı bıraktığı süre kaydedildi.



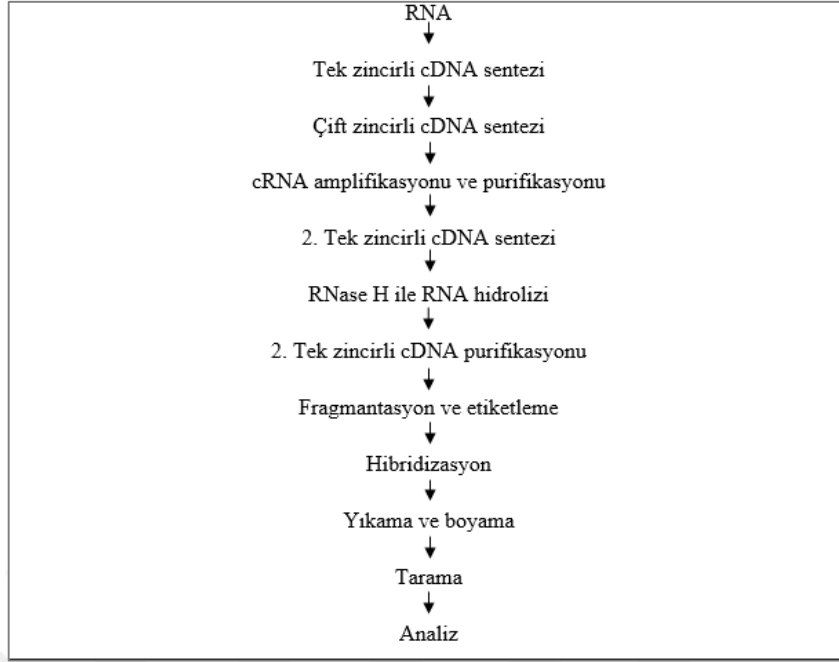
Resim 21. Kuyruktan asma testi

3.5. Doku Örneği Toplanması

Davranış testleri bittikten bir gün sonra hayvanlara inhalasyon yoluyla isofluran anestezisi yapıp, hayvanların kalbinden kuru tüplere kan alındı. Ardından dekapitasyonla kurban edilen hayvanların beyinleri çıkartılarak hipokampus, prefrontal korteks ve serebellum yapıları ayrılıp sıvı nitrojende donduruldu. Daha sonra dokular, -80 °C'de moleküler çalışmalarını yapmak üzere saklandı.

3.6. RNA İzolasyonu

60 günlük erkek sıçanlara ait 30 mg donmuş sol hipokampus dokusu mikro boncuklar (Next Advance, #119I2) yardımıyla FastPrep®-24 cihazında (MP Biomedical, USA) homojenize edildi. İzolasyon için RNeasy Plus Mini kit (Qiagen #74134) kullanıldı. Kısaca, gDNA (genomik DNA) uzaklaştırıldıktan sonra homojenizat RNA toplama kolonlarına yüklendi. Seri yıkama işlemlerinin ardından RNase içermeyen saf su ile elüsyon yapılarak total RNA elde edildi. RNA örneklerinden gruplarına göre yaklaşık 100 ng/μl olacak şekilde havuz oluşturuldu. RNA örnekleri aşağıdaki şemaya göre (Resim 22) işlemlerden geçirilip WT Hibridizasyon Array (whole transcript expression array) ile tüm genom ekspresyon analizi yapıldı (#902665 Affymetrix, USA).



Resim 22. Tüm genom ekspresyon taraması ilerleyiş şeması

3.7. Serum Ayırma

Kuru kan tüplerine toplanan kan örnekleri 4000 rpm (revolution per minute/dakikadaki devir sayısı)'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri -80°C'de alikotlar halinde saklandı.

3.8. TAS-TOS Analizi

Serum örnekleri 1 gece önceden -80°C'den çıkartılarak -20°C'ye alındı. Daha sonra +4°C'de çözülmeye bırakıldı. Tamamen çözünen örnekler 96 kuyulu plakalara yüklenerek prochromogen solüsyonuna maruz bırakıldı. 37°C'de inkübasyonun ardından TOS için 530 nm'de TAS için 660 nm'de ölçüm yapıldı (Rel Assay Diagnostics, #RL0024, #RL0017) (Multiskan™ GO, Thermo Fisher Scientific, USA). Oksidatif stres indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$OSI = [(TOS) / (TAS * 1000)] * 100 \quad \text{(Eşitlik 1)}$$

Burada OSI: Oksidatif stres indeksi, TAS: Toplam antioksidan durum, TOS: Toplam oksidan durumudur

3.9. Kortikosteron ELISA Analizi

Serum kortikosteron seviyeleri Kortikosteron ELISA kiti (Abcam, #ab108821) kullanılarak belirlendi. Öncelikle çözünmüş serum örnekleri dilüsyon solüsyonu ile 1:100 oranında seyreltilti. Örnekler ve standartlar (100-0,391 ng/ml) kitten çıkan 96 kuyuluk antikor kaplı plakalara yüklendi. Biotinlenmiş kortikosteron ve streptavidin-peroksidaz konjuge'leriyle muamelenin ardından seri yıkama işlemi yapıldı. Kromojen substrat ilave edildikten sonra reaksiyon durdurularak 450 nm'de ölçüm yapıldı (Multiskan™ GO, Thermo Fisher Scientific, USA).

3.10. İstatistiksel Analiz

Davranış test verilerinin ve moleküler verilerin analizi IBM SPSS 22.0 istatistik programıyla yapıldı. Değerler ortalama ve standart hata olarak verildi. Bütün davranış testleri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile ölçüldü. Tek yönlü varyans analiz sonuçlarına göre gruplar arasında fark olduğunda bu farkı çıkaran grubu belirlemek için de en küçük anlamlı fark testi (LSD) sonuçları göz önünde bulunduruldu.

4. BULGULAR

4.1. Kullanılan Hayvanlar

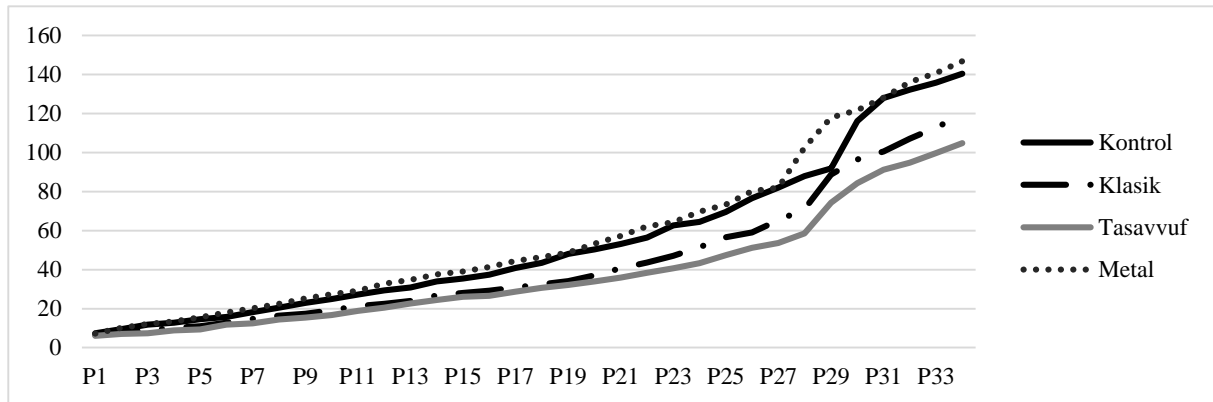
Bu çalışmada 24 yetişkin (12 dişi ve 12 erkek), ve 75 yavru (39 dişi ve 36 erkek) olmak üzere toplam 99 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Yavru sıçanlardan 46 tanesi 30 günlük olduklarında 29 tanesi de 60 günlük olduklarında davranış testlerine tabi tutuldular. 60 günlük sıçanlardan bir dişi ve bir erkek sıçan, davranış deneylerine başlamadan önce öldüğü için çalışmada kullanılan toplam hayvan sayısına dâhil edilmedi.

Tablo 1, doğum sonrası hayvan sayısı, deneylerde kullanılan hayvan sayısı ve ölüm oranı ile ilgili verileri göstermektedir.

Tablo 4. Sıçanların doğum sonrası yaşam ve ölüm oranları

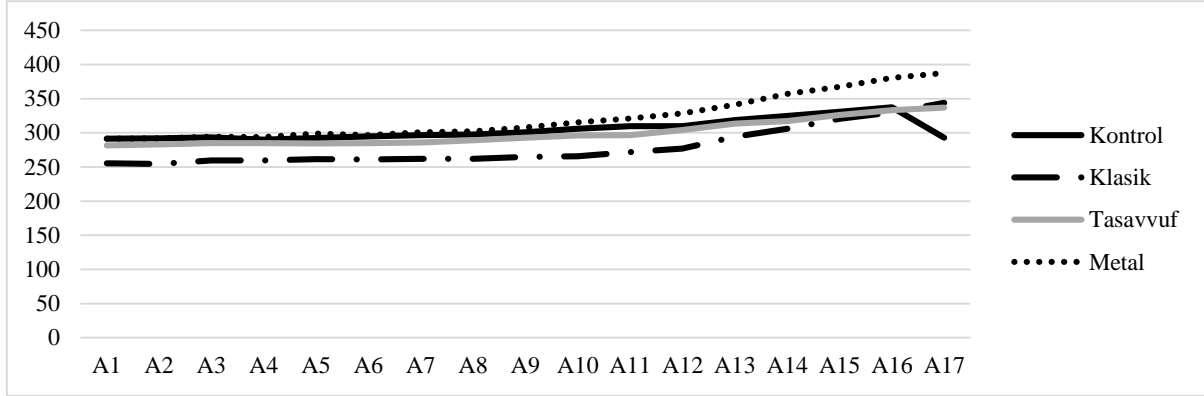
	30 günlük dişi	30 günlük erkek	60 günlük dişi	60 günlük erkek	Mortalite Sayısı	Çalışmada kullanılan
Kontrol	7	5	4	4	1	20
Klasik	7	7	5	3	0	22
Tasavvuf	5	5	1	4	0	15
Metal	5	5	4	2	1	16
Toplam	24	22	14	13	2	73

Yavruların ağırlık analizi tekrarlı ölçümlerde ANOVA ile analiz edilmiş olup hem gruplar ($F_{(3,23)}=109.045$; $p<0.001$) hem de günler ($F_{(33,759)}=2881.657$; $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (Şekil 1). Ayrıca, gün x grup etkileşiminde de anlamlı fark bulundu ($F_{(99,759)}=22.631$; $p<0.001$).



Şekil 1. Yavru sıçanların doğum sonrası günlük ağırlık grafiği

Anne sıçanların doğum öncesi ağırlıkları tekrarlı ölçümlerde ANOVA ile analiz edilmiş olup günler ($F_{(16,48)}=42.231$; $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Fakat gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 2).



Şekil 2. Anne sıçanların hamilelik boyunca günlük ağırlık grafiği

Bu çalışmada yavru sıçanlara uygulanan davranış testleri, doğum sonrası sıçanların yaşlarına göre (gün olarak) deneylerin uygulandığı günler sırasıyla yavru sıçanlar (30 günlük) için Tablo 5'te, yetişkin sıçanlar (60 günlük) için Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 5. Yavru sıçanlarda testlerin ortalama uygulanma yaşları

Yaş (gün)	Uygulanan Testler
27.	Artı Labirent Testi
28.	Açık Alan Testi
29.	Motor Koordinasyon Testleri
30.	Kirişte Yürüme, Kuyruktan Asma, Rotarod
31.	Zorunlu Yüzme + Aydınlık/Karanlık Geçiş Testi
32.	Morris Su Tankı 1. Gün
33.	Morris Su Tankı 2. Gün
34.	Morris Su Tankı 3. Gün
35.	Morris Su Tankı 4. Gün
36.	Morris Su Tankı 5. Gün
37.	Morris Su Tankı 6. Gün
38.	Morris Su Tankı Prob + Pasif Sakınma 1. ve 2. deneme
39.	Pasif Sakınma 3. deneme + Y-labirent + Obje Tanıma Testi (Alıştırma)
40.	Obje Tanıma Testi (Uygulama)
41.	Pasif Sakınma 4. deneme

Tablo 6. Yetişkin sıçanlarda testlerin ortalama uygulanma yaşları

Yaş (Gün)	Uygulanan Testler
59.	Artı Labirent Testi
60.	Açık Alan Testi
62.	Rotarod
63.	Kirişte Yürüme + Kuyruktan Asma
64.	Aydınlık/Karanlık Geçiş Testi
66.	Morris Su Tankı 1. Gün
67.	Morris Su Tankı 2. Gün
68.	Morris Su Tankı 3. Gün
69.	Morris Su Tankı 4. Gün
70.	Morris Su Tankı 5. Gün
71.	Morris Su Tankı 6. Gün
72.	Morris Su Tankı Prob + Pasif Sakınma 1. ve 2. deneme
73.	Pasif Sakınma 3. deneme + Y-labirent + Obje Tanıma Testi (Alıştırma)
74.	Obje Tanıma Testi (Uygulama)
75.	Pasif Sakınma 4. deneme

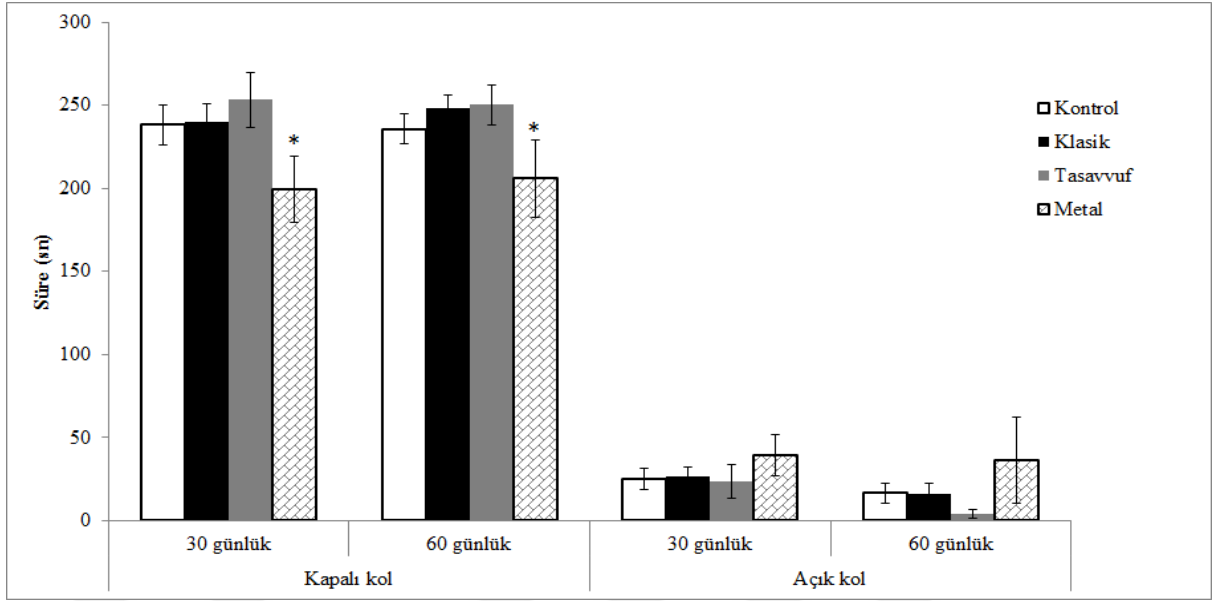
4.2. Anksiyete Testleri

4.2.1. Artı labirent testi

30 günlük sıçanlarda ortalama 27. gün, 60 günlük sıçanlarda ortalama 59. gün yapılan testte değerlendirilen parametreler, hayvanların açık ve kapalı kollarda geçirdikleri sürelerdi. Test verileri tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.

Kapalı kolda 30 günlük gruplar arasında istatistiksel açıdan marjinal bir fark bulunurken ($F_{(3,42)}=2.289$, $p=0.092$) açık kolda anlamlı fark yoktu ($F_{(3,42)}=0.650$, $p=0.587$). Yavru (30 günlük) hayvanlarda metal grubundaki sıçanların kapalı kollarda geçirdiği süre diğer gruplara (kontrol ($p=0.071$), klasik ($p=0.050$) ve tasavvuf ($p=0.018$)) göre daha azdı (Şekil 3).

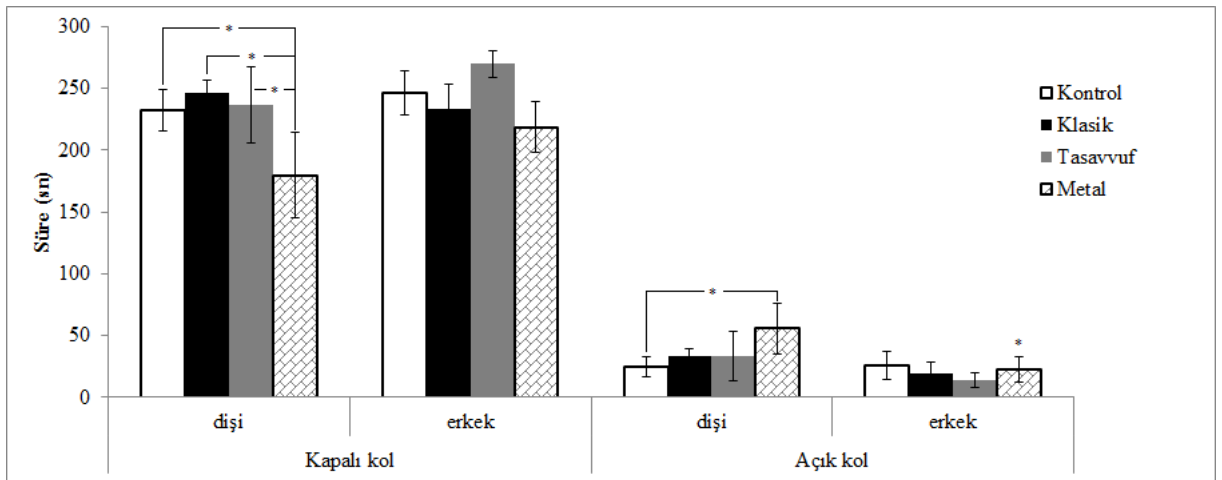
60 günlük hayvanlarda kapalı kolda ($F_{(3,23)}=2.221$ $p=0.113$) ve açık kolda ($F_{(3,23)}=0.929$ $p=0.443$) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. LSD sonuçlarına göre metal ile klasik ($p=0.030$) ve metal ile tasavvuf ($p=0.041$) grupları arasında kapalı kolda geçirilen sürede anlamlı azalma vardı.



Şekil 3. Yaş gruplarına göre artı labirent testi grafiği

*60 günlük metal grubu ile klasik ($p=0.030$) ve tasavvuf ($p=0.041$) grupları arasında anlamlı farklılık vardı. 30 günlük metal grubu ile klasik ($p=0.050$), kontrol ($p=0.071$) ve tasavvuf ($p=0.018$) grupları arasında anlamlı farklılık vardı

Yavru sıçanlarda cinsiyetler arasında kapalı kolda ($F_{(7,38)}=1.410$, $p=0.230$) ve açık kolda ($F_{(7,38)}=1.010$, $p=0.440$) istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Ancak post hoc testlerinin (LSD) sonuçlarına göre metal dişinin diğer gruplara göre (klasik dişi $p=0.027$, kontrol dişi $p=0.078$, tasavvuf dişi $p=0.079$) kapalı kolda geçirdiği süre daha azdı. Açık kolda ise metal dişi, kontrol dişi ($p=0.068$) ve metal erkek ($p=0.072$) gruplarına göre açık kolda daha fazla vakit geçirdi (Şekil 4).



Şekil 4. Yavru sıçanlarda cinsiyete göre artı labirent testi grafiği

* Kapalı kolda metal dişi kontrol ($p=0.078$), klasik ($p=0.027$) ve tasavvuf ($p=0.079$) dişilerine göre daha fazla az geçirdi. Açık kolda metal dişi kontrol dişi ($p=0.068$) grubuna göre ve metal dişi metal erkek ($p=0.072$) grubuna göre daha fazla vakit geçirdi

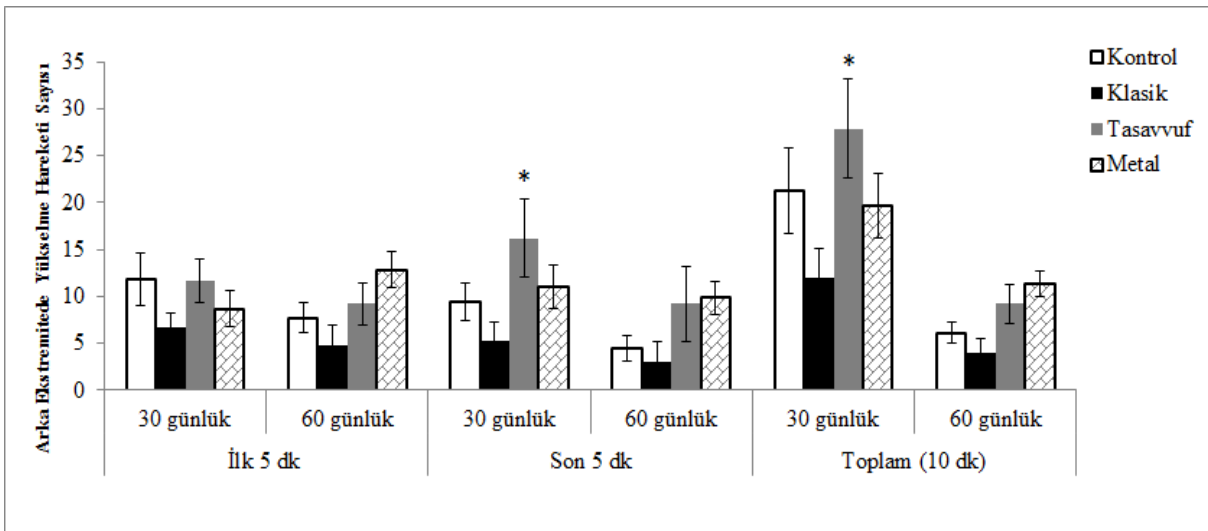
4.2.2. Açık alan testi

10 dakikalık testin parametreleri ilk 5 dakika, son 5 dakika ve toplam (10 dk) olmak üzere üç bölümde incelendi. 30 günlük sıçanlarda ortalama 28. günde, 60 günlük sıçanlarda ortalama 60. günde yapılan testte değerlendirilen parametreler, arka ekstremitelerde yükselme hareketi, koklama, donakalma, kaşınma hareketleri sayısı ve orta alanda geçirdikleri sürelerdi.

Arka ekstremitelerde yükselme hareketi

Arka ekstremitelerde yükselme hareketinde ilk 5 ve son 5 dakika ayrı ayrı incelendiğinde yavru sıçan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken ($F_{(3,42)}=1.386$, $p=0.260$) toplam süre değerlendirildiğinde gruplar arasında marjinal bir farklılık vardı ($F_{(3,42)}=2.637$, $p=0.062$) (Şekil 5). LSD sonuçlarına göre; arka ekstremitelerde yükselme hareketinin sayısı son 5 dakikada ve toplam süreye bakıldığında tasavvuf grubunda klasik gruba oranla anlamlı derecede daha fazla idi ($p=0.005$ ve $p=0.009$, sırasıyla) (Şekil 5).

60 günlük sıçanların gruplar arası farklılıkları ilk 5 dakika ($F_{(3,23)}=2.792$, $p=0.063$) ve toplam sürede ($F_{(3,23)}=3.311$, $p=0.038$) istatistiksel olarak anlamlı çıktı. Tüm zaman dilimlerinde klasik müzik dinleyen sıçanların arka ekstremitelerde yükselme hareketi metal müzik dinleyenlere oranla daha azdı ($p=0.009$, $p=0.041$ ve $p=0.008$, sırasıyla). Ayrıca, toplam süreye baktığımızda, metal müzik dinleyenlerde arka ekstremitelerde yükselme hareketinin kontrole göre anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ($p=0.05$).

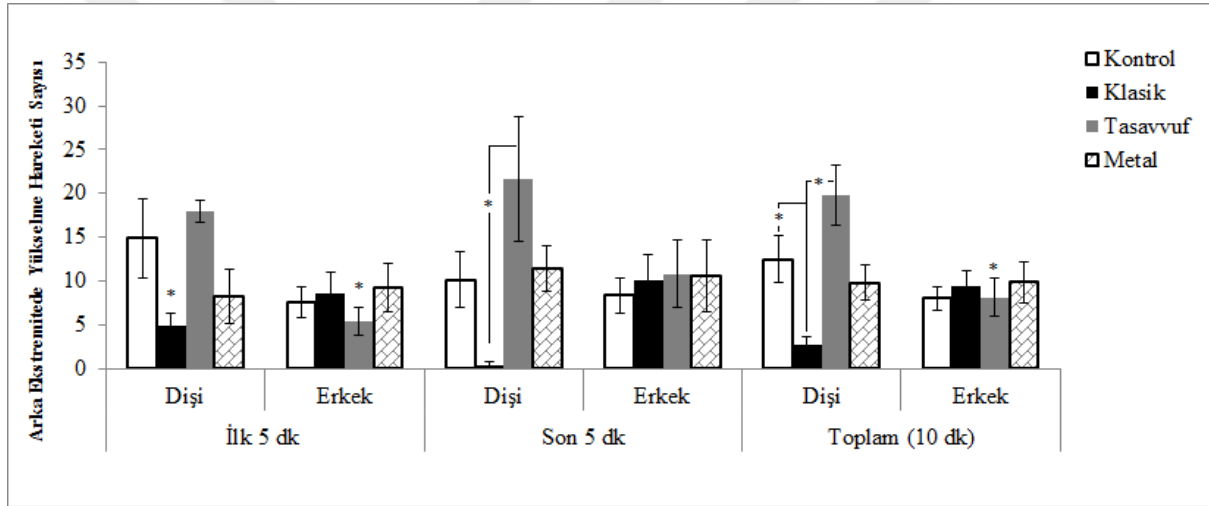


Şekil 5. Yaş gruplarına göre arka ekstremitelerde yükselme hareketi grafiği

* Son 5 dakikada, yavru tasavvuf ve klasik grupları arasında ($p=0.005$) ve toplam sürede yavru tasavvuf ve klasik grupları arasında ($p=0.009$) anlamlı farklılık vardı

30 günlük grup cinsiyete göre incelendiğinde ilk 5 dakika, son 5 dakika ve toplam sürede arka ekstremitede yükselme hareketi istatistiksel olarak anlamlıydı ($F_{(7,38)}=2.638$, $p=0.025$, $F_{(7,38)}=2.786$, $p=0.019$, $F_{(7,38)}=3.472$, $p=0.006$, sırasıyla), (Şekil 6).

İstatistiksel olarak bakıldığında bütün incelenen zaman dilimlerinde, tasavvuf grubuna ait olan dişi sıçanlar erkek sıçanlara göre daha fazla arka ekstremitede yükselme hareketi yapmışlardır (ilk 5 dk: $p=0.005$, son 5dk: 0.046, toplam: $p=0.005$). Ayrıca klasik grubunda yer alan dişiler tüm incelenen zaman diliminde bu hareketi diğer gruplardaki sıçanlara göre istatistiksel olarak daha az sayıda yapmışlardır ($p>0.05$). Son 5 dakikada klasik müzik dinleyen dişiler de klasik müzik dinleyen erkeklere oranla istatistiksel olarak daha az miktarda arka ekstremitede yükselme hareketi yapmışlardır ($p=0.035$).



Şekil 6. Arka ekstremitede yükselme hareketinin yavru sıçanlarda cinsiyete göre grafiği

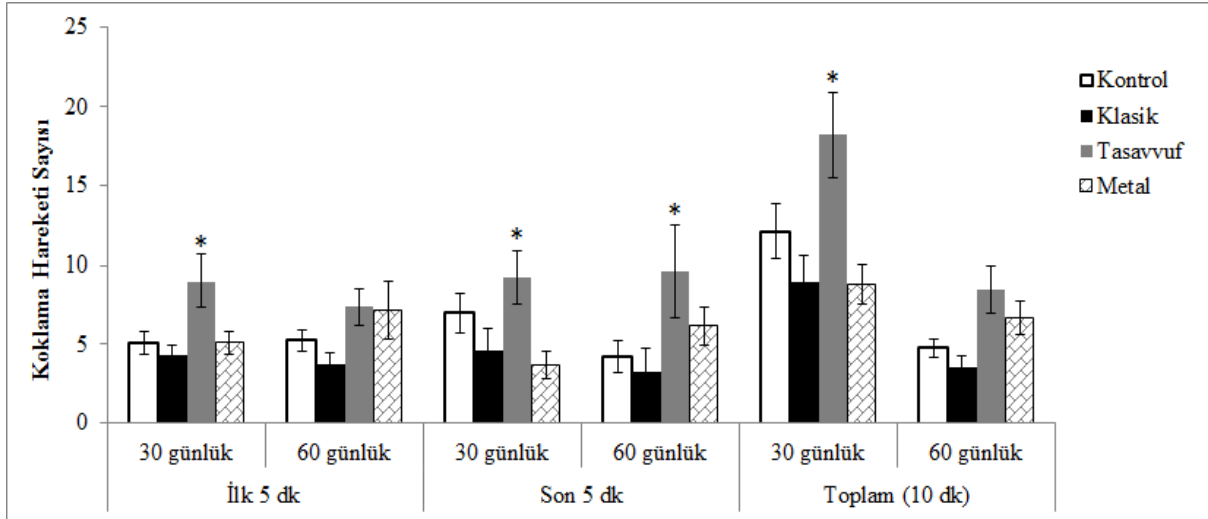
* İlk 5 dakikada, klasik dişi grubu kontrol dişi ($p=0.008$), tasavvuf dişiye göre ($p=0.002$); tasavvuf erkek tasavvuf dişiye göre ($p=0.005$) daha az; son 5 dk'da klasik dişi tasavvuf dişiye göre ($p=0.000$) daha fazla; toplam sürede klasik dişi kontrol dişi ($p=0.005$) ve tasavvuf dişiye göre ($p=0.000$); tasavvuf erkek tasavvuf dişiye göre ($p=0.005$) daha az arka ekstremitede yükselme hareketi yaptı

Koklama hareketi

Koklama hareketi ilk 5 dakika, son 5 dakika ve toplam sürede yavru sıçan grupları (30 günlük) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($F_{(3,42)}=4.651$, $p=0.007$; $F_{(3,42)}=3.190$, $p=0.033$; $F_{(3,42)}=5.039$, $p=0.005$, sırasıyla). Tasavvuf müziğe maruz kalan yavru sıçanlar koklama hareketini diğer tüm sıçanlara oranla daha fazla yaptılar ($p<0.05$) (Şekil 7).

Koklama hareketi ilk 5 dakika, son 5 dakika ve toplam sürede 60 günlük sıçan grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı marjinal derecede farklıydı ($F_{(3,23)}=2.510$, $p=0.084$; $F_{(3,23)}=2.759$, $p=0.065$; $F_{(3,23)}=3.253$, $p=0.040$, sırasıyla). Tasavvuf grubundaki

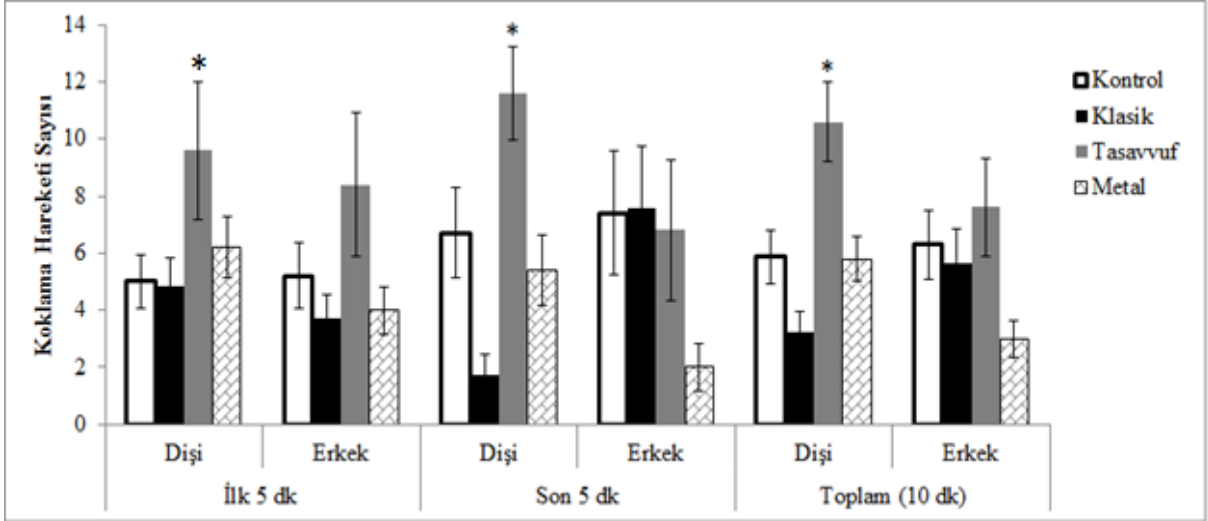
sıçanlar koklama hareketini tüm zaman aralıklarında klasik grubundaki sıçanlara oranla daha fazla sayıda yaptı ($p=0.032$, $p=0.012$, $p=0.008$, sırasıyla). Ayrıca son 5 dakikada ve toplamda bu hareketi kontrol grubuna oranla da daha fazla yaptılar ($p=0.032$ ve $p=0.041$, sırasıyla). Diğer taraftan ilk 5 dk'da klasik gruptaki sıçanlar metal grubundaki sıçanlara oranla bu hareketi daha az yaptılar ($p=0.034$) (Şekil 7).



Şekil 7. Koklama hareketinin yaş gruplarına göre grafiği

* İlk 5 dk'da, 30 günlük grupta kontrol ve tasavvuf ($p=0.004$), klasik ve tasavvuf ($p=0.000$), metal ve tasavvuf ($p=0.006$); son 5 dk'da, 30 günlük metal ve tasavvuf ($p=0.006$), klasik ve tasavvuf ($p=0.014$), 60 günlük klasik ve tasavvuf ($p=0.013$); toplam sürede 30 günlük klasik ve tasavvuf ($p=0.001$), metal ve tasavvuf ($p=0.001$), 60 günlük klasik ve tasavvuf ($p=0.007$) grupları arasında anlamlı farklılık vardı

Koklama hareketi ilk 5 dakika, son 5 dakika ve toplam sürede yavru sıçan gruplarının cinsiyetlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($F_{(3,38)}=2.158$, $p=0.061$; $F_{(3,38)}=3.406$, $p=0.006$; $F_{(3,38)}=3.208$, $p=0.009$). Tüm zaman birimlerinde, tasavvuf dişi diğer gruplara oranla, tasavvuf erkek ise metal grubuna oranla koklama hareketini daha fazla yaptı ($p<0.05$). Son 5 dk'da ise metal erkek grubundaki sıçanlar bu hareketi diğer gruptakiler oranla daha az sayıda yaptı ($p<0.05$) (Şekil 8).



Şekil 8. Koklama hareketinin yavru sıçanlarda cinsiyete göre grafiği

* İlk 5 dk'da dişi klasik ve tasavvuf ($p=0.019$); son 5 dk'da dişi klasik ve tasavvuf ($p=0.000$); toplam sürede dişi klasik ve tasavvuf ($p=0.000$), dişi kontrol ve tasavvuf ($p=0.013$) grupları arasında anlamlı farklılık vardı

Donakalma hareketi

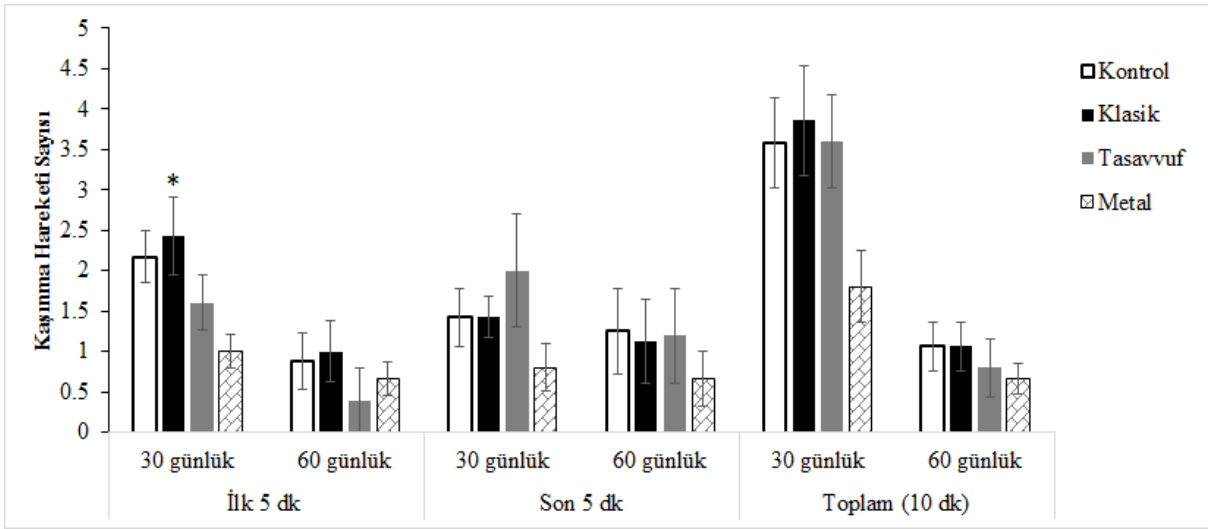
Donakalma hareketinde son 5 dakika ve toplam sürede 30 günlük sıçanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($F_{(3,42)}=4.987$, $p=0.005$; $F_{(3,42)}=4.855$, $p=0.005$, sırasıyla). Ancak ilk 5 dakikada donakalma hareketinde 30 günlük gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($F_{(3,42)}=2.191$, $p=0.103$). LSD testine göre ilk 5 dakikada, son 5 dakikada ve toplam sürede klasik müzik dinleyen yavru sıçanlar kontrole göre daha fazla donma hareketi yaptılar ($p=0.018$, $p=0.005$, $p=0.002$, sırasıyla). Ayrıca klasik müzik dinleyen gruptaki sıçanlar son 5 dakikada ve toplamda metal ($p=0.002$ ve $p=0.008$, sırasıyla) ve tasavvuf ($p=0.009$ ve $p=0.008$, sırasıyla) dinleyenlere oranla daha fazla donma hareketi gerçekleştirdi.

60 günlük sıçanların müzik gruplarına göre ilk 5 dakika, son 5 dakika ve toplam sürelerdeki donakalma hareketi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($F_{(3,23)}=1.222$, $p=0.324$; $F_{(3,23)}=1.137$, $p=0.355$; $F_{(3,23)}=0.504$, $p=0.683$).

30 günlük yavru sıçanların cinsiyetlerine göre donakalma hareketinin son 5 dakika ve toplam sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($F_{(7,38)}=2.416$, $p=0.038$; $F_{(7,38)}=2.118$, $p=0.065$). Ancak ilk 5 dakika donakalma hareketinde 30 günlük gruplar arasında anlamlı farklılık çıkmadı ($F_{(7,38)}=1.547$, $p=0.181$). Son 5 dakikada ve toplam sürede klasik grubundaki dişi sıçanlar diğer gruplardaki dişi sıçanlara oranla daha fazla donma hareketi sergilediler ($p<0.05$).

Kaşınma hareketi

30 günlük sıçanlarda ilk 5 dakika ve toplam sürelerdeki kaşınma hareketinde müzik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F_{(3,42)}=2.764$, $p=0.054$; $F_{(3,42)}=2.300$, $p=0.091$). Son 5 dakikadaki kaşınma hareketi 30 günlük gruplar arasında farklılık oluşturmadı ($F_{(3,42)}=1.262$, $p=0.300$). Metal müzik dinleyen yavru sıçanlar ilk 5 dakikada ve toplam sürede diğer gruplara oranla daha az kaşınma hareketi yaptılar ($p<0.05$) (Şekil 9).



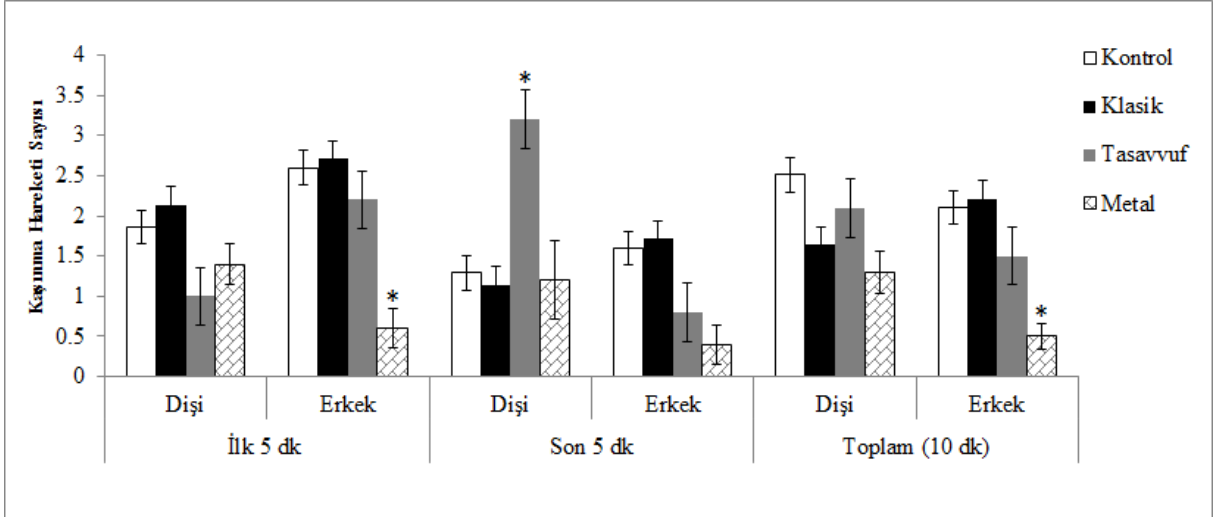
Şekil 9. Kaşınma hareketinin yaş gruplarına göre grafiği

* İlk 5 dk'da 30 günlük klasik ve metal ($p=0.004$), 30 ve 60 günlük klasik ($p=0.008$) grupları arasında anlamlı farklılık vardı

60 günlük gruplarda kaşınma hareketinde ilk 5 dk, son 5 dk ve toplam süreye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($F_{(3,23)}=0.497$, $p=0.688$; $F_{(3,23)}=0.254$, $p=0.857$; $F_{(3,23)}=0.298$, $p=0.826$). Açık alan testinin kaşınma hareketi ilk 5 dakika ve toplam süreye göre yaş açısından anlamlı farklılık gösterdi ($F_{(7,65)}=3.683$, $p=0.002$; $F_{(7,65)}=2.428$, $p=0.028$, sırasıyla). Son 5 dakikadaki kaşınma hareketi bakımından farklı yaşlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($F_{(7,65)}=0.810$, $p=0.582$). Sıçanların yaşları ilerledikçe kaşınma hareketinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu kaydedildi (kontrol 30 vs 60 $p=0.018$; klasik 30 vs 60 $p=0.008$; tasavvuf 30 vs 60 $p=0.066$).

30 günlük sıçanlarda ilk 5 dakika ve son 5 dakikada kaşınma hareketinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F_{(7,38)}=1.912$, $p=0.095$; $F_{(7,38)}=2.139$, $p=0.063$, sırasıyla). Toplam süredeki kaşınma hareketinde cinsiyete göre anlamlı farklılık oluşturmadı ($F_{(7,38)}=1.611$, $p=0.162$). İlk 5 dakikada metal grubundaki erkekler diğer

gruplardaki erkeklere oranla daha az kaşınma hareketi yaparken, son 5 dakikada tasavvuf grubundaki dişiler diğer gruptaki dişilere oranla daha fazla kaşınma hareketi gerçekleştirdiler ($p<0.05$). Toplam sürede ise metal grubundaki erkekler klasik grubundaki erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az kaşınma hareketi sergilediler ($p=0.006$) (Şekil 10).

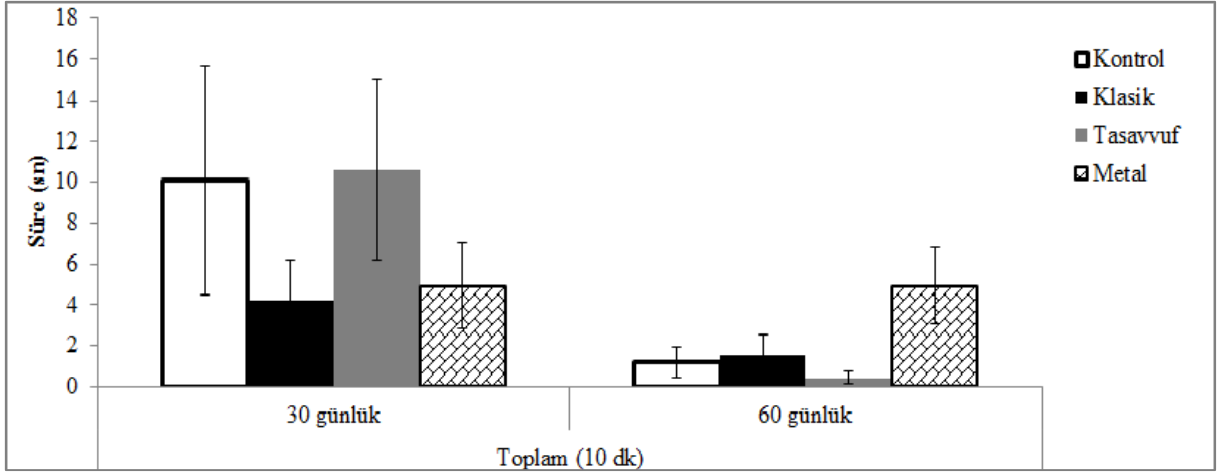


Şekil 10. Kaşınma hareketinin yavru gruplarında cinsiyete göre grafiği

* İlk 5 dk'da erkek klasik ve metal ($p=0.007$); son 5 dk'da dişi klasik ve tasavvuf ($p=0.009$), dişi ve erkek tasavvuf ($p=0.005$); toplam sürede erkek klasik ve metal ($p=0.006$) grupları arasında anlamlı farklılık vardı

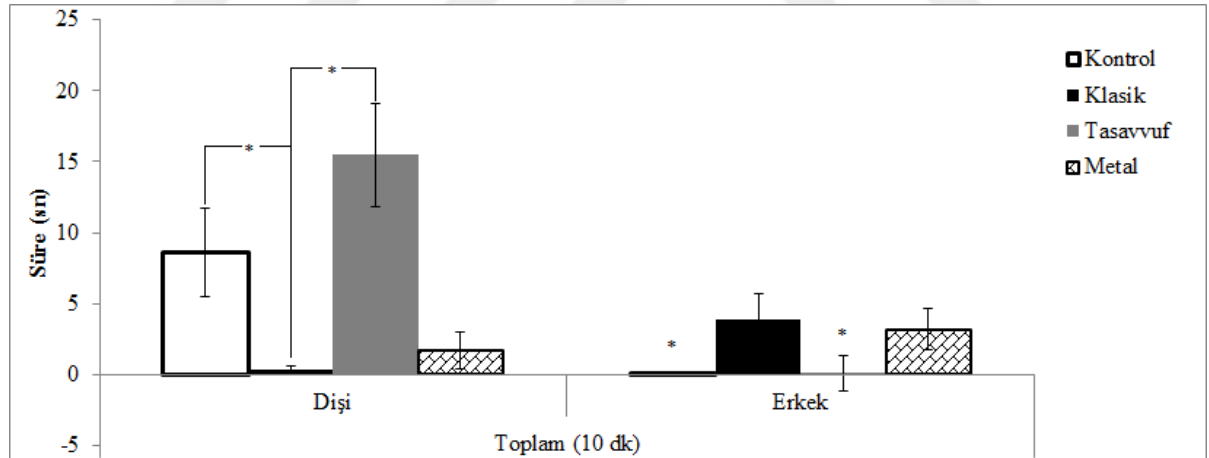
Orta alanda bulunma süresi

Hayvanların deney düzeneğinin orta alanında bulunma süreleri karşılaştırıldığında 30 günlük yavru sıçanların müzik grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($F_{(3,42)}=0.787$, $p=0.508$). 60 günlük gruplarda ise hayvanların toplam 10 dakikada orta alanda kalma süreleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($F_{(3,23)}=3.549$, $p=0.030$). Metal grubundaki hayvanlar diğer gruptaki hayvanlara oranla orta alanda daha fazla vakit geçirdiler ($p<0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Orta alanda geçirilen sürenin yaş gruplarına göre grafiği

Orta alanda 30 günlük grubun toplam sürede cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık vardı ($F_{(7,38)}=2.792$, $p=0.019$). Klasik grubundaki dişiler kontrol ve tasavvuf grubundaki dişilere oranla orta alanda daha az vakit geçirdiler ($p=0.010$ ve $p=0.004$, sırasıyla). Kontrol ve tasavvuf grubundaki dişiler ise kendi gruplarındaki erkeklere oranla orta alanda daha fazla vakit geçirdiler ($p=0.015$ ve $p=0.006$, sırasıyla) (Şekil 12).



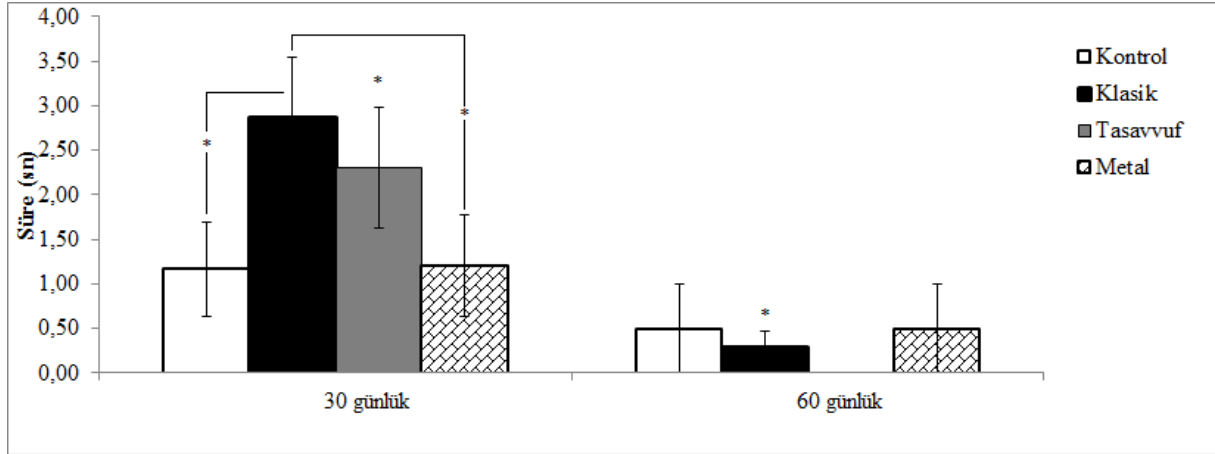
Şekil 12. Orta alanda geçirilen sürenin cinsiyet gruplarına göre grafiği

* Klasik dişi grubu kontrol dişi ($p=0.010$) ve tasavvuf dişi ($p=0.004$) gruplarına göre orta alanda daha az vakit geçirdi; kontrol erkek grubu kontrol dişi grubuna göre ($p=0.015$) ve tasavvuf erkek grubu tasavvuf dişi grubuna göre ($p=0.006$) orta alanda daha az vakit geçirdi

Defekasyon sayısı

10 dakikalık test süresi boyunca hayvanların dışkı sayıları da veri olarak değerlendirildi. 30 günlük gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($F_{(3,42)}=1.827$, $p=0.157$). LSD sonuçlarına göre 30 günlük kontrol ile klasik grupları ($p=0.054$)

ve metal ile klasik gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.072$). Yavru sıçanların cinsiyet grupları arasında ($F_{(7,38)}=0.972$, $p=0.465$) ve 60 günlük sıçanlarda gruplar arasında ($F_{(3,23)}=0.333$, $p=0.801$) anlamlı farklılık yoktu (Şekil 13).



Şekil 13. Yaş gruplarına göre ortalama defekasyon grafiği

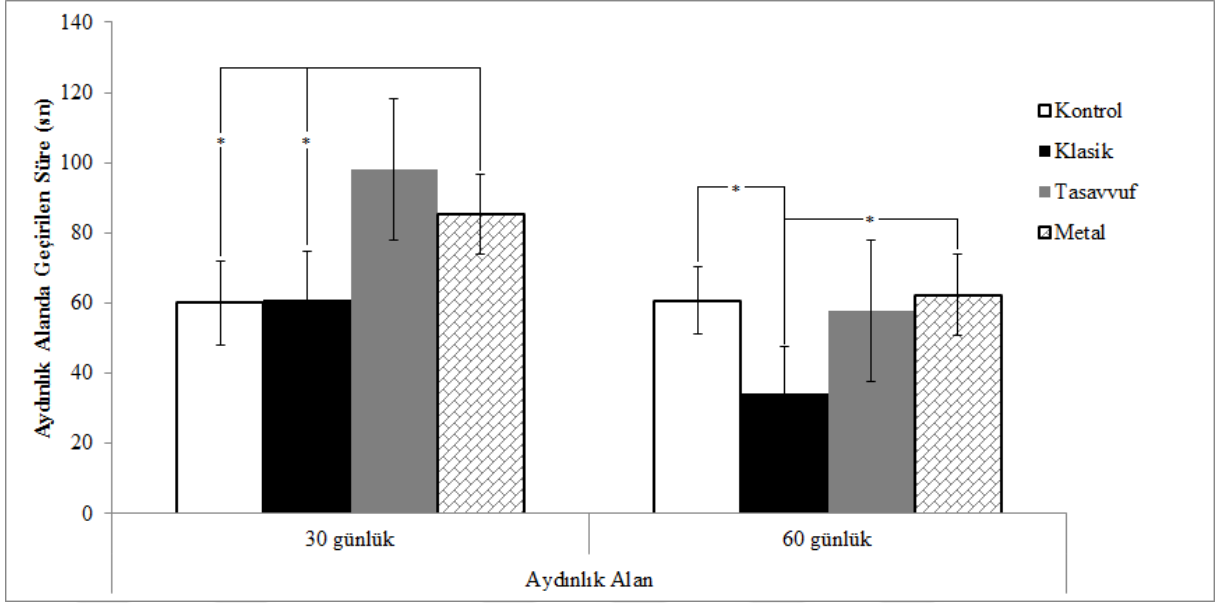
30 klasik ve kontrol ($p=0.023$); 30 klasik ve metal ($p=0.033$); 30 ve 60 klasik ($p=0.002$); 30 ve 60 tasavvuf ($p=0.026$) arasında anlamlı farklılık vardı

4.2.3. Aydınlık/karanlık geçiş testi

Aydınlık/karanlık geçiş testinde üç parametre ölçüldü; aydınlık alanda geçirilen süre, hayvanın karanlık alana geçtiği ilk süre ve aydınlık ile karanlık oda arasındaki geçiş sayısı.

Aydınlık alanda geçirilen süre

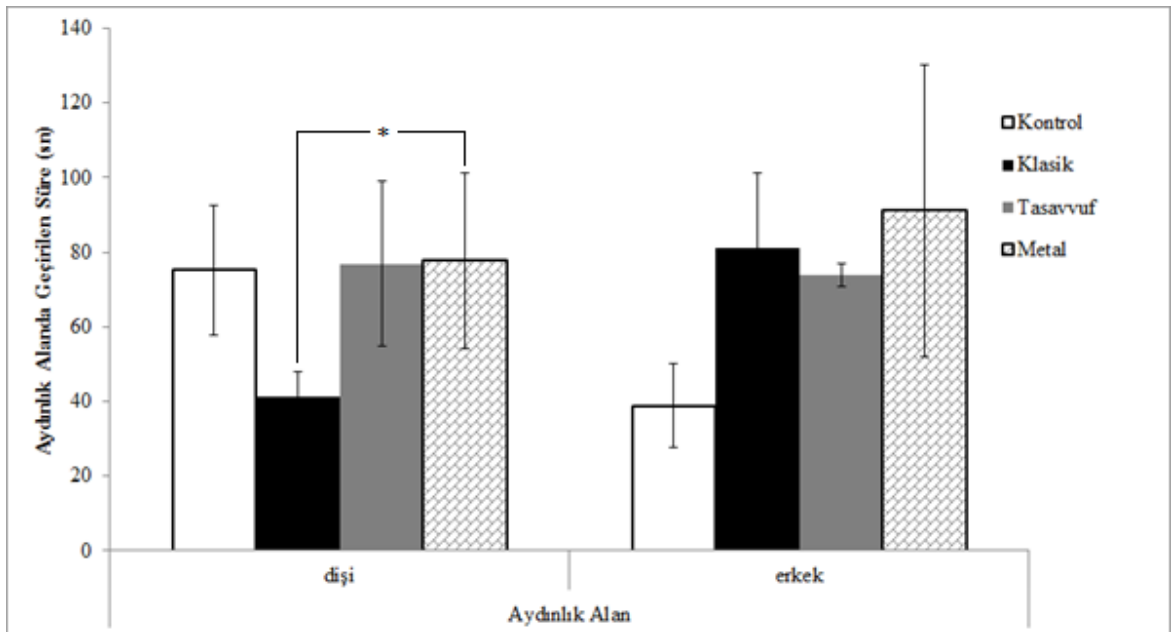
Bu testte 30 günlük hayvanlarda aydınlık alanda geçirilen sürede gruplara göre anlamlı farklılık yoktu ($F_{(3,41)}=1.472$, $p=0.236$). LSD sonuçlarına göre, metal müzik dinleyen yavru sıçanlar kontrol ve klasik müzik dinleyenlere oranla aydınlık alanda daha fazla vakit geçirdiler ($p=0.072$ ve $p=0.070$, sırasıyla). 60 günlük sıçanların verilerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık çıkmadı ($F_{(3,23)}=1.691$, $p=0.197$). LSD sonuçlarına göre, klasik gruptaki sıçanlar kontrol ve metal grubundaki sıçanlara oranla aydınlık alanda daha az vakit geçirdiler ($p=0.070$ ve $p=0.074$, sırasıyla) (Şekil 14).



Şekil 14. Aydınlık alanda geçirilen sürenin yaş gruplarına göre grafiği

* Metal müzik dinleyen yavru sıçanlar kontrol ($p=0.072$) ve klasik ($p=0.070$) müzik dinleyenlere oranla aydınlık alanda daha fazla vakit geçirdiler; yetişkin sıçanlardan klasik müzik grubu kontrol ($p=0.070$) ve metal ($p=0.074$) gruplarına göre aydınlık alanda daha az vakit geçirdi

30 günlük hayvanlarda cinsiyete göre analiz yapıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($F_{(7,37)}=1.159$, $p=0.350$). LSD sonuçlarına göre, klasik grubundaki dişi yavrular metal grubundaki dişi yavrulara oranla aydınlık alanda daha az vakit geçirdiler ($p=0.027$) (Şekil 15).

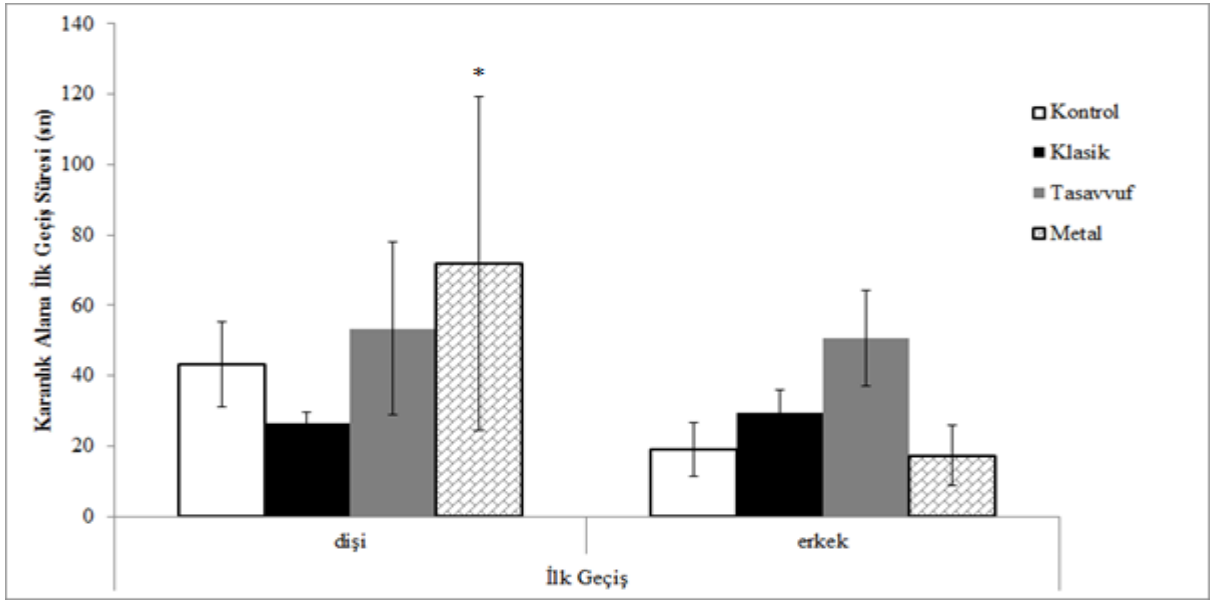


Şekil 15. Aydınlık alanda geçirilen sürenin cinsiyete göre grafiği

* Yavru sıçanlardan klasik müzik grubu metal gruba ($p=0.027$) göre aydınlık alanda daha az vakit geçirdi

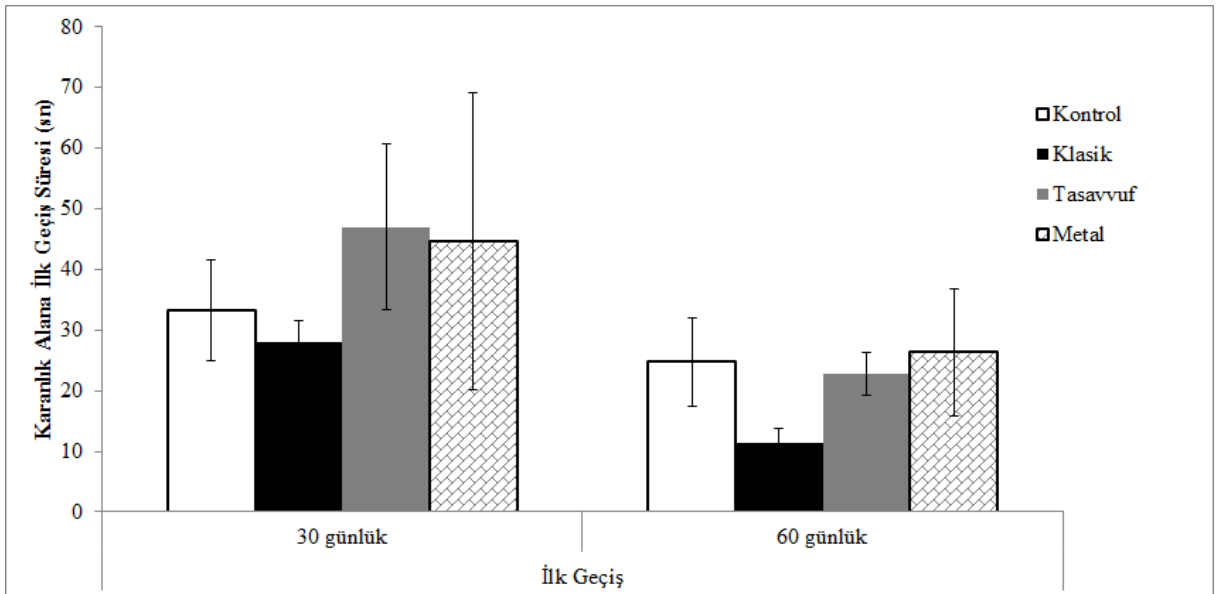
Karanlık alana ilk geçiş süresi

30 günlük hayvanlarda gruplar arasında ($F_{(3,41)}=0.675$, $p=0.572$), 30 günlük hayvanlarda cinsiyete göre ($F_{(7,37)}=0.992$, $p=0.452$), ve 60 günlük hayvanlarda gruplar arasında ($F_{(3,23)}=1.172$, $p=0.342$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. LSD sonuçlarına göre metal grubundaki dişiler metal grubundaki erkeklere oranla karanlık alana daha geç sürede geçtiler ($p=0.054$).



Şekil 16. Karanlık alana ilk geçiş süresinin cinsiyete göre grafiği

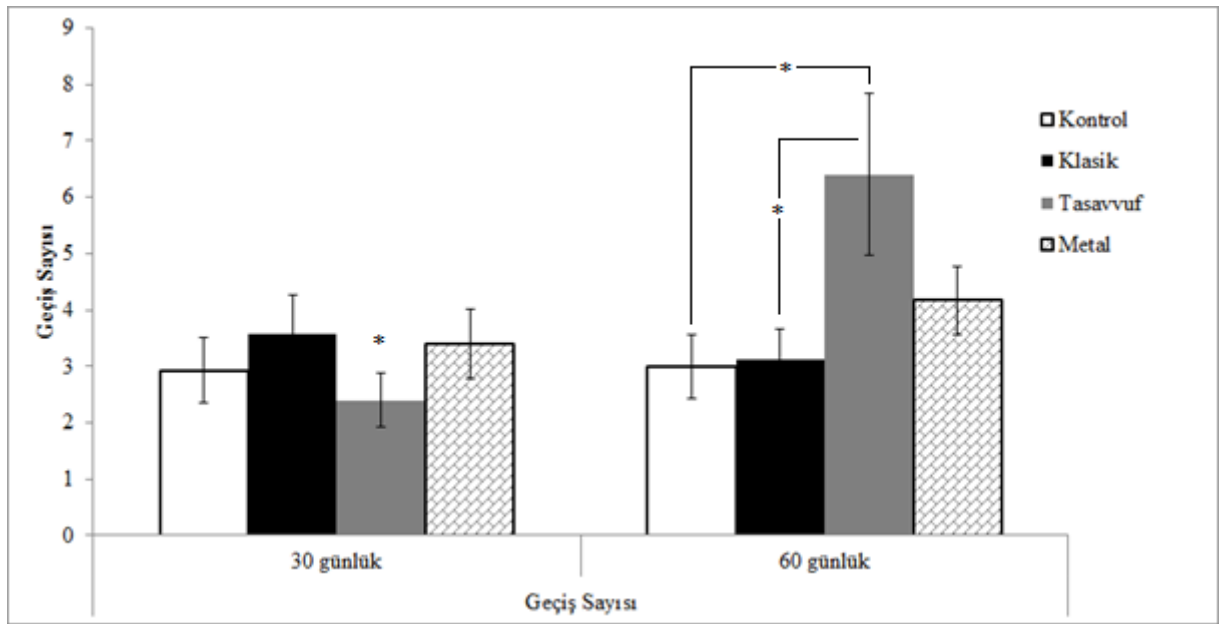
* Metal dişi grubu metal erkek grubuna göre karanlık alana daha geç girdiler ($p=0.054$)



Şekil 17. Karanlık alana ilk geçiş süresinin yaş gruplarına göre grafiği

Geçiş sayısı

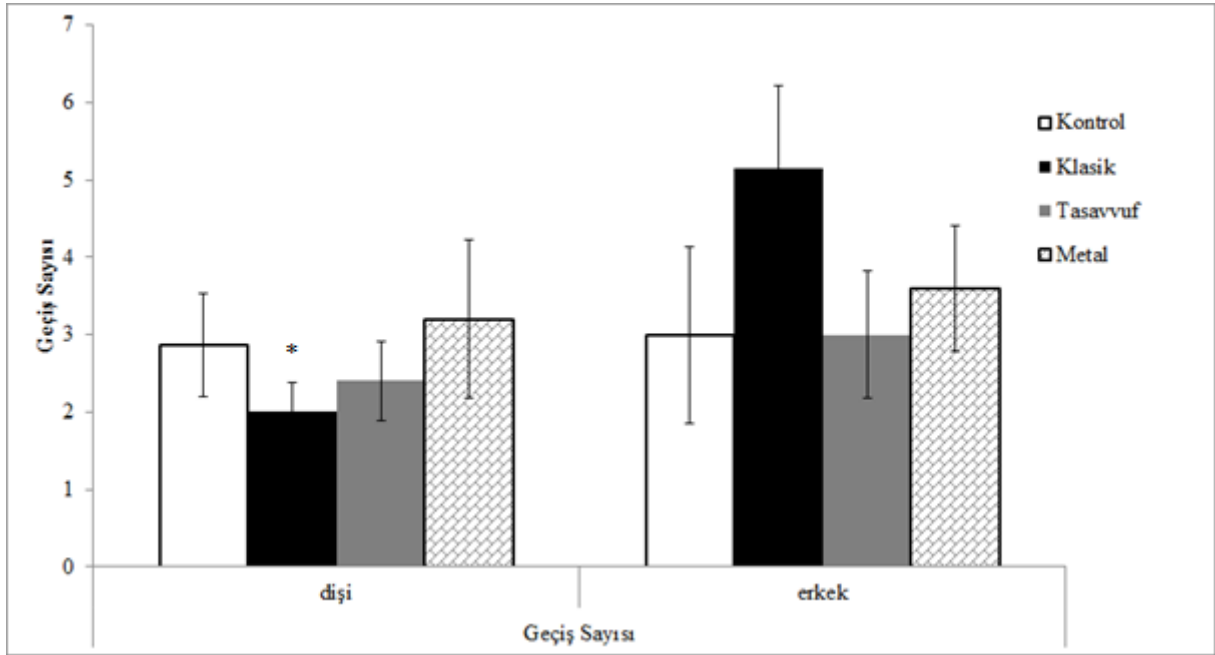
Aydınlık ve karanlık odalar arasındaki geçiş sayısında 30 günlük yavru sıçanlarda gruplara ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($F_{(3,41)}=0.436$, $p=0.728$; $F_{(7,37)}=1.499$, $p=0.198$, sırasıyla). 60 günlük gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($F_{(3,23)}=3.878$, $p=0.022$). LSD sonuçlarına göre 60 günlük hayvanlarda tasavvuf grubundaki sıçanlar klasik ve kontrol grubundaki sıçanlara oranla daha fazla sayıda odalar arasında geçiş yaptı ($p=0.007$ ve $p=0.005$ sırasıyla). Ayrıca tasavvuf grubundaki sıçanlarda yaşları ilerledikçe odalar arasındaki geçiş sayısında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.002$).



Şekil 18. Geçiş sayısının yaş gruplarına göre grafiği

* Yetişkin tasavvuf grubunun yetişkin kontrol ($p=0.005$), klasik ($p=0.007$) ve yavru tasavvuf ($p=0.002$) gruplarına göre geçiş sayısı fazlaydı

Klasik grubundaki yavru erkek sıçanlar aynı gruptaki dişi sıçanlara oranla odalar arasında daha fazla geçiş yaptılar ($p=0.005$).



Şekil 19. Geçiş sayısının cinsiyete göre grafiği

* Yavru klasik grubundaki dişi sıçanlar aynı gruptaki erkek sıçanlara göre odalar arasında daha az geçiş yaptılar (p=0.005)

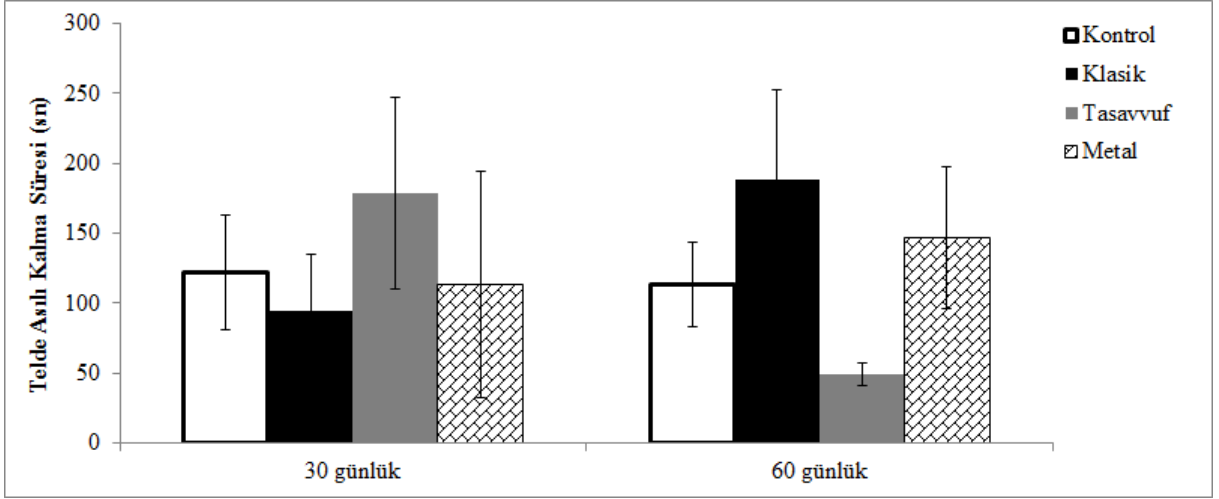
4.3. Motor Koordinasyon Testleri

4.3.1. Görsel konumlandırma ve doğrulma refleksi testleri

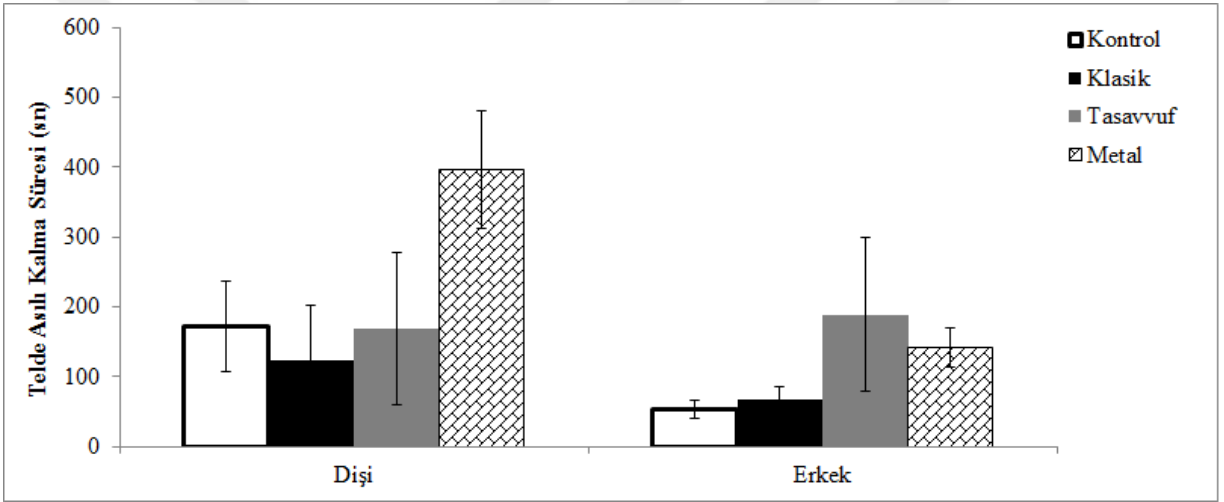
Görsel konumlandırma ve doğrulma refleksi analizlerinde müzik grupları arasında fark çıkmadı. Gruplar arasında herhangi bir gecikme yoktu.

4.3.2. Telde asılı kalma testi

İki turun ortalaması alınarak tek yönlü varyans analizi ile sonuçlar değerlendirildi. 30 günlük grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($F_{(3,41)}=2.111$, $p=0.114$) (Şekil 20). 30 günlük gruplar cinsiyete göre analiz edildiğinde telde asılı kalma süresinin analiz sonuçları anlamlı değildi ($F_{(7,37)}=1.813$, $p=0.114$) (Şekil 21). Aynı şekilde 60 günlük gruplarda da anlamlılık değerine ulaşamadı ($F_{(3,23)}=1.255$, $p=0.313$) (Şekil 20).



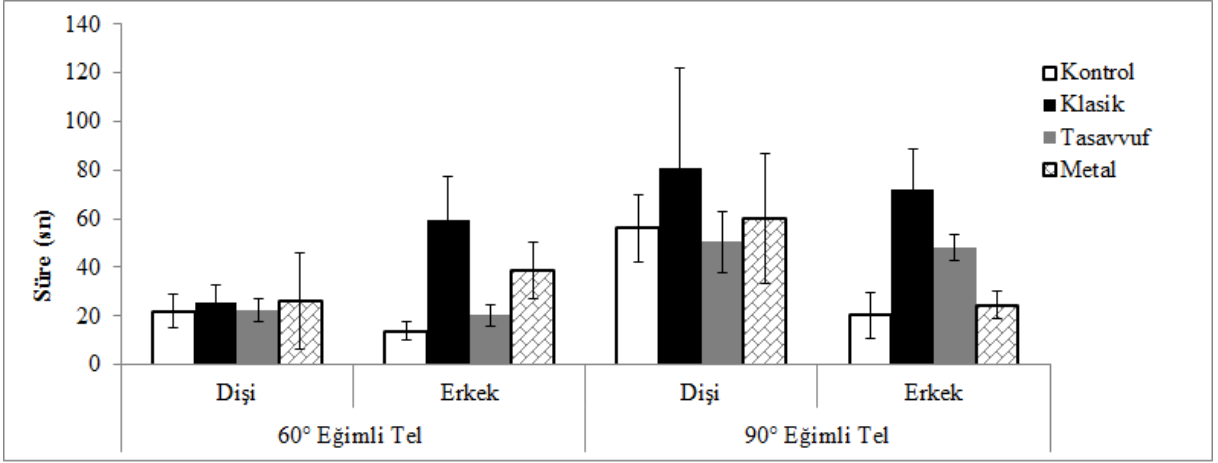
Şekil 20. Telde asılı kalma süresinin yaş gruplarına göre grafiği



Şekil 21. Telde asılı kalma süresinin cinsiyete göre grafiği

4.3.3. Eğimli tel testi

Yalnızca 30 günlük gruplara uygulanan bu testte gruplara göre tek yönlü varyans analizi yapıldığında geriye dönme ve tepeye ulaşma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($F_{(3,42)}=0.913$, $p=0.443$; $F_{(3,42)}=1.759$, $p=0.170$). 30 günlük gruplar cinsiyete göre analiz edildiğinde de sonuçlar anlamlı çıkmadı ($F_{(7,38)}=0.411$, $p=0.889$; $F_{(7,38)}=0.964$, $p=0.471$) (Şekil 22).

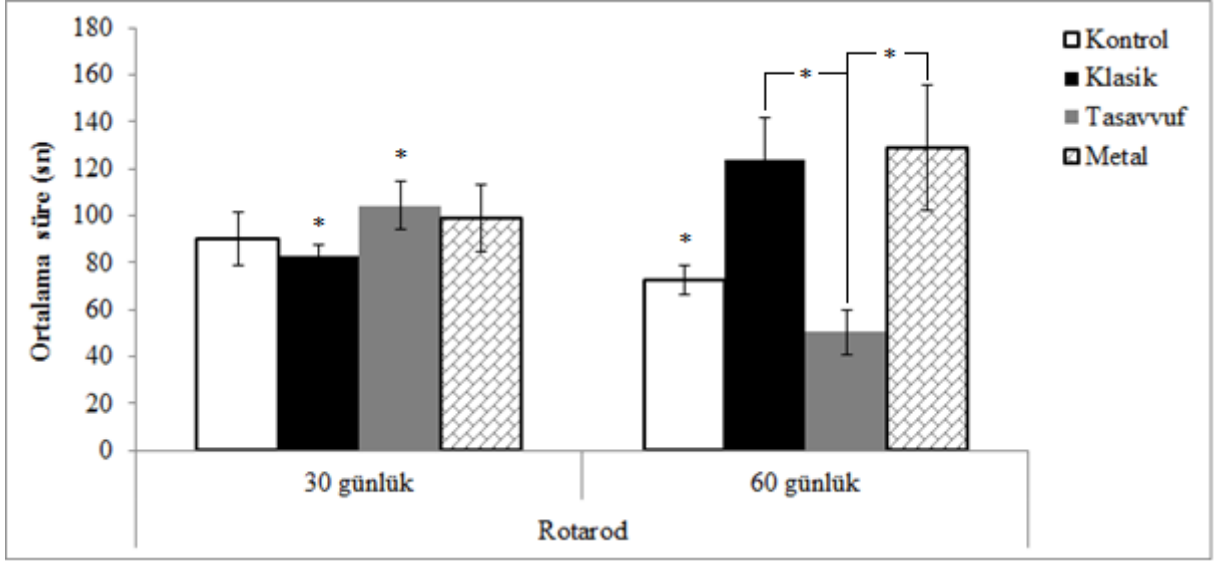


Şekil 22. Eğimli tel testinin yavru sıçanlarda cinsiyete göre grafiği

4.3.4. Rotarod

Beş denemenin ortalaması alındıktan sonra tek yönlü varyans analizi ile 30 günlük grupların sonuçları anlamlı değildi ($F_{(7,42)}=0.880$, $p=0.459$). Cinsiyete göre de anlamlı çıkmadı ($F_{(7,38)}=0.711$, $p=0.663$).

ANOVA sonuçlarına göre 60 günlük gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($F_{(3,23)}=5.032$, $p=0.008$). Tasavvuf grubundaki sıçanların rotarod üzerindeki geçirdikleri sürelerde klasik ve metal gruplarındaki sıçanlara oranla bir azalma gözlemlendi ($p=0.006$). Ayrıca klasik ve metal grubundaki sıçanların rotarod üzerindeki geçirdikleri süre kontrol grubuna oranla daha fazla idi ($p=0.025$ ve $p=0.023$, sırasıyla). Ayrıca tasavvuf grubundaki sıçanlarda yaşın ilerlemesiyle motor koordinasyonda bir azalma ($p=0.011$) görülürken klasik müzik dinleyen gruplarda yaşla birlikte motor koordinasyonda bir artış ($p=0.016$) gözlemlenmiştir (Şekil 23).

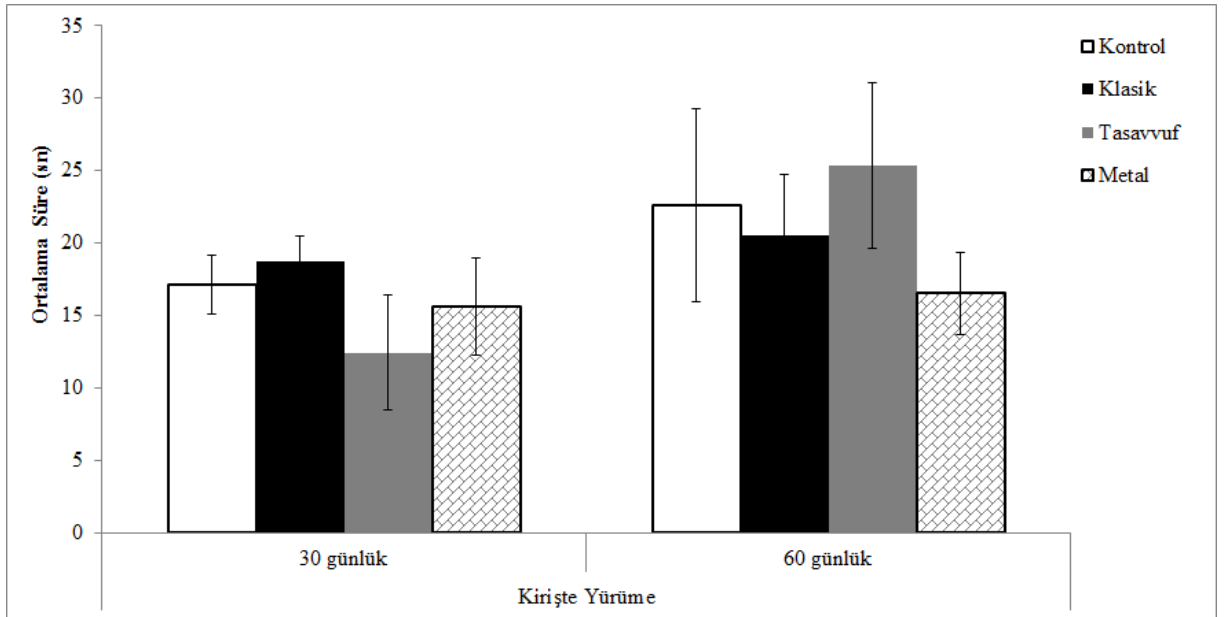


Şekil 23. Rotarod testinin yaş gruplarına göre grafiği

* 60 günlük tasavvuf ve klasik (p=0.006), tasavvuf ve metal (p=0.006); kontrol ve klasik (p=0.025), kontrol ve metal (p=0.023); 30 tasavvuf ve 60 tasavvuf (p=0.011); 30 ve 60 kontrol (p=0.011)

4.3.5. Kirişte yürüme testi

Kirişte yürüme testi tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Sırasıyla 30 günlük gruplara göre, 30 günlük cinsiyete göre, 60 günlük gruplara göre, yapılan analizler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($F_{(3,42)}=0.959$, $p=0.421$; $F_{(7,38)}=0.692$, $p=0.678$; $F_{(3,23)}=0.618$, $p=0.610$) (Şekil 24).



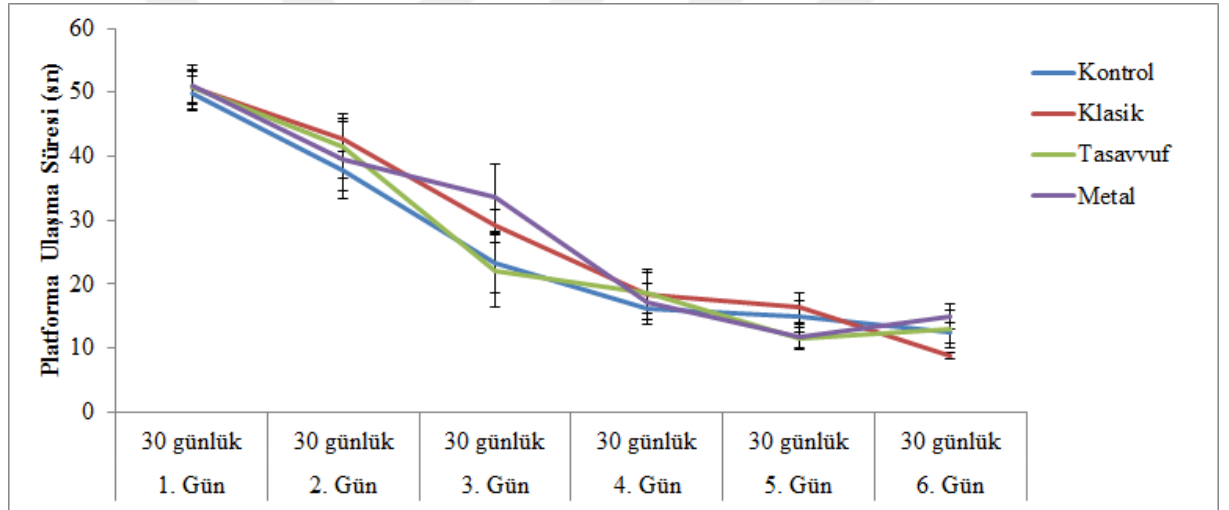
Şekil 24. Kirişte yürüme testinin yaş gruplarına göre grafiği

4.4. Öğrenme ve Bellek Testleri

4.4.1. Morris su tankı testi

Kısa süreli ve uzun süreli belleği ölçen Morris su tankı testinin 6 günlük test aşaması yinelenen ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Altı gün süren su tankı testinde günler arasında anlamlı farklılık vardı ($F_{(5,200)}=104.862$, $p<0.005$). Ancak müzik grupları arasında fark bulunmadı ($F_{(3,40)}=0.383$, $p=0.766$) (Şekil 25). Ayrıca, gün x grup etkileşiminde de anlamlı fark bulunmadı ($F_{(15,200)}=104.862$; $p=0.629$).

Bu test tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile de değerlendirildi. 30 günlük gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. LSD sonuçlarına göre 6. günde klasik grubundaki sıçanların platforma ulaşmaya kadar geçirdikleri süre metal grubundaki sıçanlara oranla daha azdı ($p=0.017$).

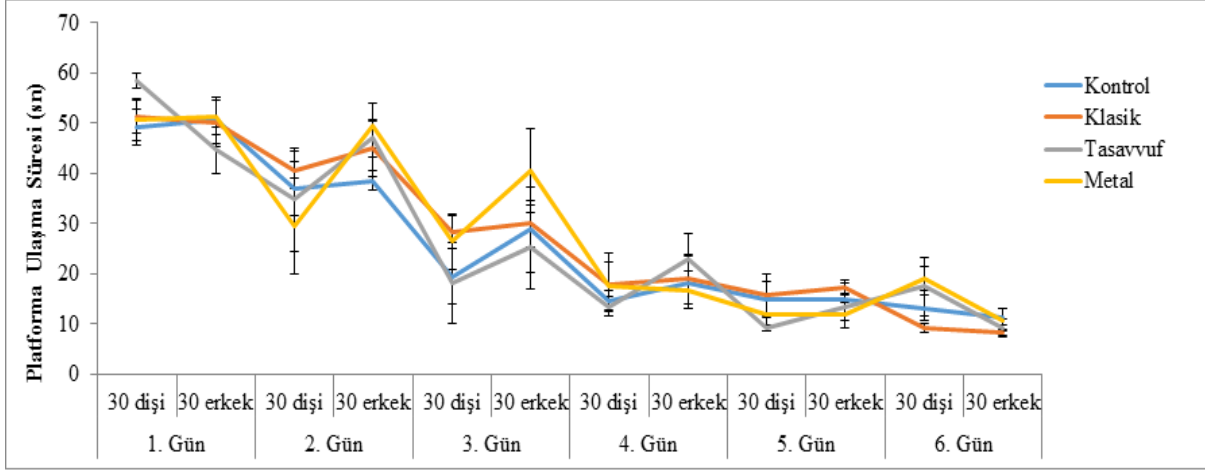


Şekil 25. Morris su tankı testinin yavru sıçanlarda ortalama grafiği

Yavru sıçanların su tankı testinde cinsiyetlerine göre yinelenen ölçümlerde varyans analizi yapıldığında günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($F_{(5,210)}=114.023$, $p<0.005$). Gün x cinsiyet etkileşiminde de anlamlı fark bulundu ($F_{(5,210)}=3.272$, $p=0.007$). Fakat cinsiyetler arasında fark yoktu ($F_{(1,42)}=1.864$, $p=0.179$) (Şekil 26).

30 günlük kontrol, klasik, tasavvuf ve metal gruplarının verileri cinsiyete göre tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildiğinde ilk beş gün denemelerinde farklılık yoktu; altıncı günde anlamlı farklılık ortaya çıktı ($F_{(7,36)}=2,752$ $p=0.021$). LSD sonuçlarına göre 1. gün dişi ve erkek tasavvuf ($p=0.031$), 2. gün dişi ve erkek metal ($p=0.024$) grupların analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlıydı. 6. günde, dişi klasik ve tasavvuf ($p=0.018$), dişi

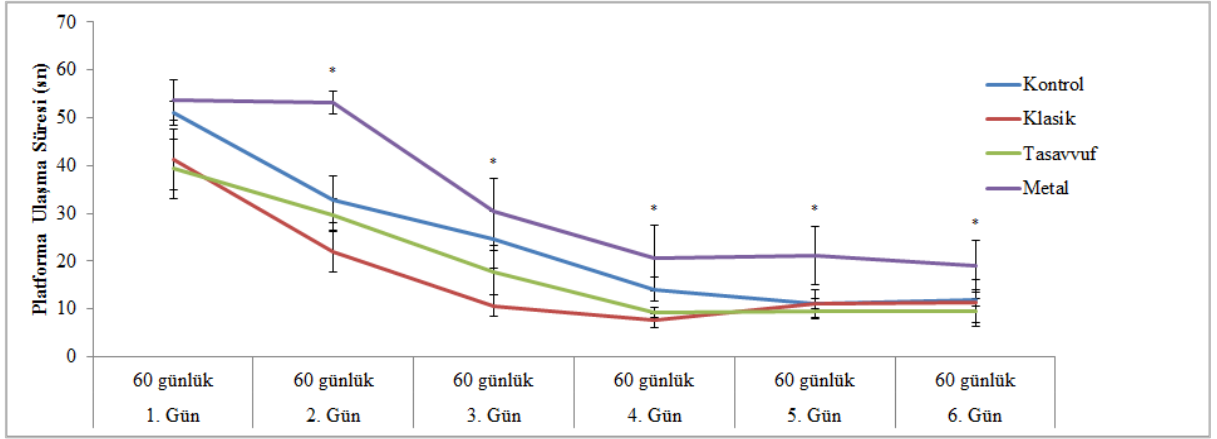
klasik ve metal ($p=0.004$), dişi kontrol ve metal ($p=0.072$), dişi ve erkek tasavvuf ($p=0.028$), dişi ve erkek metal ($p=0.022$) gruplarının LSD sonuçları istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 26. Morris su tankı testinin yavru sıçanlarda cinsiyete göre ortalama grafiği

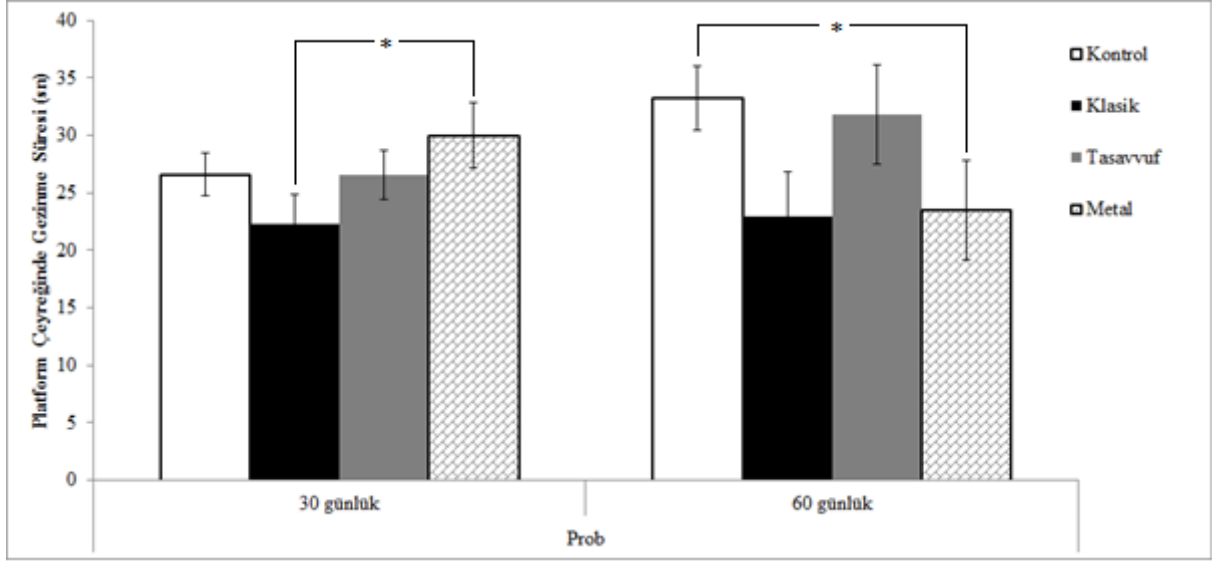
Yinelenen ölçümlerde varyans analizine göre; yetişkin sıçanların su tankı testinde ilk altı günde günler arasında anlamlı farklılık bulundu ($F_{(5,110)}=68.609$, $p<0.005$). Bununla birlikte müzik grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($F_{(3,22)}=347.793$, $p<0.005$). Metal grubu klasik ($p=0.001$), kontrol ($p=0.020$) ve tasavvuf ($p=0.002$) gruplarına göre platforma daha geç sürede ulaştı (Şekil 27). Gün x grup etkileşiminde anlamlı farklılık bulunmadı ($F_{(15,110)}=1.445$, $p=0.139$).

Yetişkin sıçanların verileri ANOVA ile analiz edildiğinde testin ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerinde fark bulundu ($F_{(3,23)}=9.553$, $p<0.005$; $F_{(3,23)}=2.832$, $p=0.061$; $F_{(3,23)}=2.657$, $p=0.072$, sırasıyla). LSD sonuçlarına göre testin ikinci gününde metal grubu kontrol ($p=0.002$), klasik ($p=0.000$) ve tasavvuf ($p=0.002$) gruplarına göre platforma daha geç ulaştı. Testin üçüncü gününde klasik grubu kontrol ($p=0.050$) ve metal ($p=0.012$) gruplarına göre daha kısa sürede platforma ulaştı. Dördüncü gün metal grubu klasik ($p=0.014$) ve tasavvuf ($p=0.049$) gruplarına göre daha geç sürede platforma ulaştı. Beşinci gün de yine metal grubunun platforma ulaşma süresi kontrol, klasik ve tasavvuf gruplarına göre daha geçti ($p=0.045$, $p=0.045$, $p=0.040$, sırasıyla).



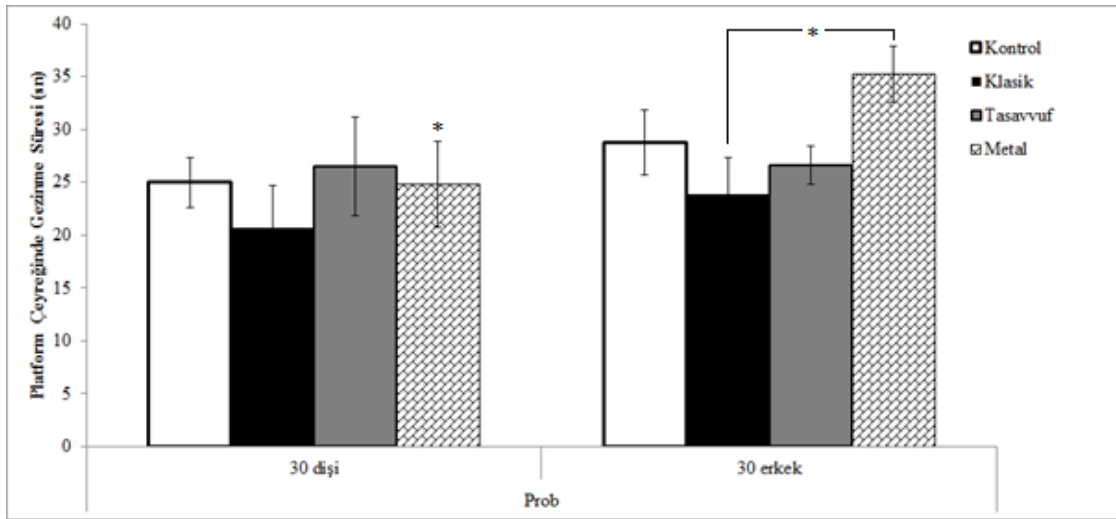
Şekil 27. Morris su tankı testinin yetişkin sıçanlarda ortalama grafiği

Testin 7. gününde hayvanın suyun içinde gizlenmiş olan platformun konumunu öğrenip öğrenmediğini ölçmek için platform sudan çıkarıldı. Suya koyulan hayvanın platformun yerinde olduğunu düşündüğü çeyrek bölgede ne kadar süre geçirdiği değerlendirildi. 30 günlük gruplarda prob deneme sonuçları anlamlı değildi ($F_{(3,40)}=1.808$, $p=0.162$). Aynı şekilde 60 günlük sıçanlarda da prob denemesi sonuçları anlamlı değildi ($F_{(3,22)}=1.911$, $p=0.157$) (Şekil 27). LSD sonuçlarına göre metal grubundaki sıçanların platformun bulunduğu çeyrekte geçirdikleri süre kontrol grubuna oranla daha kısaydı (0.030).



Şekil 28. Platform çeyreğinde gezinme süresinin yaş gruplarına göre grafiği
* 30 klasik ve metal (p=0.029); 60 kontrol ve metal (p=0.030)

30 günlük gruplar cinsiyete göre değerlendirildiğinde anlamlı sonuç alınamadı ($F_{(7,36)}=1.641$, $p=0.156$). LSD sonuçlarına göre metal müzik dinleyen erkeklerin platformun olduğu alanda geçirdikleri süre klasik müzik dinleyen erkeklere ve metal müzik dinleyen dişilere oranla daha fazla idi ($p=0.020$ ve $p=0.039$, sırasıyla) (Şekil 29).

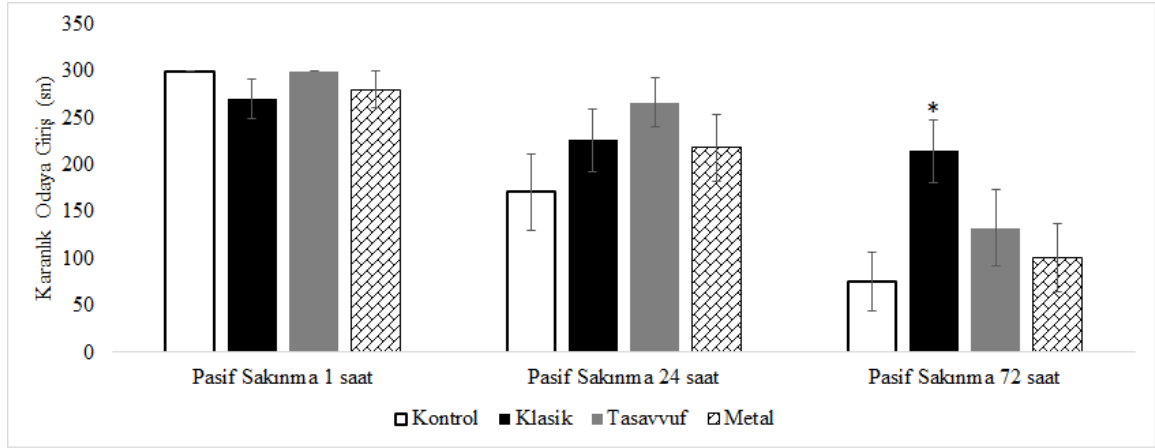


Şekil 29. Platform çeyreğinde gezinme süresinin cinsiyete göre grafiği
* Metal erkek ve metal dişi (p=0.039), metal erkek ve klasik erkek (p=0.020)

4.4.2. Pasif sakınma testi

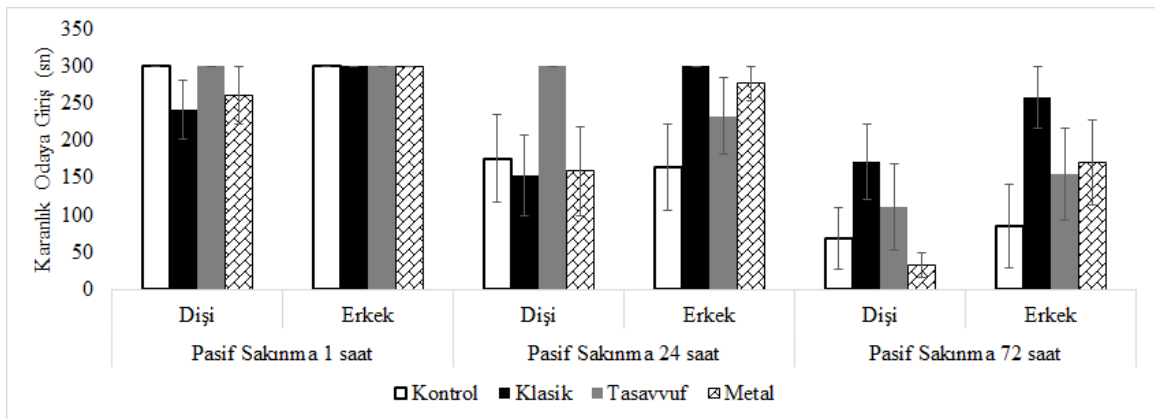
Pasif sakınma testinde ilk günlük alışma denemesinden 1 saat, 24 saat ve 72 saat aralıkla uygulanan test sonuçları analiz edildi. 30 günlük gruplarda 1 saat ve 24 saat analizleri

tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($F_{(3,42)}=0.979$, $p=0.412$, $F_{(3,42)}=1.209$, $p=0.318$). 72 saat sonrasında yapılan denemede ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($F_{(3,42)}=3.310$, $p=0.029$). Klasik müzik dinleyen gruptaki sıçanlar kontrole oranla cezanın verildiği karanlık odaya geçiş süresinde anlamlı artış gösterdiler ($p=0.026$) (Şekil 29).



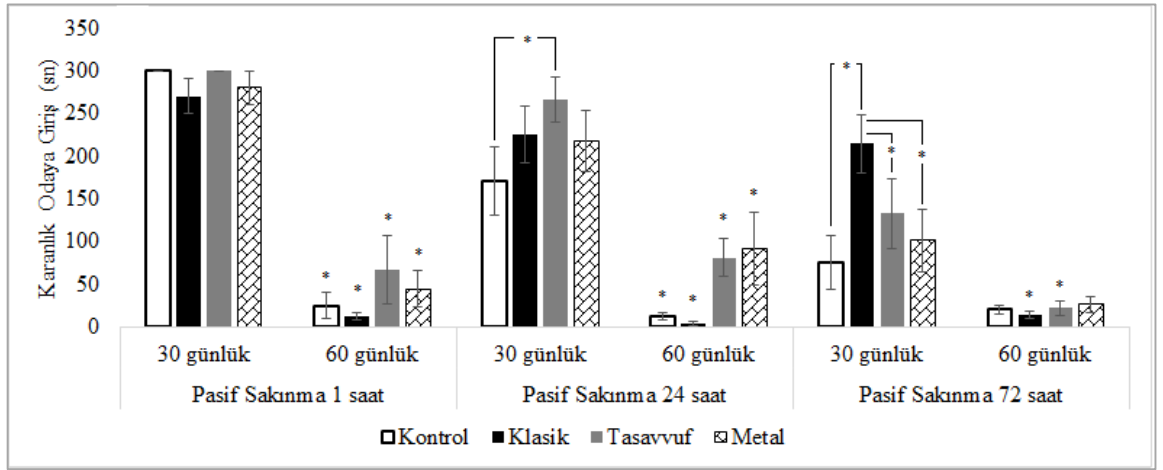
Şekil 30. Pasif sakınma testinin yavru sıçanlarda ortalama grafiği
* 30 klasik ve kontrol ($p=0.026$)

30 günlük gruplar cinsiyete göre analiz edildiğinde 1 saat sonuçları anlamlı çıkmadı ($F_{(7,38)}=1.330$, $p=0.263$); ancak 24 saat ve 72 saat verileriyle anlamlı sonuç elde edildi ($F_{(7,38)}=2.007$, $p=0.080$; $F_{(7,38)}=2.304$, $p=0.046$) (Şekil 30).



Şekil 31. Pasif sakınma testinin cinsiyete göre ortalama grafiği

Pasif sakınma testinde 60 günlük gruplarda 1 saat ve 72 saat sonuçları anlamlı değildi ($F_{(3,23)}=1.330$, $p=0.289$; $F_{(3,23)}=0.580$, $p=0.634$). Diğer yandan 24 saat sonuçları istenilen anlamlılık seviyesine ulaştı ($F_{(3,23)}=4.869$, $p=0.009$). LSD sonuçlarına göre 24 saat sonuçlarında 60 günlük gruplardan klasik ile tasavvuf ($p=0.080$), klasik ile metal ($p=0.026$), kontrol ile metal ($p=0.048$) grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu.

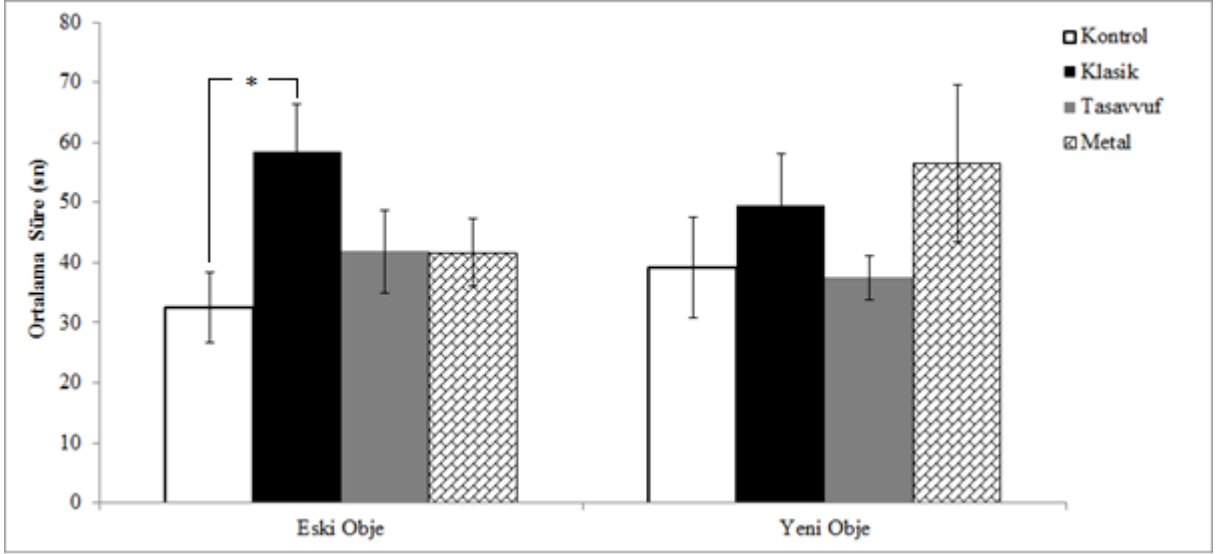


Şekil 32. Yaş gruplarına göre karanlık odaya giriş ortalama grafiği

* 1 saat denemesinde bütün gruplarda yaşla birlikte karanlık odaya giriş gecikmesinde azalma vardı (tüm gruplarda $p=0.000$); 24 saat denemesinde tüm gruplarda yaşla birlikte karanlık odaya giriş gecikmesi vardı ($p=0.001$, $p=0.000$, $p=0.001$, $p=0.018$), ayrıca 30 tasavvuf ve 30 kontrol grupları arasında farklılık vardı ($p=0.030$); 72 saat denemesinde klasik ve tasavvuf gruplarında yaşla birlikte karanlık odaya giriş gecikmesinde azalma vardı ($p=0.000$ ve $p=0.042$, sırasıyla), 30 kontrol ve 30 klasik ($p=0.001$), 30 klasik ve 30 tasavvuf ($p=0.045$), 30 klasik ve 30 metal ($p=0.006$) grupları arasında anlamlı farklılık vardı

4.4.3. Obje tanıma testi

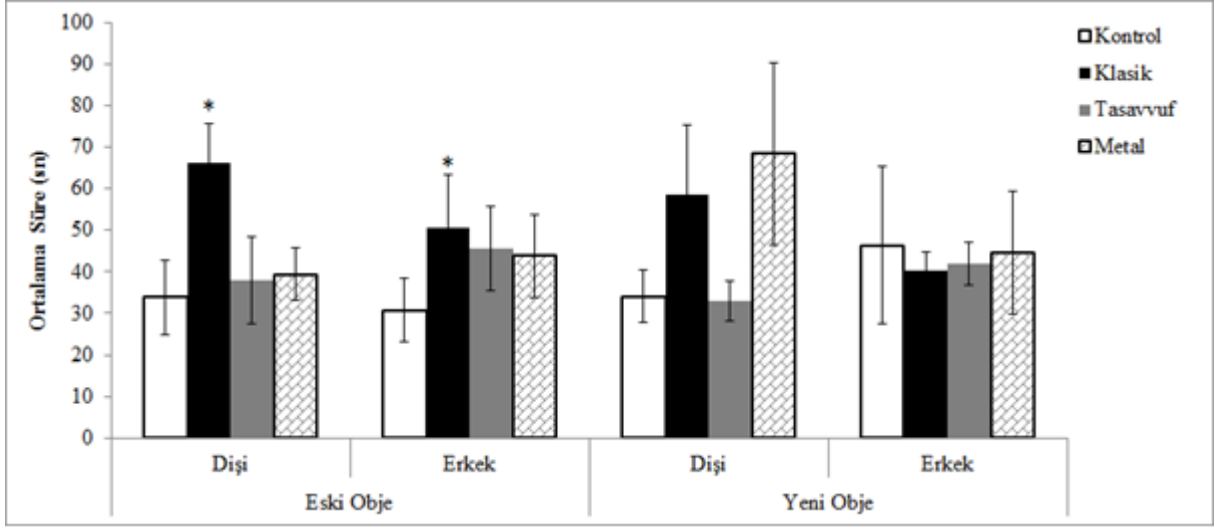
Hayvanın aşına olduğu bir obje ve tanıdık olmadığı yeni bir objeyle çalışılan bu testte eski ve yeni objelerle vakit geçirme süreleri tek yönlü varyans analizi ile ölçüldü. 30 günlük gruplarda eski objeye zaman ayırma sonuçları anlamlıydı ($F_{(3,42)}=2.750$, $p=0.055$). Öte yandan yeni objede toplam sürede 30 günlük gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($F_{(3,42)}=0.894$, $p=0.452$). LSD sonuçlarına göre klasik gruptaki yavru sıçanlar (30 günlük) kontrol grubundaki sıçanlara oranla eski obje ile daha fazla vakit geçirdiler ($p=0.008$).



Şekil 33. Obje tanıma testinin yavru sıçanlarda ortalama grafiği
 * 30 kontrol ve klasik (p=0.008)

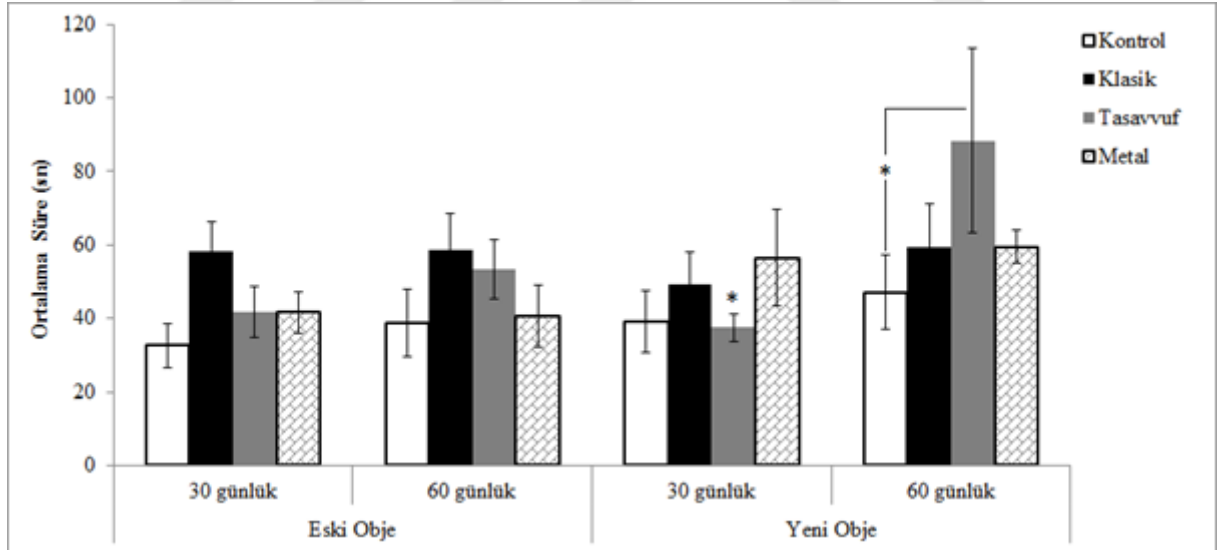
30 günlük grupların cinsiyete göre analizine bakıldığında, eski ve yeni obje sürelerinde anlamlı farklılık yoktu ($F_{(7,38)}=1.371$, $p=0.246$; $F_{(7,38)}=0.857$, $p=0.549$). LSD analizine göre eski obje ile vakit geçirme süresi klasik grubundaki dişi sıçanlarda diğer gruplardaki dişi sıçanlara ve klasik grubundaki erkek sıçanlara oranla daha fazla idi ($p<0.05$).

İstenilen p değerine ulaşmasa da metal grubundaki dişi sıçanların yeni obje ile vakit geçirme sürelerinde kontrol grubu ve tasavvuf grubu dişi sıçanlarına oranla artma gözlemlendi ($p=0.066$ ve $p=0.079$, sırasıyla).



Şekil 34. Obje tanıma testinin cinsiyete göre grafiği

60 günlük gruplarda eski ve yeni obje sürelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($F_{(3,23)}=1.121$, $p=0.361$; $F_{(3,23)}=1.543$, $p=0.230$). LSD sonuçlarına göre yeni obje ile geçirilen süre tasavvuf grubunda kontrol grubuna ($p=0.027$) ve 30 günlük tasavvuf grubuna (0.005) oranla daha fazla idi.



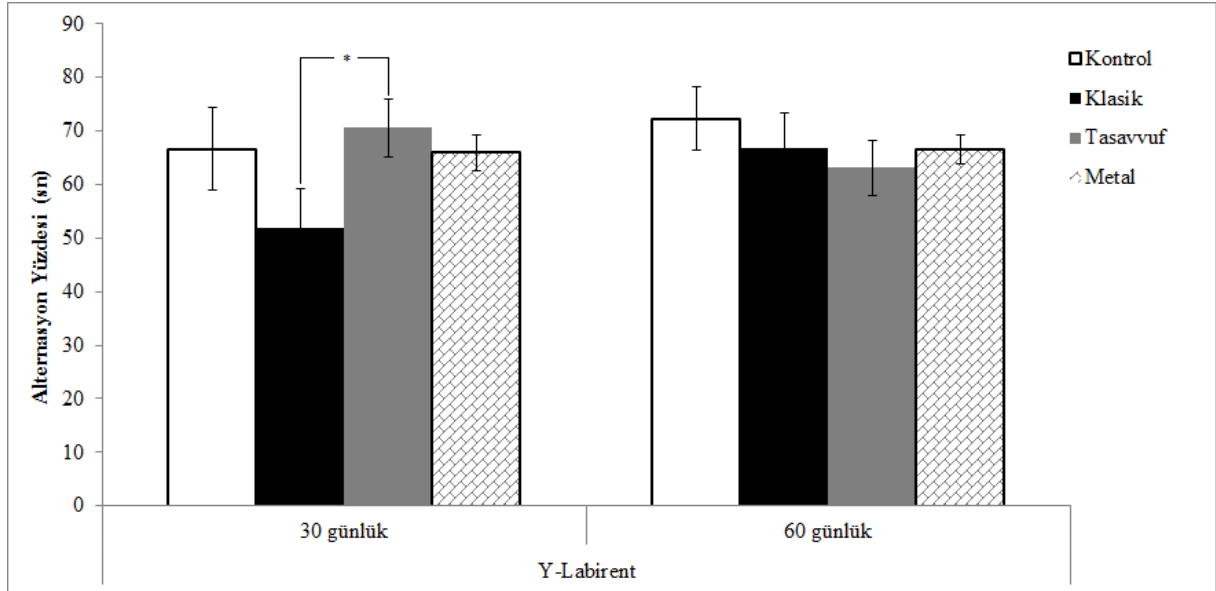
Şekil 35. Obje tanıma testinin yaş gruplarına göre grafiği

* Yeni objeyle geçirilen sürede 60 tasavvuf ve kontrol ($p=0.027$); 30 ve 60 tasavvuf ($p=0.005$)

4.4.4. Y-labirent testi

Y-labirent testinde sıçanların art arda üç farklı kola giriş yapması bir alternasyon olarak sayıldı. Tek yönlü varyans analizi ile alternasyon yüzdesi ölçüldü. Buna göre 30 günlük gruplarda anlamlı farklılık yoktu ($F_{(3,42)}=1.694$, $p=0.183$). LSD sonucuna göre klasik

gruptaki yavru sıçanlar tasavvuf grubuna oranla daha az alternasyon yaptı ($p=0.050$). 30 günlük gruplarda cinsiyete göre de farklılık yoktu ($F_{(7,38)}=0.941$, $p=0.487$). 60 günlük kontrol, klasik, tasavvuf ve metal gruplarına göre de anlamlı farklılık yoktu ($F_{(3,23)}=0.439$, $p=0.727$).

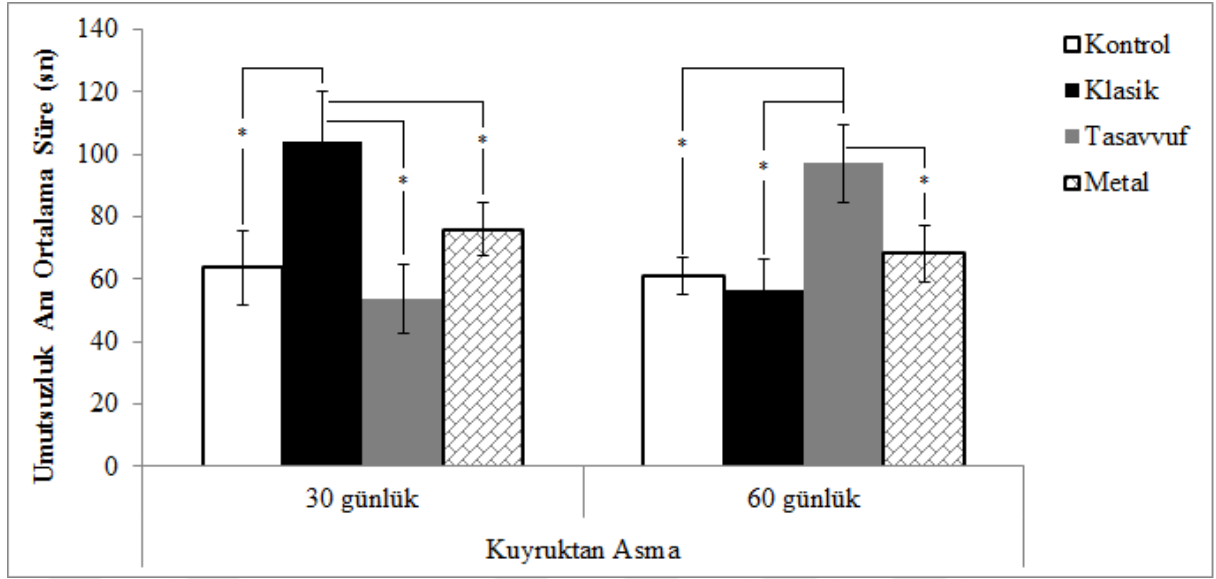


Şekil 36. Yetişkin sıçanların Y-labirent testi ortalama süresi
30 klasik ve tasavvuf arasında farklılık vardı ($p=0.050$)

4.5. Depresyon Testleri

4.5.1. Kuyruktan asma testi

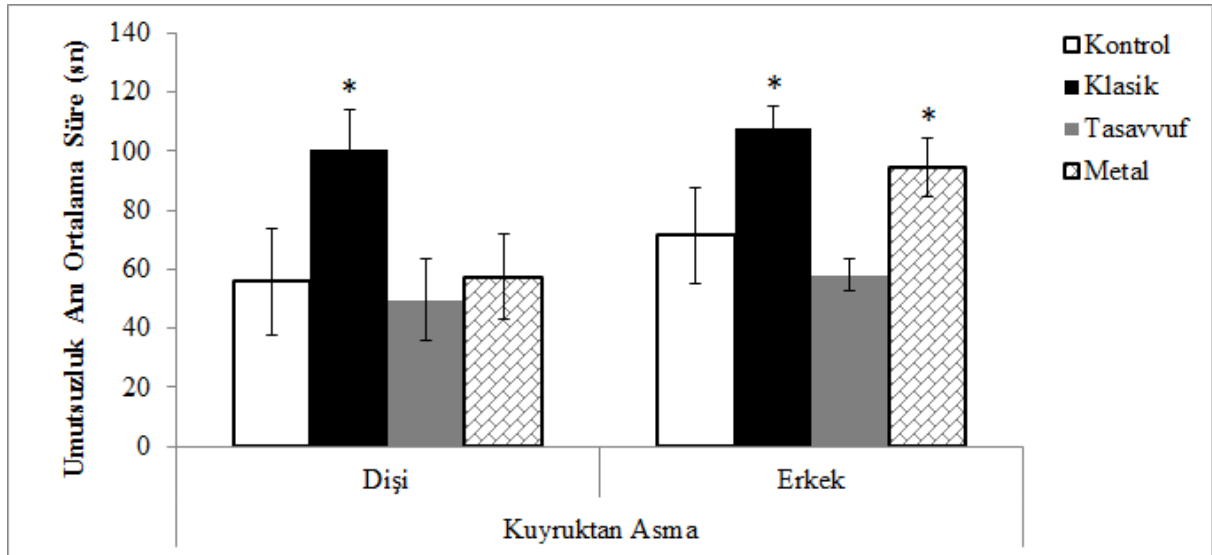
ANOVA analizine göre 30 günlük gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($F_{(3,42)}=5.855$, $p=0.002$). LSD sonuçlarına göre klasik müzik dinleyen sıçanların hareketsiz kaldığı süre diğer gruplardaki sıçanlara oranla daha fazla idi ($p<0.05$). 60 günlük gruplarda anlamlı farklılık vardı ($F_{(3,23)}=3.174$, $p=0.043$). LSD sonuçlarına göre tasavvuf müzik dinleyen sıçanlar diğer gruplardaki sıçanlara oranla daha fazla hareketsiz kaldılar ($p<0.05$).



Şekil 37. Yaş gruplarına göre umutsuzluk anı ortalama grafiği

* 30 günlük gruplarda klasik müzik dinleyenler diğer müzik gruplarına göre ($p < 0.005$); 60 günlük gruplarda ise tasavvuf grubu diğer müzik gruplarına göre daha fazla umutsuzluk anına sahipti ($p < 0.005$)

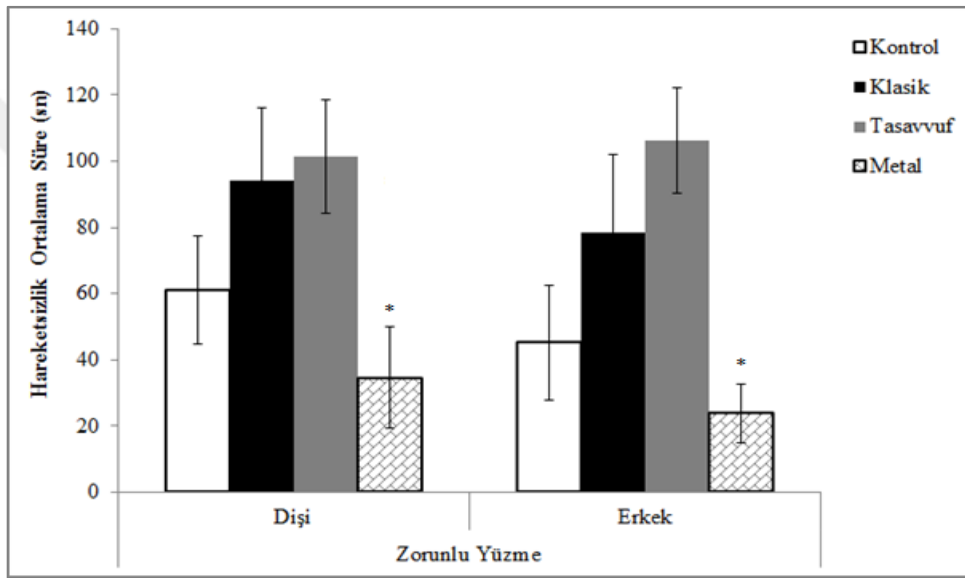
30 günlük cinsiyet analizine göre sonuçlar anlamlıydı ($F_{(7,38)}=3.158$, $p=0.010$). LSD sonuçlarına göre klasik müzik dinleyen dişilerin hareketsiz kaldığı süre diğer gruplardaki dişilere oranla daha fazla idi ($p < 0.05$). Klasik müzik dinleyen erkek sıçanların da kontrol ve tasavvuf müzik dinleyen erkeklere oranla hareketsiz kaldıkları sürede anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.060$ ve $p=0.012$, sırasıyla).



Şekil 38. Cinsiyet gruplarına göre umutsuzluk anı ortalama grafiği

4.5.2. Zorunlu yüzme testi

Bu test sadece 30 günlük yavru sıçanlara uygulandı. Hem grup hem de cinsiyete göre tek yönlü varyans analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıktı ($F_{(3,42)}=6.012$, $p=0.002$; $F_{(7,38)}=2.523$, $p=0.031$). LSD sonuçlarına göre 30 günlük gruplarda, tasavvuf ve klasik müzik dinleyen hayvanların hareketsiz kaldıkları süre kontrole göre anlamlı derecede fazla idi ($p=0.073$ ve $p=0.012$, sırasıyla). Ayrıca metal müzik dinleyen sıçanlar da hem klasik müzik dinleyenler hem de tasavvuf dinleyenlere oranla daha az hareketsiz kaldılar ($p=0.003$ ve $p<0.001$, sırasıyla).



Şekil 39. Cinsiyet gruplarına göre zorunlu yüzme testi ortalama grafiği

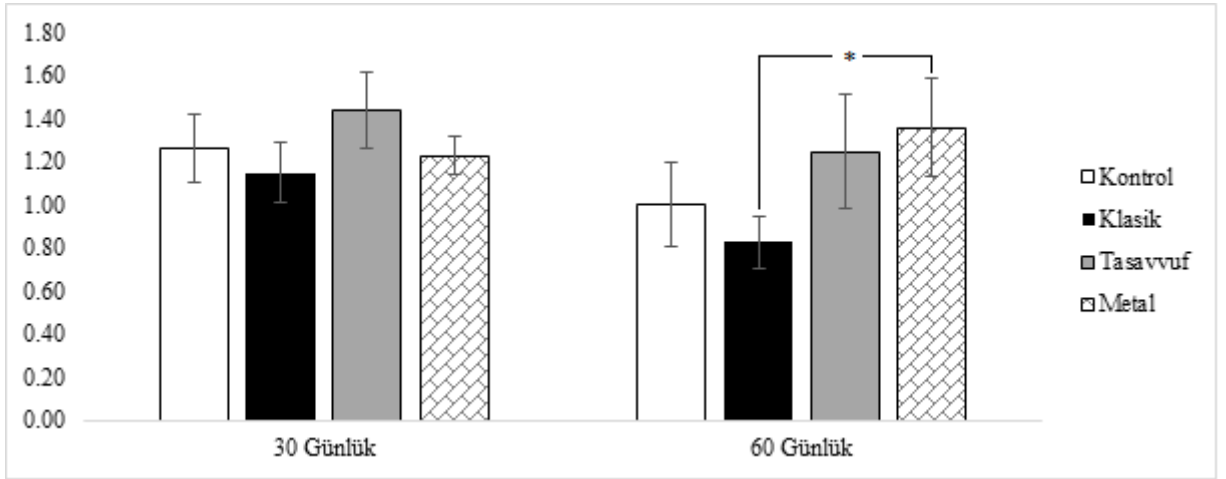
30 günlük cinsiyet gruplarında LSD sonuçlarına göre ise hem dişilerde hem de erkeklerde metal müzik dinleyen sıçanlar klasik müzik ve tasavvuf dinleyen sıçanlara oranla daha az hareketsiz kaldılar ($p<0.05$). Tasavvuf dinleyen erkeklerin hareketsiz kaldıkları süre ise kontrol grubundaki erkeklere oranla daha fazla idi ($p=0.040$).

4.6. Moleküler Analiz Bulguları

Moleküler düzeyde yavru ve yetişkin sıçanların total antioksidan seviyesi, total oksidan seviyesi, oksidatif stres indeksi ve kortikosteron seviyesi ölçüldü.

4.6.1. Total antioksidan seviyesi

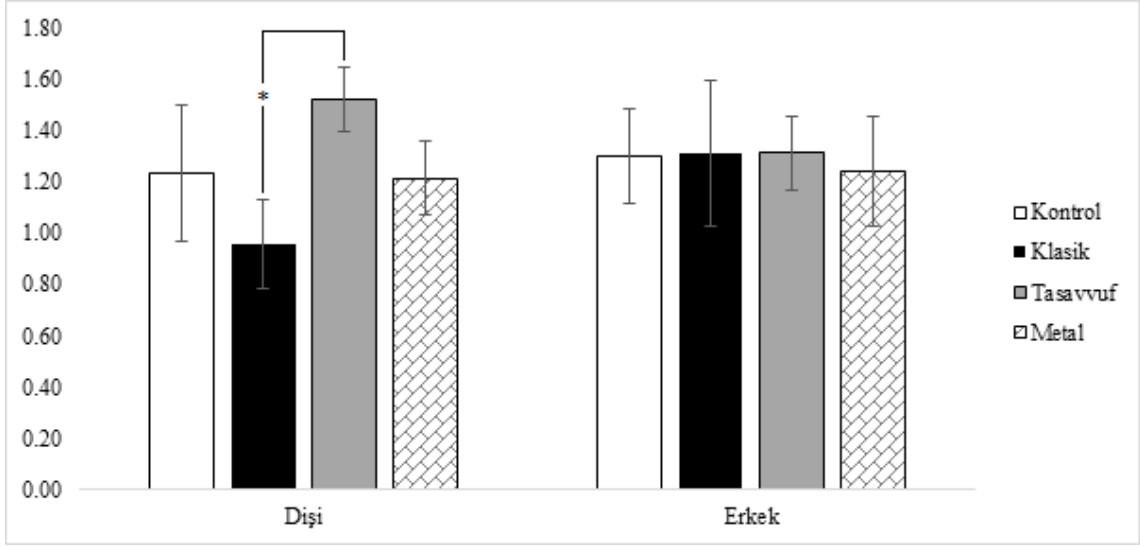
Tek yönlü varyans analizi sonucunda yavru sıçanlarda gruplar arasında total antioksidan seviyesinde (TAS) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($F_{(3,39)}=0.669$, $p=0.576$). Yetişkin gruplarında da TAS sonuçları anlamlı değildi ($F_{(3,22)}=2.126$, $p=0.126$), (Şekil 40). LSD sonuçlarına göre metal grubunun klasik grubuna göre TAS değerleri yüksekti ($p=0.030$).



Şekil 40. Yaş gruplarına göre total antioksidan seviyesi grafiği

* 60 günlük gruplarda klasik ve metal grupları total antioksidan seviyelerinde farklılık vardı ($p=0.030$)

Yavru sıçanlarda total antioksidan seviyesinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($F_{(7,36)}=0.592$, $p=0.758$). LSD sonuçlarına göre tasavvuf dişinin klasik dişi grubuna göre TAS değerleri yüksekti ($p=0.059$), (Şekil 41).



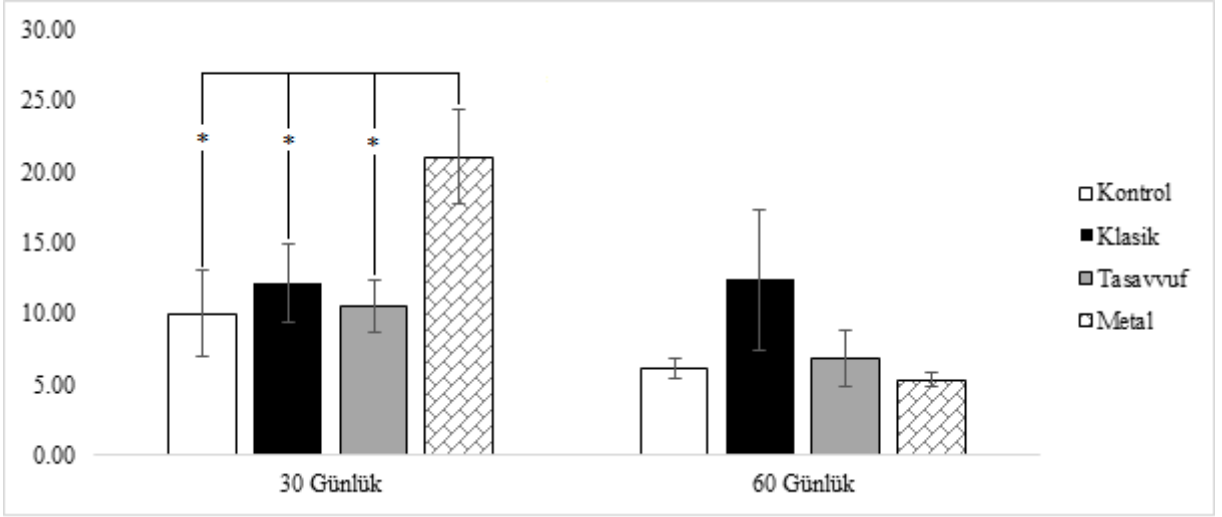
Şekil 41. Cinsiyet gruplarına göre total antioksidan seviyesi grafiği

* Yavru sıçanlardan klasik ve tasavvuf grupları arasında total antioksidan seviyesinde anlamlı farklılık vardı (p=0.059)

4.6.2. Total oksidan seviyesi

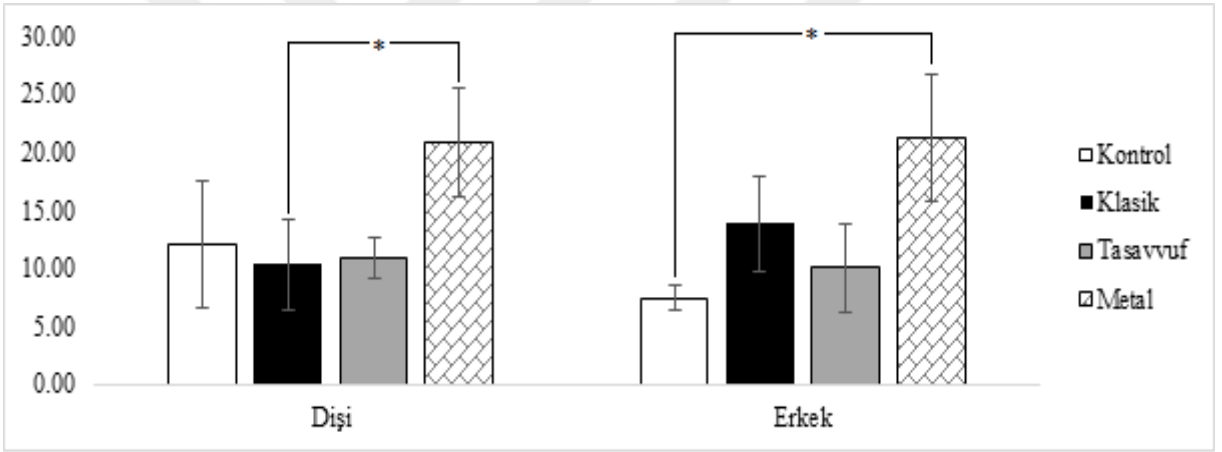
Yavru sıçanların total oksidan seviyesi (TOS) istatistiksel olarak anlamlıydı ($F_{(3,39)}=2.851$, $p=0.050$). LSD sonuçlarına göre metal grubunun total oksidan seviyesi kontrol, klasik ve tasavvuf grubuna göre daha yüksekti ($p=0.012$, $p=0.031$, $p=0.022$, sırasıyla) (Şekil 42). Öte yandan yetişkin (60 günlük) sıçanlarda TOS sonucu anlamlı çıkmadı ($F_{(3,18)}=1.107$, $p=0.372$).

Yavru sıçanların total oksidan seviyesi (TOS) cinsiyet gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($F_{(7,35)}=1.289$, $p=0.285$). LSD sonuçlarına göre metal erkek grubunun kontrol erkek grubuna göre ($p=0.041$); metal dişi grubunun klasik dişi grubuna göre ($p=0.073$) TOS değerleri yüksekti (Şekil 43).



Şekil 42. Yaş gruplarına göre total oksidan seviyesi grafiği

* Yavru sığanlarda metal grubunun total oksidan seviyesi kontrol ($p=0.012$), klasik ($p=0.031$) ve tasavvuf ($p=0.022$) grubuna göre daha yüksekti

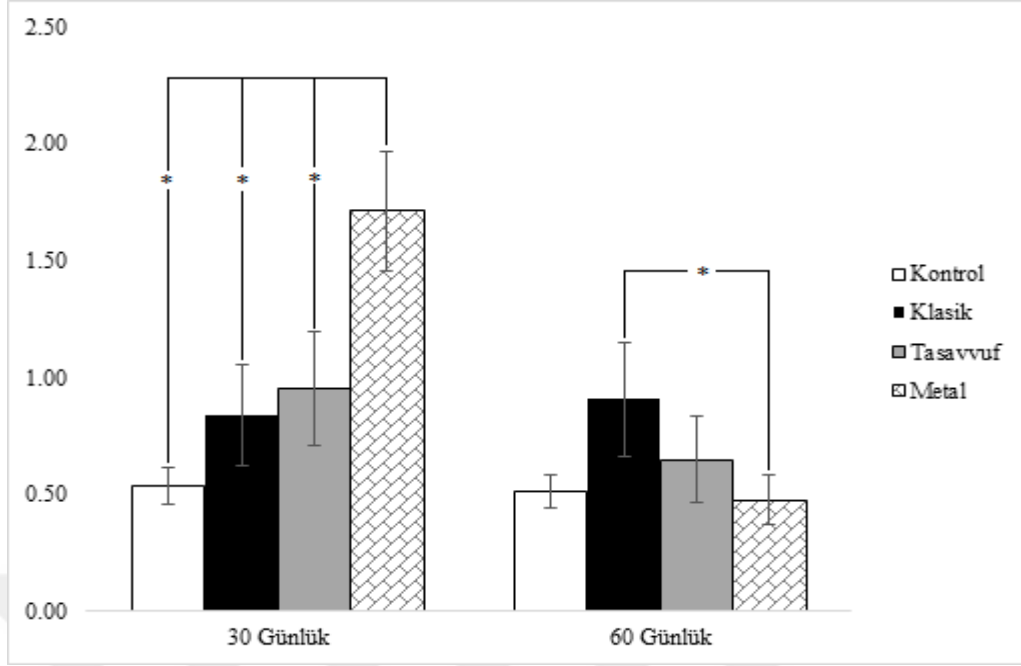


Şekil 43. Cinsiyet gruplarına göre total oksidan seviyesi grafiği

* Yavru sığanlarda erkek metal grubunun erkek kontrol grubuna göre total oksidan seviyesi daha yüksekti ($p=0.041$), metal dişinin klasik dişiye göre total oksidan seviyesi daha yüksekti ($p=0.073$)

4.6.3. Oksidatif stres indeksi

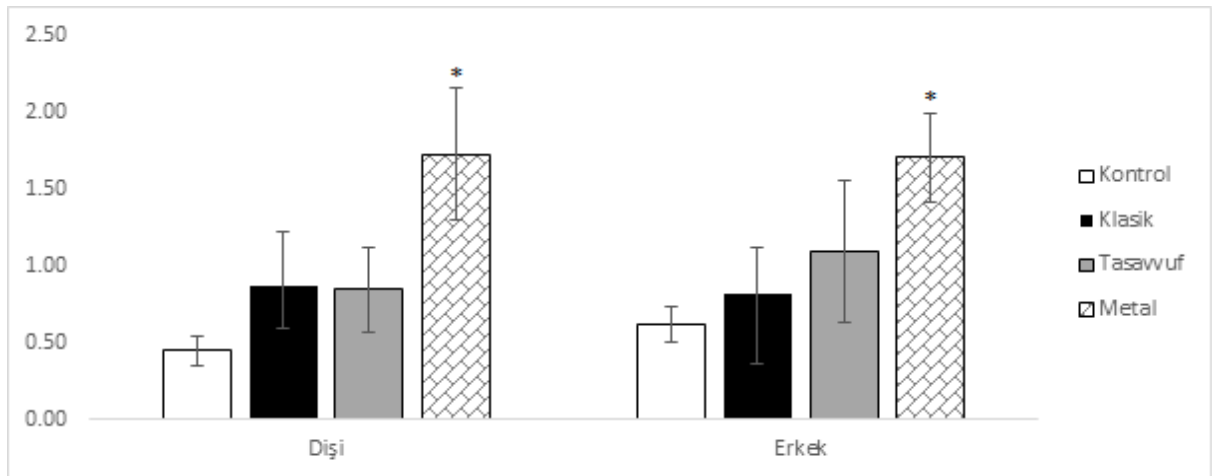
Oksidatif stres indeksinde (OSI) yavru sığanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($F_{(3,34)}=5.314$, $p=0.004$). LSD sonuçlarına göre yavru sığanlardan metal müzik grubunun diğer müzik gruplarına göre oksidatif stres indeksi yüksekti ($p=0.001$, $p=0.005$, $p=0.019$, sırasıyla), (Şekil 44). Oksidatif stres indeksi yetişkin sığanlarda gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadı ($F_{(3,16)}=1.526$, $p=0.246$). LSD sonuçlarına göre klasik grubunun metal grubuna göre oksidatif stres indeksi yüksekti ($p=0.066$), (Şekil 44).



Şekil 44. Yaş gruplarına göre oksidatif stres indeks grafiği

* Yavru sıçanlarda metal grubunun oksidatif stres indeksi kontrol ($p=0.001$), klasik ($p=0.005$) ve tasavvuf ($p=0.019$) gruplarına göre daha yüksekti; yetişkin sıçanlarda klasik grubunun metal grubuna göre ($p=0.066$) oksidatif stres indeksi daha yüksekti

Oksidatif stres indeksinin yavru sıçanlarda cinsiyet gruplarına göre analiz sonuçları anlamlı çıktı ($F_{(7,30)}=2.104$, $p=0.074$). LSD sonuçlarına göre yavru sıçanlarda metal dişi grubunun kontrol dişi ($p=0.010$), klasik dişi ($p=0.059$) ve tasavvuf dişi ($p=0.052$) gruplarına göre oksidatif stres indeksi yüksekti; metal erkek grubunun kontrol erkek ($p=0.026$) ve klasik erkek ($p=0.056$) gruplarına göre oksidatif stres indeksi yüksekti (Şekil 45).

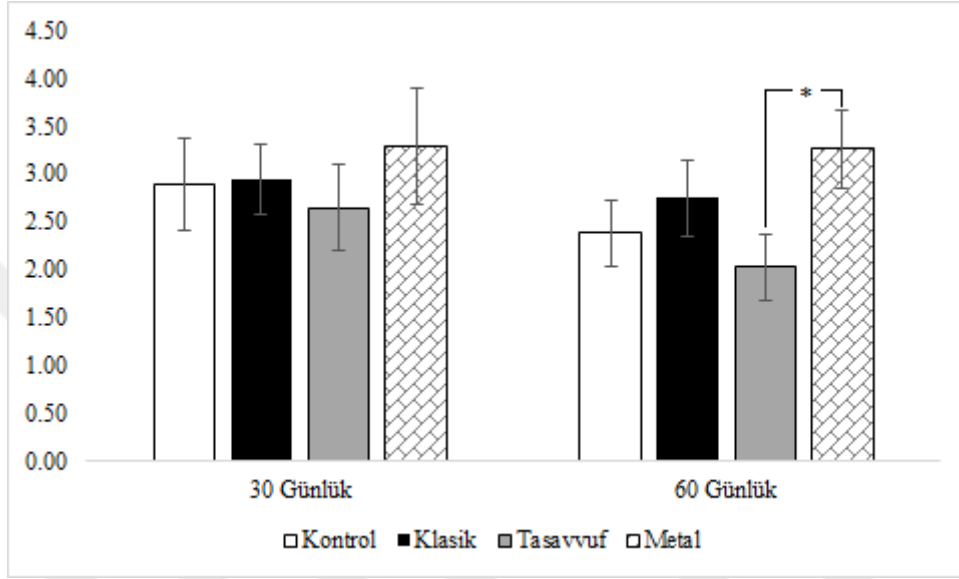


Şekil 45. Cinsiyet gruplarına göre oksidatif stres indeks grafiği

* Yavru sıçanlarda metal dişi grubunun kontrol dişi ($p=0.010$), klasik dişi ($p=0.059$), tasavvuf dişi ($p=0.052$) gruplarına göre oksidatif stres indeksi daha yüksekti; metal erkek grubunun kontrol erkek ($p=0.026$), klasik erkek ($p=0.056$) gruplarına göre oksidatif stres indeksi daha yüksekti

4.6.4. Kortikosteron

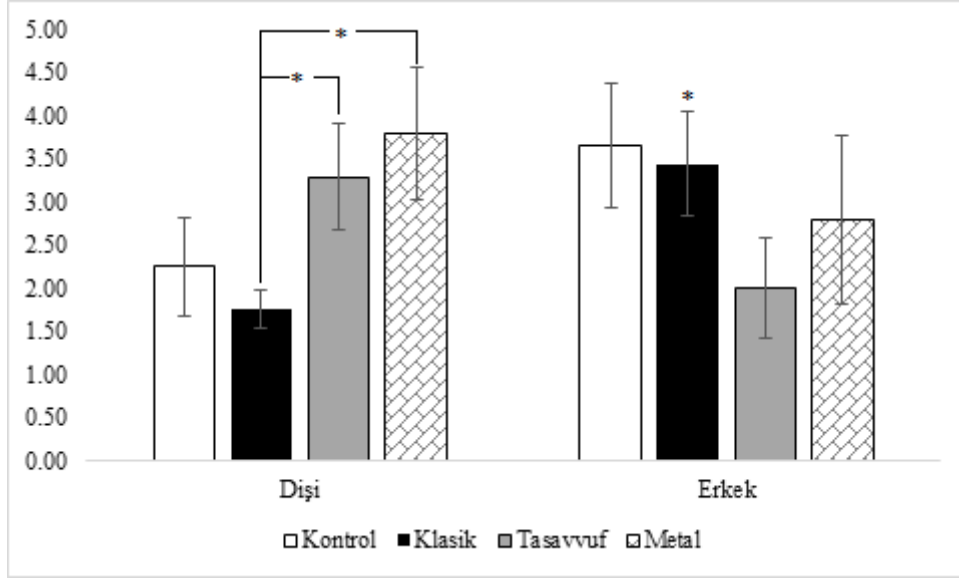
Kortikosteron seviyesi yavru sıçanlarda müzik grupları arasında farklılık oluşturmadı ($F_{(3,41)}=0.286$, $p=0.835$). Aynı şekilde yetişkin gruplarında da anlamlı farklılık yoktu ($F_{(3,23)}=1.584$, $p=0.220$). LSD sonuçlarına göre yetişkin metal grubunun kortikosteron seviyesi tasavvuf grubuna göre yüksekti ($p=0.055$), (Şekil 46).



Şekil 46. Yaş gruplarına göre ortalama kortikosteron seviyeleri

* Yetişkin sıçanlarda metal grubunun tasavvuf grubuna göre kortikosteron seviyesi yüksekti ($p=0.055$)

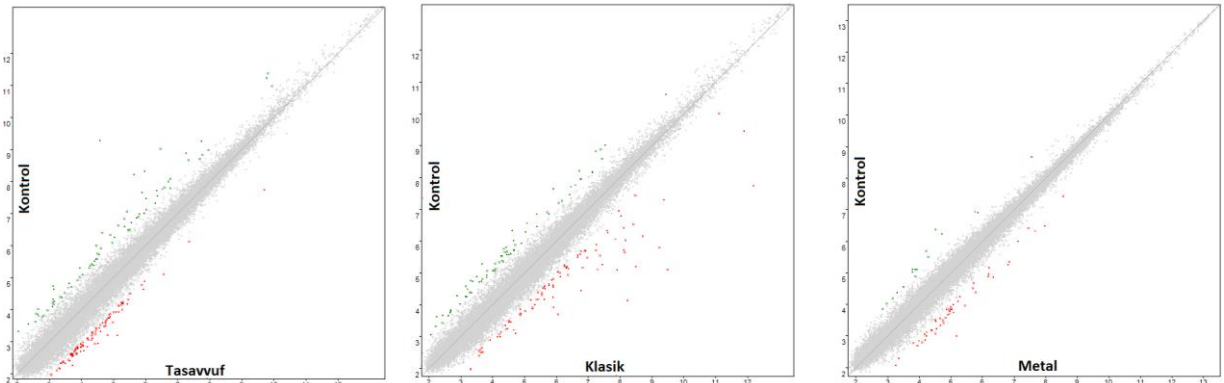
Kortikosteron seviyesinin yavru sıçanlarda cinsiyet gruplarına göre sonuçları anlamlı değildi ($F_{(7,37)}=1.617$, $p=0.161$). LSD sonuçlarına göre klasik dişi grubunun tasavvuf dişi ($p=0.088$), metal dişi ($p=0.026$) ve klasik erkek ($p=0.042$) gruplarına göre kortikosteron seviyesi düşüktü (Şekil 47).



Şekil 47. Cinsiyet gruplarına göre ortalama kortikosteron seviyeleri
 * Klasik dişi grubunun tasavvuf dişi (p=0.088), metal dişi (p=0.026) ve klasik erkek (p=0.042) gruplarına göre kortikosteron seviyesi yüksekti

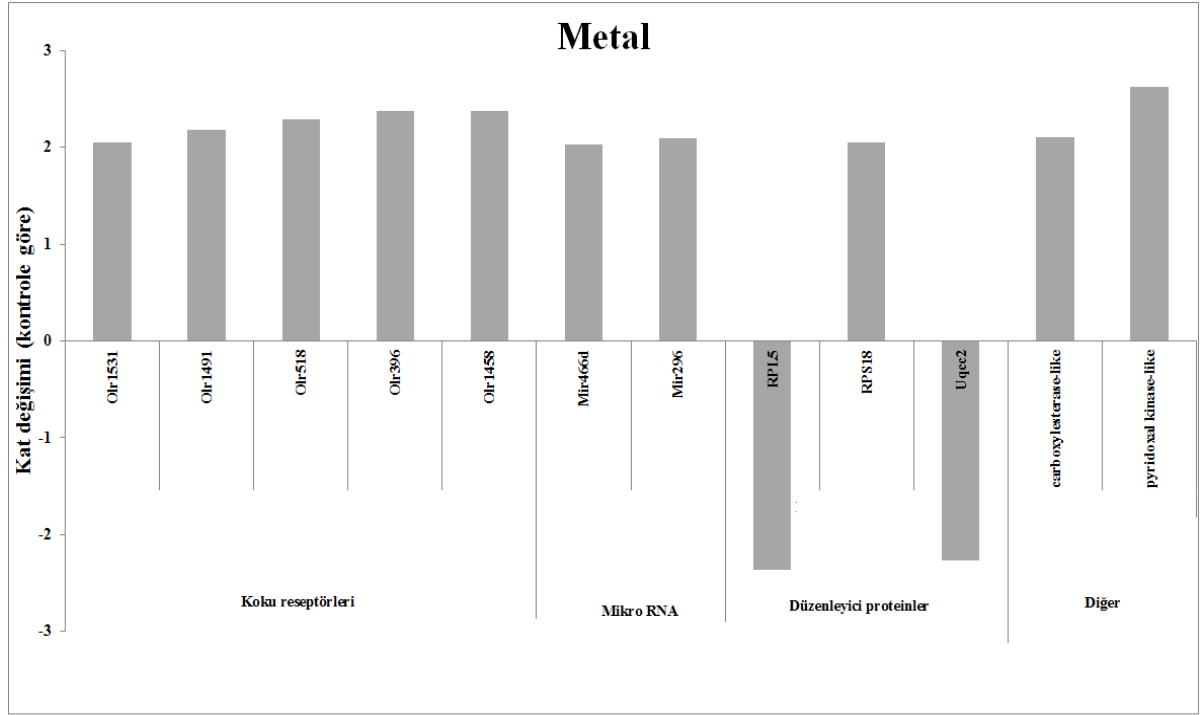
4.7. Mikroarray Analiz Sonuçları

Yetişkin (60 günlük) hayvanlara yapılan mikroarray analizi sonucunda iki kattan fazla artan ve azalan genler yeşil ve kırmızı renklerle Şekil 48’de gösterilmektedir.



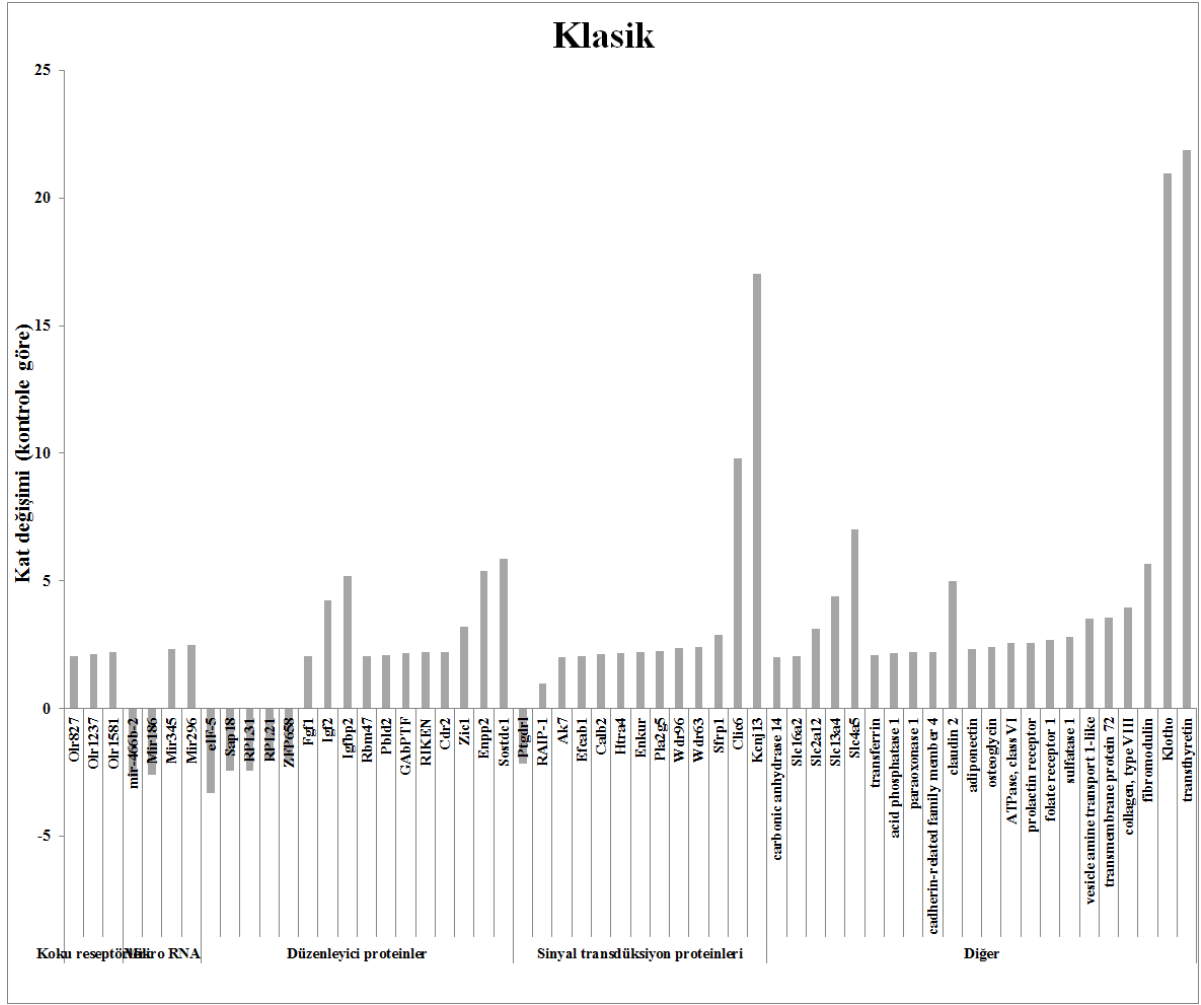
Şekil 48. Mikroarray analizi
 Yeşil noktalar ekspresyonu artan, kırmızı noktalar ekspresyonu azalan genleri göstermektedir

Metal grubunun koku reseptörlerinde, karboksilesteraz benzeri ve piridoksal kinaz benzeri genlerinde, mikroRNA466d ve mikroRNA296 genlerinde ve düzenleyici bir protein olan RPS18 geninde ekspresyonda artış gözlenirken düzenleyici proteinlerden RP15 ve Uqee2 genlerinde ekspresyonlarında bir azalma gözlemlendi (Şekil 49).



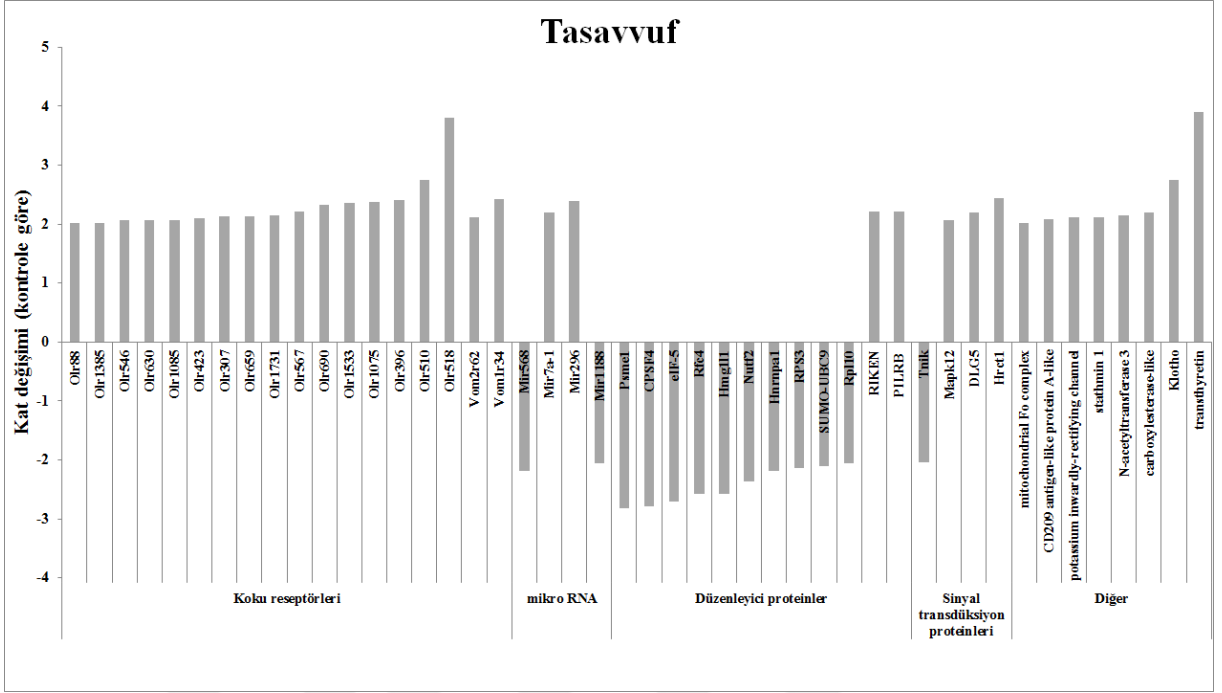
şekil 49. Metal grubun mikroarray analiz grafiği

Klasik grubunun hipokampuste eksprese eden genler incelendiğinde, bazı mikroRNA genlerinde (mir-466b-2, mir186), düzenleyici genlerde (eIF-5, Sap 18, RPI31, RPI21, ZFP658 proteinleri), sinyal transdüksiyon genlerinden Ptgfr1 geninde ekspresyon düzeyinde bir azalma görüldüğü, aynı zamanda bazı genlerde de ekspresyon artışı görüldüğü tespit edildi (şekil 50).



Şekil 50. Klasik grubunun mikroarray analiz grafiği

Tasavvuf grubunda ise, özellikle koku reseptörlerini kodlayan genlerde anlamlı bir ekspresyon artışı olduğu gözlenmiştir. Özellikle düzenleyici görev yapan bazı transkripsiyon faktörlerinde ise anlamlı bir ekspresyon azalması görülmektedir (Şekil 51).



Şekil 51. Tasavvuf grubunun mikroarray analiz grafiği

5. TARTIŞMA

Prenatal gelişim sırasında fetüs birçok çevresel faktöre maruz kalır. Müzik de, insan gelişimi üzerinde etkisi olduğu bilinen çevresel faktörlerden biridir. Hamilelik döneminde özellikle de beyin ve sinir sistemi gelişiminde dinlenen müziğin bebek üzerinde olumlu etkisi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bilindiği üzere hamilelik döneminin 24. haftasında bebek artık dış dünyadaki sesleri algılamaya ve bu seslere tepki vermeye başlamaktadır [60]. Bu nedenle bu çalışmada perinatal dönemde maruz kalınan farklı müzik türlerinin anksiyete, motor koordinasyon, öğrenme, bellek ve depresyon gibi davranışsal özellikler üzerinde etkisini araştırmayı ve bu etkilere neden olabilecek moleküler mekanizmaları belirlemeyi hedefledik.

Anksiyete ya da kaygı, stresli bedenin ortaya çıkardığı bir durumdur. Bu çalışmada perinatal dönemde yavru sıçanların müziğe maruz kaldıktan sonra anksiyeteye benzer durumlarını değerlendirmek için artı labirent, açık alan ve aydınlık/karanlık geçiş testleri uygulandı. Artı labirent testinde hayvanın açık ve kapalı kollarda geçirdikleri süreler ayrı ayrı değerlendirilmiş olup kapalı kolda daha fazla vakit geçirmenin anksiyeteye benzer davranışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Pellow ve arkadaşları, hayvanlar açık kolda 20 dakika tutulduğunda korkunun ve anksiyetenin donma, fazla hareketsiz kalma, fazla dışkılama gibi fizyolojik ve davranışsal işaretlerle ortaya çıktığını göstermişlerdir [61]. Bu çalışmada metal dinleyen yavru sıçanlar, aynı yaştaki diğer müzik gruplarına göre kapalı kolda daha az vakit geçirdiği için metal dinleyen grubun diğer gruplara göre anksiyete seviyelerinin az olduğu söylenebilir. Yavru sıçanların cinsiyetlere göre analiz yapıldığında metal dışı grubunun hemcins olduğu diğer müzik gruplarına ve aynı müziğe maruz kalan erkek yaşlılarına göre anksiyete seviyesinin daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca erişkin sıçanlarda da metal müzik dinleyenlerin diğer gruplara oranla (klasik ve tasavvuf) daha düşük bir anksiyeteye sahip olduğu tespit edildi. Metal grubu dışındaki diğer grupların yükseltilmiş alanın açık kısımlarından uç noktaları görmeleri açık alanlardan sakınmalarına ve bu nedenle kaygı duymalarına sebep olabilir [62]. Literatüre baktığımızda bizim çalışmamızın aksine prenatal dönemde veya postnatal dönemde gürültüye maruz kalan hayvanlarda anksiyete benzeri davranışların arttığı tespit edilmiştir [61]. Diğer taraftan, daha önce yapılan bir çalışmada gürültülü ses (90 dB) olan metal müziğin anksiyete durumunu arttırdığı gözlenmiştir [28].

Yapılan bir çalışmada strese maruz bırakılan dişi yavruların kontrol grubundaki hemcinslerine göre daha fazla anksiyete tipi davranışlara sahip olduğu bulunmuştur [48]. Fakat annelerle yapılan bir çalışmada rock müzik dinleyenlerde daha pozitif bir EEG sonucu elde edilirken, bu annelerin kortizol miktarlarında ve anksiyete seviyelerinde bir düşüş kaydedilmiştir [62].

Anksiyete seviyesini ölçen diğer bir test olan açık alan testinde testin ilk 5 dakika, son 5 dakika ve toplam süresi boyunca arka ekstremitede yükselme, koklama, donakalma, kaçınma hareketleriyle birlikte orta alanda bulunma süresi ve toplam defekasyon sayısı değerlendirildi. Sıçanlar kendileri için tanıdık olmayan ortamlara konulduğunda etrafi tanımak için önce duvar kenarlarında dolanır ve arka ekstremiteleri üzerinde durma, duvara tırmanma, koklama davranışlarıyla etrafi keşfederek tehlike oluşturabilecek etmenleri bulmaya çalışırlar [62]. Sıçanlarda anksiyete durumu arttığında hayvanların bu araştırma davranışlarında azalma görülmektedir [63]. Tehlike olduğunu hissettikleri veya anksiyete durumları arttığında havayı koklama, kaçınma ve donma eylemlerine geçmektedirler [62]. Bu çalışmada son 5 dk ve toplam süreye bakıldığında arka ekstremitede yükselme hareketi yani etrafi keşif hareketini en fazla yapan grup yavrularda tasavvuf grubu idi. Ayrıca tüm zaman dilimlerinde yavru tasavvuf grubundaki sıçanların dişileri erkeklere göre daha fazla bu hareketi sergilemiştir. Yetişkin sıçan gruplarında da metal müzik grubunda bu davranış klasik ve kontrol gruplarına göre daha fazlaydı. Yapılan bir çalışmaya göre, prenatal stres uygulanan grubun arka ekstremitede yükselme hareketini kontrol grubuna oranla daha az yaptığı görülmüştür [64]. Tanıdık olmayan ortama konulan hayvanın keşfetme davranışı olan koklama hareketinin az olması anksiyete durumunda artışla bağlantılıdır. Arka ekstremitelerde yükselmede olduğu gibi yavru tasavvuf grubundaki sıçanların, özellikle dişi sıçanların, tüm zamanlarda yaşlılarındaki gruplara göre daha fazla koklama hareketi sergilemesi bu grupların keşfetme duygularının daha fazla olduğunu göstermektedir. Bir diğer parametre olan donakalma hareketinin artması anksiyete artışıyla karakterizedir. Bu çalışmada klasik müzik dinleyen grubun kontrole göre daha fazla donakalma hareketini gerçekleştirmiş olması anksiyete seviyelerinin de daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca klasik gruptaki sıçanlar diğer bir anksiyetede artışı gösteren kaçınma hareketini de diğer gruplara oranla daha fazla sergilemiştir. Ayrıca, hayvanların yaşları arttıkça kaçınma hareketinde anlamlı derecede azalma olduğu da bulunan sonuçlar arasındadır. Hayvanların orta bölmeyi tercih etmeyip kenarlardan ilerlemesi durumuna tigmotaksi denilmektedir. Orta bölümde hayvanların fazla vakit geçirmesi ya da başka bir deyişle orta bölmeye kısa sürede giriş

yapması anksiyete durumunun az olduğunu göstermektedir [51]. Analiz sonuçlarına göre metal grubundaki hayvanlar diğer gruplara göre orta alanda daha fazla vakit geçirdi. Yükseltilmiş artı labirentte görüldüğü gibi açık alan testinde metal müzik dinleyen grubun orta alanda diğer gruplara oranla daha fazla vakit geçirmesi anksiyete seviyesinde düşüşün olduğunu göstermektedir. Klasik dişilerin kontrol ve tasavvuf dişilerinden daha az vakit geçirmesi ise kaşınma hareketinde ve donma hareketinde de olduğu gibi anksiyete durumunun yüksek olduğuna işaret etmektedir. İnsanlarda yapılan birçok çalışmada müziğe karşı verilen tepkilerin cinsiyete bağlı farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Örneğin dişilerde müziğin temposuna göre ağrı eşliğinde ve hoşnutsuzluk durumlarında değişimler olduğu görülmüştür. Fakat erkekler bu tür değişimlere tepkisiz kalmaktadır [63]. Bu durum dişilerin duygusal olarak müzik uyarılarına erkeklere oranla daha fazla tepki verdiğini göstermektedir [64]. Bu durumun insanlar kadar kemirgenlerde de geçerli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [65]. Örneğin dişi sıçanlar erkeklere oranla daha az anksiyete benzeri davranış sergilemektedirler [66]. Yapılan bir çalışmada dişilerin daha az anksiyete benzeri davranış göstermelerinin nedeninin progesterondan kaynaklanabileceği belirtilmiştir [65]. Yeni ve bundan dolayı tehlikeli bir ortama maruz bırakılan hayvanlardaki korku tepkisi ya da anksiyete açık alan testinde özellikle merkezi bölgede yüksek dışkılamayla birlikte daha az gezinmeyi beraberinde getirmektedir [50],[65],[66]. Bu çalışmada yavru klasik grubu diğer müzik gruplarına göre daha fazla defekasyona sahip olduğu için anksiyete benzeri davranışlarının da yüksek olduğu söylenebilir.

Üçüncü anksiyete testi olan aydınlık/karanlık testinde hayvanların aydınlık odada kalma süreleri, karanlık odaya ilk geçiş süresi ve iki oda arasındaki geçiş sayısı ölçüldü. Sıçanların aydınlık/karanlık geçiş testinde değerlendirildiği gibi tanıdık olmayan bir ortama konulduklarında aydınlık alandan ziyade karanlık alanda vakit geçirmeyi tercih etmeleri, hayvanlarda anksiyete belirtisi olarak değerlendirilmektedir [62]. Bu çalışmada metal müzik dinleyen yavru sıçanlar kontrol ve klasik gruplara göre artı labirent testinde olduğu gibi aydınlık alanda daha fazla vakit geçirmiş olmalarından dolayı daha düşük seviyede anksiyete belirtisi gösterdiler. Yetişkin gruplarda da klasik müzik dinleyen grubun kontrol ve metal gruba göre anksiyete seviyesi daha yüksekti. Hayvanın karanlık odadayken aydınlık odaya ilk geçiş süresinin uzunluğu hayvandaki anksiyetenin de fazla olduğunu göstermektedir [67]. Bu çalışmada deney aydınlık odada başlatıldığından karanlık odaya ilk geçişi ölçüldü. Karanlık odaya ilk geçişte genel itibariyle fark gözlenmezken metal dişi grubu metal erkek grubuna

göre daha geç sürede geçiş yapmıştır. Diğer yandan iki oda arasındaki geçiş sayısına bakıldığında, yetişkin tasavvuf grubu klasik ve kontrol grubuna göre daha fazla sayıda geçiş yapmıştır. Ayrıca tasavvuf grubunda yaş ilerledikçe geçiş sayısında artış gözlenmiştir. Bu durum açık alan testinde olduğu gibi tasavvuf dinleyen grubun keşif yapma merakının diğer gruplara oranla daha fazla olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada prenatal dönemde gürültüye yani strese maruz kalan sıçanların arka ekstremitede yükselme hareketlerinde düşüş görülmüş bu nedenle keşif davranışında azalmanın olduğunu belirtmişlerdir [67]. Bizim çalışmamızda da stres oluşturmeyen tasavvuf müziğinin keşif davranışını arttırdığı bulunmuştur.

Müziğin motor koordinasyon becerisi üzerindeki etkisini ölçmek için telde asılı kalma testi, eğimli tel testi, rotarod ve kırışte yürüme testi yapıldı. Telde uzun süre asılı kalındığında motor gücün fazla olduğu bilinen bu testte hem yaş hem de müzik grupları arasında fark yoktu. Aynı şekilde eğimli tel testinde de hiçbir grup arasında anlamlı farklılık çıkmadı. Rotarod testinde ise yetişkin tasavvuf grubunun klasik ve metal gruba göre rotarod üzerinde daha az kalabildiği gözlemlendi. Öte yandan yetişkin klasik ve metal grupları kontrol grubuna göre daha uzun süre rotarod üzerinde kaldı. Tasavvuf grubunda da yaş ilerledikçe rotarod üzerinde kalma süresi azalırken klasik müzikte ise yaşla birlikte bu sürenin arttığı görüldü. Diğer motor koordinasyon testi olan kırışte yürüme testinde de yine yaş ve cinsiyete göre herhangi bir farklılık çıkmadı. Bu da çalışmamızda müziğin motor koordinasyon becerisine çok fazla etki etmediğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada denge ve motor fonksiyon testlerinde yavru dişi sıçanlarda düşük performans görülmüştür [48]. Bizim çalışmamızın aksine hamilelikte müziğe maruz kalan çocukların oturma yürüme gibi motor fonksiyonlarında hızlı bir gelişim olduğu görülmüştür [68].

Daha önce yapılan çalışmalarda dinlenen müziğin öğrenme ve bellek üzerinde hatırı sayılır düzeyde etkilerinin olduğu gösterilmiştir [69]. Bu çalışmada öğrenme ve bellek kategorisinde Morris su tankı testi, pasif sakınma testi, obje tanıma testi, Y-labirent testi uygulandı. Kısa süreli ve uzun süreli belleği ölçen Morris su tankı test denemeleri altı gün sürdü ve yedinci gün uzun süreli belleği ölçmek için prob denemesi yapıldı. 30 günlük yavrularda 6. günde klasik grubunun metal grubuna göre platforma ulaşma süresinin az olması öğrenmeyi daha erken gerçekleştirmiş olduklarını göstermektedir. 60 günlük yetişkin sıçanlarda birinci gün denemesinde tasavvuf grubu platformu daha kısa sürede bulmuşken, diğer günlerde ise klasik grubu platforma daha kısa sürede ulaştı. Öte yandan metal grubunun

gün geçtikçe platformu bulmada geciktiği görüldü. Gelişmekte olan sıçanlara prenatal dönemde müzik dinletilmesinin hipokampal plastisiteyi ve mekânsal öğrenme yeteneklerini arttırdığına dair yayınlar bulunmaktadır [34, 70]. Ayrıca yapılan bir çalışmada prenatal dönemde klasik müzik (Mozart) dinleyen sıçanların zamana bağımlı mekânsal öğrenme testindeki performanslarının yüksek olduğu bulunmuştur [38]. Diğer taraftan prenatal dönemde maruz kalınan gürültünün beyin gelişimini geciktirdiği ve kognitif fonksiyonlarda gerilemeye sebep olduğu da bilinmektedir [44]. Ayrıca hamilelikte gürültünün doğumdan sonra hipokampal nörogenezin azalmasından dolayı yavruların mekânsal öğrenme becerilerinin düştüğü kaydedilmiştir [70]. Bizim çalışmamızda metal müzik dinleyen gruptaki öğrenmede gecikme bu sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Bellek kapasitesini ölçmek için yapılan prob denemesinde 60 günlük sıçanlarda metal grubunun kontrol grubuna göre platformun olduğu çeyrek bölgede daha az vakit geçirdiği gözlemlendi. Bu da metal grubunun bellek düzeyinin zayıf olduğunu göstermektedir. Bu da yine öğrenmede gecikme ile paralellik göstermekte ve bu kötüleşmenin hipokampal nörogenezin azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sprague-dawley sıçanlarla klasik müzik (65 dB-75 dB) ve korku filmi müziğiyle (47 dB-80 dB) yapılan çalışmada su tankı testinde klasik müzik grubunun platformu bulmadaki gecikmesi kontrol ve korku müzik grubuna göre daha kısa; prob denemesinde de klasik müziğin platformun olduğu çeyrekte daha çok geçtiği bulunmuştur [24]. 30 günlük hayvanlar cinsiyet açısından analiz edildiğinde, metal erkek grubunun klasik erkek ve metal dişi gruplarına göre platformun olduğu çeyrekte kalma süresinin daha fazla olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar erkek deneklerin mekânsal bellekte daha iyi performans gösterirken dişi sıçanların ise duygusal bellekte daha iyi olduğunu göstermiştir [71-74]. Farklı bir labirent testiyle prenatal dönemde müziğe maruz bırakılan sıçanlardan gürültüye maruz bırakılanların uzaysal öğrenme becerilerinin azaldığı gözlenmiştir [68].

Bir diğer bellek testi olan pasif sakınma testinde de ilk günkü denemeden sonra 1 saat, 24 saat ve 72 saat sonrasında ölçümler yapıldı. 72 saat sonra yapılan uygulamada, yavru klasik müzik grubunun diğer gruplara göre karanlık odaya geçiş süresi daha geçti. İlginç olarak, yaş ilerledikçe hayvanların korku belleklerinde bir gerileme olduğu görüldü. Literatürde yapılan bir çalışmada müzikle yapılan uyarılarla farelerin pasif sakınma testinde daha yüksek performansa sahip olması arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [75, 76]. Hem pasif sakınma hem de morris su tankı ile yapılan deneyler hipokampuse bağımlı olan uzun

sürekli bellek oluşumu ile ilişkilidir. Bu nedenle hipokampusta gerçekleşen uzun süreli potansiyasyon (LTP) mekanizmalarının da prenatal dönemde dinlenen müzikle değişime uğradığından bahsedebiliriz. Hatta literatürde bu tür çalışmalar mevcuttur. Örneğin, perinatal olarak müziğe maruz kalındığında işitme korteksinde glutamat sinyal yolağında yer alan NMDA ve AMPA reseptörlerinin miktarlarında artışa sebep olduğu görülmüştür [77, 78]. Yapılan bir başka çalışmada 60 dB olarak dinletilen müzikle birlikte farelerin pasif sakınma testinde başarılarının arttığı ve aynı zamanda buna paralel olarak BDNF miktarında da bir artış gözlemlendiği böylece hipokampusteki aktivitenin arttığı belirtilmiştir [79].

Objekt tanıma testinde hayvanın yeni objeyi keşfetmesi, öğrenme ve tanıma belleğini kullandığını göstermektedir [59]. Bu testte, yavru klasik sıçanlar kontrollere göre eski objeyle daha fazla vakit geçirdiler. Bu durum, klasik grubunun obje hafızasının iyi olmadığını göstermektedir. Aynı zamanda dişi klasik grubu, diğer dişi gruplara ve erkek klasik grubuna göre eski objeyle daha fazla vakit geçirdi. Öte yandan metal dişi grubu kontrol ve tasavvuf gruplarına göre yeni objeyle daha fazla vakit geçirdi. Yetişkin tasavvuf grubunda da yeni objeyle vakit geçirme fazla olduğu için bu grupta da öğrenme ve tanıma belleğinin iyi olduğunu görülmektedir. Bizim çalışmamızın aksine daha önce yapılan çalışmalarda gürültüye maruz kalan farelerin tanıma belleğinde bozulmaların olduğu görülmüştür [80, 81]. Bu çalışmalardan birinde [80] tanıma belleğindeki bozulmanın hipokampusteki dopamin ve serotonin düzeylerindeki değişimlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Y-labirent testinde alternasyon, birbirinden farklı üç kola girdiğinde kodlanmaktadır ve bu test girdiği kola tekrar girmemesi açısından mekânsal kısa süreli belleğin ölçülmesinde [82] Morris su tankı gibi diğer mekânsal bellek ölçen testlere göre alternasyon testi hipokampal disfonksiyona ve AMPA reseptöründe oluşan alternasyonlara daha hassas bir testtir [83]. Alternasyon sayısını fazla olması, hayvanın farklı kolları giriş yapıp yeni yerler keşfetmeye meyilli olduğunu gösterir. Çalışmamızda klasik yavru sıçanlar tasavvuf grubuna göre daha az alternasyon yaptı. Daha önce yapılan bir çalışmada müziğe maruz kalan hayvanların alternasyon sayılarında yani kısa süreli mekânsal hafızalarında bir iyileşme olduğu görülmüştür [75]. Bizim çalışmamızda tasavvuf müziğinin klasik müziğe oranla kısa süreli mekânsal bellek gelişiminde daha etkili olduğu bunda yine hipokampusta meydana gelen moleküler değişimlerden kaynaklanabileceği gösterilmiştir.

Hayvanların deprese durumlarını ölçmek için kuyruktan asma ve zorunlu yüzme testleri yapıldı. Sıçanlardaki immobilité hali teslimiyetin belirtisi olarak kabul edilmektedir

[1]. Kuyruktan asma testinde klasik müzik grubunun hareketsiz kaldığı (immobilite) anların diğer gruplara göre daha fazla olması deprese durumunun yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde klasik dişi grubu diğer dişi gruplarına göre daha fazla immobilitate durumuna sahipti. Yine klasik erkek grubunun kontrol ve tasavvuf erkek grubuna göre hareketsiz kaldığı süre fazlaydı. Öte yandan yetişkin tasavvuf grubu da diğer gruplara göre daha fazla hareketsiz kaldı. Zorunlu yüzme testinde de kuyruktan asma testine paralel olarak yavru sıçanlardan klasik ve tasavvuf gruplarının kontrole göre hareketsiz kalma süreleri daha fazlaydı. Öte yandan metal dinleyen sıçanların klasik ve tasavvuf gruplarına göre daha az hareketsiz kalmaları umutsuzluk durumlarının az olduğunu gösteriyor. Nishio ve ark. [27], prenatal gürültü uyarısıyla birlikte zorunlu yüzme stresinin postnatal dönemde büyümeyi etkilemediğini ancak duygu durumu ve öğrenme kapasitesini etkilediğini göstermiştir. Prenatal strese maruz bırakılan sıçanlarda zorunlu yüzme testindeki immobilitate süresi kontrol grubuna göre daha fazladır [64], [69]. Anksiyete seviyesinde olduğu gibi depresif duygu durumunda da daha az hareketli olan müzik grupları (klasik ve tasavvuf) daha hareketli olan metal müzik grubuna oranla daha kolay umutsuzluk duygu durumuna geçebilmektedirler. Yapılan çalışmalar gürültüye maruz kalınmasının depresif davranışları yani hareketsizlik durumlarını arttırdığını göstermektedir [61]. Bu çalışmada gürültüye bağlı hareketsizlik durumunun dopamin seviyesindeki değişimle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Laboratuvar koşullarında kemirgenlere uygulanan davranış testlerinde deneyleri uygulama biçimi [70], laboratuvar koşullarının uygunluğu [71] ve hayvanın barınağı gibi çevresel koşullara [72] göre sonuçlar çeşitlilik gösterebilmektedir. Davranış test uygulamalarında deneyi uygulayan ile hayvanların etkileşimi de tutarlı sonuçlara ulaşmanın önündeki engellerden birisidir [73]. Deney düzeneğinin temizliği de çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerden biridir. Önceki hayvana ait dışkı ve idrar kalıntıları bir sonraki hayvanın test sırasındaki performansını etkileyebilmektedir [73]. Literatür ile uyumsuzlukların nedeni bu tür faktörlerin deneylerde farklılık göstermesinden kaynaklanabilmektedir.

Davranışsal olarak elde edilen verilerin moleküler düzeyde yaptığı etkileri kontrol etmek amacıyla çalışmamızda bir takım moleküler ve hücresel analizler yapılmıştır. Literatüre bakıldığında temel olarak hipokampal nöroplastisite ile prenatal müziğin ilişkisine dair çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, prenatal dönemde anne için stresli olmayan, uzun süreli 60 dB'lik klasik müziğin, maruz bırakılan fetüsün beyinde genel nöroplastisiteye dolaylı yoldan büyük etkisi olmuştur [74]. Biz bu çalışmada davranışta oluşan değişimler ve bunların

moleküler düzeydeki karşılıklarını bulabilmek için sıçanlardan elde edilen serum örneklerinden ve beyin dokusundan kortikosteron seviyesi, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile genlerdeki değişimi gözlemleyebilmek için mikroarray analizi yaptık. İlk olarak oksidatif stres belirteçlerindeki değişimlere bakarak, müzik türlerinin oksidatif stres üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkilerini belirlemeyi amaçladık. Oksidatif stres bilindiği gibi reaktif oksijen türlerinin üretilmesiyle biyolojik bir sistemin reaktif ara ürünleri kolayca detoksifiye etme yeteneği arasındaki bir dengesizliği belirtir. Antioksidan savunma mekanizmasının bir göstergesi olan TAS düzeylerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, bir örnekte bulunan tüm oksidanların total miktarını gösteren TOS parametresinde, 30 günlük metal müzik dinleyen yavrularda anlamlı bir artış ve buna bağlı olarak bu gruba ait OSİ değerinde diğer gruplara oranla anlamlı bir yükselme kaydedildi. Sürekli maruz kalınan yüksek sesle birlikte reaktif oksijen türlerindeki artış bilinmektedir [84, 85]. Hatta yüksek sesle birlikte oluşan bu serbest radikallerin DNA hasarına yol açtığına dair veriler bulunmaktadır [86]. Aynı zamanda gürültü nedeniyle artan oksidatif stres beyinde bir takım anormalliklere neden olmaktadır. Örneğin, akustik travmanın beyinde dendritik morfolojiyi değiştirdiği ve işitsel korteksteki piramidal nöronlardaki dendritik diken sayısında azalmalara sebep olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [87]. Bunlara ek olarak gürültü mekânsal bellek gibi kognitif bozuklukların ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir [88]. Bizim çalışmamızda da gürültülü bir müzik olan metal müziğe maruz kalan yavrularda oksidatif stresin arttığı ve buna bağlı olarak ilerleyen yaşlarda mekânsal öğrenmenin gerilediği görülmektedir. Fakat yetişkin metal müzik dinleyen sıçanlarda oksidatif stres düzeyinde diğer gruplara oranla anlamlı bir değişim görülmemektedir. Bu durum moleküler düzeyde olan bir takım değişimlerin davranışa yansımalarının gecikebileceğini göstermektedir. Buna paralel olarak kortikosteron seviyesi metal müzik dinleyen dişi yavru sıçanlarda klasik müzik dinleyenlere oranla daha yüksekti. Yani kortikosteron ve oksidatif stres arasında pozitif bir ilişkinin varlığından söz edilebilmektedir. Klasik müzik dinlemenin kortikosteron seviyesini düşürdüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [76]. Ayrıca yüksek desibele sahip seslerin plazma kortikosteron miktarını arttırdığı çalışmalarda mevcuttur [89]. Kortikosteron seviyesi ve stres arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir [90]. Bu nedenle kortikosteron seviyesi stres belirteci olarak kullanılabilir. Bizim çalışmamızda 30 günlük metal müzik dinleyen sıçanların klasik gruba göre daha yüksek kortikosteron seviyesine sahip olmaları metal dinleyen grubun klasik müzik dinleyen gruba oranla daha

stresli olduğuna işaret etmektedir. Yetişkin sıçanlara baktığımızda ise farklı müzik türlerini dinleyen sıçanların kortikosteron seviyelerinde kontrole göre anlamlı bir değişimin olmadığı görülmektedir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da kortikosteron miktarında gürültü veya müzikle bir değişimin olmadığı görülmüş bunun nedeninin de gürültülü ortam alışmaktan kaynaklandığı ileri sürülmüştür [91-93].

Perinatal dönemde maruz kalınan farklı türdeki müziğin gen düzeyinde yaptığı değişimler mikroarray ile incelendi. Genel olarak bakıldığında, ilginç olarak, beyinde koku reseptörler genlerinde anlamlı bir ekspresyonel artış kaydedildi. Bu artış özellikle tasavvuf müzik dinleyen grupta görüldü. Koku ve işitme arasında ilişkiler olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. İşitsel bilgi beyindeki koklama yumrusuna hipokampusteki çağrışımsal (asosyatif) yollar üzerinden geçerek gelmektedir [94, 95]. Ayrıca hipokampuste görme ve koku reseptörlerinin olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır [96, 97]. Buna ilaveten bazı mikroRNA'lar dinlenen müziğe bağlı olarak ekspresyonlarında artış veya azalış göstermektedir. Örneğin anjiyogenezi regüle eden mir296 [98] tüm müzik türlerinde artış göstermiştir. Tüm müzik türlerinde transkripsiyonu düzenleyen genlerde ise bir azalma söz konusudur. Fakat klasik müzik dinleyen grupta insülin büyüme faktörü veya fibroblast büyüme faktörü gibi nörogenezi tetiklediğine inanılan moleküllerin [99] gen düzeyinde bir artış söz konusudur. Ayrıca klasik müzik dinleyen grupta sinyal transdüksiyon proteinlerini kodlayan genlerde de anlamlı bir artış göze çarpmaktadır. Özellikle Kcnj13 geninde 15 kat artış görülmektedir. Bu gen bir potasyum kanalını kodlamaktadır. Özellikle klasik müzik dinleyen grupta bu kanalı kodlayan gendeki artış potasyum kanallarının bellek üzerindeki etkisi [100] düşünüldüğünde mekânsal öğrenmedeki ve pasif sakinmadaki klasik grupta görülen yüksek performansla paralellik göstermektedir. Ayrıca klasik müzik dinleyen grupta Klotho geninde 20 katın üzerinde bir artış görülmektedir. Klotho yaşlanma ile alakalı bir transmembran proteindir ve kalsiyum homeostazında rol aldığı bilinmektedir [101]. Klasik müzik dinleyen grupta bu genin artmış olması yine klasik müziğin kalsiyuma bağlı gelişen nöroplastisitide etkili olabileceğine işaret etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda perinatal dönemde farklı müzik türlerinin sıçanlarda davranış üzerindeki etkisi değerlendirildi. Buna göre;

1. Üç farklı anksiyete testinin genel sonucu, metal grubunun diğer müzik gruplarına göre daha az anksiyete benzeri durumlara sahip olduğuydu. Gruplar arasında en fazla anksiyete tarzı durum klasik grubunda vardı.
2. Perinatal dönemde maruz kalınan müziğin farklı formlarının sıçanların motor koordinasyon becerisini etkilemediği bulundu.
3. Öğrenme ve bellek becerisi bakımından klasik müzik dinleyen grubun uzun süreli, tasavvuf müzik grubunun ise kısa süreli bellek becerisinin iyi olduğu görüldü. Metal müzik grubunun da öğrenmede başarısız olduğu ortaya çıktı.
4. Depresyon testlerinde metal grubunun her iki testte de deprese durumu (hareketsizlik, immobilité) azdı. Ayrıca klasik ve tasavvuf grubu diğer gruplara göre yüksek seviyede umutsuzluk ve hareketsizlik durumlarına sahipti.

Çalışmamızda bir takım kısıtlamalar olmakla birlikte gelecekte yapılacak çalışmalarda dikkate alınması gereken bazı unsurlar aşağıdaki gibidir;

1. Mikroarray verisinin validasyonu yapılabilir,
2. Çıkarılan beyin doku ve kesitlerinden nörogenezle veya stres yollarıyla ilgili proteinlere detaylı olarak bakılması önerilebilir,
3. Bunun dışında klasik ve metal müzikler çeşitlendirilip aynı form müziklerin etkisi incelenebilir,
4. Hayvanların işitme sınırları farklı seslere verdiği tepkiler, beyinde uyarılan bölgeler fMRI gibi görüntüleme sistemleriyle incelenebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Savlı, E., *Rodentlerde antidepresan aktivitenin davranıssal değerlendirmesinde deneysel depresyon modelleri*. Journal of Harran University Medical Faculty, 2012. **9**(1): p. 28-31.
2. Kim, C.H., et al., *Exposure to music and noise during pregnancy influences neurogenesis and thickness in motor and somatosensory cortex of rat pups*. Int Neurorol J, 2013. **17**(3): p. 107-13.
3. Li, X.-H., et al., *Gene expression profile of the hippocampus of rats subjected to chronic immobilization stress*. PloS one, 2013. **8**(3): p. e57621.
4. Semple, B.D., et al., *Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species*. Prog Neurobiol, 2013. **106-107**: p. 1-16.
5. Wood, S.L., B.K. Beyer, and G.D. Cappon, *Species comparison of postnatal CNS development: functional measures*. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2003. **68**(5): p. 391-407.
6. Blakemore, S.-J., *The social brain in adolescence*. Nature Reviews Neuroscience, 2008. **9**(4): p. 267-277.
7. Altman, J. and K. Sudarshan, *Postnatal development of locomotion in the laboratory rat*. Animal Behaviour, 1975. **23**: p. 896-920.
8. Bolles, R.C. and P.J. Woods, *The ontogeny of behaviour in the albino rat*. Animal Behaviour, 1964. **12**(4): p. 427-441.
9. Uziel, A., R. Romand, and M. Marot, *Development of cochlear potentials in rats*. International Journal of Audiology, 1981. **20**(2): p. 89-100.
10. Smart, J.L. and J. Dobbing, *Vulnerability of developing brain. VI. Relative effects of foetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat*. Brain Res, 1971. **33**(2): p. 303-14.
11. Johanson, I.B. and W. Hall, *Appetitive learning in 1-day-old rat pups*. Science, 1979. **205**(4404): p. 419-421.
12. Biel, W.C., *Early age differences in maze performance in the albino rat*. The Pedagogical Seminary and Journal of Genetic Psychology, 1940. **56**(2): p. 439-453.

13. Schenk, F., *Development of place navigation in rats from weaning to puberty*. Behavioral and neural biology, 1985. **43**(1): p. 69-85.
14. Maguire, E.A., R. Nannery, and H.J. Spiers, *Navigation around London by a taxi driver with bilateral hippocampal lesions*. Brain, 2006. **129**(11): p. 2894-2907.
15. Morris, R., et al., *Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions*. Nature, 1982. **297**(5868): p. 681-683.
16. Fan, J.-M., X.-Q. Chen, and J.-Z. Du, *Prenatal stress, anxiety and depression: a mechanism involving CRH peptide family*. Neuroendocrinology Letters, 2014. **35**(6): p. 429-439.
17. Nagaraja, H.S., Anupama, B.K., and Jeganathan, P.S., *Stress Responses in Albino Rats*. Thai Journal of Physiological Sciences, 2006. **19**: p. 8-15.
18. Lemaire, V., Koehl, M., Moal, M.L., and Abrous, D.N., *Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus*. PNAS, 2000. **97**: p. 11032–11037.
19. Charil, A., et al., *Prenatal stress and brain development*. Brain Res Rev, 2010. **65**(1): p. 56-79.
20. Steimer, T., *The biology of fear-and anxiety-related behaviors*. Dialogues in clinical neuroscience, 2002. **4**(3): p. 231.
21. Steimer, T., *Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues*. Dialogues Clin Neurosci, 2011. **13**(4): p. 495-506.
22. Lister, R.G., *Ethologically-based animal models of anxiety disorders*. Pharmacology & therapeutics, 1990. **46**(3): p. 321-340.
23. Campos, A.C., et al., *Animal models of anxiety disorders and stress*. Rev Bras Psiquiatr, 2013. **35 Suppl 2**: p. S101-11.
24. Garbrecht, M.R., et al., *Glucocorticoid metabolism in the human fetal lung: implications for lung development and the pulmonary surfactant system*. Biol Neonate, 2006. **89**(2): p. 109-19.
25. Seckl, J.R. and M.C. Holmes, *Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal'programming'of adult pathophysiology*. Nature clinical practice Endocrinology & metabolism, 2007. **3**(6): p. 479-488.
26. Karamustafalıoğlu, O. and H. Yumrukçal, *Depresyon ve anksiyete bozuklukları*. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni, 2011. **45**(2): p. 65-74.

27. Stepanichev, M., Dygalo, N.N., Grigoryan, G., Shishkina, G.T., and Gulyaeva, N., *Rodent Models of Depression: Neurotrophic and Neuroinflammatory Biomarkers*. BioMed Research International, 2014. **2014**: p. 1-20.
28. Uzbay, T., *Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*. 2004, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi.
29. Chaudhury, S., et al., *Role of sound stimulation in reprogramming brain connectivity*. Journal of biosciences, 2013. **38**(3): p. 605-614.
30. Knight, W.E. and N.S. Rickard, *Relaxing music prevents stress-induced increases in subjective anxiety, systolic blood pressure, and heart rate in healthy males and females*. Journal of music therapy, 2001. **38**(4): p. 254-272.
31. Otsuka, Y., J. Yanagi, and S. Watanabe, *Discriminative and reinforcing stimulus properties of music for rats*. Behav Processes, 2009. **80**(2): p. 121-7.
32. Fay, R.R., *Hearing in vertebrates: a psychophysics databook*. 1988: Hill-Fay Associates Winnetka, IL.
33. Kour, H., R. Ravishankar, and S. Goudar, *An experimental study to evaluate the effect of instrumental Indian classical and western music therapy on learning and memory in stress induced young rats*. IOSR Journal of Pharmac, 2012. **2**(4): p. 29-32.
34. Fukui, H. and K. Toyoshima, *Music facilitate the neurogenesis, regeneration and repair of neurons*. Medical hypotheses, 2008. **71**(5): p. 765-769.
35. Akiyama, K. and D.e. Sutoo, *Effect of different frequencies of music on blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats*. Neuroscience letters, 2011. **487**(1): p. 58-60.
36. Nishio, H., Kasuga, S., Ushijima, M, and Harada, Y., *Prenatal stress and postnatal development of neonatal rats - sex-dependent effects on emotional behavior and learning ability of neonatal rats*. Int. J. Devl. Neuroscience, 2001. **19**: p. 37-45.
37. Szmeja, Z., et al., *The risk of hearing impairment in children from mothers exposed to noise during pregnancy*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 1979. **1**(3): p. 221-229.
38. Rauscher, F.H., K.D. Robinson, and J.J. Jens, *Improved maze learning through early music exposure in rats*. Neurological research, 1998. **20**(5): p. 427-432.

39. Alladi, P., S. Wadhwa, and N. Singh, *Effect of prenatal auditory enrichment on developmental expression of synaptophysin and syntaxin 1 in chick brainstem auditory nuclei*. Neuroscience, 2002. **114**(3): p. 577-590.
40. Kim, H., et al., *Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats*. Brain and Development, 2006. **28**(2): p. 109-114.
41. Secoli, S. and N. Teixeira, *Chronic prenatal stress affects development and behavioral depression in rats*. Stress: The International Journal on the Biology of Stress, 1998. **2**(4): p. 273-280.
42. Drago, F., F. Di Leo, and L. Giardina, *Prenatal stress induces body weight deficit and behavioural alterations in rats: the effect of diazepam*. European neuropsychopharmacology, 1999. **9**(3): p. 239-245.
43. Rehm, S. and G. Jansen, *Aircraft noise and premature birth*. Journal of Sound and Vibration, 1978. **59**(1): p. 133-135.
44. Williams, M.T., M.B. Hennessy, and H.N. Davis, *Stress during pregnancy alters rat offspring morphology and ultrasonic vocalizations*. Physiology & behavior, 1998. **63**(3): p. 337-343.
45. Cheng, L., et al., *Moderate noise induced cognition impairment of mice and its underlying mechanisms*. Physiology & behavior, 2011. **104**(5): p. 981-988.
46. Nazeri, M., et al., *Psychological or physical prenatal stress differentially affects cognition behaviors*. Physiol Behav, 2015. **142**: p. 155-60.
47. File, S.E., *Animal models for predicting clinical efficacy of anxiolytic drugs: social behaviour*. Neuropsychobiology, 1985. **13**(1-2): p. 55-62.
48. Hall, C.S., *Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality*. Journal of Comparative Psychology, 1934. **18**(3): p. 385.
49. Prut, L. and C. Belzung, *The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review*. European Journal of Pharmacology, 2003. **463**(1-3): p. 3-33.
50. Küçük, A. and A. Gölgeli, *Deney Hayvanlarında Anksiyete Modelleri ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi*. 2005.

51. Crawley, J. and F.K. Goodwin, *Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1980. **13**(2): p. 167-170.
52. Isik, A.T., et al., *Curcumin ameliorates impaired insulin/IGF signalling and memory deficit in a streptozotocin-treated rat model*. Age (Dordr), 2009. **31**(1): p. 39-49.
53. Gil-Pagés, M., et al., *Slow angled-descent forepaw grasping (SLAG): an innate behavioral task for identification of individual experimental mice possessing functional vision*. Behavioral and Brain Functions, 2013. **9**(1): p. 35.
54. Shukitt-Hale, B., G. Mouzakis, and J.A. Joseph, *Psychomotor and spatial memory performance in aging male Fischer 344 rats*. Experimental Gerontology, 1998. **33**(6): p. 615-624.
55. Morris, R.G., *Spatial localization does not require the presence of local cues*. Learning and motivation, 1981. **12**(2): p. 239-260.
56. Sonkusare, S., et al., *Effect of donepezil and lercanidipine on memory impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats*. Life Sci, 2005. **77**(1): p. 1-14.
57. Quillfeldt, J.A., *Behavioral methods to study learning and memory in rats*. Animal models as tools in ethical biomedical research. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, 2010: p. 227-269.
58. Dellu, F., et al., *A two-trial memory task with automated recording: study in young and aged rats*. Brain research, 1992. **588**(1): p. 132-139.
59. Porsolt, R.D., et al., *Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments*. European journal of pharmacology, 1978. **47**(4): p. 379-391.
60. Chelli, D. and B. Chanoufi, *[Fetal audition. Myth or reality]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2008. **37**(6): p. 554-8.
61. Naqvi, F., et al., *Sub-chronic exposure to noise affects locomotor activity and produces anxiogenic and depressive like behavior in rats*. Pharmacological Reports, 2012. **64**(1): p. 64-69.
62. Tornek, A., et al., *Music effects on EEG in intrusive and withdrawn mothers with depressive symptoms*. Psychiatry, 2003. **66**(3): p. 234-243.

63. Kenntner-Mabiala, R., et al., *Musically induced arousal affects pain perception in females but not in males: a psychophysiological examination*. *Biological psychology*, 2007. **75**(1): p. 19-23.
64. Nater, U.M., et al., *Sex differences in emotional and psychophysiological responses to musical stimuli*. *International journal of psychophysiology*, 2006. **62**(2): p. 300-308.
65. Chikahisa, S., et al., *Anxiolytic effect of music depends on ovarian steroid in female mice*. *Behavioural brain research*, 2007. **179**(1): p. 50-59.
66. Johnston, A.L. and S.E. File, *Sex differences in animal tests of anxiety*. *Physiology & behavior*, 1991. **49**(2): p. 245-250.
67. Poltyrev, T., et al., *Role of experimental conditions in determining differences in exploratory behavior of prenatally stressed rats*. *Developmental psychobiology*, 1996. **29**(5): p. 453-462.
68. Chen, D., et al., *Influence of prenatal music and touch-enrichment on the IQ, motor development, and behavior of infants*. *Chin J Psychol*, 1994. **8**(8): p. 148-151.
69. Vieillard, S. and A.-L. Gilet, *Age-related differences in affective responses to and memory for emotions conveyed by music: a cross-sectional study*. *Frontiers in psychology*, 2013. **4**(711): p. 1-10.
70. Kim, H., et al., *Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats*. *Brain Dev*, 2006. **28**(2): p. 109-14.
71. Astur, R.S., et al., *Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation*. *Behavioural brain research*, 2004. **151**(1): p. 103-115.
72. Blokland, A., K. Rutten, and J. Prickaerts, *Analysis of spatial orientation strategies of male and female Wistar rats in a Morris water escape task*. *Behavioural brain research*, 2006. **171**(2): p. 216-224.
73. Ribeiro, A.M., et al., *Sex differences in aversive memory in rats: possible role of extinction and reactive emotional factors*. *Brain and cognition*, 2010. **74**(2): p. 145-151.
74. Canli, T., et al., *Sex differences in the neural basis of emotional memories*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002. **99**(16): p. 10789-10794.

75. Amagdei, A., et al., *Perinatal exposure to music protects spatial memory against callosal lesions*. International Journal of Developmental Neuroscience, 2010. **28**(1): p. 105-109.
76. Sheikhi, S. and E. Saboory, *Neuroplasticity Changes of Rat Brain by Musical Stimuli during Fetal Period*. Cell Journal (Yakhteh), 2015. **16**(4): p. 448.
77. Xu, F., et al., *Early music exposure modifies GluR2 protein expression in rat auditory cortex and anterior cingulate cortex*. Neuroscience letters, 2007. **420**(2): p. 179-183.
78. Xu, J., et al., *Early auditory enrichment with music enhances auditory discrimination learning and alters NR2B protein expression in rat auditory cortex*. Behavioural brain research, 2009. **196**(1): p. 49-54.
79. Angelucci, F., et al., *Investigating the neurobiology of music: brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice*. Behavioural pharmacology, 2007. **18**(5-6): p. 491-496.
80. Haider, S., et al., *Decreased hippocampal 5-HT and DA levels following sub-chronic exposure to noise stress: impairment in both spatial and recognition memory in male rats*. Scientia pharmaceutica, 2012. **80**(4): p. 1001.
81. Uran, S., et al., *Rat hippocampal alterations could underlie behavioral abnormalities induced by exposure to moderate noise levels*. Brain research, 2012. **1471**: p. 1-12.
82. Clark, R.E., S.M. Zola, and L.R. Squire, *Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus*. The Journal of Neuroscience, 2000. **20**(23): p. 8853-8860.
83. Deacon, R.M. and J.N.P. Rawlins, *Hippocampal lesions, species-typical behaviours and anxiety in mice*. Behavioural brain research, 2005. **156**(2): p. 241-249.
84. Yildirim, I., et al., *The effects of noise on hearing and oxidative stress in textile workers*. Industrial health, 2007. **45**(6): p. 743-749.
85. Ersoy, A., et al., *Possible effects of rosuvastatin on noise-induced oxidative stress in rat brain*. Noise and Health, 2014. **16**(68): p. 18.
86. Van Campen, L.E., et al., *Oxidative DNA damage is associated with intense noise exposure in the rat*. Hearing research, 2002. **164**(1): p. 29-38.
87. Fetoni, A.R., et al., *Noise-induced hearing loss (NIHL) as a target of oxidative stress-mediated damage: cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense*. The Journal of Neuroscience, 2013. **33**(9): p. 4011-4023.

88. Manikandan, S., et al., *Effects of chronic noise stress on spatial memory of rats in relation to neuronal dendritic alteration and free radical-imbalance in hippocampus and medial prefrontal cortex*. Neuroscience letters, 2006. **399**(1): p. 17-22.
89. Kauser, H., et al., *Prenatal complex rhythmic music sound stimulation facilitates postnatal spatial learning but transiently impairs memory in the domestic chick*. Developmental neuroscience, 2011. **33**(1): p. 48-56.
90. Feltenstein, M.W., et al., *Corticosterone response in the chick separation–stress paradigm*. Physiology & behavior, 2003. **78**(3): p. 489-493.
91. Sanyal, T., et al., *Prenatal loud music and noise: differential impact on physiological arousal, hippocampal synaptogenesis and spatial behavior in one day-old chicks*. PloS one, 2013. **8**(7).
92. Kugler, J., K. Kalveram, and K.W. Lange, *Acute, not chronic, exposure to unpredictable noise periods affects splenic lymphocytes and plasma corticosterone in the mouse*. International Journal of Neuroscience, 1990. **51**(3-4): p. 233-234.
93. Bowman, R.E., M.C. Zrull, and V.N. Luine, *Chronic restraint stress enhances radial arm maze performance in female rats*. Brain Research, 2001. **904**(2): p. 279-289.
94. Deadwyler, S., T.C. Foster, and R. Hampson, *Processing of sensory information in the hippocampus*. CRC critical reviews in clinical neurobiology, 1986. **2**(4): p. 335-355.
95. Wesson, D.W. and D.A. Wilson, *Smelling sounds: olfactory–auditory sensory convergence in the olfactory tubercle*. The Journal of Neuroscience, 2010. **30**(8): p. 3013-3021.
96. Kingston, P.A., F. Zufall, and C.J. Barnstable, *Rat hippocampal neurons express genes for both rod retinal and olfactory cyclic nucleotide-gated channels: novel targets for cAMP/cGMP function*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(19): p. 10440-10445.
97. Bradley, J., et al., *Functional expression of the heteromeric “olfactory” cyclic nucleotide-gated channel in the hippocampus: a potential effector of synaptic plasticity in brain neurons*. The Journal of neuroscience, 1997. **17**(6): p. 1993-2005.
98. Anand, S. and D.A. Cheresch, *MicroRNA-mediated regulation of the angiogenic switch*. Current opinion in hematology, 2011. **18**(3): p. 171.

99. Shetty, A.K., B. Hattiangady, and G.A. Shetty, *Stem/progenitor cell proliferation factors FGF-2, IGF-1, and VEGF exhibit early decline during the course of aging in the hippocampus: Role of astrocytes*. *Glia*, 2005. **51**(3): p. 173-186.
100. Solntseva, E., I. Bukanova, and V. Skrebitskiĭ, *[Memory and potassium channels]*. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2002. **34**(4): p. 16-25.
101. Arking, D.E., et al., *Association of human aging with a functional variant of klotho*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002. **99**(2): p. 856-861.



8. EKLER

8.1. Ek-1 Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2015/ 30
KONU: Sn. Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

29.01.2015

Sayın, Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

“Sıçanlarda Prenatal ve Erken Postnatal Dönemlerde Maruz Kalınan Müzik Türlerinin Davranış Üzerine Etkisi” başlıklı projeniz 29.01.2015 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Yrd. Doç. Dr. Fahri AKBAŞ
Etik Kurul Başkan-Vek.

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye

Prof. Dr. Sedat ÜŞÜMEZ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Nasuh GÜNAY
Üye

Hakan AKTÜRK
Üye

KATILMADI

- Etik kurumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Hilal YANIK

İletişim Bilgileri

Adres : İstanbul

Telefon :

Mail : hilalyanik@gmail.com

2. Doğum Tarihi : 13.04.1990

3. Unvanı : Arş. Gör.

4. Öğrenim Durumu :

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Psikoloji	Fatih Üniversitesi	2013
Yüksek Lisans	Sinir Bilimleri	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	2016
Doktora	Sinirbilim	Yeditepe Üniversitesi	-

5. Akademik Unvanlar:

Araştırma Görevlisi Psikoloji Murat Hüdavendigâr Üniversitesi 2015 -