

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİŞİ VE ERKEK SIÇANLARDA FARKLI DOZLARDA
KORTİKOSTEROİD UYGULAMASININ NÖRODAVRANIŞSAL
PARAMETRELERE ETKİSİ**

AYNUR KOÇ

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

KONYA 2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİŞİ VE ERKEK SIÇANLARDA FARKLI DOZLARDA
KORTİKOSTEROİD UYGULAMASININ NÖRODAVRANIŞSAL
PARAMETRELERE ETKİSİ**

AYNUR KOÇ

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

Prof. Dr. Selim KUTLU

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
161418006 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2018

TEZ ONAY SAYFASI

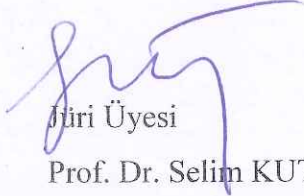
Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi **AYNUR KOÇ**' un "**Dişi ve Erkek Sıçanlarda Farklı Dozlarda Kortikosteroid Uygulamasının Nörodavranışsal Parametrelere Etkisi**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 14.05.2018

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

Necmettin Erbakan Üniversitesi



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Selim KUTLU


Necmettin Erbakan Üniversitesi



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Erdal AĞAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Neyhan ERGENE

KTO Karatay Üniversitesi



Jüri Üyesi

Doç. Dr. Ercan KURAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun **18/05/2018** tarih ve **10./02.** sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası



APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**The Effects of Different Doses of Corticosteroids Administration on Neurobehavioral Parameters in Male and Female Rats**” by “**AYNUR KOÇ**” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of **Doctor of Philosophy** in the Department of “**Physiology**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan.

Konya-Turkey/ 14.05.2018

Principal Advisor

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ
Necmettin Erbakan University

Examination Committee Member
Prof. Dr. Selim KUTLU
Necmettin Erbakan University

Examination Committee Member
Prof. Dr. Erdal AĞAR
Ondokuz Mayıs University

Examination Committee Member
Prof. Dr. Neyhan ERGENE
KTO Karatay University

Examination Committee Member
Doç. Dr. Ercan KURAR
Necmettin Erbakan University

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK
Director of Institute of Health Sciences

Date and Signature

BEYANAT

Bu tezin tamamının 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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

02.05.2018

AYNUR KOÇ



- [Ödevler](#)
[Öğrenciler](#)
[Not Defteri](#)
[Kütüphaneler](#)
[Takvim](#)
[Tartışma](#)
[Tercihler](#)

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

DİŞİ VE ERKEK SIÇANLARDA FARKLI DOZLARDA KORTİKOST...

Gelen Kutusu | Görüntüleniyor: yeni ödevler ▼

Dosyayı Gönder Çevrimiçi Derecelendirme Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyenler

[Sil](#) [İndir](#) [Şuraya taşı...](#)

<input type="checkbox"/>	Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanla	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
<input type="checkbox"/>	Aynur Koç	DİŞİ VE ERKEK SIÇANLARDA FARKLI DOZLARDA...	%4 <div style="width: 4%;"><div style="width: 4%;"></div></div>	3%	1%	2%	--	--	ödev indir	958155524	03-May-2018

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübelerini daima bana aktaran, bilimsel olarak örnek aldığım, ışığı ile yolumu aydınlatan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli danışmanım Doç. Dr. Z. Işık Solak Görmüş' e;

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, her zaman destekleyici olan, kıymetli hocam, değerli bilim insanı, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Selim Kutlu' ya;

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince üzerimde emekleri olan, öğrenciliğim boyunca tecrübelerini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Neyhan Ergene' ye ve Prof. Dr. Hüseyin Uysal' a;

Tez çalışmamın tamamlanmasında benim kadar çaba gösteren, yoğun bir deneysel aşamanın olduğu bu çalışmada yorgunluğu bile hissettirmeden huzurlu ve keyifli bir çalışma ortamı sağlayan yetenekli, bilgili ve çok kıymetli arkadaşlarım Öğr. Gör. Hatice Solak' a ve Arş. Gör. Dr. Raviye Özen Koca' ya;

Fizyoloji Anabilim Dalı' nın değerli öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Faik Özdengül'e, Dr. Öğr. Üyesi Leyla Aydın' a, Dr. Öğr. Üyesi Fatmanur Takı' ya, Öğr. Gör. Dr. Ayşe Özdemir ve Uzm. Dr. Metanet Akgünlü' ye;

Tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen ve deneylerin gerçekleştirilmesi esnasında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Zafer Şahin' e ve istatistiksel analizler sırasında hiçbir sorumu cevapsız bırakmayan Süleyman Demirel Üniversitesi öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Adnan Karaibrahimoğlu' na;

Her dönemde olduğu gibi tez çalışmam sırasında da beni destekleyen, doktora eğitim sürecimin gizli kahramanları, benim canım ailem, ablam Aytül Koç' a, ağabeyim Özgür Orhan Koç' a ve tatlı yeğenim Ceyda' ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi NEÜ-BAP-161418006 numaralı proje ile destekleyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı' na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i>	<i>iv</i>
<i>Önsöz ve/veya Teşekkür</i>	<i>v</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i>	<i>viii</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Tablolar ve Grafikler Listesi</i>	<i>x</i>
<i>Özet</i>	<i>xiv</i>
<i>Abstract</i>	<i>xv</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. <i>Kortikosteroidler</i>	10
2.1.1. <i>Glikokortikoidler</i>	10
2.1.1.1. <i>Kortikosteron</i>	11
2.1.1.2. <i>Glikokortikoidler ve Beyin</i>	13
2.1.1.3. <i>Glikokortikoidler ve Öğrenme</i>	16
2.1.1.4. <i>Glikokortikoidler ve Patofizyolojik Durumlar</i>	16
2.2. <i>Stres</i>	18
2.2.1. <i>Stres ve HPA Aks</i>	21
2.3. <i>Depresyon, Anksiyete ve Monoaminler</i>	23
2.3.1. <i>Depresyon ve Monoaminler</i>	23
2.3.2. <i>Anksiyete ve Monoaminler</i>	26
2.4. <i>Anksiyete ve Depresyon Hayvan Modelleri</i>	28
2.4.1. <i>Depresyon Modelleri</i>	28
2.4.2. <i>Anksiyete Modelleri</i>	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. <i>Deney Hayvanları</i>	33
3.2. <i>Siklus Takibi</i>	34
3.3. <i>Kortikosteron Hazırlanması ve Enjeksiyon</i>	34
3.4. <i>Ağırlık Takibi</i>	34
3.5. <i>Davranışsal Testler</i>	35

3.5.1. Açık Alan Testi (Open Field Test= OF Test)	35
3.5.2. Sükroz Tercih Testi (Sucrose Preference Test= SPT)	35
3.5.3. Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)	36
3.5.4. Yükseltilmiş Artı Testi (Elevated Plus Maze= EPM)	36
3.5.5. Yeni Obje Tanıma Testi (New Object Recognition Test = NORT)	37
3.6. Deneyin Sonlandırılması ve Dokuların Alınması	39
3.7. Kortikosteron Ölçümü	39
3.8. Monoaminlerin Ölçümü	40
3.9. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1. Ağırlık Takibi	56
4.2. Davranışsal Testler	57
4.2.1. Açık Alan Testi (Open Field Test= OF Test)	44
4.2.2. Sükroz Tercih Testi (Sucrose Preference Test= SPT)	51
4.2.3. Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)	52
4.2.4. Yükseltilmiş Artı Testi (Elevated Plus Maze- EPM)	55
4.2.5. Yeni Obje Tanıma Testi (New Object Recognition Test- NORT)	56
4.3. Serum Kortikosteron Konsantrasyonu	56
4.4. Monoamin Ölçümleri	57
4.4.1. Hipokampus Monoamin Ölçümleri	57
4.4.2. Striatum Monoamin Ölçümleri	63
4.4.3. Amigdala Monoamin Ölçümleri	68
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
6. KAYNAKLAR	90
7. ÖZGEÇMİŞ	95

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

5-HT	Serotonin
ACTH	Adrenokortikotropin salgılatıcı hormon
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DA	Dopamin
DHPG	Dihidroksifenil glikol
DOPAC	3,4-dihidroksifenilasetik asit
EPM	Yükseltilmiş artı testi
GR	Glikokortikoid reseptörler
HPA	Hipotalamo-hipofizer-adrenal
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (High performance liquid chromatography)
KS	Kortikosteron
MR	Mineralokortikoid reseptörler
NE	Norepinefrin
NORT	New object recognition test (Yeni obje tanıma testi)
OF	Open field (Açık alan)
SPT	Sucrose preference test (Sükroz tercih testi)
ZYT	Zorunlu yüzme testi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 3.1. Çalışma dizaynı şematik gösterimi.....	33
Şekil 3.2. NORT deney düzeneği.....	38
Şekil 3.3. Ethovision yazılım programı ile NORT deneysel dizaynı.....	39
Şekil 3.4. Standart katekolamin 50 ppb komposit traseleri.....	42



TABLolar VE GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Deneysel anksiyete ve depresyon modellerinde temel davranış profilleri.....	30
Tablo 2.2. Anksiyete Hayvan Modelleri.....	31
Tablo 3.3. Katekolaminlerin farklı standart konsantrasyonlarının HPLC' de oluşturdukları pik alanları.....	42
Tablo 4.1. Erkek sıçanlarda ağırlık değişimleri	44
Tablo 4.1. Dişi sıçanlarda ağırlık değişimleri	45
Grafik 4.1. Açık alan testi (22. gün) katettiği mesafe parametresinin gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması	46
Grafik 4.2. Açık alan testi (22. gün) hız parametresinin gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	46
Grafik 4.3. Açık alan testinde erkeklerde katettiği mesafe (cm) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması.....	47
Grafik 4.4. Açık alan testinde erkeklerde hız parametresi (cm/s) bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması.....	47
Grafik 4.5. Açık alan testinde erkeklerde şahlanma sayısı parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması.....	48
Grafik 4.6. Açık alan testinde erkeklerde süslenme süresi (s) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması.....	48
Grafik 4.7. Açık alan testinde dişilerde katettiği mesafe (cm) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması.....	49
Grafik 4.8. Açık alan testinde dişilerde hız (cm/s) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması.....	50
Grafik 4.9. Açık alan testinde dişilerde hız (cm/s) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması.....	50
Grafik 4.10. Açık alan testinde dişilerde süslenme süresi (s) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması.....	50

Grafik 4.11. Sükroz Tercih Testinde erkeklerde sükroz tercih yüzdesi bazal, 11. gün ve 22. gün ölçümlerinin karşılaştırması.....	51
Grafik 4.12. Sükroz Tercih Testinde dişilerde sükroz tercih yüzdesi bazal, 11. gün ve 22. gün ölçümlerinin karşılaştırması.....	52
Grafik 4.13. Zorunlu Yüzme Testinde erkeklerde immobilitate, yüzme ve tırmanma süresinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	53
Grafik 4.14. Zorunlu Yüzme Testinde dişilerde immobilitate süresinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	53
Grafik 4.15. Zorunlu Yüzme Testinde dişilerde yüzme süresinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	54
Grafik 4.16. Zorunlu Yüzme Testinde immobilitate süresinin grup içinde cinsiyete göre karşılaştırılması.....	54
Grafik 4.17. Zorunlu Yüzme Testinde yüzme süresinin grup içinde cinsiyete göre karşılaştırılması.....	55
Grafik 4.18. Zorunlu Yüzme Testinde tırmanma süresinin grup içinde cinsiyete göre karşılaştırılması.....	55
Grafik 4.19. Erkeklerde serum kortikosteron konsantrasyonunun gruplar arasında karşılaştırılması.....	56
Grafik 4.20. Dişilerde serum kortikosteron konsantrasyonunun gruplar arasında karşılaştırılması.....	56
Grafik 4.21. Serum kortikosteron konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	57
Grafik 4.22. Erkek sıçanlarda hipokampusta NE konsantrasyonu.....	58
Grafik 4.23. Erkek sıçanlarda hipokampus DA konsantrasyonu.....	58
Grafik 4.24. Erkek sıçanlarda hipokampus NE aktivite oranı.....	59
Grafik 4.25. Erkek sıçanlarda hipokampus DA aktivite oranı.....	59
Grafik4.26. Dişi sıçanlarda hipokampusta NE konsantrasyonu.....	60
Grafik 4.27. Dişi sıçanlarda hipokampus DA konsantrasyonu.....	60
Grafik 4.28. Dişi sıçanlarda hipokampus NE aktivite oranı.....	61
Grafik 4.29. Dişi sıçanlarda hipokampus DA aktivite oranı.....	61
Grafik 4.30. Hipokampusta NE konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	62

Grafik 4.31. Hipokampusta DA konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	62
Grafik 4.32. Hipokampusta NE aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	63
Grafik 4.33. Hipokampusta DA aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	63
Grafik 4.34. Erkek sıçanlarda striatumda NE konsantrasyonu.....	64
Grafik 4.35. Erkek sıçanlarda striatum DA konsantrasyonu.....	64
Grafik 4.36. Erkek Sıçanlarda striatum NE aktivite oranı.....	65
Grafik 4.37. Erkek sıçanlarda striatum DA aktivite oranı.....	65
Grafik 4.38. Dişi sıçanlarda striatum NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı.....	66
Grafik 4.39. Striatumda NE konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	67
Grafik 4.40. Striatumda DA konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	67
Grafik 4.41. Striatumda NE aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	68
Grafik 4.42. Striatumda DA aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	68
Grafik 4.43. Erkek sıçanlarda amigdalada NE konsantrasyonu.....	69
Grafik 4.44. Erkek sıçanlarda amigdalada DA konsantrasyonu.....	69
Grafik 4.45. Erkek sıçanlarda amigdala NE aktivite oranı.....	70
Grafik 4.46. Erkek sıçanlarda amigdala DA aktivite oranı.....	70
Grafik 4.47. Dişi sıçanlarda amigdala NE konsantrasyonu.....	71
Grafik 4.48. Dişi sıçanlarda amigdala DA konsantrasyonu.....	71
Grafik 4.49. Dişi sıçanlarda amigdala NE aktivite oranı.....	72
Grafik 4.50. Dişi sıçanlarda amigdala DA aktivite oranı.....	72
Grafik 4.51. Amigdalada NE konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	73
Grafik 4.52. Amigdalada DA konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....	73

Grafik 4.53. Amigdalada NE aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH).....74

Grafik 4.54. Amigdalada DA aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması.....74



ÖZET

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Dişi ve Erkek Sıçanlarda Farklı Dozlarda Kortikosteroid Uygulamasının Nörodavranışsal
Parametrelere Etkisi

Aynur Koç

Fizyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi/ KONYA-2018

Psikopatolojik bozuklukların majör sebebi olan stres ve aktive ettiği glikokortikoidlerin hangi dozlarda emosyonel davranışlarda ve beyinde ne gibi değişikliklere yol açtığıın belirlenmesi hayvan modellerinin geliştirilmesine ve insanlarda duygudurum patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada farklı dozlarda (10, 20 ve 40 mg/kg) kronik kortikosteron uygulamasının erkek ve dişi sıçanlarda;(i) anksiyete/depresyon benzeri davranışlara ve öğrenme-bellek üzerine olan etkilerini; (ii) farklı beyin bölgelerinde monoamin değişikliklerini; (iii) serum kortikosteron düzeylerine etkisini; ve (iv) tüm bu nörodavranışsal parametrelerin cinsiyete göre farkının olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

Dişi ve erkek sıçanlara 21 gün boyunca 10, 20 ve 40 mg/kg kortikosteron enjekte edilmiştir. Enjeksiyon bittikten sonra depresyon ve anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek üzere açık alan testi, sükröz tercih testi, zorunlu yüzme testi ve yükseltilmiş artı testi yapılmıştır. Yeni obje tanıma testi ile öğrenme ve bellek fonksiyonları değerlendirilmiştir. Davranış testleri sonrası hayvanların beyin dokularının hipokampus, striatum ve amigdala kısımları HPLC ile norepinefrin, dopamin ve bunların aktivite oranlarını değerlendirmek üzere alınmıştır.

Her iki cinsiyette de 10 mg/kg ve 20 mg/kg KS dozunun anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara yol açmadığı ve 40 mg/kg KS' nin sadece dişilerde depresyon benzeri davranışlara neden olduğu bulunmuştur. Depresyon gelişiminin hipokampusta ve amigdalada NE konsantrasyonlarının azalması ile birlikte görüldüğü saptanmıştır. Erkek sıçanlarda 40 mg/kg dozunda KS ile dişilerdeki durumun aksine hipokampusta NE ve DA seviyelerinde artış meydana gelmiştir.

Sonuç olarak, KS' ye yanıtlar cinsiyete göre hem davranışsal hem de monoaminler yönünden farklılık göstermektedir. Dişiler yüksek doz KS' ye erkeklere göre daha hassas görünmektedir. Kronik olarak 40 mg/kg KS uygulaması dişilerde güvenilir bir depresyon modeli olabilirken aynı doz erkeklerde belirgin bir etki göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete; depresyon; kortikosteron; monoaminler; sıçan.

ABSTRACT

NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

The Effects of Different Doses Of Corticosteroids Administration on Neurobehavioral Parameters in Male and Female Rats

Aynur Koç

Department of Physiology

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy/ KONYA-2018

The major causes of psychopathological disorders and the factors associated with stress factors such as doses and what happens in the brain are not recommended and contribute to the understanding of mood pathophysiology in animals. In this study, it is aimed to investigate of chronic corticosterone administration at different doses (10, 20 and 40 mg/kg) in female and male rats (i) its effects on anxiety/ depression-like behaviors and learning-memory; (ii) changes of monoamine level in different brain regions; (iii) effects on serum corticosterone levels; and (iv) whether there is any difference in all these neurobehavioral parameters according to gender.

Female and male rats were injected with corticosterone 10, 20 and 40 mg/kg for 21 days. After injection, open field test, sucrose preference test, forced swimming test and elevated plus test were performed to evaluate depression and anxiety-like behaviors. Learning and memory functions were evaluated with the new object recognition test. After the behavioral tests, the hippocampus, striatum and amygdala portions of the brain tissues of the animals were taken by HPLC to assess the concentrations of norepinephrine, dopamine and their turnover rates.

In both sexes, the dose of 10 mg/kg and 20 mg/kg KS did not lead to anxiety and depression-like behaviors, and 40 mg/kg KS was found to cause depression-like behaviors only in the females. It has been found that the development of depression is accompanied by a decrease in NE concentrations in hippocampus and amygdala. Contrary to the females, male rats at 40 mg/kg KS increased the levels of NE and DA in hippocampus.

In conclusion, responses to KS differ according to gender, both behavioral and monoamines. Females seem to be more sensitive to high dose KS than female. Chronic administration of 40 mg/kg KS may be a reliable model of depression in the females, while the same dose does not show a significant effect in male.

Keywords: Anxiety; corticosterone; depression; monoamines; rat.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Stres, yeni veya tehdit edici bir uyarıya yanıt olarak meydana gelen fizyolojik değişiklikler olarak tanımlanır. Bu değişiklikler hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aks gibi stres sistemlerinin aracılık ettiği nöroendokrin olaylar dizisini kapsamaktadır. HPA aksın aktivasyonu ile hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımı, adrenokortikotropin salgılatıcı hormon (ACTH) salgılanması ve sonunda da adrenal glikokortikoidlerin (insanlarda kortizol, rodentlerde kortikosteron (KS) dolaşım sistemine sekresyonu gerçekleşmektedir. Glikokortikoidler vücuttaki hedef dokulara etki ederek organizmaya stres etmenine karşı fizyolojik değişiklikler yapma olanağı sağlar ve organizma stres öncesi koşullarına geri döner (Gregus ve ark. 2005).

HPA aks ve otonom sinir sistemi, ortamı sabit tutmak amacıyla homeostazı sürdürmek ve stres faktörlerine adaptasyonu kolaylaştırmak için beyinde ve tüm vücutta fizyolojik süreçleri düzenler. Beyinde monoaminerjik sistemin aktivasyonu stres yanıtlarının önemli bir parçasıdır. Noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerin strese bağlı olarak uyarılması, beyin plastisitesi olarak kabul edilmektedir. Bu plastisite, beyine nöronal ağ yapısının yeniden düzenlenmesi yolu ile karşılaşılan zorluklara karşı reaksiyon gösterme imkanı verir. Monoamin nörotransmitterlerine ilave olarak, yaşamın ilk evrelerine göre programlanmaya bağlı olan HPA aks, en büyük nöroendokrin stres yanıt sistemidir. Hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi limbik yapılar HPA aks düzenlenmesinde rol oynar ve lokus seruleus- norepinefrin (NE) sisteminden inputları alır. Lokus seruleus, uzun süre aktivasyon gösterebilen ve ontogeni süresince merkezi stres yanıtlarını düzenleyebilen yüksek oranda strese duyarlı bir çekirdektir (Kanitz ve ark. 2011).

Kronik stres HPA aksında düzensizliklere yol açar. Bu düzensizlikler, glikokortikoid reseptör negatif geribildiriminde ve sirkadiyen KS düzenlenmesinde bozulmaya yol açan dolaşımda KS' nin yükselmesi şeklinde kendini gösterir. Bazı hayvan çalışmalarında kronik stresin HPA eksen bozukluğuna neden olarak, hipotalamus, hipokampus ve amigdalada morfolojik değişimlere ve çeşitli nörotransmitterlerde değişmelere, vücut ağırlığının azalmasına ve davranış değişikliklerine yol açtığı bulunmuştur (Lee ve ark. 2013).

Stres yanıtlarının oluşması organizmanın zorlu koşullara ve çevreye uyum sağlamasını kolaylaştırır. Ancak stresin uzun sürmesi organizmaya zararlı olabilir ve biyolojik fonksiyonlarda bozulmalara yol açabilir. Stres sonrası saniyeler dakikalar içinde katekolaminler ve glikokortikoidler salgılanır. Bu hormonlar daha sonra metabolize olarak idrar ve dışkı ile vücuttan uzaklaştırılır (Palme 2012).

Yüksek seviyede glikokortikoidlere tekrarlı maruziyet hipokampal glikokortikoid reseptörlerini *downregüle* edebilir. Bu da hipokampusun glikokortikoidlerin negatif geribildirimi üzerindeki kontrolünü bozabilir. Sonuçta, bozulan geribildirim ile daha fazla salgılanan glikokortikoidler hipokampus, amigdala gibi beyin bölgelerinde nöronal değişikliklere yol açabilir. Hipokampusta uzun süreli yüksek oranda glikokortikoidlerin bulunması, CA3 nöronlarında dendritik yeniden yapılanmaya, nörogenezde azalmaya ve hatta hücre ölümüne neden olmaktadır (Gregus ve ark. 2005).

İnsanlarda HPA aks bozukluğunu ilgilendiren çoğu fizyolojik mekanizmalar strese bağlı duygudurum bozuklukları ve kognitif bozukluklarla bağlantılıdır. Majör depresyon hastalarında HPA aks aktivitesindeki artışın kognitif performans üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir (Darcet ve ark. 2014).

Akut strese maruziyetin ardından KS seviyesinde kısa süreli yükselme gözlenirken, afektif bozukluklarla (özellikle majör depresyon) ilişkili olarak plazma KS seviyesi kronik olarak yüksektir. HPA sisteminin hiperaktivasyonu (yüksek KS seviyelerine neden olur), depresyonun klinik semptomlarının ortaya çıkmasından önce gerçekleşmektedir. Bu HPA aks hiperaktivitesi durumunun hastalığın tetiklenmesinde majör risk faktörü olduğu öne sürülmektedir. Zamanla klinik semptomlara neden olan HPA sistem hiperaktivitesinin mekanizması büyük oranda bilinmemektedir (Karten ve ark. 1999).

İnsan ve hayvan çalışmalarında stres veya emosyonel deneyimlerde salgılanan glikokortikoid hormonlarının kognitif fonksiyonların farklı evrelerini etkileyebileceğine dair kapsamlı bulgular vardır. KS ve sentetik glikokortikoid reseptör agonist ve antagonistleri ile yapılan çalışmalar, inhibitör sakınma, Morris su labirenti, bağlamsal korku koşullama gibi çeşitli durumlar için bellek konsolidasyonunun glikokortikoid agonistleri ile arttığı, glikokortikoid antagonistleri

ile bozulduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, glikokortikoidlere bağlı bellek konsolidasyonunun bazolateral amigdala uyarılmaya bağlı noradrenerjik aktivasyonu gerektiğini ortaya koymuştur (Kashefi ve Rashidy-Pour 2014).

Glikokortikoidler kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynarlar. Çoğu kez glikokortikoid seviyesindeki dalgalanmalar bellek ve öğrenme bozuklukları ile ilgilidir. Ancak glikokortikoidler aynı zamanda öğrenmeyi de artırabilir. Glikokortikoidler ile öğrenme arasında ters u şeklinde bir ilişki vardır: Çok yüksek ve düşük doz glikokortikoid öğrenmeyi bozarken, orta seviye glikokortikoid öğrenme ve bellek süreçlerini geliştirebilir. Glikokortikoidlerin etkileri aynı zamanda görevin karmaşıklığı, bağlamsal ve temporal faktörler ve glikokortikoid maruziyet süresi gibi çok sayıda diğer değişkenlere de bağlıdır. (Kashefi ve Rashidy-Pour 2014; Wentwort-Eidsaune ve ark. 2015).

Kortikosteroidler emosyonel davranışlar üzerindeki birbirine zıt etkilerini beyindeki farklı reseptörleri ile üretebilirler (Korte 2001). Glikokortikoidlerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi iki farklı reseptör tipi aracılığıyla ortaya çıkar: Mineralokortikoid reseptörler (MR) ve glikokortikoid reseptörler (GR). GR' ler KS için düşük afinite gösterirler ve sadece kanda glikokortikoidler yüksek olduğu stres ve sirkadiyen pik sırasında işlev görürler. Tersine MR' nin KS' ye afinitesi 10 kat daha fazladır ve normal koşullar altında doymuş durumdadır (Kashefi ve Rashidy-Pour 2014).

Tekrarlı stres psikopatolojiler için önemli bir risk faktörüdür. Ancak, stresin hangi mekanizmalar ile psikopatolojilere neden olduğu büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu mekanizmalara dair bir kısım bilgi hayvan modellerinde tekrarlı stres uygulamaları ile edinilmiştir.

Hayvanlarda kronik stres çalışmaları, depresyon benzeri davranışları veya diğer olumsuz fizyolojik ve davranışsal sonuçlarını oluşturmak için sıklıkla kullanılır ancak belirtilen etki ve sonuçlarda oldukça farklılıklar vardır. Bu durum, kullanılan stres etmeni tipinden, bireysel veya cinsiyete bağlı stres duyarlılığı farkından kaynaklanıyor olabilir. Örneğin, sıçanlar tahmin edilebilir stres etmenlerine çok çabuk adapte olabilir ve zamanla yüksek KS seviyesi oluşmayabilir (Kott ve ark.

2016). Tekrarlı stres paradigmasına dayanarak yapılan bir araştırmada tekrarlı kısıtlama stresi davranışsal testlerde anksiyete/depresyon benzeri davranış profili göstermemiştir. Bu sonuç, tekrarlı KS uygulamasının hayvan depresyon modellerinde stresin rolünü araştırma için daha garantili bir metot olduğunu öne sürmektedir (Gregus ve ark. 2005).

Stresli bir uyarın hayvanların fiziksel ya da psikolojik özelliklerini değiştirebilir. Bu durum aynı stres etmenine maruz kalan hayvanlarda farklı düzeylerde KS seviyelerinin oluşmasına neden olabilir. Böyle bir durumda aynı deney koşullarına rağmen deneysel farklılıklar ortaya çıkabilir. Üstelik kronik stres uygulamalarında hayvanların bazıları stres etmenine tekrarlı maruziyet ile adaptasyon geliştirebilmektedir. Bu da davranışsal sonuçlardaki çelişkili durumları açıklayabilir (Sterner ve Kalynchuk 2010).

Tekrarlı KS uygulamasının anksiyete ve depresyonla sonuçlandığı gösterilmiştir. Pek çok çalışmada sıçanlarda kronik yüksek doz KS uygulamasının kronik stres modellerine paralel Şekilde serum KS seviyesinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. Buna göre, hayvan modellerinde KS seviyesinin deneysel koşullarda yüksek tutulması depresyon benzeri davranışları etkileyebilir ve bu insanlarda kronik stresli durumların progresyonu ve Şiddetlenmesi ile yakın ilişkili olabilir (Lee ve ark. 2013).

Depresyonun patofizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalarda, çokça sayıda araştırma, laboratuvar hayvanlarında tekrarlı strese maruziyetin moleküler ve nöronal etkilerini açıklamak üzere yapılmıştır. Birtakım araştırmacılar, kronik strese maruziyetin ya da kronik ekzojen KS uygulamasının depresif hastalıklarla ilgili temel beyin bölgelerinde (hipokampus, amigdala gibi) nöronal olarak yeniden Őekillenmeye yol açtığını göstermişlerdir (Johnson ve ark. 2006).

Kısıtlama stresi gibi stres modellerinde olası bir problem, HPA aks aktivasyonu ve buna bağlı olarak KS seviyelerindeki bireysel farklılıkları kontrol altında tutamamaktır. Stresli uyarın, hayvanın fiziksel özelliklerini veya psikolojik özelliklerini değiştirebilir. Bu durum, aynı stresli uyarana maruz kalmış sıçanlarda değişken KS seviyelerinin oluşmasına neden olabilir. Dolayısıyla deneysel olarak değişkenlikler artar. Strese maruziyet durumunda ortaya çıkabilecek olan yüksek KS

seviyelerinin etkilerini incelemek amacıyla, ekzojen KS uygulaması, bu tür sorunların oluşmaması için iyi bir yöntemdir. Sıçanlarda KS uygulamasının birçok yolu bulunmaktadır. Ancak, tekrarlı KS enjeksiyonu stres modeli, diğer uygulama metotlarına göre bazı avantajlara sahiptir. Tekrarlı KS enjeksiyon modeli, çeşitli stres etmenlerinin uygulanması ya da diğer KS uygulama yöntemlerinde (KS pellet implantasyonu, içme suyuna KS ilavesi gibi) gerçekleştirilemeyen, dolaşımdaki glikokortikoid artışını kontrol altında tutma şansına sahiptir. Depresyon hastalarında ve tekrarlı strese maruziyetten sonra gözlemlendiği gibi, KS enjeksiyonu da hipokampal GR reseptörlerini *downregüle* eder ve HPA aks negatif geribildirim kontrolünü bozar. Buna dayanarak tekrarlı KS enjeksiyon modeli, sıçanlarda depresyon benzeri davranışların ve tekrarlı stres maruziyeti etkilerinin çalışılması için faydalı bir yöntem sağlayabilir (Gregus ve ark. 2005). Ekzojen KS uygulamasının en büyük avantajı, yüksek seviye KS' nin organizmaya etkisini doğrudan test edilebilmesidir (Kula ve ark. 2016).

HPA aksın yinelenen aktivasyonu ile depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair bulgular bulunmaktadır. Birçok depresyon hastasında, antidepresan tedavisi ile normale dönebilen yüksek kortizol seviyelerine rastlanmıştır. Kronik olarak yüksek seviyelerde kortizol ile kendini gösteren Cushing hastalığı olan kişilerde yüksek oranda depresyon görülmektedir. Depresyon nörobiyolojisi hakkında önemli bir hipotez, uzun süreli yüksek seviyede seyreden kortizol seviyesinin, hipokampal atrofi ve sonunda depresyon semptomlarına yol açan hipokampusta patolojik değişikliklere neden olmasıdır (Kalynchuk ve ark. 2004). Kronik hiperkortizolemi, Cushing hastalığı ve depresyon gibi nöroendokrin ve psikiyatrik hastalıkların belirtisidir. Kortizolün bu hastalıklarda görülen değişen duyu durum ve anksiyete semptomlarına doğrudan katkısının olup olmadığı belirsizliğini hala korumaktadır.

Steroidlerin insanlarda oluşturduğu davranışsal etkileri anlamak için hayvan modelleri elzemdir. Farklı dozlarda glikokortikoidlerin etkilerinin belirlenmesi, insanlarda tedavi için kortizonun etkinlikleri/ yan etkileri hakkında yeni bilgiler sağlayabilir.

Hayvan modelleri, tekrarlı stres ile emosyonel patoloji arasındaki nedensel ilişkiyi araştırmak için önemli bir paya sahiptir. Tekrarlı stres sıçan modelleri, stres

yanıtlarını tetiklemek ve glikokortikoid seviyesini yükseltmek için geniş yelpazede bir uyarıcı seçeneği içermektedir. Ancak, tekrarlı stres modellerinin en büyük problemi, HPA aks aktivasyonu ve akabindeki KS seviyeleri bireysel farklılıklarının kontrol altında tutulamamasıdır. Bu yüzden, bu tür modellerde, davranışsal değişiklikler bakımından deneysel değişkenlik artmakta ve tekrar edilebilirlik oranı düşmektedir. Örneğin, tekrarlı kısıtlama stresine veya beklenmedik hafif stres etmenlerine maruziyet, emosyonel davranışlarda tekrar edilebilirliği düşük değişiklikler oluşturmaktadır (Kalynchuk ve ark. 2004). Bu çalışmada, KS seviyelerinde artış ile birlikte görülebilen depresyon, anksiyete gibi psikopatolojileri araştırmak amacıyla, tekrarlı stres modellerinde karşılaşılabilecek değişkenlikleri göz önüne alarak, kronik stres maruziyeti ile oluşan KS seviye artışını taklit etmek için kronik KS enjeksiyon yöntemi kullanılmıştır.

Stres yanıtlarında cinsiyet farklılıklarının anlaşılması psikiyatrik tanı ve tedavilerin gelişmesine katkı sağlayabilir. Hayvan modelleri, stres maruziyeti etkilerinin hormonal, nörokimyasal, nörobiyolojik ve davranışsal gibi birçok yön üzerine etkisini araştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Stres yanıtlarının belirlenmesinde hayvanın yaşı, ırkı, genetik yatkınlığı kadar stres faktörünün özelliği ve süresi de etkindir. Son yıllarda cinsiyetin stres yanıtlarını etkileyen önemli bir etken olduğu kabul edilmiştir. Depresyonun oluşmasında strese maruziyetin tetikleyici ve yatkınlığı artırıcı rolü nedeniyle ve insanlarda majör depresyon prevalansında dikkat çekici cinsiyet farklılığından dolayı, birçok hayvan modellerinde depresyon benzeri semptomlarda cinsiyet farklılıkları üzerine özel bir ilgi oluşmuştur. İki cinsiyet arasında sıklıkla farklılaşan diğer parametreler kognitif, anksiyete ve hareketlilik yanıtlarıdır. Özellikle öğrenme ve hafıza parametreleri, depresyon ve post travmatik stres bozukluğu gibi cinsiyet farklılıkları olan psikiyatrik hastalıklarda sıklıkla kognitif değişimler görüldüğünden stres paradigmalarında yaygın biçimde çalışılmaktadır (Dalla ve ark. 2010).

Strese duyarlılığın iki cinsiyette farklı olması hormonal farklılıklarla açıklanmıştır. HPA aks aktivitesi cinsiyete özgü hormonlardan önemli oranda etkilenir. Dişi sıçanlarda KS' nin kognitif etkilerinin kan plazmasındaki östrojen miktarına bağlı olduğu ve KS' nin östrojen düşük miktarlarda olduğu zaman negatif etkiler, östrojenin yüksek olduğu zaman pozitif artırıcı etkiler gösterdiği bildirilmiştir

(Kashefi ve Rashidy-Pour 2014). Erkek sıçanlara tekrarlı kortikosteroid uygulaması ile klinik depresyon semptomlarına benzer emosyonel davranışların görüldüğü bildirilmiştir. Örneğin, sıçanlarda kilo kaybı ve cinsel davranışlarda azalma gözlemlenmiştir. Kronik kortikosteroid uygulamasının ayrıca anksiyete benzeri davranışlarda da artışa neden olduğu öne sürülmektedir (Gregus ve ark. 2005).

Literatürde yüksek seviyede kronik stres kemirgen modelleri üzerine geniş bir varyasyon vardır. Bu çalışmada 3 farklı dozda KS uygulaması ile bu uygulamaların kronik olarak neden olduğu nörodavranışsal etkileri incelemek amaçlanmıştır. Çalışmaların büyük bir kısmı erkek kemirgenler ile yapılmaktadır. Bu çalışmada dişi ve erkek sıçanlar kullanılarak incelenen parametrelerde cinsiyetin etkisi de araştırılmıştır. Elde edilen sonuçların çeşitli düzeylerde kronik stres durumlarının neden olabileceği anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar, öğrenme ve bellekte değişimler ve beyin bölgelerinde monoamin değişiklikleri konularında ışık tutucu özellikte olması beklenmektedir. İnsanlarda farklı düzeylerde stresin etkilerini ve bunun beyin yapılarında etkilerini incelemek zor olduğundan, bu konuda güvenilir hayvan modellemesi, stres ve beyin yapılarındaki değişimler arasındaki ilişkinin iyi bilinmesine katkı sağlayabilir ve genellikle monoaminleri hedef alan psikopatolojik tedavilerde yeni yöntemlerinin denenmesi için sağlam bir zemin oluşturabilir.

Bu çalışmada, hayvanlarda depresyon benzeri davranışları değerlendirmek amacıyla zorunlu yüzme testi (ZYT) ve sükröz tercih testi (SPT-Sucrose preference test); lokomotor aktivite ve anksiyeteyi belirlemek için açık alan (OF-Open Field) testi ve yükseltilmiş artı testi (EPM); öğrenme ve bellek durumlarının incelenmesi için yeni obje tanıma testi (NORT-New object recognition test) yapılmıştır.

ZYT, kemirgenlerde depresyon fizyopatolojisini ve tedavisini araştırmada yaygın kullanılan bir testtir. Bu testte su dolu silindir bir kaptaki hayvanların 5 dk. süresince hareketsiz kaldığı ve yüzdüğü süreler ölçülür. Hareketsizlik süresinde artış depresyon benzeri davranış olarak yorumlanır. Erkek ve dişi sıçanlarda tekrarlı şekilde yüksek doz KS uygulamasının ZYT’ de hareketsizlik süresini artırdığı ve aktif davranışları azalttığı bildirilmiştir (Zhao ve ark. 2009).

Depresyonun majör semptomlarından anhedoni günlük aktivitelerde ilgi ve haz kaybıdır. Sıçanlar ve farelerde anhedonik davranış çoğunlukla sükröz tüketimi ile

değerlendirilir. Hoşa giden sıvı ve yiyeceklerin tüketimindeki azalma anhedoni olarak düşünülür (Castagne ve ark. 2009, Valvassori ve ark. 2013).

OF testi, hayvanın bulunduğu yeni ortamı keşfetme güdüsü ile kaçması önlenmiş ortamdaki hoşlanmama duygularının çatışması temeline dayanır. Bu ortam, hayvanda aynı zamanda keşfetme davranışı ve anksiyete geliştirir. OF testinde hayvanın keşfetme davranışları, korku seviyesi ve lokomotor aktivitesi değerlendirilir. OF testi parametreleri ile anksiyete değerlendirmesi yapılabilir. OF testinde 5 dk. süreyle hayvanın katettiği mesafe ile lokomotor aktivitesi ve şahlanma sayısı ile de keşfetme davranışı incelenir. Korku seviyesi ise 5 dk. içinde yaptığı defekasyon sayısı ile belirlenir. Locomotor aktivite ve keşfetme davranışındaki artış ile defekasyon sayısında düşme emosyonel yanıtta azalma olarak, bunların tersi durumlar ise emosyonel yanıt artışı yani anksiyete olarak değerlendirilmektedir (Erdoğan ve ark. 2007).

EPM aparatı iki açık kol ve iki kapalı koldan oluşmaktadır. Testte 5 dk. süreyle hayvanların açık ve kapalı kollara giriş sayıları ve burada geçirdiği süreler kaydedilir (Kumar ve ark. 2013). Anksiyolitik bileşikler açık kollara giriş ve/veya açık kollarda geçirilen zaman yüzdesini artırırken, anksiyojenik bileşikler ise azaltırlar. Bu etkiler toplam kollara giriş sayısında bir değişiklik olmaksızın gözlemlenir (Andreatini ve Bacellar 1999).

NORT, rodentlerin görsel tanıma belleğine dayanır ve keşif davranışları ve yeni objeyi spontan tercihlerini temel alır. Bu test, kısa süreli epizodik belleği değerlendirir. NORT testi ile hipokampal nörogenez arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan çalışmalar çelişkilidir (Darcet ve ark. 2014).

KS uygulamaları ile anksiyete, depresyon ve öğrenme-bellek üzerine çalışmalar yapılmış ancak bu farklı durumları bir bütün olarak değerlendiren, etkileşimlerini ve beyin monoaminleri üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Kronik stres modellerinde uygulama farklılıkları, uygulanan stres etmenin oluşturduğu etkideki değişkenlikler çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Çeşitli stres etmenlerinin kullanıldığı kronik stres hayvan modellerinde, strese dirençte bireysel farklılıklar ve deneysel uygulamadaki çeşitlilik nedeniyle yapılan uygulamaların hayvanlarda ne düzeyde

stres faktörü oluşturduğu belirsizdir. Bu sebeplerle, farklı dozlarda KS uygulamasının öğrenme-bellek, anksiyete ve depresyon parametrelerine etkisinin cinsiyet faktörü de ele alınarak bütün bir kurgu içinde değerlendirilmesi psikopatolojik mekanizmaların anlaşılması açısından önemlidir. Birbiriyle bağlantılı bu bilgilerin var olması, geçerliliği yüksek bir hayvan modelinin oluşmasını sağlayabilecektir. İyi bir hayvan modeli psikopatolojilerin mekanizmalarını araştırmada ve yeni ilaç çalışmalarında daha güven verici sonuçlara hizmet edebilir.

Strese bağlı duygudurum bozuklukları fizyopatolojisinin anlaşılması ve bu bozukluklar için yeni tedavilerin geliştirilmesi için bu bozuklukları doğru taklit eden deneysel hayvan modelleri önemlidir. Psikopatolojik bozuklukların majör sebebi olan stres ve aktive ettiği glikokortikoidlerin hangi dozlarda emosyonel davranışlarda ve beyinde ne gibi değişikliklere yol açtığı belirlenmesi hayvan modellerinin geliştirilmesine ve insanlarda duygudurum patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler kolesterolden sentezlenip, adrenal korteksten salgılanırlar. Kortikosteroidler, temel olarak mineralokortikoidler ve glikokortikoidler olarak iki ana türe ayrılabilir (Guyton&Hall 2007).

Kortikosteroidler homeostaz ve strese etkin önemli araçlardır. Kortikosteroidler komplike etkilerini MR ve GR aracılığıyla gösterirler. Her iki reseptör de memeli beyinlerinde nöronlarda ve glia hücrelerinde eksprese edilirler ve beyin hücreleri özelliklerinin düzenlenmesine katkı sağlarlar (Kanitz ve ark. 2011).

MR ve GR ekspresyonları hem mRNA hem de protein seviyesinde farklı deneysel koşullara göre değişebilir. Glikokortikoidlerin yokluğunda reseptörler upregüle olurken; yüksekliği durumunda downregüle olurlar. Ancak beyindeki reseptör seviyeleri kronik stres durumunda sabit kalma eğilimindedir. MR/GR dengesi KS' nin beyindeki etkileri için özellikle önemlidir, bu dengenin bozulması çeşitli patofizyolojik sonuçlar doğurabilmektedir. (Spencer ve Deak 2016).

Kortikosteroidler ile beyindeki monoaminler arasında iki yönlü önemli etkileşimlerin olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin ACTH, kortizol ve CRH' nin salgılanması serotonerjik ve noradrenerjik kontrol altındadır. Dolaşımdaki glikokortikoid seviyesi serotonerjik transmisyonu etkileyebilir (Crayton ve ark. 1996).

2.1.1. Glikokortikoidler

Strese yanıt olarak salgılanan temel glikokortikoid primat ve insanlarda kortizol, kemirgenlerde KS' dir. Stres ve glikokortikoid seviyeleri arasında denklik yoktur ancak davranış, plastisite ve diğer ölçümler üzerine etkileri benzerdir. Glikokortikoidler adrenal bezlerden salgılanır, doğrudan periferik dolaşıma katılırlar ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçerler (Goosens ve Sapolsky 2007).

HPA aks glikokortikoidlerin sirkadiyen bazal seviyelerinin devamını sağlar. Glikokortikoid üretiminin artması, bir kriz ile karşılaşmada vücudu hazırlamak için gereklidir. Glikokortikoidler savaş ya da kaç yanıtlarının oluşmasından da sorumludur. Glikokortikoidler, enerji depolarının mobilizasyonunu, glikozun

kullanılabilirliğini ve kardiyovasküler tonusu artırır, inflamasyonu azaltır ve üreme, gelişme, immün fonksiyonlar için gerekli anabolik süreçleri inhibe eder (Alderson ve Novack 2002).

Glikokortikoidler saniyelerden birkaç dakikaya kadar değişebilen hızlı hücrel etkiler oluştururlar. Bu gen transkripsiyonunda ve takip eden protein translasyonuna bağlı olarak oldukça hızlıdır. Bu hızlı etkiler glikokortikoidlerin genomik olmayan etkileri olarak adlandırılır. KS' nin HPA aks üzerine hızlı negatif geribildirim etkisi ve KS' ye bağlı hızlı hipokampal glutamat salgısı artışı bu genomik olmayan etkilere örnektir (Spencer ve Deak 2016).

Çoğu omurgalının glikokortikoid salgısı sirkadiyen ritimdedir, diurnal döngüde aktif fazın başlangıcında en yüksek miktarları gösterir. Günlük glikokortikoid ritmi suprakiazmatik nükleusa bağlıdır (Herman ve ark. 2005).

Glikokortikoidlerin etkilerine aracılık eden intraselüler iki reseptör alttipi vardır: MR ve GR. Her ikisi de bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyen ligand bağımlı transkripsiyon faktörleridir. Hipokampus, merkezi sinir sistemi içinde GR ve MR' leri en fazla içeren bölgedir. Bu reseptörlerin aktivasyonunun nörotransmitter aktivitesini, iyon geçirgenliğini, nöronal metabolizmayı ve yapıyı değiştirdiği ve bu yüzden de kognitif ve emosyonel davranışları etkilediği düşünülmektedir. HPA aks düzenlenmesi açısından hipokampal MR dolaşımdaki bazal glikokortikoid seviyelerini devam ettirmek için hipotalamus üzerinde tonik inhibisyon gösterirken, GR, glikokortikoid seviyelerinde sirkadiyen ve strese bağlı yükselişlerinin geribildirim sinyallerine aracılık etmektedir (Lai ve ark. 2003).

2.1.1.1. Kortikosteron

KS salgısı, stresli durumlar ile uyarılır ve bu hormon çoğunlukla stres hormonu olarak adlandırılır. Ancak KS egzersiz, anksiyolitik ilaç alımı gibi birtakım stres dışı durumlarda da salgılanabilir. Diğer yandan kronik nöropatik ağrı, anksiyete gibi bazı stresli durumlara da KS salgısı eşlik etmeyebilir. Kısaca yükselmiş KS seviyesi mutlaka stresli bir durum ile ilişkili olmayabilir. KS sirkadiyen düzenlemede anahtar role sahip bir araçtır. KS, yağda çözünebilir olduğundan kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebilmektedir. Beyin bu hormonun doğrudan hedeflerindedir (Spencer ve Deak 2016).

Adrenal steroid KS, akut stres ile ortaya çıkan birçok savunma reaksiyonlarına karşı organizmayı korumak için adaptif bir fonksiyon üstlenir. Tekrarlı stres, kronik olarak KS seviyelerini artırır, emosyonel ve fizyolojik homeostazın bozulmasıyla bağlantılıdır ve psikopatolojilerin etiolojisinde yer alır. KS, kronik olarak fizyolojik dozlarda verildiğinde kognitif ve motor performanslarda bozulmaya yol açar. KS' nin etki mekanizması NE ve 5-HT gibi birçok nörotransmitter ile bağlantılıdır (Brotto ve ark. 2001).

Ekzojen KS uygulamasının depresyon benzeri davranışları artırabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışmada kronik olarak yüksek doz KS uygulamasının kronik stres modellerinde de olduğu gibi serum KS konsantrasyonunu artırdığı bulunmuştur. Buna göre hayvan modellerinde deneysel koşullar altında yüksek KS seviyesinin sürdürülmesi hayvanda depresyon benzeri davranışları etkileyebilir ve bu modellerle insanlardaki kronik stresli durumların progresyonu ve şiddetlenmesi arasında benzerlik kurulabilir (Lee ve ark. 2013).

KS albumine düşük afinite ile bağlanırken, karaciğerde üretilen bir taşıyıcı protein olan kortikosteroid bağlayıcı globuline (CBG= transkortin) yüksek afinite ile bağlanır. KS' nin büyük çoğunluğu (% 90' dan fazlası) CBG' ye bağlı olarak taşındığından serbestçe kan beyin bariyerini geçemez ya da hedef hücrenin içine difüze olamaz. Akut inflamasyon ve uzun süreli yüksek glikokortikoid seviyeleri CBG üretimini azaltmasına neden olabilir ve kanda bu taşıyıcı proteinin azalması ile serbest KS düzeyinin artmasına sebep olabilir. Östrojen ise CBG üretimini artırır (Spencer ve Deak 2016).

Dişilerde dolaşım KS seviyesi doğal olarak erkeklere göre daha yüksek düzeydedir. Bu durum dişiler ve erkekler arasında stres duyarlılığında farklılıklara katkı sağlayabilir (Kott 2015).

KS, sıçanların dolaşımında sabahları düşük, akşamları yüksek miktarda bulunmaktadır. Stresli bir durumun ardından KS seviyesinde geçici bir yükselme meydana gelir. Kortikosteroidler beyine giriş yapabilirler ve hücre içi iki reseptör alt tipine bağlanırlar: MR ve GR. Afinitedeki farklılıktan dolayı, plazma KS konsantrasyonu MR/GR' ye bağlanma oranlarını değiştirir. Düşük seviyelerdeki KS başlıca beyin MR' yi aktive ederken, sirkadiyen pik veya stres esnasında görülen

yüksek seviyede KS, MR ile birlikte GR' yi aktive eder. MR ve GR' nin birlikte eksprese edildiği hipokampus CA1 nöronlarında yapılan çalışmalarda, kortikosteroid reseptörlerinin seçici aktivasyonunun iyon geçirgenliğini ve nörotransmitter yanıtlarını 1-2 saat içinde değiştirdiği gösterilmiştir (Karten ve ark. 1999). KS' nin MR' ye afinitesi GR' ye göre 10 kat fazladır (de Kloet 2008; Joels ve ark. 2013).

Erkek sıçanlarda (ırka göre değişebilir) maksimum strese bağlı olarak oluşan KS seviyesi 40–60 µg/100 ml. Akut stres etmenine KS cevabı stres etmeninin süresi ve yoğunluğuna bağlıdır. Stresin başlamasından sonra dolaşımında KS seviyesinin artışında 3-5 dk gecikme meydana gelir. KS en yüksek düzeye genellikle stres başladıktan 30 dk sonra ulaşır, ACTH ise daha erken pik oluşturur. Kemirgenlerde KS yarı ömrü maksimum 15 dk kadardır. Akut stres etmenine maruziyet bittikten yaklaşık 60-90 dk içinde KS bazal seviyesine geri döner (Spencer ve Deak 2016).

Yarı ömrü 15 dakikadan daha az olan KS karaciğerde suda çözünebilir inaktif formuna dönüştürülür ve idrarla atılır. KS ayrıca hedef hücrelerde iki farklı enzim izoformu ile de metabolize edilebilmektedir (Spencer ve Deak 2016).

KS, bazal koşullar altında HPA aktivite sinyalleri ile yaklaşık 1 saatte salgılanır ve pulsatil sıklık ve şiddet gün içinde, stres ve hastalık sırasında değişebilir (de Kloet 2008).

2.1.1.2. Glikokortikoidler ve Beyin

Kortikosteroid hormonlar lipofilik özelliktedir ve beyine kolaylıkla girerler. Aslında bu hormonlar beyinde her hücreye ulaşırlar ama sadece kortikosteroid reseptörü eksprese eden hücrelere etki ederler (Joels ve ark. 2013).

Hipokampus yüksek oranda GR içerir ve bu reseptörler glikokortikoidlerin uzun süre yüksek seviyelerde olması durumunda yapısal değişikliklere uğrarlar. Dişi ve erkeklerde, yüksek KS uygulaması, hipokampal plastisiteyi tehlikeye atar ve ZYT' de immobilitiyi artırır. Kronik stres veya KS, erkek ve dişilerde hipokampal nörogenezi azaltır. Depresyon hastalarında hipokampus hacimleri küçülmüştür. Depresyon hastalığında hipokampusun etkilenmesi, kronik olarak yüksek oranda bulunan glikokortikoidlerin yapısal plastisiteyi bozması ile açıklanabilir (Workman ve ark. 2016).

Bazolateral amigdala, emosyonel düzenleme için temel bir role sahiptir ve plastisitesi emosyonel düzenlemelerde oldukça önemlidir. Bazolateral amigdala korku koşullama ve anksiyete durumlarında etkin bir rol oynamaktadır. Akut KS uygulamasının anksiyete ve amigdala nöronları üzerinde güçlü etkisinin olduğu bulunmuştur (Mitra ve Sapolsky 2008).

Steroidlere bağlı etkilerin görülmesi geniş bir zaman aralığındadır. Adrenal steroidlere maruz kaldıktan sonra dakikalar içerisinde steroid etkileri görülmeye başlar. Çoğu durumda, kortikosteroidler hızlıca nöronların ateşleme aktivitesini baskılar. Bu hızlı başlangıç, etkinin genomik mekanizma ile olmasını imkansız kılmakta ve membran reseptörlerini gerektirmekte gibi durmaktadır. Strese maruz kalındıktan saatler sonra da steroid etkilerinin olduğu ve bu etkilerin genomik mekanizma ile meydana geldiği öne sürülmüştür. (Lupien ve McEwen 1997).

Kortikosteroidlerin genomik olmayan hızlı etkileri muhtemelen çekirdekte daha çok plazma membranında yer alan kortikosteroid reseptörlerden oluşmaktadır. Hızlı etkilere aracılık eden bu reseptörlerin farmakolojik profili nükleer kortikosteroid reseptörlerinininkiyle oldukça benzerdir. Ancak, membranda bulunan MR yoğunluğu çekirdektekine göre 10 kat daha azdır (Joels ve ark. 2013).

Kortikosteroid seviyelerindeki varyasyonlar, etkisi stresten hemen sonra başlayarak saatler hatta günler sürecektir olan birçok nöronun işleyişini değiştirebilir (Joels ve ark. 2013).

Kortikosteroidler tek başına çalışmazlar, strese yanıt olarak salgılanan hormon ve nörotransmitterler ile etkileşim içindedir. Bu diğer salgılar kendi hedef hücrelerine etki etseler de stres sonrası aynı zamanda meydana gelmeleri bunlarla birlikte sinerjik bir etki ya da daha kuvvetli yanıtlar ortaya çıkarır. Sonuçta kortikosteroidler ve nörotransmitter salgıları birlikte organizmanın değişen ortama nasıl uyum sağlayacağını belirler (Joels ve ark. 2013).

Limbik sistem bozuklukları çok sayıda nöropsikiyatrik hastalıkta büyük bir rol oynamaktadır. Nörogörüntüleme, postmortem çalışmalar hipokampus, amigdala ve medial prefrontal korteks yapılarının afektif bozukluklarda yer aldığını göstermektedir. Depresyonda hipokampal hacimde azalma, prefrontal kortikal ve amigdala kan akımında azalma gözlenmektedir. Bu bozuklukların antidepresan tedavi ile

giderilmesi limbik fonksiyonun depresif durumu yansıttığını düşündürmektedir (Herman ve ark. 2005).

Amigdala glikokortikoidler için potansiyel bir hedeftir. Merkezi ve medial amigdaloid nükleuslar GR ve MR eksprese ederler. Hem GR hem de MR' nin varlığı, merkezi ve medial amigdaloid nükleusların bazal ve stres koşullarındaki glikokortikoid seviyelerine göre sinyalleri değerlendirebileceğini gösterir (Herman ve ark. 2005).

Lokus seruleus ve medulla ve postaki diğer noradrejik hücre grupları topluca lokus seruleus/ NE sistem olarak bilinir. Beyin epinefrini yeme, uyuma gibi nörovejetatif fonksiyonları azaltarak, strese karşı artan HPA aks aktivasyonu gibi otonomik ve nöroendokrin yanıtlara katkıda bulunan bir alarm sistemidir. NE aynı zamanda beyinin korku davranışları ile ilgili esas bölgesi olan amigdalayı da aktive eder ve hipokampus ve striatum gibi bölgelerde kötü şekilde kodlanmış emosyonel anıların uzun süre depolanmasını artırır (Tsigos ve Chrousos 2002).

Stres aksının aktivasyonu, lokus seruleus (NE) ve rafe nükleusundan (5-HT) gelen aminerejik inputlardan etkilenebilir. Bu bölgelerin HPA düzenlenmesindeki rolü tartışmalıdır. Lokus seruleus beyindeki strese en duyarlı bölgelerden biridir ve kan kaybına yanıt olarak HPA düzenlenmesinde yer alır. Ancak, lokus seruleus PVN bölgesine oldukça sınırlı input gönderir ve bu yüzden HPA etkilerini merkezi limbik yapılarıdaki yoğun innervasyonu ile gösterebilir. HPA düzenlenmesinde 5-HT' nin rolü de tartışmalıdır; bazı çalışmalarda 5-HT' nin ACTH ve KS salınımı üzerine uyarıcı etkili olduğu iddia edilirken, bir kısım çalışmada ise tam tersi öne sürülmektedir (Herman ve Cullinan 1997).

Bir grup araştırmacı, kronik stres maruziyeti veya ekzojen KS uygulamasının hipokampus, amigdala ve medial prefrontal korteks gibi depresif hastalıklarla ilgili beyin bölgelerini nöronal olarak modellediğini göstermiştir. Bu etkiler bilinen antidepresanlar ile geri çevrilebilmiştir. Bu bulgular depresif insanlarda hipokampus, amigdala ve orbitofrontal kortekste görülen morfolojik değişimler ile uyumludur. Ancak, laboratuvar hayvanlarında depresif fenotipe stres maruziyeti veya artan glikokortikoid seviyesinin mi yoksa davranışsal veya endokrin değişimin mi neden olduğunu belirtmemişlerdir (Johnson ve ark. 2006).

2.1.1.3. Glikokortikoidler ve Öğrenme

Genellikle stres veya stres hormonları seviyesi ile öğrenme ve bellek arasındaki ilişkinin U şeklinde bir eğri oluşturduğu düşünülmektedir. Öğrenme ve bellek, belli bir optimal noktada stres hormonları ile artar, bu optimal seviyenin altında veya üstünde öğrenme ve bellek bozulur (Kashefi ve Rashidy-Pour 2014).

Yüksek düzeyde kortikosteroid reseptörü eksprese eden beyin bölgeleri arasındaki etkileşim, özellikle insan ve hayvan kognisyonu üzerinde kortikosteroidlerin etkilerini belirlemek açısından önemlidir. Limbik sistem iki reseptör tipini de içerir ve çok sayıda öğrenme ve hafıza formlarını kapsar (Lupien ve McEwen 1997).

Depresyonda MR ve GR' nin aracılığıyla bifazik etkiler ortaya çıktığı gösterilmiştir. Uyarılabilirlik üzerine bifazik etkiler bellek fonksiyonlarına yansımaktadır. Obje tanıma testinde KS dozlarının bifazik etkisi gösterilmiştir. Bu etkiler yeni bir çevrede davranışsal uyarılma durumuna bağlıdır. Amigdala ve hipokampus birlikte çalışmasına, NE de katılarak bu etkiler gözlenir (McEwen ve ark. 2016).

Hipokampus, yüksek oranda GR' yi içerdiği ve deklaratif hafıza süreçlerinde rol aldığı için glikokortikoidlere bağlı kognitif bozuklukların araştırılmasında ön sıralarda yer alır (Alderson ve Novack 2002).

Sağlıklı, genç erişkin insanlarda on gün boyunca sentetik kortizolün tekrarlanan enjeksiyonlarının frontal kortekse bağlı olarak görevlerde eksiklikler yarattığı gösterilmiştir. Uzun süre yüksek glikokortikoid seviyelerine maruz kalmak öğrenme ve hafızayı bozabilmektedir (Goosens ve Sapolsky 2007).

2.1.1.4. Glikokortikoidler ve Patofizyolojik Durumlar

Birçok nöropsikiyatrik hastalık stres ile ilişkilidir. Stresin depresyonun şiddetini artırdığı ve ciddi strese maruziyetin post travmatik stres bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. Bu hastalıkların glikokortikoid salgısı değişimleri ile birlikte görülmesi, stresin duygudurum üzerindeki zararlı etkilerine HPA aks düzensizliğinin neden olabileceğini ortaya koymaktadır. Örneğin, melankolik depresyon yaşayan bireylerin büyük bir kısmında aralıklı aşırı glikokortikoid salgısı ve buna bağlı olarak

somatik ve kognitif fonksiyonları işaret eden glikokortikoid geribildirimine karşı direnç gözlenmektedir. Aksine post travmatik stres bozukluğu yaşayan hastalarda bazal kortikosteroid seviyesi düşmüş ve strese yanıt azalmıştır. Mental hastalıklar glikokortikoidlerin az ya da çok salgılanması ile ilgili olabilir (Herman ve ark. 2005).

Cushing hastalığı olan bireylerin %50' den fazlası depresyon ve anksiyete semptomları göstermektedir. İnflamatuvar ve diğer hastalıklar için glikokortikoid tedavi alan bireylerin anksiyete, depresyon gibi duyguduruma bağlı yan etkiler gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir. Kronik olarak glikokortikoid seviyelerinin yüksek olması hem rodentler hem de insanlarda amigdala gibi anksiyete ile ilgili beyin bölgelerinde artan aktivite ile bağlantılıdır (Ardayfio ve Kim 2006).

İnsanlarda stresli yaşam, depresyon patogenezinin katkı sağlar ve bu hastalığın şiddetinde, tekrar etmesi durumlarında rol oynayabilir. Depresyon hastalarında, başlangıçta depresyon ile stres arasındaki bağlantı kortizol seviyesinde yükselme ve kortizol salınım ritminde bozulma şeklinde kendini gösterir. Kortizol ve depresif semptomlar arasındaki diğer bir bağlantı Cushing hastalığı veya sentetik glikokortikoid tedavisi sonucu yükselen glikokortikoid seviyeleridir (Valvassori ve ark. 2013).

Depresyon hastalarında görülen yüksek kortizol seviyelerinin depresyona sebep olan bir faktör mü yoksa depresyon sonucu oluşan bir durum mu olduğunu belirlemek zordur. Gregus ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmaya göre yüksek kortizol seviyesi depresyona yol açabilir. İlginç olarak KS enjeksiyonu plazma KS seviyesinde sürekli (uzun süreli-24 saat gibi) yükselmeye neden olurken, kısıtlama stresi gibi tekrarlı stres uygulanan hayvan modellerinde dolaşımdaki KS seviyelerinde sadece geçici süre yükselme gözlemlenmiştir (yaklaşık 3 saat). Glikokortikoidlerin devamlı yüksek olma hali depresyon semptomlarının gelişmesinde önemli bir faktör olabilir. Tekrarlı KS enjeksiyonunun sıçanlarda depresyon benzeri davranışları değiştirmesinin çok sayıda sebebi olabilir. Serotonin (5-HT) ile ilgili olarak KS enjeksiyonunun zorlu yüzme testinde hareketsizliği artırdığı ve yüzme süresini kısalttığı ile kanıt vardır. Zorlu yüzme testin yüzme davranışı 5-HT sistemi ile ilgilidir. Antidepresanlarda 5-HT sistemine etki ederek yüzmeyi artırır. Ayrıca ekzojen kronik KS uygulaması ile zorlu yüzme testindeki depresyon benzeri davranışlar hipokampus, amigdala ve prefrontal kortekste

morfolojik ve/veya nörokimyasal değişimler sonucu da olabilir. Özellikle hipokampus KS' ye bağlı hücre kaybı, nörogenezde azalma, dendritik atrofının artması gibi nöropatolojilerden sorumludur ve bu nöropatolojilerin depresyon patogeneğinde rol aldığı bildirilmektedir (Gregus ve ark. 2005).

Travmatik olaydan sonra erken safhada tedavi için yüksek doz glikokortikoid verilmesinin faydalı olabileceğine dair artan sayıda bulgular mevcuttur. Klinikte travma sonrası yüksek doz hidrokortizon verilmesi uzun süreli felaketzedelerde travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) insidansını azaltmış ve yaşam kalitesini artırmıştır. Hastalarda erken dönemde tek doz yüksek hidrokortizon, hem akut stres hem de müteakip travma sonrası stres bozukluğunun anksiyete ve korkuya bağlı semptomlarını azaltmıştır. Preklinik çalışmalarda travma sonrası hızlıca KS uygulaması anksiyete benzeri davranışları ve koşullu korku cevabını önemli oranda azaltabileceği gösterilmiştir. Yüksek doz KS uygulamasının davranış üzerine etkisi dentat girustaki dendritik gelişme, diken yoğunluğu ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyelerinde artma ve postsinaptik yoğunlukta azalma gibi nöral plastisite düzenlenmesindeki rolüne bağlı olabilir. Glikokortikoidler, bellek konsolidasyonuna U şeklinde doz-cevap ilişkisi ile cevap vermektedir. Orta dozlar hafızayı artırmada optimal etki gösterirken, yüksek dozlar daha az etkilidir hatta belleği bozmaktadır (Wang ve ark. 2014).

2.2. Stres

Stres, yeni ya da korku verici bir uyarana cevap olarak gerçekleşen fizyolojik değişiklikler olarak tanımlanır. Bu değişiklikler, HPA aksın aracılık ettiği nöroendokrin olaylar dizisinden oluşur. HPA aks aktivasyonu, hipotalamustan CRH salınımına; CRH de hipofizden ACTH salınımına neden olur. Bunlara yanıt olarak da adrenal glikokortikoidler dolaşıma karışır (Gregus ve ark. 2005). Glikokortikoidler tüm vücutta hedef dokular üzerine etki ederek, organizmanın akut stresle baş etmesine olana sağlayacak fizyolojik değişiklikler oluşturur. Böylece stres öncesi koşullar tekrar sağlanmış olur (Kalynchuk ve ark. 2004).

Glikokortikoidler, tüm vücutta hedef dokulara etki eder ve organizmayı strese karşı dayanıklı kılacak fizyolojik değişikliklerin olmasını sağlar (Gregus ve ark. 2005). Stres yanıtlarının oluşması organizmanın zorlu koşullara ve çevreye uyum sağlamasını kolaylaştırır. Ancak stresin uzun sürmesi organizmaya zararlı olabilir ve

biyolojik fonksiyonlarda bozulmalara yol açabilir. Stres sonrası saniyeler dakikalar içinde katekolaminler ve glikokortikoidler salgılanır. Bu hormonlar daha sonra metabolize olarak idrar ve dışkı ile vücuttan uzaklaştırılır (Palme 2012).

Kognitif süreçlerde ve emosyonel yanıtlarda yer alan limbik bölgeler, strese karşı davranışsal ve fizyolojik yanıtlar sırasında oksitosin ve vazopressin gibi nöropeptitlerin hedef bölgeleridir. Stresle başa çıkma süresince bu peptitlerin etkileri temel stres sistemleri olan sempatik sinir sistemi ile merkezi monoaminerjik bileşenleri ve HPA aks ile uyum içindedir. Stresli bir durumun ardından vazopressin ve CRH hipofiz portal damarlarına salınarak hipofiz proopiomelanokortin sentezini aktive eder. Aktivasyon sonrası ACTH salgılanır ve adrenal bezlerden kortikosteroid salgılanmasına yol açar. Kortikosteroid olarak insanlarda kortizol ve KS, kemirgenlerde yalnızca KS salgılanır. Ancak, çok çeşitli stres etmenleri HPA aksı başka yollar aracılığıyla aktive edebilir. Metabolik uyarılar adrenal KS salgılanmasını adrenal bezin ACTH' ye duyarlılaşmasından ziyade doğrudan HPA aksın aktivasyonu ile uyarırlar (de Kloet 2008).

Stres homeostazi bozar ve çeşitli hastalıkların oluşumunu tetikleyebilir. Hem periferel sempatomedullar hem de merkezi monoaminerjik sistem, çeşitli psikososyal ve fiziksel stres etmenleri ile aktive olur. Hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi limbik yapılar korku, kısıtlama veya yeni bir ortama maruz kalma gibi stres etmenlerine hassastır. Tersine etere maruz kalma gibi fizyolojik tehditler, doğrudan hipotalamustaki paraventriküler çekirdeğe gönderilen eferent viseral yolların aktivasyonu ile sonuçlanır. Limbik ve hipotalamik beyin yapılarının aktivasyonu, nöroendokrin ve emosyonel bileşenlerin entegrasyonunu sağlayan stres reaksiyonunun en büyük parçasıdır. Böylece bu yapılar hormonal ve nöral stres yanıtının süre ve şiddetini belirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar çeşitli stres tiplerinin davranış ve fizyoloji üzerine bazen niceliksel olarak farklı durumlar oluşturabileceğini öne sürmektedir (Dronjak ve Gavrilovic 2006).

Kronik stres nöroendokrin sistemde HPA aksın düzensizliğine yol açar. Bu düzensizlikler, dolaşımdaki KS seviyesinin artışı ile sirkadiyen KS salgısının bozulması ve GR negatif geribildirim döngüsünde aksaklıklar şeklinde kendini gösterir. HPA aksın yüksek doz KS ile aktivasyonu depresyon gibi ruhsal bozukluklar ile ilişkilidir. Birçok çalışma, ekzojen KS uygulamasını takiben

dolaşımdaki glikokortikoidlerin negatif geribildirim etkisiyle HPA aksın süren etkisinin ve uyarılmasının azaldığını göstermiştir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, kronik KS maruziyeti, ZYT' de immobilité süresinin artması gibi depresyon benzeri davranışsal bozulmalarla ilişkilidir. Ayrıca, hipotalamus, hipokampus ve amigdalada yapısal bozulmalar, bir kısım nörotransmitterlerde değişiklikler, kilo kaybı ve davranış değişiklikleri de kronik stresin indüklediği HPA aks düzensizliğinden kaynaklanmaktadır (Lee ve ark. 2013). Stresli durumun uzun süre devam etmesi, sürekli HPA aks aktivasyonu ile depresyon ve anksiyete gelişimine neden olan olabilmektedir (Thakare ve ark. 2016).

Birtakım çalışmalar ile stres sistemlerinin depresyon, posttravmatik stres bozukluğu veya diğer strese bağı hastalıklarla, klasik antidepresan ilaçların etkinliği ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Depresyon alttıpleri kortikosteroid bağı, 5-HT' ye bağı, agresyon ve anksiyete kaynaklı şekilde sınıflandırılabilir. Bu çalışmalar aynı zamanda kortikosteroidlerin depresif hastalıklardan ziyade emosyonel uyarılma ve psikotik düzensizlik ile ilgili olduğunu göstermektedir. Stres ve glikokortikoidler HPA aks düzensizliğine neden olarak depresyon ve psikozlara zemin hazırlayabilir. Bu düzensizlik değişen, uzun süreli ya da yetersiz kortizol seviyesi ile kendini gösterebilir ve stres ve adaptasyonun yönetilmesinde anormal sinyaller sağlar (de Kloet 2008).

Fiziksel ya da duygusal olarak aşırı stresle karşı karşıya kaldığında, bireyin adaptasyon yanıtları, Selye tarafından "genel uyum sendromu" olarak adlandırılan, tekdüze olmayan bir yapıda gerçekleşir. Artık, bu adaptif yanıtların sebep olan stres etmeninin özelliklerine göre değiştiği ancak bu spesifik yanıtların stres etmeninin ciddiyeti artıka aşamalı olarak azaldığı bilinmektedir. Stres sırasında dikkat artar ve beyin algılanan tehdide odaklanır. Kardiyak debi ve solunum hızlanır, katabolizma artar ve kan akımı beyin, kalp ve kaslara daha çok yönelir (Tsigos ve Chrousos 2002).

Stres bütün organizmalar için ortak bir deneyim iken, bazı stres yanıtları cinsiyete bağı olarak dimorfiktir. Stres yanıtlarında yer alan HPA aks salgılarında cinsiyete göre farklılıklar gözlenir. Örneğin, dişi sıçanların bazal KS seviyeleri daha yüksektir ve ACTH, CRH salgılarında erkeklere göre daha fazla diurnal değişiklikler

gösterirler. Stres sonrasında erkeklere kıyasla dişilerde daha yüksek seviyede glikokortikoid seviyeleri görülür (Bowman ve ark. 2002).

Monoaminerjik sistemler stres yanıtlarının düzenlenmesinde önemli araçlardır. Beyindeki monoaminlerin besin alımının kontrolünde ve stresli koşullarda merkezi monoaminerjik sistemlerin aktivasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Striatum, hipokampus, frontal korteks ve amigdalaı innerve eden serotonerjik ve dopaminerjik yolların nöronal aktiviteleri fiziksel bir stres etmenine maruziyet ile değişmektedir. Beyin sapındaki katekolaminerjik nöronlar kadar striatum, hipokampus, frontal korteks ve amigdala gibi farklı beyin bölgeleri de stres yanıtlarının son ortak yolu olan HPA aks aktivasyonunda yer alır. 5-HT ve dopaminerjik sinir sonlanmaları ve reseptörlerinin stresle ilgili anahtar nöronokrin bölgelerde (hipokampus, hipotalamus, beyin sapı vb.) ve davranışsal bölgelerde (amigdala, striatum, hipokampus, korteks vb.) yer aldığına dair çok sayıda bulgular vardır. Prefrontal kortekste dopaminerjik ve 5-HT sistemlerinin strese bağlı metabolik aktivasyonu amigdala kontrolü altındadır. Monoaminerjik aktivitedeki tüm bu değişikliklerin adrenal aksın hormonlarının salınımına ve sonuçta davranışsal değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Merkezi monoaminerjik sistem, akut ve kronik fizyolojik ve fiziksel stres yanıtlarının edinilmesinde ve sürdürülmesinde yer alır (Torres ve ark. 2002).

HPA aks ve monoaminerjik-empatik sinir sistemi hayvanın stresle nasıl başa çıkacağını belirlemede önemlidir. Katekolaminler hayati organlara enerjinin ulaşmasını kolaylaştırırken, stres faktörü ile başlayan nöral stres yanıtlarında adrenal bezlerden salgılanan glikokortikoidler önemli rol oynar. Noradrenerjik sistem uyanıklık ve alarm sistemidir ve CRH ile etkileşerek beyin bölgelerinde iletimi kolaylaştırır. Noradrenerjik sistem, koşullu korku yanıtlarında yer alan ve korku anılarının hatırlanmasını kolaylaştıran amigdala önemli bir rol oynamaktadır. Akut ve kronik olarak stres uygulanmış sıçanlar prefrontal korteks ve amigdala önemli noradrenerjik aktivite artışı göstermiştir (Harvey ve ark. 2006).

2.2.1. Stres ve HPA Aks

HPA aks hipotalamik paraventricüler nükleusun parvoselüler kısmındaki ayrı bir dizi hipofizyotropik nöronlar tarafından kontrol edilir. Bu nöronlar CRH' yi

sentezler ve salgılar. CRH, arjinin, vazopressin gibi bir ACTH salgılatıcıdır. Salgılatıcılar hipofiziyal portal venler ile ön hipofizdeki kortikotroplara ulaşır ve ACTH' nin sistemik dolaşıma salgılanmasını uyarır. Daha sonra ACTH' nin adrenal kortekse bağlanması ile glikokortikoidler sentezlenir ve salınır (Herman ve ark. 2005).

HPA aktivitesi ve buna bağlı KS sekresyonu zamansal olarak 3 farklı tablo sergiler: bazal ultradiyan ve bazal sirkadiyen dalgalanmalar ve stres gibi uyarılarla indüklenmiş aktiviteler. Sıçanlarda ve insanlarda KS ve ACTH sekresyonu yaklaşık her 60 dakikada bir gerçekleşen atımlar ile ultradiyan bir ritim gösterir. KS, akut strese karşı KS yanıtının büyüklüğünü pulsatil olarak düzenler. Eğer stres ultradiyan pulsların yükselme fazına denk geldiyse, düşüş fazına oranlar daha büyük bir KS stres yanıtı meydana gelir (Spencer ve Deak 2016).

Stresli olmayan durumlarda CRH ve AVP, saatte yaklaşık 2 ya da 3 salgı epizodları olacak şekilde bir sıklıkta sirkadiyen, pulsatil bir tarzda portal sisteme salgılanırlar. Dinlenme koşulları altında, CRH ve AVP salgısı sabah saatlerinde artar ve dolaşımda ACTH ve kortizol miktarlarının en yüksek seviyelerin oluşmasına neden olur. Bu diurnal değişimler aydınlık, beslenme değişimiyle ve stres durumlarında bozulur (Tsigos ve Chrousos 2002).

Peptid yapıdaki ACTH proopiymelanokortinin (POMC) parçalanma ürünüdür. Hızlı bir şekilde salınımına uygun olarak ACTH veziküllerde depo edilir. ACTH insanlarda ve kemirgenlerde pg/ml olarak ifade edilir. ACTH adrenal korteks zona fasciculata tabakasında bulunan hücrelerde melanokortin reseptörü 2' ye bağlanır ve uyarıcı etki ile kolesterolden KS sentezlenmesini sağlar. KS yağda çözünebilir olduğundan depolanamaz, üretildiği hücreden pasif olarak difüze olur. KS üreten hücreler ACTH uyarısı olmadan minimum intrinsik aktiviteye sahiptir. İnsanlarda KS ölçüm birimi $\mu\text{g KS}/100 \text{ ml}$ ($\mu\text{g}/\text{dl}$ veya $\% \mu\text{g}$) ya da nmol/litre ' dir. $1 \mu\text{g KS}/100 \text{ ml} = 27,6 \text{ nmol}/\text{litre}$ kortizol). Kemirgenlerde: $1 \mu\text{g KS}/100 \text{ ml} = 28,9 \text{ nmol}/\text{litre}$. $1 \mu\text{g KS}/100 \text{ ml} = 10 \text{ ng}/\text{ml}$. KS ölçümü için yaygın kullanılan birim $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ' dir (Spencer ve Deak 2016).

Stres, HPA aks ve depresyon arasındaki bağlantılara dair güçlü kanıtlar vardır. Genelde HPA aks, glikokortikoidlerin dolaşımda normal aralıkta bulunması için bir negatif geribildirim mekanizmasına olanak sağlar. Ancak, uzun süreli stres,

nöronal hasar ve ölüme yol açarak bu mekanizmayı bozar. Klinik olarak kan kortizol seviyesi yüksek olan depresyon hastalarında hipokampus atrofisinin de olduğu gösterilmiştir. Bu durumda HPA aks anormal hiperaktivitesinin depresyonu indükleyebileceği öne sürülmektedir (Lin ve ark 2016).

2.3. Depresyon, Anksiyete ve Monoaminler

2.3.1. Depresyon ve Monoaminler

Depresyon, duygudurum bozuklukları ve isteksizlik ile karakterize, kişinin duygu, düşünce ve davranışlarını etkileyen, en yaygın görülen nöropsikiyatrik hastalıklardan biridir. Bu görülen semptomlar monoaminerjik nörotransmisyonunda bozulmadan kaynaklanabilir. Stresli bir yaşam depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkmasında en büyük nedenlerdendir (Thakare ve ark. 2016).

Stres deneyiminin depresyonun gelişmesi ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Depresyon sıklıkla normal bir stres cevabı özelliklerinin fizyolojik değişikliği ile bağlantılıdır. Stres cevabının belirteci olarak HPA aks en önemli odak noktasıdır. Stres yanıtı HPA aksı aktive eder ve kalp hızı, kan basıncını ve metabolizmayı artıran glikokortikoidler salgılanır. Depresyon hastalarında en belirgin bulgular kortizol seviyelerindeki artış, pitüiter ve adrenal bezlerde çoğalma ve GR' nin duyarlılığında azalma ile gösterilen HPA aksın hiperaktivitesi ve düzensizliğidir (Gronli 2006).

Amerikan psikiyatri birliğine göre depresyon psikolojik, davranışsal ve fizyolojik semptomlarla açığa çıkan bozukluktur (Cryan ve ark. 2002). Depresyon tanısı çok çeşitli semptomlar dizisine dayalı olarak konur. Depresif ve sinirli duygu durumuna ilave olarak depresyon, kognitif semptomları (suçluluk, uzun uzadıya düşünme, intihar eğilimi), duygusal semptomları (anhedoni), homeostatik veya nörovejetatif semptomları (örneğin uyku, iştah, kilo ve enerjide anormallikler) ve psikomotor ajitasyon veya retardasyonu da kapsamaktadır (Nestler ve Hyman 2010).

Depresif sendromun semptomları primer ve sekonder olmak üzere ayrılabilir. İnsanlarda primer semptomlar umutsuz emosyonel durum ve depresif duygu durumundan oluşmaktadır. Sekonder semptomlar değişkendir ve daha az aralıklarla ortaya çıkar. Sekonder semptomlar sosyal yoksunluk, psikomotor retardasyon,

iştahsızlık, kilo kaybı ve uyku bozuklukları şeklindedir (McKinney ve Bunney 1969).

Depresyon dünya popülasyonunun yaklaşık %20' sini etkileyen kronik, yineleyen ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. İnsanlardaki bu prevalansı ve etkisine rağmen patogenezi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu durumun en büyük sebeplerinden birisi depresyonun etiyojisi ve patolojisi ile ilgili bir görüş birliğinin olmamasıdır (Yan ve ark. 2010).

1950' ler sırasında monoamin tedavilerinin antidepresan etkilerinin tesadüfen keşfinden sonra, 1960' ların ortalarında ilk biyokimyasal depresyon hipotezi açıkça ifade edilmiştir. Bu hipotezin temel varsayımı klinik depresyonun 5-HT, NE ve dopaminin (DA) aracılık ettiği nörotransmisyonunda yetersizlikle temel monoaminerjik fonksiyonun bozulması aracılığıyla olur. Monoaminler saldırganlık, öfori ve düşüncesizlik gibi semptomlar oluşturabilen uyku, uyanıklık, iştah, motivasyon, motor aktivite ve ödül gibi depresyonda belli başlı fonksiyonlarının geniş bir aralığını etkiler. Beyin dopaminerjik sistemi, özellikle nukleus akkumbens ve prefrontal kortekse mesolimbik projeksiyonlar, temelde ödül davranışı ve/veya motivasyonda yer alır. Serotonerjik ve noradrenerjik ilaçlar depresyon hastalarının tedavisinde faydalıdır (Gronli 2006).

Diğer bir hipotez de kimyasal dengenin değişmesinden ziyade belirli nöral ağlarda bilgi işlemedeki problemlerin depresyona neden olabileceğidir. Bazı nöronal sistemler dış uyarılara cevap olarak uygun, adaptif plastisite göstermediği zaman depresyon gelişebilir. Hipokampal hücre sayısındaki bir azalmanın depresyon fizyopatolojisinde yer aldığı öne sürülmektedir (Gronli 2006).

Hayvan modellerinde emosyonel bozukluklara dair iki önemli hipotez dikkate değerdir. Birinci hipotez bozuklukların açığa kavuşması için gerekli olan genler ve çevre arasındaki etkileşimdir. İkincisi olan nörotrofik hipotez, büyüme faktörünün (beyin kaynaklı nörotrofik faktör-BDNF) duygudurumun düzenlenmesinde role sahip olduğudur. Nörotrofik hipotez dört gözlemden dolayı ortaya çıkmıştır: (i) Depresyon ve anksiyete testlerinde anormal davranışlar sergileyen hayvanların hipokampusunda BDNF miktarı azalmaktadır; (ii) Kronik (akut değil) antidepresan kullanımı BDNF' yi artırır; (iii) Hipokampusa BDNF enjeksiyonu antidepresan etki yapar; (iv) son

olarak, çok sayıda araştırmacı hipkampusu dentat nükleus bölgesinde yeni nöronların üretilmesinin duygudurum düzenlenmesinde yer aldığını göstermiştir (Flint ve Shiman 2008).

Depresyon patogenezinin altında yatan mekanizmalar henüz aydınlatılmamıştır. Depresyonda ortaya çıkan çaresizlik duygusu çoğunlukla anksiyete semptomları ile birlikte gözlenir. Depresyon seyri, kendi ana semptomlarına ilave olarak, gelecek korkusu, uyarılma ve dikkatte artış, kalp hızı ve kan basıncı artışı gibi anksiyete belirtileri ile birlikte daha da kötü bir hal alır. Kronik olarak stresli bir yaşam şekli, insanlarda depresyon, anksiyete gibi hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu tür hastalıkların beyin fonksiyonları üzerinde kalıcı zararlı etkilere neden olduğu bilinmektedir (Gregus ve ark. 2005; Lee ve ark. 2013).

Beyindeki NE, DA ve 5-HT monoaminlerinin eksikliğinin depresyon benzeri semptomlara yol açtığı bilinmektedir. Depresif duygudurumu, anhedoni, anksiyete, uyku bozuklukları, karamsarlık ve çaresizlik hissi gibi çeşitli davranışsal değişiklikler 5-HT ve NE nrotransmisyonunun bozulmasına bağlıdır. Kullanılan antidepresan ilaçların çoğu özellikle hipokampus başta olmak üzere çeşitli beyin bölgelerinde bu nörotransmitterlerin seviyesini artırmaktadır (Thakare ve ark. 2016).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile nöronlardaki nörotransmitter eksikliğinin depresyonun ana sebeplerinden biri olabileceği görüşü desteklenmektedir. Üç temel monoamin nörotransmitteri 5-HT, NE ve DA mental durum düzenlenmesinde görev alır. Depresyon hastalarında bu nörotransmitterler düşük konsantrasyonda ve yüksek aktivite hızına (turnover rate) sahip bulunmuştur. Monoamin oksidaz enzimleri nörotransmitterleri parçalayan enzimdir. Bu enzimlerin artışı da depresyona sebep olabilir (Lin ve ark. 2016).

NE ve 5-HT monoaminerjik nörotransmitterler GR ve MR ekspresyonunun anahtar düzenleyicileridir ve bu nörotransmitter sistemlerindeki aksaklıklar depresyon hastalığına neden olabilmektedir. Hem rafe nükleusundan projekte olan serotonerjik nöronlar hem de lokus seruleustan kaynaklanan noradrenerjik nöronlar hipokampusa önemli bağlantılar sağlar. Bu yolakların eksikliği, glikokortikoid seviyelerinden bağımsız olarak, hipokampal MR ve GR ekspresyonlarını önemli derecede azaltır (Lai ve ark. 2003).

Depresyon nörobiyolojisine dair çalışmalar daha çok 5-HT ve NE nörotransmitterleri üzerine olsa da son zamanlarda DA üzerine de ilgi artışı vardır. DA geri alım inhibitörleri ve DA reseptör agonistlerinin majör depresyon hastalarında yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda antidepresan etkisi gösterilmiştir. Depresyonda DA aktivitesinin azaldığı, serebrospinal sıvı ve jugular ven plazmasında düşük miktarda bulunan DA metabolitleri ile ortaya konmuştur. Majör depresyon hastalarında DA nörotransmisyonunda azalma ile uyumlu şekilde DA taşıyıcı bağlanması ve DA geri alımı azalmaktadır (Hasler 2010).

2.3.2. Anksiyete ve Monoaminler

Anksiyete yanıtı gerçek tehlikelere cevap vermede ve uyum sağlamada önemli bir mekanizmadır. Normal hayatta ciddi karışıklıklara sebep olan, devamlı, aşırı veya sebepsiz korkuya yol açan anksiyete yanıtının düzensizliği, anksiyete bozukluğu olarak tanımlanabilir. En yaygın anksiyete bozukluğu alttipleri yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluklar, belirli fobiler, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluklar ve posttravmatik stres bozukluğudur (Cryan ve Sweeney 2011).

Anksiyete ve strese bağlı bozukluklar günlük yaşam aktivitelerini ciddi şekilde etkileyen ve halk sağlığına yüksek maliyetler yansıtan önemli psikiyatrik durumlardır. İnsan ve hayvanların duygularını ifade ediş şekillerindeki benzerliklerin gözlemlenmesi, psikiyatrik bozuklukların memeli hayvanlarda (başlıca kemirgenlerde) çalışılabilme olasılığının doğmasına neden olmuştur (Campos ve ark. 2013).

Anksiyete ve korku, canlının hayatta kalması veya fiziksel sağlamlığı için tehlike durumlarında gösterdikleri savunma davranışından kaynaklanan duygusal durumlardır. Tehlikenin kaynağı hayvanlar için avcılar, yükseklik, aydınlatma, ağrı verici uyarı, yeni obje ve yerler, türdeşler ile karşılaşma veya yarışma gibi çevresel uyarı ve durumlar olabilir. Bu zorluklarla mücadele etmek için hayvanlar genellikle 4 temel savunma stratejisi kullanırlar: kaçma, hareketsiz kalma (immobilizasyon), savunma atakları ve teslimiyet (Graeff ve Zangrossi 2002).

Anksiyete duygusu sinir ve endokrin sistemini uyurarak kişinin kendini korumaya alması için gerekli koşulları oluşturmasını sağlar. Anksiyete aynı zamanda

birçok mental hastalığın da semptomudur (Küçük ve Gölgele 2005). Belirli bir olay ya da nesneye dayalı olmayan korku patolojik anksiyete olarak tanımlanır (Garg ve ark. 2011).

Anksiyete bozukluğunun fiziksel belirtileri vücuttaki tüm organları etkileyen epinefrin, kortizol gibi stres hormonlarının salgılanmasından kaynaklanır. Anksiyete tedavi edilmezse depresyona yol açabilir (Kumar ve ark. 2013).

Amigdala, korku ve agresyonun ortaya çıkmasında ve türe özgü savunma davranışlarında rol alır. Ayrıca emosyonel ve korku ile ilişkilendirilmiş anıların hatırlanmasında işlev görür. Amigdala merkezi çekirdeği, limbik korteksi içine alan kortikal alanlarla yoğun bir şekilde bağlantılıdır. Aynı zamanda hipokampus, talamus ve hipotalamustan inputlar alır (Martin ve ark. 2009).

NE, iç ve dış stres etmenlerine karşı uyarılmayı ve adaptasyonu düzenleyen başlıca nörotransmitterdir. Merkezi NE sistemi, akut veya kronik stres koşullarına göre değişen anksiyojenik veya anksiyolitik etkilere sahip bir düzenleyici olarak tarif edilebilir (Goddard ve ark. 2010). Stresli koşullarda NE sinyalinin artışı HPA aks aktivasyonuna katkı sağlar. Her tür stres etmeni, lokus seruleus nöronlarından prefrontal korteks, hipokampus gibi duygular ve kognisyonun düzenlenmesinde rol alan ön beyin bölgelerine doğru NE salınımını indükler (Kao ve ark. 2015).

Anksiyete benzeri davranışların düzenlenmesinde dopaminerjik sistemlerin asıl role sahip olduğu öne sürülmektedir. DA memelilerin beynindeki temel katekolamindir ve bazı hastalıkların patofizyolojisinde yer alır. Çeşitli akut stres etmenlerine maruziyetten sonra DA transmisyonda değişiklikler meydana gelir. DA reseptörleri D1 ve D2' nin anksiyeteye aracılık eden reseptörler olduğu bildirilmektedir. DA eksikliği anksiyete ve depresyon oluşumunda indükleyici olabilir. DA, sinaps terminalleri ve mitokondrilerde monoamin oksidaz enzimi ile 3,4-dihidroksifenilasetik asite (DOPAC) metabolize olur. DA ve metabolitlerinin oranı anksiyete benzeri davranışlarla ilişkilidir. Striatum yoğun dopaminerjik inervasyonlar içerir. Striatumdaki dopaminerjik nöronlar ödül ve motivasyon duygularının işlenmesinde ana rolü üstlenir (Zarrindat ve Khakpai 2009).

2.4. Anksiyete ve Depresyon Hayvan Modelleri

Hayvan modelleri, başka bir türde meydana gelen olgunun araştırılması amacıyla bir tür üzerinde gerçekleştirilen deneysel kurgulardır ve bir hastalığa dair ümit verici tedavilerin belirlenmesine yardım eder (Kumar ve ark. 2013). Psikopatoloji için hayvan modelleri, belirli bozuklukları olan hastalardaki semptomların homologlarını meydana getiren genetik, çevresel veya farmakolojik çoklu sebeplerin analizinde paha biçilmez araçlardır (Bouirin ve ark. 2007).

Kemirgenler ile yapılan davranışsal çalışmalar çoğunlukla deney hayvanının öğrenme yeteneği, strese verdiği cevaplar ve psikomotor aktivitelerdeki değişikliklerle ilgilidir (Küçük ve ark. 2005). Stres etkilerinin etik ve diğer benzer sebeplerle insanlarda çalışmadığı durumlarda hayvan modelleri yardımcıdır (Kalueff ve Toohimaa 2004).

Psikopatoloji için hayvan modelleri, belirli bozuklukları olan hastalardaki semptomların homologlarını meydana getiren genetik, çevresel veya farmakolojik çoklu sebeplerin analizinde paha biçilmez araçlardır. Hayvan modelleri etik ve benzeri sebeplerden dolayı stres etkilerinin insanlarda çalışmadığı durumlarda kısmen yardımcıdır (Kumar ve ark. 2013).

2.4.1. Depresyon Modelleri

Depresyon hayvan modelleri seçilmiş hayvan türlerinde (örneğin rodentler) depresyonun bazı bilinen yönlerini tekrarlamayı amaçlar. Bu temelde hayvan modelleri: i) depresyonun nörobiyolojik ve patofizyolojik yönlerden incelenmesi için bir araç olarak; ii) antidepresan ilaçların etki mekanizmalarını çalışmak için deneysel modeller olarak; ve iii) antidepresan aktivitenin aydınlatılması için görüntüleme testleri olarak kullanılabilir (Gronli 2006).

Depresyon model sistemleri en azından şu gereksinimleri karşılamalıdır: (i) oluşturulan depresyon semptomları insanlarda görülen depresyonla mantık çerçevesinde benzer olmalıdır; (ii) objektif olarak değerlendirilebilecek gözlemlenebilir davranışsal değişikliklerin olması gereklidir; (iii) insanlarda depresyon tedavisinde etkili yöntemler hayvanlarda görülen değişikliklerde de etkili

olmalıdır; (iv) Model sistemi başka araştırmacılar tarafından da tekrarlanabilir olmalıdır (McKinney ve Bunney 1969).

Çoğu kez hayvan modeli ve hayvan modelinin geçerliliğini test eden davranış (semptom) arasındaki ayırım net değildir. Örneğin, bazen ZYT' nin bir hayvan modeli olduğu iddia edilir, fakat aslında bu bir davranışsal testtir (Dedic ve ark. 2011; Overstreet 2012). Model ile test arasındaki farklılığa dikkat etmek gerekir. Model, belli bir derecede tahmini geçerliliği sağlayan, insandaki patoloji durumlarını yineleyen bir organizma (insan dışı) veya bir organizmadaki belirli bir durum olarak tanımlanır. Test, genetik, farmakolojik veya çevresel maniplasyonların etkilerini değerlendirmek için tasarlanan hedef davranışsal veya fizyolojik ölçümleri sağlar (Yan ve ark. 2010).

Depresyon hayvan modelleri oldukça farklı soruları irdeleyen iki genel kategoriye ayrılabilir. Bir yandan, klinikte kullanım potansiyeline sahip yeni bileşiklerin belirlenmesi amacıyla birçok model geliştirilmiştir. Deneysel gücü değişen bu farmakolojik testler hem klinik tanımından hem de teorik bağlantısından büyük ölçüde ayrılır; bunlar ne depresyonun altında yatan mekanizmaları ne de test prosedürleri ile böyle mekanizmaların ilişkisi hakkında varsayımda bulunmayı gerektirmez. Diğer yandan çok sayıda davranışsal ve motivasyonel modeller farklı amaçlar için kullanılmaktadır. Bu diğer sınıf modeller ilaç inceleme ve geliştirme ile pek ilgili değildir, daha çok deprese davranışın teorik temelleri ile alakalıdır. Depresyon nasıl gelişir? Hangi kimyasal, genetik veya çevresel faktörler depresif durumu etkiler veya eğilim oluşturur? Bu modeller sofistike gözlemsel ve davranışsal teknikler kullanarak hastalığın psikobiyolojik substratlarını irdeler (Katz 1981).

Depresyon için hayvan modeli oluştururken hayvanların temel davranışları bilinmelidir. Bu laboratuvarında olduğu gibi kendi ortamlarındaki doğal gözlemleri de içermelidir (McKinney ve Bunney 1969).

Depresyon modellerinde yapılan birçok çalışma erkeklerin dişilere göre davranışsal depresyon durumlarına daha yatkın olduklarını işaret etmektedir (Cryan ve ark. 2005).

Kemirgenlerin strese motor yanıtlar, ödüle bağlı cevaplar ve sosyal etkileşim davranış modellerinde sırasıyla tümü insandaki depresyon ile bağlantılı çaresizlik veya umutsuzluk, anhedoni ve sosyal uzaklaşım ölçüm örnekleri değerlendirilebilir (Duman 2010). İnsanlardaki iki depresyon semptomu sürekli ölümü veya intiharı düşünme ve aşırı suçluluk hissinin laboratuvar hayvanlarında modellenmesi imkansızdır (Cryan ve ark. 2002).

Tablo 2.1. Deneysel anksiyete ve depresyon modellerinde temel davranış profilleri (Kalueff ve Tuohimaa 2004).

Davranışsal Belirteç	Anksiyete	Depresyon
Genel lokomasyon	+	_*
Keşif	-	-
Temizlenme	+ (sıklık)	+ (süre)
Hareketsizlik	+ (donma)	+ (çaresizlik)**
Defekasyon, idrar yapma	+	?
Saldırganlık	+	+
Kendine zarar verme	0	+
Davranışlar arasında geçişler	+	-
Risk değerlendirme	+ veya - ***	-
Bazı diğer “spesifik” davranışlar	+	0

(+) artış; (-) azalma; (?) açıklanamayan veya tutarsız etkiler; (0) etkisiz;

* Olfaktor bulbektomi depresyon modelinde OF testinde aktive olur.

** Porsolt yüzme ve kuyruktan asma testlerinde

***Modele bağlı

2.4.2. Anksiyete Modelleri

Hayvanlarda stres ile anksiyete oluşturmak için yükseltilmiş, aydınlatılmış ve yeni ortamlar, sosyal izolasyon, eğimli kafesler, elektrik şoku ve predatöre ait izler kullanılabilir. Oluşturulan stres sonucunda hayvanda sosyal etkileşim, korku ve irkilme cevaplarında değişimler ve bilişsel bozukluklar gözlemlenir (Aykaç ve ark. 2015).

Kemirgenlerde yaklaşma-kaçınma gibi hallerin tetiklediği çatışma, karşıt motivasyonel durumlar ile oluşturulabilir. Örneğin yeni bir çevrede gözlemlenen

yaklaşma davranışı hayvanın koşulsuz genel keşif dürtüsünden veya önceden koşullandırılmış araştırma yanıtından kaynaklanabilir. Kaçınma dürtüsü ise hayvanın yeni, açık, parlak ışıklı ya da yükseltilmiş ortamlardan doğal olarak korkması gibi koşulsuz oluşmuş durumlardan dolayı veya elektrik şoku ile cezalandırma gibi koşullandırılmış nedenlerden dolayı olabilir (Campos ve ark. 2013).

Anksiyete hayvan modelleri koşullu ve koşulsuz yanıtlar veya eksteroseptif-interoseptif uyarı modelleri olarak sınıflandırılabilir. Ekstroseptif uyarı modelleri, hayvanların stresli ve sıklıkla ağrı verici durumlara karşı koşullu yanıtlarını içerir. İnteroseptif uyarı modelleri ise etolojik temelli paradigmalardır ve hayvanların kendiliğinden gelişen ve açık bir şekilde ağrı ve rahatsızlık içermeyen stres uyarısına karşı doğal reaksiyonlarını içerir (Kumar ve ark. 2013).

Tablo 2.2. Anksiyete Hayvan Modelleri (Campos ve ark 2013).

Koşulsuz Testler	Koşullu Testler
1. Yükseltilmiş Artı Testi	1. Koşullu operan zıtlaşma testleri
2. Yükseltilmiş 0 Testi	a.Geller-Seifter testi
3. Yükseltilmiş T Testi	b. Vogel testi
4. Aydınlık-karanlık kutu	2. Klasik koşullama testleri
5. Delikli tahta testi	
6. Yenilikle baskılanmış beslenme	
7. Sosyal etkileşim testi	
8. Predatöre dayalı modeller	

Diğer hayvan modellerinde olduğu gibi iyi bir deneysel anksiyete modeli oluşturmak için bazı koşullara dikkat etmek gereklidir. Denek sayısı ne kadar çok olursa davranışsal değerlendirmede bireysel farklılıklardan kaynaklanan dalgalanmalar o kadar az olur. Çalışmaya göre değişmekle birlikte genel olarak en az 10 denek sayısının olması ve gruplarda eşit sayıda denek olması ideal bir yaklaşımdır. Deneilerin yapılış saatleri tüm gruplar için aynı olmalıdır. Deney hayvanının test öncesinde adaptasyonu önemlidir. Deneyi yapacak olan araştırmacı, deneyden önce belirli süreler hayvanlara dokunarak (handling) hayvanların

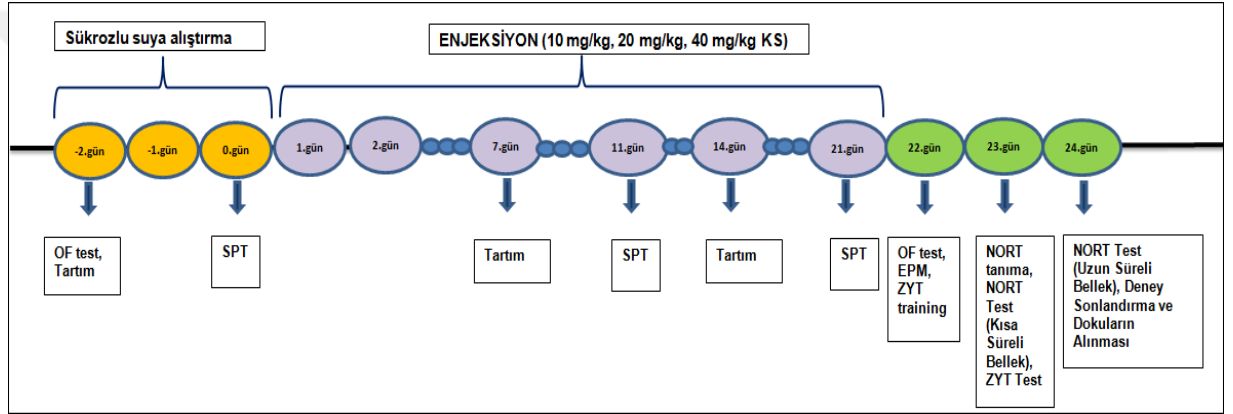
anksiyetesini gidermeli ve kendisine alıştırmalıdır. Handling işlemi ile sonuçlar daha güvenilir olarak yorumlanabilecektir (Uzbyay 2004).

Deney hayvanlarının yaşam koşullarının değıştirilmesi ve kısıtlanması hayvanların duyuşal olarak uyarılmalarına neden olur. Hayvanların hareketlerinin kısıtlanması, izolasyonu, yaşadıkları ortamın aydınlatma durumunda yapılan değışiklikler, besin ve su kısıtlamaları gibi çevresel birtakım değışiklikler hayvanların strese girmelerine neden olur. Bu stres verici değışimler sonucu hayvanda oluşacak ilk yanıt anksiyete olacaktır. Stres verici bu faktörlerin devam etmesi hayvanların bunlara adaptasyon geliştirmesine neden olabilir (Uzbyay 2004).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 27.05.2016 tarihli ve 2016-033 karar sayısı ile onaylanmıştır ve çalışmadaki bütün uygulamalar etik kurul protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Deneyler Aralık 2017-Ocak 2018’ de yapılmıştır. Enjeksiyonlar ve davranışsal analiz aşamaları Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi’ nde, HPLC analizleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında, KS analizleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’ nda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2. Çalışma dizaynı şematik gösterimi.

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada 12 aylık 76 adet erkek ve dişi Wistar albino türü sıçan kullanılmıştır. Sıçanların bakım ve beslenmeleri Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi’ nde yapılmıştır. Sıçanlar rahatça hareket edebilecekleri, yem ve su kaplarının olduğu plastik kafeslerde barındırılmış, yem ve suları ad-libitum olarak verilmiştir. Kafeslerin temizliği haftalık olarak yapılır, altlık olarak talaş kullanılmıştır. Hayvanlar standart laboratuvar şartlarında 12 saat aydınlık/karanlık periyodunda oda sıcaklığında (22±1 °C) muhafaza edilmiştir.

Hayvanlar 8 gruba ayrılmıştır:

- 1) Dişi kontrol (n=7)
- 2) Erkek kontrol (n=8)

- 3) Dişi KS (10 mg/kg KS) (n=10)
- 4) Dişi KS (20 mg/kg KS) (n=10)
- 5) Dişi KS (40 mg/kg KS) (n=11)
- 6) Erkek KS (10 mg/kg KS) (n=10)
- 7) Erkek KS (20 mg/kg KS) (n=9)
- 8) Erkek KS (40 mg/kg KS) (n=11)

3.2. Siklus Takibi

Deney öncesinde deneye dahil edilecek dişi hayvanları seçmek üzere 7 gün süresince vajinal smear ile siklus takibi yapılmıştır. 7 gün süresince östrus döngüsünün tüm evreleri görülmeyen ya da herhangi bir evresinde 3 günden fazla kalan dişi sıçanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Östrus döngüsü aşamasının belirlenmesi için %0.9' luk serum fizyolojik çözeltisinden pastör pipetine bir miktar çekilerek vajinaya bırakılıp geri çekilmesi ile alınan smear örneği ışık mikroskopunda incelenmiştir.

3.3. Kortikosteron Hazırlanması ve Enjeksiyon

KS (Sigma-Aldrich, \geq %92) %10 etil alkol içeren susam yağı içerisinde konsantrasyonları 10mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg olacak şekilde çözülerek hazırlanmıştır. KS emülsiyonu her 3 günde bir hazırlanmıştır. KS uygulama gruplarına uygun konsantrasyonda KS emülsiyonu 1.5 ml/kg dozunda 21 gün süresince her gün subkutan olarak enjekte edilmiştir. Kontrol gruplarına ise 21 gün boyunca subkutan olarak 1.5 ml/kg susam yağı enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyonlar günde bir kez ve sabah 09:00-11:00 saatleri arasında yapılmıştır. Hayvanın belirli bir bölgesine zarar vermemek amacıyla, enjeksiyon 21 gün boyunca bacak arkaarı, boyun bölgesi ve karın bölgesi gibi kısımlar değiştirilerek yapılmıştır.

3.4. Ağırlık Takibi

Enjeksiyona başlamadan önce, deneyin 7. günü, 14. günü ve 22. günü tüm hayvanlar tartılarak ağırlık takipleri yapılmıştır. Dişi ve erkek sıçanların ağırlıkları farklı olduğu için ağırlık değişimleri % artış/azalma şeklinde hesaplanmıştır.

3.5. Davranışsal Testler

Hayvanların lokomotor aktivitesi, anksiyete/depresyon benzeri davranışlarını ve kısa ve uzun süreli hafızalarını değerlendirmek amacıyla OF test, SPT, ZYT, EPM ve NORT yapılmıştır. NORT testinin kısa süreli bellek aşaması, ZYT ve EPM 13:00-17:00 saatleri arasında; NORT testi tanıma, NORT testinin uzun süreli bellek aşaması, OF test ve SPT 09:00-12:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Aynı gün birden fazla davranışsal testin yapıldığı günlerde testler arasında 2 saat süre bırakılmıştır. Hayvanlar testten en az bir saat önce testin yapılacağı odaya getirilmiştir.

3.5.1. Açık Alan Testi (Open Field Test= OF Test)

Deney öncesi ve deney bitiminde lokomotor aktivitelerini, anksiyete ve depresyon benzeri bazı davranışları değerlendirmek amacıyla tüm hayvanlara OF testi yapılmıştır. Kullanılan OF testi aparatı 80x80x30 cm ebatında kare siyah pleksiglas malzemeden üretilmiştir. Özel yazılım programı (Ethovision Video İzleme Sistemi XT11, Hollanda) ile bağlantılı video kayıt sistemi ile tüm testler kayıt edilmiştir. Hayvan sisteme tanıtılarak testler yapıldı. Sessiz kabin içerisinde loş ışıkla tavadan aydınlatılan bu aparata hayvanlar tek tek ve hep aynı köşesinden koyularak 5 dk. süresince katettiği mesafe (cm) ve hız (cm/s), parametreleri özel yazılım programı (Ethovision Video İzleme Sistemi XT11, Hollanda) ile hesaplanmıştır. Video kaydı yapılan her testte hayvanların şahlanma (rearing) ve süslenme (grooming) davranışları manuel olarak skorlanmıştır. Test sabah saat 9:00 ile 12:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Test aparatı her hayvandan sonra %10' luk etil alkol solüsyonu ile temizlenmiştir.

3.5.2. Sükroz Tercih Testi (Sucrose Preference Test= SPT)

Anhedoniyi değerlendirme amacıyla yapılan bu test enjeksiyonun başlamasından hemen önce, 14. gün ve 21. günde yapılmıştır. Testin ilk yapılışından önce tüm hayvanlar sükrozlu su tüketimine alıştırmıştır. Alıştırma işlemi için hayvanların grupları ile birlikte bulunduğu kafeslere 48 saat boyunca bir adet içme suyu şişesi ve bir tane %1' lik sükrozlu sıvı bulunan iki şişe koyuldu. Hayvanların içmek için belirli bir yönü tercih etme ihtimallerine karşı şişelerin yeri 24 saat sonrasında sağ-sol şeklinde değiştirildi. 48 saat süre sonunda suları, yemleri ve %1'

lik sükrözlu solüsyon bulunan şişeleri alınarak 18 saat bekletildiler. SPT bazal değerlendirmesi için hayvanlar açlık susuzluk sonrası tek tek kafeslere alındı. Kafeslere içme suyu ve % 1' lik sükröz solüsyonu şişeleri tartılarak yerleştirildi. Bir saat sonrası şişeler alınıp tekrar tartıldı ve sükröz tercih yüzdeleri hesaplandı. Sükröz tercih yüzdeleri %1' lik sükrözlu sıvı tüketimlerinin toplam sıvı tüketimlerine bölünmesi ile hesaplandı. SPT enjeksiyonun 11. gününde ve 21. gününde öncesinde 18 saat süresince yem ve suları alındıktan sonra aynı şekilde yapıldı. Bazal sükröz tercih yüzdeleri ile enjeksiyon 11. gün ve 21. gün sükröz tercih yüzdeleri karşılaştırıldı. Testler 9:00-12:00 saatleri arasında yapıldı.

3.5.3. Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)

Depresyon benzeri davranışları değerlendirmek amacıyla ZYT yapıldı. ZYT' de 25 cm çapında, 50 cm yüksekliğinde silindir şeklinde pleksiglas aparat kullanıldı. Bu aparat içine 40 cm yüksekliğine kadar 25°C su dolduruldu. ZYT, öntest ve test şeklinde iki aşamada gerçekleştirildi. ZYT ön testte 15 dk. boyunca sıçanlar yüzdürüldü ve ardından kurularak kafeslerine geri koyuldu. Ön testten 24 saat sonra ZYT testte hayvanlar tek tek bu yüzme aparatı içine bırakılarak 5 dk. süresince video kayıt sistemi (Ethovision Video İzleme Sistemi XT11, Hollanda) ile kaydedildi. Her bir hayvandan sonra sular değiştirildi. 5dk' lık bu süreçte hayvanların immobilité süreleri, yüzme ve tırmanma süreleri hesaplandı.

3.5.4. Yükseltilmiş Artı Testi (Elevated Plus Maze= EPM)

EPM aparatı siyah pleksiglas bir maddeden yapılmış, yerden 50 cm yükseklikte karşılıklı iki açık kol (50x10 cm), iki kapalı kol (50x10 cm) ve kolların birleştiği merkezi alandan (10x10 cm) oluşmaktadır. Kapalı kolların üstü açık ve yan kenarları 40 cm yükseklikte kapalı şekildedir.

EPM aparatı üzerinde yazılım programı (Ethovision Video Tracking System XT11, Netherlands) aracılığı ile bölgeler seçilmiş ve hayvanın 5 dk' lık test süresi içinde açık kollarda, kapalı kollarda ve merkezde geçirdiği zaman (s), açık kollara ve kapalı kollara giriş sayısı belirlenmiştir. Elde edilen bu değerlerle anksiyete değerlendirmesi için yaygın kullanılan açık kollarda geçirdiği zaman yüzdesi, $100 \times ((\text{Açık kolda geçirilen süre} + \text{Merkezde geçirilen süre}) / (\text{Kollarda ve Merkezde Geçirilen Toplam süre}))$ şeklinde hesaplanmıştır. Hayvanlar aparatta merkezi

bölgeye yüzleri açık kola bakacak şekilde bırakılmıştır ve testler arasında test aparatı %10' luk etil alkol solüsyonu ile temizlenmiştir.

3.5.5. Yeni Obje Tanıma Testi (*New Object Recognition Test = NORT*)

Bu testte sıçanların kısa ve uzun süreli görsel hafızasını test etmek amaçlanmıştır. Test, alışma (habituation), tanıma (retention), kısa süreli bellek test seansı ve uzun süreli bellek test seansı olmak üzere 4 aşamadan oluşmaktadır. Her bir aşama süresi 5 dakikadır. NORT tüm aşamaları 80x80x40 cm ebatındaki siyah pleksiglas OF testi aparatında yazılım programı (Ethovision Video İzleme Sistemi XT11, Hollanda) ile video kaydı yapılarak gerçekleştirilmiştir. Tanıma (retention) ve test aşamalarında birbirine özdeş boyutlarda farklı renklerde nesnelere (A1, A2, A3, A4, B ve C nesnelere) kullanılmıştır. A1, A2, A3 ve A4 birbirinin aynı; B ve C ise farklı renk ve şekilde objelerdir. Alışma (habituation) aşaması hayvanların testin yapılacağı aparat boşken tanınması şeklindedir. Deneyin 22. gününde yapılmış olan OF testinde NORT ile aynı aparat kullanıldığından, bu test aynı zamanda alışma aşaması şeklinde sayılmıştır. Alışma evresinden 24 saat sonra, tanıma (retention) aşamasında OF test aparatı içine kenarlara 15 cm uzaklıkta olacak şekilde karşılıklı iki köşede zemine A1 nesnesi (9 cm çapında pembe plastik top) ve A2 nesnesi (9 cm çapında pembe plastik top) sabitlenmiştir. Kısa süreli bellek testinde, karşılıklı köşelere A3 nesnesi (9 cm çapında pembe plastik top) ve B nesnesi (9 cm çapında ve 8 cm yüksekliğinde mavi plastik silindir kutu) yerleştirilmiştir. Uzun süreli bellek testinde ise A4 nesnesi (9 cm çapında pembe plastik top) ve C nesnesi (13 cm çapında ve 8 cm yüksekliğinde sarı konik şekilli plastik kutu) kullanılmıştır. Nesnelere yerleştirildiği tüm aşamalarda yazılım programı (Ethovision Video İzleme Sistemi XT11, Hollanda) aracılığıyla nesnelere etrafında 3 cm' lik bir alan (9cm çaplı nesne için 15 cm çaplı bir alan) seçilmiştir ve hayvanların nesnelere 3 cm ve daha az mesafede yakın olduğu süreler kaydedilmiştir. Hayvanların nesnelere 3 cm ve daha yakın olması, o nesneyi keşfi olarak değerlendirilmiştir. Yazılım programına hayvan tanıtılırken (detection) nesneye mesafesi gibi gerekli parametrelerin ölçülebilmesi için hayvanın burnu (nose-point) referans noktası olarak seçilmiştir. Sıçanlar test aparatına nesnelere olmadığı bir köşeden ve hep aynı köşeden bırakılmıştır. Tanıma evresinden 4 saat sonra kısa süreli bellek test seansı, 24 saat sonra uzun süreli bellek test seansı yapılmıştır. Tanıma evresinde, test bitiminde hayvan sabit nesne olan A nesnesi ile 6-8 s kadar temas ettirilmiştir. Tüm

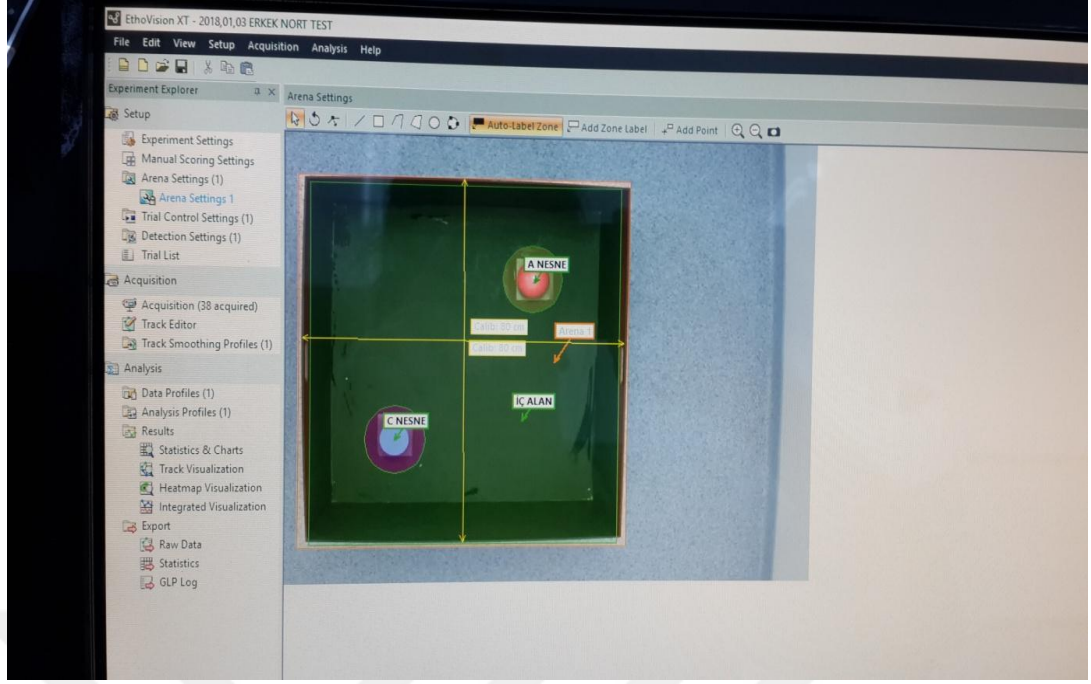
testler arasında koku etkileşimini önlemek amacıyla nesnelere ve test aparatı %10' luk etil alkol ile temizlenmiştir. Ethovision programından elde edilen sıçanların nesnelere geçirdikleri süre verileri ile yeni nesneyi tanıdık nesneden ayırt etme becerisi olan ayırma indeksi (discrimination index) ve hafızaya aldığıın göstergesi olan tanıma indeksi (recognition index) aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

Tanıma indeksi= $\frac{\text{Yeni nesne}}{\text{Yeni nesne} + \text{Tanıdık nesne}}$

Ayrırma indeksi= $\frac{\text{Yeni nesne} - \text{Tanıdık nesne}}{\text{Yeni nesne} + \text{Tanıdık nesne}}$



Şekil 3.2. NORT deney düzeneği. A. NORT tanıma evresi. B. NORT kısa süreli bellek evresi. C. NORT uzun süreli bellek evresi.



Şekil 3.3. Ethovision yazılım programı ile NORT deneysel dizaynı.

3.6. Deneyin Sonlandırılması ve Dokuların Alınması

Enjeksiyonlar ve davranışsal testler bittikten sonra hayvanlar ketamin hidroklorür (80 mg/kg) ve Ksilazin (8 mg/kg) kas içi enjeksiyonu yapılarak anesteziye alındı ve kardiyak ponksiyon ile kanları jelli tüplere aktarıldı. Anestezi altında hayvanlar dekapite edilerek, kuru buz üzerinde beyin dokusunun hipokampus, striatum ve amigdala kısımları Paxinos Watson sıçan beyin atlasına göre ayrıldı ve cryo tüpler içine koyuldu. Alınan kandan 4000 devirde 5 dk. santrifüj edilerek serum elde edildi. Tüm dokular analizleri yapılmaya kadar -80 °C’ de muhafaza edildi.

3.7. Kortikosteron Ölçümü

Kortikosteron-3-(O-carboxymethyl)oxime (Kortizol-3-CMO), Kortizol-3-CMO ester ve Kortizol-3-CMO-BSA hazırlandı (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Almanya). Kortikosteron-BSA stok solüsyonu (1µg/ml) karbonat tamponu (pH 9.6) ile sulandırıldı ve 200 µl 96’ lık well-plate (Nunc, Roskilde, Danimarka) içine koyuldu. Plate gece boyunca +4°C’ de inkübe edildi ve ardından yıkama tamponu ile yıkandı. Antijen tabakası ile örtülmeyen bağlanma bölgeleri daha sonra bloke edici tampon ile 37°C’ de 2 saat kaplandı (2g BSA/100ml PBS pH 7.2, 200µl/well). Plate tekrar yıkandı ve serum numuneleri (50 µl/well) veya standartlar (50 µl/well), primer antikorlar (50 µl/well) ile 37°C’ de 45 dk. inkübe edildi. Daha sonra, 30 dakika

süreyile 37°C' de solid faz üzerinde antijenler ile rekabet için kaplanmış plakalara aktarıldılar. Yıkamanın ardından, biyotinlenmiş anti-rabbit antikoruna eklendi (100 µl/well) ve 37°C' de 30 dk. inkübe edildi. Yıkama sonrası streptavidin peroksidaz solüsyonu (100 µl/well, Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Almanya) eklendi ve plate 15 dk. 37°C' de inkübe edildi. Tetramethylbenzidine substratı (150 µl/well) ilave edilerek karanlıkta 10 dk. bekletildi. % 10' luk sülfirik asit solüsyonu (50 µl/well) eklenerek mikropate okuyucuda (Biotek, Synergy HT, Winooski, USA) 450 nm' de absorbansları ölçüldü. Sonuçlar ng/ ml olarak ifade edildi. Analizin dinamik aralığı 10–2000 ng/ml idi.

3.8. Monoaminlerin Ölçümü

Hipokampus, striatum ve amigdala dokularında NE ve DA monoaminleri ve bunların metabolitleri olan dihidroksifenil glikol (DHPG) ve DOPAC konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla dokular tartıldı ve 1 ml 0.1 M hidroklorik asit (HCl) ile karıştırılarak cam homojenizatör ile homojenize edildi. Homojenatlar +4°C' de 14000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantları ayrıldı. Süpernatantlar 0.2 µm' lik mikrofiltreden geçirilerek HPLC' de analize hazır hale getirildi.

Hipokampus, striatum ve amigdala beyin dokularında DHPG, NE, DOPAC ve DA düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak analiz edildi (HPLC, Agilent Technologies 1260 marka; 250x4.6 mm' lik C18 ODS analitik HPLC kolonu). HPLC analiz aralığı 5 olarak ayarlandı. Kolon fırınının sıcaklığı 40 °C olarak sabitlendi. Analiz yapılmayan sürelerde HPLC' deki akım hızı 0.2 ml/dk iken, analizlere başlanmadan önce 1 ml/dk.' ya çıkarıldı. Elektrokimyasal dedektörünün (Waters 2465 elektrochemical) cell (hücre) bölümü açık pozisyondayken en az 1 saat süreyle, analiz referans hattının 0' a gelmesi için (dengelenme süreci) beklendi. Enjeksiyonlar 20 µl (Hamilton enjektörü ile) hacimde gerçekleştirildi. Numune enjeksiyonları arasında cihazın enjeksiyon ünitesi metanol ile yıkandı.

Enjekte edilen numunenin sistem içinde taşınmasını sağlayan mobil faz, pH' ı 4.9 olacak şekilde 1 lt ultra distile su içerisinde aşağıdaki maddeler ile hazırlandı:

- Sitrik asit (Sigma- Aldrich) (32 mM)

- Sodyum sitrat (Sigma Aldrich, ABD) (16 mM)
- Sodyum 1- heptanosülfonik asit (Sigma Aldrich, ABD) (0.9 mM)
- EDTA (Sigma Aldrich, ABD) (0.16 mM)
- Tetrahidrofuran (VNR) (36 mM)
- Glasiyal asetik asit (Merc, Almanya) (0.02 mM)
- Methanol (Sigma Aldrich, ABD) (0.616 mM)

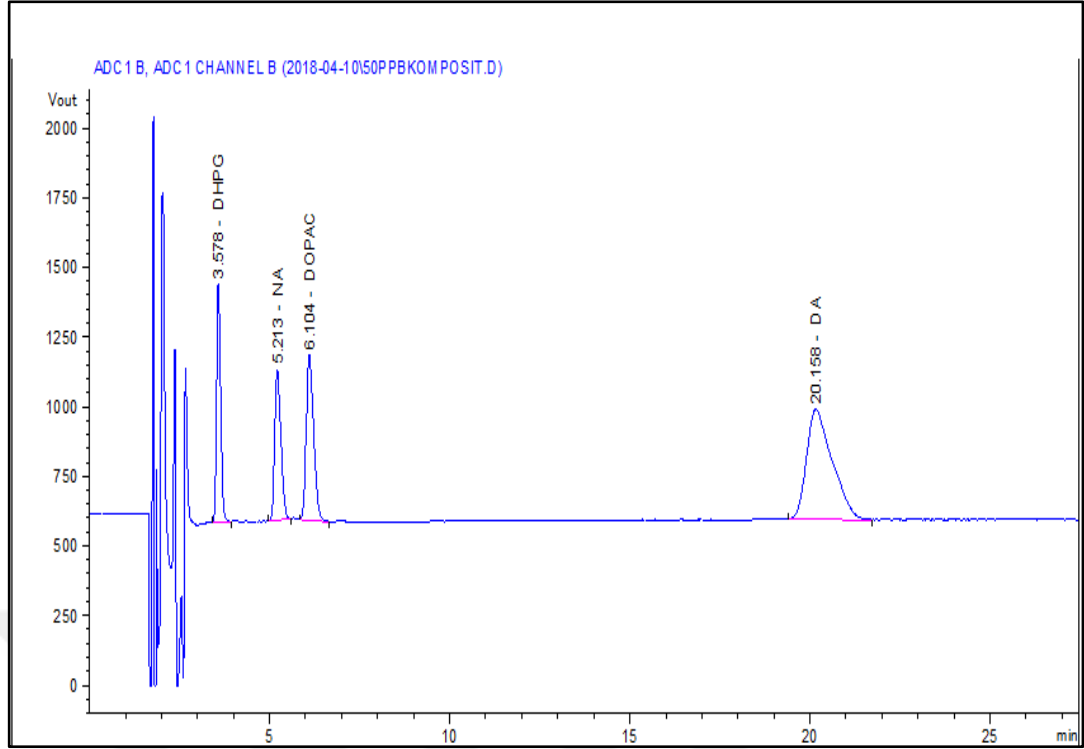
Mobil faz çözeltisi, por çapı 0.2 µm' lik mikrofiltrelerden geçirildi.

Katekolamin standartları ayrı ayrı enjekte edilerek piklerin meydana geliş süreleri (retention time) belirlendi. NA ve metaboliti DHPG ile DA ve metaboliti DOPAC' ın pik geliş süreleri sırasıyla dakika olarak 3.578 dk. DHPG, 5.213 dk. DOPAC, 6.104 dk. NA ve 20.158 dk. DA kaydedildi (Şekil 3.4). Deteksiyonu yapılan monoaminler ve metabolitlerin standart çözeltileri tek tek sisteme verilerek ve monitörde ortaya çıkan piklerin görünme zamanları kaydedildi ve hangi maddenin hangi zaman diliminde ortaya çıktığı belirlenmiş oldu. Dokulardan hazırlanan numuneler sisteme enjekte edildikten sonra monitörde görülen pikler, standart pikleriyle karşılaştırılarak hangi madde oldukları saptandı.

Deneylerde numuneler analiz edilmeden önce, her bir katekolamin için standart eğriler (curve) hazırlandı. DHPG 0.1-10 ppb/20µl, NA 0.1-10 ppb/20µl, DOPAC 0.1-10 ppb/20µl, DA 0.1-10 ppb/20µl arasında 5 farklı doz uygulanarak eğriler çizildi.

Tüm standartlar için tabloda belirtilen dozlarda uygulamalar yapılarak HPLC' de çıkan alanlar Agilent HPLC yazılım programı ile hesaplandı. Alanları hesaplanan numunelerin $y = 90.976x - 16.471$ formülü ile her bir katekolamin için ppb cinsinden konsantrasyonu bulundu. Alan değerleri y değerinin bulunduğu yere yazılarak x konsantrasyon miktarı hesaplandı.

Dokularda hesaplanmış olan konsantrasyon sulandırma faktörü ile çarpılarak doku ağırlığına bölündü. Monoaminler ve metabolitlerinin konsantrasyonları pikogram (pg) amin/ mg yaş doku ağırlığı şeklinde ifade edildi.



Şekil 3.4. Katekolamin standartları 50 ppb konsantrasyon traseleri. 2-3. dk. arasındaki solvent front, 3.578 dk. DHPG, 5.213 dk. DOPAC, 6.104 dk. NA ve 20.158 dk. DA ait pikler.

Tablo 3.3. Katekolaminlerin farklı standart konsantrasyonlarının HPLC' de oluşturdukları pik alanları.

NA		DHPG	
DOZ (ppb/20ul)	PİK ALAN	DOZ (ppb/20ul)	PİK ALAN
0.1	363.26	0.1	31.898
0.5	464.63	0.5	54.834
1	640.32	1	83.134
5	1117.8	5	296.06
10	1841.2	10	961.91
DOPAC		DA	
DOZ (ppb/20ul)	PİK ALAN	DOZ (ppb/20ul)	PİK ALAN
0.1	88.651	0.1	9.107
0.5	128.64	0.5	69.255
1	210.47	1	130.66
5	799.2	5	332.58
10	1882	10	661.78

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. Sonuçlara ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı ve aritmetik ortalama±standart hata (AO±SH) şeklinde sunuldu. Grup karşılaştırmaları için parametrik veya parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Cinsiyet karşılaştırması için *Mann-Whitney U* veya Bağımsız Gruplar T Testi; çoklu grup karşılaştırmaları için *Kruskal-Wallis* veya ANOVA analizleri kullanıldı. Çoklu grup analizlerinde anlamlı bulunan sonuçlar için *Bonferroni* veya *Games-Howell* testleri kullanıldı. Tekrarlı ölçümler için iki ölçüm durumunda *Wilcoxon* işaretli sıra sayılar testi ile çoklu ölçümler için *Freidman* iki yönlü varyans analizi ya da Eşleştirilmiş Örneklem T Test (Paired Sample T Test) yöntemleri kullanıldı. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Ağırlık Takibi

Erkek ve dişilerde farklı günlerde ölçülen ağırlık yüzde değişimleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Erkek sıçanlarda 7. gün, 14. gün ve 22. günlerde ağırlık yüzde değişimleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermedi (Tablo 4.1). Dişi sıçanlarda 22. gündeki ağırlık ölçüm değerleri kontrol ve 20 mg doz grupları arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

10 mg doz grubunda 14. gün ağırlık değeri dişi sıçanlarda daha yüksekti. 40 mg doz uygulandığında 14. gün ağırlık değerleri de iki cinsiyet arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0.05$).

Erkek ve dişilerde kontrol ve KS uygulama gruplarının her biri için farklı günlerde alınan tekrarlı ölçüm sonuçları karşılaştırıldı. Erkek ve dişi sıçanlarda kontrol grubunda ağırlık değişimleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. 10 mg doz uygulanan dişi sıçanlarda ise 7. ve 14. gün ağırlık değerleri farklı bulundu ($p<0.05$). 20 mg doz uygulaması yapıldığında ise hem erkek hem de dişi sıçanlarda ağırlık değişimlerinin gün ilerledikçe belirgin düzeyde arttığı gözlemlendi. Erkek ve dişilerde 40 mg doz uygulaması yapıldığında ağırlık değerlerinin gün arttıkça artış gösterdiği anlaşıldı ($p<0.05$).

Tablo 4.1. Erkek sıçanlarda ağırlık değişimleri ($p>0.05$).

Cinsiyet: Erkek	Kontrol	10 mg	20 mg	40 mg	
	Ortalama±SEM				<i>p</i>
Ağırlık (7. gün)	-1.14±1.0	0.01±0.57	-1.23±1.22	0.25±0.65	0.816
Ağırlık (14. gün)	1.98±3.36	0.13±0.98	-0.06±1.68	1.04±0.95	0.934
Ağırlık (22. gün)	0.26±0.72	0.52±1.59	4.5±1.84	1.79±1.67	0.210

Tablo 4.2. Dişi sıçanlarda ağırlık değişimleri (* p<0.05).

Cinsiyet: Dişi	Kontrol	10 mg	20 mg	40 mg	
	Ortalama±SEM				p
Ağırlık (7. gün)	0.26±2.02	0.66±1.77	0.7±1.71	-0.24±1.21	0.925
Ağırlık (14. gün)	0.53±2.96	3.74±1.18	4.9±1.88	6.47±1.77	0.291
Ağırlık (22. gün)	-2.76±1.91 ^a	3.48±0.98	6.91±1.65 ^a	3.59±1.3	0.013*

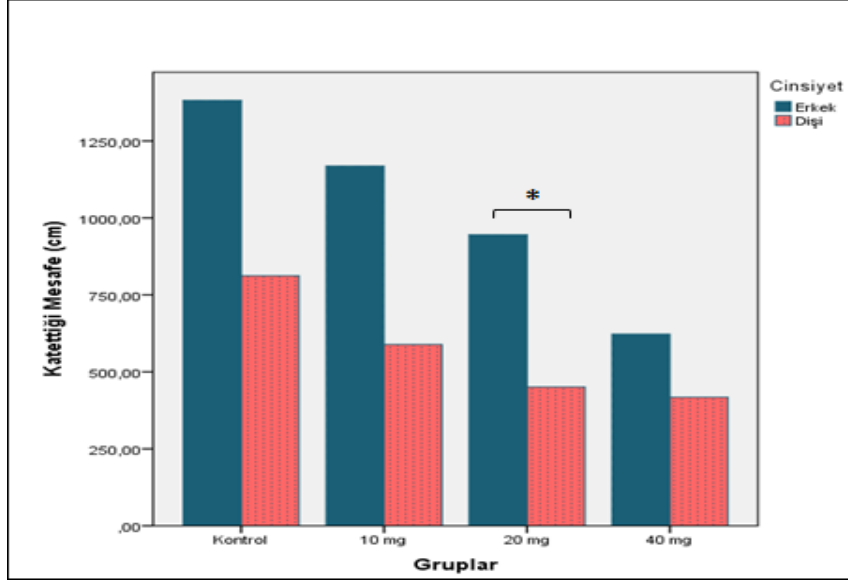
a: Aynı üstel küçük harfler farklılığı anlamlı olan grupları göstermektedir.

4.2. Davranışsal Testler

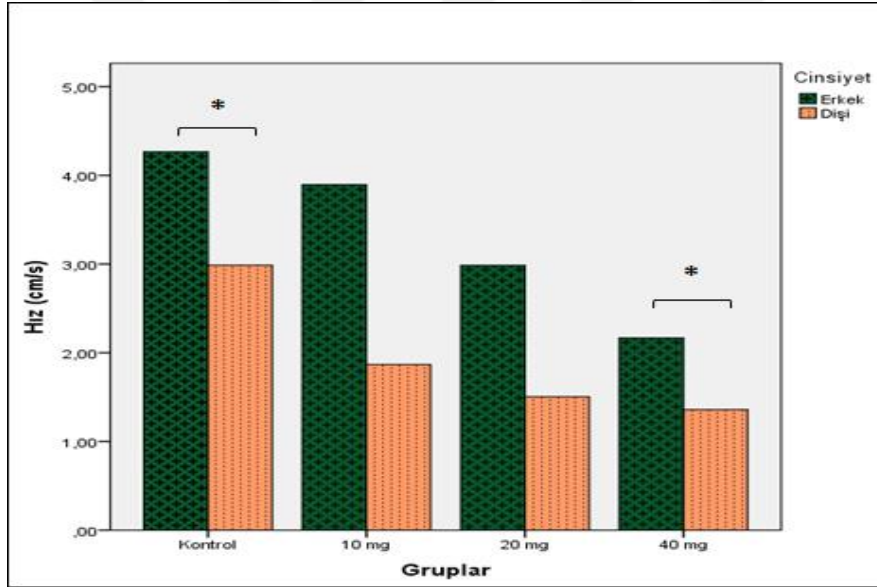
4.2.1. Açık Alan Testi (Open Field Test= OF Test)

Enjeksiyonların bitiminde 22. gün yapılan testlerde hem erkeklerde hem de dişilerde katettiği mesafe, hız, şahlanma sayısı ve süslenme süresi parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Tüm parametreler 22. gün yapılan OF testinde her grubun kendi içinde cinsiyete göre karşılaştırıldı. Katettiği mesafe, 20 mg grubunda dişilerde (450.81±98.15) erkeklere (945.69±145.65) göre daha düşüktü (p<0.05), diğer gruplarda erkek ve dişiler arasında anlamlı farklılık yoktu (Grafik 4.1). Hız parametresi ise erkek ve dişiler arasında sadece kontrol (erkek= 4.27±0.79; dişi= 2.99±0.73) ve 40 mg (erkek= 2.17±0.42; dişi= 1.36±0.33) gruplarında farklılık gösterdi (p<0.05) (Grafik 4.2). Şahlanma sayısı ve süslenme süresi hiçbir grupta cinsiyete göre farklı değildi.



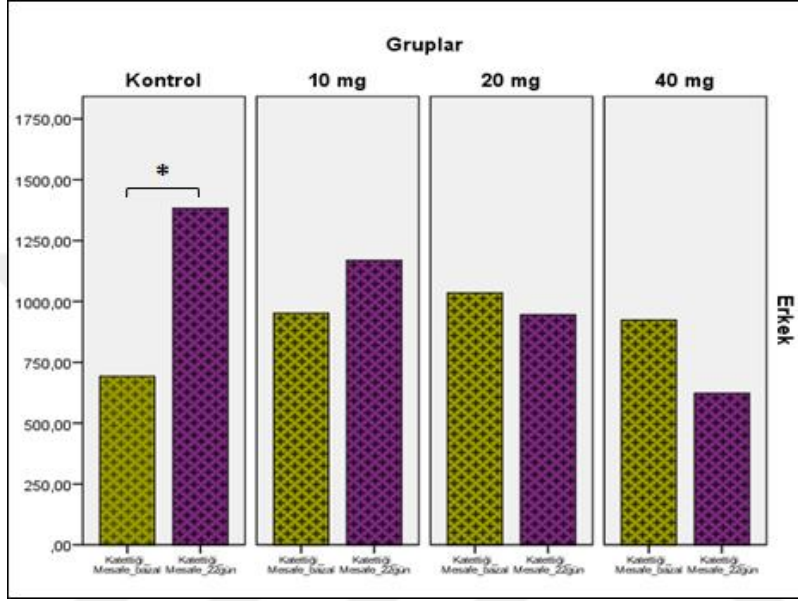
Grafik 4.1. Açık alan testi (22. gün) katettiği mesafe parametresinin gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). * $p < 0.05$ 20 mg grubunda dişilerde katettiği mesafe daha düşüktü (n=7-10, Mann Whitney Testi).



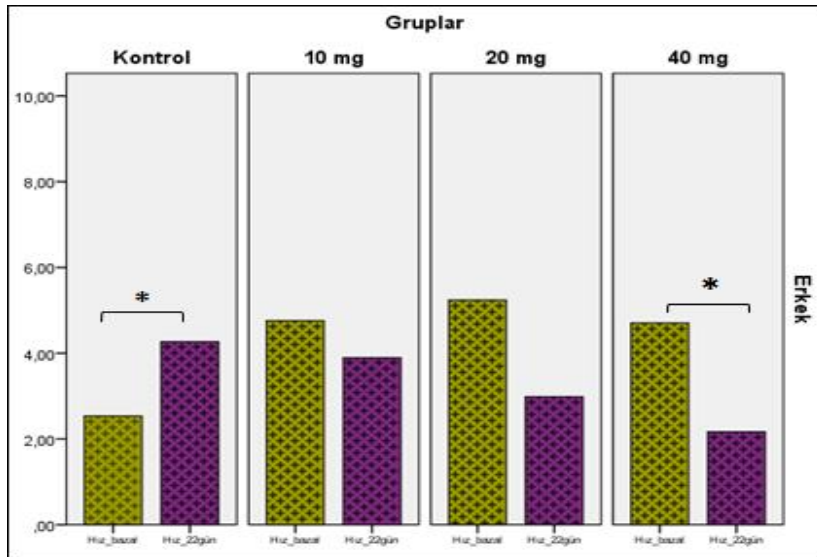
Grafik 4.2. Açık alan testi (22. gün) hız parametresinin gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). * $p < 0.05$ kontrol ve 40 mg gruplarında dişiler daha düşük değerdeydi (n=7-10, Mann Whitney Testi).

Erkeklerde enjeksiyonlara başlamadan önceki (bazal) ve enjeksiyonlardan sonraki (22. gün) katettiği mesafe, hız, şahlanma sayısı ve süslenme süresi ölçümleri karşılaştırıldı. Katettiği mesafe, kontrol grubunda 22. günde (1382.13±189.84) bazal ölçüme (692.64±75.95) göre artış gösterdi ($p < 0.05$) (Grafik 4.3). 22. günde hız parametresi kontrol grubunda (bazal= 2.54±0.54; 22. gün= 4.27±0.79) artarken, 20 mg (bazal= 5.24±0.50; 22. gün= 2.99±0.56 ve 40 mg (Bazal= 4.70±0.48; 22. gün= 2.17±0.42) gruplarında azaldı ($p < 0.05$) (Grafik 4.4). Şahlanma sayısı ise tüm

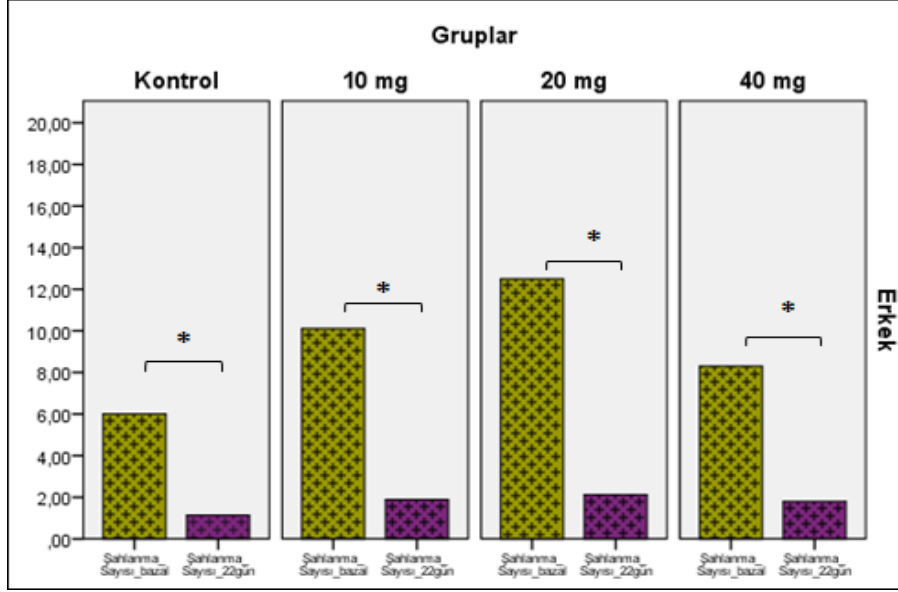
gruplarda bazal ölçüme göre 22. günde azalma gösterdi (kontrol bazal= 6.00 ± 1.20 , 22. gün= 1.14 ± 0.34 ; 10 mg bazal= 10.11 ± 1.32 , 22. gün= 1.89 ± 0.66 ; 20 mg bazal= 12.50 ± 2.15 , 22. gün= 2.12 ± 0.74 ; 40 mg bazal= 8.30 ± 1.12 , 22. gün= 1.8 ± 0.47) ($p < 0.05$) (Grafik 4.5). 10 mg (bazal= 36.67 ± 12.94 , 22. gün= 77.89 ± 11.76) ve 20 mg (bazal= 22.25 ± 8.49 , 22. gün= 61.75 ± 13.97) gruplarında süslenme süresi 22. günde bazala göre arttı ($p < 0.05$) (Grafik 4.6).



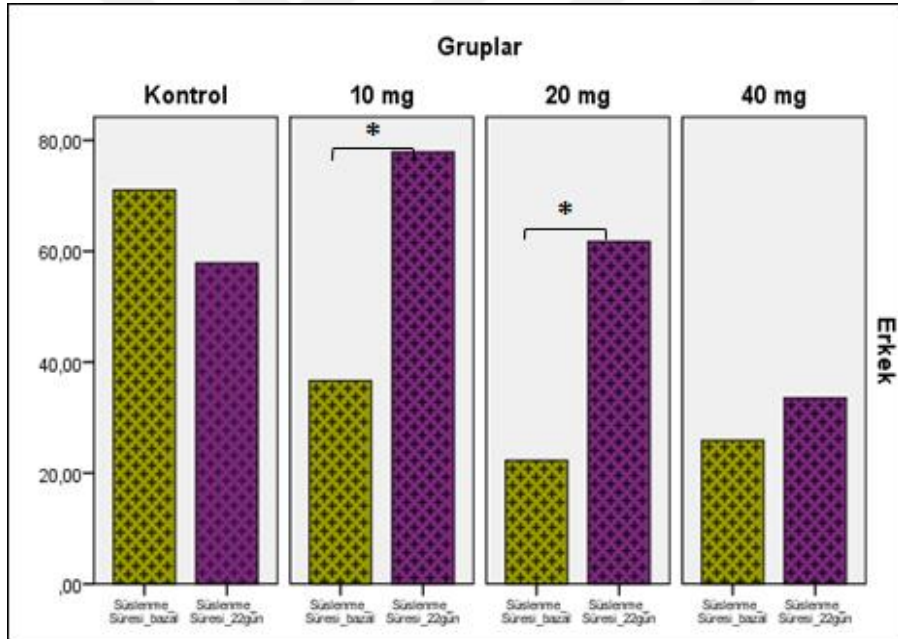
Grafik 4.3. Açık alan testinde erkeklerde kat ettiği mesafe (cm) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması ($AO \pm SH$). * $p < 0.05$ kontrol grubunda kat ettiği mesafe 22. günde bazal değere göre artış gösterdi ($n=7-10$, Wilcoxon Testi).



Grafik 4.4. Açık alan testinde erkeklerde hız parametresi (cm/s) bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması ($AO \pm SH$). * $p < 0.05$ kontrol grubu hız değeri 22. günde bazala göre daha yüksekti; 40 mg grubu hız değeri 22. günde bazala göre daha düşüktü ($n=7-10$, Wilcoxon Testi).



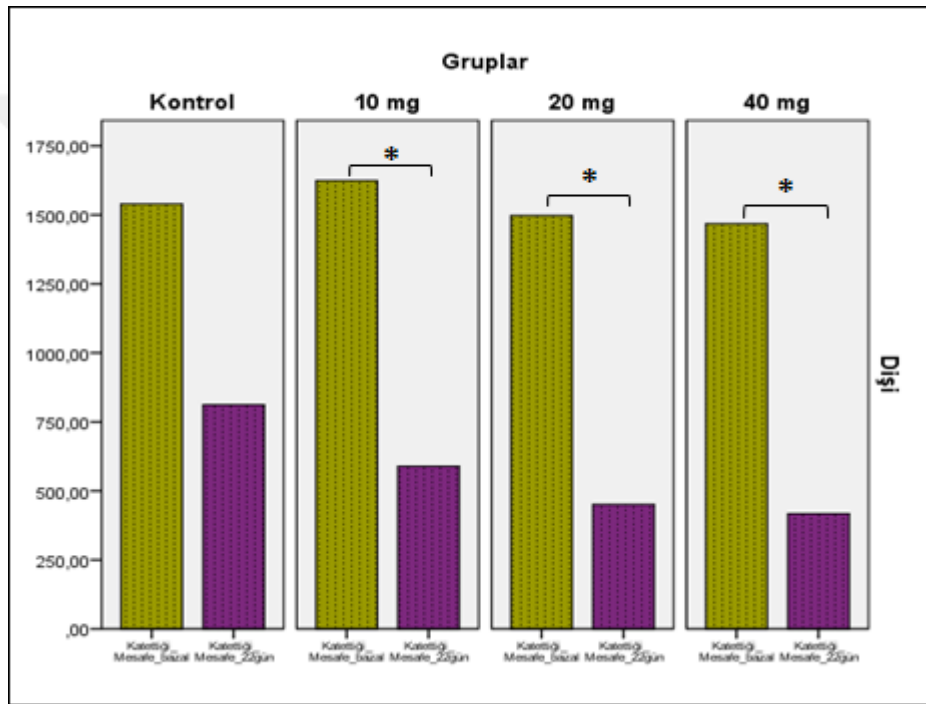
Grafik 4.5. Açık alan testinde erkeklerde şahlanma sayısı parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması (AO±SH). * p<0.05 şahlanma sayısı tüm gruplarda bazal değerlerine göre 22. günde daha düşüktü (n=7-10, Wilcoxon Testi).



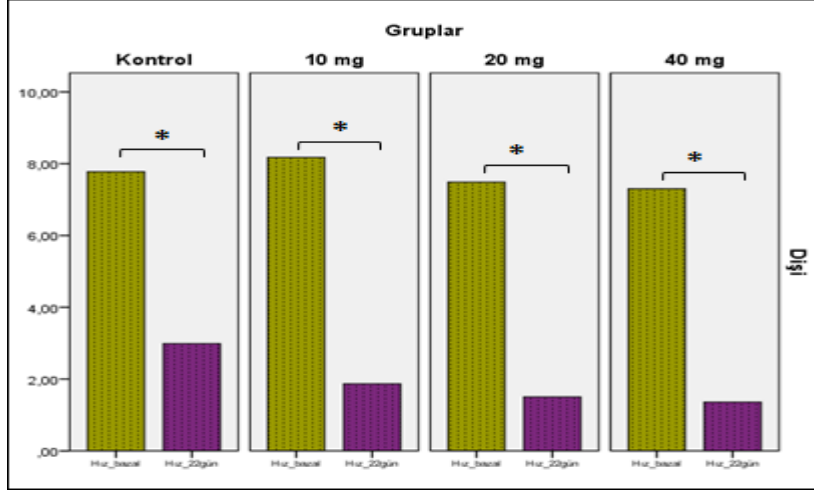
Grafik 4.6. Açık alan testinde erkeklerde süslenme süresi (s) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması (AO±SH). * p<0.05 10 mg ve 20 mg gruplarında süslenme süresi 22. günde bazala göre daha yüksekti (n=7-10, Wilcoxon Testi).

Dişilerde bazal ve 22. gün değerleri karşılaştırıldığında katettiği mesafe parametresi 10 mg (bazal= 1624.07±164.49, 22. gün= 589.18±70.17), 20 mg (bazal= 1497.46±104.74, 22. gün= 450.81±98.15) ve 40 mg (bazal= 1467.78±148.12, 22. gün= 417.53±69.08) gruplarında bazal değerlere göre 22. günde azaldı (p<0.05) (Grafik 4.7). Hız tüm gruplarda bazal ölçümlere göre 22. günde azalma gösterdi (kontrol bazal= 7.78±1.17, 22. gün= 2.99±0.73; 10 mg bazal= 8.18±0.89, 22. gün=

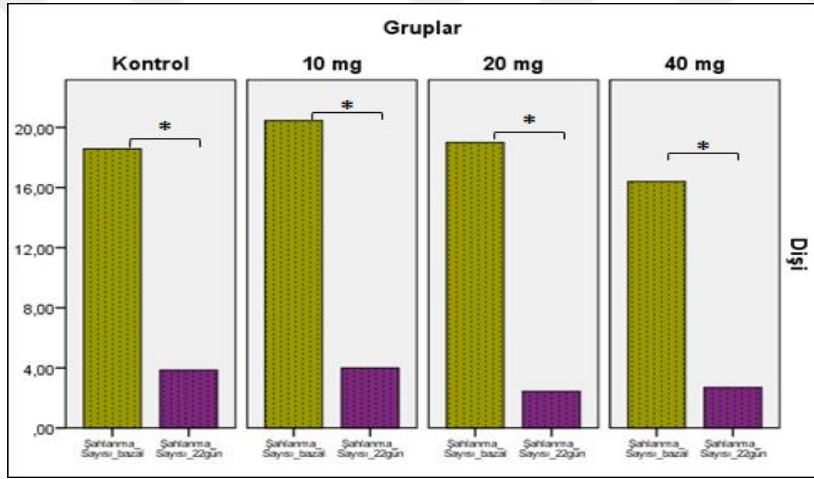
1.87±0.44; 20 mg bazal= 7.49±0.52, 22. gün= 1.50±0.33; 40 mg bazal= 7.30±0.80, 22. gün= 1.36±0.33) (p<0.05) (Grafik 4.8). Bazal ölçümlere göre 22. günde şahlanma sayısı tüm gruplarda azaldı (kontrol bazal= 18.57±3.67, 22. gün= 3.86±1.14; 10 mg bazal= 20.44±3.11, 22. gün= 4.00±0.99; 20 mg bazal= 19.00±1.38, 22. gün= 2.44±0.82; 40 mg bazal= 16.40±1.26, 22. gün= 2.70±0.60) (p<0.05) (Grafik 4.9). Süslenme süresi, tüm gruplarda 22. günde bazal değerlere göre artış gösterdi (kontrol bazal= 18.29±6.21, 22. gün= 51.86±16.87; 10 mg bazal= 25.67±7.16, 22. gün= 55.44±15.46; 20 mg bazal= 13.00±4.30, 22. gün= 45.11±8.71; 40 mg bazal= 16.00±2.76, 22. gün= 45.80±9.96) (p<0.05) (Grafik 4.10).



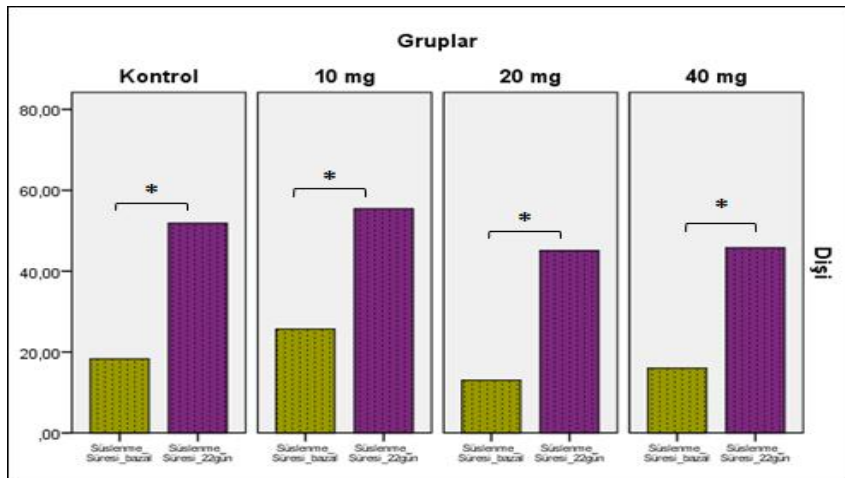
Grafik 4.7. Açık alan testinde dişilerde kat ettiği mesafe (cm) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması (AO±SH). * p<0.05 10 mg, 20 mg ve 40 mg gruplarında 22. gün değerleri bazala göre daha düşüktü (n=7-10, Wilcoxon Testi).



Grafik 4.8. Açık alan testinde dişlerde hız (cm/s) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması (AO±SH). * p<0.05 tüm gruplarda 22. gün değeri bazala göre daha düşüktü (n=7-10, Wilcoxon Testi).



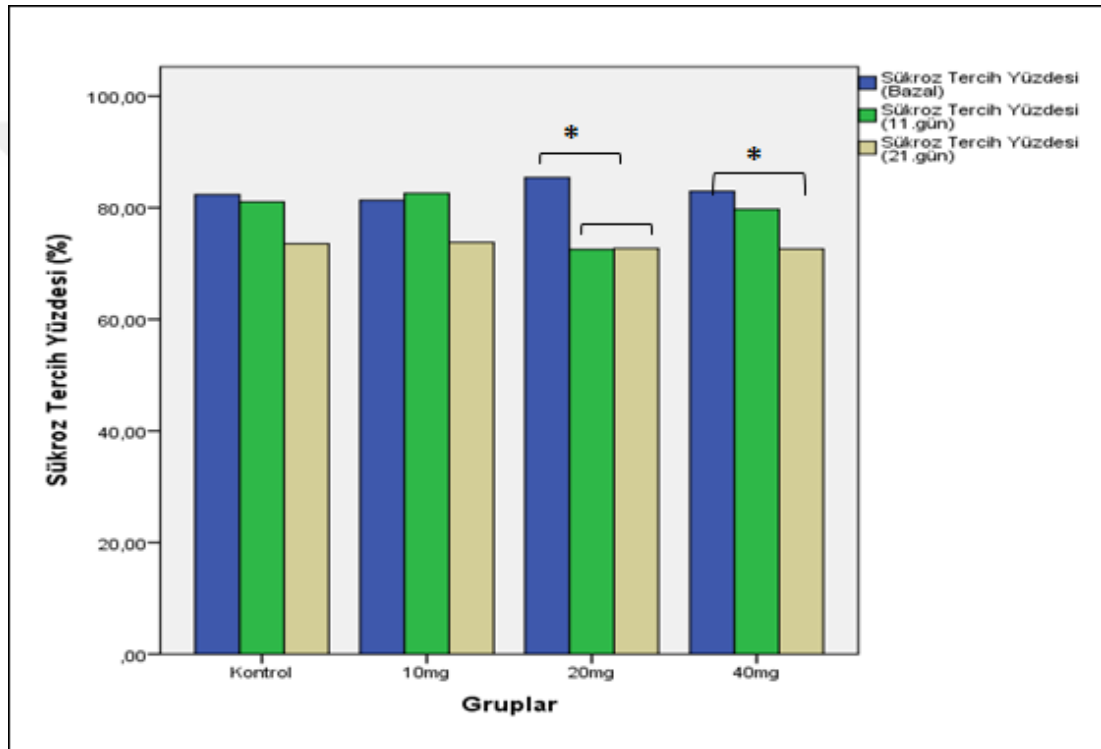
Grafik 4.9. Açık alan testinde dişlerde hız (cm/s) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması (AO±SH). * p<0.05 şahlanma sayısı tüm gruplarda 22. günde bazal değerlere göre daha düşüktü (n=7-10, Wilcoxon Testi).



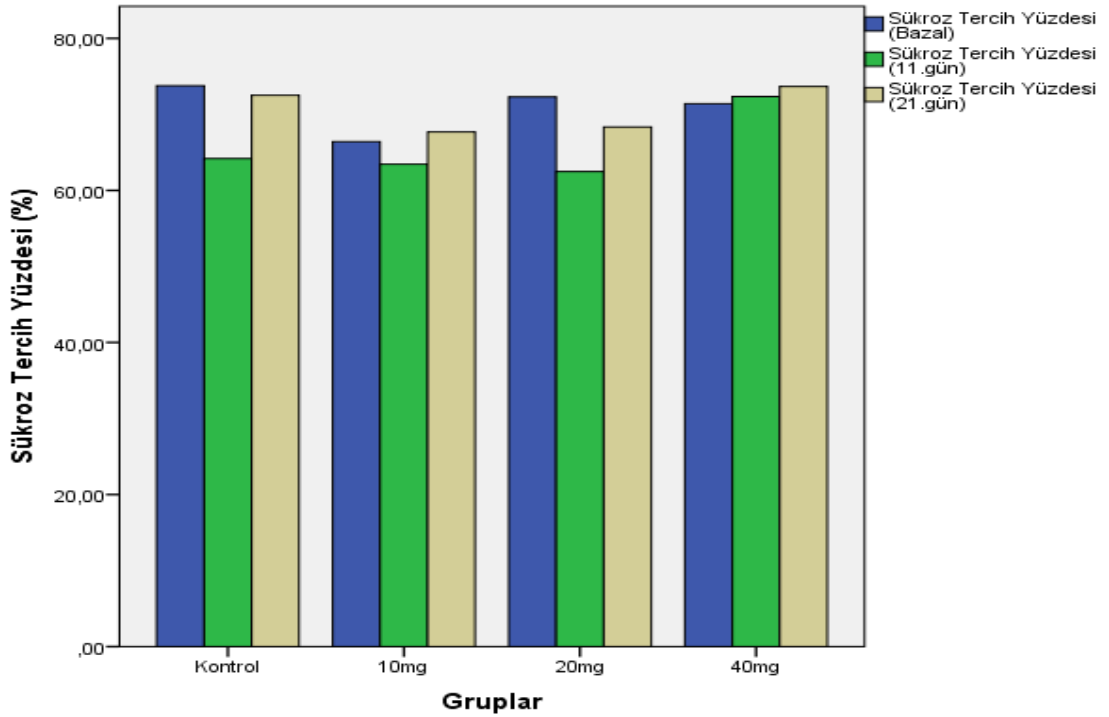
Grafik 4.10. Açık alan testinde dişlerde süslenme süresi (s) parametresi bazal ve 22. gün ölçümünün karşılaştırması (AO±SH). * p<0.05 tüm gruplar 22. günde bazala göre daha yüksek değerdeydi (n=7-10, Wilcoxon Testi).

4.2.2. Süzkroz Tercih Testi (Sucrose Preference Test= SPT)

Erkek ve dişi sıçanlarda bazal, 11. gün ve 21. günde yapılan testler her grubun kendi içinde karşılaştırıldı. Erkeklerde 20 mg grubunda 11. gün (72.51 ± 4.87) ve 21. gün (72.69 ± 3.83) süzkroz tercih yüzdeleri bazal değere (85.43 ± 2.02) göre daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Grafik 4.11). Erkeklerde 40 mg grubunda 21. gün (72.60 ± 3.25) süzkroz tercih yüzdesi bazal ölçüme (82.97 ± 1.56) göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$) (Grafik 4.11). Dişilerde hiçbir grubunda farklı günlerde alınan ölçümler arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Grafik 4.12).



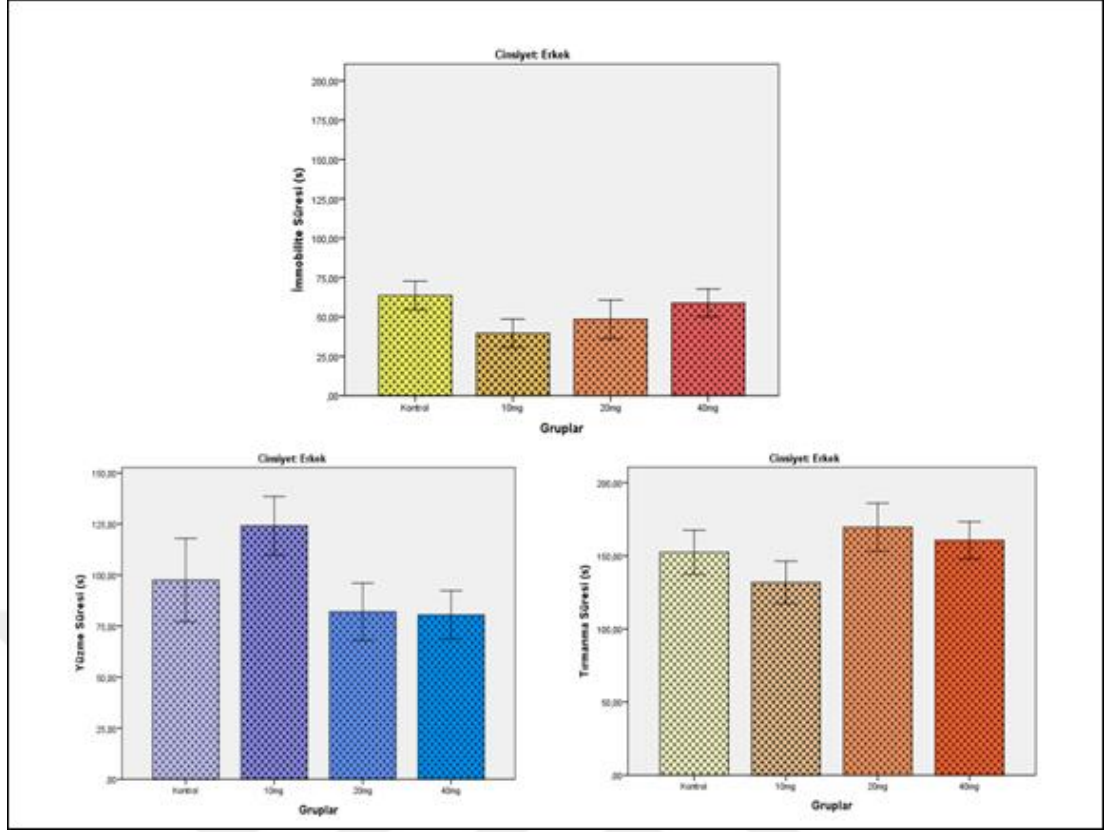
Grafik 4.11. Süzkroz Tercih Testinde erkeklerde süzkroz tercih yüzdesi bazal, 11. gün ve 22. gün ölçümlerinin karşılaştırması ($AO\pm SH$). * $p<0.05$ 20 mg grubunda 11. gün ve 21. gün süzkroz tercih yüzdeleri bazal değere göre daha düşüktü; 40 mg grubu 21. gün değeri bazala göre daha düşüktü ($n=8-11$, Eşleştirilmiş Örneklem T Testi).



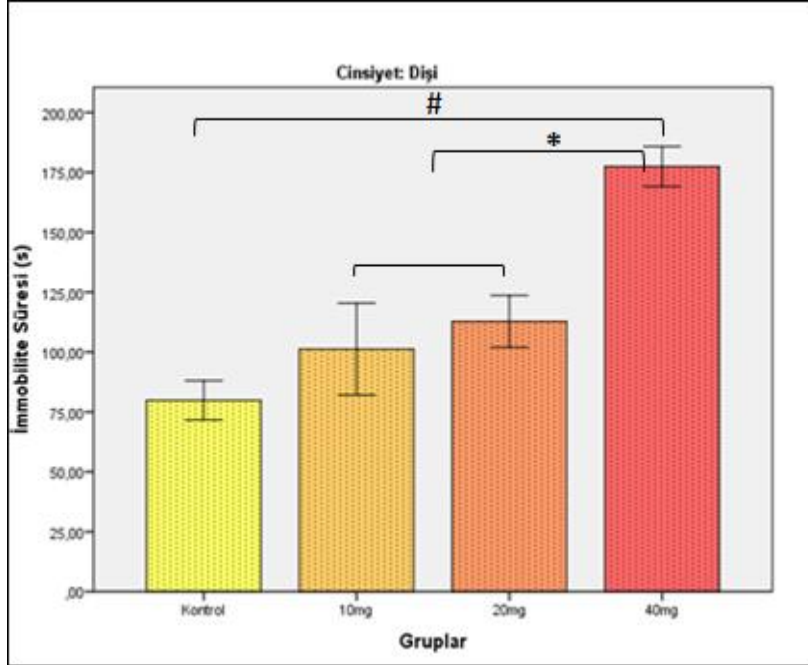
Grafik 4.12. Sükroz Tercih Testinde dişilerde sükroz tercih yüzdesi bazal, 11. gün ve 22. gün ölçümlerinin karşılaştırması (AO±SH). Hiçbir grupta bazal, 11. gün ve 21. gün değerleri arasında fark görülmedi (n=7-11, Eşleştirilmiş Örneklem T Testi).

4.2.3. Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)

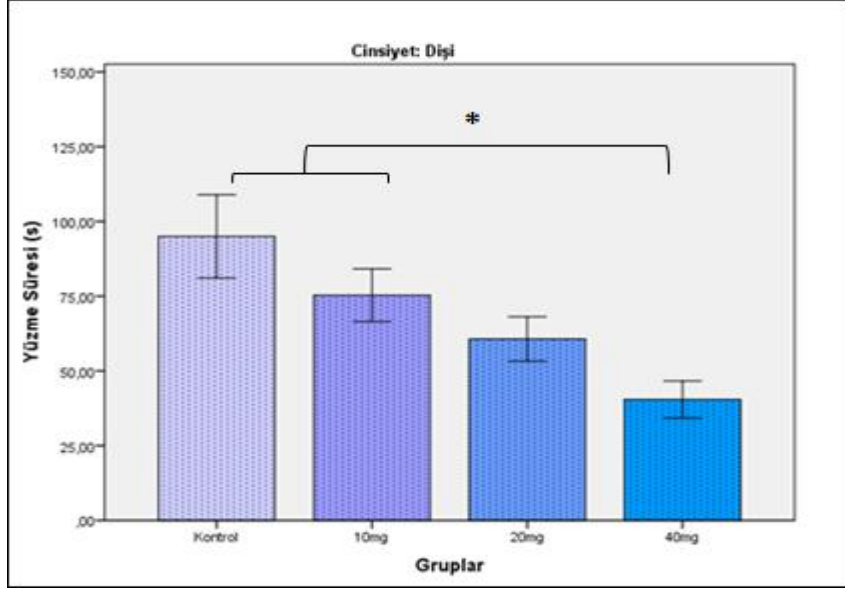
Erkek sıçanlarda immobilité, yüzme ve tırmanma süreleri doz grupları arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmadı (Grafik 4.13). Ancak, dişî sıçanlarda immobilité ve yüzme süresi gruplar arasında farklı bulundu. İmmobilité süresi, 40 mg (177.44±8.38) grubunda kontrol (79.83±8.22), 10 mg (101.22±19.15) ve 20 mg (112.80±10.84) gruplarına göre yüksekti ($p<0.05$, $p<0.001$) (Grafik 4.14). 40 mg grubunda yüzme süresi (40,44±6.20) kontrol (95.00±13.91) ve 10 mg (75.33±8.81) gruplarına göre daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Grafik 4.15).



Grafik 4.13. Zorunlu Yüzme Testinde erkeklerde immobilité, yüzme ve tırmanma süresinin gruplar arasında karşılaştırılması (AO±SH). İmmobilite, yüzme ve tırmanma süresi gruplar arasında farklı değildi (n=8-10, ANOVA).

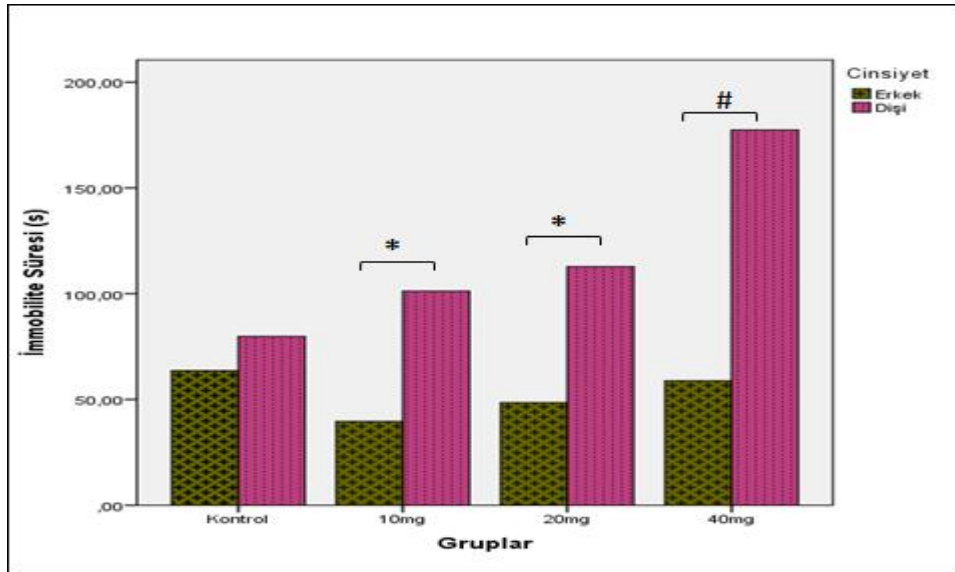


Grafik 4.14. Zorunlu Yüzme Testinde dişilerde immobilité süresinin gruplar arasında karşılaştırılması (AO±SH). * p<0.05 40 mg grubu 10 mg ve 20 mg gruplarına göre daha yüksek immobilité süresine sahipti. # p<0.001 40 mg grubu kontrole göre yüksek değerdeydi (n=7-10, ANOVA, Bonferroni Testi).

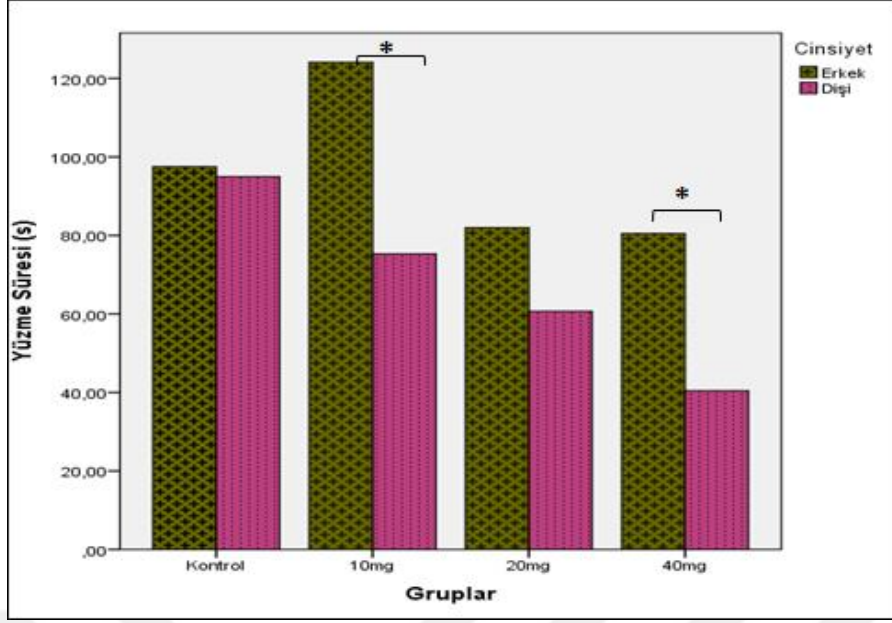


Grafik 4.15. Zorunlu Yüzme Testinde dişilerde yüzme süresinin gruplar arasında karşılaştırılması (AO±SH). * $p<0.05$ 40 mg grubu kontrol ve 10 mg gruplarına göre daha düşük yüzme süresine sahipti (n=7-10, ANOVA, Bonferroni Testi).

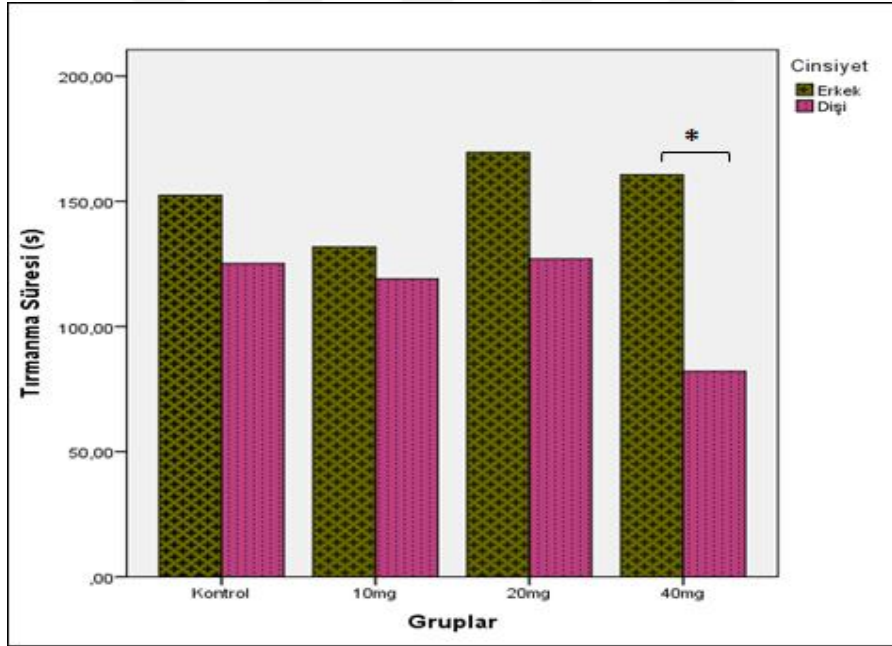
Her grup kendi içinde immobilité, yüzme ve tırmanma süresi yönünden cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kontrol grubunda hiçbir parametrede erkek ve dişiler arasında farklılık gözlenmedi. İmmobilité süresi, 10 mg, 20 mg ve 40 mg gruplarında dişilerde erkeklere göre daha yüksekti ($p<0.05$, $p<0.001$) (Grafik 4.16). Yüzme süresi, 10 mg ve 40 mg gruplarında dişilerde erkeklere göre daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Grafik 4.17). 40 mg grubunda tırmanma süresi dişilerde erkeklere göre daha düşüktü ($p<0.001$) (Grafik 4.18).



Grafik 4.16. Zorunlu Yüzme Testinde immobilité süresinin grup içinde cinsiyete göre karşılaştırılması (AO±SH). * $p<0.05$, # $p<0.001$ 10, 20 ve 40 mg gruplarında dişiler erkeklere göre daha yüksek immobilité süresine sahipti (n=7-10, Bağımsız Gruplar T Testi).



Grafik 4.17. Zorunlu Yüzme Testinde yüzme süresinin grup içinde cinsiyete göre karşılaştırılması (AO±SH). * $p < 0.05$ 10 mg ve 40 mg gruplarında dişiler erkeklere göre daha düşük değerdedi (n=7-10, Bağımsız Gruplar T Testi).



Grafik 4.18. Zorunlu Yüzme Testinde tırmanma süresinin grup içinde cinsiyete göre karşılaştırılması (AO±SH). * $p < 0.05$ 40 mg grubu değeri dişilerde daha düşüktü (n=7-10, Bağımsız Gruplar T Testi).

4.2.4. Yükseltilmiş Artı Testi (Elevated Plus Maze- EPM)

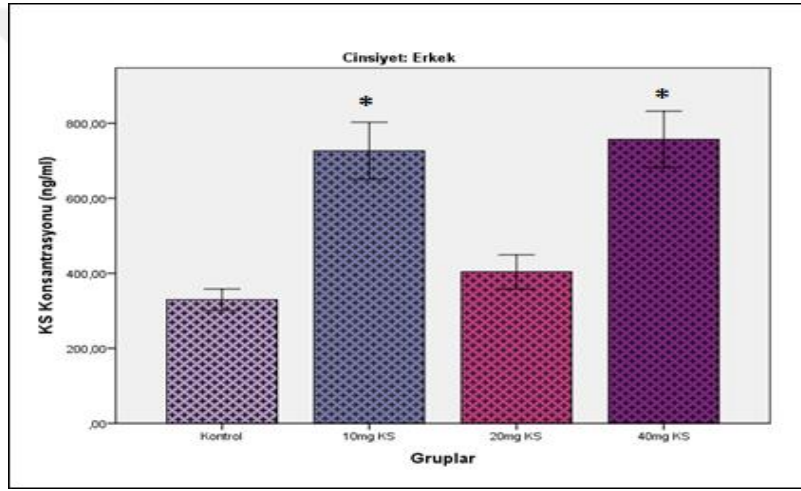
Erkek ve dişi sıçanlarda açık kolda geçirilen zaman yüzdeleri gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p > 0.05$).

4.2.5. Yeni Obje Tanıma Testi (New Object Recognition Test- NORT)

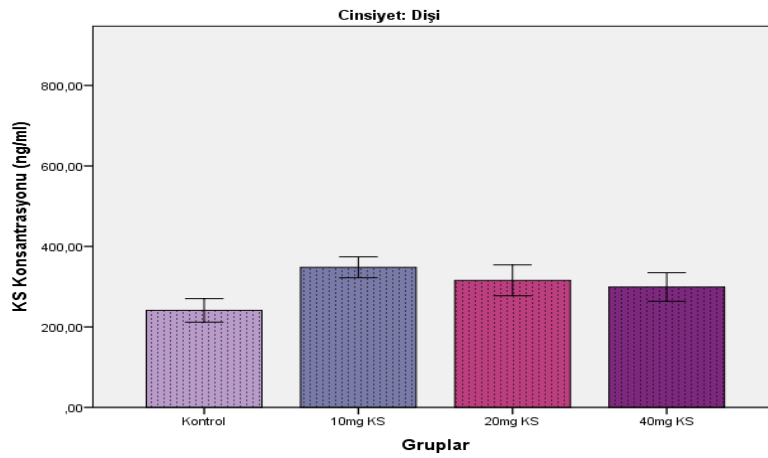
Erkek ve dişi sıçanlarda kısa ve uzun süreli NORT bellek testlerinde ayırma indeksi ve tanıma indeksi gruplar arasında farklı bulunmadı ($p>0.05$).

4.3. Serum Kortikosteron Konsantrasyonu

Dişi ve erkeklerde serum KS konsantrasyonları gruplar arasında karşılaştırıldı. Erkeklerde 10 mg (726.29 ± 76.14) ve 40 mg (757.00 ± 75.17) gruplarında KS konsantrasyonu kontrol (329.50 ± 28.82) ve 20 mg (403.71 ± 45.63) gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$) (Grafik 4.19). Dişilerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Grafik 4.20).

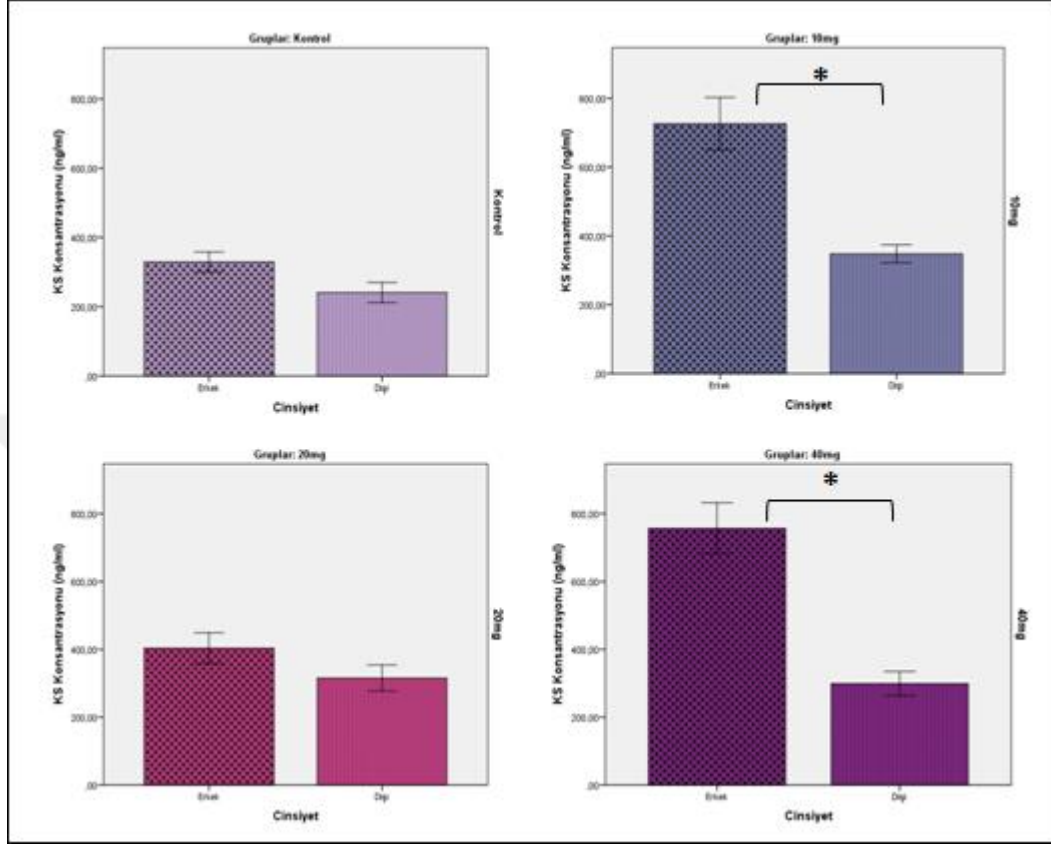


Grafik 4.19. Erkeklerde serum kortikosteron konsantrasyonunun gruplar arasında karşılaştırılması (AO \pm SH). * $p<0.05$ 10 mg ve 40 mg grupları kontrol ve 20 mg gruplarına göre daha yüksek KS seviyesine sahipti (n=6-8, ANOVA, Games-Howell).



Grafik 4.20. Dişilerde serum kortikosteron konsantrasyonunun gruplar arasında karşılaştırılması (AO \pm SH). Gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (n=6-9, ANOVA).

Serum KS konsantrasyonları her grup içinde erkek ve dişiler arasında karşılaştırıldı. Kontrol ve 20 mg gruplarında erkek ve dişiler arasında farklılık görülmezken, 10 mg ve 40 mg gruplarında dişiler erkeklere göre daha düşük KS seviyesine sahiptiler ($p<0.05$) (Grafik 4.21).



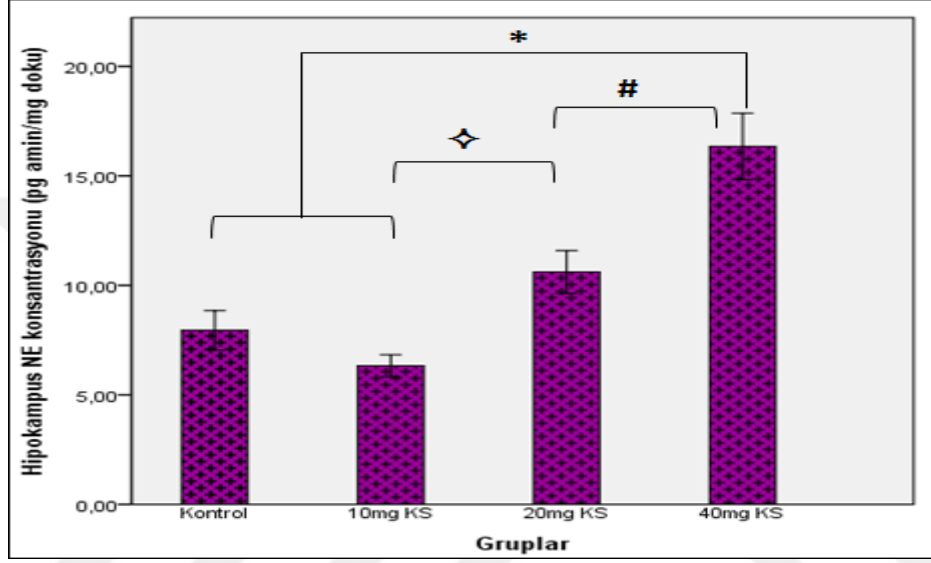
Grafik 4.21. Serum kortikosteron konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). 10 mg ve 40 mg gruplarında dişiler erkeklere göre daha düşük KS konsantrasyonuna sahipti (n=6-9, Mann Whitney Testi).

4.4. Monoamin Ölçümleri

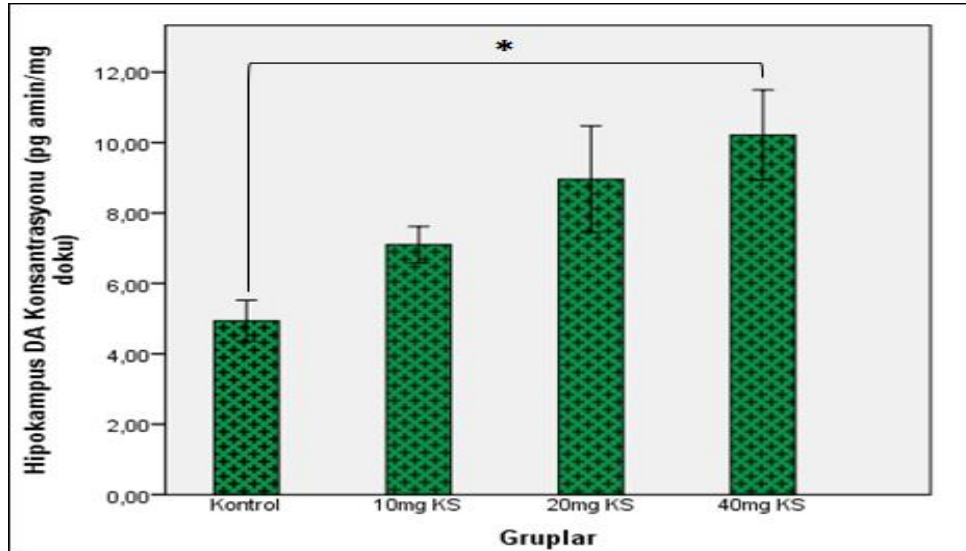
4.4.1. Hipokampus Monoamin Ölçümleri

Erkek sıçanlarda hipokampus NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı değerlendirildi. NE konsantrasyonu 40 mg KS uygulanan grupta (16.34 ± 1.51) kontrol grubuna (7.95 ± 0.90), 10 mg grubuna (6.33 ± 0.51) ve 20 mg grubuna (10.61 ± 0.98) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$ ve $p<0.05$). Ayrıca, 20 mg grubunda NE konsantrasyonu (10.61 ± 0.98) 10 mg grubuna (6.33 ± 0.51) göre yüksek miktardaydı ($p<0.05$) (Grafik 4.22). DA konsantrasyonu, KS uygulanan gruplarda kontrole göre doz artışı ile doğru orantılı yükselme gösterirken, kontrol grubu (4.94 ± 0.58) ile 40 mg grubu (10.22 ± 1.28) arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$) (Grafik 4.23). NE aktivite oranı (turnover rate)

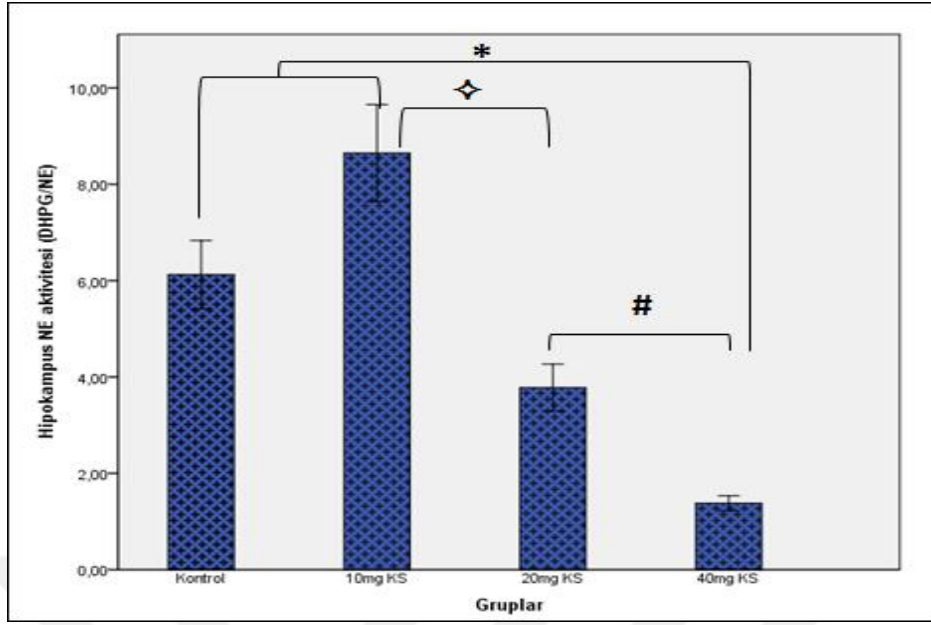
40 mg grubunda (1.38 ± 0.16), kontrol grubu (6.13 ± 0.71), 10 mg grubu (8.65 ± 1.01) ve 20 mg grubuna (3.78 ± 0.49) göre anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.001$ ve $p < 0.05$). Ayrıca, 20 mg grubunda hipokampus NE aktivite oranı (3.78 ± 0.49), 10 mg grubuna (8.65 ± 1.01) göre düşüktü ($p < 0.05$). Ayrıca, 10 mg grubunda hipokampus NE aktivite oranı (8.65 ± 1.01) kontrole (6.13 ± 0.71) göre yüksekti ($p < 0.05$) (Grafik 4.24). DA aktivite oranı 20 mg (0.23 ± 0.02) ve 40 mg (0.27 ± 0.02) gruplarında kontrol (0.43 ± 0.06) grubuna göre anlamlı derecede düşüş gösterdi ($p < 0.05$) (Grafik 4.25).



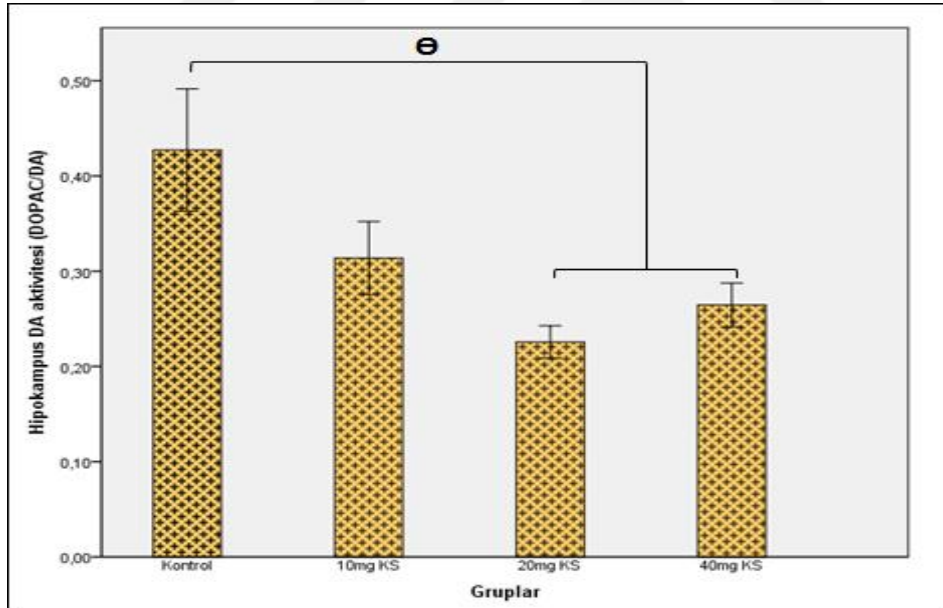
Grafik 4.22. Erkek sıçanlarda hipokampusta NE konsantrasyonu ($AO \pm SH$). * $p < 0.001$ 40 mg grubu, kontrol ve 10 mg grubuna göre; # $p < 0.05$ 40 mg grubu 20 mg grubuna göre yüksekti; ◇ $p < 0.05$ 20 mg grubu 10 mg grubuna göre anlamlı derecede farklıydı ($n=7-11$, ANOVA, Games-Howell Test).



Grafik 4.23. Erkek sıçanlarda hipokampus DA konsantrasyonu ($AO \pm SH$). * $p < 0.05$ 40 mg grubu kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($n=7-11$, ANOVA, Games-Howell Test).



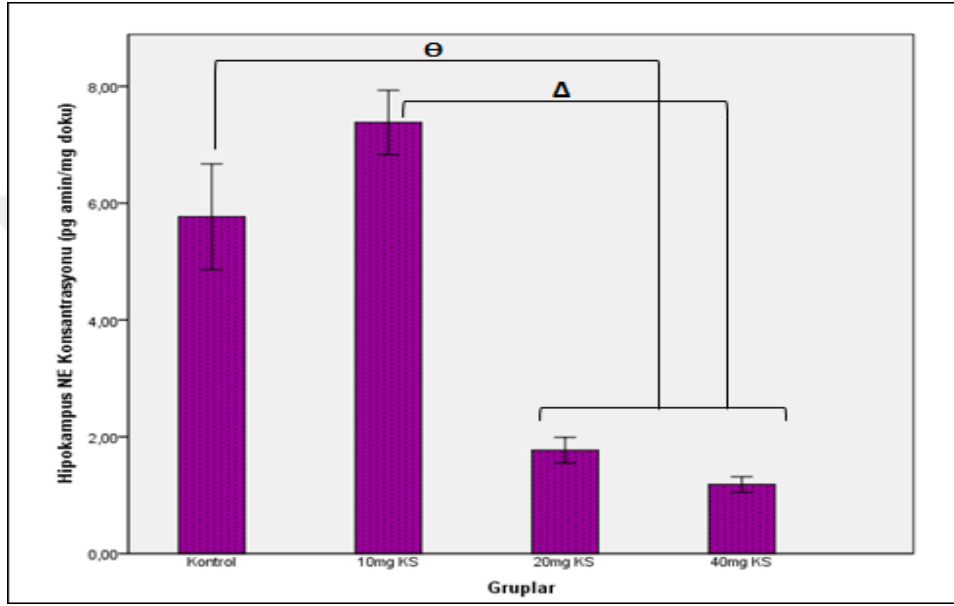
Grafik 4.24. Erkek sıçanlarda hipokampus NE aktivite oranı (AO±SH). * $p<0.001$ 40 mg grubu kontrol ve 10 mg gruplarına göre; # $p<0.05$ 40 mg grubu 20 mg grubuna göre düşüktü. ◇ $p<0.05$ 20 mg grubunda 10 mg grubuna göre daha düşük NE aktivite oranı gözlemlendi (n=7-11, ANOVA, Games-Howell Test).



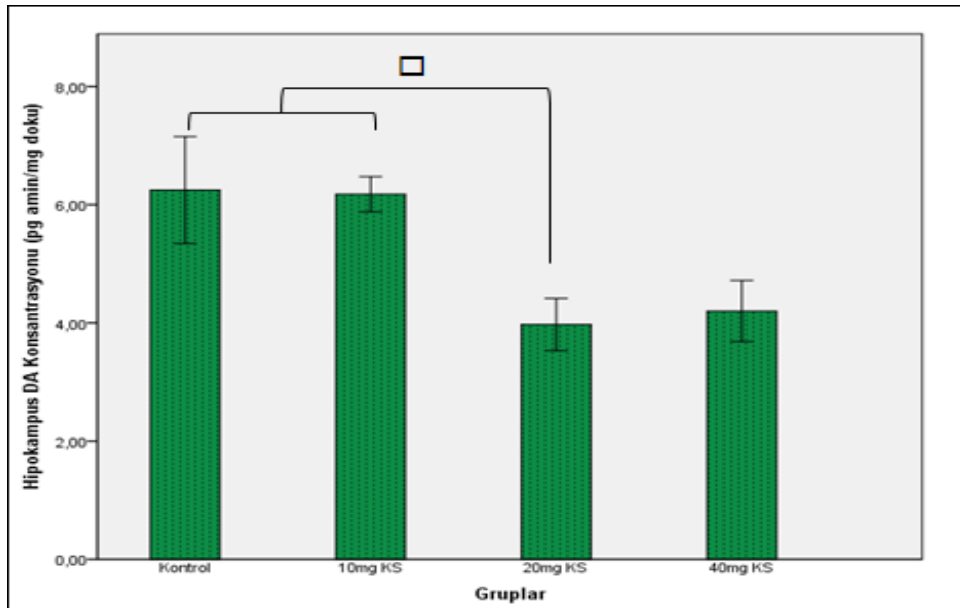
Grafik 4.25. Erkek sıçanlarda hipokampus DA aktivite oranı (AO±SH). Θ $p<0.05$ 20 mg ve 40 mg gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüş gözlemlendi (n=7-11, ANOVA, Bonferroni Testi).

Dişi sıçanlarda hipokampus NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı değerlendirildi. NE konsantrasyonu, 20 mg (1.77 ± 0.22) ve 40 mg (1.18 ± 0.13) gruplarında kontrol grubuna (5.77 ± 0.91) ve 10 mg grubuna (7.38 ± 0.55) göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$ ve $p<0.001$). NE konsantrasyonları kontrol ve 10 mg grupları arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$)

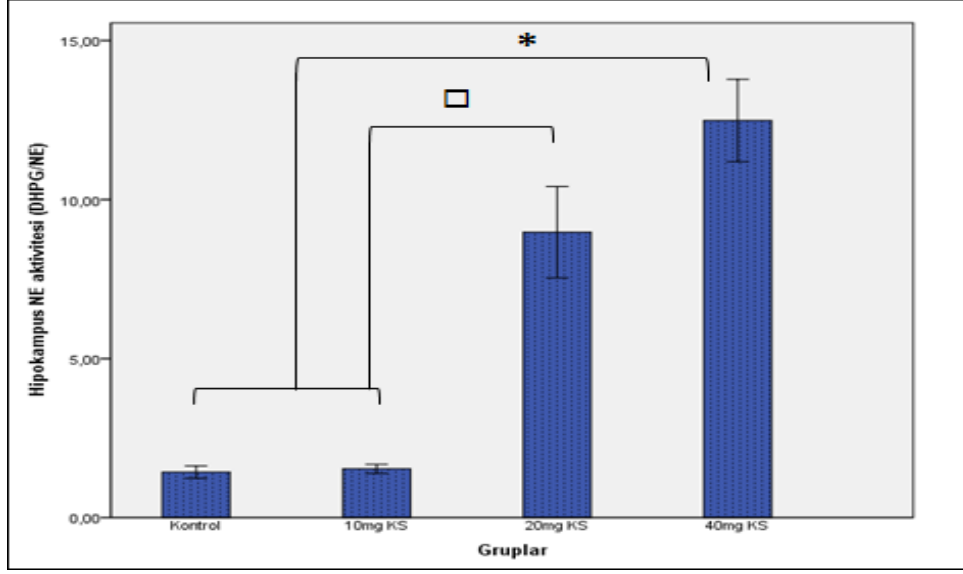
(Grafik 4.26). DA konsantrasyonlarında 20 mg grubunda (3.97 ± 0.44) kontrol grubu (6.25 ± 0.90) ve 10 mg grubuna (6.18 ± 0.30) göre anlamlı azalma gözlemlendi ($p < 0.05$) (Grafik 4.27) Hipokampus NE aktivite oranı, kontrol (1.43 ± 0.20) ve 10 mg (1.53 ± 0.14) gruplarına göre 20 mg grubunda (8.97 ± 1.44) ($p < 0.05$) ve 40 mg grubunda (12.49 ± 1.29) ($p < 0.001$) anlamlı artış gösterdi (Grafik 4.28). DA aktivite oranı ise 20 mg grubunda (0.42 ± 0.05) kontrol (0.27 ± 0.04) ve 10 mg (0.24 ± 0.03) gruplarına göre yükseldi ($p < 0.05$) (Grafik 4.29).



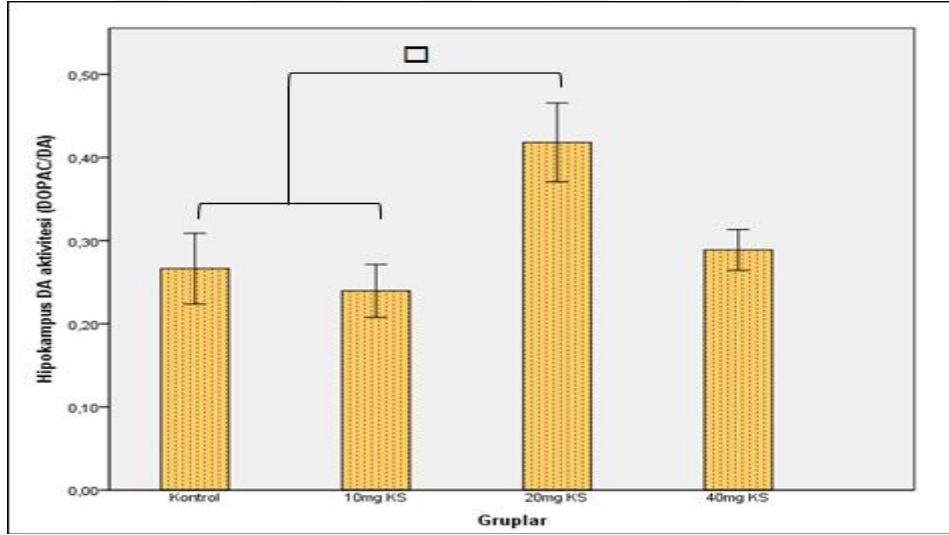
Grafik 4.26. Dişi sıçanlarda hipokampusta NE konsantrasyonu ($AO \pm SH$). Θ $p < 0.05$ 20 mg ve 40 mg gruplarındaki değerler kontrol grubuna göre düşüktü. Δ $p < 0.001$ 20 mg ve 40 mg gruplarında 10 mg grubuna göre daha düşük NE konsantrasyonu gözlemlendi ($n=7-11$, ANOVA, Games-Howell Test).



Grafik 4.27. Dişi sıçanlarda hipokampus DA konsantrasyonu ($AO \pm SH$). \square $p < 0.05$ 20 mg grubu DA konsantrasyonu kontrol ve 10 mg gruplarına göre düşüktü ($n=7-11$, ANOVA, Bonferroni Testi).



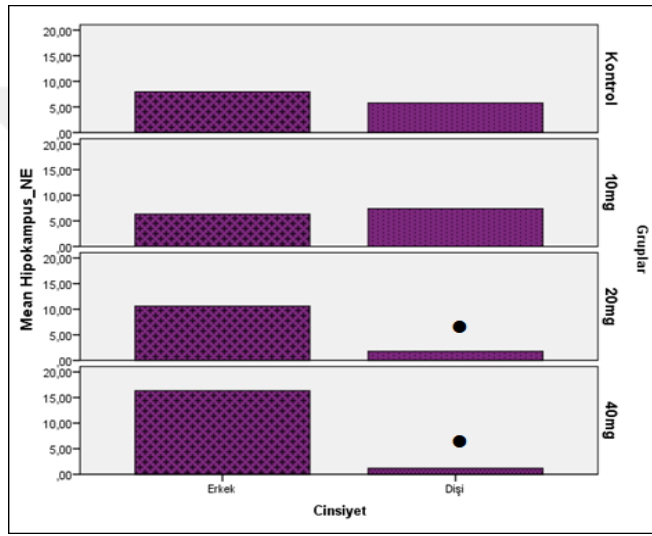
Grafik 4.28. Dişi sıçanlarda hipokampus NE aktivite oranı (AO±SH). * $p < 0.001$ 40 mg grubu kontrol ve 10 mg gruplarına göre daha yüksek NE aktivite oranına sahipti. □ $p < 0.05$ 20 mg grubunda aktivite oranı kontrol ve 10 mg gruplarına göre yüksekti (n=7-11, ANOVA, Games-Howell Testi).



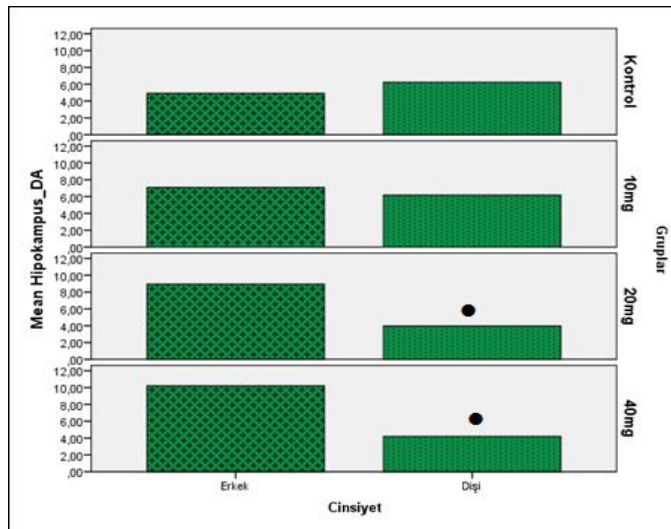
Grafik 4.29. Dişi sıçanlarda hipokampus DA aktivite oranı (AO±SH). □ $p < 0.05$ 20 mg grubunda kontrol ve 10 mg gruplarına göre anlamlı derecede artış gözlemlendi (n=7-11, ANOVA, Bonferroni Testi).

Hipokampus dokusunda NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı her grubun kendi içinde cinsiyete göre karşılaştırıldı. NE konsantrasyonu, kontrol ve 10 mg dişi ve erkeklerde farklı değilken, 20 mg (erkek= 10.61 ± 0.98 ; dişi= 1.77 ± 0.22) ve 40 mg (erkek= 16.34 ± 1.51 ; dişi= 1.18 ± 0.13) KS uygulanan gruplarda dişilerde erkeklerle göre daha düşük seviyedeydi ($p < 0.001$) (Grafik 4.30). DA konsantrasyonunda kontrol ve 10 mg gruplarında değerler dişi ve erkeklerde farklılık göstermedi. 20 mg (erkek= 8.96 ± 1.51 ; dişi= 3.97 ± 0.44) ve 40 mg (erkek= 10.22 ± 1.28 ; dişi= 4.20 ± 0.52)

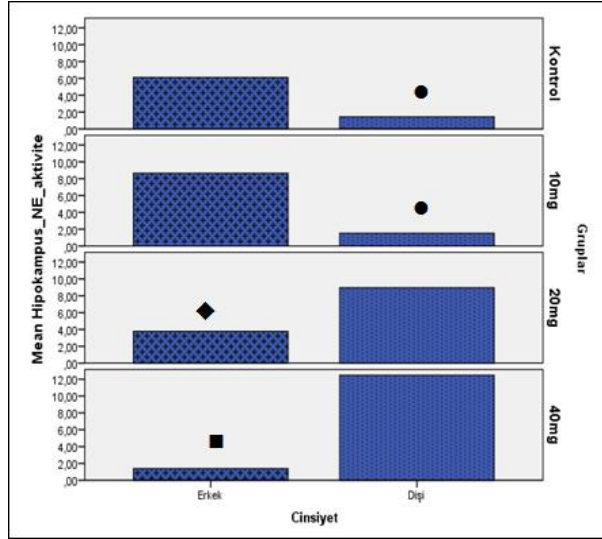
gruplarında ise dişiler erkeklere göre daha düşük DA konsantrasyonuna sahipti ($p<0.05$) (Grafik 4.31). NE aktivite oranı, kontrol (erkek= 6.13 ± 0.71 ; dişi= 1.43 ± 0.20) ve 10 mg (erkek= 8.65 ± 1.01 ; dişi= 1.53 ± 0.14) gruplarında dişilerde daha düşük iken ($p<0.001$); 20 mg (erkek= 3.78 ± 0.49 ; dişi= 8.97 ± 1.44) ve 40 mg (erkek= 1.38 ± 0.16 ; dişi= 12.49 ± 1.29) gruplarında erkeklerde dişilere göre daha yüksekti ($p<0.05$ ve $p<0.001$) (Grafik 4.32). Hipokampus DA aktivite oranı, kontrol grubunda (erkek= 0.43 ± 0.06 ; dişi= 0.27 ± 0.04) dişilerde daha düşük, 20 mg grubunda (erkek= 0.23 ± 0.02 ; dişi= 0.42 ± 0.05) ise erkeklerde daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Grafik 4.33).



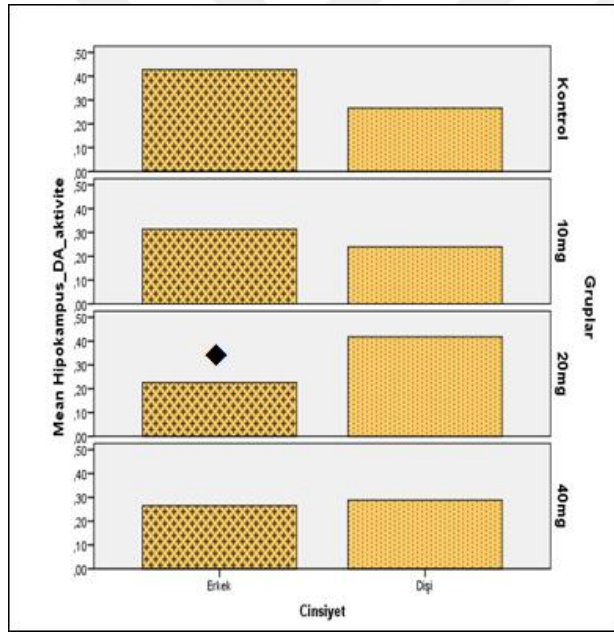
Grafik 4.30. Hipokampusta NE konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). ● $p<0.001$ 20 mg ve 40 mg gruplarında dişiler erkeklere göre daha düşük NE konsantrasyonuna sahipti (Bağımsız Gruplar T Testi).



Grafik 4.31. Hipokampusta DA konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). ● $p<0.001$ 20 mg ve 40 mg gruplarında dişiler erkeklere göre daha düşük DA konsantrasyonuna sahipti (Bağımsız Gruplar T Testi).



Grafik 4.32. Hipokampusta NE aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). ● p<0.001 kontrol ve 10 mg gruplarında dişiler erkeklere göre daha düşük NE aktivite oranına sahipti; ■ p<0.001 40 mg grubunda erkekler daha düşük değerdeydi; ◆ p<0.05 20 mg grubunda erkekler daha az NE aktivite oranına sahipti (Bağımsız Gruplar T Testi).

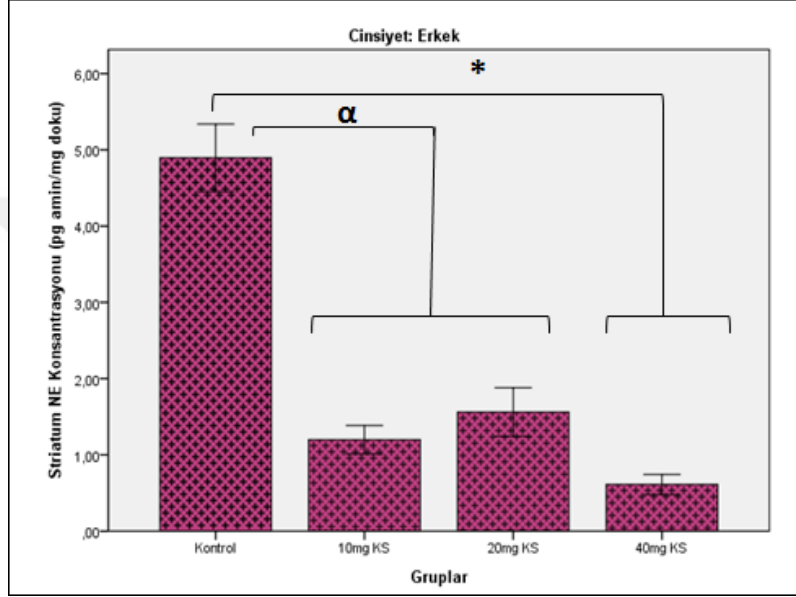


Grafik 4.33. Hipokampusta DA aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). ◆ p<0.05 20 mg grubunda erkeklerde DA aktivite oranı dişilere göre daha düşüktü (Bağımsız Gruplar T Testi).

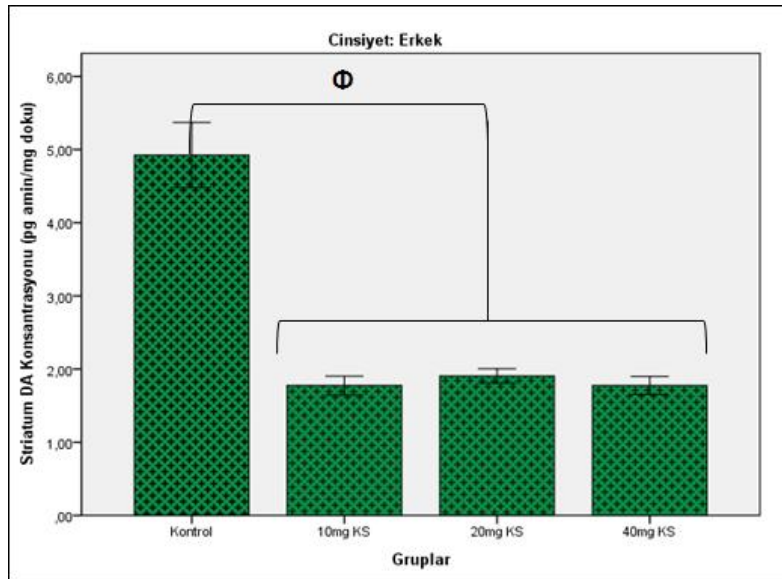
4.4.2. Striatum Monoamin Ölçümleri

Erkek sıçanlarda striatum NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı değerlendirildi. NE konsantrasyonu, KS uygulanan tüm gruplarda (10 mg= 1.20±0.19; 20 mg KS= 1.56±0.32; 40 mg KS= 0.61±0.13) kontrol grubuna (4.90±0.44) göre düşük bulundu (p<0.05 ve p<0.001). KS uygulanan doz grupları arasında ise NE konsantrasyonu açısından anlamlı

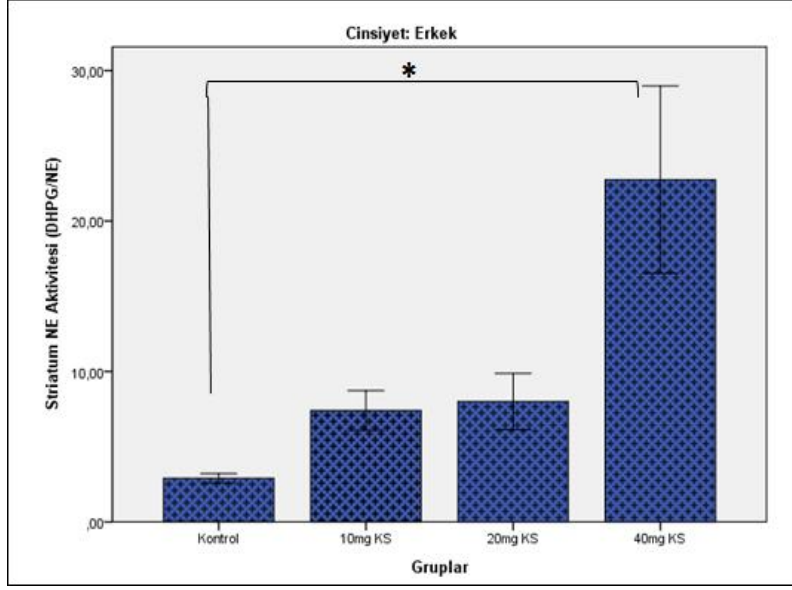
farklılık yoktu (Grafik 4.34). DA konsantrasyonu da KS uygulanan gruplarda (10 mg KS= 1.78±0.13; 20 mg KS= 1.91±0.10; 40 mg KS= 1.78±0.12) kontrol grubuna (4.93±0.45) göre düşük seviyedeydi ($p<0.05$) ve doz grupları arasında farklılık gözlenmedi (Grafik 4.35). NE aktivite oranında anlamlı farklılık sadece kontrol (2.90±0.32) ve 40 mg KS (22.75±6.23) grupları arasında görüldü ($p<0.001$) (Grafik 4.36). DA aktivite oranı, 10 mg (26,02±3.37), 20 mg (28.04±2.41) ve 40 mg (30.46±2.11) gruplarında kontrol grubuna (12.64±1.02) göre yüksekti (Grafik 4.37).



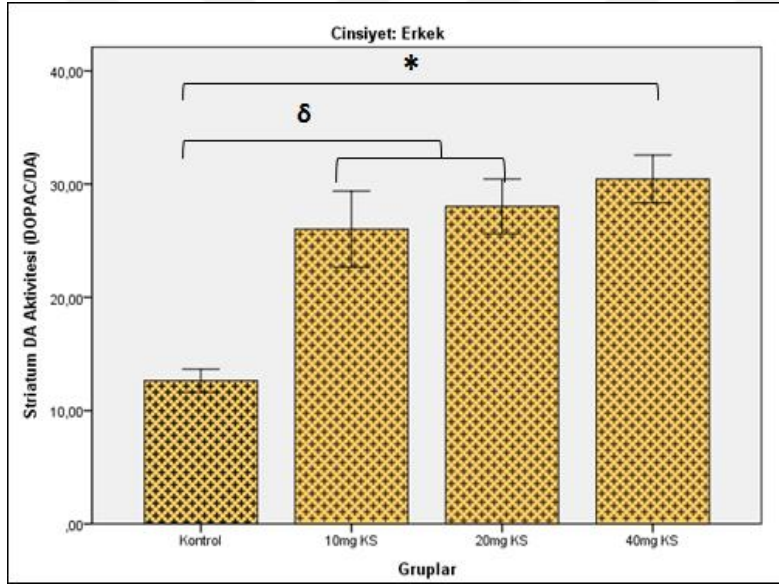
Grafik 4.34. Erkek sıçanlarda striatumda NE konsantrasyonu (AO±SH). * $p<0.001$ 40 mg grubu, kontrol grubuna göre; α $p<0.05$ 10 mg ve 20 mg grubu kontrol grubuna göre düşük NE konsantrasyonuna sahipti. (n=7-11, *Kruskal Wallis Testi*).



Grafik 4.35. Erkek sıçanlarda striatum DA konsantrasyonu (AO±SH). Φ $p<0.05$ 10 mg, 20 mg ve 40 mg grupları kontrol grubuna göre düşük gösterdi (n=7-11, *Games-Howell Testi*).

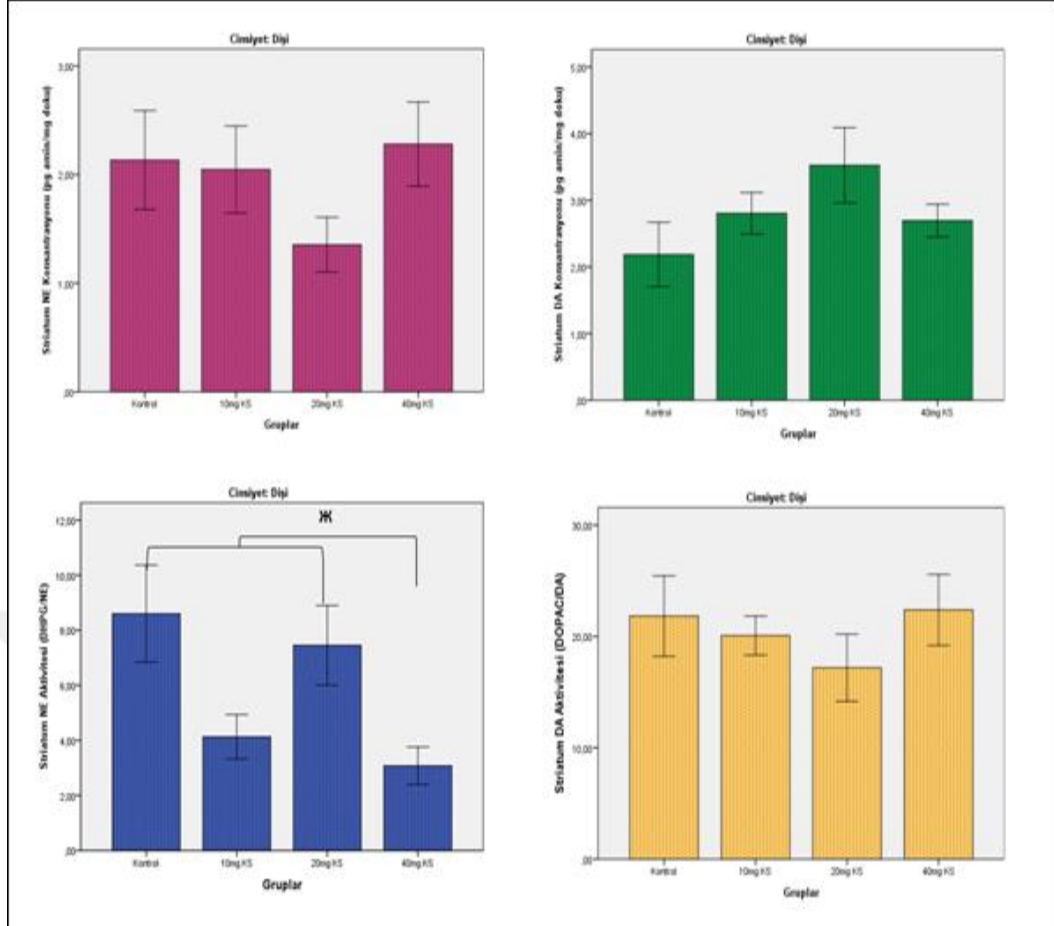


Grafik 4.36. Erkek Sıçanlarda striatum NE aktivite oranı (AO±SH). * $p < 0.001$ 40 mg grubu kontrol grubuna göre yüksekti (n=7-11, Kruskal Wallis Testi).



Grafik 4.37. Erkek sıçanlarda striatum DA aktivite oranı (AO±SH). * $p < 0.001$ 40 mg grubu kontrol grubuna göre yüksekti. δ $p < 0.05$ 10 mg ve 20 mg grupları kontrol grubuna göre daha yüksek DA aktivite oranına sahipti (n=7-11, Bonferroni Testi).

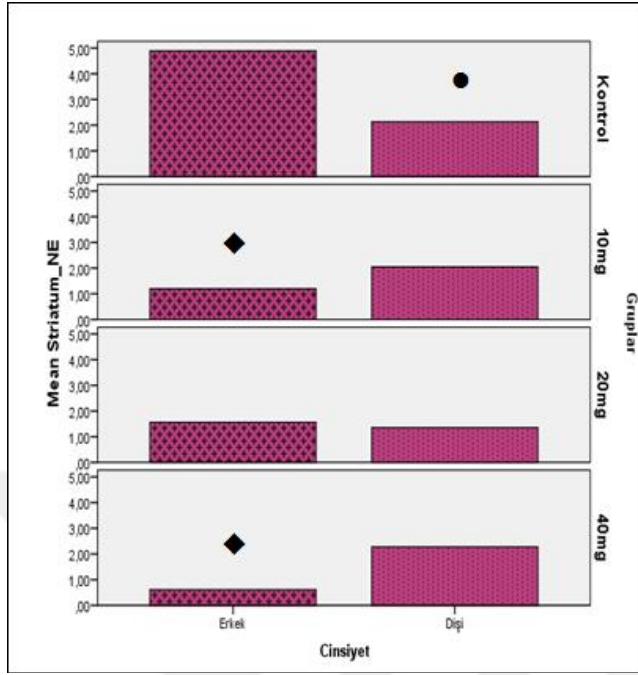
Dişi sıçanlarda striatum NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı değerlendirildi. NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu ve DA aktivite oranı gruplar arasında farklılık göstermedi ($p > 0.05$). NE aktivite oranı, 40 mg grubunda (3.08 ± 0.68) kontrol grubu (8.60 ± 1.76) ve 20 mg grubuna (7.45 ± 1.45) göre düşüktü ($p < 0.05$) (Grafik 4.38).



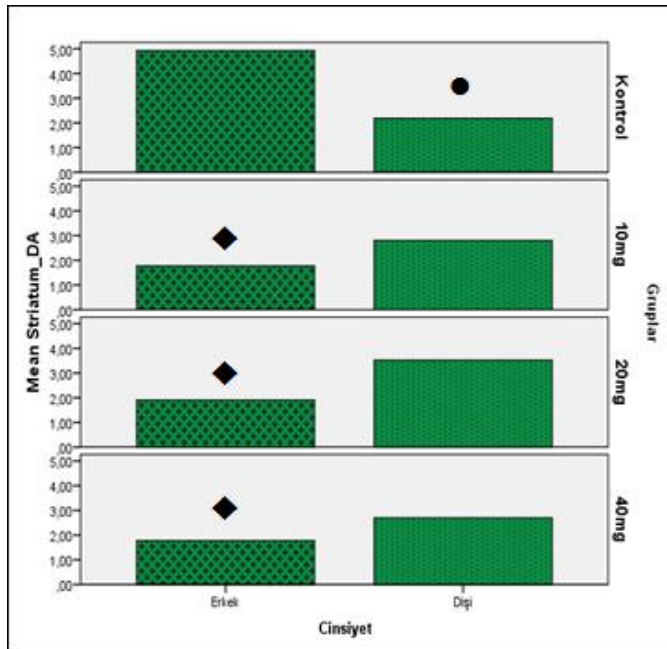
Grafik 4.38. Dişi sıçanlarda striatum NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı (AO±SH). X p<0.05 NE aktivite oranı, 40 mg grubunda kontrol ve 20 mg gruplarına göre düşüktü (n=7-11, Kruskal Wallis Testi).

Striatum dokusunda NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı her grubun kendi içinde cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kontrol grubunda, NE konsantrasyonu (erkek= 4.90±0.44; dişi= 2.13±0.46), DA konsantrasyonu (erkek= 4.93±0.45; dişi= 2.19±0.48) dişilerde daha düşük iken, NE aktivite oranı (erkek= 2.90±0.32; dişi= 8.60±1.76) ve DA aktivite oranı (erkek= 12.64±1.02; dişi= 21.83±3.62) erkeklerde daha düşüktü (p<0.05). 10 mg grubunda, NE konsantrasyonu (erkek= 1.20±0.19; dişi= 2.05±0.40) DA konsantrasyonu (erkek= 1.78±0.13; dişi= 2.81±0.31) NE aktivite oranı (erkek= 7.41±1.32; dişi= 4.13±0.81) cinsiyetler arasında anlamlı derecede farklıydı (p<0.05). 20 mg grubunda ise DA konsantrasyonu, erkeklerde (1.91±0.10) dişilere (3.53±0.56) göre daha düşük; DA aktivite oranı ise erkeklerde (28.04±2.41) dişilere (17.19±3.03) göre daha yüksekti (p<0.05). 40 mg grubunda NE konsantrasyonu (erkek= 0.61±0.13; dişi= 2.28±0.39) ve DA konsantrasyonu (erkek= 1.78±0.12; dişi= 2.70±0.25) erkeklerde daha düşük, NE aktivite oranı (erkek= 22.75±6.23; dişi= 3.08±0.68) ve DA aktivite

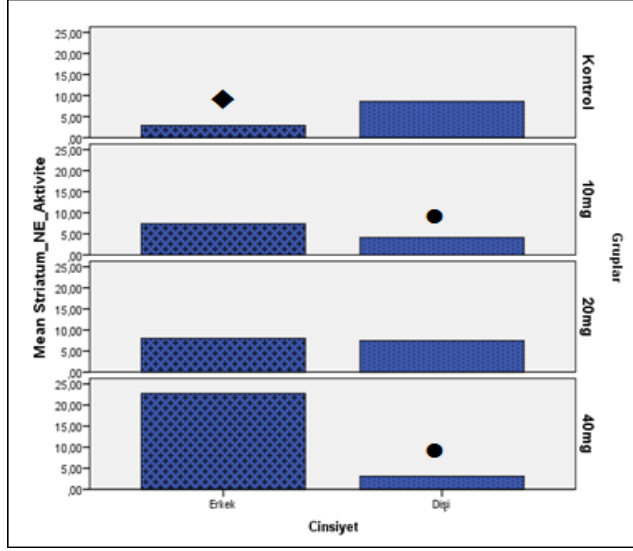
oranı (erkek= 30.46±2.11; dişi= 22.38±3.19) dişilerde daha düşüktü ($p<0.05$) (Grafik 4.39, 4.40, 4.41, 4.42).



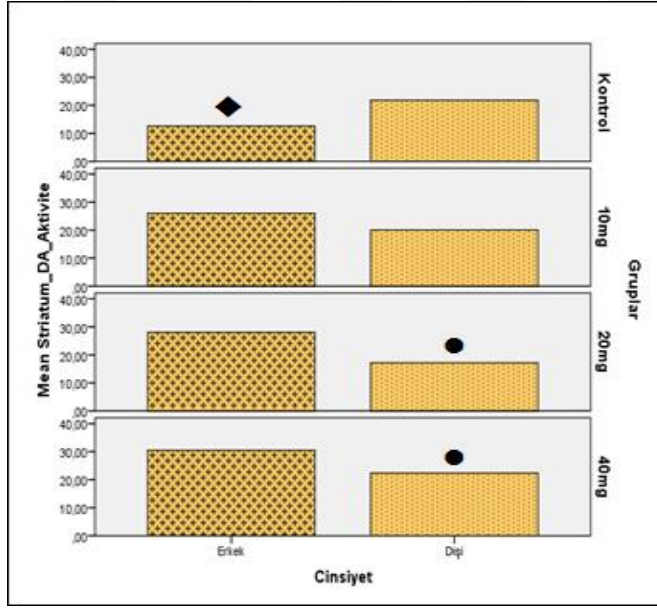
Grafik 4.39. Striatumda NE konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). ● $p<0.05$ kontrol grubunda dişilerde NE konsantrasyonu erkeklere göre daha düşük seviyedeydi (Mann-Whitney Testi) ◆ $p<0.05$ 10 mg (Mann-Whitney Testi) ve 40 mg (Bağımsız Gruplar T Testi) gruplarında ise dişiler erkeklere göre daha düşük NE konsantrasyonuna sahipti.



Grafik 4.40. Striatumda DA konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). ● $p<0.05$ kontrol grubunda dişiler erkeklere göre daha düşük DA konsantrasyonuna sahipti (Mann-Whitney Testi). ◆ $p<0.05$ 10 mg, 20 mg ve 40 mg gruplarında erkeklerde DA konsantrasyonu dişilere göre daha düşüktü (Bağımsız Gruplar T Testi).



Grafik 4.41. Striatumda NE aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH).
 ◆ p<0.05 kontrol grubunda erkekler daha az NE aktivite oranına sahipti (Bağımsız Gruplar T Testi).
 ● p<0.05 10 mg ve 40 mg gruplarında dişiler erkeklerle göre daha düşük NE aktivite oranına sahipti (Mann-Whitney Testi).

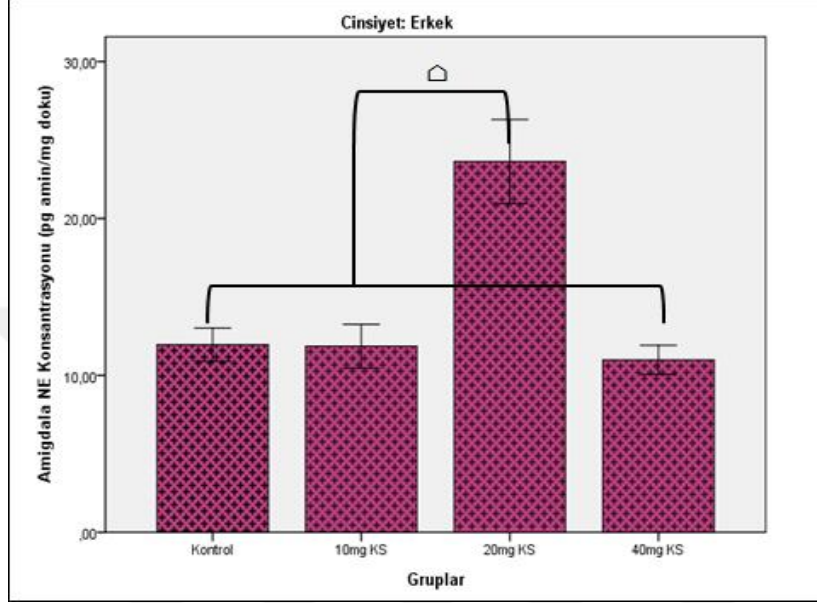


Grafik 4.42. Striatumda DA aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH).
 ◆ p<0.05 DA aktivite oranı, kontrol grubunda erkeklerde dişilere göre; 20 mg ve 40 mg gruplarında dişilerde erkeklerle göre daha düşüktü (Bağımsız Gruplar T Testi).

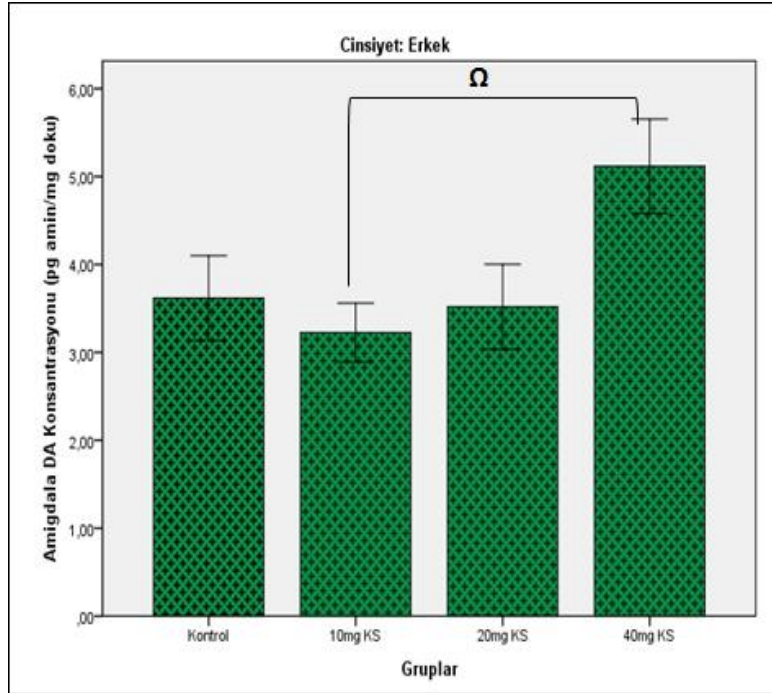
4.4.3. Amigdala Monoamin Ölçümleri

Erkek sıçanlarda amigdala NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı değerlendirildi. NE konsantrasyonu, 20 mg grubunda (23.63±2.67) kontrol (11.96±1.06), 10 mg (11.87±1.40) ve 40 mg (10.99±0.93) gruplarına göre yüksekti (p<0.001) (Grafik 4.43). DA konsantrasyonu 40 mg grubunda (5.12±0.54) 10 mg grubuna (3.23±0.34) göre yüksek değerdedi (p<0.05) (Grafik 4.44). NE aktivite oranı 20 mg (0.73±0.05) ve 40 mg (0.93±0.09)

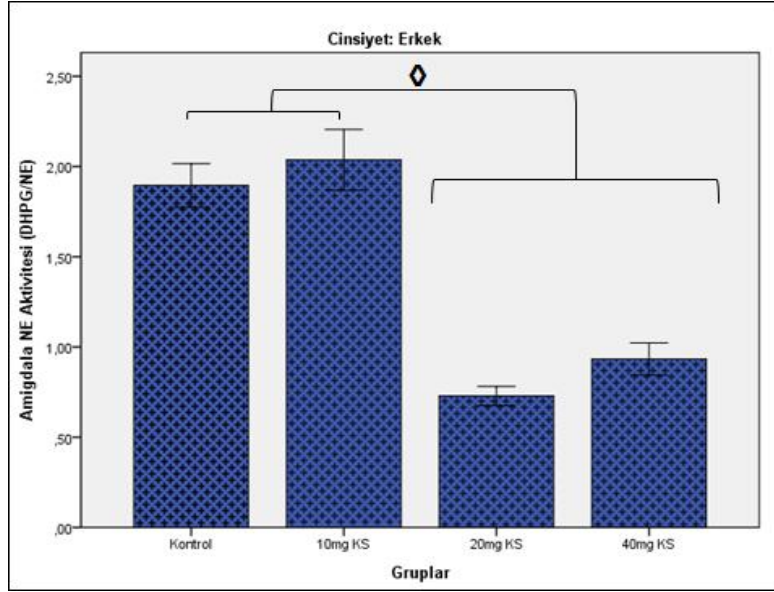
gruplarında kontrol (1.89 ± 0.12) ve 10 mg (2.04 ± 0.17) gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$) (Grafik 4.45). KS uygulaması DA aktivite oranında artışa neden oldu. 20 mg grubunda (7.71 ± 0.82) kontrol (2.96 ± 0.46) ve 10 mg (3.79 ± 0.55) gruplarına göre anlamlı artış gözlenirken, 40 mg (5.99 ± 0.86) grubundaki artış kontrol grubuna (2.96 ± 0.46) göre anlamlıydı ($p < 0.05$) (Grafik 4.46).



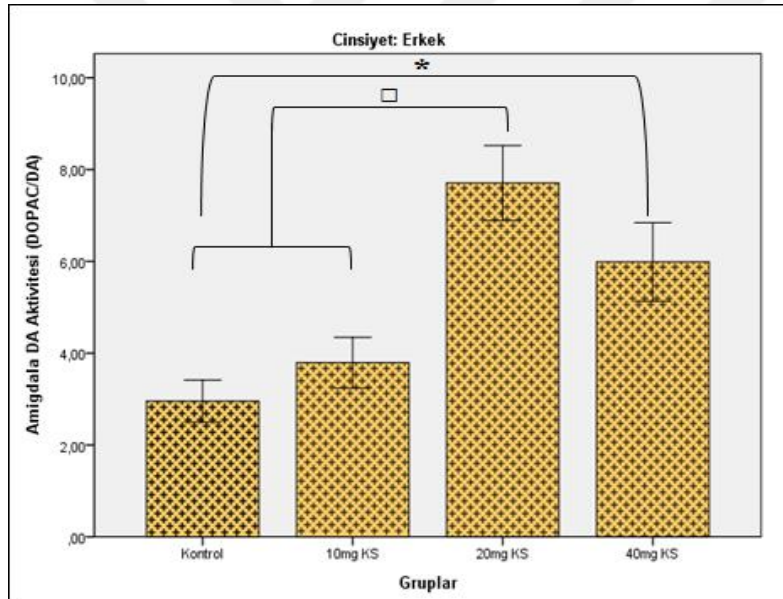
Grafik 4.43. Erkek sıçanlarda amigdalada NE konsantrasyonu ($AO \pm SH$). Δ $p < 0.001$ 20 grubu, kontrol, 10 mg ve 40 mg gruplarına göre yüksek NE konsantrasyonuna sahipti. ($n=7-11$, Bonferroni Testi).



Grafik 4.44. Erkek sıçanlarda amigdalada DA konsantrasyonu ($AO \pm SH$). Ω $p < 0.05$ 40 grubu 10 mg grubuna göre yüksek DA konsantrasyonuna sahipti. ($n=7-11$, Bonferroni Testi).



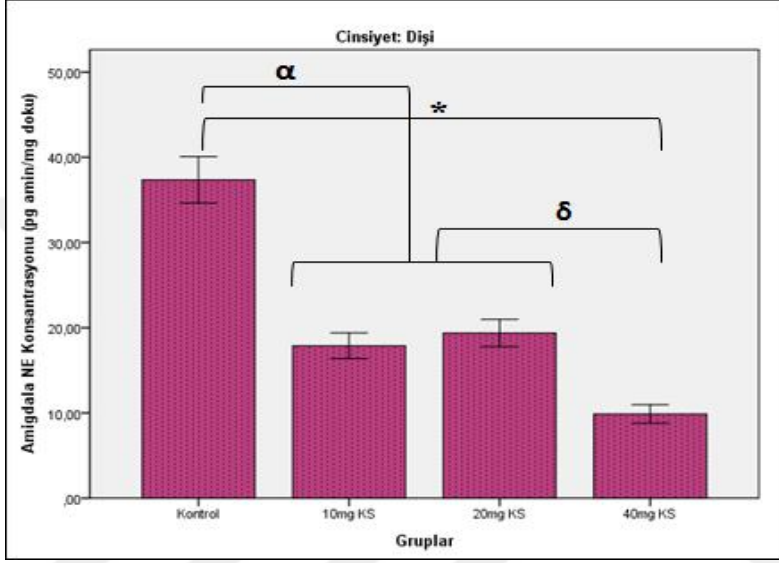
Grafik 4.45. Erkek sıçanlarda amigdala NE aktivite oranı (AO±SH). \diamond $p<0.001$ 20 mg ve 40 mg grupları kontrol ve 10 mg gruplarına göre düşük NE aktivite oranına sahipti (n=7-11, Bonferroni Testi).



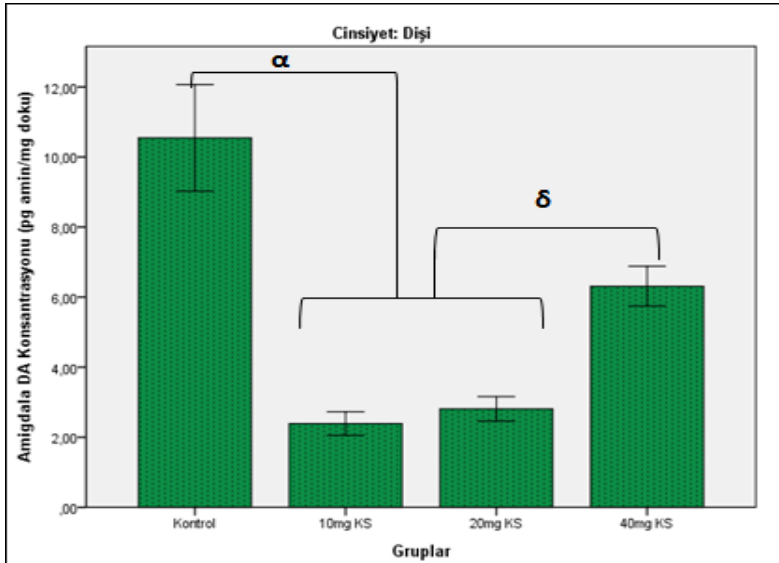
Grafik 4.46. Erkek sıçanlarda amigdala DA aktivite oranı (AO±SH). \square $p<0.05$ 20 mg grubu kontrol ve 10 mg gruplarına göre yüksek DA aktivite oranına sahipti. * $p<0.05$ 40 mg grubu kontrol grubuna göre yüksekti (n=7-11, Bonferroni Testi).

Dişi sıçanlarda amigdala NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı değerlendirildi. NE konsantrasyonu, kontrol grubu (37.36 ± 2.71) ile karşılaştırıldığında KS uygulanan grupların tümünde (10 mg= 17.89 ± 1.50 ; 20 mg= 19.38 ± 1.60 ; 40 mg= 9.88 ± 1.09) azaldı ($p<0.05$ ve $p<0.001$). Ayrıca, NE konsantrasyonu 40 mg grubunda 10 mg ve 20 mg gruplarına göre anlamlı düşüş gösterdi ($p<0.05$) (Grafik 4.47). DA konsantrasyonu, 10 mg (2.39 ± 0.33) ve 20 mg (2.81 ± 0.35) gruplarında kontrol (10.55 ± 1.52) grubuna göre

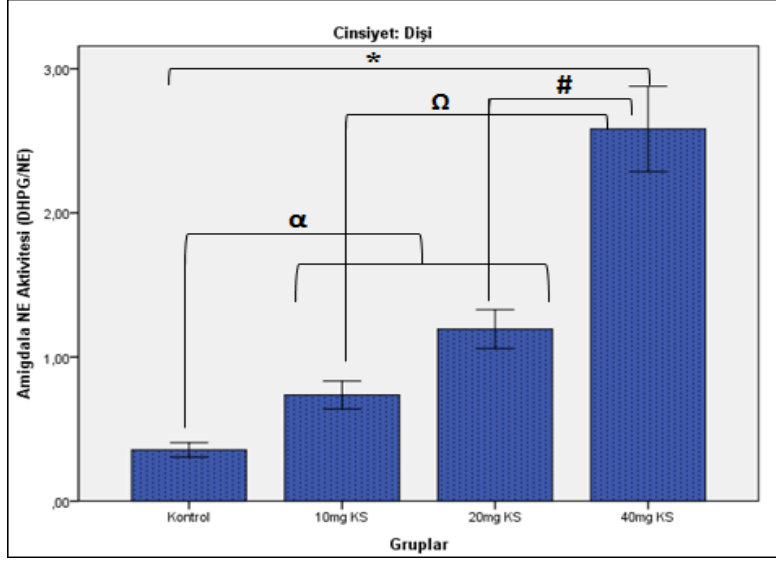
anlamli şekilde dūſūſ gōsterirken ($p < 0.05$), 40 mg grubunda (6.31 ± 0.57) 10 mg (2.39 ± 0.33) ve 20 mg (2.81 ± 0.35) gruplarına gōre artıſ gōrōldū ($p < 0.001$) (Grafik 4.48). NE aktivite oranı, 10 mg, 20 mg ve 40 mg gruplarında (0.74 ± 0.10 ; 1.19 ± 0.14 ; 2.58 ± 0.30) kontrol grubuna (0.36 ± 0.05) gōre; 40 mg grubunda 10 mg ve 20 mg gruplarına gōre yōksek deęerdedi ($p < 0.05$ ve $p < 0.001$) (Grafik 4.49). DA aktivite oranında anlamli farklılık sadece 20 mg (5.89 ± 0.97) ve 40 mg (2.69 ± 0.36) grupları arasındaydı ($p < 0.05$) (Grafik 4.50).



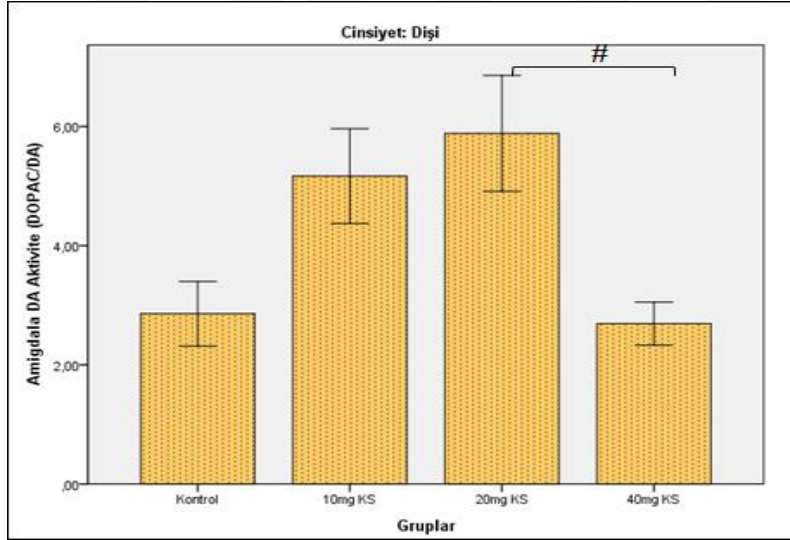
Grafik 4.47. Diſi ſıçanlarda amigdala NE konsantrasyonu (AO \pm SH). α $p < 0.05$ 10 mg ve 20 mg grupları kontrol grubuna gōre dūſūktū. * $p < 0.001$ 40 mg grubu kontrol grubuna gōre dūſūk NE konsantrasyonuna sahipti. δ $p < 0.05$ 40 mg grubu 10 mg ve 20 mg gruplarına gōre dūſūktū (n=7-11, Games-Howell Testi).



Grafik 4.48. Diſi ſıçanlarda amigdala DA konsantrasyonu (AO \pm SH). α $p < 0.05$ 10 mg ve 20 mg grupları kontrol grubuna gōre daha dūſūk DA konsantrasyonuna sahipti. Δ $p < 0.001$ 40 mg grubunda DA 10 mg ve 20 mg gruplarına gōre yōksek konsantrasyondaydı (n=7-11, Games-Howell Testi).



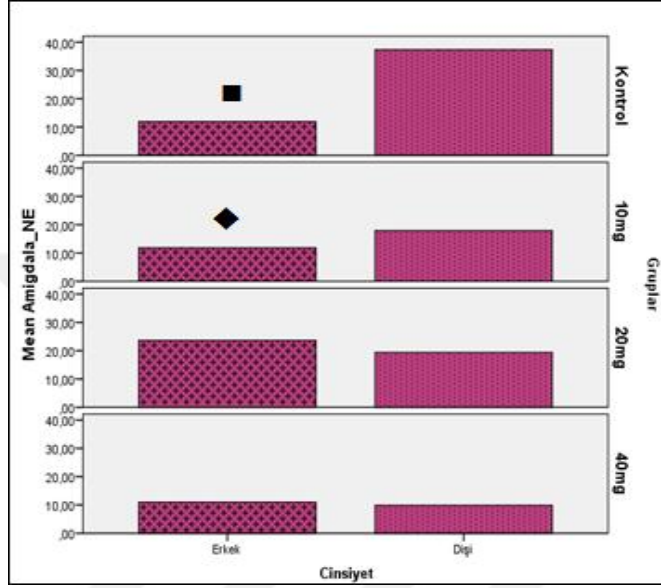
Grafik 4.49. Dişi sıçanlarda amigdala NE aktivite oranı (AO±SH). α $p<0.05$ 10 mg ve 20 mg grupları kontrol grubuna göre yüksekti. * $p<0.001$ 40 mg grubu, kontrole göre; Ω $p<0.001$ 40 mg grubu 10 mg grubuna göre; # $p<0.05$ 40 mg grubu 20 mg grubuna göre yüksekti (n=7-11, Games-Howell Testi).



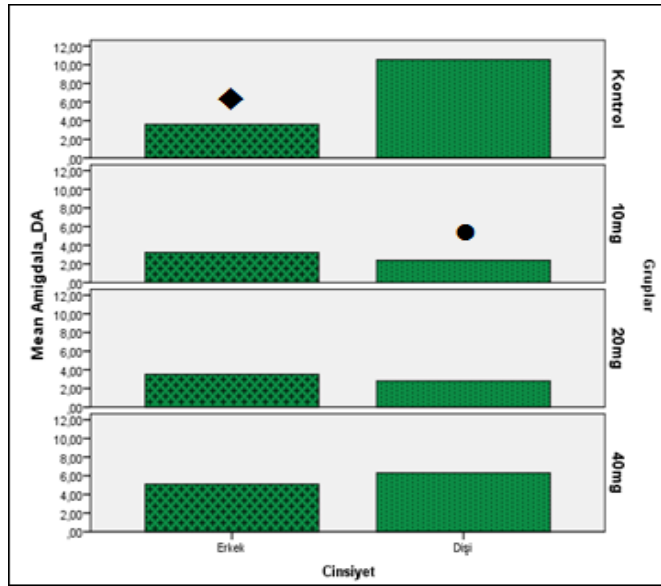
Grafik 4.50. Dişi sıçanlarda amigdala DA aktivite oranı (AO±SH). # $p<0.05$ DA aktivite oranı, 40 mg grubunda 20 mg grubuna göre düşüktü (n=7-11, Bonferroni Testi).

Amigdala dokusunda NE konsantrasyonu, DA konsantrasyonu, NE aktivite oranı ve DA aktivite oranı her grubun kendi içinde cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kontrol grubunda, dişilerde NE konsantrasyonu (37.36 ± 2.71) ve DA konsantrasyonu (10.55 ± 1.52) erkeklere (11.96 ± 1.06 ve 3.62 ± 0.48) göre daha yüksek iken; NE aktivite oranı (0.36 ± 0.05) erkeklere (1.89 ± 0.12) göre daha düşüktür ($p<0.05$ ve $p<0.001$). 10 mg grubunda, NE konsantrasyonu (erkek= 11.87 ± 1.40 ; dişi= 17.89 ± 1.50), DA konsantrasyonu (erkek= 3.23 ± 0.34 ; dişi= 2.39 ± 0.33) ve NE aktivite oranı (erkek= 2.04 ± 0.17 ; dişi= 0.74 ± 0.10) yönünden cinsiyetler arasında anlamlı

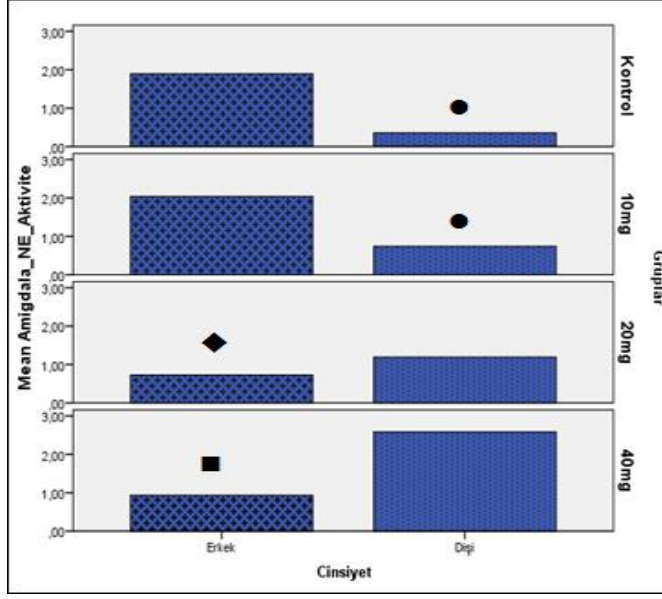
farklılık bulunmaktaydı ($p<0.05$ ve $p<0.001$). 20 mg grubunda ise farklılık sadece NE aktivite oranındaydı ve dişiler (1.19 ± 0.14) erkeklere (0.73 ± 0.05) göre daha yüksek orana sahipti ($p<0.05$). 40 mg grubunda dişiler (2.58 ± 0.30) erkeklere (0.93 ± 0.09) göre daha yüksek NE aktivite oranına sahipken ($p<0.001$), erkekler (5.99 ± 0.86) dişilere (2.69 ± 0.36) göre daha yüksek DA aktivite oranına sahipti ($p<0.05$) (Grafik 4.51, 4.52, 4.53, 4.54).



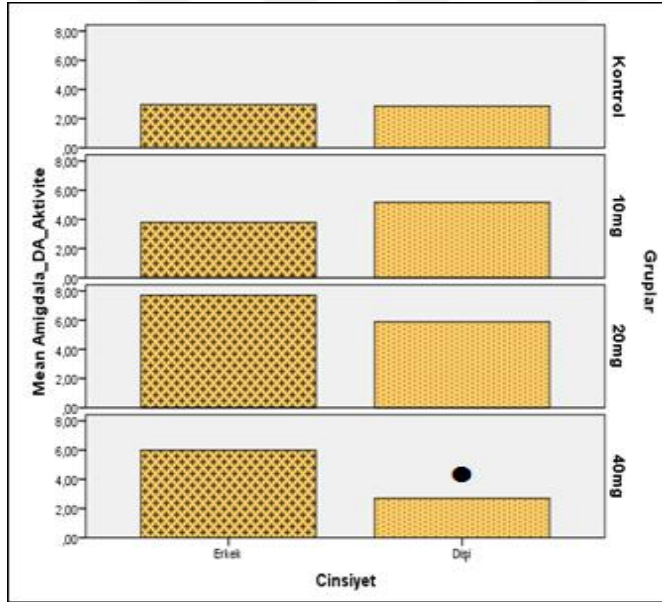
Grafik 4.51. Amigdala NE konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). ■ $p<0.001$ kontrol grubunda erkeklerde NE konsantrasyonu dişilere göre daha düşük seviyeydi. ◆ $p<0.05$ 10 mg grubunda erkekler dişilere göre daha düşük NE konsantrasyonuna sahipti (Bağımsız Gruplar T Testi).



Grafik 4.52. Amigdala DA konsantrasyonunun gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH). ◆ $p<0.05$ kontrol grubunda erkekler dişilere göre daha düşük DA konsantrasyonuna sahipti (Bağımsız Gruplar T Testi) ● $p<0.05$ 10 mg grubunda dişilerde DA konsantrasyonu erkekler göre daha düşüktü (Mann-Whitney Testi).



Grafik 4.53. Amigdala NE aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH).
 ● p<0.001 kontrol ve 10 mg gruplarında dişiler erkeklere göre daha düşük NE aktivite oranına sahipti
 ◆ p<0.05 20 mg grubunda erkekler daha az NE aktivite oranına sahipti. ■ p<0.001 40 mg grubunda erkeklerde NE aktivitesi dişilere göre daha düşüktü (Bağımsız Gruplar T Testi).



Grafik 4.54. Amigdala DA aktivite oranının gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırması (AO±SH).
 ● p<0.05 DA aktivite oranı, 40 mg grubunda dişilerde erkeklere göre daha düşüktü (Bağımsız Gruplar T Testi).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Stres, anksiyete, depresyon gibi afektif psikopatolojilerin oluşmasında önemli bir risk faktörüdür. Akut olarak strese maruziyet HPA aksı aktive eder ve nöroendokrin olaylar zincirine yol açar. Hipotalamustan CRH salgılanır ve böylece ön hipofizden ACTH salınımını uyarır. Sonuçta adrenal bezlerden glikokortikoidler salgılanarak dolaşım sistemine karışır. Glikokortikoidler tüm vücutta hedef dokular üzerine etki ederek, organizmanın akut stresle baş etmesine olanak sağlayacak fizyolojik değişiklikler oluşturur. Böylece stres öncesi koşullar tekrar sağlanmış olur. Normal HPA aks işleyişi, vücut dengesinin sürdürülmesindeki rolü nedeniyle yaşamın devamı için esastır. Ancak tekrarlı HPA aks aktivasyonu, zararlı fizyolojik etkilere neden olabilir ve normal beyin fonksiyonlarını bozabilir (Kalynchuk ve ark. 2004).

Stresin hangi mekanizmalar ile psikopatolojilere neden olduğu büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu mekanizmalara dair bir kısım bilgi hayvan modellerinde tekrarlı stres uygulamaları ile edinilmiştir. Bu çalışmada farklı 3 dozda (10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg) kronik KS uygulamasının erkek ve dişi sıçanlarda; (i) anksiyete/depresyon benzeri davranışlara ve öğrenme-bellek üzerine olan etkilerini; (ii) psikopatolojilerde etkin olan hipokampus, striatum ve amigdala beyin bölgelerinde NE, DA konsantrasyonları ve bu monoaminlerin aktivite oranı değişikliklerini; (iii) serum KS düzeylerine etkisini; ve (iv) tüm bu nörodavranışsal parametrelerin cinsiyete göre farkının olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

İnsanlarda farklı düzeylerde stresin etkilerini ve bunun beyin yapılarında etkilerini incelemek zor olduğundan bu konuda güvenilir hayvan modellemesi, stres ve beyin yapılarındaki değişimler arasındaki ilişkinin iyi bilinmesi, genellikle monoaminleri hedef alan psikopatolojik tedavi yöntemlerinin denenmesi için sağlam bir zemin oluşturacaktır. Strese bağlı duygudurum bozuklukların fizyopatolojisinin anlaşılması ve bu bozukluklar için yeni tedavilerin geliştirilmesi için bu bozuklukları doğru taklit eden deneysel hayvan modelleri önemlidir. Psikopatolojik bozuklukların majör sebebi olan stres ve aktive ettiği glikokortikoidlerin hangi dozlarda emosyonel davranışlarda ve beyinde ne gibi değişikliklere yol açtığı belirlenmesi hayvan modellerinin geliştirilmesine ve insanlarda duygudurum patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Yoğun araştırmalara rağmen HPA aks bozukluğu

ile psikiyatrik yatkınlık arasındaki nedensel ilişki henüz yeterince açık değildir. Bu ilişkinin aydınlatılması depresyon/anksiyete etiyojisini anlamaya ve aynı zamanda bu hastalıkların tedavisinde yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Aynı tip stres etmenine kronik maruziyette organizmanın yanıtları adaptasyon geliştiğinden azalabilmektedir. Kronik stress uygulamalarında adaptasyon stres etmenleri çeşitlendirilerek azaltılabilir ancak bu durumda bile strese bağlı KS seviyesi artışların geçici olduğu bildirilmiştir. KS uygulamaları ile kronik stres modellerinde plazma KS yüksekliği daha uzun süre devam etmektedir. KS seviyelerini değerlendirmek açısından tekrarlı stres uygulamalarının yapılmasından, kronik KS enjeksiyonu daha güçlü etkiler oluşturmaktadır (Kula ve ark. 2016). Gregus ve ark. (2005), tekrarlı kısıtlama stresi ve kronik KS uygulayarak anksiyete ve depresyon benzeri davranışları incelediğinde, KS etkisi ile görülen anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar, kısıtlama stresi uygulanan hayvanlarda gözlenmemiştir.

KS uygulamalarının yapıldığı pek çok çalışmada, ağırlık değişimlerine dair geniş bir varyasyon vardır. 10 mg/kg KS enjeksiyonu yapılan dişilerde herhangi bir etki görülmezken erkeklerde ağırlıkta azalma görülmüştür. Bu durumun dişilerin KS' ye erkeklere göre daha az duyarlı olabileceğinden olduğu öne sürülmüştür (Brummelte ve Galea 2010). Hayvanlar enjeksiyona başlamadan önce, 7. gün, 14. gün ve 22. günde tartıldı. Farklı günlerde alınan tekrarlı ölçümlerden bazal alınan değerlere göre ağırlık yüzde değişimleri hesaplanarak karşılaştırıldı. Erkek ve dişi sıçanlarda kontrol grubunda ağırlık değişimleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. 10 mg doz uygulanan dişi sıçanlarda ise 14. ve 22. gün ağırlık değişimleri artış yönündeydi ve 7. gün ile 14. gün değişimleri anlamlı farklıydı. 20 mg doz uygulaması yapıldığında ise hem erkek hem de dişi sıçanlarda ağırlık değişimlerinin gün ilerledikçe belirgin düzeyde arttığı gözlenmiştir. Erkek ve dişilerde 40 mg doz uygulaması yapılan gruplarda ağırlık değerleri gün geçtikçe artış göstermiştir.

Yüksek doz KS (40 mg/kg) uygulaması, erkeklerde dişilere göre daha fazla depresyon ve anksiyete benzeri davranışlara, daha çok ağırlık düşüşüne neden olmuştur (Kalynchuk ve ark. 2004). Brummelte ve Galea (2010), 40 mg/kg KS uyguladıklarında dişi ve erkeklerde ağırlıkların azaldığı; 10 mg/kg KS uyguladıklarında sadece erkeklerde ağırlığın azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Bu bulguların tersine, bu çalışmada KS uygulamalar dişi ve erkeklerde ağırlık artışına neden olmuştur. Bu farklılığın oluşmasında, bahsedilen çalışmalarda SPT' nin olmaması şekerli su tüketiminin katkısının olabileceğini akla getirmektedir.

KS enjeksiyonunun dişilerde östrus döngüsünü bozmadığı bildirilmiştir (Kalynchuk ve ark. 2004). Ayrıca, dişilerde doğum yapmış olma, KS' nin etkilerinin farklı olmasına neden olduğundan (Workman ve ark. 2016), bu çalışmada daha önce doğum yapmamış dişi sıçanlar tercih edilmiştir.

OF testi, yaygın olarak kemirgenlerde keşif ve lokomotor aktivitelerinde nitel ve nicel bir ölçüm sağlamak için kullanılmaktadır. OF testi, hayvanın merkezde geçirdiği süre, şahlanma sayısı gibi parametrelerin ölçülmesiyle anksiyete değerlendirilmesinde de kullanılır (Valvassori ve ark. 2013). Sıçanlar yeni bir çevreye girdiği zaman kendileri için korumalı olarak gördükleri kuytu ve kenar kısımları tercih ederler. Bu korumalı alanlar üzerinde diğer kısımları keşfetmeye çalışırlar. Keşif için havayı koklama, şahlanma, tırmanma, süslenme gibi davranışlar sergilerler (Aykaç ve ark. 2015).

Anksiyolitik bir ajanın etkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada 40 mg/kg KS 21 gün süresince uygulanmış ve KS' nin neden olduğu OF testinde lokomotor aktivitedeki azalmanın bu ajan ile giderildiği bildirilmiştir (Lee ve ark. 2015). OF testte dişilerin erkeklere göre genellikle daha aktif olduğu bildirilmiştir (Kalynchuk ve ark. 2004). Lokomotor aktivitenin değişip değişmediğini belirlemek amacıyla enjeksiyonlar öncesinde ve sonrasında (22. gün) OF testi yapılmıştır. Bu amaçla katettiği mesafe parametresi değerlendirildiğinde, erkek sıçanlarda kontrol grubunda belirgin artış gözlemlenirken, KS uygulanan gruplarda değişiklik görülmemiştir. Dişilerde ise 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg KS doz gruplarında katettiği mesafe azalmıştır. Lokomotor aktivitede azalma dişilerde depresyon benzeri davranışların geliştiğini destekleyen bir bulgudur.

OF testinde aynı zamanda anksiyete benzeri davranışları incelemek amacıyla katettiği mesafe, hız, şahlanma sayısı ve süslenme süresi değerlendirilmiştir.

Araştırma davranışı, fare ve sıçanların bilmedikleri yeni bir obje veya alanı keşfetme istekleri ile bunlardan sakınma davranışı arasındaki çatışma ile değerlendirilmektedir. Risk ölçüm davranışı, yürüme, şahlanma, tırmanma, koklama ve objeye elleme gibi davranışlar araştırma davranışı olarak görülebilir. Anksiyete durumlarında araştırma davranışının inhibe olduğu gözlenmektedir (Dolu ve Özesmi 2004). OF testinde 40 mg/kg KS uygulamasının dişi ve erkeklerde anksiyete benzeri davranışlara neden olmadığı tespit edilmiştir (Kalynchuk ve ark. 2004). OF testinin bazal değerleri ve 22. gün karşılaştırıldığında; erkek ve dişi sıçanların tüm gruplarında şahlanma sayısı azalmıştır. Hız parametresi, bazal ölçümlere göre 22. günde dişi tüm gruplarda ve erkeklerde KS uygulama gruplarında azalmış, erkeklerde kontrol grubunda ise artmıştır. Süslenme süresi ise erkeklerde 10 ve 20 mg grubunda ve dişilerde tüm gruplarda artış göstermiştir.

Her bir doz grubunda 22. gün enjeksiyonların bitiminde yapılan OF testlerinde parametreler cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında, süslenme süresi ve şahlanma sayısı hiçbir grupta farklılık göstermedi. Katettiği mesafe 20 mg grubunda dişilerde erkeklere göre daha düşükken, hız kontrol ve 40 mg/kg grubunda dişilerde daha düşüktü.

Süslenme davranışı fare ve sıçandaki stereotipik aktivite ile ilişkilidir. Stereotipik aktivitedeki artış ancak patolojik anksiyete ile ilgili dolaylı bir fikir verebilir. Vertikal aktivitede azalma anksiyete işaretidir (Aykaç ve ark. 2015). Şahlanma sayısı, tüm KS uygulama gruplarında bazal değerlerine göre 22. günde azalmış ancak bu değişim kontrol gruplarında da gözlenmiştir.

Bu tezin temel amaçlarından biri de stres hormonu KS' nin düşük, orta ve yüksek düzeylerde sistemik enjeksiyonunun depresyon benzeri davranışlarına etkisinin olup olmadığını araştırmak ve bu konudaki cinsiyet faktörünün etkisini ortaya koymaktır. Bu amaçla, kronik stresin etkilerini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan SPT, depresyon semptomlarından anhedoniyi (haz kaybı) değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Ayrıca, özellikle sıçanlarda ve farelerde yapılan depresyon

çalışmalarında kabul görmüş ZYT testi, öğrenilmiş çaresizliğin gelişip gelişmediğini test etmek için uygulanmıştır.

Depresyonun majör semptomlarından biri olan anhedoni günlük aktivitelerde ilgi ve haz kaybıdır. Sıçanlar ve farelerde anhedonik davranış çoğunlukla sükröz tüketimi ile değerlendirilir. Hoşa giden sıvı ve yiyeceklerin tüketimindeki azalma anhedoni olarak düşünülür (Castagne ve ark. 2009; Valvassori ve ark. 2013). SPT, depresyon semptomu olan anhedoniyi değerlendirmek amacıyla tüm gruplarda enjeksiyonlara başlamadan önce (bazal), 11. gün ve 21. günde (enjeksiyonun son günü) KS enjeksiyonunun zamanla şekerli su tüketimini azaltıp azaltmadığını belirlemek için yapılmıştır. Her bir KS dozunun erkek ve dişilerdeki sükröz tüketim yüzdesinde bazal, 11. gün ve 22. gün farklarına bakıldığında, erkeklerde 20 mg/kg KS uygulanan grupta 11. günde ve 21. günde ölçülen sükröz tüketim yüzdesi bazal değerine göre azalma göstermiş, 40 mg/kg grubunda ise 21. gün değeri bazal değere göre azalmıştır. Dişilerde ise hiçbir grupta farklı günlerde ölçülen sükröz tüketim yüzdeleri arasında farklılığa rastlanmamıştır.

Prelinik kronik stres çalışmalarında depresyon değerlendirmesi için genellikle birlikte kullanılan SPT ve ağırlık değişimlerinin yorumlanmasında çelişki olduğu düşünülmektedir. SPT’ de sükröz tüketim yüzdesinin ve ağırlığın azalması depresyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak, sükröz tüketiminde azalma ağırlıkta düşüğe katkı sağlıyor olabilir. Depresyon semptomlarının hepsinin bir arada görülmemesi klinik ve prelinik olarak ortaya konulmuş bir durumdur. Bu durumda, anhedoni semptomunun görülmediği bir çalışmada sükröz tüketiminden dolayı ağırlık artışının olması olağan bir durumdur ve ağırlık artışının olması depresyonun diğer bir belirtisi olan iştah kaybının olmadığını göstermeyebilir.

ZYT’ de fareler veya sıçanlar sınırlandırılmış bir ortamda yüzmeye zorlanırlar. Hayvanlar başlangıçta yüzerler ve kaçmaya çalışırlar ve sonunda immobil bir postür alırlar. İki aşamalı gerçekleştirilen bu testte bir sonraki aşamada hayvanın immobil hale geçme süresi kısalır. Bu model farmakolojik olarak yüksek oranda tahmini geçerliliğe sahiptir (Geyer ve Markou 1995). ZYT’ deki hareketsiz postür, hayvanların kaçıktan ümidini kesmesine dayalı olarak Porsolt tarafından “davranışsal ümitsizlik” olarak adlandırılmıştır. Diğer bir deyişle, hareketsizlik kaçma davranışındaki kararlılıkta bir azalmadır (Cryan ve ark. 2005). Erkek

sıçanlarda immobilité, tırmanma ve yüzme süreleri yönünden gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Dişi sıçanlarda ise immobilité süresi 40 mg/kg KS grubunda diğer tüm gruplara göre yüksekti ve yüzme süresi 40 mg grubunda kontrol ve 10 mg gruplarına göre daha düşüktü.

KS uygulamalarının ZYT ile depresyon benzeri davranışlara etkisini incelemiş olan çok sayıda araştırma vardır. KS uygulaması, pek çok çalışmada (Kalynchuk ve ark. 2004; Gregus ve ark. 2005 Johnson ve ark. 2006; Murray ve ark. 2008; Lee ve ark. 2009; Iijima ve ark. 2010) ZYT' de immobilité süresinin artmasına neden olmuştur. Yüksek dozda kronik KS uygulamasının erkek ve dişilerde ZYT' de depresyon benzeri bir sonuca neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Hill ve ark. 2003; Gregus ve ark. 2005). Erkek farelerde 20 mg/kg KS enjeksiyonunun farklı sürelerde (6, 18 ve 36 gün) uygulanmasının depresyon benzeri davranışlar üzerine etkisi incelenmiş ve ilginç şekilde 18 ve 36 gün uygulama yapılan fareler depresyon belirtisi gösterirken, 6 gün süreyle KS enjeksiyonu antidepresan etki oluşturmuştur. Hill ve ark. (2003), 20 gün boyunca 20 mg/kg KS uyguladıkları dişi ve erkek sıçanlarda ZYT' de depresyon benzeri davranışları sadece erkeklerde gözlemlemişlerdir. Erkeklerin dişilere göre daha fazla etkilendiğinin görüldüğü bu çalışmanın aksine, bizim çalışmamızda 20 mg/kg KS uygulaması ile hem dişi hem erkeklerde ZYT' de depresyon benzeri davranışlara rastlanmayıp, 40 mg/kg grubunda da sadece dişilerde depresyon benzeri davranışları destekler şekilde immobilité süresi artışı, yüzme süresinin azalması gözlenmiştir. Araştırmacıların yaptığı çalışmada farklı olarak dikkati çeken 18 aylık yaşlı hayvanların kullanılmış olmasıdır. Erkek sıçanlarda yaşın artması KS etkisinin değişmesine neden olmuştur. 10 aylık dişi ve erkek sıçanlara 10 gün boyunca 20 mg/kg KS enjeksiyonunun ZYT' de erkeklerde etkisi immobilité süresini artırma şeklindeyken dişilerde tam tersi bulunmuştur (Brotto ve ark. 2001). Bizim çalışmamızda, ZYT' de erkeklerde immobilité süresinin KS uygulaması ile değişmemesi ile birlikte motivasyonda rol alan amigdala DA konsantrasyonunun KS dozunun artışı ile doğru orantılı şekilde yüksek olması birlikte değerlendirildiğinde KS' nin antidepresan etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

KS uygulamasının yapıldığı birtakım araştırmalarda (Sousa ve ark. 1998; Barr ve ark. 2000; Johnson ve ark. 2006), ZYT' de immobilité süresinin artışı ile

birlikte hayvan ağırlıklarında azalma gözlemlenmiştir. Araştırmacıların kendisinin de belirttiği gibi ZYT' deki immobilité süresi artışının, ağırlıktaki azalma ile birlikte kas kütesinin de değişmesinden mi yoksa bir depresyon semptomu mu olduğu çok açık değildir. Tüm KS uygulama gruplarımızda ağırlıkta artış gözlenmiş ve ZYT' de immobilité süresi erkeklerde etkilenmezken dişilerde 40 mg/kg grubunda artmıştır. Bu durumda, ağırlık artışı ve buna bağlı olarak olası kas kütesi değişimlerinin immobilité süresine etki etme ihtimali azalmış ve dişilerde 40 mg/kg grubunda immobilité süresindeki artışın depresyona bağlı olduğu daha net söylenebilir.

Kronik stres modellerinde uygulanan stres etmenine, süresine göre erkek ve dişilerde oluşan yanıtlar değişebilir. Örneğin öğrenilmiş çaresizlik ve kronik hafif stres modellerinde erkek sıçanlar dişilere göre daha fazla davranış bozuklukları, anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar göstermektedir. Olfaktör bulbektomi depresyon modelinde ise erkeklere kıyasla dişilerde daha fazla anhedoni saptanmıştır. Bu durum, farklı stres modellerinin dişi ve erkeklerde yanıtların farklı, hatta zıt yönde olabileceğini göstermektedir (Kalynchuk ve ark. 2004). Bizim bulgularımız da gerek ZYT' deki davranışlar gerekse beyin bölgelerindeki monoamin konsantrasyonlarında olduğu gibi cinsiyete göre oldukça farklılık gösteren yanıtların oluştuğunu desteklemektedir. Bunlar göz önünde bulundurularak, KS uygulamaları ile birlikte farklı stres modellerinin erkek ve dişi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılabileceği çalışma planlanabilir.

EPM' de hayvanların bazal hareketleri, barınma koşulları, aydınlatma seviyesi, sirkadiyen ritim değişiklikleri, önceden uygulanan handling veya stres, teste aşinalık gibi bazı faktörlerden etkilenir. Örneğin, sıçanları bireysel olarak kafeste tutmak anksiyeteyi artırırken, farelerin kafeste bireysel tutulması anksiyeteyi azaltır. Bu durum türler arasındaki sosyal organizasyon farklılığından kaynaklanmaktadır. EPM' ye tekrar maruziyet hayvanın açık kolları araştırma davranışında kayda değer bir azalmaya yol açar ve benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerini tamamen yok edebilir. İlâveten araştırmacının aynı odada bulunması da sonuçları etkileyebilir (Campos ve ark. 2013). EPM' de ortaya çıkan davranış profilleri yenilik korkusu, keşif ve yaklaşma/kaçınma mücadelesi durumlarından kaynaklanıyor gibi görünmektedir; bu yüzden EPM çoğunlukla bir koşulsuz spontan davranışsal mücadele modeli olarak da bilinir (Kumar ve ark. 2013). Kronik olarak strese maruz

kalan hayvanların anksiyete benzeri davranışlar göstermesi olasıdır. 21 gün 40 mg/kg KS uygulanmış sıçanlar ile kontrol grubu ile kıyaslandığında KS uygulaması EPM’ de açık kollarda geçirilen zaman yüzdesini azaltmıştır (Lee ve ark. 2015). Bu çalışmada, EPM’ de açık kollara giriş yüzdesi dişi ve erkek sıçanlarda anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

NORT, rodentlerin görsel tanıma belleğine dayanır ve keşif davranışları ve yeni objeyi spontan tercihlerini temel alır. Bu test, kısa süreli epizodik belleği değerlendirir. NORT testi ile hipokampal nörojenesis arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan çalışmalar çelişkilidir (Darcet ve ark. 2014). Epizodik hafıza, geçmişteki “ne”, “nasıl”, “nerede” ve “ne zaman” sorularını cevaplayan deneyimlerle bağlantılı olarak temsillerin hatırlanması anlamına gelmektedir (Inostroza ve ark. 2013).

Glikokortikoidler, kemirgenlerde hipokampusa bağlı spasyal veya bağlamsal hafızayı bozmaktadır (de Quervain ve ark. 2009; Ngoupaye ve ark. 2017). Glikokortikoidlerin bellek konsolidasyonuna etkisi “U” eğrisi şeklindedir. Orta dozda glikokortikoidler bellek konsolidasyonunu artırırken, düşük ve yüksek dozlar bozmaktadır (de Quervain ve ark. 2009).

NORT’ ta 3 farklı dozda KS uyguladığımız hem dişi hem de erkek gruplarında KS’ nin öğrenme ve bellek üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalardan sonuçlarımızın farklı oluşu test aparatımızın (80x80 cm) diğerlerine (40x40 cm) göre daha büyük alana sahip olması olabilir. KS’ nin bellek fonksiyonlarını artırma ya da azaltma şeklinde hiçbir etki göstermemesi, glikokortikoidlerin etkinliğini göstermiş olan birçok çalışmada genç yetişkin kategorisine girecek şekilde daha genç kemirgenlerin kullanılmış olmasından kaynaklanabilir. Bellek fonksiyonlarında tüm dozlarda bir etki göstermemesinin olası bir sebebi de testin son enjeksiyondan 2 gün sonra yapılmış olması olabilir. KS’ nin öğrenme ve bellek üzerine etkilerinin maruziyet kalktıktan sonra gözlemlenmeme ihtimali bulunmaktadır.

Obje tanıma alıştırmaya aşamasında glikokortikoidlere bağlı hafıza konsolidasyonunun pekiştirilmesinin özellikle bazolateral amigdala noradrenerjik aktivasyonu gerektirdiği bildirilmiştir (Roosendal ve ark. 2006). Amigdala NE aktivite oranı, erkeklerde 20 ve 40 mg/kg KS uygulama gruplarında düşmüş ve

dişilerde tüm KS enjeksiyonu yapılan gruplarda NE aktivite oranı artmıştır. Dişi ve erkek sıçanlarda NE aktivite oranlarındaki bu değişimler bellek testi sonuçlarımıza yansımamıştır.

Stresi değerlendirme ölçümlerinden biri HPA aks son ürünü glikokortikoidler oldukça çok kullanılan bir parametredir. Ancak yaş, cinsiyet, daha önceki yaşam şekli, sıcaklık gibi oldukça çok faktörden etkilenirler. Glikokortikoidler genellikle kan örneklerinde ölçülür ancak bu metot ile ölçümde kan alma işleminin ek stres oluşturma durumu oluşabilir (Valvassori ve ark. 2013). Bu çalışmada, KS düzeylerini ölçmek için sadece deney sonlandırma esnasında kan örnekleri alınmıştır. Erkek sıçanlarda KS seviyeleri, 10 mg ve 40 mg KS uygulama gruplarında kontrol grubuna göre yükselme gösterirken, 20 mg grubu kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Dişilerde ise serum KS konsantrasyonu, KS uygulamaları ile değişim göstermemiştir. 10 mg ve 40 mg KS enjeksiyonu yapılan erkek sıçanlar, aynı dozların uygulandığı dişi gruplarına göre daha yüksek düzeyde KS konsantrasyonu sergilemişlerdir. Bu durum, kronik KS uygulanan birçok çalışmada (Crayton ve ark. 1996; Gregus ve ark. 2005; Johnson ve ark. 2006; Pego ve ark. 2008; Iijima ve ark. 2010; Kula ve ark. 2016) erkek sıçanların kullanılması durumuna dikkat çekmektedir.

Sıçanlarda HPA aks aktivitesinde cinsiyet farklılıkları yaygın olarak kabul görmektedir. Plazma ACTH seviyeleri dişilerde daha yüksek düzeydedir (Duncko ve ark. 2001). Normal koşullarda bazal serum KS seviyelerinin dişilerde erkeklere göre daha yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir (Hill ve ark. 2003). Dişi sıçanlarda aynı stres koşuluna karşı HPA aks yanıtı erkeklere göre daha güçlüdür (Spencer ve Deak 2016). Bu durum, dişiler ve erkekler arasında stres duyarlılığında farklılıklara katkı sağlayabilir. Cinsiyetler arasındaki farklılık östrus döngüsünden kaynaklanabilir. Diöstrus fazı daha düşük CRH gen ekspresyonu ile karakterizedir ve proöstrus fazında HPA aks aktivitesi daha belirgindir (Duncko ve ark. 2001).

Sousa ve ark. (1998) sıçanlara kronik olarak ekzojen KS enjeksiyonundan 1-4 saat sonra plazma KS seviyelerini ölçtüklerinde 2100 ng/ml, 24 saat sonrası ölçtüklerinde 450 ng/ml değerlerini elde etmişlerdir. Bizim yaptığımız KS ölçümleri, daha çok KS uygulamasının kronik etkilerini ölçmek amacıyla olduğundan, son enjeksiyondan 3 gün sonra alınan kan örnekleri ile değerlendirme yapıldı ve KS konsantrasyonları, Sousa ve arkadaşlarının 1-4 saat sonrası ölçümlerine göre daha

düşük, 24 saat sonrası ölçümlerine göre erkeklerde daha yüksek sayısal değerlere sahipti.

İnsanlarda en belirgin şekilde salgılanan glikokortikoid kortizoldür ve kortizon ve kortikosteron da az miktarda salgılanan glikokortikoidlerdir. Salgılanan kortizolün çoğu (%90-95), bütün vücuda dağılmış şekilde olan kortikosteroid bağlayıcı globulin proteinler ile bağlanır ve çeşitli metabolik süreçlerde görev alır. Normal koşullarda plazma kortizol seviyesinde sirkadiyen dalgalanmalar meydana gelir. İnsanlarda genellikle uyandıktan kısa bir süre sonra glikokortikoidler en yüksek konsantrasyonuna ve uyku başlangıcında en düşük seviyesine ulaşır. Organizma fiziksel veya psikolojik stres ile karşılaştığı zaman, HPA aks vücudun stres etmenine adapte olabilmesi için glikokortikoidlerin üretimini artırır. Sonuçta organizma vücudun gereksinim duyduğu daha iyi şekilde yeniden yapılandırılır (Willner ve ark. 2002).

Daha yüksek dozlarda KS' nin sıçanlarda depresyon benzeri davranışları artırması, insanlarda klinik depresyonda yüksek kortizol seviyelerinin rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Yüksek seviyede glikokortikoidlere maruziyetin afektif psikopatoloji ile bağlantısı ile ilgili insanlara dair literatürde dolaylı bulgular bulunmaktadır. Örneğin, depresyon hastalarında yüksek seviyede kortizol ve anormal glikokortikoid seviyeleri ile karakterize Cushing hastalarında artmış depresyon insidansı görülmektedir. Ancak, yüksek glikokortikoid seviyelerinin depresyonun sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu yeterince açık değildir. Birçok kronik stres hayvan modelinde stresin KS seviyelerine etkisi kısa sürelidir (Gregus ve ark. 2005).

Stres deneyiminin depresyonun gelişmesi ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Depresyon sıklıkla normal bir stres cevabının özelliklerinin fizyolojik değişikliği ile bağlantılıdır. Stres cevabının belirteci olarak HPA aks en önemli odak noktasıdır. Stres cevabı HPA aksı aktive eder ve kalp hızı, kan basıncını ve metabolizmayı artıran glikokortikoidler salgılanır. Depresyon hastalarında en tutarlı bulgular kortizol seviyelerindeki artış, pitüiter ve adrenal bezlerde çoğalma ve glikokortikoid reseptörlerinin duyarlılığında azalma ile gösterilen HPA ekseninin hiperaktivitesi ve düzensizliğidir. Aynı zamanda HPA aksın lokus seruleus NE ve rafe 5-HT gibi beyindeki monoaminlerin değişiminde aracı olduğu bulunmuştur (Gronli 2006). Nörokimyasal düzeyde davranışsal ve

monoaminerjik aktivite gibi nörobiyolojik değişikliklerin bağlantılarına dair daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Bu sebeple bu çalışmada kronik KS uygulamasının anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara etkisi ve stresle ilgili önemli roller üstlenen hipokampus, striatum ve amigdala beyin bölgelerinde NE, DA konsantrasyonlarını ve aktivite oranlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Ortaya atılan ilk biyokimyasal depresyon hipotezinin temel varsayımı klinik depresyonun serotonin, NE ve DA' nın aracılık ettiği nörotransmisyonunda yetersizlikle temel monoaminerjik fonksiyonun bozulması ile olduğudur. Monoaminler saldırganlık, öfori ve düşüncesizlik gibi semptomlar oluşturabilen uyku, uyanıklık, iştah, motivasyon, motor aktivite ve ödül gibi depresyonda belli başlı fonksiyonlarının geniş bir aralığını etkiler. Beyin dopaminerjik sistemi temelde ödül davranışı ve/veya motivasyonda yer alır (Gronli 2006).

Beyin 5-HT ve DA sistemleri HPA aks ile yakın ilişkilidir. Merkezi monoaminerjik sistemler, akut ve kronik psikolojik ve fiziksel stres faktörlerine karşı stres yanıtlarının oluşmasında ve sürdürülmesinde yer alır. Ayak şoku gibi akut stres uygulamalarının beyindeki serotonerjik ve dopaminerjik nöronların aktivitelerini artırdığı bildirilmiştir. Monoaminerjik sistemlerin stres etkisi ile aktivasyonunun amigdala kontrolü altında olduğu düşünülmektedir. Amigdala çekirdekleri emosyonel davranışların kazanılması ve ifade edilmesinde önemlidir ve adrenokortikal stres aktivasyonunda yer almaktadır. Amigdala psikolojik strese karşı davranışsal, nörohümorale ve merkezi nörokimyasal yanıtların kordinasyonunda görev alır. Bu yapı, fonksiyonlarının gerçekleşmesinde başrolü alan DA transmitteri yönünden zengindir. Strese yanıt olarak mesoamigdaloid DA sisteminin aktive olduğu bildirilmiştir (Torres ve ark. 2002). Amigdala DA konsantrasyonu, erkeklerde 40 mg grubunda 10 mg grubuna göre yüksek, dişilerde kontrol ve 40 mg gruplarında 10 ve 20 mg gruplarına göre yüksek bulunmuştur.

Strese bağlı nörokimyasal değişiklikler cinsiyete bağlı olarak dimorfik yapıdadır. Kronik stres sonrası erkeklerde prefrontal korteks ve amigdalada DA sisteminin aktivasyonu görülürken, bu etki dişilerde gözlenmemiştir (Bowman ve ark. 2002). Benzer şekilde, çalışmamızda amigdala DA aktivite oranı incelendiğinde erkeklerde 20 ve 40 mg grupları kontrole göre daha yüksek değerlerde iken, dişilerde aksine 40 mg grubu düşük DA aktivite oranına sahipti. Kontrol grubunda erkek ve

dişilerin amigdala DA seviyeleri karşılaştırıldığında ise bu değer dişilerde daha yüksek bulunmuştur. Dişilerde amigdala DA konsantrasyonunun 10 mg ve 20 mg KS uygulamalarında kontrol grubuna göre düşmesi ve 40 mg grubunda kontrol grubu ile aynı değerlere sahip olması, dişilerin 10 mg/kg dozundan fazla olan iki doza karşı adaptasyon geliştirmiş olabileceğini akla getirmektedir.

Dopaminerjik sinir sonlanmaları ve DA reseptörlerinin stresle ilişkili anahtar nöroendokrin beyin bölgelerinde (hipokampus, hipotalamus vb) ve davranışsal beyin bölgelerinde (amigdala, striatum, hipokampus, korteks vb) yer aldığına dair çok sayıda bulgular mevcuttur (Torres ve ark. 2002). Konstandi ve arkadaşları (2000), sıçanlara ve farelere 4 gün boyunca kısıtlama stresi uygulamışlar ve sıçanlarda striatum DA seviyesinde hafifçe baskılanma ve amigdala DA düzeyinde ise artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, farelerde stres gruplarında striatumda DA seviyesinin değişmediğini ve amigdala DA seviyesinin ise önemli oranda arttığını bulmuşlardır. 3 farklı dozda KS enjeksiyonu yaptığımız gruplarda striatum DA konsantrasyonu, sadece erkeklerde kontrole göre düşüş şeklinde değişim göstermiştir.

Hayvanlara kronik hafif stres uygulaması sonrasında beyin 5-HT ve DA monoamin nörotransmitterlerinin azaldığı ve bunun depresyonun başlamasını tetiklediği öne sürülmüştür (Lin ve ark. 2016). Hipokampus GR' nin en yoğun bulunduğu beyin bölgesidir ve strese karşı davranışların ve HPA aksın düzenlenmesinde rol alır (Bowman ve ark. 2002). Hipokampus DA konsantrasyonu ise erkeklerde 40 mg grubunda kontrole göre yüksek iken, dişilerde 40 mg grubu farklılık göstermeyip, 20 mg grubunda 10 mg ve kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir.

Depresyon hastalarında gözlemlendiği gibi KS uygulamasının hipokampus hacmini azaltma ve amigdala hacmini artırma etkisi olduğu bildirilmiştir (Sterner ve Kalynchuk 2010). Hipokampal hücre sayısındaki bir azalmanın depresyon patofizyolojisinde yer aldığı öne sürülmektedir (Gronli 2006). Kortikosteroidler hipokampal yaşlanmada rol almaktadır. Yani, stresli koşullar altında yaşlı sıçanlarda KS konsantrasyonu artar ve uzun süreli KS maruziyeti nöronal kayıplar ve astrosit reaktivitesi gibi belirtiler ile hipokampal yaşlanma yönüne katkı sağlayabilir (Joels ve de Kloet 2016).

Hiperkortizoleminin klinik önemi, kronik ve yüksek düzeyde ekzojen olarak uygulanan KS' nin hipokampus gibi beyin bölgelerine zarar verebileceğini gösteren hayvan çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Yüksek doz KS' nin belleğe dayalı görevlerde kognitif performansı azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiler, insanlardaki major depresyonda görülen hastalığın etiyolojisindeki yüksek düzeydeki glikokortikoid seviyelerinin rolü ile tutarlı şekilde hastalığın bazı semptomlarına benzemektedir (Brotto ve ark. 2001).

Ayak şoku stresi uygulamasının hipotalamus, amigdala ve hipokampusta NE konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu; ancak bu bölgelerdeki DA' nın değişime daha dirençli olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca, NE nörotansmisyonundaki azalmanın DA transmisyonunu bozabileceği düşünülmektedir (Weiss ve ark. 1980).

Merkezi NE aktivitesi paradoksal olarak, stresin akut ya da kronik oluşuna, süresine ve tahmin edilen veya edilemeyen özellikte oluşuna, hangi beyin bölgelerini etkilediğine göre anksiyojenik veya anksiyolitik etkiler gösterebilmektedir. Kronik stres koşulları altında, HPA aksın NE sistem düzensizliği homeostatik stres yanıtını patolojik stres yanıtına dönüştürebilir. Kronik stres karşısında NE sistemi üzerine yapılan prelinik çalışmalarda stres etmeninin türüne ve cinsiyet ve genetik yatkınlık gibi bireysel farklılıklardan kaynaklanan varyasyonlar bulunmaktadır (Goddard ve ark 2010).

Santral amigdalada yer alan nöronlar dolaylı şekilde veya doğrudan lokus seruleus ile ilişkilidir. Lokus seruleus ön beyindeki noradrenerjik nöronların bulunduğu bölgedir. Noradrenerjik nöronlar, amigdaladaki CRH içeren nöron bölgelerine uzantılar gönderirler. Bu nöroanatomik bağlantılar sayesinde merkezi amigdalada artan CRH miktarı aynı zamanda lokus seruleusda da artmaktadır (Dumlu ve Cimilli 2003). Amigdala NE konsantrasyonu, dişilerde tüm KS gruplarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük miktardadır. KS uygulama grupları içinde de 40 mg grubu 10 mg ve 20 mg gruplarına göre daha düşük NE konsantrasyonuna sahiptir. KS uygulaması dişilerde dozla orantılı olarak amigdala NE konsantrasyonunda düşmeye neden olurken, erkeklerde ilginç şekilde 40 ve 10 mg grupları kontrolden farklı değilken 20 mg grubu yüksek değerdedir.

Stres etmenine maruziyet şekli ve stres etmeninin özellikleri, merkezi NE nöronlarının aktivitesinin artmasında önemli rol oynamaktadır. Dronjak ve Gavrilovic (2006) çalışmalarında kronik sosyal izolasyon stresi uygulamasının hipokampus NE miktarında değişiklik oluşturmadığını göstermişlerdir. Stres etmeni olarak KS uyguladığımız çalışmamızda hipokampus NE miktarı dişilerde 20 mg ve 40 mg gruplarında kontrol grubuna göre düşüş gösterirken, erkek sıçanlarda tam tersi şekilde 20 mg ve 40 mg gruplarında NE konsantrasyonu artmıştır. Üstelik erkeklerde hipokampus NE konsantrasyonu artışı dozla doğru orantı göstermiş ve 40 mg grubunda 20 mg grubuna göre daha yüksek değerler ölçülmüştür.

Kronik hiperkortizolemi, Cushing hastalığı ve depresyon gibi nöroendokrin ve psikiyatrik hastalıkların belirtisidir. Kortizolün bu hastalıklarda görülen değişen duygu durum ve anksiyete semptomlarına doğrudan katkısının olup olmadığı belirsizliğini hala korumaktadır. Farklı dozlarda glikokortikoidlerin etkilerinin belirlenmesi, insanlarda tedavi için kortizonun etkinlikleri/ yan etkileri hakkında yeni bilgiler sağlayabilir.

Yapılacak davranış çalışmalarında, depresyonun kadınlarda erkeklerden 2 kat daha yaygın görülmesi nedeniyle cinsiyet farklılıklarına daha fazla dikkat etmek gereklidir. Kadınlarda depresyon insidansının daha çok olmasına rağmen prelinik çalışmalar çoğunlukla erkek hayvanlarda yapılmaktadır (Yan ve ark. 2010).

KS uygulaması ile stres modeli oluşturmanın avantajı hayvana verilen KS miktarının kontrol altında tutulabilmesidir. Diğer stres modellerinde, bireysel farklılıklar aynı koşullarda değişken stres yanıtlarının oluşmasına neden olabilir. Strese bağlı psikopatolojilerin gelişiminin modellenmesi için cinsiyete göre doğru KS dozlarının uygulanması tekrar edilebilirlik oranı yüksek bir yöntemdir. Ancak, depresyon hastalarının tamamında KS seviyeleri yüksek değildir. Bu yöntem, depresyonun glikokortikoidlerden etkilendiği durumları modellemek kullanılabilir. Ayrıca, çalışmalarda kullanılan KS dozları fizyolojik düzeylerin üzerindedir. Daha düşük dozlar ile uzun süre uygulamaların etkilerine bakılabilir (Kalynchuk ve ark. 2004).

Genel olarak sonuçlarımız göstermektedir ki, KS uygulamaları erkek ve dişilerde ağırlık artışına neden olmuş, ZYT' de depresyon benzeri davranışlar sadece

40 mg/kg dozunda dişilerde gözlenmiştir. ZYT bulgularının yanı sıra OF testinde katettiği mesafenin azalması ile hipokampus ve amigdalada NE konsantrasyonlarının düşüşü depresyon benzeri davranışların oluştuğunu desteklemektedir. SPT' de sadece erkek 20 mg ve 40 mg grupları sükröz tüketim yüzdelerinde düşüş göstermiştir. EPM' de erkek ve dişilerde gruplar arasında açık kolda geçirilen zaman yüzdeleri yönünden farklılık bulunmamıştır. Kısa ve uzun süreli belleğin değerlendirildiği NORT' ta KS uygulamalarının bir etkisi görülmemiştir. Erkeklerde KS uygulaması NE ve DA konsantrasyonlarını genel olarak hipokampusta artırırken, striatumda azaltmıştır. Beyin bölgelerinin farklı iki kısmında monoaminler yönünden bu zıt yönde etkilerin erkeklerde anksiyete ve depresyon benzeri davranışların ortaya çıkmamasında etkin olabileceği düşünölmektedir.

HPA eksen bozukluğu ile psikiyatrik yatkınlık arasındaki nedensel ilişkinin aydınlatılması depresyon/anksiyete etiyolojisini anlamaya ve aynı zamanda bu hastalıkların tedavisinde yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Doza bağlı KS uygulaması cinsiyet, öğrenme-bellek, anksiyete, depresyona ilişkin parametrelerin bir bütün kurgu içinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Strese bağlı psikopatolojik hayvan modellerinde öğrenme-bellek işlevleri, cinsiyet, doz farklılıkları hakkında birbiriyle bağlantılı bilgilerin var olması iyi bir modelleme sağlayacaktır. İyi bir hayvan modeli, psikopatolojilerin mekanizmalarını araştırmada ve yeni ilaç çalışmalarında daha güven verici sonuçlara hizmet edebilir.

Sonuç olarak, KS' ye yanıtlar cinsiyete göre hem davranışsal hem de monoaminler yönünden farklılık göstermektedir. Dişiler yüksek doz KS' ye erkeklere göre daha hassas görünmekte ve depresyon semptomları sergilemektedir. Kronik olarak 40 mg/kg KS uygulaması dişilerde güvenilir bir depresyon modeli olarak düşünölebilir. KS uygulaması, özellikle 20 mg ve 40 mg dozlarında dişi ve erkeklerde hipokampusta NE ve DA monoaminleri üzerine zıt yönde etki etmiş, striatumda erkeklerde etkin olmuş, amigdalada değişken sonuçlar ortaya koymuştur.

6. KAYNAKLAR

- Alderson A, Novack TA. Neurophysiological and clinical aspects of glucocorticoids and memory: a review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2002; 24(3): 335-355.
- Andreatini R, Bacellar LFS. The relationship between anxiety and depression in animal models: a study using the forced swimming test and elevated plus-maze. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(9): 1121-6.
- Ardayfio P, Kim KS. Anxiogenic-Like Effect of Chronic Corticosterone in the Light–Dark Emergence Task in Mice. *Behavioral Neuroscience*. 2006; 120(2): 249–256.
- Aykaç A, Süer K, Taşkıran C. Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri. *Marmara Med J*. 2015; 28: 1-7.
- Barr AM, Brotto LA, Phillips AG. Chronic corticosterone enhances the rewarding effect of hypothalamic self-stimulation in rats. *Brain Research*. 2000; 196-201.
- Bouirir M, Petit-Demouliere B, Dhonnchadha BN, Hascoet M. Animal models of anxiety in mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2007; 21: 567-74.
- Bowman RE, Ferguson D, Luine VN. Effects Of Chronic Restraint Stress And Estradiol on Open Field Activity, Spatial Memory, and Monoaminergic Neurotransmitters in Ovariectomized Rats. *Neuroscience*. 2002; 113(2): 401-10.
- Brotto LA, Gorzalka BB, Barr AM. Paradoxical effects of chronic corticosterone on forced swim behaviours in aged male and female rats. *European Journal of Pharmacology*. 2001; 424: 203–209.
- Brummelte S, Galea LAM. Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience*. 2010; 168: 680-90.
- Campos AC, Fogaça MV, Aguiar DC, Guimaraes FS. Animal models of anxiety disorders and stres. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013; 35(2): 101-11.
- Castagne V, Moser P, Porsolt RD. Behavioral Assesment of Antidepressant Activity in Rodents. In: *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. Ed: Buccafusco JJ. CRC Press, Inc. 2009, 2nd Edition, Boca Raton, Florida, p: 103-18.
- Crayton JW, Joshi I, Gulati A, Arora RC, Wolf WA. Effect of corticosterone on serotonin and catecholamine receptors and uptake sites in rat frontal cortex. *Brain Research*. 1996; 728: 260-262.
- Cryan CF, Sweeney FF. The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011; 164: 1129-61.
- Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*. 2002; 23(5): 238-45.
- Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005; 29: 571-625.
- Dalla C, Pitychoutis PM, Kokras N, Papadopoulou-Daifoti Z. Sex differences in response to stress and expression of depressive-like behaviours in the rat. *Biological Basis of Sex Differences in Psychopharmacology*. 2010; 8: 97-118.
- Darcet F, Mendez-David I, Tritschler L, Gardier AM, Guilloux J, David DJ. Learning and memory impairments in an euroendocrine Mouse model of anxiety/depression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014; 8: 136.
- De Kloet ER. About Stress Hormones and Resilience to Psychopathology. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008; 20: 885–892.
- de Quervain DJF, Aerni A, Schelling G, Roozendaal. Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front Neuroendocrinol*. 2009; 30(3): 358–70.
- Dedic N, Walser SM, Deussing JM. Mouse Models of Depression. In *Psychiatric Disorders/ Book 2*, 2011, In Tech in press. 185-222.

- Dronjak S, Gavrilovic L. Effects of stress on catecholamine stores in central and peripheral tissues of long-term socially isolated rats. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39: 785-790.
- Duman CH. Models of depression. *Vitam Horm.* 2010; 82: 1-21.
- Dumlu K, Cimilli C. Erken yaşam stresörlerinin nörobiyolojik sonuçları. *Türk Psikiyatri Derg.* 2003; 14(4): 301-10.
- Duncko R, Kiss A, Skultetyova I, Rusnak M, Jezova D. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in response to chronic mild stress rise in male but not in female rats while tyrosine hydroxylase mRNA levels decrease in both sexes. *Psychoneuroendocrinology.* 2001; 26: 77-89.
- Erdoğan F, Küçük A, Gölgeci A, Liman N, Sağsöz H. Ratlarda pentilentetrazol ile oluşturulan kindlingin davranış ve emosyonel öğrenme üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Epilepsi* 2007;13(2-3): 66-72.
- Flint J, Shifman S. Animal models of psychiatric disease. *Curr Opin Genetics Dev.* 2008; 18: 235-40.
- Garg Dutt V, Dhar VJ, Sharma A, Dutt R. Experimental model for antianxiety activity: a review. *Pharmacologyonline.* 2011; 1: 394-404.
- Geyer M, Markou A. Animal models of psychiatric disorders. In book: *Psychopharmacology: Fourth Generation of Progress.* Eds: Bloom FE, Kupfer D. Raven Press, Inc. 1995, New York, USA, p: 787-98.
- Goddard AW, Ball SG, Martinez J, Robinson MJ, Yang CR, Russell JM, Shekhar A. Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression And Anxiety.* 2010; 27: 339–350.
- Goosens KA, Sapolsky RM. Chapter 13 Stress and Glucocorticoid Contributions to Normal and Pathological Aging. Editor Riddle DR. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms.* 2007. Winston-Salem, USA.
- Graeff FG, Zangrossi Jr H. Animal Models of Anxiety Disorders. In: *Biological Psychiatry.* Eds: D'haenen HAH, den Boer JA, Willner P. John Wiley & Sons, Ltd. 2002, London, UK, p:879-93.
- Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behavioural Brain Research.* 2005; 156: 105–114.
- Gronli J. Chronic mild stress-an animal model of depression. University of Bergen, Norway Department of Biomedicine, Section of Physiology, Doctoral Thesis, Norway, 2006.
- Guyton & Hall. *Tıbbi Fizyoloji.* Çavuşoğlu H, Yeğen B (Ed). Böbreküstü Bezi Korteks Hormonları. Nobel Tıp Kitabevleri. 11. Baskı. 2007; Bölüm 77: 944- 60.
- Harvey BH, Brand L, Jeeva Z, Stein DJ. Cortical/hippocampal monoamines, HPA-axis changes and aversive behavior following stress and restrest in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Physiology & Behavior.* 2006; 87: 881–90.
- Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry.* 2010; 9: 155-161.
- Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Trends Neurosci.* 1997; 20: 78–84.
- Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2005; 29: 1201-1213.
- Hill MN, Brotto LA, Lee TTY, Gorzalka BB. Corticosterone attenuates the antidepressant-like effects elicited by melatonin in the forced swim test in both male and female rats. *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2003; 27: 905–911.
- Iijima M, Ito A, Kurosu S, Chaki S. Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-induced depression model in rats. *Brain research.* 2010; 1359: 75-80.
- Inostroza M, Binder S, Born J. Sleep-dependency of episodic-like memory consolidation in rats. *Behavioural Brain Research.* 2013; 237: 15-22.

- Joels M, Pasricha N, Karst H. The interplay between rapid and slow corticosteroid actions in brain. *European Journal of Pharmacology*. 2013; 719(1–3): 44-52.
- Johnson SA, Fournier NM, Kalynchuk LE. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Behavioural Brain Research*. 2006; 168: 280–288.
- Kalueff AV, Tuohimaa P. Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp*. 2004; 64: 439-48.
- Kalynchuk LE, Gregus A, Boudreau D, Perrot-Sinal TS. Corticosterone Increases Depression-Like Behavior, With Some Effects on Predator Odor-Induced Defensive Behavior, in Male and Female Rats. *Behavioral Neuroscience*. 2004; 118(6): 1365-1377.
- Kanitz E, Otten W, Hameister T, Tuchscherer M, Puppe B, Tuchscherer A. Age-related changes in corticosteroid receptor expression and monoamine neurotransmitter concentrations in various brain regions of postnatal pigs. *Journal of Neuroscience Research*. 2011; 89: 1134-1141.
- Kao CY, Stalla G, Stalla J, Wotjak CT, Anderzhanova E. Norepinephrine and corticosterone in the medial prefrontal cortex and hippocampus predict PTSD-like symptoms in mice. *European Journal of Neuroscience*. 2015: 1–10.
- Karten YJG, Nair SM, van Essen L, Sibug R, Joels M. Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons. *PNAS*. 1999; 96(23): 13456–13461.
- Kashefi A, Rashidy-Pour A. Effects of corticosterone on contextual fear consolidation in intact and ovariectomized female rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2014; 114: 236–41.
- Katz RJ. Animal models and human depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 1981; 5: 231-46.
- Korte SM. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001; 25(2): 117-42.
- Kott JM, Mooney-leber SM, Shoubah FA, Brummelte S. Effectiveness of different corticosterone administration methods to elevate corticosterone serum levels, induce depressive-like behavior, and affect neurogenesis levels in female rats. *Neuroscience*. 2015; 312: 201–14.
- Kula J, Blasiak A, Czerw A, Tylko G, Sowa J, Hess G. Short-term repeated corticosterone administration enhances glutamatergic but not GABAergic transmission in the rat motor cortex. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2016; 468: 679–91.
- Kumar V, Bhat ZA, Kumar D. Animal models of anxiety: A comprehensive review. *J Pharmacol Toxicol Meth*. 2013; 68: 175-83.
- Küçük A, Gölgeci A, Arslan M. Depresyon oluşturulan sıçanlarda yaşın açık alan parametrelerine etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2005; 27(3): 110-4.
- Küçük A, Gölgeci A. Deneysel hayvanlarında anksiyete modelleri ve anksiyetenin değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2005; 14(3): 209-17.
- Lai M, McCormick JA, Chapman KE, Kelly PAT, Seckla JR, Yau JLW. Differential regulation of corticosteroid receptors by monoamine neurotransmitters and antidepressant drugs in primary hippocampal culture. *Neuroscience*. 2003; 118: 975–984.
- Lee B, Sur B, Kwon S, Yeom M, Shim I, Lee H, Hahm D. Chronic administration of catechin decreases depression and anxiety-like behaviors in a rat model using chronic corticosterone injections. *Biomol Ther*. 2013; 21(4): 313-22.
- Lin Y, Lin S, Chen W, Ho C, Lai Y, Panyod S, Sheen L. Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* blume in rats exposed to unpredictable chronic mild stress via modulation of monoamine regulatory pathways. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016; 187: 57–65.
- Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*. 1997; 24: 1-27.
- Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*. 2009; 32(3): 549–75.

- McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41: 3–23.
- McKinney WT, Bunney WE. Animal model of depression. *Arch Gen Psychiatr*. 1969; 21: 240-8.
- Mitra R, Sapolsky RM. Acute corticosterone treatment is sufficient to induce anxiety and amygdaloid dendritic hypertrophy. *PNAS*. 2008; 105(14): 5573–5578.
- Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2010; 13(10): 1161-9.
- Ngoupaye GT, Yassi FB, Bahane DAN, Bum EN. Combined corticosterone treatment and chronic restraint stress lead to depression associated with early cognitive deficits in mice. *Metabolic Brain Disease*. 2017; <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0148-4>.
- Overstreet DH. Modeling depression in animal models. *Methods Mol Biol*. 2012; 829: 125-44.
- Palme R. Monitoring stress hormone metabolites as a useful, non-invasive tool for welfare assessment in farm animals. *Animal Welfare*. 2012; 21: 331-7.
- Pego JM, Morgado P, Pinto LG, Cerqueira JJ, Almeida OFX, Sousa N. Dissociation of the morphological correlates of stress-induced anxiety and fear. *European Journal of Neuroscience*. 2008; 27: 1503–16.
- Sousa N, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Effects of corticosterone treatment and rehabilitation on the hippocampal formation of neonatal and adult rats. An unbiased stereological study. *Brain Research*. 1998; 794: 199–210.
- Spencer RL, Deak T. A users guide to HPA axis research. *Physiol Behav*. 2016; 178: 43-65.
- Sterner EY, Kalynchuk LE. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: Relevance to depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2010; 34: 777–790.
- Thakare VN, Dhakane VD, Patel BM. Potential antidepressant-like activity of silymarin in the acute restraint stress in mice: Modulation of corticosterone and oxidative stress response in cerebral cortex and hippocampus. *Pharmacological Reports*. 2016; 68: 1020–1027.
- Torres LS, Gamaro GD, Vasconcellos AP, Silveira R, Dalmaz C. Effects of chronic restraint stress on feeding behavior and on monoamine levels in different brain structures in rats. *Neurochemical Research*. 2002; 27 (6): 519–525.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002; 53: 865–871.
- Uzbay IT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Çizgi Tıp Yayınevi. 2004, 1. Baskı, Ankara, 103-12.
- Valvassori SS, Budni J, Varela RB, Quevedo J. Contributions of animal models to the study of mood disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013; 35(2): 121-31.
- Wang H, Xing X, Liang J, Bai Y, Lui Z, Zheng X. High-dose corticosterone after fear conditioning selectively suppresses fear renewal by reducing anxiety-like response. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2014; 124: 188–195.
- Weiss JM, Bailey WH, Pohorecky LA, Korzeniowski D, Grillione G. Depression of motor activity correlates with regional changes in brain norepinephrine but not in dopamine. *Neurochemical Research*. 1980; 5(1): 9-22.
- Wentworth-Eidsaune CL, Hennessy MB, Claflin DI. Short-term, high-dose administration of corticosterone by injection facilitates trace eyeblink conditioning in young male rats. *Behav Brain Res*. 2015; 298: 62-68.
- Willner P, Mitchell PJ. Animal Models Of Depression: A Diathesis/Stres Approach. In: *Biological Psychiatry*. Eds: D’haenen HAH, den Boer JA, Willner P. John Wiley&Sons, Ltd. 2002, New York, USA, p: 703-26.

- Workman JL, Gobinath AR, Kitay NF, Chow C, Brummelte S, Galea LAM. Parity modifies the effects of fluoxetine and corticosterone on behavior, stress response and hippocampal neurogenesis. *Neuropharmacology*. 2016; 105: 443-453.
- Yan H, Cao X, Das M, Zhu X, Gao T. Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull*. 2010; 26(4): 327-37.
- Zarrindat MR, Khakpai F. The Modulatory Role of Dopamine in Anxiety-like Behavior. *Arch Iran Med*. 2015; 18(9): 591-603.
- Zhao Y, Xie W, Dai J, Wang Z, Huang Y. The varying effects of short-term and long-term corticosterone injections on depression-like behavior in mice. *Brain research*. 2009; 1261: 82-90.



7. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Tokat' ın Erbaa ilçesinde doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi Ankara' da tamamladım. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldum. 2011-2014 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı' nda yüksek lisans eğitimi aldım ve 2014 yılında aynı anabilim dalında doktora programına başladım. 2014-2018 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı' nda Araştırma Görevlisi olarak görev yaptım. 2018 Şubat ayından itibaren Araştırma Görevlisi olarak Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı' nda görev yapmaktayım.

e-posta: ayrkoc@gmail.com



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2016 – 033

Karar Tarihi: 27.05.2016

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D'den Yrd.Doç.Dr.Z.İşık SOLAK GÖRMÜŞ, Prof.Dr.Selim KUTLU ve Arş.Gör.Aynur KOÇ tarafından sunulan **"Dişi ve Erkek Sıçanlarda Farklı Dozlarda Kortikosteroid Uygulamasının Nörodavranışsal Parametrelere Etkisi"** başlıklı tez projesi 7 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Projede 8 grupta toplam 76 adet sıçan kullanılacağı ve sıçanların derin anestezi altında dekapitasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddeler gereğince "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddelerde belirtilen başvuru sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından **"Uygun"** olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof.Dr.Selim KUTLU
Başkan-Katılmadı

Prof.Dr.Lema TAYLI
Üye

Prof.Dr.Ayşe Saide
ŞAHİN
Üye

Prof.Dr.Mehmet GÜL
Üye

Doç.Dr.Ercan KURAR
Üye

Doç.Dr.Tevfik
KÜÇÜKKARTALLAR
Üye

Yrd.Doç.Dr.Hasan
Hüseyin KOZAK
Üye

Yrd.Doç.Dr.Ömer
TANYELİ
Üye

Vet.Hek.Halil Aydın
ŞİMŞEK
Üye-Katılmadı

Vet.Hek.Alpaslan ÖZKÜRKCÜLER
Üye-Katılmadı

Mustafa ŞİRİN
Üye-Katılmadı

Adres : Meram Tıp Fakültesi Kampüsü 42080 Akyokuş — Meram / KONYA

Tel : +90 332 223 71 11

Faks : +90 332 223 71 24

e-posta : konudam@konya.edu.tr

Elektronik Ağ : <http://www.konya.edu.tr/merkezler/konudam>