



T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI

NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**L-NAME İLE OLUŞTURULAN PREEKLAMPSİ MODELİ ÜZERİNDEN  
YAVRU RATLARDA OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARIN  
ARAŞTIRILMASI**

**Özce Zeynep AKÇIN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY**

**İSTANBUL – 2019**



T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
NÖROBİLİM ANABİLİM DALI  
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

L-NAME İLE OLUŞTURULAN PREEKLAMPSİ MODELİ ÜZERİNDEN YAVRU  
RATLARDA OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARIN ARAŞTIRILMASI

Özce Zeynep AKÇIN

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY

İSTANBUL – 2019

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

Anabilim Dalı : Nörobilim  
Program : Nörobilim  
Öğrenci No : 164202010  
Öğrenci Adı Soyadı : Özce Zeynep AKÇIN

"L-Name ile Oluşturulan Preeklampsi Modeli Üzerinden Yavru Ratlarda Otizm Spektrum Bozuklukların Araştırılması" isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 10.06.2019 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Gülden UYANIK  
(Marmara Üniversitesi)

İmza 

Danışman : Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY  
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza 

Üye : Doç. Dr. Serhat ÖZEKES  
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza 

**ONAY**

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Doç.Dr. Türker Tekin ERGÜZEL**  
**Enstitü Müdür V.**

# **L-Name ile Oluşturulan Preeklampsi Modeli Üzerinden Yavru Ratlarda Otizm Spektrum Bozuklukların Araştırılması**

## **ÖZET**

Otizm Spektrum Bozukluklarına (OSB) yol açabilecek birçok neden ileri sürülmüştür, ancak hala otizm ve OSB'ye yol açabileceği iddia edilen sebeplerin teori açısından anlaşılabilirliğinde eksiklikler bulunmaktadır. Bu tezin hipotezi preeklampsi otizmin davranışsal belirtilerine yol açmasıdır. Ayrıca preeklampsi modeli (PM) aracılığı ile yeni bir Otizm Rodent Modeli oluşturmak hedeflenmiştir.

Preeklampsi, gebelikte yüksek tansiyon ile ortaya çıkan ve idrarda önemli miktarda protein kaçağı ile kendini gösteren bir gebelik hastalığıdır. Yüksek tansiyon sebebiyle daralan plasental arterler, fetüste malnutrisyona sebep olmakta, bu da yeni doğanda gelişimsel problemlere yol açmaktadır.

Preeklampsinin gelişimsel fizyolojik bozukluklar üzerindeki rolü üzerine literatürde çok sayıda yayın bulunmaktadır. Preeklampsi dünya çapında hamileliklerin %10'unu etkilemektedir. Fetal ölüm ve hastalık sebeplerinin başında gelmektedir. Fakat nörogelişimsel bozukluklar üzerine yapılan çalışmalar oldukça azdır. Gelişimsel gecikme ile bağlantılı olmasına rağmen, preeklampsinin çocuklarda nörolojik gelişim üzerindeki uzun vadeli etkileri henüz nicelendirilmemiştir.

Otizm Spektrum Bozuklukları ise nörogelişimsel bozukluklardır. Yeni bir OSB Hayvan Modeli oluşturulması, OSB'nin mekanizmasının araştırılması ve yeni ilaç denemeleri açısından; preeklampsi modeli ise, OSB'nin sebeplerinin araştırılması açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada preeklampsi modeli ile oluşturulan yavru ratlarda ön uyarıcı aracılı inhibisyon yanıtı incelenmiş ve davranış testleriyle otizmde görülen sosyal, bilişsel, motor ve iletişimsel beceri eksikliklerinin varlığı araştırılmıştır. OSB benzeri davranış gösteren ratlarda ön uyarıcı aracılı inhibisyon yüzdesinde düşme ve sosyal, iletişimsel, motor ve bilişsel becerilerde eksiklik beklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm; Otizm Spektrum Bozukluğu; Preeklampsi; L-NAME; Nörogelişimsel Bozukluk.

# **Investigation of Autism Spectrum Disorders in Rat Pups via Preeclampsia Model**

**Created by L-Name.**

## **ABSTRACT**

There are many causations of autism, but there are still deficiencies in the theory's understanding of the causes that are alleged to lead to autism and autism spectrum disorders. The hypothesis of this thesis is that preeclampsia causes behavioral symptoms of autism. In addition, it is aimed to create a new Autism Rodent Model through the preeclampsia model (PM).

Preeclampsia is a gestational disease that reveal itself with high blood pressure and a significant amount of protein leakage in the urine in pregnancy. Umbilical arteries, which are contracted due to high blood pressure, cause prenatal malnutrition, which leads to developmental disorders in newborns.

There are numerous publications in the literature about the role of preeclampsia on developmental delays in a physiological aspect. Preeclampsia affects 10% of pregnancies worldwide. It is the leading cause of diseases and fetal deaths. Nevertheless, studies concerning neurodevelopmental disorders are scarce. Although it is linked to developmental delay, the long-term effects of preeclampsia on neurological development in children have not yet been quantified.

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders. Building a new rodent model of ASD is critical for investigating the mechanism of ASD and new medication trials, and preeclampsia model is very significant to investigate the causes of autism. In this study, the prepulse inhibition of startle reflex response examined in rats formed with rodent models of preeclampsia, and the presence of social, cognitive, motor and communicative skill deficits that have been seen in autism investigated with behavioral tests. In rats which shows autistic-like behaviors, a reduction in prepulse inhibition of startle reflex response, and deficit in social, communicative, motor and cognitive skills was expected.

**Keywords:** Autism; Autism Spectrum Disorder; Preeclampsia; L-NAME; Neurodevelopmental Disorder.

## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar engin bilgi birikimi ile bana yol gösteren, yardım ve desteklerini esirgemeyen, bir defada sadece bir işe odaklanmayı ve sakin olup adım adım ilerlemeyi, zorluklar karşısında yılmadan, pes etmeden bilime odaklanmayı öğreten, tecrübeleri ile bana ışık tutan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Tayfun UZBAY'a teşekkür ederim.

Lisans eğitimim süresince olumlu ve yapıcı eleştirileri ile beni yönlendiren, her görüşmemizde öncelikleri sıralamanın önemini vurgulayan, zamanla iç sesime dönüşüp her zaman önceliklerimi doğru sıralamamı sağlayan, güzel karakteri ile bana örnek olan çok değerli hocam Prof. Dr. Gülden Uyanık BALAT'a çok teşekkür ederim.

Tezin araştırma kısmında analizleri yapmamda bana destek olan ve devamında tezin yazılıma dönüşmesinde yoğun iş temposuna rağmen bana vakit ayıran değerli hocam Doç. Dr. Serhat ÖZEKES'e çok teşekkür ederim.

Her an yanımda olup desteklerini esirgemeyen, değerli zamanlarını ayırıp, hem yapısal önerilerde hem de manevi destekte bulunan Ervin DEMİRBAŞ ile sevgili dostlarım Anastasia ÜNVER, Semiha EROL, Ahmet Vedat KARACA, Dr. Mehmet Doğan AŞIK, Sinem BAŞ, Hamza KULAKSIZ ve Muhammet TEKİN'e teşekkür ederim.

Bana inanmaktan hiç vazgeçmeyen ve her zaman arkamda olan sevgili ailem Kevser AKÇIN, Mediha ALTIN, Süreyya ALTIN, Mesude ALTIN, Ömer Faruk ALTIN, Tuncay AKÇIN, Tahsin ALTIN, Sabriye ŞENER, Alihan ALTIN, Gamze ŞENER, Ebru ALTIN, Onur ŞENER, İlayda ALTIN ve Oğuz ŞENER'e teşekkür ederim.

**Özce Zeynep AKÇIN**

## BEYAN FORMU

Bu çalışmanın kendi tez 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 beyan ederim.



Tarih

Adı Soyadı

İmza



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>BEYAN FORMU</b> .....	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xviii
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	xxiv
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	xxv
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xxviii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu .....	3
2.1.1. OSB'nin Türleri .....	3
2.1.2. OSB'nin Belirtileri.....	4
2.1.3. OSB'nin Tarihi .....	10
2.1.4. OSB'nin Görülme Sıklığı .....	13
2.1.5. OSB'nin Halk Sağlığına Etkileri .....	15
2.1.6. OSB'nin Literatürdeki Önemi .....	18
2.1.7. Nörogelişimsel Bir Bozukluk Olarak OSB.....	18
2.1.7.1. OSB'den Etkilenen Temel Beyin Bölgeleri.....	19
2.1.7.1.A. Amigdala.....	20
2.1.7.1.B. Hipokampus .....	20
2.1.7.1.C. Beyin Sapı .....	20
2.1.7.1.D. Bazal Ganglionlar .....	21
2.1.7.1.E. Korpus Kallosum.....	21
2.1.7.1.F. Serebellum .....	21

2.1.7.1.G. Hipotalamus .....	22
2.1.7.1.H. Serebral Korteks.....	22
2.1.7.1.I. Talamus .....	22
2.1.7.1.İ. Purkinje Hücreleri .....	22
2.1.7.1.J. Otizm ve Sinaptik Bağlantılar .....	23
2.1.7.2. Nörodejeneratif Bir Bozukluk Olarak OSB.....	23
2.1.7.3. Otizmde Sosyal İlişkilerde Bozulmalara Yol Açan Bölgeler .....	24
2.1.7.3.A. Fusiform Girus .....	25
2.1.7.3.B. Orbitofrontal Korteks .....	26
2.1.7.3.C. Anterior İnsula .....	26
2.1.7.3.D. İnfierior Frontal Girus.....	26
2.1.7.3.E. Premotor Korteks .....	26
2.1.7.3.F. İnterparietal Sulkus.....	26
2.1.7.3.G. İnfierior Parietal Korteks .....	27
2.1.7.3.H. Temporoparietal Bağlantı Bölgesi .....	27
2.1.7.3.I. Posterior Superior Temporal Sulkus .....	27
2.1.7.3.İ. Medial Prefrontal Korteks .....	27
2.1.7.3.J. Anterior Singulat Korteks .....	27
2.1.7.3.K. Medial Prekuneus.....	28
2.1.7.3.L. Amigdala .....	28
2.1.8. OSB'nin Sebepleri .....	28
2.1.8.1. Lezyonal OSB Sebepleri.....	29
2.1.8.2. OSB'nin Genetik Sebepleri .....	29
2.1.8.3. OSB'nin Çevresel Sebepleri .....	30
2.2. OSB ve Preeklampsi .....	31
2.2.1. Preeklampsi.....	32
2.2.2. Gebelikte Hipertansiyon Oluşma Mekanizması .....	32

2.2.3. L-NAME ile Preeklampsi Modellenmesi .....	32
2.2.4. L-NAME .....	34
2.2.4.1. L-NAME'in Etki Mekanizması .....	34
2.2.4.1.A. NO .....	35
2.2.4.1.B. nNOS .....	36
2.2.4.1.C. iNOS .....	36
2.2.4.1.D. eNOS .....	37
2.2.4.1.E. Soluble Guanylyl Cyclase Reseptörü .....	38
2.2.4.2. NO ve Beyin .....	38
2.2.4.2.A. Bazal ganglionlar .....	39
2.2.4.2.B. Striatum .....	40
2.2.4.2.C. Substantia nigra .....	40
2.2.4.2.D. Hipokampus .....	40
2.2.4.2.E. Perisinaptik Schwann hücreleri .....	41
2.2.4.2.F. L-Name Dopamin Reseptörleri İlişkisi .....	41
2.2.4.3. L-Name ve Gelişim .....	42
2.2.4.4. L-Name ve NMDA İlişkisi .....	42
2.2.4.4.A. NMDA .....	42
2.3. Rodent Modelleri .....	43
2.3.1. Preeklampsi Modelleri ve L-NAME .....	43
2.3.2 OSB Rodent Modelleri .....	43
2.3.2.1. Genetik Otizm Rodent Modelleri .....	43
2.3.2.2. Lezyonal Otizm Rodent Modelleri .....	44
2.3.2.3. Çevresel Otizm Rodent Modelleri .....	44
2.4. Çalışmanın Rasyoneli .....	47
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>48</b>
3.1. Deney Hayvanları ve Etik Koşullar .....	48

3.1.1. Deney ve Kontrol Grupları .....	48
3.1.2. Etik Koşullar .....	49
3.2. Laboratuvar .....	49
3.3. Kullanılan Kimyasallar ve Kullanılma Nedenleri .....	50
3.3.1. L-NAME .....	50
3.3.2. Gebelik .....	50
3.3.2.1. Siklus Evreleri .....	50
3.3.2.1.A. Östrus fazı .....	51
3.3.2.1.B. Proöstrus fazı .....	51
3.3.2.1.C. Diöstrus fazı .....	52
3.3.2.1.D. Metöstrus fazı .....	52
3.4. Testler .....	52
3.4.1. Preeklampsinin Tanılanması .....	54
3.4.1.1. İdrarda Proteinüri Miktarı .....	54
3.4.1.2. Yeni Doğan Sayısı .....	54
3.4.1.3. Yavru Vücut Ağırlığı .....	54
3.4.2. Lokomotor Aktivite Testi .....	54
3.4.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi .....	55
3.4.4. Sosyallik Ve Sosyal Tercihler Deney Dizaynı .....	57
3.4.4.1. Koku Ayırt Etme Testi .....	57
3.4.4.2. Sosyal Tanıma Testi .....	58
3.4.4.3. Sosyal Oyun Testi .....	60
3.4.4.4. Total Sosyal Skor .....	62
3.4.5. PPI Protokolü .....	63
3.4.6. Y Labirent Testi - Aynılık Israrı .....	66
3.4.7. Total Otizm Skorunun Hesaplanması ve Değerlendirilmesi .....	67
3.4.7.A. Testler Bazında Elde Edilen Skorların Değerlendirilmesi .....	68

3.4.7.B. Bireysel Bazda Elde Edilen Skorların Değerlendirilmesi .....	69
3.4.8. Prenatal Preeklampsi ile Oluşturulan Otizm Rodent Modelinin Nörodejeneratif Açından Değerlendirilmesi .....	69
3.4.9. İstatiksel Analiz Yöntemi .....	70
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>71</b>
4.1.1. İdrarda Proteinüri Miktarı .....	71
4.1.2. Yeni Doğan Sayısı .....	74
4.1.2.1. Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Toplam Yavru Sayısı Üzerine Etkileri.....	75
4.1.2.2. Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Dişi Yavru Sayısı Üzerine Etkileri.....	76
4.1.3. Yavru Vücut Ağırlığı .....	78
4.1.3.1 Prenatal Preeklampsinin, Tüm Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri	78
4.1.3.2 Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri	79
4.1.3.3. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri .....	80
4.2. Lokomotor Aktivite Testi .....	81
4.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Yavru Ratlarda Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri .....	82
4.2.1.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri .....	83
4.2.1.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri .....	84
4.2.1.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri .....	86
4.2.1.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri .....	87
4.2.1.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri .....	88

4.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Yavru Ratlarda Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri .....	89
4.2.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri .....	90
4.2.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri .....	91
4.2.2.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri .....	92
4.2.2.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri .....	93
4.2.2.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri .....	94
4.2.2.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri .....	95
4.2.3. Prenatal Preeklampsinin, Yavru Ratlarda Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri .....	96
4.2.3.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri .....	97
4.2.3.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri .....	98
4.2.3.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri .....	99
4.2.3.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri .....	100
4.2.3.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri .....	101
4.2.3.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri .....	102
4.2.4. Prenatal Preeklampsinin, Yavru Ratlarda Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri .....	103

4.2.4.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri .....	105
4.2.4.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri .....	106
4.2.4.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri .....	107
4.2.4.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri .....	108
4.2.4.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri .....	109
4.3. Yükseltmiş Artı Labirent Testi .....	110
4.3.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Açık Kolda Bulunma Süresine Etkileri .....	111
4.3.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Açık Kolda Bulunma Süresine Etkileri .....	112
4.3.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Açık ve Kapalı Kollar Arası Giriş Sayısına Etkileri .....	113
4.3.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Açık ve Kapalı Kollar Arası Giriş Sayısına Etkileri .....	115
4.3.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Platformdan Atlama Etkileri .....	116
4.3.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Platformdan Atlama Etkileri .....	117
4.4. Koku Ayırt Etme Testi .....	119
4.4.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Koku Ayırt Etme Testine Etkileri ....	120
4.4.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Koku Ayırt Etme Testine Etkileri .	121
4.5. Sosyal Tanıma Testi .....	123
4.5.1. Sosyal Tanıma Testi - İlk Fazı .....	124
4.5.1.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İlk Fazında Yabancı Ratı Tercih Etmesine Etkileri .....	125

4.5.1.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İlk Fazında Yabancı Ratı Tercih Etmesine Etkileri .....	126
4.5.2. Sosyal Tanıma Testi - İkinci Fazı .....	127
4.5.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İkinci Fazında Tanıdık Ratı Tercih Etmesine Etkileri .....	128
4.5.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İkinci Fazında Tanıdık Ratı Tercih Etmesine Etkileri .....	129
4.6. Sosyal Oyun Testi .....	130
4.6.1. Sosyal Oyun Testi - Takip Davranışı .....	132
4.6.1.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Sayısına Etkileri .....	133
4.6.1.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Sayısına Etkileri .....	134
4.6.1.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Süresine Etkileri .....	135
4.6.1.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Süresine Etkileri .....	136
4.6.2. Sosyal Oyun Testi - Ayrılık Davranışı .....	137
4.6.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Sayısına Etkileri .....	138
4.6.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Sayısına Etkileri .....	139
4.6.2.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Süresine Etkileri .....	140
4.6.2.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Süresine Etkileri .....	141
4.6.3. Sosyal Oyun Testi - Birliktelik Davranışı .....	142
4.6.3.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Sayısına Etkileri .....	143



4.6.3.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Sayısına Etkileri.....	144
4.6.3.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Süresine Etkileri.....	145
4.6.3.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Süresine Etkileri.....	146
4.6.4. Sosyal Oyun Testi - Sosyal Etkileşim.....	147
4.6.4.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşime Girme Sayısına Etkileri.....	148
4.6.4.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşime Girme Sayısına Etkileri.....	149
4.6.4.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşim Skoruna Etkileri.....	150
4.6.4.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşim Skoruna Etkileri.....	151
4.7. Total Sosyal Skor.....	152
4.7.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Sosyal Skor Üzerine Etkileri .....	153
4.7.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Sosyal Skor Üzerine Etkileri .....	154
4.8. ÖUAİ .....	157
4.8.1. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Yavruların ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	158
4.8.1.1. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	159
4.8.1.2. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	160
4.8.1.3. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	161
4.8.1.4. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	162

4.8.1.5. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	163
4.8.1.6. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	164
4.8.2. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Yavruların ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	165
4.8.2.1. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	166
4.8.2.2. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	167
4.8.2.3. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	168
4.8.2.4. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	169
4.8.2.5. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	170
4.8.2.6. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	171
4.8.3. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Yavruların ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	172
4.8.3.1. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	173
4.8.3.2. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	174
4.8.3.3. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	175
4.8.3.4. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	176
4.8.3.5. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	177
4.8.3.6. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.....	178

4.8.4. Prenatal Preeklampsinin, Startle Değeri Üzerine Etkileri .....	179
4.8.4.1. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri .....	180
4.8.4.2. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri .....	181
4.8.4.3. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri .....	182
4.8.4.4. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri .....	183
4.8.4.5. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri .....	184
4.8.4.6. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri .....	185
4.9. Y Labirent Testi .....	186
4.9.1. Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısı .....	187
4.9.1.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısına Etkileri .....	188
4.9.1.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısına Etkileri .....	189
4.9.2. Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı .....	190
4.9.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı Göstermesine Etkileri .....	190
4.9.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı Göstermesine Etkileri .....	191
4.9.3. Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranı .....	192
4.9.3.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranına Etkileri .....	193
4.9.3.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranına Etkileri .....	194
4.9.4. Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı .....	195

4.9.4.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı Göstermesine Etkileri .....	195
4.9.4.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı Göstermesine Etkileri .....	196
4.9.5. Y Labirent Testinde Örüntü Frekansı .....	198
4.9.5.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Frekansına Etkileri .....	198
4.9.5.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Frekansına Etkileri .....	199
4.9.6. Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı .....	201
4.9.6.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı Göstermesine Etkileri .....	201
4.9.6.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı Göstermesine Etkileri .....	202
4.9.7. Y Labirent Testinde Öncül ve Ardıl Örüntü .....	204
4.9.7.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Öncül Örüntü Oluşturmasına Etkileri .....	204
4.9.7.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Öncül Örüntü Oluşturmasına Etkileri .....	205
4.9.7.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Ardıl Örüntü Oluşturmasına Etkileri .....	206
4.9.7.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Ardıl Örüntü Oluşturmasına Etkileri .....	207
4.10. Total Otizm Skoru .....	208
4.10.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Otizm Skoru Üzerine Etkileri .....	208
4.10.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Otizm Skoru Üzerine Etkileri .....	210
4.10.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Otizm Yüzdesi Üzerine Etkileri .....	211

4.10.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Otizm Yüzdesi Üzerine Etkileri .....	213
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>215</b>
5.1. L-NAME'in Gebe Ratlara Verilişi .....	215
5.2. Preeklampsinin Değerlendirilmesi.....	215
5.2.1. İdrarda Proteinüri Miktarının Değerlendirilmesi.....	215
5.2.2. Yeni Doğan Sayısının ve Yavru Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi.....	216
5.3. Rodentlerde OSB Değerlendirilmesinde Kullanılan Davranış Testlerinin Değerlendirilmesi.....	216
5.3.1. Koku Ayırt Etme Testinin Değerlendirilmesi.....	216
5.3.2 Sosyal Tanıma Testinin Değerlendirilmesi.....	217
5.3.3. Sosyal Oyun Testinin Değerlendirilmesi.....	218
5.3.4. Total Sosyal Skorun Değerlendirilmesi.....	219
5.4. Rodentlerde Kullanılan Diğer Davranış Testlerinin Değerlendirilmesi .....	219
5.5. Total Otizm Skoru .....	222
5.5.1. Dişi L-NAME 25mg/kg Grubu için Total Otizm Skoru.....	222
5.5.2. Dişi L-NAME 50mg/kg Grubu için Total Otizm Skoru.....	226
5.5.3. Erkek L-NAME 25mg/kg Grubu için Total Otizm Skoru.....	229
5.5.4. Erkek L-NAME 50mg/kg Grubu için Total Otizm Skoru.....	233
5.6. Cinsiyet Farklılıkları .....	236
5.7. Prenatal Preeklampsinin Nörodejeneratif Etkileri .....	236
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>238</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>239</b>
<b>EK 1. ETİK KURUL KARARI.....</b>	<b>250</b>
<b>EK 2. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>251</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bölge ve cinsiyete göre test verilerinin mevcut olduğu 8 yaşındaki otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar için en son belirlenen zeka katsayısı - Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı, Dokuz bölge* Amerika Birleşik Devletleri, 2014 .....	15
Şekil 2: Beyinde otizmden etkilenen alanlar. ....	19
Şekil 3: Sosyal Davranışlarla İlişkili Anatomik ve İşlevsel Beyin Bölgeleri.....	25
Şekil 4: Preeklampsinin plasentaya etki etme mekanizması. ....	31
Şekil 5: L-Name.....	34
Şekil 6: NO sentezinde L-Name'in yeri.....	35
Şekil 7: NO sentezi. ....	36
Şekil 8: Kas ve Presinaptik Schwann hücrelerinde L-name ile NO sentezinin indüklenmesi.....	37
Şekil 9: CAPON, NO ve NMDA ilişkisi. ....	39
Şekil 10: Sıçan Östrus Döngüsü.....	51
Şekil 11: Koku ayırt etme testi için düzenek ve genel dizayn. ....	58
Şekil 12 : Sosyal tanıma testi düzenegi ve genel dizayn. (A) Faz 1'de kullanılan düzenek, (B) Faz 2'de kullanılan düzenek. ....	60
Şekil 13: Akustik irkilme refleksinin ön uyaran aracılı inhibisyonunu (ÖUAI) ölçüm cihazı. ....	64
Şekil 14: Ön uyaran aracılı inhibisyon (ÖUAI) .....	66
Şekil 15: Metabolik rat kafesi. ....	71
Şekil 16: Perinatal L-NAME uygulamasının, Gebe Ratların İdrarındaki Proteinüri Miktarı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test).....	73
Şekil 167: Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Toplam Yavru Sayısı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	75
Şekil 18: Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Dişi Yavru Sayısı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test).....	76
Şekil 19: Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Erkek Yavru Sayısı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	77
Şekil 20: Prenatal Preeklampsinin, Tüm Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	78
Şekil 21: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	79
Şekil 22: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	80
Şekil 23: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	83
Şekil 24: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	84

Şekil 25: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). .....	85
Şekil 26: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). .....	86
Şekil 27: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). .....	87
Şekil 28: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri. ....	88
Şekil 29:Ratlarda dikilme davranışı. ....	89
Şekil 30: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). .....	90
Şekil 31: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri. ....	91
Şekil 32: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri. ....	92
Şekil 33: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). .....	93
Şekil 34: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). .....	94
Şekil 35: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri. ....	95
Şekil 36: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	97
Şekil 37: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri. ....	98
Şekil 38: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	99
Şekil 39: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	100
Şekil 40: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	101
Şekil 41: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri. ....	102
Şekil 42: Ratlarda hareketsizlik davranışı. ....	103
Şekil 43: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). .....	104
Şekil 44: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri. ....	105
Şekil 45: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri. ....	106

Şekil 46: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri. ....	107
Şekil 47: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri. ....	108
Şekil 48: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	109
Şekil 49: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık Kolda Bulunma Süresi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ..	112
Şekil 50: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık Kolda Bulunma Süresi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ..	113
Şekil 51: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık ve Kapalı Kollar Arası Giriş Sayısı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	114
Şekil 52: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık ve Kapalı Kollar Arası Giriş Sayısı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	116
Şekil 53: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Platformdan Atlama Davranışı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	117
Şekil 54: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Platformdan Atlama Davranışı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	118
Şekil 55: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Koku Ayırt Etme Testi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	121
Şekil 56: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Koku Ayırt Etme Testi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	122
Şekil 57: Sosyal tanıma testi. ....	123
Şekil 58: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İlk Fazında Yabancı Ratı Tercih Etmesi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ...	125
Şekil 59: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İlk Fazında Yabancı Ratı Tercih Etmesi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ...	126
Şekil 60: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İkinci Fazında Tanıdık Ratı Tercih Etmesi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	128
Şekil 61: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İkinci Fazında Tanıdık Ratı Tercih Etmesi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	129
Şekil 62: Sosyal oyun testinde gözlenen davranışlar. ....	130
Şekil 63: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Sayısı Üzerine Etkileri. ....	133
Şekil 64: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Sayısı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	134
Şekil 65: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Süresi Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	135



Şekil 66: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Süresi Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). .....	136
Şekil 67: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Sayısı Üzerine Etkileri. ....	138
Şekil 68: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Sayısı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test).....	139
Şekil 69: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Süresi Üzerine Etkileri. ....	140
Şekil 70: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Süresi Üzerine Etkileri. ....	141
Şekil 71: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Sayısı Üzerine Etkileri. ....	143
Şekil 72: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Sayısı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	144
Şekil 73: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Süresi Üzerine Etkileri.....	145
Şekil 74: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Süresi Üzerine Etkileri.....	146
Şekil 75: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşime Girme Sayısı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test).....	148
Şekil 76: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşime Girme Sayısı Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test).....	149
Şekil 77: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşim Skoru Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	150
Şekil 78: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşim Skoru Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	151
Şekil 79: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Total Sosyal Skoru Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	154
Şekil 80: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Total Sosyal Skoru Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	156
Şekil 81: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	159
Şekil 82: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	160
Şekil 83: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	161
Şekil 84: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	162
Şekil 85: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	163
Şekil 86: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (* $p < 0.05$ , Tukey test). ....	164
Şekil 87: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	166

Şekil 88: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	167
Şekil 89: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	168
Şekil 90: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	169
Şekil 91: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	170
Şekil 92: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	171
Şekil 93: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	173
Şekil 94: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri. ....	174
Şekil 95: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	175
Şekil 96: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	176
Şekil 97: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri(* p< 0.05, Tukey test). ....	177
Şekil 98: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyanan Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	178
Şekil 99: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	180
Şekil 100: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	181
Şekil 101: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	182
Şekil 102: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	183
Şekil 103: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	184
Şekil 104: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	185
Şekil 105: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	188
Şekil 106: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısı Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	189
Şekil 107: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	191
Şekil 108: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (* p< 0.05, Tukey test). ....	192
Şekil 109: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranı Üzerine Etkileri. ....	193

<b>Şekil 110: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranı Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>194</b>
<b>Şekil 111: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>196</b>
<b>Şekil 112: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>197</b>
<b>Şekil 113: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Frekansı Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>199</b>
<b>Şekil 114: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Frekansı Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test). ....</b>	<b>200</b>
<b>Şekil 115: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test). ....</b>	<b>202</b>
<b>Şekil 116: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test). ....</b>	<b>203</b>
<b>Şekil 117: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Öncül Örüntü Oluşturması Üzerine Etkileri.....</b>	<b>205</b>
<b>Şekil 118: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Öncül Örüntü Oluşturması Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>206</b>
<b>Şekil 119: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Ardıl Örüntü Oluşturması Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>207</b>
<b>Şekil 120: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Ardıl Örüntü Oluşturması Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>208</b>
<b>Şekil 121: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Otizm Skoru Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>209</b>
<b>Şekil 122: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Otizm Skoru Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>211</b>
<b>Şekil 123: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Otizm Yüzdesi Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>212</b>
<b>Şekil 124: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Otizm Yüzdesi Üzerine Etkileri (* p&lt; 0.05, Tukey test).....</b>	<b>214</b>

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1: Eugen Bleuler.....</b>	<b>11</b>
<b>Resim 2: Leo Kanner.....</b>	<b>12</b>
<b>Resim 3: Hans ASPERGER.....</b>	<b>13</b>
<b>Resim 4: Yenidoğan ratlar.....</b>	<b>73</b>
<b>Resim 5: Lokomotor aktivite testi.....</b>	<b>95</b>
<b>Resim 6: Yükseltilmiş artı labirent testi düzeneği.....</b>	<b>109</b>
<b>Resim 7: Koku ayırt etme testi.....</b>	<b>118</b>
<b>Resim 8: Sosyal tanıma testi, ilk fazı.....</b>	<b>123</b>
<b>Resim 9: Sosyal tanıma testi, ikinci fazı.....</b>	<b>126</b>
<b>Resim 10: Sosyal oyun testi; takip.....</b>	<b>131</b>
<b>Resim 11: Sosyal oyun testi; ayrılık.....</b>	<b>136</b>
<b>Resim 12: Sosyal oyun testi; birliktelik, genital koklama.....</b>	<b>141</b>
<b>Resim 13: Sosyal oyun testi; sosyal ilgisizlik.....</b>	<b>146</b>
<b>Resim 14: Sosyal Skor.....</b>	<b>151</b>
<b>Resim 15: ÖUAİ.....</b>	<b>156</b>
<b>Resim 16: Y labirent testi.....</b>	<b>185</b>

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1. DSM-IV-TR’ye göre OSB vaka değerlendirme kriterleri.....</b>	<b>5</b>
<b>Tablo 2. DSM-5’e göre OSB vaka değerlendirme kriterleri.....</b>	<b>7</b>
<b>Tablo 3. DSM-IV-TR ve/veya DSM-5 gözlemi ile vaka teşhisi alan çocukların özellikleri - Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı, 11 bölge, Amerika Birleşik Devletleri, 2014.....</b>	<b>9</b>
<b>Tablo 4: Otizm Spektrum Bozukluğunun Tespit Edilmiş Prevalansı.....</b>	<b>14</b>
<b>Tablo 5. Özel eğitim uygunluğu kategorisine göre, mevcut özel eğitim kayıtları olan OSB ile tanılanmış 8 yaşındaki çocukların sayısı ve yüzdesi* — Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı, 10 bölge, Amerika Birleşik Devletleri, 2014.....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 6: Çalışmada kullanılacak hayvanların grupları (grup türü, grup adı), maddeler, veriliş yolları, çözücüler, veriliş süreleri, her grupta ihtiyaç duyulan hayvan sayısı, doz miktarı.....</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 7: Deney zaman çizelgesi.....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 8: İdrarda proteinüri miktarı.....</b>	<b>71</b>
<b>Tablo 9: Prenatal preeklampsinin lokomotor aktivite testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (* <math>p &lt; 0.05</math>, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....</b>	<b>80</b>
<b>Tablo 10: Prenatal preeklampsinin yükseltilmiş artı labirent testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (* <math>p &lt; 0.05</math>, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....</b>	<b>110</b>
<b>Tablo 11: Prenatal preeklampsinin koku ayırt etme testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (* <math>p &lt; 0.05</math>, Tukey test) dişi L-</b>	

NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....119

**Tablo 12: Prenatal preeklampsinin sosyal tanıma testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....123**

**Tablo 13: Prenatal preeklampsinin sosyal oyun testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....130**

**Tablo 14: Prenatal preeklampsinin ÖUAİ üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....157**

**Tablo 15: Prenatal preeklampsinin ÖUAİ üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....164**

**Tablo 16: Prenatal preeklampsinin ÖUAİ üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....171**

**Tablo 17: Prenatal preeklampsinin ÖUAİ üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....178**

**Tablo 18: Prenatal preeklampsinin Y labirent testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME**

**25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.....186**



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**OSB:** Otizm spektrum bozukluğu

**YGB:** Yaygın gelişimsel bozukluk

**ÇDB:** Çocukluğun dezintegratif bozukluğu

**ÇDB-BTA:** Çocukluğun dezintegratif bozukluğu-başka türlü adlandırılmayan bozukluk

**YGB-BTA:** Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk

**NGG:** Normal gelişim gösteren

**ASD:** Otizm spektrum bozukluğu

**F:** Dişi

**M:** Erkek

**IQ:** Zeka katsayısı

**DSM-IV-TR:** Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Beşinci Baskı.  
(Metin Revizyonu)

**DSM-5:** Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Beşinci Baskı

**CDC:** Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

**ADDM:** Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı

**DD:** Gelişimsel gerilik

**DTI:** Difüzyon tensör görüntüleme

**GM:** Gri madde



**BM:** Beyaz madde

**ET-1:** Endotelin-1

**UD:** Uyku Deprivasyonu

**PM:** Preeklampsi Modeli

**L-NAME:** N( $\omega$ )-nitro-L-arginine methyl ester

**NMDA:** N-metil-D-aspartat

**NMDAR:** N-metil-D-aspartat reseptörü

**PPI:** Prepulse inhibition

**NO:** Nitrik oksit

**NOS:** Nitrik oksit sentaz

**nNOS:** Nöronal Nitrik Oksit Sentazı

**eNOS:** Endotelyal Nitrik Oksit Sentazı

**iNOS:** İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentazı

**L-NNA:** L-N<sup>G</sup>-Nitroarginine

**sGC:** Çözünür guanil siklaz

**GABA:** Gama-aminobütirik asit

**Nac:** N-asetil-sistein

**MTPT:** 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

**DA:** Dopamin

**VPA:** Valproik asit

**ÖUAI:** Ön uyarıcı aracılı irkilme refleksi

**NPFUAM:** Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

**SF:** İzotonik serum fizyolojik

**P:** Proöstrus

**Ö:** Östrus

**M:** Metöstrus

**D:** Diöstrus

**ÜSKÜDAB:** Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi

**GD:** Gebelik günü

**PND:** Doğum sonrası gün

**ÖUŞB-PPİ:** Ön uyarıcı şiddetine bağlı PPI

**L25D:** Dişi L-NAME 25mg/kg grubu

**L25E:** Erkek L-NAME 25mg/kg grubu

**L50D:** Dişi L-NAME 50mg/kg grubu

**L50E:** Erkek L-NAME 50mg/kg grubu

## 1. GİRİŞ

Otizm ilk kez, Avusturyalı bir psikiyatrist olan Leo Kanner tarafından 1943 yılında tanılanmıştır (Kanner, 1943).

OSB nörogelişimsel bir beyin hastalığıdır ve zihinsel hastalıklar içerisinde en heterojen ve karmaşık yapıya sahip olanıdır (Watts, 2008). Her 59 yenidoğanda 1'ini etkilemekte fakat etiyojisi bilinmemektedir (Baio ve ark., 2018). Patogenezinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (Miyake ve ark., 2012; Schanen, 2006; Zhang ve ark., 2018).

Preeklampsi, gebelikte yüksek tansiyon ile ortaya çıkan ve idrarda önemli miktarda protein kaçağı ile kendini gösteren bir gebelik bozukluğudur (Eiland ve ark., 2012). Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra başlar. Ağır hastalıklarda, alyuvar hücrelerinin bozulması, düşük kan trombosit sayısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, şişme, akciğerdeki sıvıya bağlı nefes darlığı veya görme bozuklukları görülebilir (Al-Jameil ve ark., 2014). Yüksek tansiyon sebebiyle daralan plasental arterler, fetüste malnutrisyona sebep olmakta, bu da yavruda gelişimsel problemlere yol açmaktadır.

Preeklampsinin gelişimsel fizyolojik bozukluklar üzerindeki rolü üzerine literatürde çok sayıda yayın bulunmaktadır. Preeklampsi dünya çapında hamileliklerin %10'unu etkilemektedir. Fetal ölüm ve hastalıklılık sebeplerinin başında gelmektedir. Fakat nörogelişimsel bozukluklar üzerine yapılan çalışmalar oldukça azdır. Gelişimsel gecikme ile bağlantılı olmasına rağmen, preeklampsinin çocuklarda nörolojik gelişim üzerindeki uzun vadeli etkileri henüz nicelendirilmemiştir (Nicolás ve ark., 2016).

Preeklampsinin OSB gibi nörogelişimsel rahatsızlıklarda da bir rolü olabileceği son yıllarda gündeme getirilmektedir. Hamilelik sırasında görülen tiroid, preeklampsi, diyabet gibi hastalıkların otizm ile ilişkili olabileceği sanılmaktadır (Xu, 2013).

Bu çalışmanın amacı preeklampsinin otizmin davranışsal belirtilerine yol açıp açmadığının test edilmesidir. Bunun için öncelikle preeklampsinin gerçekleştiği,

sonrasında da yavrulara otizmin davranışsal belirtileri incelenmiştir. Preeklampsiye maruz kalan yavru ratlarda nörogelişimsel bozukluklar araştırılmıştır. Bu nörogelişimsel bozukluklar sonucu yavru ratlarda, nörogelişimsel bozukluklardan OSB'nin semptomatik özelliklerin oluşması beklenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

Bir erken nörogelişimsel bozukluk olan Otizm spektrum bozukluğu (OSB), hayatın ilk 3 yılında ortaya çıkan, stereotipik tekrarlayıcı davranışlarla birlikte toplumsal beceri ve iletişim eksiklikleri ile kendini gösteren karmaşık bir nörogelişimsel durumdur. Ergenlerde ve yetişkinlerde beyin-davranış ilişkilerini ve temel nöroanatomik anormallikleri açıklığa kavuşturmak için büyük çaba gösterilmiş olsa da, literatür, yaşamın erken yaşlarında OSB'nin nörobiyolojisi hakkında bilgi konusunda hala sınırlıdır (Xiao ve ark., 2014).

OSB belirtilerin sönmesi ya da tekrar ortaya çıkması gibi durumlar olmaksızın düzenli ilerleyen bir beyin gelişme bozukluğudur. Belirtilerini doğumdan erken çocukluğa dek göstermektedir. OSB, sosyal ilişki ve iletişim bozuklukları, aşırı takıntılı ilgi ve aşırı tekrarlayıcı davranışlar gibi belirtilere sahip beş yaygın gelişimsel bozukluktan (YGB) biridir (WHO, 2006).

OSB; konuşmama, ağır zekâ engeli, sallanma gibi tekrarlayıcı davranışlar, el çırpma gibi stereotipler gösterme ile sosyal etkileşimde bozulmalar gösterme arasında geniş bir spektrumda kendini göstermektedir (Happé, 2017). Erkeklerde kadınlardan 4 kat daha fazla görülmektedir (Uzday, 2017). Gelişimsel sürecine bakıldığında, genellikle, otizmin yeni doğanda ilk belirtisi emzirme sırasında anne ile göz teması kurmamakla başlamakta, 1 yaşına geldiğinde adına tepki göstermeme ile kendini göstermektedir. Genel özellikleri sosyalleşme ve iletişimde zorluklar ile takıntılı ilgi ve tekrarlayıcı davranışlardır.

#### 2.1.1. OSB'nin Türleri

Uzun zamandır kullanılan “otizm” olarak adlandırılan tanı, yerini son yıllarda “Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)” terimine devretmiştir. OSB ile “yaygın gelişimsel bozukluk” (YGB) eşanlamlıdır ve ileri düzeyde ve karmaşık bir gelişimsel yetersizliği ifade etmektedir (Kırcaali-İftar, 2012; Webber ve Scheuermann, 2008).

OSB ya da diğerk adıyla yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB), sosyalleşme ve iletişim gibi birçok temel işlevin gelişiminde gecikmeleri de içeren bir spektrum bozukluğudur. Bu spektrumda yer alan tanılardan en çok bilineni ise otizmdir. Spektrumdaki diğerk temel tanılar ise, Asperger Sendromu, Rett Sendromu, Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu (ÇDB) ve Başka Türli Adlandırılmayan Bozukluk (YGB-BTA, Atipik Otizm) olarak sayılabilir (Birkan ve ark., 2008).

### 2.1.2. OSB'nin Belirtileri

OSB'de görülen belirtiler iletişim becerileri, sosyal beceriler ve stereotipik davranışlar olmak üzere üç temel başlık çevresinde toplanmaktadır. Bu belirtiler aşağıda görüldüğü gibi ayrıntılandırılabilir;

#### İletişim:

- 12 aylık olduğunda hala kendi ismine cevap vermeme
- Ne istediğini açıklayamama
- Yönergeleri takip etmeme
- Bazen duyuyormuş gibi görünmesine karşın başka zamanlarda duymama
- İşaret edememe veya güle güle anlamında el sallayamama
- Geçmişte birkaç sözcük söylemesine veya babıldamasına karşın sonrasında yapamama

#### Stereotipik davranışlar:

- Aynı şeyleri tekrar tekrar yapmaya "sıkışmış" hale gelme ve başka şeylere geçememe (aynılık ısrarı)
- Oyuncaklara, objelere veya rutinlere olağan dışı bağlılık gösterme (her zaman bir ip tutma veya pantolondan önce çorap giymek zorunda olma gibi)
- Eşyaları dizmek ya da belirli bir sıraya koymak için çok zaman harcama
- Kelimeleri veya cümleleri tekrarlama (ekolali)

Diğer davranışlar:

- 18 aylık olduğunda hala mış gibi oyunlar oynamama
- Sıradışı hareket kalıplarına sahip olma
- Oyuncaklarla nasıl oynanacağını bilmeme
- Akranlarına göre bazı şeyleri yapmaya erken başlama
- Ayak parmaklarında yürüme
- Merdiven gibi şeylere tırmanmayı sevmeme
- Yüz ifadelerini taklit etmeme
- Hiçbir şeye bakmıyor ya da amaçsızca dolaşıyor gibi görünme
- Yoğun veya şiddetli öfke nöbetleri yaşama
- Aşırı derecede aktif olma, işbirliği yapmama veya direnç gösterme
- Gürültüye aşırı derecede duyarlı olma
- Ebeveyn dizinde sallanmayı, zıplattılmayı sevmeme. (DSM-V, 2013)

OSB'nin tanılanmasında DSM-5 kriterleri kullanılmaktadır. Kullanılan kriterler Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 1. DSM-IV-TR'ye göre OSB vaka değerlendirme kriterleri.**

<b>DSM-IV-TR davranışsal kriterler</b>	
Sosyal	1a. Göz teması, yüz ifadesi, vücut duruşu ve sosyal etkileşimi düzenleyen jestler gibi çoklu sözsüz davranışların kullanımında belirlenmiş bozulmalar  1b. Gelişim düzeyine uygun akran ilişkileri geliştirilmemesi  1c. Diğer insanlarla zevk, ilgi ya da başarıları spontane paylaşımında eksiklik (örneğin, ilgi nesnesinin gösterilmesi, getirilmesi ya da işaret edilmesi davranışlarının olmaması)  1d. Sosyal veya duygusal karşılıklılık eksikliği

**Tablo 1. DSM-IV-TR'ye göre OSB vaka değerlendirme kriterleri (devam).**

İletişim	<p>2a. İfade edici dilin gelişiminde gecikme veya hiç olmaması (jest veya mimik gibi alternatif iletişim biçimleriyle telafi etme girişimi de görülmez)</p> <p>2b. Yeterli konuşma becerisi olan bireylerde, başkalarıyla sohbeti başlatma veya sürdürme becerisinde belirgin bozulma</p> <p>2c. Stereotipik ve tekrarlayıcı dil veya tuhaf ve kişisel dil kullanımı</p> <p>2d. Gelişim düzeyine uygun, çeşitli, spontane -mış gibi oyun veya sosyal taklit oyunu eksikliği</p>
Kısıtlı davranış ve ilgiler	<p>3a. Yoğunluk veya odakta anormal olan bir veya daha fazla stereotipik ve kısıtlı ilgi örüntüleri ve meşguliyet</p> <p>3b. Belirli, işlevsel olmayan rutinlere veya ritüellere esnek olmayan bağlılık</p> <p>3c. Stereotipik ve tekrarlayıcı motor davranışlar (örneğin, el veya parmak çırpma veya bükme ya da karmaşık tüm vücut hareketleri)</p> <p>3d. Nesnelerin parçaları ile sürekli meşgul</p>
Gelişimsel tarihçe	<p>Çocuğun 3 yaş veya öncesinde aşağıdaki alanlarda gecikmeler veya gelişim ile ilgili herhangi bir endişenin ifade edilmesi: Sosyal, İletişimsel, Davranışsal, Oyun, Motor, Dikkat, Adaptasyon, Bilişsel</p>
Otizm ayrıştıncaları	<p>Çocuklara karşı ilgisiz</p> <p>Yetişkinlere veya başkalarına karşı ilgisiz</p> <p>Nadiren tanıdık sosyal etkileşime cevap verme</p> <p>Konuşmanın ekolali veya jargon konuşma olması</p> <p>Sosyal, dil veya oyun becerilerinin gerilemesi/kaybı</p> <p>DSM-IV-TR veya DSM-5 tanı ölçütlerine dayanan önceki ASD teşhisi konulması</p> <p>Gösterme, getirme vb. eksikliği</p> <p>Başkalarına çok az ilgi gösterme ya da hiç ilgi göstermeme</p> <p>Başkalarını araç olarak kullanma</p> <p>Kapsamlı iletişim tekrarı</p> <p>Hiç olmayan ya da bozuk yaratıcı oyun</p> <p>Belirli kısıtlanmış ilgi alanları</p> <p>Normal dışı meşguliyet</p>



**Tablo 1. DSM-IV-TR'ye göre OSB vaka değerlendirme kriterleri (devam).**

Otizm ayrıştırıcıları	Aynılık ısrarı İşlevsel olmayan rutinler Parçalara aşırı odaklanma Görsel inceleme Hareket meşguliyeti Duyusal meşguliyet
DSM-IV-TR vaka tespiti	En az altı davranışsal gösterge ile en az iki Sosyal, bir İletişim ve bir Kısıtlı Davranış/İlgi ile göstermeli; VE 3 yaşında veya daha önce gelişimsel gecikme veya gecikme endişesi olmalı  VEYA  En az iki davranışsal gösterge ile en az bir Sosyal ya da bir İletişim ve/veya bir Kısıtlı Davranış/İlgi göstermeli; VE en az bir otizm ayırt edici göstermeli  Not: Bir çocuk, bir veya daha fazla gözden geçiricinin klinik yargısına dayanarak, ASD'li olduğunu onaylamak için yetersiz veya çelişkili dönütler veriyorsa, ASD'yi diskalifiye etmek için yeterli bilgi varsa, veya bir veya daha fazla tanı, çocuğun semptomlarını daha iyi açıklıyorsa; ASD için DSM-IV-TR gözlem vakası tanımının yerine getirilmesinden çıkarılabilir.

**Kısaltma:** DSM-IV-TR = Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Beşinci Baskı. (Metin Revizyonu).

**(Baio ve ark., 2018)**

**Tablo 2. DSM-5'e göre OSB vaka değerlendirme kriterleri.**

<b>DSM-5 davranışsal kriterler</b>	
A. Sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde sürekli bozukluklar	A1: Sosyal duygusal karşılıklarda bozukluk  A2. Sözel olmayan iletişimsel davranışlarda bozukluk  A3. İlişki kurma, geliştirme, sürdürme ve anlamada bozukluk

**Tablo 2. DSM-5'e göre OSB vaka değerlendirme kriterleri (devam).**

B. Şu anda ya da geçmişte kısıtlanmış, tekrarlayıcı davranış örüntüleri, ilgi alanları veya etkinlikler görülmesi	B1: Stereotipik ya da tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı ya da sözel çıktılar B2. Aynılık ısrarı, rutinlere esnek olmayan bağlılık, sözlü veya sözel olmayan ritüelleştirilmiş davranış biçimleri B3. Yoğunluk veya odaklanma açısından anormal olan son derece kısıtlanmış ilgi alanları B4. Çevrenin duyuşsal etkilerine olağandışı ilgi ya da duyuşsal girdilere hiper veya hipo reaktivite
Tarihsel YGB teşhisi	DSM-IV ile tanılanan OSB, Asperger bozukluğu veya yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) tanısı dahil olmak üzere kapsamlı bir değerlendirmede belgelenen herhangi bir ASD teşhisi
DSM-5 vaka tespiti	Bölüm A altında kodlanan üç davranış kriteri ve B bölümünün altında kodlanmış en az iki davranış kriteri VEYA DSM-IV-TR veya DSM-5 tanı ölçütlerine dayanan kapsamlı bir değerlendirmede belgelenen herhangi bir ASD teşhisi Not: Bir çocuk, bir veya daha fazla gözden geçiricinin klinik yargısına dayanarak, ASD'li olduğunu onaylamak için yetersiz veya çelişkili dönütler veriyorsa, ASD'yi diskalifiye etmek için yeterli bilgi varsa, veya bir veya daha fazla tanı, çocuğun semptomlarını daha iyi açıklıyorsa; ASD için DSM-5 gözlem vakası tanımının yerine getirilmesinden çıkarılabilir.

**Kısaltma:** DSM-5 = Ruşsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Beşinci Baskı.

**(Baio ve ark., 2018)**

OSB için genellikle 0-3 yaş arasında tanı konulmaktadır. Türkiye'de tanılanan çocukların yaşları ile ilgili bilgilerin istatistikleri bulunmadığından (Yücesoy Özkan ve ark., 2014), çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) verileri baz alınmaktadır. CDC'nin verilerine göre "DSM-IV-TR ve/veya DSM-5 gözlemi ile vaka teşhisi alan çocukların özellikleri " Tablo 3'te görülmektedir.

**Tablo 3. DSM-IV-TR ve/veya DSM-5 gözlemi ile vaka teşhisi alan çocukların özellikleri - Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı, 11 bölge, Amerika Birleşik Devletleri, 2014.**

Özellikler	DSM-IV-TR ya da DSM-5'i karşılayan	Hem DSM-IV-TR hem de DSM-5'i karşılayan		Sadece DSM-IV-TR 'i karşılayan		Sadece DSM-5'i karşılayan		DSM-IV-TR ve DSM-5 karşılaştırılması	
	No.	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	Oran	Kappa
DSM-IV-TR ve/veya DSM-5 üzerinden OSB vaka tanımını karşılayan	4,920	4,236	(86.1)	422	(8.6)	262	(5.3)	1.04	0.85
Erkek	3,978	3,452	(86.8)	316	(7.9)	210	(5.3)	1.03	0.85
Kadın	942	784	(83.2)	106	(11.3)	52	(5.5)	1.06	0.85
≤36 ay	1,509	1,372	(90.9)	115	(7.6)	22	(1.5)	1.07	0.89
37–48 ay	723	640	(88.5)	61	(8.4)	22	(3.0)	1.06	0.86
>48 ay	1,503	1,195	(79.5)	154	(10.2)	154	(10.2)	1.00	0.81
Otizm özel eğitim uygunluğu†	2,270	2,156	(95.0)	35	(1.5)	79	(3.5)	0.98	0.57
OSB tanılama açıklaması§									
En erken OSB teşhisi ≤36 ay	951	936	(98.4)	0	(0)	15	(1.6)	0.98	0.71
En erken OSB teşhisi otistik bozukluk	1,577	1,526	(96.8)	0	(0)	51	(3.2)	0.97	0.50
En erken OSB teşhisi ÇDB-BTA/YGB-BTA	1,564	1,525	(97.5)	0	(0)	39	(2.5)	0.98	0.72

**Tablo 3. DSM-IV-TR ve/veya DSM-5 gözlemi ile vaka teşhisi alan çocukların özellikleri - Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı, 11 bölge, Amerika Birleşik Devletleri, 2014 (devam).**

En erken OSB teşhisi Asperger sendromu	221	210	(95.0)	0	(0)	11	(5.0)	0.95	0.72
Daha önce OSB tanısı veya kayıt olarak uygunluk olmaması	950	484	(50.9)	369	(38.8)	97	(10.2)	1.47	0.62
Zihinsel engelli (IQ ≤70)	1,191	1,089	(91.4)	67	(5.6)	35	(2.9)	1.03	0.89
Sınır zeka (IQ 71–85)	881	778	(88.3)	74	(8.4)	29	(3.3)	1.06	0.88
Ortalama veya ortalamanın üstünde (IQ >85)	1,620	1,391	(85.9)	143	(8.8)	86	(5.3)	1.04	0.86

**Kısaltmalar:** OSB= otizm spektrum bozukluğu; DSM-5 = Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Beşinci Baskı; DSM-IV-TR = Ruhsal Bozuklukların Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Beşinci Baskı. (Metin Revizyonu); ÇDB-BTA = çocukluğun dezintegratif bozukluğu-başka türlü adlandırılmayan bozukluk; YGB-BTA = yaygın gelişimsel bozukluk-başka türlü adlandırılmayan bozukluk.

\* Eyalet içi doğum sertifikasına sahip olan ASD tanılı çocukları içerir.

† Otizmli çocuklara yönelik özel eğitim hizmetleri için uygunluk kriterlerini karşıladığı belgelenmiş olan çocukların yanı sıra öncelikli özel ihtiyaçları olan otizmli çocukları da içerir.

§ DSM-IV-TR'ye göre otistik bozukluk teşhisi ve DSM-5'e göre ÇDB-BTA veya Asperger bozukluğu dahil olmak üzere ASD teşhisini içeren özetlenmiş kapsamlı değerlendirmelerde belgelenmiş bir ASD teşhisi.

¶ Onaylanmış vakaların <%70'i için IQ verileri olanlar da dahil olmak üzere, tüm 11 bölgeden alınan verileri içerir.

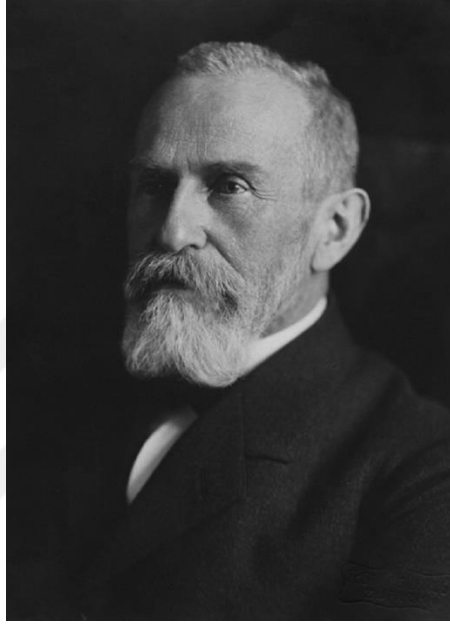
(Baio ve ark., 2018)

### 2.1.3. OSB'nin Tarihi

Otizm sanılanın aksine bir modern çağ sendromu değildir. Tarihte “vahşi çocuk” adı altında bahsedilen çocuklarda görülen semptomlar OSB’de görülen iletişim bozuklukları, stereotipik hareketler ve sosyal beceri bozukluklarını işaret etmektedir. Bu çocuklar sosyal olarak dışlanmış ve eğitilemez kabul edilmiştir. Bunun yanında tarihte geçen birçok kahraman da Yüksek İşlevli Otizm ve Asperger Sendromu belirtilerini işaret etmektedir.

Otizm terimi ilk kez 1911 yılında Bleuler tarafından, şizofrenide görülen kendine dönüklük davranışını tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Otizm kelimesi, kendilerini toplumdaki soyutladıkları göz önünde bulundurularak, Yunanca öz anlamına gelen “autós” kelimesine dayandırılmıştır.

**Resim 1: Eugen Bleuler**



1943 yılında Avusturyalı bir psikiyatrist olan Leo Kanner, Amerika’da sosyal ve duygusal yetersizlikler üzerine yaptığı çalışmalar sonucu bu sendromu “Erken Çocukluk Otizmi” olarak adlandırmıştır. Gelen hastaların yüksek sosyoekonomik düzeyde ailelerin çocukları olmasından dolayı, Otizm bir entelektüalite hastalığı sanılmış ve bu sayede entelektüellerin dikkatini çekmiştir.

**Resim 2: Leo Kanner**



Yakın tarihlerde, yine Avusturyalı olan bir pediatrist, Hans Asperger, 4 çocuk üzerinde yaptığı incelemelerde elde ettiği konuşma becerisi bozukluğu, empati kurma eksikliği ve motor planlama bozukluğu belirtilerini tek bir sendrom adı altında birleştirmiş ve bu sendroma 1944 yılında Asperger Sendromu adını vermiştir.

**Resim 3: Hans ASPERGER**



#### **2.1.4. OSB'nin Görülme Sıklığı**

Otizmin tanılandığı ilk günden beri görülme sıklığı dramatik bir biçimde artış göstermektedir. Günümüzde 59 çocuktan biri otizm ile doğmaktadır (Baio ve ark, 2018). Türkiye'de tanılanan çocuk sayısı ile ilgili bilgilerin istatistikleri bulunmadığından (Yücesoy Özkan ve ark., 2014), çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) verileri baz alınmaktadır. CDC'nin verilerine göre "Otizm Spektrum Bozukluğunun Tespit Edilmiş Prevalansı" Tablo 4'te görülmektedir.

**Tablo 4: Otizm Spektrum Bozukluğunun Tespit Edilmiş Prevalansı.**

**ADDM Ağı 2000-2014 Tüm Sitelerden Verileri Birleştirme**

<b>Gözlem Yılı</b>	<b>Doğum Yılı</b>	<b>Bildirim Yapan Siteleri Sayısı</b>	<b>ADDM 1,000 Çocukta Prevalans (Aralık)</b>	<b>1 Bu X Çocukta 1 Hakkında...</b>
2000	1992	6	6.7 (4.5-9.9)	150'de 1
2002	1994	14	6.6 (3.3-10.6)	150'de 1
2004	1996	8	8.0 (4.6-9.8)	125'de 1
2006	1998	11	9.0 (4.2-12.1)	110'da 1
2008	2000	14	11.3 (4.8-21.2)	88'de 1
2010	2002	11	14.7 (5.7-21.9)	68'de 1
2012	2004	11	14.6 (8.2-24.6)	68'de 1
2014	2006	11	16.8 (13.1-29.3)	59'da 1

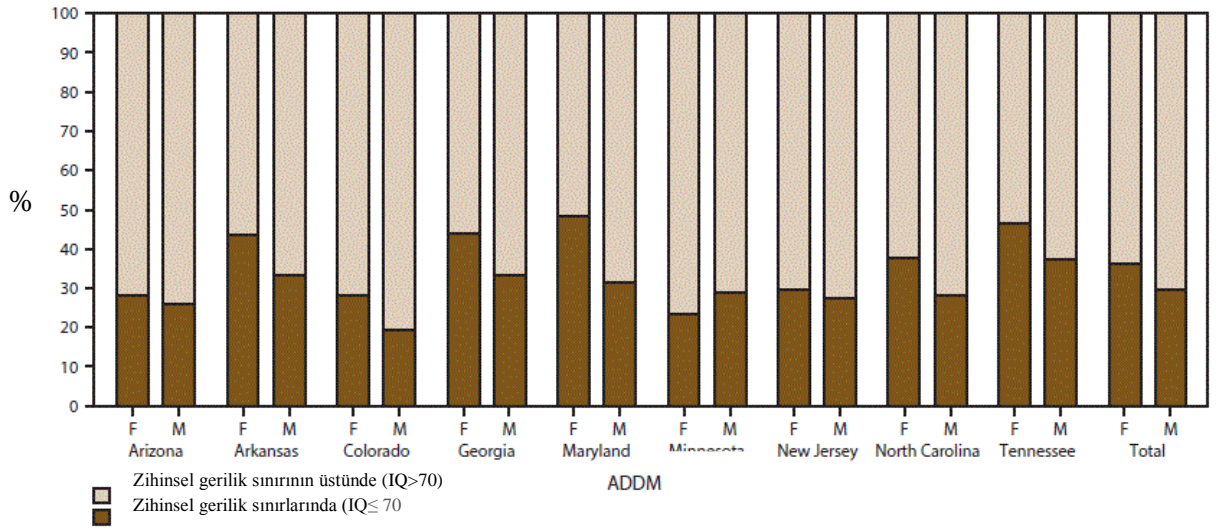
**(Baio ve ark., 2018)**

Erkeklerde görülme sıklığının kız çocuklarına oranla 3:1 ile 4:1 arasında olduğu görülmektedir (Halladay ve ark., 2015; Loomes ve ark., 2017). Kızlarda daha az görülmesinin yanı sıra erkeklere göre daha ağır zeka geriliği görülmektedir (Frazier ve ark., 2014; Halladay ve ark., 2015). Türkiye'de tanılanan çocukların cinsiyet



farklılıkları ve zeka katsayıları ile ilgili bilgilerin istatistikleri bulunmadığından (Yücesoy Özkan ve ark., 2014), çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) verileri baz alınmaktadır. CDC'nin verilerine göre "Bölge ve cinsiyete göre test verilerinin mevcut olduğu 8 yaşındaki OSB olan çocuklar için en son belirlenen zeka katsayısı" Şekil 1'de görülmektedir.

**Şekil 1. Bölge ve cinsiyete göre test verilerinin mevcut olduğu 8 yaşındaki otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar için en son belirlenen zeka katsayısı - Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı, Dokuz bölge\* Amerika Birleşik Devletleri, 2014**



**Kısaltmalar:** ADDM = Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı; F = dişi; M = erkek; IQ = zeka katsayısı.

\* OSB vaka tanımını (n = 3,714) karşılayan çocukların  $\geq 70$ 'i için entelektüel yetenek verilerine sahip dokuz bölgeyi (Arizona, Arkansas, Colorado, Georgia, Maryland, Minnesota, New Jersey, Kuzey Carolina ve Tennessee) içerir.

(Baio ve ark., 2018)

### 2.1.5. OSB'nin Halk Sağlığına Etkileri

Otizmin halk sağlığı açısından zararlarına aileler üzerinden bakacak olursak; otizm ailelerin yaşam tarzlarını değiştirmekte, ekonomik olarak aileleri yormakta ve duygusal gerginliklere yol açmaktadır.

Devlet açısından baktığımızda ise; İngiltere’de yapılan bir araştırmaya göre, bir çok eğitim ve müdahale programının maliyetinin devlet tarafından karşılanmamasına ve bu yük ailelerin omuzlarına bırakılmasına rağmen; bir otizminin yaşam boyu devlete maliyeti 4 milyon doları bulmakta, ülkedeki tüm otizmlilerin yıllık maliyetinin ise milyarlarca doları aştığı tahmin edilmektedir (The National Autistic Society, 2017).

Ülkemizde sadece otizme özel bir bütçe olmamakla birlikte, 2017 yılı bütçesinde engellilerin tüm maaş, eğitim, sağlık ve taşıma gibi harcamaları için 14 milyar 38 milyon lira kaynak ayrılmıştır (Çelikel, 2016).

Ayrıntılı bir veri olmaması sebebiyle, ülkemizde 350000’in üzerinde 0-18 yaş arası otizmlili birey bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunların sadece 21000’i eğitim alabildiği sanılmaktadır. CDC’nin verilerine göre “Özel eğitim uygunluğu kategorisine göre, mevcut özel eğitim kayıtları olan OSB ile tanılanmış 8 yaşındaki çocukların sayısı ve yüzdesi” Tablo 5’te görülmektedir.

**Tablo 5. Özel eğitim uygunluğu kategorisine göre, mevcut özel eğitim kayıtları olan OSB ile tanılanmış 8 yaşındaki çocukların sayısı ve yüzdesi\* — Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı, 10 bölge, Amerika Birleşik Devletleri, 2014.**

Özellikler	Arizona	Arkansas	Colorado	Georgia	Maryland	Minnesota	New Jersey	North Carolina	Tennessee	Wisconsin
Toplam tanımlı OSB sayısı	349	522	572	869	199	234	964	527	387	494
Özel eğitim kayıtları olan toplam tanımlı OSB yüzdesi	308 (88.3)	327† (—§)	139† (—§)	708 (81.5)	149 (74.9)	188 (80.3)	822 (85.3)	420 (79.7)	218† (—§)	156† (—§)

**Tablo 5. Özel eğitim uygunluğu kategorisine göre, mevcut özel eğitim kayıtları olan OSB ile tanılanmış 8 yaşındaki çocukların sayısı ve yüzdesi\* — Otizm ve Gelişim Bozuklukları İzleme Ağı, 10 bölge, Amerika Birleşik Devletleri, 2014 (devam).**

Özel Eğitim (%)										
Otizm	64.9	65.4	43.9	58.9	67.1	67.0	48.4	75.0	79.8	36.5
Duygusal bozukluk	2.9	0.9	7.2	2.0	2.7	3.7	1.6	2.6	0.5	5.8
Belirli öğrenme bozukluğu	6.8	3.7	13.7	4.0	12.8	1.1	8.2	2.9	0.9	2.6
Dil ya da konuşma bozukluğu	5.5	8.9	10.8	1.0	3.4	2.7	13.7	2.4	3.2	20.5
İşitme ya da görme engeli	0	0.3	0	0.1	0	1.1	0.6	0.5	0	0.6
Fiziksel engel ya da sağlık problemi	6.8	13.5	14.4	3.5	8.1	15.4	18.5	11.2	3.2	14.7
Çoklu engellilik	0.3	3.4	5.0	0	4.0	1.6	6.7	1.7	0	0
Zeka geriliği	3.2	4.0	4.3	2.0	2.0	6.9	1.7	2.4	2.8	0.6
Gelişim geriliği/Okul öncesi	9.4	0	0.7	28.5	0	0.5	0.6	1.4	9.6	18.6

**Kısaltmalar:** OSB = otizm spektrum bozukluğu.

\* Bazı eyaletlere özgü kategoriler, şu anki ABD Eğitim Bakanlığı kategorileriyle eşleşecek şekilde yenilendi veya birleştirildi.

† Eğitim kayıtlarının denetlenmediği okul bölgelerinde yaşayan çocukları hariç tutar (izlem nüfusunun oranı: % 31 Arkansas,% 67 Colorado,% 12 Tennessee,% 74 Wisconsin).

§ Oranı diğer bölgelerle karşılaştıramayacağı için rapor edilmemiştir (eğitim kayıtlarının denetlenmediği okul bölgelerinde yaşayan çocuklar hariçtir).

**(Baio ve ark., 2018)**

### **2.1.6. OSB'nin Literatürdeki Önemi**

OSB nörogelişimsel bozukluklardır. Sesle oluşturulan irkilme refleksinin ön uyaran aracılı inhibisyonunun bozulması otizmin mekanizmasının araştırılması ve yeni ilaç denemeleri açısından; preeklampsi modeli ise otizmin sebeplerinin araştırılması açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada preeklampsi modeli ile oluşturulan yavru ratlarda ön uyaran aracılı inhibisyon yanıtı incelenecek ve diğer testlerle otizmde görülen sosyal, bilişsel, motor ve iletişimsel beceri eksikliklerinin varlığı araştırılacaktır. Otizm benzeri davranış gösteren ratlarda ön uyaran aracılı inhibisyon yüzdesinde düşme ve sosyal, iletişimsel, motor ve bilişsel becerilerde eksiklik beklenmektedir (Cromwell, 2008; Schneider ve ark., 2006).

Otizme yol açabilecek bir çok neden ileri sürülmüştür, ancak hala otizm ve OSB'ye yol açabileceği iddia edilen sebeplerin teori açısından anlaşılabilirliğinde eksiklikler bulunmaktadır (Trottier ve ark., 1999). Otizme sebep olan doğum öncesi koşulların anlaşılması açısından bu çalışma gelecekte yapılacak daha farklı çalışmalara ışık tutacaktır.

### **2.1.7. Nörogelişimsel Bir Bozukluk Olarak OSB**

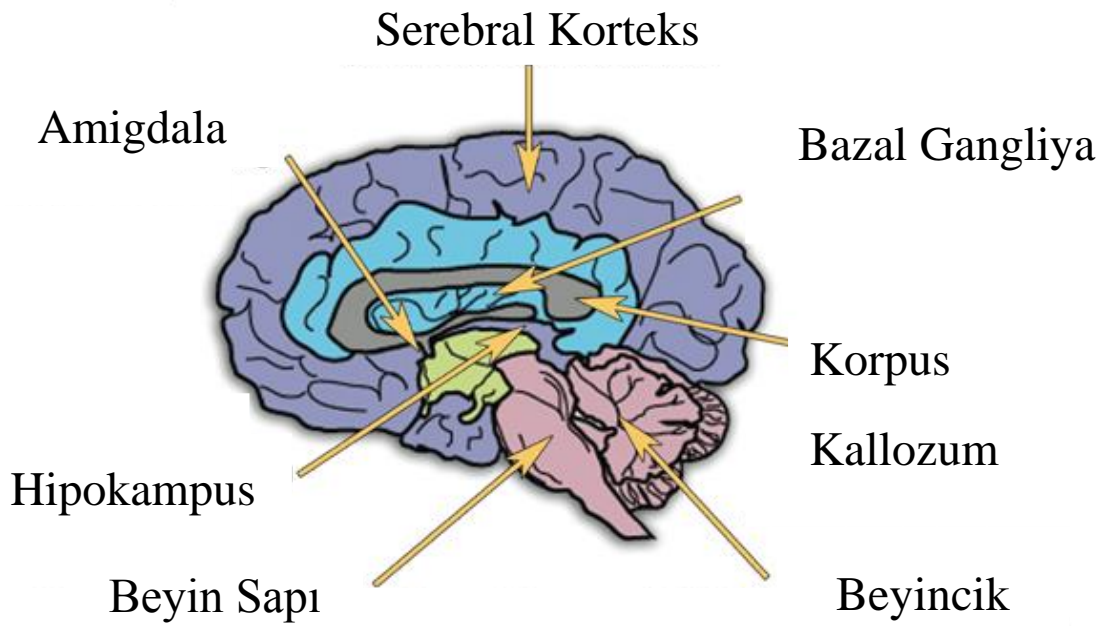
Nörogelişimsel bozuklukların listesi uzun ve heterojendir. Genetik nedenlere bağlı hastalıkların yanı sıra, hipoksi, alkol veya toksin maruziyeti, beslenme yetersizlikleri, enfeksiyon, travma veya metabolik değişiklikler gibi doğum öncesi veya sonrası sebeplerden kaynaklanan durumları içerir. Bunların birçoğu yeterince anlaşılmamıştır ve gen kusurları çoğu zaman bilinmemektedir. Bununla birlikte, bazı hastalıklar, dikkatle nörobilim araştırmasının, yeni ve beklenmedik tedavilerin ortaya çıktığı noktaya anlayışımızı bildirdiği yerlerin mükemmel örneklerini sunmaktadır. Nörogelişimsel bozuklukların bir paydası olan OSB ortak bir hastalık fenotipini, yani sinaptik yapıdaki ve fonksiyondaki değişimleri paylaşırlar (Sontheimer, 2015). Tüm nörogelişimsel bozukluğa maruz kalan bireyler gibi OSB yelpazesindeki bireyler de beyinde farklı bölgeler ve şekillerde anormallikler göstermektedirler.

### 2.1.7.1. OSB'den Etkilenen Temel Beyin Bölgeleri

OSB nörogelişimsel bir bozukluktur ve beyin üzerindeki etkileri her bireyde farklıdır (Walsh ve ark., 2008). Temel olarak beyin boyutu, sinaps sayısı ve belirli bölgelerde anormali görülmektedir. Anormali görülen temel bölgeler amigdala, Hipokampus, beyin sapı, serebellum, bazal ganlionlar ve korpus kallosumdur.

Şekil 2: Beyinde otizmden etkilenen alanlar.

## Otizmden Etkilenen Beyin Bölgeleri



(Islam ve ark., 2015)

### **2.1.7.1.A. Amigdala**

Amigdala agresyon da dahil olmak üzere tüm duygusal tepkilerden ve duygusal hafızadan sorumludur.

OSB görülen bireylerde amigdalanın normalden küçük olması dış uyaranlara tepkisizliğe neden olurken, normalden büyük olması dış uyaranlara karşı aşırı tepkilere ve agresyona yol açabilir (Islam ve ark., 2015).

### **2.1.7.1.B. Hipokampus**

OSB'li bireylerin beyinlerinde Hipokampusta da anormallik gözlenmektedir. Hipokampus yakın zamanda yaşanan olaylar ve yeni bilgilerin işlendiği bölgedir.

Hipokampusta görülen anormallikler yeni anı ve bilgilerin işlenip kaydedilmesini zorlaştırır ve bu durum öğrenmeyi doğrudan etkiler (Islam ve ark., 2015).

### **2.1.7.1.C. Beyin Sapı**

Vücut bölümleri ve beyin korteksi arasında bilgi taşımaktadır. Nefes alma ve kalp atışı gibi hayatta kalmak için gerekli ilkel işlevleri kontrol etmektedir. Beyin sapında görülen farklılıklar denge problemi ve bedeni mekanda konumlandırma gibi becerilerde zorluklara sebep olabilir.

Beyin sapı iç organları yönetmek dışında bilinç ve uykuyu da düzenler ve bu bölgedeki problemler sebebiyle otizmli çocuklar çevresine karşı bilinçsiz, ilgisiz bir halde olabilirler ve uyku düzeniyle ilgili sıkıntılar yaşayabilirler. Bazı çocuklar hiç uyuyamazken bazıları gün içerisinde 1'er saatlik kesik periyotlarla uyuyabilir (Islam ve ark., 2015).

#### **2.1.7.1.D. Bazal Ganglionlar**

OSB'den etkilenen bir diğerk bölge de bazal ganglionlardır. Bu bölge öğrenilmiş motor hareketlerin otomatik olarak yapılmasından sorumludur. Beyin ve beyinciğı birbirine bağlayarak otomatik hareketlerin yapılmasını düzene koyar.

Bazal ganglionlarda görülen anormallikler motor hareketlerin öğrenilse de otomatikleşmesini önlemektedir (Islam ve ark., 2015).

#### **2.1.7.1.E. Korpus Kallosum**

Sağ ve sol hemisferi birbirine bağlayarak, birbirleriyle iletişim halinde olmalarını sağlar. İki beyin yarısı arasındaki iletişim bu bölge tarafından sağlanır.

Örneğın duymada sol beyin duyulanların kelimesel anlamını çözümlerken, sağ beyin ima, ironi, duyguyu yorumlamaktadır. Bu bölge iki görevi bir araya getirerek toplam manayı ortaya çıkarmaktadır. OSB'li bireyler yine benzer örnek üzerinden gidildiğinde imayı söz ile birleştiremeyebilirler ya da görme duyusundan gelen yüz bilgisini alırken onun duygusal anlamını yani mimiğı yorumlamayı birleştiremeyebilirler (Islam ve ark., 2015).

#### **2.1.7.1.F. Serebellum**

Serebellum motor hareketlerin ince ayarlamalarını yapar, vücut hareketlerini, dengeyi, koordinasyonu ve konuşmak için kullanan kasları ayarlar.

Serebellum bozuklukları acı hissi, dikkat ve biliş üzerinden araştırılabilir. Serebellum genel olarak motor aktivitenin tonunun ve şiddetinin de ayarlandığı, motor hareketlere akıcılık verilen koordinasyon bölgesidir. Ayrıca konuşma kasları da bu bölgede koordine edilmektedir. OSB'li çocuklarda konuşma ve bedensel hareketlerde bozukluk görülmesi de bu bölgedeki anormalliklerden kaynaklanıyor olabilir (Islam ve ark., 2015).

### **2.1.7.1.G. Hipotalamus**

Hipotalamus güdü kontrolünü sağlayan bölgedir. Hipotalamusunda anormali olan çocuklarda güdülerin kontrolü ile ilgili eksiklikler gözlenmektedir.

### **2.1.7.1.H. Serebral Korteks**

Algı, davranış, genel hareketler ve bilişsel beceriler serebral korteks üzerinden işlenmektedir. OSB'li bireylerde serebral korteksteki gri maddede kalınlık ya da incelik grlebilir. Serebral korteksteki anormallikler duyuları işleme kabiliyetini etkilemektedir. Ayrıca ilk 4 yaşta gerçekleşmesi gereken nöron budama OSB'li çocuklarda olmayabilir, beyin ağırlığı ve boyutu normalden büyük olabilir ve hem uyarılar filtrelenmeden alındığı için hem de gereksiz nöronal bağlantılar sebebiyle beyinde karmaşaya yol açabilir.

### **2.1.7.1.I. Talamus**

Talamus görme ve işitme duyularından gelen bilgileri işlemektedir. Hatalı alışması durumunda ise duyuusal bilgileri (duymak, görmek) işlemekte zorluklar yaşanmaktadır (Nair ve ark., 2013).

### **2.1.7.1.İ. Purkinje Hücreleri**

Purkinje hücreleri serebellum yani beyincik bölgesinde görevlidir ve alınan uyarıların elektrik akımını sağlar. Purkinje hücrelerindeki anormallikler sosyal etkileşimde ve iletişimde bozulmalara ve stereotipik hareketlere yol açmaktadır (Sudarov, 2013).



### **2.1.7.1.J. Otizm ve Sinaptik Bağlantılar**

"Autism Spectrum Disorder as Early Neurodevelopmental Disorder: Evidence from the Brain Imaging Abnormalities in 2-3 Years Old Toddlers." adlı çalışmada; 2 ila 3 yaş arasındaki OSB'li 50 çocuğun ve 28 benzer yaş, cinsiyet ve gelişimsel gecikme dönemine sahip gelişimsel gecikme gösteren (GGG) (kontrol grubu) çocukların ilgili beyin görüntüleri kombine manyetik rezonans tabanlı yapısal görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) metodları ile elde edilmiştir. Genel gri madde (GM) ve beyaz madde (BM) hacimlerini değerlendirmek için yapısal manyetik rezonans görüntüleme uygulanmış ve bölgesel değişiklikler voksel tabanlı morfometri ile değerlendirilmiştir. DTI, beyaz cevher yolunun bütünlüğünü araştırmak için kullanılmıştır. GGG'ye kıyasla OSB'de başta küresel GM ve BM hacimlerinde ve sağ üst temporal girus bölgesinde GM ve BM hacimlerinde önemli artışlar gözlenmiştir. OSB'nin korpus kallosum, posterior singulat korteks ve limbik loblarında da daha yüksek fraksiyonel anizotropi değeri gözlenmiştir. OSB'de yapısal ve beyaz madde anormalliklerinin yakınsak bulguları, özellikle de 2-3 yaşındaki çocukların farklı beyin bölgelerinin sinir anatomisindeki değişikliklerin OSB ile ilişkili davranışsal ve bilişsel bozukluklarla ilişkisini düşündürmektedir (Levitt ve Campbell, 2009; Xiao ve ark., 2014).

### **2.1.7.2. Nörodejeneratif Bir Bozukluk Olarak OSB**

OSB, önemli sayıda çocuğun önceden edinilmiş beceri ve yeteneklerin kaybıyla karakterize gelişimsel bir regresyon yaşadığı ilerleyici bir nörolojik bozukluktur. OSB'dan etkilenen çocuklarda gerileme olarak gözlemlenen nörolojik fonksiyonun kaybedilişi, nörodejenerasyon olarak açıklanabilir. OSB'de nörodejenerasyon veya progresif ensefalopati ile ilgili kanıtlar bulunmasına rağmen, OSB'de nörodejenerasyon konusu hala müzakere edilmektedir. OSB'de beyinde nörodejenerasyonun kanıtları nöronal hücre kaybı, aktif mikrogliya ve astrositler, proinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres ve yüksek 8-okso-guanosin seviyeleri olarak sayılabilir. Nörodejenerasyon kanıtı gösteren beyin bölgeleri, konuşma ve sosyalleşme alanları da dahil olmak üzere OSB'de etkilendiği bilinen alanlar ile ilişkilidir.

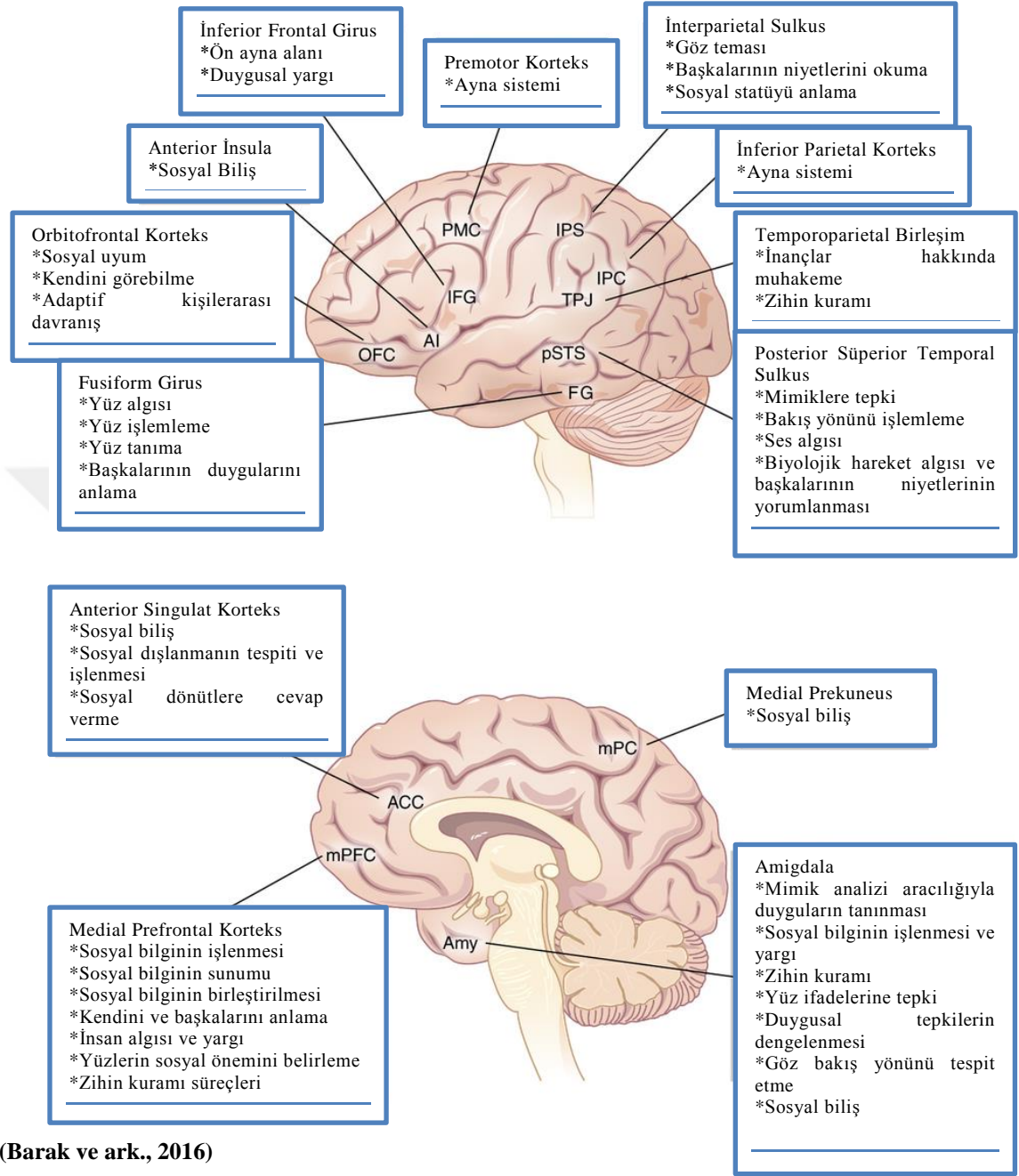
OSB'de nörodejenerasyon ve buna yönelik tedavi yöntemleri araştırmaları ise henüz yetersizdir. Gelecekteki araştırmalarda, OSB'de nörodejenerasyon sorunları ve tedavi yöntemleri ele alınmalıdır. Kanıtlar ayrıca regresif otizmin diğer nörodejeneratif hastalıklar ile aynı kategoriye dahil edilmesi gerektiğini de öne sürmektedir (Keller ve ark., 2013).

### **2.1.7.3. Otizmde Sosyal İlişkilerde Bozulmalara Yol Açan Bölgeler**

OSB'li bireylerin beyin yapılarında farklılıklar görölmektedir. Bu farklılıkların göröldüğu beyin bölgelerinden, sosyal etkileşim ile ilgili olanlar inferior singulat girus, anterior insula, orbitofrontal korteks, fusiform girus, anterior singulat korteks, medial prefrontal korteks, amigdala, medial prekuneus, posterior superior temporal sulkus, temporoparietal birleşim bölgesi, inferior parietal korteks, interparietal sulkus ve premotor kortekstir (Barak ve ark., 2016).

Bu beyin bölgeleri ayna sistemi, kişi hafızası, sosyal biliş gibi görevlerini yerine getirmede zorluklar yaşamaktadır. OSB'li bireylerde gözlenen en belirgin semptomlar olan sosyal etkileşim ile ilgili olan belirtiler bu bölgelerdeki anormalilerden dolayı ortaya çıkmaktadır ve OSB'li bireyler sosyal etkileşime girme, sohbet başlatma ve sürdürme, sosyal hafıza gibi becerilerde yetersizlikler yaşamaktadırlar.

**Şekil 3: Sosyal Davranışlarla İlişkili Anatomik ve İşlevsel Beyin Bölgeleri.**



### 2.1.7.3.A. Fusiform Girus

OSB’de görülen Fusiform Girus bölgesi farklılaşmaları yüz algısı, yüzü işleme, yüz tanıma ve yüz ifadelerini tanıma işlevlerini bozmaktadır (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.B. Orbitofrontal Korteks**

Orbitofrontal Korteks bölgesi farklılaşmaları sosyal uyum, öz denetim, kişiler arası davranışlarda uyarılama işlevlerini etkilemektedir (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.C. Anterior İnsula**

Anterior İnsula bölgesi farklılaşmaları sosyal biliş işlevinde bozukluklara sebep olmaktadır (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.D. İnfierior Frontal Girus**

İnfierior Frontal Girus bölgesi farklılaşmaları ön ayna bölgesi ve duygusal yargılar işlevlerini etkilemektedir (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.E. Premotor Korteks**

Premotor Korteks bölgesi farklılaşmaları aynalama sisteminde bozulmalara yol açmaktadır (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.F. İnterparietal Sulkus**

İnterparietal Sulkus bölgesi farklılaşmaları göz teması kurma, başkalarının hedeflerini yorumlama ve sosyal statüyü değerlendirebilme işlevlerini etkilemektedir (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.G. İnferior Parietal Korteks**

İnferior Parietal Korteks bölgesi farklılaşmaları aynalama sistemi işlevlerini etkilemektedir (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.H. Temporoparietal Bağlantı Bölgesi**

Temporoparietal bağlantı bölgesi farklılaşmaları inanç hakkında akıl yürütme ve zihin kuramı işlevlerini etkiler (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.I. Posterior Superior Temporal Sulkus**

Posterior Superior Temporal Sulkus bölgesi farklılaşmaları yüz ifadelerine karşılık verme, göz temasını işleme, ses algısı, biyolojik hareketleri algılama ve başkalarının sosyal ereklere yorumlama süreçlerinde bozulmalara yol açmaktadır (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.İ. Medial Prefrontal Korteks**

Medial Prefrontal Korteks bölgesi farklılaşmaları sosyal bilginin işlenmesi, sosyal bilginin sunulması, sosyal bilginin özümsemesi, öz-farkındalık ve başkalarının farkında olma, kişisel bakış açısı ve yargı mekanizması, yüzlere sosyal açıdan önem vermeyi ve zihin kuramını etkilemektedir (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.J. Anterior Singulat Korteks**

Anterior Singulat Korteks bölgesi farklılaşmaları sosyal biliş, toplumsal dışlanmayı farketme ve işleme ve sosyal dönütlere karşılık verme işlevlerini etkilemektedir (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.K. Medial Prekuneus**

Medial Prekuneus bölgesi farklılaşmaları sosyal biliş etkilemektedir (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.7.3.L. Amigdala**

Amigdala bölgesi farklılaşmaları yüz ifadelerinin analiz edilmesi aracılığıyla duygusal farkındalığın sağlanması, sosyal bilginin işlenmesi ve karara varılması, zihin kuramı, yüz ifadelerine tepki verme, duygusal tepkilerin dengelenmesi, sosyal biliş ve göz temasını algılama işlevlerini etkilemektedir (Barak ve ark., 2016).

### **2.1.8. OSB'nin Sebepleri**

Araştırmalar genetik faktörlerin baskın olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte otizmin kalıtsallığı karmaşıktır ve hangi genlerin sorumlu olduğu genellikle belirsizdir (Freitag, 2007).

Çocukluk aşıları gibi birçok başka neden önerilmiş, ancak çok sayıda epidemiyolojik çalışma, aşılar ile otizm arasındaki herhangi bir bağlantıyı destekleyen hiçbir bilimsel kanıt göstermemiştir (Doja ve ark., 2006).

Otizm riski, gebelik sırasında ileri anne yaşı, diyabet, kanama ve psikiyatrik ilaçların kullanımı da dahil olmak üzere çeşitli prenatal risk faktörleri ile ilişkilendirilir (Gardener ve ark., 2009). Nadir durumlarda, otizm, doğum kusurlarına neden olan etkenlerle kuvvetli bir şekilde ilişkilidir (Arndt ve ark., 2005).

### **2.1.8.1. Lezyonal OSB Sebepleri**

OSB'nin lezyona bağlı sebepleri beyinde bir bölgenin anormalisine dayanmaktadır. OSB ile ilgili yapılan araştırmalar neticesinde elde edilen bilgilere göre OSB'li her bireyde farklı bir şekilde ve farklı bir yerde olmak üzere, bireylerin beyinde anormallikler keşfedilmiştir (Islam ve ark., 2015).

OSB'li bireylerin beyinlerinde Limbik sistemde anormallikler görölmektedir. Limbik sistem amigdala, hipotalamus, talamus ve hipokampusu içerir ve prefrontal korteks ile ilişki halindedir. OSB'li bireylerin beyinlerinde normal gelişim gösteren bireylerin (NGG) beyinlerine göre amigdala'da büyüklük ya da küçüklük görölmektedir.

Amigdala ve serebral korteks bir arada çalışarak sosyal biliş görevini yerine getirmektedir. OSB'li çocuklarda serebral kortekste de anormallikler oluşabilir. OSB'de nöron fazlalığının yanı sıra purkinje hücrelerinde de anormal bir azlık görölebilir.

Korpus kallozumda da OSB'li çocuklarda NGG bireylere göre farklılıklar görölebilmektedir. Son olarak OSB'li bireylerin beyin sapında, hipotalamusunda, talamusta, Hipokampusta, bazal ganglionlarda ve serebellumda da anormallikler gözlemlenmektedir.

### **2.1.8.2. OSB'nin Genetik Sebepleri**

Genetik faktörler, OSB'nin en belirgin sebebi olabilir. İkizler üzerine yapılan erken dönem çalışmalar, kalıtım derecesinin %90'ın üzerinde olduğunu öngörüyordu (Freitag, 2006; Hallmayer ve Joachim, 2011). Bu çalışmalar, de novo gen inaktive edici mutasyonların etkilenmemiş kardeşlerin %10'unda, otistik bireylerin ise yaklaşık %20'sinde görölmeleri sebebiyle; vakaların yaklaşık% 10'unun ASD etyolojisinde bu mutasyonlar tarafından yönlendirildiğini düşündüğünü bulmuştur (De Rubeis ve ark., 2014; Paterson ve ark., 2014; Sanders ve ark., 2011).

### 2.1.8.3. OSB'nin Çevresel Sebepleri

Doğum öncesi geçirilen viral enfeksiyonların yeni doğanda nörogelişimsel bozukluklara yol açabileceği düşünülmektedir. Doğum öncesi maruz kalındığı kızamıkçık veya sitomegalovirüs (humanherpesvirus-5), annenin bağışıklık tepkisini aktive eder ve otizm riskini büyük ölçüde arttırır (Libbey ve ark, 2005). Konjenital kızamıkçık sendromu otizmin en inandırıcı çevresel nedenidir (Mendelsohn ve ark., 2008).

Sadece otizm için değil, nörogelişimsel kaynaklı olduğu düşünülen özellikle şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklar için de, gebeliğin ilk dönemlerinde enfeksiyonla ilişkili immünolojik olayların, gebeliğin son dönemindeki enfeksiyonlardan daha fazla etkili olduğu düşünülmektedir (Meyer ve ark., 2007).

Folik asit, D vitamini eksikliğinin de otizme sebep olabileceği düşünülmektedir.

Gebelik sırasında alınan folik asidin gen gelişimini epigenetik bir mekanizma ile modüle ederek otizm vakalarını azaltmada rol oynayabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Bu hipotez, çoklu araştırmalar tarafından desteklenmektedir (Lyll ve ark., 2014).

Annenin gebelik sırasında tecrübe edeceği stres faktörü de otizm ile ilişkilendirilebilir. Hayvan çalışmaları, prenatal stresin beyin gelişimini bozabileceğini ve otizmin semptomlarını andıran davranışlar ürettiğini bildirmiştir (Kinney ve ark., 2008). Annenin testosteron düzeyinin gebelik sırasında yüksek olmasının da OSB ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Auyeung ve Baron-Cohen, 2009).

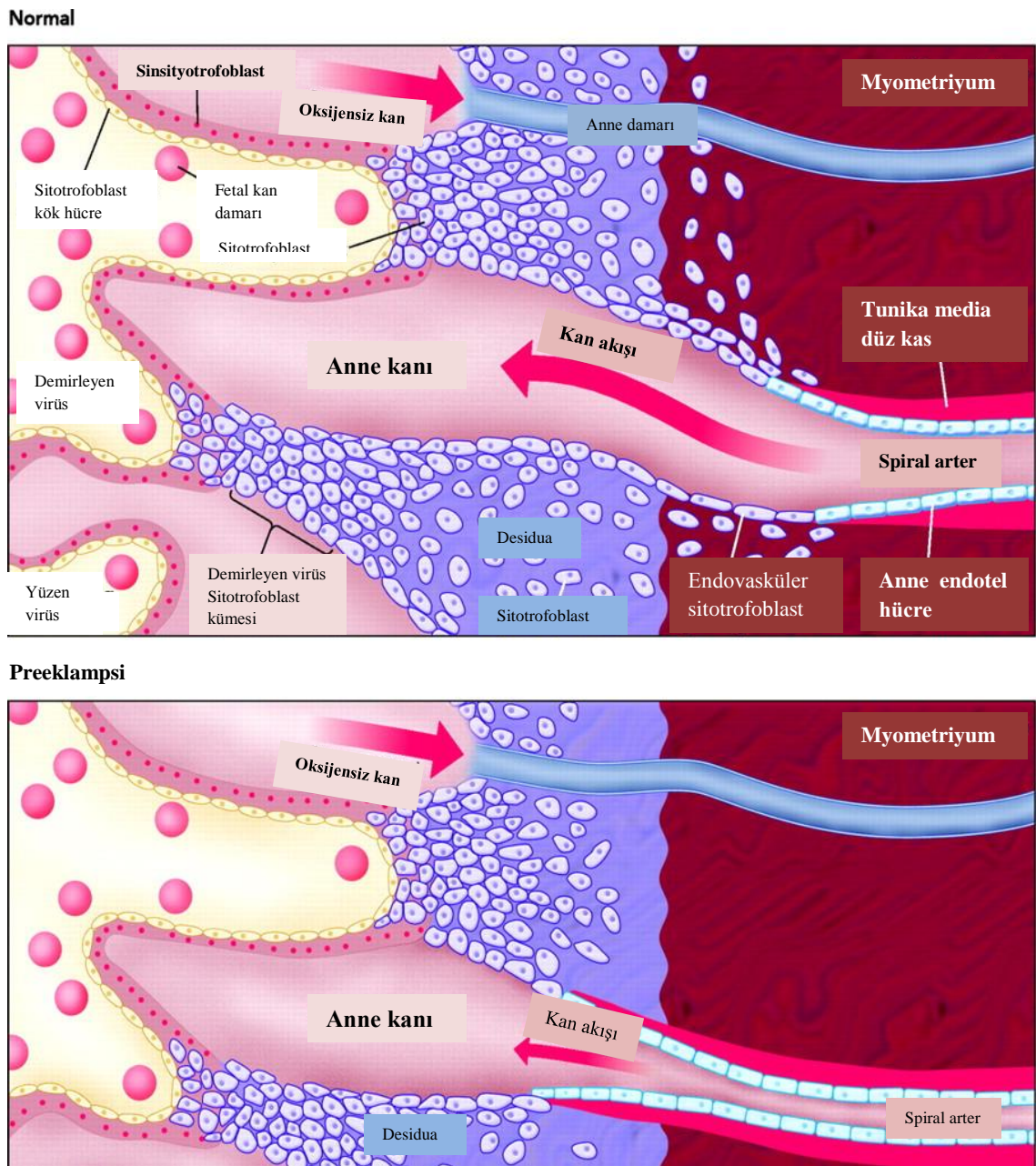
Ayrıca, nadiren de olsa alkol, nikotin, tarım ilaçları, flavonoid, misoprostol, valporik asit, talidomid, parasetamol ya da seratonin geri alınımları inhibitörleri gibi maddeler de otizm gibi doğum kusurlarına sebep olabilmektedir (Man ve ark., 2014; Brown ve ark., 2017). Bu hipotezlerin çoğu henüz test edilmemiştir. Hamilelik sırasında görülen tiroid, preeklampsi, diyabet gibi hastalıkların da otizm ile ilişkili olabileceği sanılmaktadır (Xu, 2013).



## 2.2. OSB ve Preeklampsi

Yüksek tansiyon sebebiyle arterlerin plasentayı besleyememesi, gebelik sırasında embriyoda gelişimsel problemlere yol açmaktadır. Preeklampsi dünya çapında hamileliklerin %10'unu etkilemektedir. Fetal ölüm ve hastalıklılık sebeplerinin başında gelmektedir. Gelişimsel gecikme ile bağlantılı olmasına rağmen, çocuklarda nörolojik gelişim üzerindeki uzun vadeli etkileri henüz nicelendirilmemiştir (Nicolas ve ark., 2016; Wang ve ark., 2009).

Şekil 4: Preeklampsinin plasentaya etki etme mekanizması.



(Wang ve ark., 2009)

### **2.2.1. Preeklampsi**

Preeklampsi, yüksek tansiyonun ortaya çıkmasıyla ve çoğunlukla idrarda önemli miktarda protein bulunan bir gebelik bozukluğudur (Eiland ve ark., 2012). Böbreklerin düzgün çalışmaması sonucu idrarda 25mg/100ml. protein bulunması durumu proteinüri olarak adlandırılmaktadır (Perry, 1965).

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra başlar. Ağır hastalıklarda, alyuvar hücrelerinin bozulması, düşük kan trombosit sayısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, şişme, akciğerdeki sıvıya bağlı nefes darlığı veya görme bozuklukları olabilir ( Al-Jameil ve ark., 2014; Zhang ve ark., 2015).

### **2.2.2. Gebelikte Hipertansiyon Oluşma Mekanizması**

Kan basıncının düzenlenmesinde NO önemli bir rol oynamaktadır; bozulan NO biyoaktivitesi hipertansiyonun önemli bir parçasıdır. Hipertansiyon hastalarının, endotele bağlı vazodilatörlerin infüzyonuna karşı künt bir arteriyel vazodilatör tepkisi vardır ve NO'nun inhibisyonu, kan basıncını yükseltir (Hermann ve ark., 2006).

Hipertansiyonda endotel hücresinden türetilen nitrik oksit (NO) kaybı, arteriyel disfonksiyonun bir işaretidir. Bununla birlikte, NO'nun giderilmesiyle oluşan deneysel hipertansiyon, arteriyel vazodilatör aktivitesinin azalmasına ek mekanizmalar içermektedir. Bunlara artmış endotelin-1 (ET-1) salınımı, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ve artmış doku oksidatif stresi dahildir.

### **2.2.3. L-NAME ile Preeklampsi Modellenmesi**

Rodentlerde preeklampsi modelleme çalışmalarında en etkili yöntemlerinden biri, L-Name aracılığıyla NO sentezinin baskılanması sonucu oluşturulan hipertansif rodent modelidir. L-Name uygulaması, gebelik sırasında, tüm arterlerde NO sentezini bozarak ve femoral arterin iç çapını azaltarak hipertansiyona sebep olmaktadır (Paulis ve ark., 2008). Preeklampsi rodent modeli, gavaj ile L-NAME infüzyonu yoluyla 13 günlük gebe sıçanlarda oluşturulmuş ve proteinüri, yüksek ölü doğum oranı, altlıktaki

düşük sıçan yavruları, düşük doğum ağırlığı ve büyüme geriliği gibi fenotipleri içermesi beklenmiştir (Zhu ve ark., 2015).

L-NAME uygulaması, tüm arterlerde NO sinyalini bozarak (azalan asetilkolin kaynaklı gevşemenin NO bileşeniyle ve düşük NO sentaz aktivitesi ile gösterildiği gibi) ve femoral arterin iç çapını azaltarak hipertansiyona sebep olmaktadır (Paulis ve ark., 2008). İnsanda hamileliğin 20. haftasında oluşan preeklampsinin ratlarda modellenmesi için, ratlarda fetüsün gelişimsel olarak insan gebeliği ile benzer döneme denk gelen 14. gebelik günü, L-Name verilmesine başlanması için en ideal gündür.

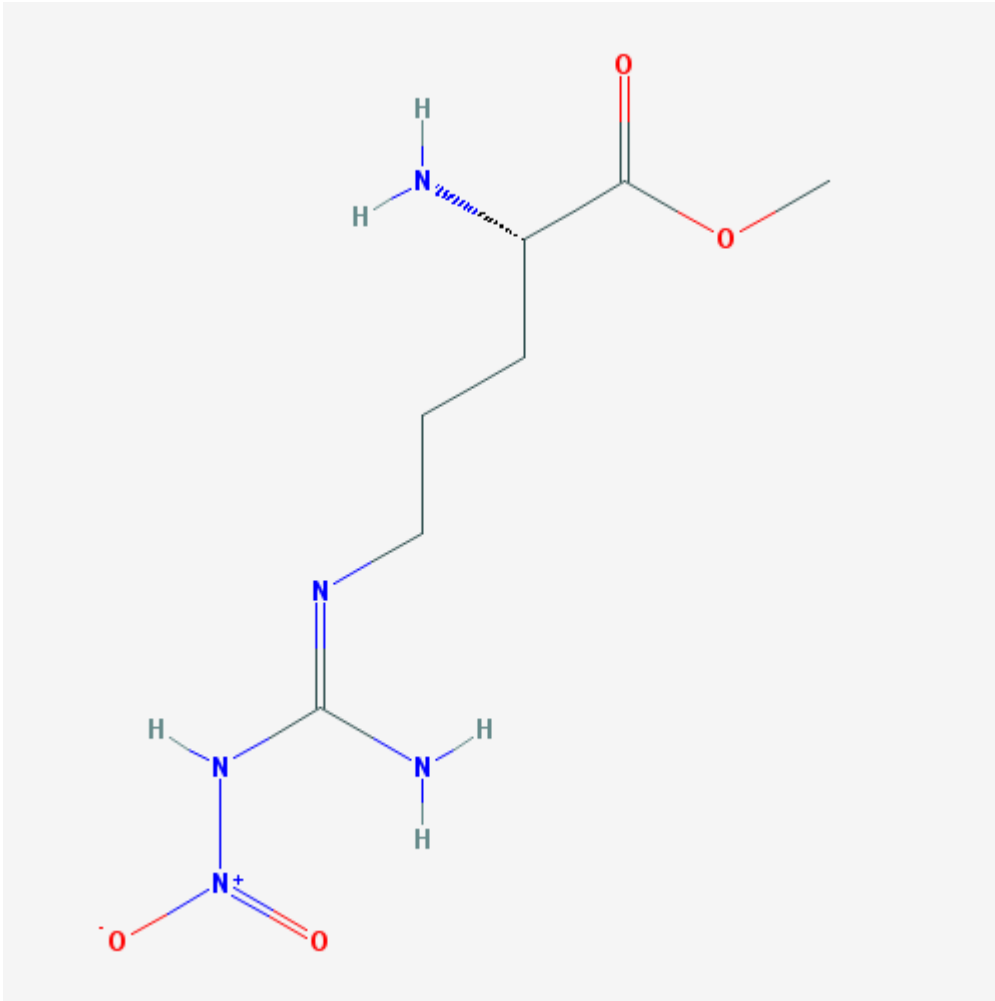
Preeklampsinin OSB gibi nörogelişimsel rahatsızlıklarda da bir rolü olabileceği son yıllarda gündeme getirilmektedir. Hamilelik sırasında görülen tiroid, preeklampsi, diyabet gibi hastalıkların otizm ile ilişkili olabileceği sanılmaktadır (Xu, 2013). Bu çalışma ile preeklampsiye maruz kalan yavru ratlarda nörogelişimsel bozukluklar araştırılacaktır. Bu nörogelişimsel bozukluklar sonucu yavru ratlarda, OSB gibi nörogelişimsel bozukluklarda görülebilecek aşağıdaki semptomatik özelliklerin oluşması beklenmektedir;

- Sosyal beceri
- Bilişsel beceri-öğrenme
- Görsel-uzamsal öğrenme
- Lokomotor aktivite-streotipik hareketler
- İletişim bozuklukları
- Düşük ön uyaran aracılı inhibisyon-Duyu kapılama sistemi
- Kaygı bozukluğu
- Aynılık ısrarı-yeniliklere direnç gösterme (Black ve ark., 2017; Kim ve ark., 2011; Kohl ve ark., 2014; Markram ve ark., 2007; Perry ve ark., 2001; Schneider ve ark., 2006; Seri ve ark., 2007).

## 2.2.4. L-NAME

L-N<sup>G</sup>-Nitroarginine methyl ester (N(G)-Nitro-L-arginine methyl ester/L-NAME) tamamen işlevsel bir inhibitör (L-NNA) olmak için, hücresel esterazlarla metil esterin hidrolizini gerektirir (Griffith ve ark., 1996).

Şekil 5: L-Name.

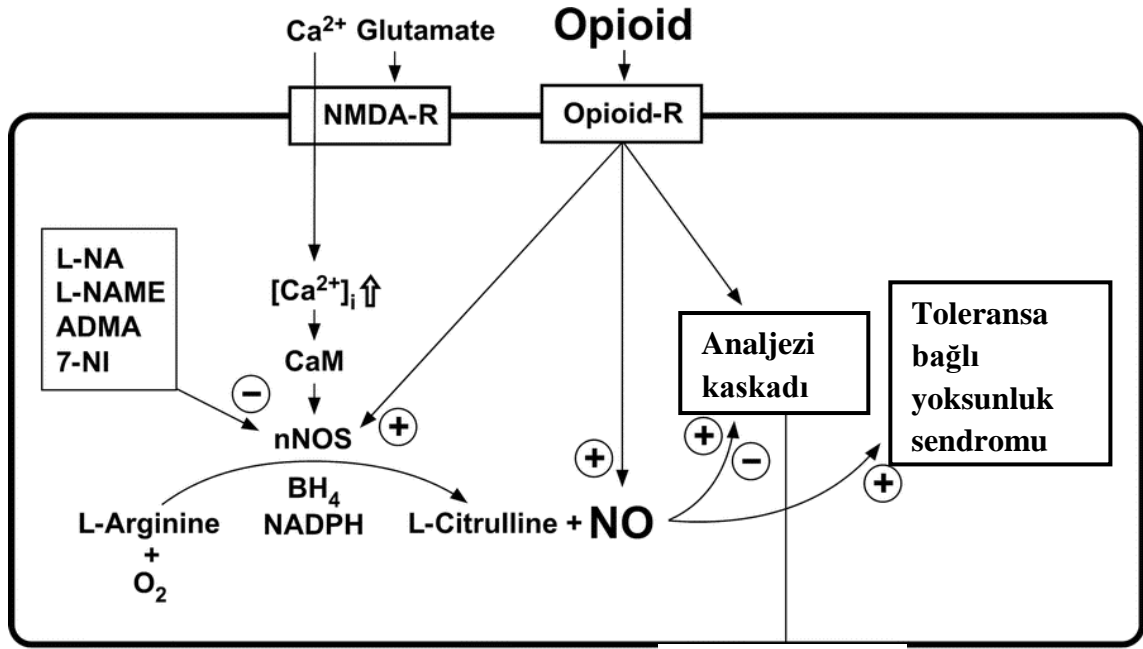


(National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database)

### 2.2.4.1. L-NAME'in Etki Mekanizması

L-name nöronal hücrelerde Nitrik Oksit (NO) sentezini destekleyen L-Arginin'in yerine geçerek Nitrik Oksit sentezinin baskılanmasını sağlamaktadır (Furfine ve ark., 1993; Toda ve ark., 2009).

Şekil 6: NO sentezinde L-Name'in yeri.



(Toda ve ark., 2009)

L- Name, kas hücrelerinde ve presinaptik Schwann hücrelerinde Nitrik Oksit sentezini destekleyen L-Arginin'in yerine geçerek Nitrik Oksit sentezinin baskılanmasına neden olmakta ve presinaptik sinir hücrelerine Nitrik Oksit taşınmasını engellemektedir (Toda ve ark., 2009).

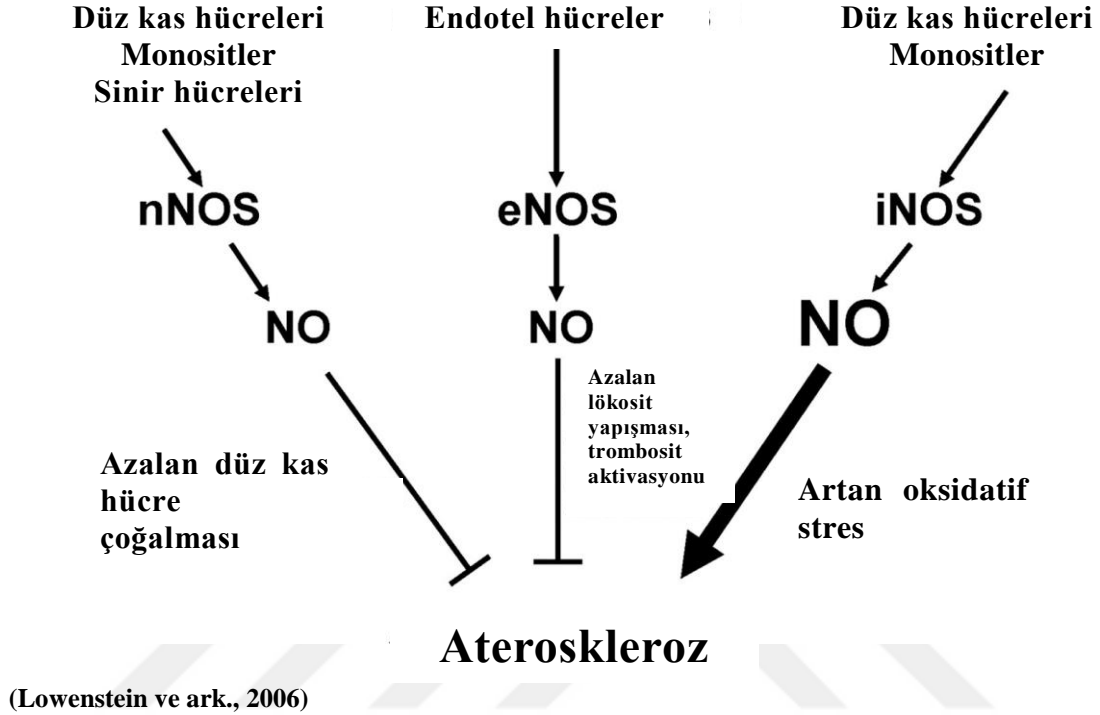
#### 2.2.4.1.A. NO

Nitrik Oksit bir major vazodilatördür. Nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-Arginin'den sentezlenir.

NO, merkezi sinir sistemi hücrelerinde bellek oluşumu, uyarı iletimi, koku ve denge gibi bir çok işlevde görev alan bir nörotransmitter olarak bulunmaktadır (Dawson ve ark., 1992). Çevresel sinir sisteminde ise nonkolinerjik ve nonadrenerjik nöronları etkileyerek idrar ve üreme yolları sistemi, damar genişlemesi, mide, solunum ve bağırsak sistemleri işlevlerinin düzenlenmesine destek olmaktadır (Fejgin ve ark., 2007; Tottrup ve ark., 1992).

Nitrik Oksit sentezi nöronlarda, kas hücrelerinde ve endotel hücrelerde farklı şekillerde işlev görmektedir (Lowenstein ve ark., 2006; Rees ve ark., 1990).

Şekil 7: NO sentezi.



#### 2.2.4.1.B. nNOS

Nöronal NOS (nNOS) hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde sinir dokusunda NO üretir. nNOS kodlayan gen Kromozom 12 üzerinde bulunur. Nöronal NOS hücre iletişimde de rol oynar ve plazma zarlarıyla ilişkilidir. nNOS etkisi, NPA (N-propil-L-arginin) tarafından engellenebilir. Bu enzim biçimi özellikle 7-nitroindazol ile inhibe edilir (Southan ve ark., 1996).

#### 2.2.4.1.C. iNOS

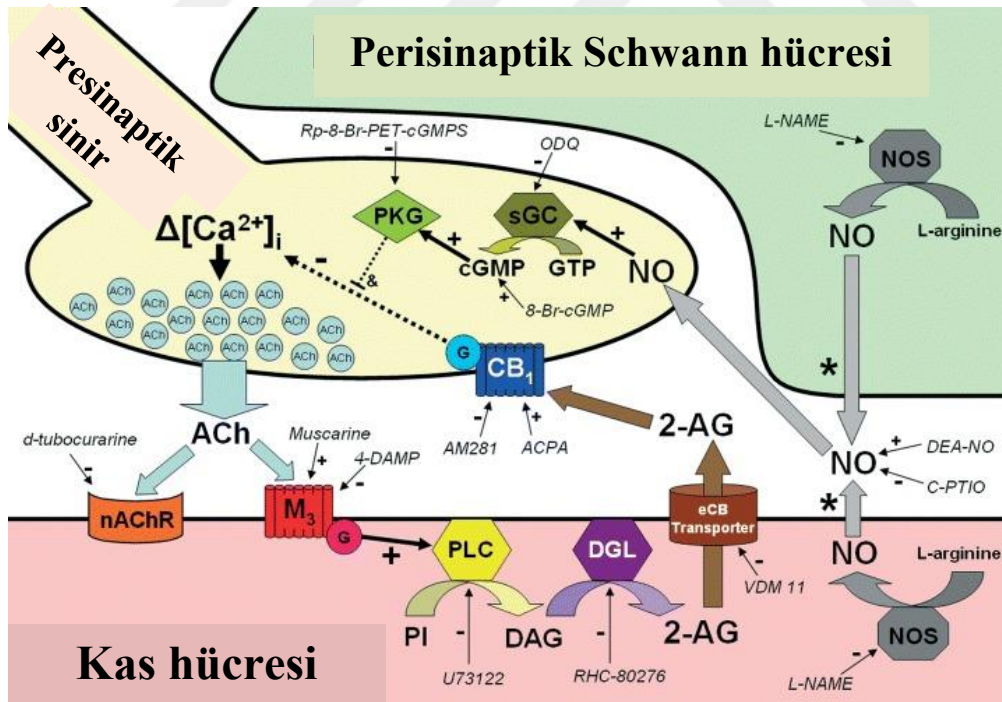
iNOS, proenflamatuar sitokinler (örneğin Interleukin-1, Tümör nekroz faktörü alfa ve İnterferon gama gibi) uyarımı için büyük miktarda NO üretir (Green ve ark., 1994).

Artan iNOS üretimi yoluyla nitrik oksidin patolojik olarak üretilmesinin tubal siliyer atımları ve düz kas kasılmalarını azaltabileceği ve dolayısıyla embriyo naklini etkileyebileceği ve dolayısıyla ektopik gebelik ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (Al-Azemi ve ark., 2010).

#### 2.2.4.1.D. eNOS

Nitrik oksit sentaz 3 (NOS3) olarak da bilinen endotelial NOS (eNOS), kan damarlarında NO üretir ve vasküler fonksiyonu düzenleme ile ilgilidir. Yapıcı  $Ca^{2+}$  bağımlı NOS, NO'nun bazal salınımını sağlar. ENOS, hücreleri çevreleyen plazma zarlarının bir bileşeni olan "kaveola" ile ve hücreler içindeki Golgi cisimlerinin zarlarıyla ilişkilidir (Liu ve ark., 1997).

Şekil 8: Kas ve Presinaptik Schwann hücrelerinde L-name ile NO sentezinin indüklenmesi.



(Newman ve ark., 2007)

### 2.2.4.1.E. Soluble Guanylyl Cyclase Reseptörü

Nitrik Oksit'in bilinen tek reseptörü sGC'dir.

Nitrik oksit (NO) reseptörü, çözümlü guanil siklaz (sGC), genellikle farmakolojik olarak iki yoldan manipüle edilir. Aktivitenin engellenmesi, NO'ya bağlanan haem protez grubunu oksitleyen 1-H- [1,2,4] oksadiazolo [4,3-a] kinoksalin-1-one (ODQ) kullanılarak elde edilirken, bileşik 3- 5-hidroksimetil-2-furil) -1-benzilindazol (YC-1) bir 'allosterik' aktivatör olarak kabul edilir (Bellamy ve Garthwaite, 2002).

### 2.2.4.2. NO ve Beyin

Nitrik oksit (NO), sinir sisteminde yaygın olarak kullanılan önemli bir sinyal molekülüdür. Sinaptik plastisitede (uzun süreli potansiyelizasyon, USP; uzun süreli depresyon, USD) ve kalsiyum bağımlı NMDAR aracılı nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) aktivasyonunda rollere sahiptir (Paul ve Ekambaram, 2011). NMDAR bir glutamat reseptörüdür. Nitrik oksit (NO) L-arginin amino asitinden nitrik oksit sentazı (NOS) ile sentezlenen bir nörotransmitter olarak dikkat çekmektedir. Deney hayvanlarında NO'nun bilişsel davranışı uyardığı, öğrenme ve bellek süreçlerinde rol aldığı bulunmuştur. Beyin iskemisi, inme, hafıza problemleri, nörodejenerasyon ve nörotoksisite ile ilişkilidir (Džoljić ve ark., 2015). Bir nörotransmitter olarak beynin farklı bölgelerinde, farklı işlevlerin yerine getirilmesini sağlamaktadır.

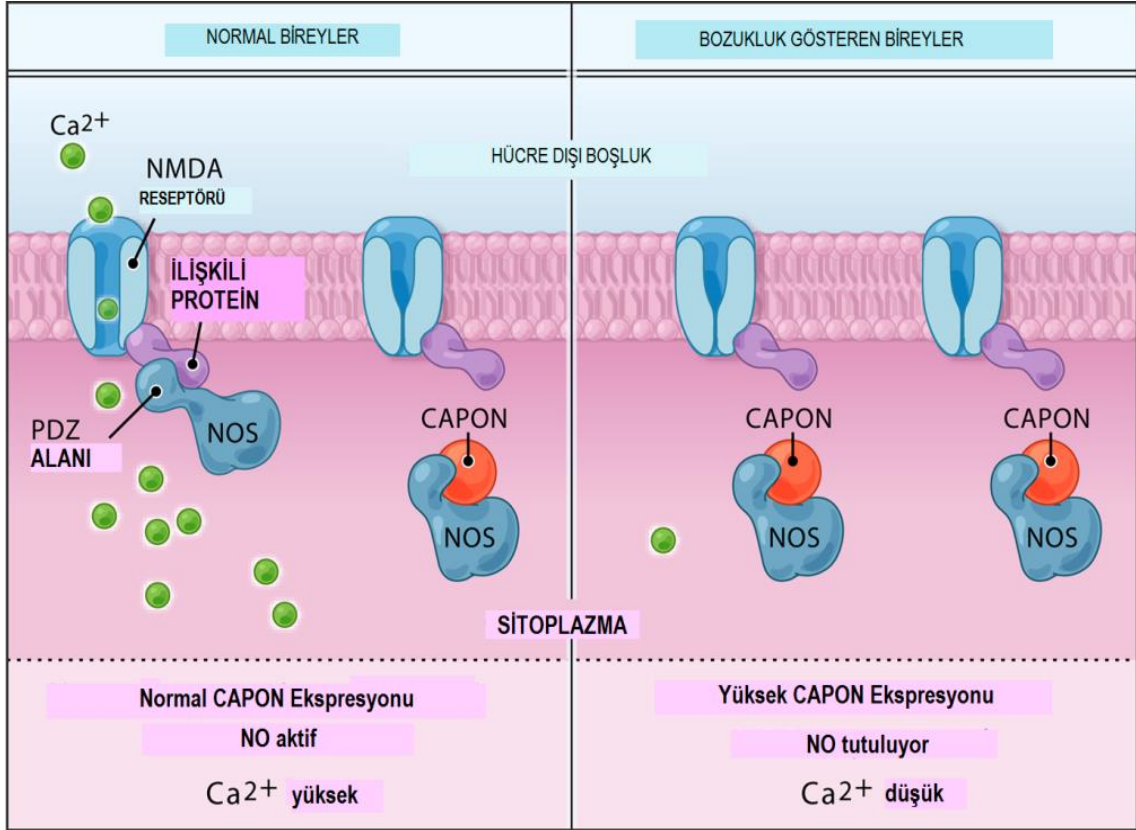
CAPON'un bağlanması, NMDA reseptörü / nitrik oksit sentaz (NOS) komplekslerinin azalması ile sonuçlanarak NMDA reseptörüne bağlı kalsiyum akışının ve katalitik olarak aktif olmayan bir nitrik oksit sentazının azalmasına yol açar. Bu nedenle, Brzustowicz ve meslektaşları tarafından rapor edilen tam uzunlukta veya yeni kısaltılmış CAPON izoformunun aşırı ekspresyonunun, bozulmuş NMDA reseptörü aracılı glutamat nörotransmisyonuna yol açacağı tahmin edilmektedir (Jaffrey ve ark., 1998).

Biri Brzustowicz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, CAPON (NOS1AP) genindeki tek nükleotid polimorfizmleri ile şizofreni oluşumu arasında bir ilişki



saptanmıştır. Nitrik oksit sentazındaki CAPON'un bağlanma rolü, onu N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü aracılı glutamat nörotransmisyonunu düzenlemenin merkezine yerleştirmektedir ve anormalliğinde sizofreni gibi bozuklukların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Kremeyer ve ark., 2009).

**Şekil 9: CAPON, NO ve NMDA ilişkisi.**



(Kreyemer ve ark., 2009)

#### 2.2.4.2.A. Bazal ganglionlar

Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, hareket kontrolünde nitrejik sistemin ve bazal gangliyonların patofizyolojisinin önemli bir rolü olduğunu vurgulamıştır. Bu gözlemler, tüm bazal gangliyon çekirdeklerinde nitrik oksit sentaz (NOS) varlığını gösteren anatomik kanıtlarla desteklenmektedir. Aslında, nitrejik terminallerin hem substantia nigranın dopamin içeren nöronlarıyla, hem de striatum, globus pallidus ve subtalamus gibi terminal alanlarıyla sinaptik temas oluşturduğu bildirilmiştir. Bu beyin

bölgeleri NO afferent girdiyle birlikte, en yüksek oranda striatumda olacak şekilde, nitrik oksit (NO) üreten nöronların yüksek bir ekspresyonunu içerir (Pitruzzella, 2017).

#### **2.2.4.2.B. Striatum**

Striatum ödül mekanizması ve motor işlevlerle ilgilidir. Ventral striatumdaki bazal asetilkolin salınımı, endojen (iç oluşlu) nitrik oksitin artan etkisinin altındadır. Döngüsel GMP, glutamatın dışarı akışını artırarak NO ile indüklenen asetilkolin salınımına aracılık eder. Yalnızca yüksek konsantrasyonlarda NO, GABA'nın çıktısını artırır ve bu da asetilkolin salınımını azaltır. Sonuçlar, glutamaterjik nöronlar gibi glutamati salabilen hücrelerin Nac'daki NO'nun ana hedefi olduğunu göstermektedir (Prast ve ark., 2002).

#### **2.2.4.2.C. Substantia nigra**

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu takiben üretilen nitrik oksit 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) toksisitesiyle ilgili olabilir, çünkü NMDA reseptör antagonistlerinin primatlarda MPTP kaynaklı nigral hücre kaybını önlediği gösterilmiştir.

Güney amerika maymunları tuzlu su, MPTP, L-NGnitro arginin metil ester (L-NAME) veya MPTP ve L-NAME ile tedavi edildi. MPTP ile tedavi edilen yaygın güney amerika maymunları, substantia nigra pars compacta'da tirozin hidroksilaz immüno-reaktif nöronlarda belirgin bir kayıp ve caudate-putamende [3H] -mazindol bağlanması eşlik ettiği bradikinezi, titreme ve sertliğin de dahil olduğu motor bozukluklar gösterdi (Mackenzie ve ark., 1997).

#### **2.2.4.2.D. Hipokampus**

Nitrik oksit (NO) sentezinin engellenmesinin mekansal işlevlerde öğrenme bozuklukları ürettiği bulunmuştur. Yakın tarihli çalışmalar da, endojen NO'nun

hipokampal serotonin (5-HT) salınımına düzenleyici bir etkisi olduğunu ve NO sentaz (NOS) inhibitörlerinin sıçan hipokampusunda hücre dışı serotonin düzeylerini (5-HT) arttırdığını göstermiştir (Hao ve ark., 2016; Majlessi ve ark., 2003).

#### **2.2.4.2.E. Perisinaptik Schwann hücreleri**

Scwann hücreleri, sinir hücrelerinin etrafını lipid tabakasıyla sararak hücrede iletimin hızlanmasını sağlayan glia hücreleridir. Perisinaptik schwann hücreleri; sinaptik transmisyon, sinaptogenezis ve sinir rejenerasyonunda bilinen fonksiyonlarıyla, nöromusküler kavşakta bulunan neuroglialardır (Armati, 2007). L-Name'e maruz kalınması durumunda perisinaptik Schwann hücrelerinden NO sentezi baskılanır.

#### **2.2.4.2.F. L-Name Dopamin Reseptörleri İlişkisi**

Mikrodiyaliz deneylerinde Nomega-nitro-L-arginin metil esterinin (L-NAME) striatal dopamin (DA) salınımını azaltması ve bu etkinin, DA(dopamin) tutma inhibitörü nomifensine'nin varlığında tamamen azalması; bu etkinin DA taşıyıcısı vasıtasıyla olduğunu göstermektedir. Nitrik oksit (NO) üretici sodyum nitroprusside (100 mikroN), DA alımını % 66 oranında düşürmektedir. Aksine, NO sentaz inhibitörü L-NAME (100 mikroM), DA alımını% 80 arttırmaktadır. Sonuç olarak NO, DA taşıyıcıları üzerinde engelleyici bir etki yapmaktadır.

Nöronal NO sentezi ile NO'nun üretimi NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğundan, sinaps çevresindeki NO seviyesi, glutamaterjik sinir iletiminin aktivitesini yansıtmaktadır. Uyarıcı girdinin kuvveti, bu nedenle, taşıyıcılar üzerindeki engelleyici ton yoluyla NO tarafından çevredeki dopaminerjik nöronlara karşı uyarılmadan bildirilebilir. Aktive edilmiş sinaps çevresindeki DA konsantrasyonunun birlikte yükselmesi, glutamaterjik girdi almadan ve glutamat reseptörlerini ifade etmeden değişen uyarıcı etkinliğe adapte olabilen dopaminerjik sistemin tepkisini temsil eder. Böylece, NO'nun taşıyıcılar üzerindeki etkisi, internöronal iletişimin yeni bir biçimini, reseptörsüz bir non-sezgisel etkileşimi temsil eder (Kiss ve ark., 2004).

### **2.2.4.3. L-Name ve Gelişim**

Yapılan çalışmalar, OSB'nin ve gelişimsel gecikmenin birçok biçiminin fetal gelişme esnasında ortaya çıktığını göstermektedir. Preeklampsi; plasental, maternal ve fetal fizyolojik mekanizmalar yoluyla anormal nörogelişim geliştirebilmektedir (Walker ve ark., 2015). Preeklampsi modelleme yollarından biri L-Name ile gebelik hipertansiyonu oluşturmaktır. Bir damar genişletici olan Nitrik Oksit'in L-Name ile bloklanması ile oluşan damar daralması, plasentanın ve dolayısıyla fetüsün beslenmesini zorlaştırır.

### **2.2.4.4. L-Name ve NMDA İlişkisi**

N-metil-D-aspartat reseptör (NMDAR) ve L-arginin/nitrik oksit (NO) yolunun modülasyonu, eksitotoksisite içeren depresyon ve nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan terapötik bir stratejidir. Literatür verileri, kreatinin antidepresan ve nöroprotektif etkiler sergilediğini bildirmiştir, ancak bu etkilerde NMDAR ve L-arginin/nitrik oksit (NO) yolağının etkisi belirlenmemiştir (Cunha ve ark., 2015).

#### **2.2.4.4.A. NMDA**

NMDA, diğer adıyla N-metil-D-aspartik asit, NMDA reseptörlerine özgül agonist olarak davranan bir aminoasittir. Bunun yanı sıra glutamat reseptörlerine bağlanarak bu nörotransmitter gibi davranış gösterebilir.

N-metil-D-aspartat reseptör (NMDA reseptörü veya NMDAR olarak da bilinir), sinir hücrelerinde bulunan bir glutamat reseptörü ve iyon kanalı proteindir. Glutamat ve glisin (veya D-serin) buna bağlandığında aktifleşir ve aktive edildiğinde, pozitif yüklü iyonların hücre zarı boyunca akmasına izin verir (Furukawa ve ark., 2005).

NMDA reseptörü, sinaptik plastisite ve hafıza fonksiyonunun kontrolü için çok önemlidir (Li ve ark., 2009).

## **2.3. Rodent Modelleri**

### **2.3.1. Preeklampsi Modelleri ve L-NAME**

Gebeliğin hipertansif bozukluklarını, özellikle de preeklampsiyi taklit eden hayvan modelleri üretmek için birçok girişimde bulunulmuştur, ancak çoğu model insan hastalığının belirtilerine kıyasla eksik kalmaktadır. Bu modelleme yöntemleri arasında rahim iskemisi, nitrik oksit sisteminde bozukluk oluşturma, insülin direnci, otonom sinir sistemi veya renin-anjiyotensin sistemlerinin aşırı aktivitesi, sistemik bir iltihap tepkisinin aktivasyonu sayılabilir. Son yıllarda en çok kullanılan yöntemler arasında ise anjiyogeneze müdahale eden dolaşımdaki proteinlerin aktive edilmesi yer almaktadır (Podjarny ve ark., 2004).

Bir NOS inhibitörü olan L-NAME ile oluşturulan preeklampsi modeli, preeklampside görülen kan basıncı artışı, idrarda proteinüri miktarı artışı, ölümcül kilo yetersizliği ve ölü doğum sayısı artışı gibi belirtileri karşılamaktadır. L-NAME'in veriliş yöntemleri gavaj, intraperitoneal enjeksiyon ve içme suyu ile ad libitum olmaktadır. İntraperitoneal enjeksiyon sırasında oluşan strese bağlı düşük olma ihtimali ve içme suyu ile ad libitum verilişte madde miktarının kontrol edilemiyor olması göz önünde bulundurulduğunda, L-NAME'in verilişi için en makul yöntem gavaj olarak kabul edilebilir.

### **2.3.2 OSB Rodent Modelleri**

Otizm rodent modelleri, OSB sebeplerine benzer ortamın yaratılmasıyla oluşturulmaktadır. Modeller OSB'ye yol açabilen genetik, lezyonal ve çevresel etkiler mimik edilerek oluşturulmaktadır.

#### **2.3.2.1. Genetik Otizm Rodent Modelleri**

OSB'den sorumlu 300'ün üzerinde gen bölgesi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan genetik rodent otizm modellerinde başlıca kullanılan genler Rett Sendromu için Mecp2, Fragile X sendromu için FMR1; sendromik modeller için CNTNAP2,

FMR1, MECP2, NF1, PTEN, SHANK3, TSC1, TSC2, UBE3A; fare için BTBR T+ tf/J, BALB/cByJ, A/J, C58/J, ve 129S1/SvImJ; düşük belirti gösterenler EN2, FOXP2, GABRB3, NLGN1, NLGN3, NLGN4, OXT, OXTR, RELN; ve aday genler CNTN4, NRXN1, Sam3 olmak üzere sıralanabilir. Ratlar insana fareye göre daha yakın cevaplar verdiği için, ratlarda genetik otizm modelleri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Fmr1, Mecp2, ve mGluR5 günümüzde ratlarda çalışılabilen gen bölgeleridir.

Gen mutasyonlarının taklit edilebilmesi için knock-out, şartlı knock-out ve crispr gibi virüs enjeksiyonu içeren yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan en etkilisi ve gerçeğe en yakını, bir geni belirli bir organın sadece belirli bir işlevinde susturan şartlı knock-out yöntemidir.

Genetik modeller oluşturulduktan sonra davranışsal testler uygulanarak OSB semptomlarını karşılama ve karşılamama durumları araştırılabilir.

### **2.3.2.2. Lezyonal Otizm Rodent Modelleri**

Lezyon modelleri beyinde bir bölgenin lezyona uğratılarak işlevsizleştirilmesiyle oluşturulmaktadır. OSB ile ilgili yapılan araştırmalar neticesinde elde edilen bilgilere dayanarak OSB’li bir bireyin beyinde anormallik görülen bölgeleri lezyona uğratarak lezyon modelleri oluşturulmaktadır.

Lezyon modellerinde en sık kullanılan yöntem serebellumda lezyon oluşturma’dır. Serebellum üzerinde bozukluk yaratmak için genellikle valproik asitten faydalanılır. Kimyasal direkt olarak beyne verildiği gibi anne karnındayken anneye verilerek de purkinje hücreleri azaltılabilmektedir.

### **2.3.2.3. Çevresel Otizm Rodent Modelleri**

OSB’li bireylerin sadece %10’u bir gen bölgesi ile ilişkilendirilebilmektedir. Fakat aynı gen mutasyonları NGG bireylerde de görülebilmektedir. Bu yüzden çevresel modeller gerçeğe en yakın sonuçları vermektedir.

Çevresel modeller prenatal, perinatal, neonatal ve postnatal çalışılabilmektedir. Prenatal çalışımlar doğum öncesinde, perinatal çalışımlar gebeliğin ikinci yarısında, neonatal araştırmalar yenidoğan üzerinde, postnatal araştırmalar ise doğum sonrası dönemde yapılmaktadır. OSB nörogelişimsel bir bozukluk olduğundan öncelikli olarak prenatal, perinatal ve neonatal çalışımlar tercih edilmektedir.

Çevresel etkilerde bir kimyasalın, hastalığın ya da çevresel bir uyarının etkisine bakılmaktadır. Çevresel uyarılar eş, ev kaybı, açlık, uykusuzluk ya da savaş gibi dış stres kaynaklarına bağlı olabilir. Bunun için uyku deprivasyonu (UD) stres modelleri kullanılmaktadır. UD havuz ya da koşu bandı şeklinde olabilir. Eğik kafes, sosyal stres, ters uyku döngüsü, sürekli beyaz gürültü verme, yemek vermeme, besine kazarak ulaşma, limitli beslenme ya da kuyruğundan asma da diğer stres oluşturma metotları olarak sayılabilir.

Çevresel etkiler nörotoksinlere bağlı olarak gelişebilir. Prenatal dönemde epilepsi ilacı etken maddesi olan Valproik asit'e (VPA) maruz kalınması durumunda ratlarda açık alan testinde, sosyal etkileşim testinde ve yükseltilmiş artı labirent testinde; farelerde sosyal etkileşim testinde, yükseltilmiş artı labirent testinde farklılıklar gözlenmektedir.

Thalidomide'in etkileri farelerde gözlemlenebilirken ratlarda doğuştan gelen bir bozukluk gözlenmemektedir. Valproik asit ve thalidomide'in uygulanmasının en iyi ve kontrollü yolu uygulamada göreceğiniz yöntemlerden biri olan gavajdır.

viral ajanlara nöral gelişimin erken dönemlerinde maruz kalınması otizme yol açabilir.

Viral ajanlara bağlı çevresel etkiler de OSB'ye yol açabilmektedir. Hamileliğin ilk üç ayında annenin kızamıkçık geçirmesi ile oluşan doğuştan kızamıkçık sendromu, ya da su çiçeği ile doğan çocuklarda otizm görülebilmektedir. Ama Hayvan modelleri açısından çalışımlar henüz çok yetersizdir.

Borna hastalığı insanda nöropsikiyatrik hastalıklara yol açabilmesine rağmen otizmle ilişkilendirilememiştir. Yine de hayvan modeli olarak sosyal etkileşim testinde gösterdiği davranışsal düzlemdeki bozulmalarıyla iyi bir otizm davranış modeli oluşturmaktadır.

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşısının içeriğindeki koruyucu madde olan civa içeren thimerosal sanılanın aksine otizme yol açmamaktadır. OSB ile aşular arasında bir ilişki olmadığı neredeyse 10 yıl önce kanıtlanmış olmasına rağmen aşı korkusu düzenli olarak ortaya çıkarılmaktadır. Ama prematüre timesoral uygulanan ratlarda öğrenme ve hafıza bozuklukları gözlenmektedir.

Çevresel etkiler bir hastalığa bağlı gelişebilir. Gebelikte annenin geçirdiği bazı hastalıkların yeni doğanda otizme yol açabileceği düşünülmektedir.

Doğum öncesi hipertiroidizme maruz kalan ratlarda uzamsal öğrenme bozuklukları ve işitsel hipersensitivite gözlenmektedir. Diyabet, preeklampsi ve iltihaplı eklem romatizması gibi hastalıkların da otizmle ilişkisi olduğu düşünülmekle birlikte, henüz çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Ayrıca mikrobiyota üzerine yapılan çalışmalar, otizmin düzensiz bağışıklık yanıtları ve değiştirilmiş mikrobiyota bileşimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Lammert ve ark., 2018).

Yenidoğanda sosyal gelişim için önemli olan kritik dönemde uygulanan sosyal izolasyon modelleri de OSB benzeri semptomlara yol açabilmektedir.

Sosyal izolasyon modeli uygulanırken uygulandığı dönem çok önemlidir. Etkileri düşük sosyal girişkenlik, düşük anogenital koklama, düşük sosyal keşif davranışı, ve keşif öncesi daha uzun süre bekleme davranışı üzerinden gözlenebilmektedir.

Erken dönemde sosyal izolasyon modeli ile oluşturulan sosyal bozuklukların etkileri kalıcıdır ve daha ileriki dönemlerde rodent sosyal grup kafeslerine konulsa da geri çevrilememektedir.

Doğum sonrası anne bakımı ve anne yavru etkileşimi epigenetik düzeyde beyin gelişimi için çok önemli bir etkileşim olmakta ve bu etkileşimin eksikliğinde çocuklar OSB belirtileri gösterebilmektedir. Fakat bu etki ile ilgili çalışmalar da çok kısıtlıdır çünkü yeni doğan ratın anne olmadan bakımı çalışmaları zorlaştırmaktadır.

Otizimli bireylerin beynindeki opiat bağlanması sisteminde içsel kaynaklı aşırı aktivite gözlenmektedir. Buna dayanarak oluşturulan opioid hayvan modellerinde sosyal etkileşime isteksizlik, t labirente maddeyi besine tercih etme, acıya karşı hissizlik,



normal dışı öğrenme bozuklukları, dış bir ödüle gerek duymadan aynı davranışı sürdürme ısrarı gibi OSB benzeri davranışlar gözlemlenmektedir. Morfinle oluşturulan modellerde de aynı belirtiler gözlenmiştir. Opioid antagonisti nalokson ile oluşturulan modelde ise ekstra olarak oyun davranışında da düşüş gözlenmiştir.

Oluşma sistemi henüz çözülememiş olsa da OSB'li bireylerin beyinlerinde nörotransmitterlerde dengesizlik görülmektedir. Otizmli bireylerin beyinleri üzerinde yapılan çalışmalarda glutamat reseptörlerinde ve serebellumdaki glutamat yollarında OSB ile doğrudan ilişkili olabilecek anormallikler gözlenmiştir. OSB belirtileri gösteren otizm knock-out modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda yine glutamat yollarında bozulmalar keşfedilmiştir. Bu etkilere rağmen glutamatın OSB üzerindeki doğrudan etkisi ve oluşma mekanizması üzerine henüz bir açıklama elde edilememiştir.

Yine otizm knock-out modeli üzerinde oksitosin verilerek yapılan çalışmalarda sosyal etkileşim ve dikkatte düzelmeler görülmüştür. Bu nedenle oksitosin antagonistleri ile hayvanlarda otizm modellenebileceği düşünülmektedir.

#### **2.4. Çalışmanın Rasyoneli**

Sonuç olarak yukarıda ayrı başlıklar altında ele alınan tüm bu bilimsel veriler, L-NAME ile oluşturulan preeklampsi modeli üzerinden, yavru ratlarda OSB'nin araştırılması ile tanı ve tedavisine yönelik yeni, önemli ve üzerinde araştırma yapılmaya değer bir alan açacağına işaret etmektedir. Çalışmamız ile elde edeceğimiz yeni verilerin preeklampsinin OSB üzerindeki rolünü netleştirmeye ve buradan hareketle yeni ve daha etkin tedavi seçenekleri sunmaya önemli bir katkısı olacağı açıktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları ve Etik Koşullar

##### 3.1.1. Deney ve Kontrol Grupları

Deneklerde L-NAME gebeliğin 14. gününden itibaren 7 gün süreyle verilmiştir. Madde verilmiş günleri önemli olduğu için, kontrollü bir çiftleşme ve gebelik sağlanmıştır. Östrus siklusundaki dişiler dörderli olarak bir erkek ratla birlikte kafeslerde 24 saat çiftleşmeye bırakılmıştır. 24 saat sonrasında dişiler erkeklerden ayrılarak vaginal smear örnekleri alınıp, spermatozoa kontrol edilmiştir. Spermatozoanın görüldüğü gün gebeliğin 1. günü sayılmıştır. Madde dozun kontrollü uygulanabilmesi amacıyla, gavaj yoluyla verilmiştir.

Gebeliği kesinleşen sıçanlar 3 gruba ayrılmış, birinci gruptaki 4 dişi gebe sıçan Kontrol grubu olarak belirlenmiş, bu gruba sadece 0,5 ml izotonik serum fizyolojik (SF) gavaj yoluyla verilmiştir. İkinci 4 gebe sıçan grubu L-NAME 25mg/kg grubu olarak adlandırılmış ve gebe sıçanlara 25mg/kg L-NAME, 0,5ml SF içerisinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir. Üçüncü 4 gebe sıçan grubu L-NAME 50mg/kg grubu olarak adlandırılmış ve gebe sıçanlara 50mg/kg L-NAME, 0,5ml SF içerisinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir. Belirtilen doz Perfilova ve ark. (2016)'nın yapmış olduğu çalışmadan alınmıştır.

Çalışmada kullanılacak hayvanların grupları (grup türü, grup adı), maddeler, verilmiş yolları, çözücüleri, verilmiş süreleri, her grupta ihtiyaç duyulan hayvan sayısı ve doz miktarı Tablo 6'da verilmiştir. Gruplar ve işlemlerle ilgili bilgi ilerleyen bölümlerde, ilgili yöntemler açıklanırken daha detaylı olarak verilecektir.

**Tablo 6: Çalışmada kullanılacak hayvanların grupları (grup türü, grup adı), maddeler, verilmiş yolları, çözücüleri, verilmiş süreleri, her grupta ihtiyaç duyulan hayvan sayısı, doz miktarı.**

GRUP TÜRÜ	GRUP ADI	MADDELER	VERİLİŞ YOLU	ÇÖZÜCÜ	VERİLİŞ SÜRESİ	SAYI	DOZ MİKTARI
Kontrol	K	İzotonik	Gavaj	İzotonik	GD14-21	4	0,5 ml
Deney 1	L25	L-Name	Gavaj	İzotonik	GD14-21	4	25mg/kg
Deney 2	L50	L-Name	Gavaj	İzotonik	GD14-21	4	50mg/kg

Prenatal dönemde L-NAME ile oluşturulan preeklampsiye maruz kalan yavrular cinsiyetleri ve annelerinin grupları göz önünde bulundurularak 6-8’li grup kafeslerine alınarak gruplandırılmıştır. Bu gruplardaki yavru sıçanlara davranış testleri, o davranış için kritik dönemin hangi güne denk geldiği belirlenerek, belirlenen günde yapılmıştır. L-NAME 25mg/kg grubundan ve L-NAME 50mg/kg grubundan doğan yavruların nöro gelişimsel semptomatik modeli oluşturması beklenmiştir. Kontrol grubundan doğan yavruların ise sağlıklı olması beklenmiştir.

### **3.1.2. Etik Koşullar**

Çalışmada deney hayvanı olarak yetişkin (2 aylık), 12 dişi ve 3 Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Deneklerin ağırlıkları 250-350 g arasında değişmektedir. Bu sıçanların yavrularından oluşturulan gruplardaki denek sayıları 6-8 arasındadır. Gruplardaki deneklerin doğum tarihleri arasında en fazla 1 hafta vardır.

Yapılan tüm uygulamalarda Helsinki Bildirgesi ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün 1996 yılında yayınlamış olduğu kitaptaki etik kurallara uyulmuştur. Ek olarak Üsküdar Üniversitesi, Hayvan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 02.08.2017 gün ve 2017/14 sayılı kurul kararı ile).

### **3.2. Laboratuvar**

Çalışmalar İstanbul’da, Üsküdar Üniversitesi, Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde (NPFUAM) yürütülmüş ve tamamlanmıştır.

Deneylerin gerçekleştirildiği NPFUAM Laboratuvarları 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodunun sağlandığı (07:00 - 19:00, aydınlık), sıcaklığın  $22 \pm 3$  °C, bağıl nemin ise  $60 \pm 5$ ’te sabit tutulduğu, dış etkenlere karşı izole ve ilgili bakanlık izni ve akreditasyonu olan laboratuvarlardır.

### **3.3. Kullanılan Kimyasallar ve Kullanılma Nedenleri**

#### **3.3.1. L-NAME**

Hayvan çalışmalarında Preeklampsi modelleme yöntemlerinden biri L-Name ile NO sentezinin baskılanmasıdır. Çalışmalarda kullanılan maddeler, temin edildiği yer, çözünme durumları ve deney hayvanına verilmiş yolu Tablo 6'da verilmiştir.

#### **3.3.2. Gebelik**

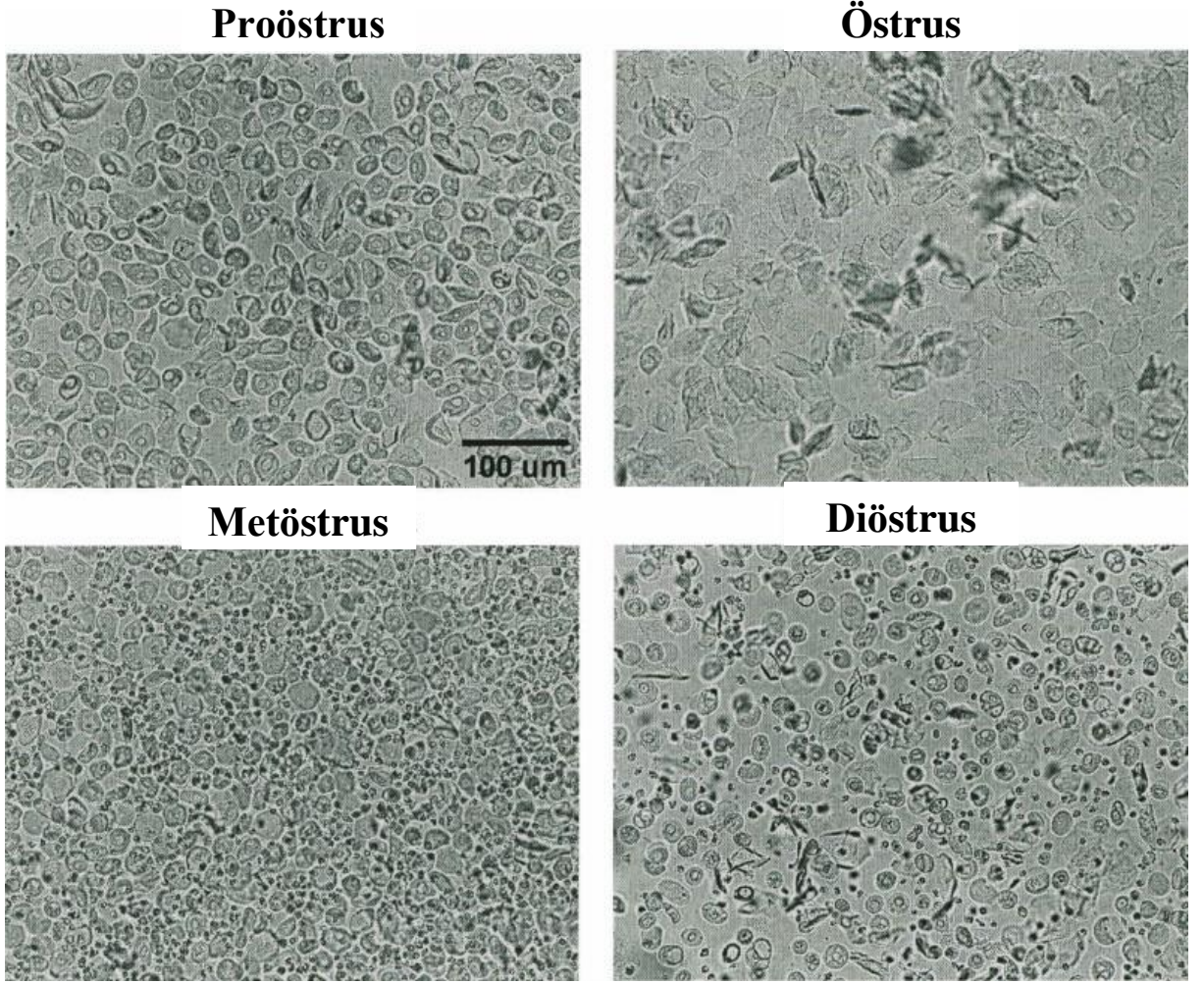
İnsanda gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan preeklampsinin, ratlarda karşılık gelen günü gebeliğin 14. günüdür. Madde verilmiş gününün takip edilebilmesi için kontrollü bir gebelik sağlanmalıdır. Bunun için çiftleşmeye bırakılacak dişi ratların, östrus siklusun hangi döneminde olduğu vajinal smear ile kontrol edilir.

##### **3.3.2.1. Siklus Evreleri**

Rodentlerde genital siklus, insanlardaki gibi belirli hormonlar ile kontrol edilmektedir. Genital siklus rodentlerde, proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere 4 evreden meydana gelmektedir. Proöstrus evresi yaklaşık 12 saat, östrus evresi ise 12 ile 24 saat arasında sürerken, metöstrus evresi yaklaşık 6-8 saat, diöstrus evresi ise 52 ile 60 saat arasında sürmektedir. (Barth ve ark.,1956).

Siklus evreleri (Şekil 10) ve evrelerin ayırt edilmesinde kullanılan görseller altta ayrıntılandırılmıştır (Sapmaz, 2008).

Şekil 10: Sıçan Östrus Döngüsü



(Hubscher ve ark., 2005)

### 3.3.2.1.A. Östrus fazı

Kornifiye hücreler, vajinal smear örneklerinde çoğunlukla dağınık şekilde gözlenmektedir (Hubscher ve ark., 2005).

### 3.3.2.1.B. Proöstrus fazı

Kümeler halinde bir hayli nükleus içeren epitel hücresi ve salgı hücresi niteliğine sahip musinöz hücreler vajinal smearda gözlenmektedir. Proöstrus safhasının

ileri aşamasına ait smearlarda kornifiye hücrelerin ve musinöz hücrelerin arttığı görülmektedir (Hubscher ve ark., 2005).

#### **3.3.2.1.C. Diöstrus fazı**

Bu safha vajinal epitel kalınlığının en az olduğu safhadır. Vajinal smearda görülen epitel hücresi sayısı azdır (Hubscher ve ark., 2005).

#### **3.3.2.1.D. Metöstrus fazı**

Metöstrus safhasının erken döneminde kümeler oluşturmuş kornifiye hücreler ile birlikte nötrofiller de görülür. Safhanın ilerleyen dönemlerinde, nükleuslu epitel hücreleri ve nötrofillerin sayısında artış görülmektedir. Ayrıca, bir çok sitoplazmik vakuol ihtiva eden nükleuslu epitel hücreler gözlemlenir (Hubscher ve ark., 2005).

### **3.4. Testler**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan ratların yavrularında OSB belirtilerinin araştırılması için, insanda görülen belirtilerin ratlardaki karşılıklarını araştıran davranış testleri uygulanmıştır. Testlerin uygulanma günlerine, insanda ve ratta becerinin edinildiği kritik dönemler göz önünde bulundurularak ve insanda ve ratta gözlemlendiği yaşlar referans alınarak belirlenmiştir. Testler ve uygulanma günleri Tablo 7'de görülmektedir.

**Tablo 7: Deney zaman çizelgesi.**

Çiftleşmeye Bırakma			Gebe Ratların 24 Saat İçin Metabolik Kafese Bırakılması		Proteinüri Analizi		Koku Ayırt Etme Testi		
	Spermatozoidin Görülmesi	Prenatal NAME Uygulanması					Sosyal Oyun Testi, Lokomotor Aktivite Testi (21. Gün)		
				Proteinüri Tespiti İçin İdrar Toplanması		Doğum		PPI Handling	
GD 0	GD 1	GD 13-19	GD 20	GD 21		PND 1	PND 20	PND 21	PND 24

PPI Handling, Yükseltilmiş Artı Labirent Testi			PPI (28. Gün)	Sosyal Tanıma Testi - İlk Fazı		PPI (42. Gün), Lokomotor Aktivite Testi (42.Gün)			
	PPI Handling	PPI Habitüasyon				PPI (72. Gün), Lokomotor Aktivite Testi (72.Gün)			
			Y Labirent Testi	Sosyal Tanıma Testi - İkinci Fazı				Deneyin Sonlandırılması	
PND 25	PND 26	PND 27	PND 28	PND 34	PND 35	PND 36	PND 42	PND 72	PND 73

### **3.4.1. Preeklampsinin Tanılanması**

#### **3.4.1.1. İdrarda Proteinüri Miktarı**

Hamile ratlarda preeklampsi oluşumunun teyidi için ratlar gebeliğin 21. gününde, 24 saat metabolik kafeslerde tutulmuş, ve toplanan idrar proteinüri miktarı açısından analiz edilmiştir (Davisson ve ark., 2002).

#### **3.4.1.2. Yeni Doğan Sayısı**

Preeklampsiye maruz bırakılan Kontrol, L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarındaki dişilerin bir batındaki yeni doğan sayıları derecelendirilmiştir (Liu ve ark., 1997).

#### **3.4.1.3. Yavru Vücut Ağırlığı**

Prenatal Preeklampsiye maruz bırakılan yavru dişi ve erkek Kontrol grupları, L-NAME 25mg/kg grupları ve L-NAME 50mg/kg gruplarının vücut ağırlıkları doğumdan sonra 4. günde (PND4) ölçülmüştür (Favre ve ark., 2013; Liu ve ark., 1997).

### **3.4.2. Lokomotor Aktivite Testi**

Lokomotor aktivite testinde, deney düzeneği içerisinde deney ve kontrol gruplarındaki ratların lokomotor aktiviteleri Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi'nde (ÜSKUDAB) bulunan lokomotor aktivite, açık alan hareket görüntüleme sistemi (Noldus Ethovision XT) tarafından ölçülmüştür. Sistem 9 adet kutudan oluşmakta ve kızılötesi fotosellere sahiptir. Hesaplamalar 0.1 duyarlılıkla bilgisayara aktarılır. Her bir hayvanın testte bulunma süresi 30 dakikadır. Test sonucunda her bir hayvanın toplamda aldıkları mesafe, hareketsiz kalma süreleri ve şahlanma sayıları kaydedilir. Bu deney, süten kesme (PND 21), ergenlik (PND 42) yetişkinlik (PND 72) dönemleri olmak üzere, üç farklı gelişim döneminde tekrarlanmıştır (Olexova ve ark.,



2013). L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50 mg/kg gruplarının sonuçları kontrol grubu ölçümleriyle oluşturulan bazal aktivite oranları ile kıyaslanmıştır.

Amaç, merkezi sinir sisteminin görüldüğü evreyi yansıtan keşif eyleminin alışma sürecini (lokomotor aktivitenin yoğunluğunda kademeli olarak azalma ile ortaya çıkmaktadır) araştırmaktır. Bunun yanı sıra stereotipik hareketler ve tekrarlayıcı davranışlar, dürtüsellik, hiperaktivite ve depresyon belirtileri araştırılmıştır. Alışma hızı, doğrusal regresyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

### 3.4.3. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

1985 yılında Pellow ve arkadaşları (Pellow ve ark., 1985) tarafından tarif edilen keşifsel bir testtir. Farmakolojik araştırmalarda davranışsal, fizyolojik ve farmakolojik etkileri araştırmak için duygu durumsal aktiviteyi test eder (Carvajal ve ark., 2004; Rimondini ve ark., 2003). Düzeneğin iki kolu açık, iki kolu ise kapalıdır. artı şeklinde ve yerden belli bir yükseklikte konumlandırılan bir deney mekanizmasıdır. Fare ve ratlar farklı boyutlarda düzenekler kullanılmaktadır (Carvajal ve ark., 2004; Moragrega ve ark., 2003). Kapalı kola bırakılan rodentin açık kola geçişi arasında geçen zaman ve bu kolda kalış süresini değerlendirmektedir. Bu sürenin anksiyolitik ajanların etkisi ile arttığı, anksiyojenik ajanlarla ise azaldığı keşfedilmiştir (Ferguson ve ark., 2005; Rodgers ve ark., 1997).

**Denekler:** Deneyde, NPFUAM laboratuvarında yetiştirilen 6 Wistar Albino ratın bir batında doğan 60 yavrusu (her batın için 8-12 rat yavrusu, her cinsiyetten yarı yarıya) kullanılmıştır. 21 günlük yaşa kadar, aile grupları standart kafeslerde (24 x 40 x 19 cm) bir arada tutulmuştur. Yavrular 21 günlük olduğunda bir kafeste 4-6 hayvan olacak şekilde, anneleri olmaksızın orijinal kafeslerinde bırakılmıştır. Test boyunca, hayvanlar yiyecek ve suya serbestçe erişmişlerdir. Test, gelişimsel olarak sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 25. günde yapılmıştır (Merali ve ark., 2014).

**Ekipman:** İki duvarlı ve iki açık kolu olan artı şeklindeki siyah melamin labirent, yerden (90 cm) yükseltilmiştir. Tüm kol uzunlukları merkez bölgesinden

itibaren 45 cm uzunluğundadır ve 14 cm genişliğindedir. Kapalı kolların duvarları 22 cm yüksekliğindedir. Normal laboratuvar aydınlatması kullanılmıştır.

**Prosedür:** Deneye başlamadan en az 30 dakika önce hayvanlar deney odasına (deney ışıkları açık ve kapılar kapalı) getirilmiştir. Video kamera kaydı başlatılmış ve ~3 saniye boyunca kameranın önüne yerleştirilen beyaz tahtayla konu tanımlanmıştır. Daha sonra hayvan labirentin ortasına, açık kollardan birine (önemli) bakacak şekilde kibarca yerleştirilmiştir. Test 10 dakika sürmüştür. Her denemenin sonunda, alan % 70 alkollü bir solüsyonla iyice temizlenmiş ve kağıt havlu ile kurutulmuştur.

**Değerlendirme:** Kapalı kollarda daha uzun süre harcanması ve açık kollara girme sıklığının düşük olması, deneğin daha kaygılı olduğunu göstermektedir. Risk alma sayısının fazlalığı, deneğin kaygılı bir halde olduğunu gösterir. Seyahat edilen mesafe hem lokomotor aktiviteyi (örn. sedasyon/hiperaktivite) hem de kaygı seviyesini (düşük lokomotor aktivite yüksek kaygıyı ifade eder) gösterir. Bir kola girilmiş kabul edilmesi için, hayvanın dört ayağının da kol içerisinde olması gerekmektedir. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi sonuçları aşağıda verilen formülle hesaplanmıştır (Kumar ve ark., 2016).

$t_A$  = Açık kolda geçirilen zaman

$t_B$  = Kapalı kolda geçirilen zaman

$$\%t_A = \frac{t_A}{t_A + t_B} \times 100$$

$c_A$  = Açık kola giriş sayısı

$c_B$  = Kapalı kola giriş sayısı

$$\%c_A = \frac{c_A}{c_A + c_B} \times 100$$

**Prosedür Sırası ve Sonrasında Hayvan Bakımı:** Hayvanlar test odasına nakledilmiş ve test öncesinde bu odaya uyum sağlamaları için izin verilmiştir. Hayvanlar artı labirentin üzerinde izlenip, testten hemen sonra kendi kafesine geri gönderilmiştir.

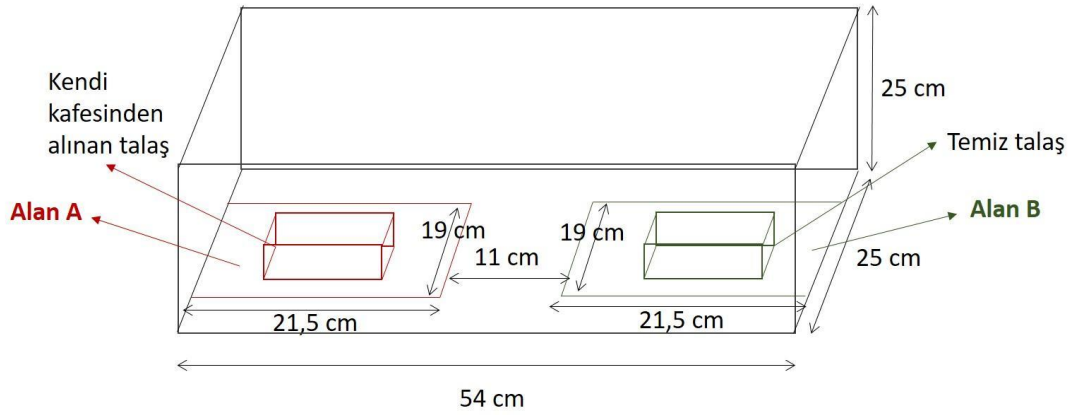
#### **3.4.4. Sosyallik Ve Sosyal Tercihler Deney Dizaynı**

Otizm semptomatik modellerinde sosyallikte görülen bozulmalar önemli davranışsal semptomlar olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada da semptomatik model validifikasyonunda literatürde sıklıkla tercih edilen koku ayırt etme testi, sosyal tanıma testi ve sosyal oyun testi kullanılmıştır.

##### **3.4.4.1. Koku Ayırt Etme Testi**

Koku ayırt etme testinde, 20 günlük ratlar Şekil 11’de gösterilen şeffaf duvarlı bir deney düzeneğinde 3 dakika boyunca test edilmişlerdir. Ratların normalde kendi kafeslerinden alınan talaşın kokusunu algılayarak bu talaşın yerleştirildiği kabinin etrafında daha fazla vakit geçirdikleri, ancak PM ratlarında bu kokuyu ayırt etme ve tanıdık gelen koku etrafında daha fazla vakit geçirme eyleminin bozulduğu gözlenmiştir. Sistemin test edildiği bir ön çalışmada da sağlıklı deneğin her iki bölmeyi de inceledikten sonra kendi kafesinden olan talaşın çevresinde vakit geçirdiği gözlenmiştir.

Şekil 11: Koku ayırt etme testi için düzenek ve genel dizayn.



Koku ayırt etme endeksi (KAE) aşağıda verilen formülle hesaplanmıştır :

$t_A$  = Alan A'da geçirilen süre

$t_B$  = Alan B'de geçirilen süre

$$KAE = t_A / ( t_A + t_B ) * 100$$

### 3.4.4.2. Sosyal Tanıma Testi

Sıçanlarda uygulanan sosyal tanıma testinin popülerliği, bir pro-kognitif aktivite bileşenleri değerlendirme aracı olarak giderek artmaktadır. Bu hafıza testi, kısa-sürelili tanıma/işleyen bellek üzerine araştırma imkanı sunar ve Alzheimer Hastalığı (AD), Şizofreni ve Parkinson Hastalığı (PD) gibi nöropsikiyatrik bozukluklara ilişkin kognitif bozukluklarla alakalı yeni hedef mekanizmalarını araştırmak için nispeten yüksek verimli bir yöntem sağlar (Moy ve ark., 2004).

Bu test, detayları Şekil 11'de verilen sosyal tanıma testidir. Test Şekil 11'de verilen beyaz duvarlı ve üstü açık üç bölmeli bir sistemde gerçekleştirilmiştir. Bu testin

iki farklı fazı bulunmaktadır. İlk fazda (Şekil 11A) 10 dakika süreyle ratlar yabancı bir ratın tutulduğu kabin ile boş bir kabinin bulunduğu bir düzenekte şekilde X ile işaretlenmiş orta kabinde bırakılmışlardır. Sağlıklı deneklerin kısıtlanmış yabancı ratın etrafında daha fazla vakit geçirmesi, preeklampsi modelinde ise bu ayırımın görülmemesi beklenmiştir (Kim ve ark., 2011). Testin ikinci fazında ise (Şekil 11B) denekler 10 dakika süreyle hem kendi kafeslerinden bir ratın hem de yabancı bir ratın kullanıldığı deney düzeneğinde X ile işaretlenen bölmede bırakılmışlardır. Sağlıklı deneklerin kendi kafeslerinden olan ratın etrafında diğer bölmeye göre daha fazla vakit geçirmesi beklenmektedir. Ancak bu davranış, Preeklampsi modelinde bozulmaktadır (Kim ve ark., 2011). Testin ilk fazı ratlar 35 günlük yaşa geldiğinde, ikinci fazı ise 36 günlük yaşa geldiğinde uygulanmıştır (Merali ve ark., 2014).

Sosyal tanıma endeksleri Faz 1 ve Faz 2 için aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.

$t_{1A}$  = Faz 1'de Alan A'da geçirilen süre,

$t_{1B}$  = Faz 1'de Alan B'de geçirilen süre,

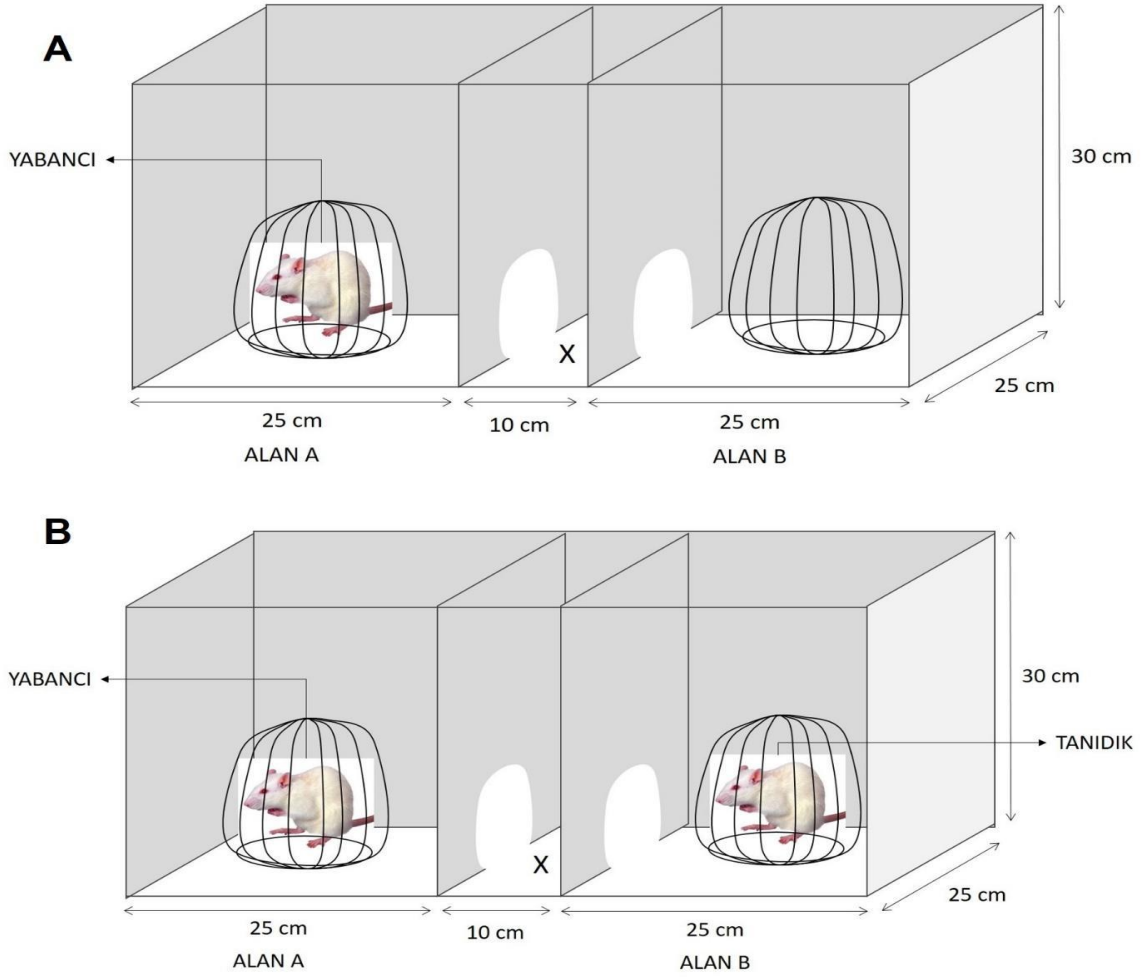
$t_{2A}$  = Faz 2'de Alan A'da geçirilen süre,

$t_{2B}$  = Faz 2'de Alan B'de geçirilen süre,

$$STE-1 = t_{1A} / ( t_{1A} + t_{1B} ) * 100$$

$$STE-2 = t_{2B} / ( t_{2A} + t_{2B} ) * 100$$

Şekil 12 : Sosyal tanıma testi düzeneği ve genel dizayn. (A) Faz 1'de kullanılan düzenek, (B) Faz 2'de kullanılan düzenek.



### 3.4.4.3. Sosyal Oyun Testi

Sosyal izolasyonda tutulan iki genç rat bir araya getirildiğinde, hızla kovalama, atılma ve güreş ile karakterize olan güçlü bir sosyal etkileşim sergilemeye başlarlar. Bu belirgin oyun karşılaşmaları sırasında çok sayıda farklı davranış ortaya çıkmasına rağmen, çoğunu kategorize etmek ve ölçmek zordur. Ancak, bir hayvan sırtüstü yuvarlanırken diğzerinin de yuvarlananın üstünde bulunduğu "sabitlenme" davranışı belirgin ve ölçülebilirdir. Bir ratın sırtını zemine çevirdiği, normalde olanaksız olan duruşunu kaç kez gerçekleştirdiğini saymak basit bir görevdir. Sosyal etkileşim yokluğunda, genç ratlar arasındaki oyun sürecinde tekrar tekrar ortaya çıkan bu duruş asla görülmemektedir. Bu deneyde, preeklampsiye maruz kalan ve kalmayan ratlar bir

test odasında kısa süreli sosyal etkileşime bırakılarak sabitleme davranışı ölçülmüştür (Kerkhof ve ark., 2013; Schneider ve ark., 2006).

**Denekler:** Deneyde, NPFUAM laboratuvarında yetiştirilen 6 Wistar Albino ratın bir batında doğan 60 yavrusu (her batın için 8-12 rat yavrusu, her cinsiyetten yarı yarıya) kullanılmıştır. 18 günlük yaşa kadar, aile grupları standart kafeslerde (24 x 40 x 19 cm) bir arada tutulmuştur. Yavrular 18 günlük olduğunda, cinsiyet eşitliği sağlanacak şekilde her bir batındaki yavruların yarısı bireysel kafeslere alınmıştır. Yavruların kalan yarısı ise, bir kafeste 4-6 hayvan olacak şekilde, anneleri olmaksızın orijinal kafeslerinde bırakılmıştır. Test boyunca, hayvanlar yiyecek ve suya serbestçe erişmişlerdir.

**Prosedür:** Benzer şekilde kafeslenen, aynı cinsiyetten, 30 çift 21 günlük yavru rat, 5 dakikalık periyotlarda gözlemlenmiş ve altta konu olan davranış, dijital sayaç ve kronometre kullanarak kaydedilmiştir:

**Sabitleme** - İki hayvandan birinin sırt üstü yere yatması. Bazen bu davranış, hayvanlar boğuşma oyunu oynarken birbirlerinin üzerinde yuvarlandığında kısa bir süre için ortaya çıkabilir. Bazen ise daha farklı bir şekilde, birkaç saniyeden uzun süren ve çoğunlukla sosyal etkileşimin geçici olarak kesildiğini gösteren bir şekilde belirebilir.

**Sosyal talepler** - Bu kategori, sabitleme dışındaki tüm ayrık sosyal davranışları ifade eden genel bir kategoridir. Anogenital koklama ve diğer hayvanın incelenmesi, sosyal tımar, aşırı ya da eksik davranış, üstüne atılma, hücum, üstüne binme ve yumruklaşma gibi davranışları içermektedir. Bu davranışlardan herhangi birinin varlığı tek bir olgu olarak sayılmıştır.

**Takip** - Bir hayvanın, kafesin en az bir kenarının uzunluğu boyunca başka bir hayvanı "topukları üzerinde" takip ettiği her sefer, takip davranışı olarak kabul edilmektedir. Takip bir kenar uzunluğundan fazla görülürse, her bir kenar uzunluğundaki takip ayrı olarak puanlanmıştır.

**Birlikte Geçirilen Zaman** - Hayvanların birbirine yaklaşık 2,5 cm'lik bir mesafe içinde kaldıkları süreye (her seferinde 0,1 saniye) dayanmaktadır. Kuyrukların yakınlığı kapsam dışı bırakılmıştır. Bu yakınlık sosyal etkileşim ya da tesadüf olabilir.

**Ayrılıklar** - Hayvanların birbirlerinden 2,5 cm'den daha fazla uzağa gitmelerinin sıklığıdır. Hayvanlar ayrıldığı zaman en azından birkaç cm öteye gittikleri için, genellikle bu ölçümde belirsizlik oluşur. Bu sırada, kendi kendini tımar etme (herhangi bir biçimde) ve kafes altlığı veya dışkı kemirme gibi iki sosyal olmayan davranış da gözlemlenebilir (Panksepp ve ark., 1980).

#### **3.4.4.4. Total Sosyal Skor**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavru ratların, tüm sosyal deneylerde gösterdikleri performanslar tek bir skorlama sisteminde buluşturularak derecelendirilmiştir. Bu derecelendirme koku tanıma, yabancı ratı fark etme, tanıdık ve yabancı ratlar arasından tanıdık olan ratı tercih etme, oyun sırasında takip sayısı ve süresi, birliktelik sayısı ve süresi, etkileşim sayısı ve skoru skoru parametreleri 10 üzerinden puan olarak nicelendirilmiştir.

**Koku Skoru:** Ratların koku testi sırasında kendi kafesine ait koku çevresinde bulunma davranışını gösterdiği en yüksek süre 10 olarak, en düşük süre ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer süreler bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.

**Yabancı Rat ile Bulunma Skoru:** Ratların sosyal tanıma testi sırasında kendi kafesinden olmayan rat çevresinde bulunma davranışını gösterdiği en yüksek süre 10 olarak, en düşük süre ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer süreler bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.

**Tanıdık Rat ile Bulunma Skoru:** Ratların sosyal tanıma testi sırasında kendi kafesinden olan rat çevresinde bulunma davranışını gösterdiği en yüksek süre 10 olarak, en düşük süre ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer süreler bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.

**Oyun Testi Sırasında Takip Sayısı Skoru:** Ratların sosyal oyun testi sırasında kendi cinsiyetinden olan diğer ratı takip davranışını gösterdiği en yüksek sayı 10 olarak, en düşük sayı ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer sayılar bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.



**Oyun Testi Sırasında Takip Süresi Skoru:** Ratların sosyal oyun testi sırasında kendi cinsiyetinden olan diğer ratı takip davranışını gösterdiği en yüksek süre 10 olarak, en düşük süre ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer süreler bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.

**Oyun Testi Sırasında Birliktelik Sayısı Skoru:** Ratların sosyal oyun testi sırasında kendi cinsiyetinden olan diğer rat ile birliktelik davranışını gösterdiği en yüksek sayı 10 olarak, en düşük sayı ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer sayılar bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.

**Oyun Testi Sırasında Birliktelik Süresi Skoru:** Ratların sosyal oyun testi sırasında kendi cinsiyetinden olan diğer rat ile birliktelik davranışını gösterdiği en yüksek süre 10 olarak, en düşük süre ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer süreler bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.

**Oyun Testi Sırasında Etkileşim Sayısı Skoru:** Ratların sosyal oyun testi sırasında kendi cinsiyetinden olan diğer rat ile etkileşime girme davranışını gösterdiği en yüksek sayı 10 olarak, en düşük sayı ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer süreler bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.

**Oyun Testi Sırasında Etkileşim Skoru:** Ratların sosyal oyun testi sırasında kendi cinsiyetinden olan diğer rat ile etkileşime girme davranışını gösterdiği en yüksek etkileşim skoru 10 olarak, en düşük etkileşim skoru ise 1 olarak puanlanmıştır. Diğer süreler bu aralıkta derecelendirilerek puanlanmıştır.

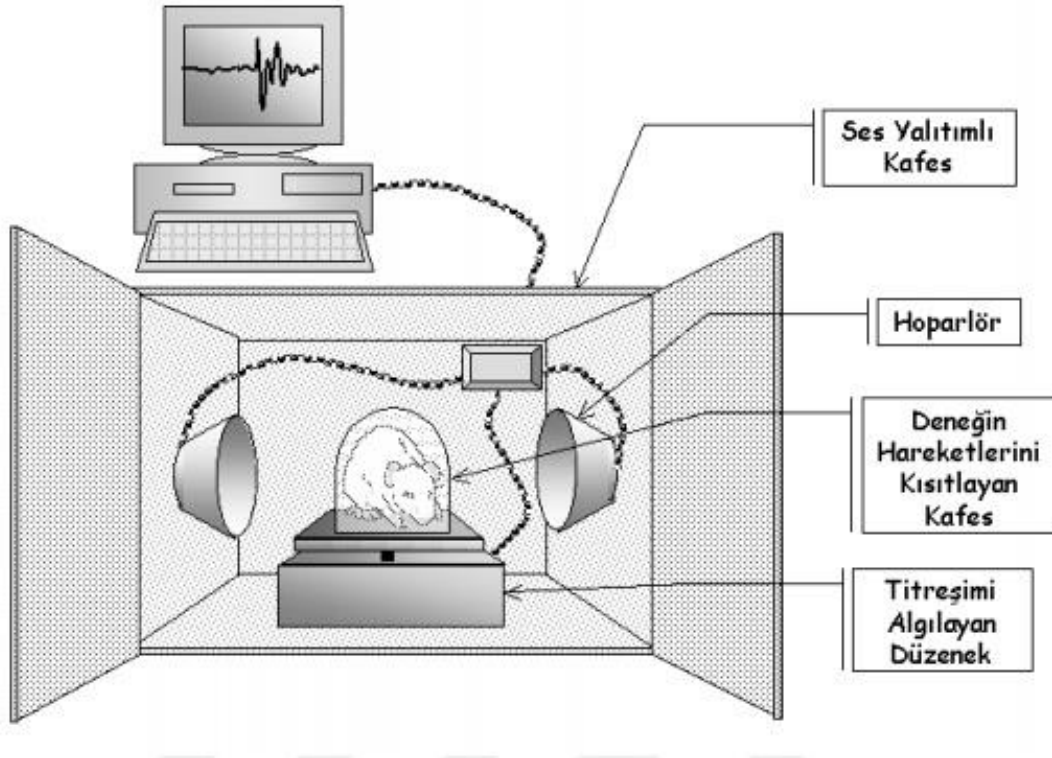
### 3.4.5. PPI Protokolü

OSB olan bireylerde duyu kapılama bozuklukları üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar, duyuşal işleme, uyarılma ve baskılama dengesinin başarısız denetiminin, zihinsel gerilikle birlikte seyreden otizmlili spektrum bozukluğu olan çocuklarda daha belirgin olduğunu göstermektedir (Orekhova ve ark., 2008). Rodentlerde odijojenik stimuluslarla uyarılmış olan nöbetlerin oluş sıklığı, latent süresi veya şiddeti değerlendirilebilir. Nöbetlerin şiddetinin değerlendirilmesinde çeşitli skorlama tabloları kullanılabilir (Asanuma ve ark., 1995; Braff ve ark, 2001; Kohl ve

ark., 2014; Madsen ve ark., 2013; Morriset ve ark., 1990; Seri ve ark, 2007; Uzbay ve ark., 2000).

PPİ için kullanılan cihaz dört adet ses yalıtımlı kafes, hareket algılayıcı sistemler üzerine konumlandırılmış özel rat kafesleri, bir bilgisayar ve ses aralığı geniş olan hoparlörlerden meydana gelmektedir. Cihazda hareket algılayıcılar ivmelenme ölçerlerden oluşmuştur. İvmeölçerler irkilmeyi hızlanma olarak kaydeder, veri olarak maksimum hızlanma ve eğri altında kalan alanı temsil eden sayısal bir sonuç verir. İvme ölçümünün hassasiyeti oldukça fazladır. Cihaz geniş bir frekans aralığında ses üretir. İstenilen şiddette, sürekli sabit bir fon gürültüsü de üretebilmektedir. Uyarın verilmesiyle irkilme refleksinin ölçüm aşamaları tümüyle bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilmektedir.

Şekil 13: Akustik irkilme refleksinin ön uyarın aracılı inhibisyonunu (ÖUAI) ölçüm cihazı.



(Uzbay 2009)

Tüm prodesür şu şekilde açıklanabilir: PPI testinden önce 3 gün günlük 5 dk hayvanlar araştırmacı tarafından tutulur (handling). Ertesi gün 15 dakika boyunca PPI kafeslerinde tutularak uyarın verilmeden kutulara alıştırılır. Sonraki gün asıl test 5 dk alıştırma ile başlar (hiçbir uyarı verilmez). Sesli uyarılar beş adet 120 dB şiddetinde irkilme uyarısı ile başlar. Sonrasında uyarın blokları sekiz kere arka arkaya tekrar edilir. Bu uyarın bloklarının her birinde, sıralaması her denemede rastgele değişecek olan beş farklı sesli uyarın, rastgele aralıklarla (10-30 sn arasında değişen) uygulanmaktadır.

Bunlar:

- I) 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- II) 20 ms süreli bazal+4 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- III) 20 ms süreli bazal+8 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,
- IV) 20 ms süreli bazal+16 dB şiddetinde bir ön uyarıdan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı
- V) Sadece arka-alan sesi (bu uyarın ile ratın kafes içindeki hareketleri sonucu ortaya çıkan cevaplar kontrol edilir).

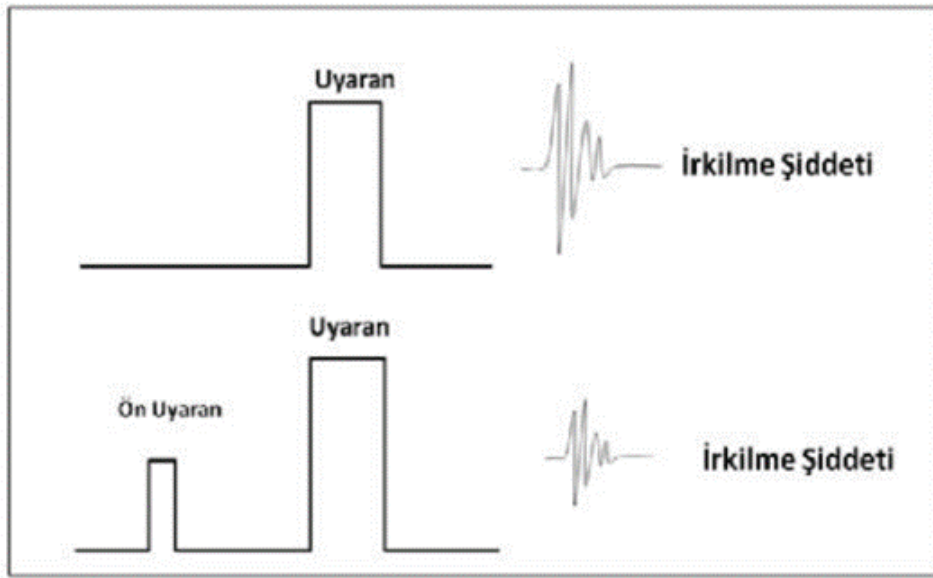
Sonrasında ölçümün başında verilen 5 sesli uyarın tekrar rastgele aralıklarla (10-30 sn) verilir ve irkilme cevabı değerlendirilir. Protokolün tamamı ortalama 25 dakikada tamamlanmaktadır. Denemelerin sonunda, üç farklı ön uyarın şiddetinin her biri için irkilme şiddetindeki yüzde azalma “ön uyarın şiddetine bağlı PPI” (%ÖUşB-PPI) olarak adlandırılır ve her bir ön uyarın şiddeti (bazal+4, bazal+8 ve bazal+16 dB) için aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$(\%ÖUşB - PPI) = 100 - \frac{\text{Ön Uyaranlı Denemelerde İrkilme şiddetinin Ort.} \times 100}{\text{Ön Uyarınsız Denemelerdeki İrkilme şiddetinin Ort.}}$$

Sistem her seferinde dört hayvanın aynı anda test edilmesine olanak sağlamaktadır. Her deneyden sonra tüm kutular alkolle temizlenmiş ve bir sonraki dört rat teste alınmıştır.

PPI'nın uzamsal ve nörodejeneratif etkilerini gözlemlemek için test, ratlar 28, 42 ve 72 günlük yaşta olduğunda, üç kez tekrarlanmıştır (Wang ve ark., 2001).

**Şekil 14: Ön uyarıcı aracılı inhibisyon (ÖUAI)**



(Oral ve ark., 2012)

### 3.4.6. Y Labirent Testi - Aynılık İsrarı

Otizmlili çocukların aynılık ısrarı ve değişime direnci otizmin tanımlandığı ilk günden beri bilinen bir gerçektir (Black ve ark., 2017; Kanner, 1943). Ratlarda aynılık ısrarının tespiti için, araştırma yanıtı 36 günlük ratlarda bir Y-labirentinde değerlendirilmiştir. Kısa süreli/çalışan bellek performansı, bir Y labirentinde tek bir seansta spontane değişim davranışı kaydederek değerlendirilmiştir (Hughes, 2004; Pych ve ark., 2006). Y-labirenti 40 cm x 12 cm x 30 cm ebadında 3 eşit kollu gri pleksiglasdan yapılmıştır. Her sıçan, Y-labirentinin bir kolunun sonuna yerleştirilecek ve 8 dakika süreyle labirent boyunca serbestçe dolaşmasına izin verilmiştir. Aynılık ısrarının belirlenmesi için kol girişlerinin serisi, spontane değişimlerin sayısını

belirlemek için kaydedilmiştir. Sıçan ardışık olarak üç farklı kola girerse bir değişim meydana gelir.

Alternatiflerin yüzdesini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$(\%Alternatifler) = \frac{\text{Toplam değişim}}{\text{Toplam kola giriş sayısı}-2} \times 100$$

Örneğin, ratların girdiği aşağıdaki varsayımsal kol dizisi: A, C, A, B, C, A, C, B, A, C % 75'lik bir değişim puanı verir  $([6 \text{ değişim} / (10-2) \text{ girilen kol}] \times 100)$  (Castro ve ark., 2009).

Kol girişleri dizisi ise görsel olarak kaydedilmiştir. Ardışıklık, ratların art arda üç kez farklı kollara girmesi olarak tanımlanmıştır. Üst üste gelen giriş dizilerinin sayısı (ör., ABC, BCA) dönüşüm sayısı olarak tanımlanmıştır. Genel üçlü dizi,  $(3 \times 2 \times 2 = 12)$  olasılığa sahiptir. Ratların kollara giriş değişkenlik skorlarının oranının % 50'nin belirgin şekilde üstünde olması rastgeleliği gösterir. Kollara giriş skorlarını belirlemek için t-testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklar da t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Castro ve ark., 2009).

### 3.4.7. Total Otizm Skorunun Hesaplanması ve Değerlendirilmesi

Bulguların nicelendirilmesi amacıyla L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarından elde edilen veriler, KONTROL grubundan elde edilen verilerin ortalama, maksimum ve minimum değerleri kullanılarak skorlanmıştır.

Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı, ortalama hız, hareketsizlik, Yükseltilmiş Artı Labirent Testi'nde açık kolda bulunma süresi, kollara giriş sayısı ve platformdan atlama davranışı, Sosyal Oyun Testi'nde ayrılık sayısı ve ayrılık süresi, Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş serilerinde görülen en yüksek frekanslı örüntü sayısı verileri için KONTROL grubunun ortalama ve

maksimum değerleri baz alınmıştır. L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50 mg/kg gruplarından elde edilen veriler, KONTROL grubunun ortalama değerinden yüksek ama maksimum değerin altında ya da eşit ise OSB gösterme riski olduğu öngörülerek “1” puan, maksimum değerin üzerinde ise OSB gösteriyor öngörülerek “2” puan verilmiştir.

Koku Ayırt Etme Testi’nde kendi kokusu çevresinde bulunma süresi, Sosyal Tanıma Testi’nin birinci fazında yabancı ratın çevresinde bulunma süresi ve ikinci fazında tanıdık ratın çevresinde bulunma süresi, Sosyal Oyun Testi’nde takip sayısı, takip süresi, birliktelik sayısı, birliktelik süresi, sosyal etkileşim sayısı ve sosyal etkileşim skoru, Y Labirent Testi’nden elde edilen rotasyon sayısı, rotasyon oranı verileri için KONTROL grubunun ortalama ve minimum değerleri baz alınmıştır. L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50 mg/kg gruplarından elde edilen veriler, KONTROL grubunun ortalama değerinden düşük ama minimum değerin üzerinde ya da eşit ise OSB gösterme riski olduğu öngörülerek “1” puan, maksimum değerin üzerinde ise OSB gösteriyor öngörülerek “2” puan verilmiştir.

OSB ile iki yönlü ilişkisi bulunan Lokomotor Aktivite Testi’nden 21. gün, 42. gün ve 72. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe, UAİ testinden 28. gün, 42. gün ve 72. gün elde edilen 74dB, 78dB ve 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verileri, Y Labirent Testi’nden elde edilen kollara giriş sayısı verileri için KONTROL grubunun ortalama, minimum ve maksimum değerleri baz alınmıştır. L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50 mg/kg gruplarından elde edilen veriler KONTROL grubunun ortanca değerinden yüksek, ama maksimum değerin altında ya da eşit ve KONTROL grubunun ortanca değerinden düşük ama minimum değerin üzerinde ya da eşit ise OSB gösterme riski olduğu öngörülerek “1” puan, maksimum değerin üzerinde ya da minimum değerin altında ise OSB gösteriyor öngörülerek “2” puan verilmiştir.

#### **3.4.7.A. Testler Bazında Elde Edilen Skorların Değerlendirilmesi**

Testler bazında bulguların değerlendirilmesi amacıyla, elde edilen skorlar üzerinden ratlar sınıflandırılmıştır. Oluşturulan skora sistemi üzerinden; bir testte hafif ve ağır düzeyde otizm belirtisi gösteren rat sayısı, toplamda kaç ratın otizm semptomlarına sahip olduğu; otizm semptomları ile iki yönlü ilişkisi bulunan testler

içinse ayrı olarak iki farklı şekilde etkilenen rat sayısı, ve iki farklı etkilenme şekli için de hafif ve ağır düzeyde otizm belirtisi gösteren rat sayıları elde edilmiştir.

#### **3.4.7.B. Bireysel Bazda Elde Edilen Skorların Değerlendirilmesi**

Elde edilen bulguların bireysel bazda değerlendirilmesi ve Total Otizm Skoru oluşturularak ratlara bireysel otizm semptomlarını gösterme oranları üzerinden “Otizm Derecesi” verilmesi amacıyla, L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarındaki ratların tüm testlerden aldığı toplam skorlar KONTROL grubunun minimum, maksimum ve ortanca değerleri baz alınarak nicelendirilmiş ve “Total Otizm Skoru” olarak adlandırılmıştır. Toplamda elde edilebilecek en düşük skor “0”, en yüksek skor ise “80” olarak belirlenmiştir. Elde edilen Total Otizm Skorları, insanda tanı koyma standartlarına en yakın aralıkların sağlanması için eşit aralıklar yerine üçgenel sayı dizileri kullanılarak 0-80 puan aralığında 4 bölüme ayrılmış ve 4 farklı seviye oluşturulmuştur. Bu seviyeler 0-8 puan ile hafif otizm (1), 8,01-24 puan ile yüksek işlevli otizm (2), 24,01-48 puan ile atipik otizm (3), 48,01-80 puan ile otizm (4) olarak sınıflandırılmıştır.

#### **3.4.8. Prenatal Preeklampsi ile Oluşturulan Otizm Rodent Modelinin Nörodejeneratif Açidan Değerlendirilmesi**

Yaptığımız çalışmada farklı gelişim dönemleri üzerinden OSB'nin bazı otizmlili bireylerde görülen nörodejeneratif özelliğini ve davranış testleri ile OSB'li bireylerde görülen temel semptomları araştırdık. Bu semptomlar hiperaktivite/hipoaktivite, stereotipik hareketler ve tekrarlayıcı davranışlar, kaygı ve korku bozuklukları, tehlikeden kaçınmama ve tehlikeyi fark edememe, bellek bozuklukları, iletişim bozuklukları, öğrenme bozuklukları, sosyal becerilerde bozulmalar, başkalarının farkında olmama, duyu kapılama sisteminde bozulmalar ve aynılık ısrarı belirtilerinden oluşmaktadır (Black ve ark., 2017; Kim ve ark., 2011; Kohl ve ark., 2014; Markram ve ark., 2007; Perry ve ark., 2001; Schneider ve ark., 2006; Seri ve ark., 2007).

Bu amaçla, lokomotor aktivite testinden elde edilen toplam katedilen mesafe, dikilme, ortalama hız, hareketsizlik çıktıları ve ÖUAİ testinden elde edilen veriler hemcinsler arasında Kontrol, L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg grupları arasında değerlendirildi.

#### **3.4.9. İstatiksel Analiz Yöntemi**

Oluşturulan veriler İstatistik Paketi (SPSS) sürüm 20.0 ile analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir. Veriler Varyans (tek yönlü ANOVA) kullanılarak analiz edilmiş ve Post-hoc Tukey testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0.05$  kabul edilmiştir (Peracoli ve ark., 2001).



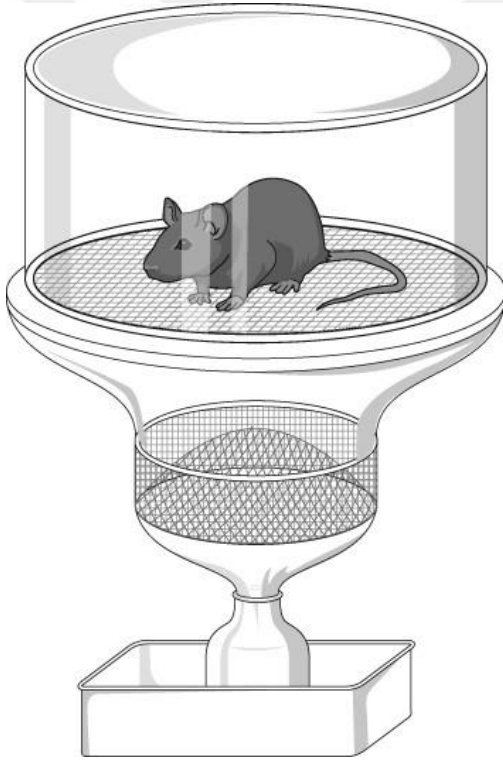
## 4. Bulgular

### 4.1. Preeklampsinin Tanılanması

#### 4.1.1. İdrarda Proteinüri Miktarı

Hamile ratlarda preeklampsi oluşumunun teyidi için ratlar gebeliğin 21. gününde, 24 saat metabolik kafeslerde tutulmuş (Şekil 15) ve toplanan idrar, proteinüri miktarı açısından analiz edilmiştir.

Şekil 15: Metabolik rat kafesi.



(Gollen ve ark., 2012)

Analiz işlemi İstanbul Hamidiye Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında, Uzm. Dr. Gökçe Aktaş Oğuz tarafından yapılmıştır. Analiz sonucunda elde edilen sonuçlar Tablo 8 ile gösterilmiştir.

**Tablo 8: İdrarda proteinüri miktarı.**

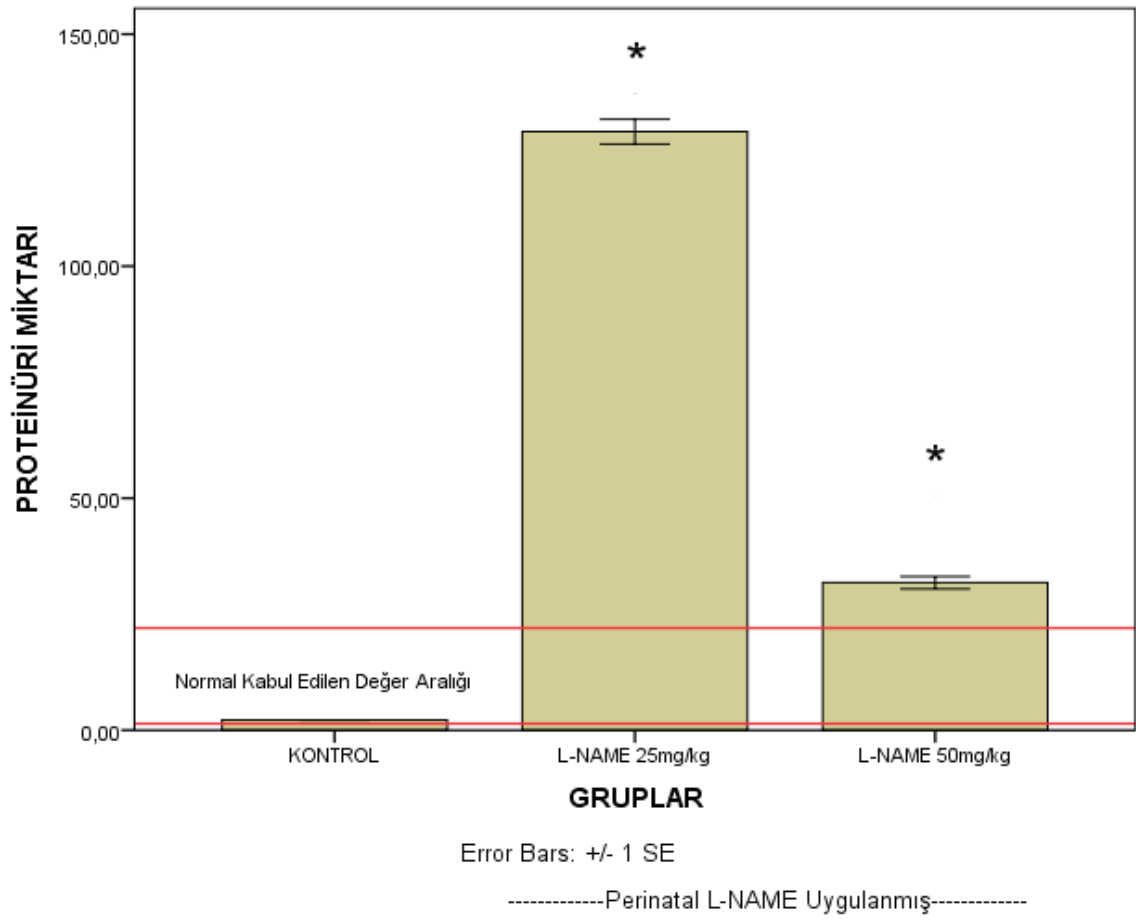
Kontrol Grubu*	2.18mg/lt
L-NAME 25mg/kg*	129 mg/lt
L-NAME 50mg/kg**	31.8 mg/lt

\*Kontrol ve L-NAME 25mg/kg grubunun sonuçlarına ilk gün bakılmıştır.

\*\*L-NAME 50mg/kg grubunun sonuçlarına 2. gün bakılmıştır.

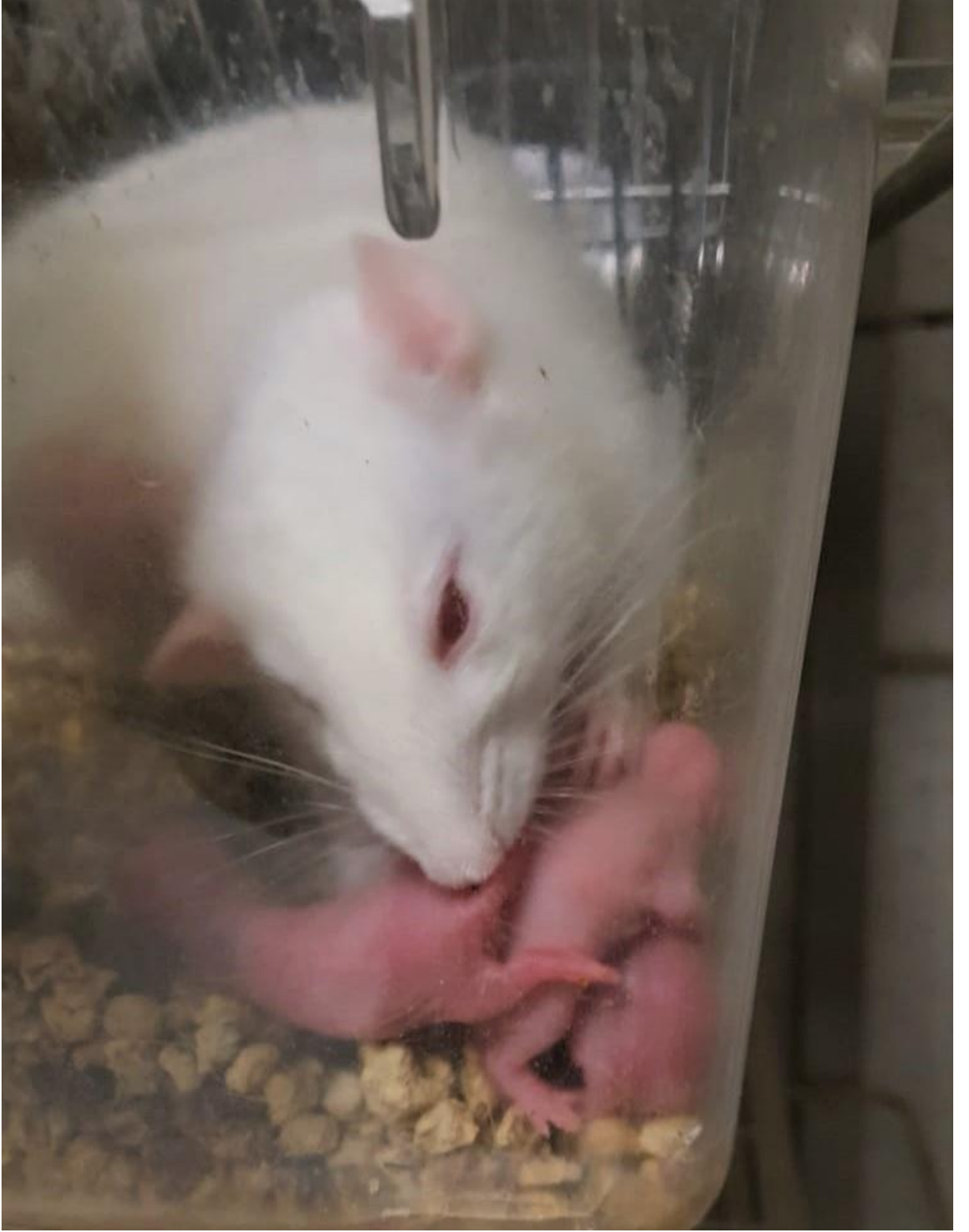
Perinatal L-NAME uygulaması, KONTROL grubuna göre L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,21) = 1478.758; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve KONTROL grubuna göre L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,21) = 1478.758; p = 0.000, one-way ANOVA test] gebe ratların idrarındaki proteinüri miktarında anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 16).

Şekil 16: Perinatal L-NAME uygulamasının, Gebe Ratların İdrarındaki Proteinüri Miktarı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.1.2. Yeni Doğan Sayısı

Resim 4: Yenidoğan ratlar.

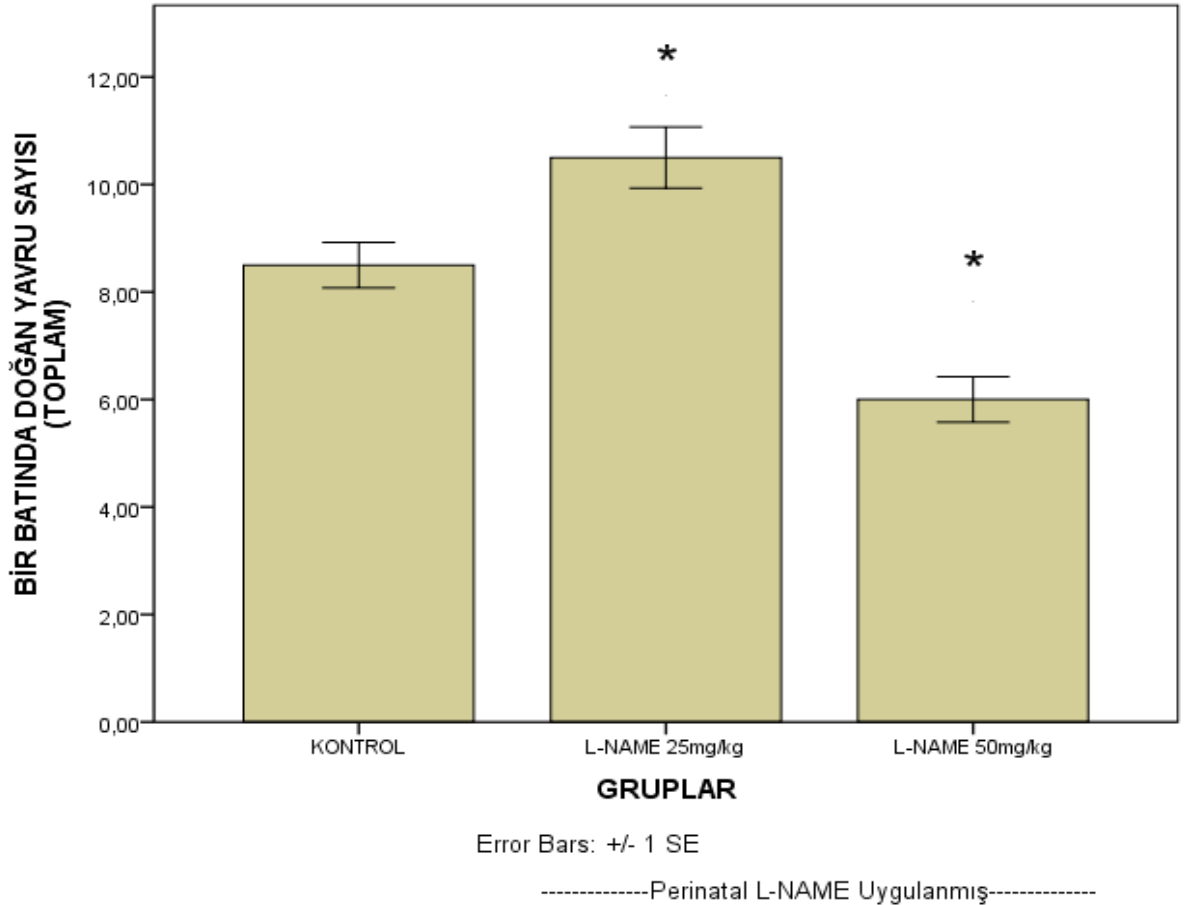


#### 4.1.2.1. Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Toplam Yavru Sayısı Üzerine Etkileri

Perinatal L-NAME uygulanan dişilerin bir batında doğan toplam yavru sayısı ile preeklampsinin etkileri derecelendirildi. Düşükler değerlendirilmeye alınmadı.

Perinatal L-NAME, KONTROL grubuna göre L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,21) = 22.474; p = 0.019, one-way ANOVA test] ve KONTROL grubuna göre L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,21) = 22.474; p = 0.004, one-way ANOVA test] bir batında doğan yavru sayısında anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 17).

Şekil 17: Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Toplam Yavru Sayısı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).

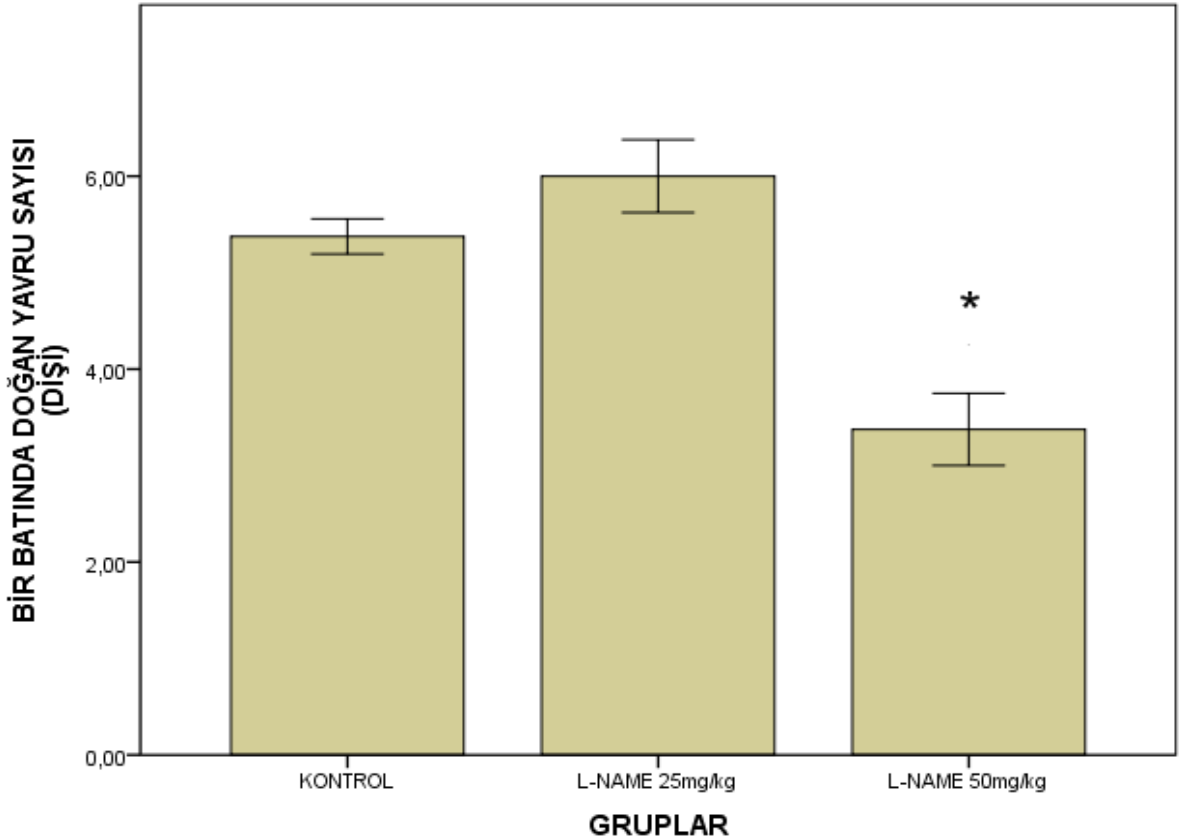


#### 4.1.2.2. Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Dişi Yavru Sayısı Üzerine Etkileri

Perinatal L-NAME uygulanan dişilerin bir batında doğan dişi yavru sayısı ile preeklampsinin etkileri derecelendirildi. Düşükler değerlendirilmeye alınmadı.

Perinatal L-NAME, KONTROL grubuna göre L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,21) = 17.796; p = 0.379, one-way ANOVA test] bir batında doğan dişi yavru sayısında anlamlı farklılık oluşturmadı. KONTROL grubuna göre L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,21) = 17.796; p = 0.001, one-way ANOVA test] bir batında doğan dişi yavru sayısında anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 18).

Şekil 18: Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Dişi Yavru Sayısı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



Error Bars: +/- 1 SE

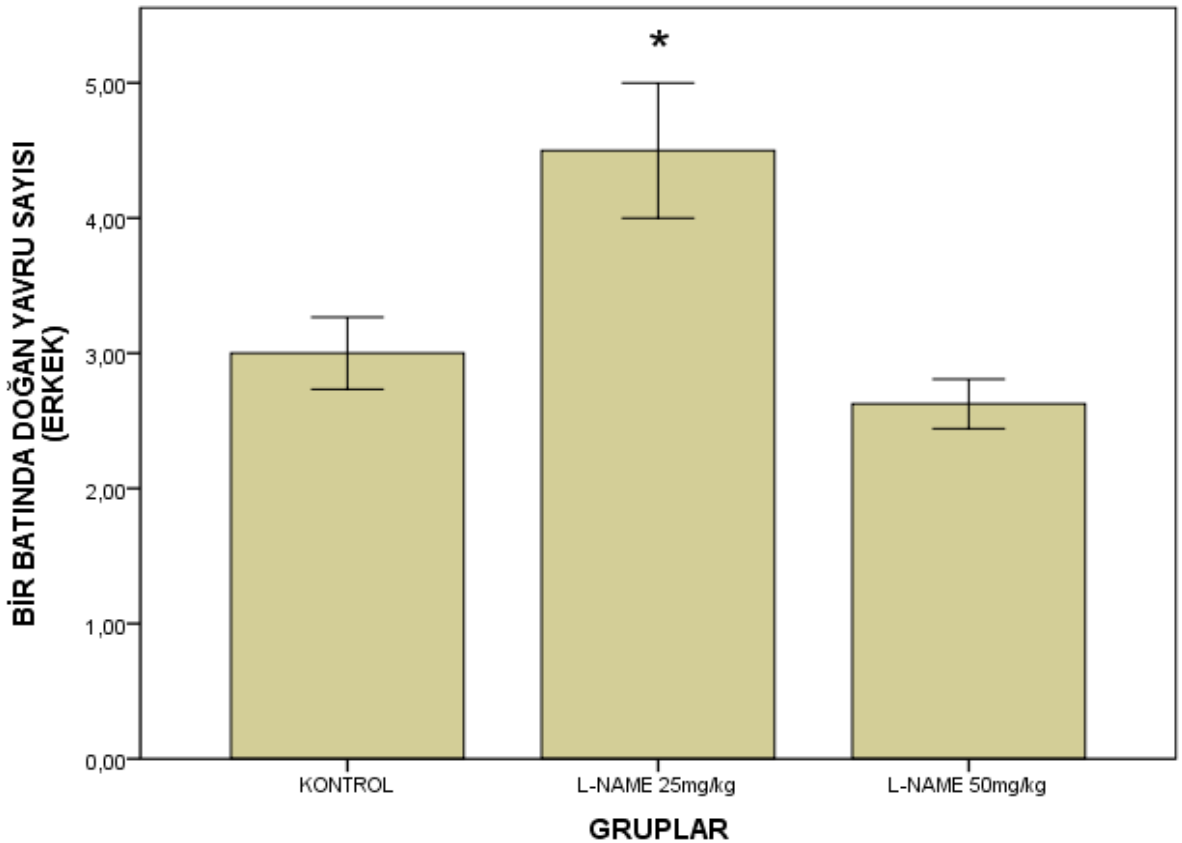
-----Perinatal L-NAME Uygulanmış-----

#### 4.1.2.3. Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Erkek Yavru Sayısı Üzerine Etkileri

Perinatal L-NAME uygulanan dişilerin bir batında doğan erkek yavru sayısı ile preeklampsinin etkileri derecelendirildi. Düşükler değerlendirilmeye alınmadı.

Perinatal L-NAME, KONTROL grubuna göre L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,21) = 8.321; p = 0.015, one-way ANOVA test] bir batında doğan erkek yavru sayısında anlamlı farklılık oluşturdu. KONTROL grubuna göre L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,21) = 8.321; p = 0.725, one-way ANOVA test] bir batında doğan erkek yavru sayısında anlamlı farklılık oluşturmadı (Şekil 19).

Şekil 19: Perinatal L-NAME Uygulamasının, Bir Batında Doğan Erkek Yavru Sayısı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



Error Bars: +/- 1 SE

-----Perinatal L-NAME Uygulanmış-----

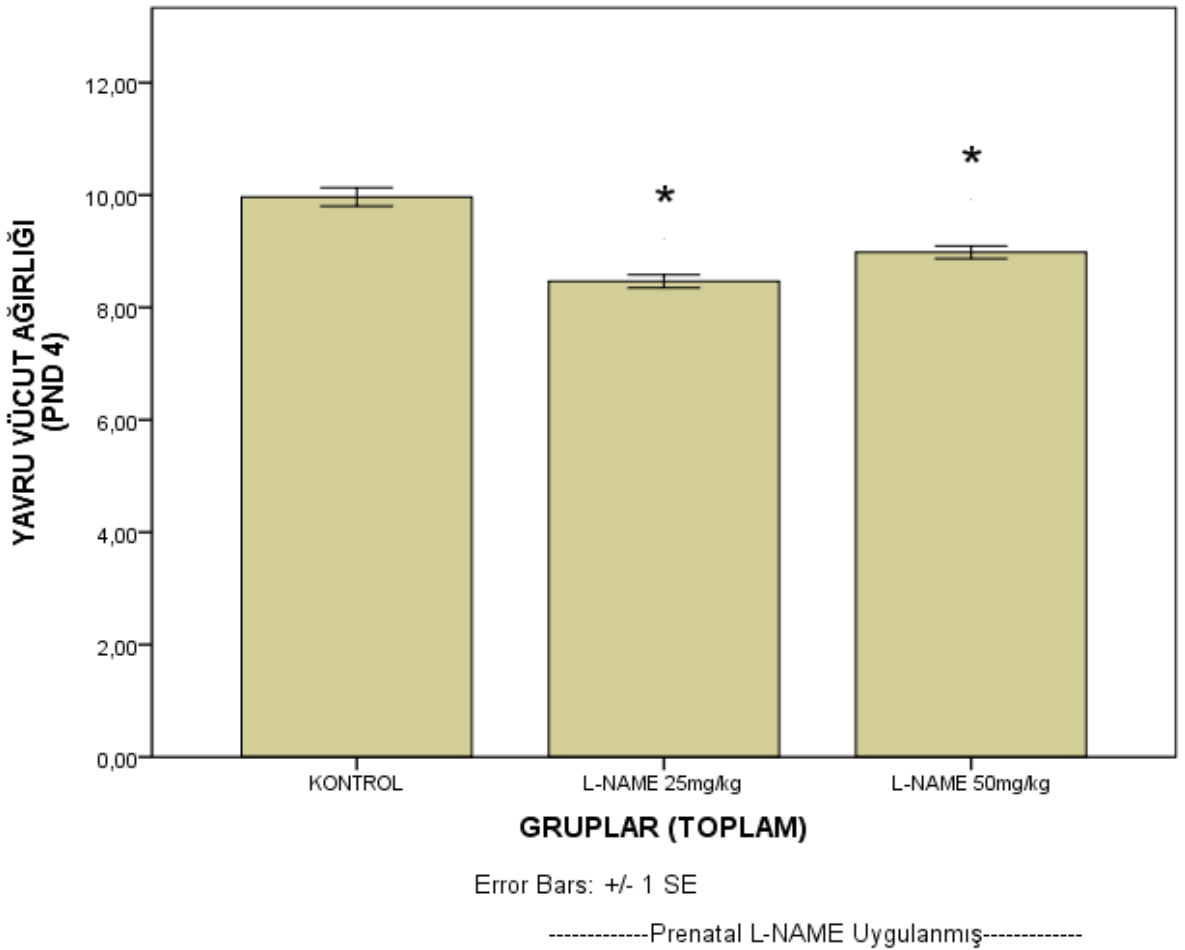
### 4.1.3. Yavru Vücut Ağırlığı

#### 4.1.3.1 Prenatal Preeklampsinin, Tüm Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz kalan yavruların vücut ağırlıkları üzerinden preeklampsinin gelişim geriliğine etkileri derecelendirildi.

Prenatal preeklampsi, KONTROL grubuna göre L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 33.015; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve KONTROL grubuna göre L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 33.015; p = 0.000, one-way ANOVA test] yeni doğan yavruların ağırlıklarında anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 20).

Şekil 20: Prenatal Preeklampsinin, Tüm Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



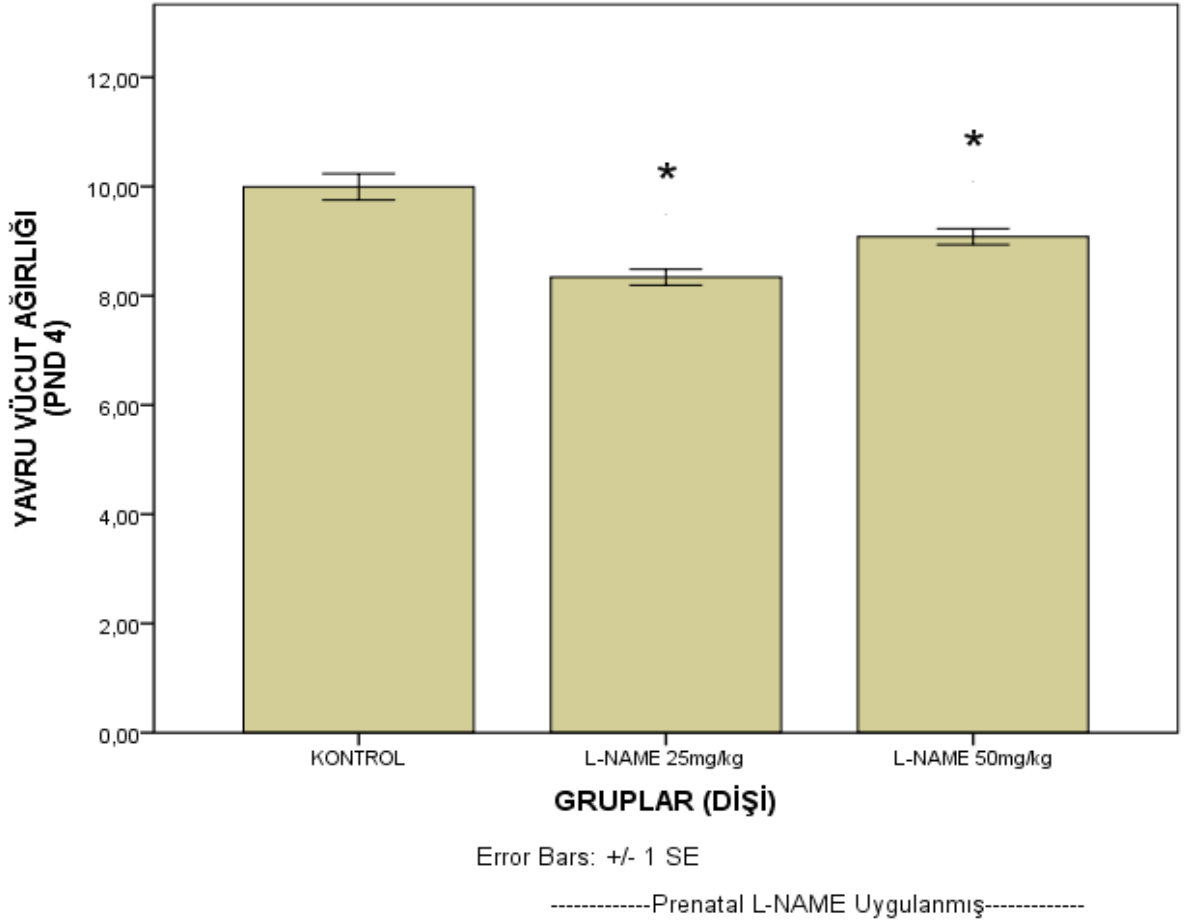


#### 4.1.3.2 Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz kalan dişi yavruların vücut ağırlıkları üzerinden preeklampsinin gelişim geriliğine etkileri derecelendirildi.

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 20.472; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 20.472; p = 0.002, one-way ANOVA test] yeni doğan yavruların ağırlıklarında anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 21).

Şekil 21: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).

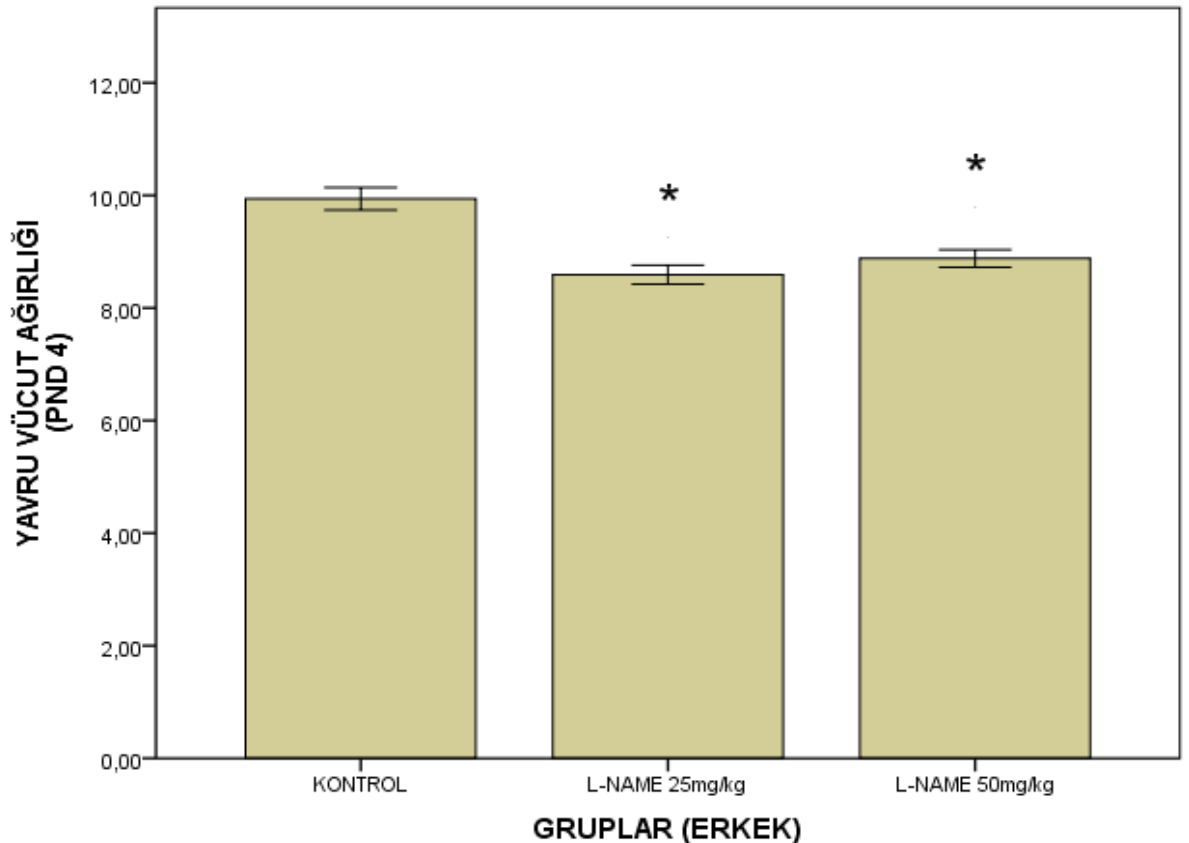


#### 4.1.3.3. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz kalan erkek yavruların vücut ağırlıkları üzerinden preeklampsinin gelişim geriliğine etkileri derecelendirildi.

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 16.208; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 16.208; p = 0.000, one-way ANOVA test] yeni doğan yavruların ağırlıklarında anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 22).

Şekil 22: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

## 4.2. Lokomotor Aktivite Testi

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavruların lokomotor aktiviteleri süten kesme (PND 21), ergenlik (PND 42) yetişkinlik (PND 72) dönemleri olmak üzere, üç farklı gelişim döneminde Noldus EthoVision-XT video takip sistemi ile ölçülerek derecelendirildi (Olexova ve ark., 2013). Bu çalışma ile, merkezi sinir sisteminin bulunduğu evreyi yansıtan keşif eyleminin alışma sürecini (lokomotor aktivitenin yoğunluğunda kademeli olarak azalma ile ortaya çıkmaktadır) araştırmak hedeflendi. Alışma hızı, doğrusal regresyon yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

**Tablo 9: Prenatal preeklampsinin lokomotor aktivite testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

Test Adı	Araştırdığı Davranış Belirteci	L25D	L50D	L25E	L50E
<b>Lokomotor Aktivite Testi (21. Gün)</b> (Toplam Katedilen Mesafe)	Hiperaktivite - hipoaktivite, keşif	+	+	-	-
<b>Lokomotor Aktivite Testi (42. Gün)</b> (Toplam Katedilen Mesafe)	Hiperaktivite - hipoaktivite, keşif	+	0	+	+
<b>Lokomotor Aktivite Testi (72. Gün)</b> (Toplam Katedilen Mesafe)	Hiperaktivite - hipoaktivite, keşif	0	+	0	0
<b>Lokomotor Aktivite Testi (21. Gün)</b> (Dikilme)	Stereotipik davranış	+	0	0	0
<b>Lokomotor Aktivite Testi (42. Gün)</b> (Dikilme)	Stereotipik davranış	0	0	+	+
<b>Lokomotor Aktivite Testi (72. Gün)</b> (Dikilme)	Stereotipik davranış	+	0	0	0

**Tablo 9: Prenatal preeklampsinin lokomotor aktivite testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu (devam).**

<b>Lokomotor Aktivite Testi (21. Gün)</b> <b>(Ortalama Hız)</b>	Dürtüsellik	+	+	0	0
<b>Lokomotor Aktivite Testi (42. Gün)</b> <b>(Ortalama Hız)</b>	Dürtüsellik	+	0	+	+
<b>Lokomotor Aktivite Testi (72. Gün)</b> <b>(Ortalama Hız)</b>	Dürtüsellik	0	+	0	0
<b>Lokomotor Aktivite Testi (21. Gün)</b> <b>(Hareketsizlik)</b>	Depresyon	0	+	0	0
<b>Lokomotor Aktivite Testi (42. Gün)</b> <b>(Hareketsizlik)</b>	Depresyon	0	0	0	0
<b>Lokomotor Aktivite Testi (72. Gün)</b> <b>(Hareketsizlik)</b>	Depresyon	0	0	0	+

\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

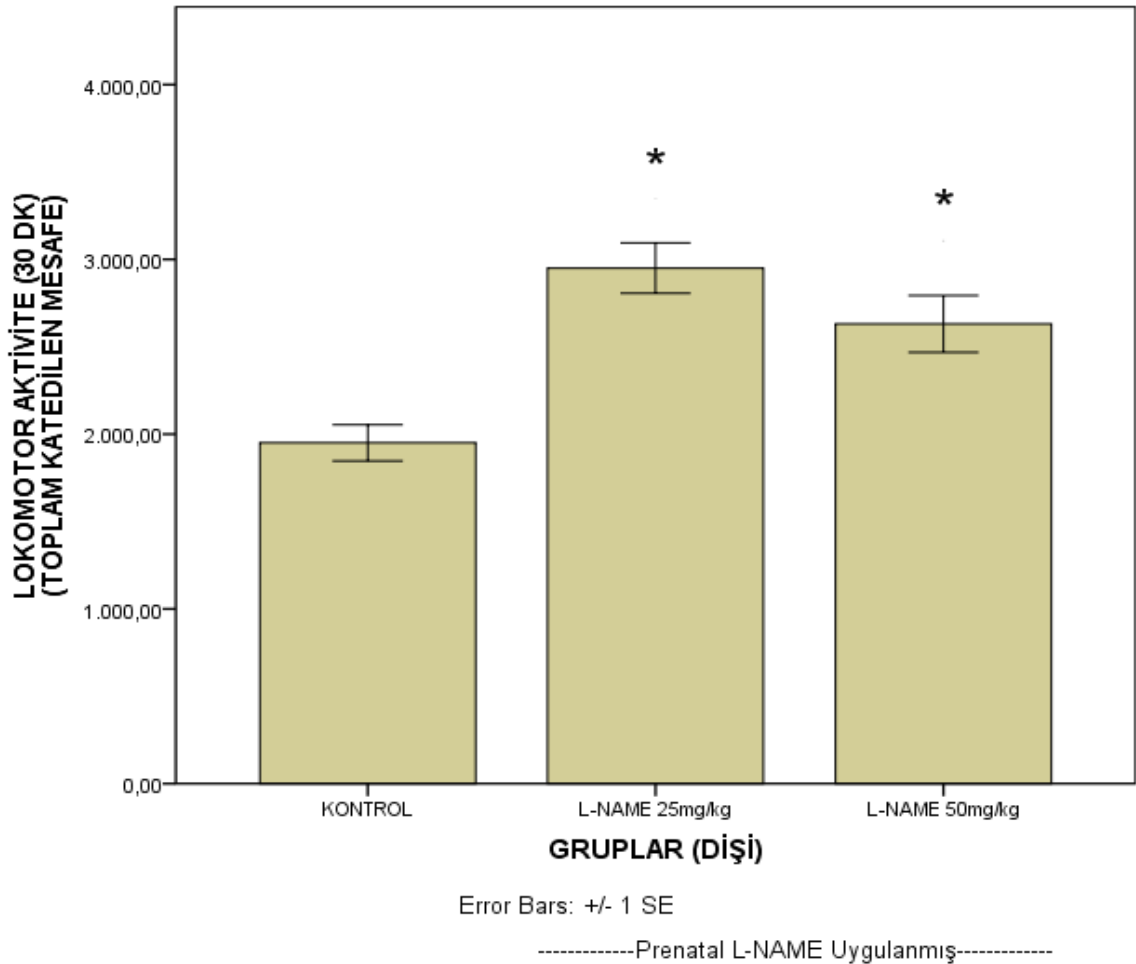
#### **4.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Yavru Ratlarda Locomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri**

Lokomotor Aktivite testinden elde edilen toplam katedilen mesafe verileri sütten kesme (PND 21), ergenlik (PND 42) yetişkinlik (PND 72) dönemleri olmak üzere, üç farklı gelişim döneminde Noldus EthoVision-XT video takip sistemi ile ölçülerek derecelendirildi (Olexova ve ark., 2013). Locomotor Aktivite Testinin toplam katedilen mesafe verileri ile hiperaktivite ve hipoaktivite bozuklukları kaydedildi.,

#### 4.2.1.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi sütten kesme ve çocukluk dönemine denk gelen 21. günde, dişi kontrol grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 13.444$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve dişi kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 13.444$ ;  $p = 0.003$ , one-way ANOVA test] Toplam Katedilen Mesafe üzerinde, lokomotor aktiviteyi literatürde de belirtildiği gibi yükselerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 23).

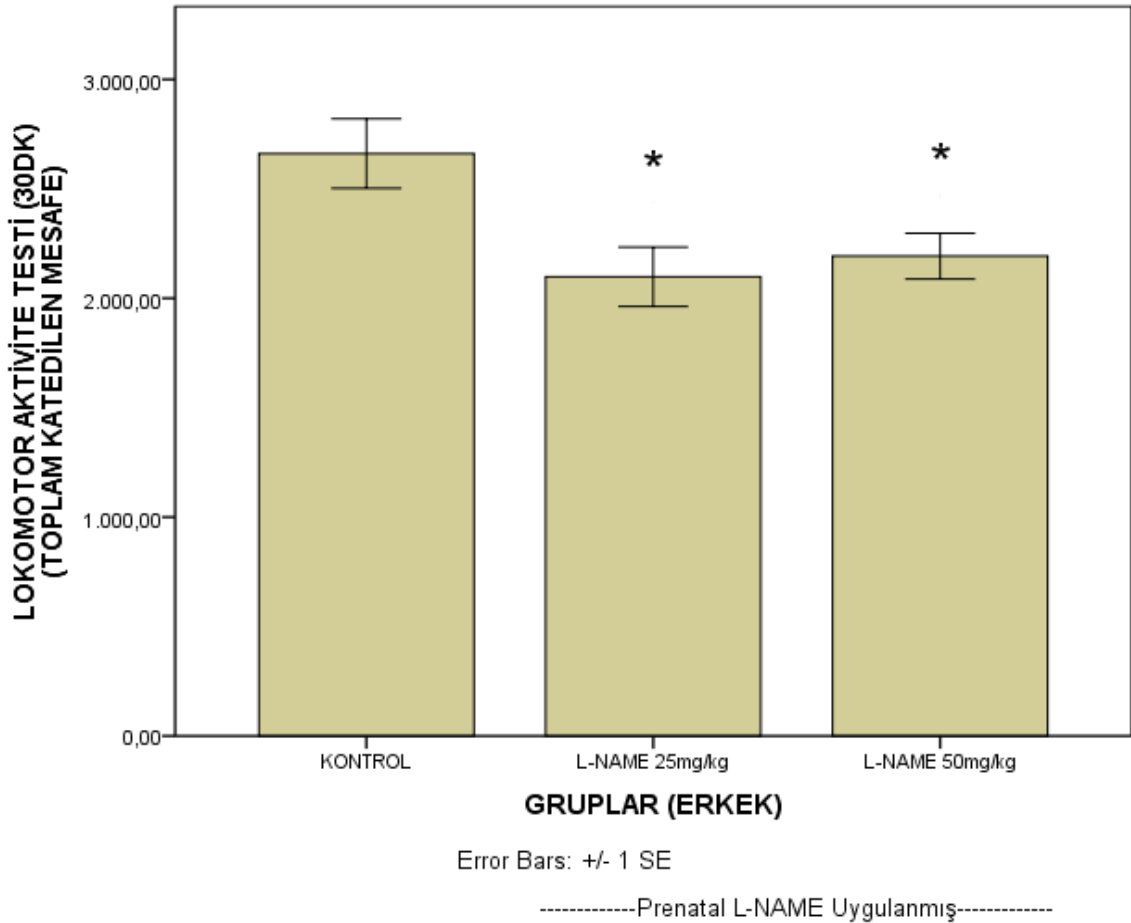
Şekil 23: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.2.1.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi sütten kesme ve çocukluk dönemine denk gelen 21. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.990$ ;  $p = 0.012$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.990$ ;  $p = 0.044$ , one-way ANOVA test] Toplam Katedilen Mesafe üzerinde, lokomotor aktiviteyi beklenenin aksine düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu. (Şekil 24).

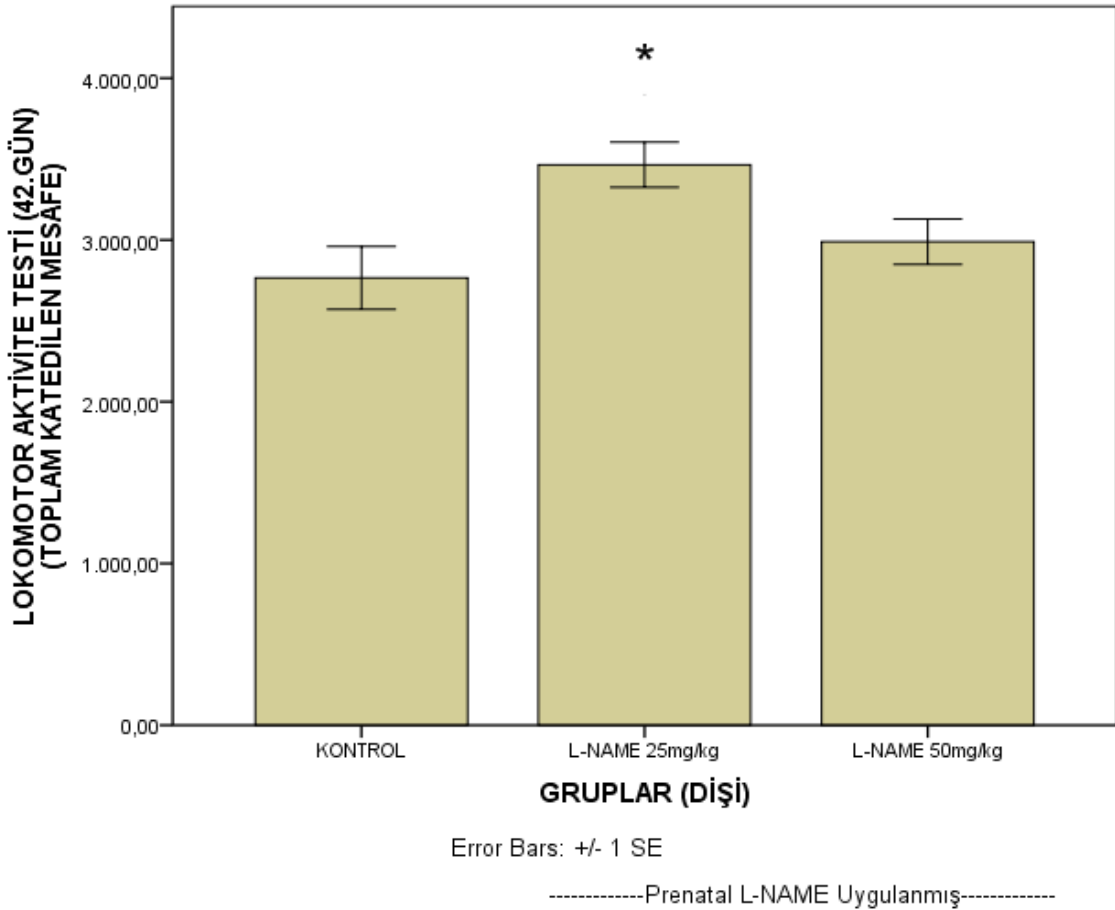
Şekil 24: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.2.1.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik dönemine denk gelen 42. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.987$ ;  $p = 0.008$ , one-way ANOVA test] Toplam Katedilen Mesafe üzerinde, lokomotor aktiviteyi yükselterek anlamlı farklılık oluşturdu. Dişi Kontrol grubuna göre, L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.987$ ;  $p = 0.585$ , one-way ANOVA test] Toplam Katedilen Mesafe üzerinde herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 25).

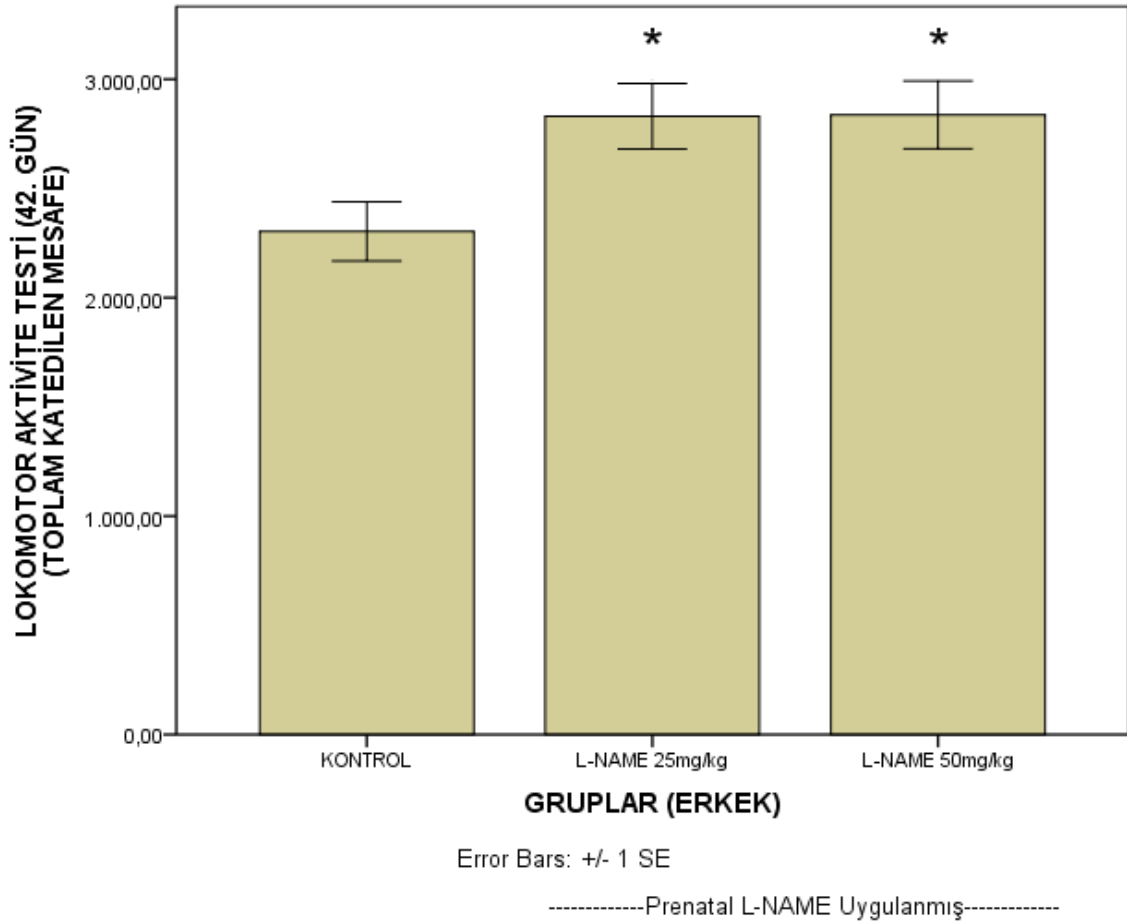
Şekil 25: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.2.1.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsisi ergenlik dönemine denk gelen 42. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.330$ ;  $p = 0.037$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.330$ ;  $p = 0.034$ , one-way ANOVA test] Toplam Katedilen Mesafe üzerinde, lokomotor aktiviteyi yükselterek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 26).

Şekil 26: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).

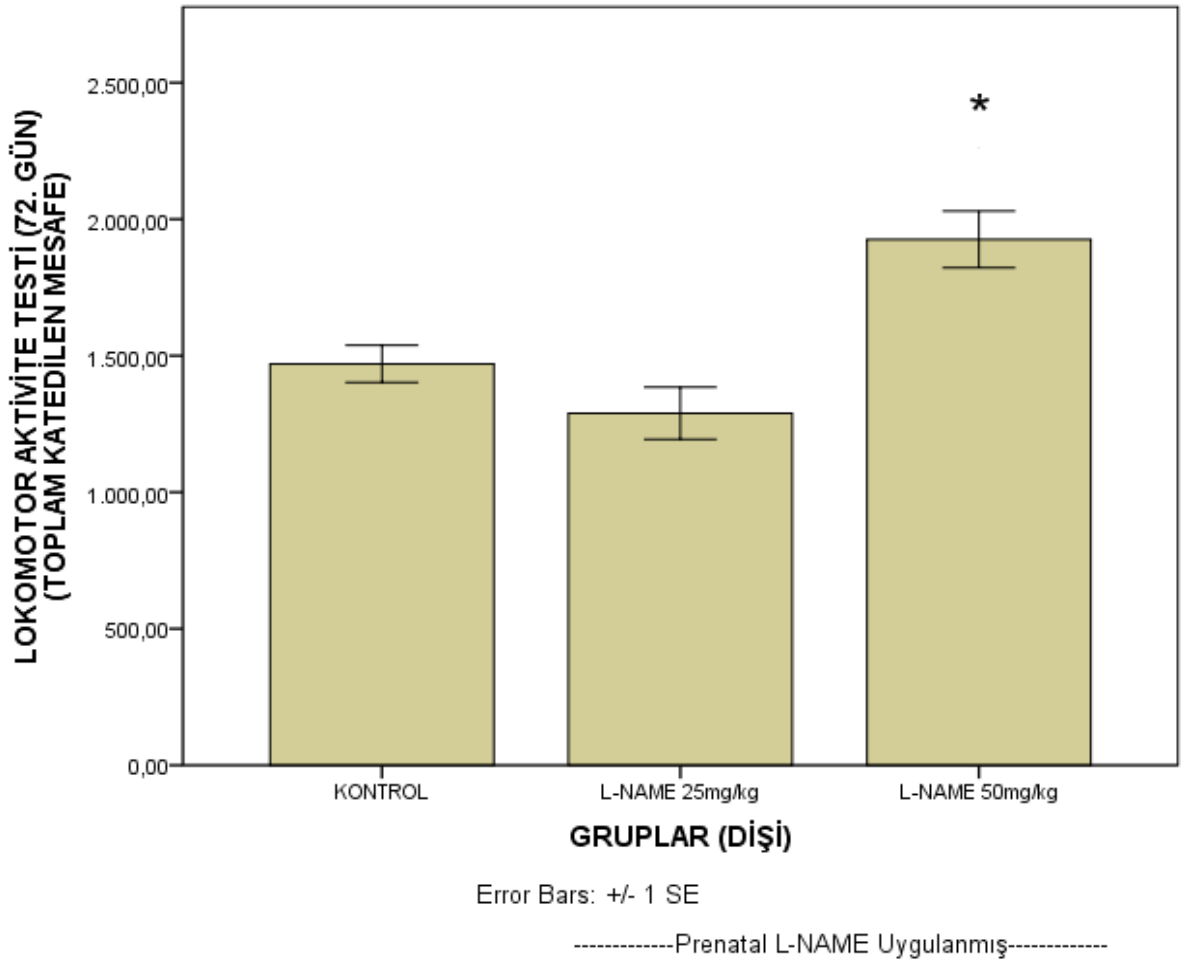




#### 4.2.1.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik dönemine denk gelen 72. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,42) = 13.168$ ;  $p = 0.341$ , one-way ANOVA test] Toplam Katedilen Mesafe üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.330$ ;  $p = 0.034$ , one-way ANOVA test] Toplam Katedilen Mesafe üzerinde, lokomotor aktiviteyi yükselterek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 27).

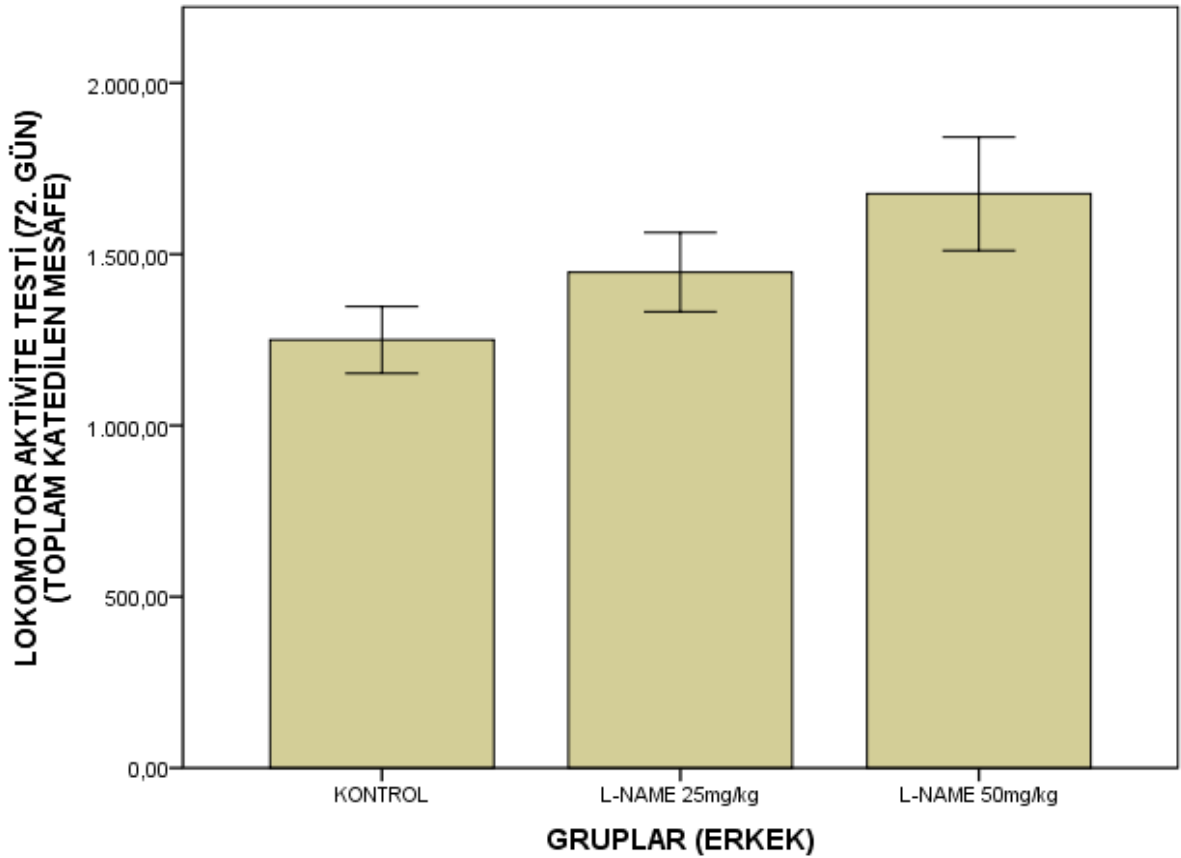
Şekil 27: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.2.1.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik dönemine denk gelen 72. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,42) = 2.717; p = 0.532, one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,42) = 2.717; p = 0.063, one-way ANOVA test] Toplam Katedilen Mesafe üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 28).

Şekil 28: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Toplam Katedilen Mesafe Üzerine Etkileri.



Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

#### 4.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Yavru Ratlarda Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların lokomotor aktivite testinden elde edilen dikilme davranışı verileri, süttten kesme (PND 21), ergenlik (PND 42) yetişkinlik (PND 72) dönemleri olmak üzere, üç farklı gelişim döneminde Noldus EthoVision-XT video takip sistemi ile ölçülerek derecelendirildi (Olexova ve ark., 2013). Lokomotor Aktivite Testinin Dikilme davranışı ölçümü ile tekrarlayıcı davranışlar ve stereotipik hareketler kaydedildi.

Şekil 29:Ratlarda dikilme davranışı.

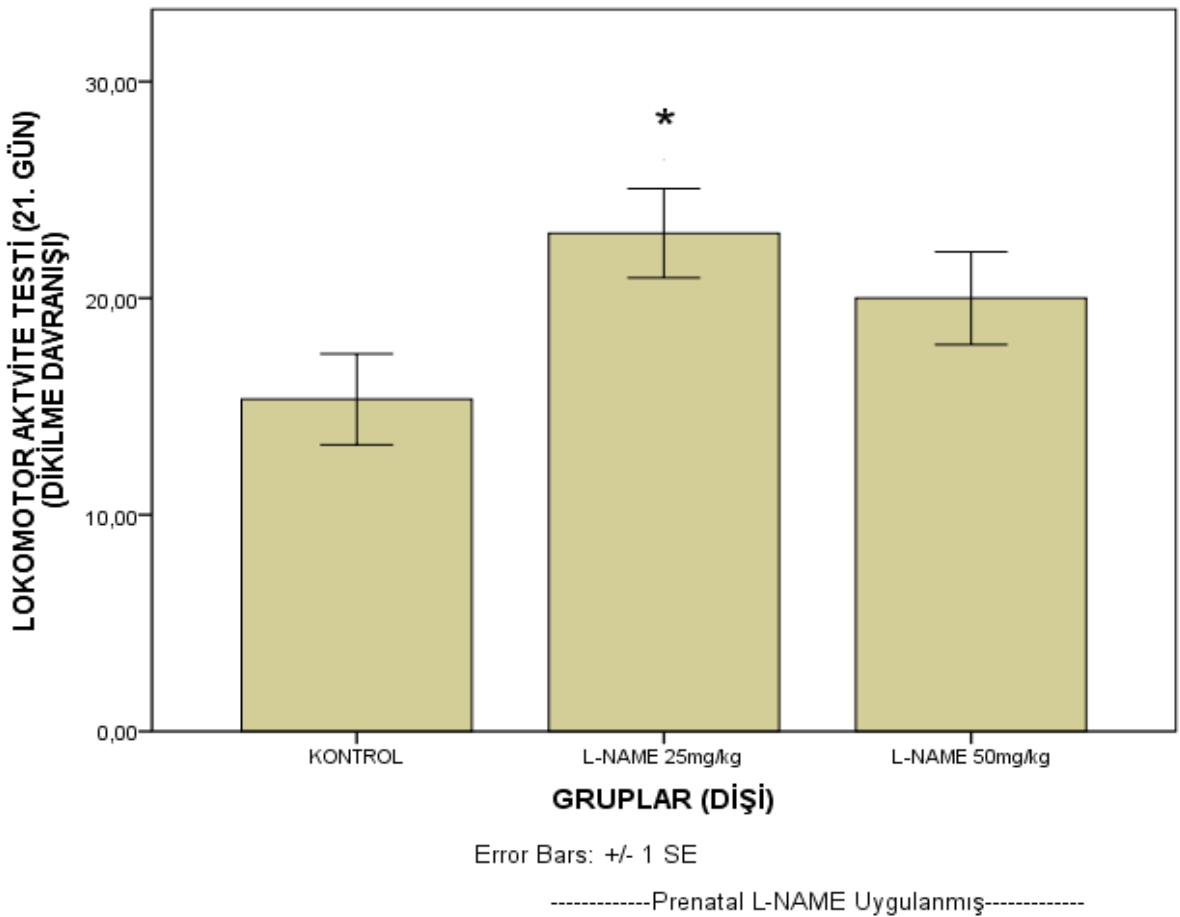


(Casarrubea ve ark., 2015)

#### 4.2.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi sütten kesme ve çocukluk dönemine denk gelen 21. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 3.381; p = 0.033, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturdu. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 3.381; p = 0.266, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 30).

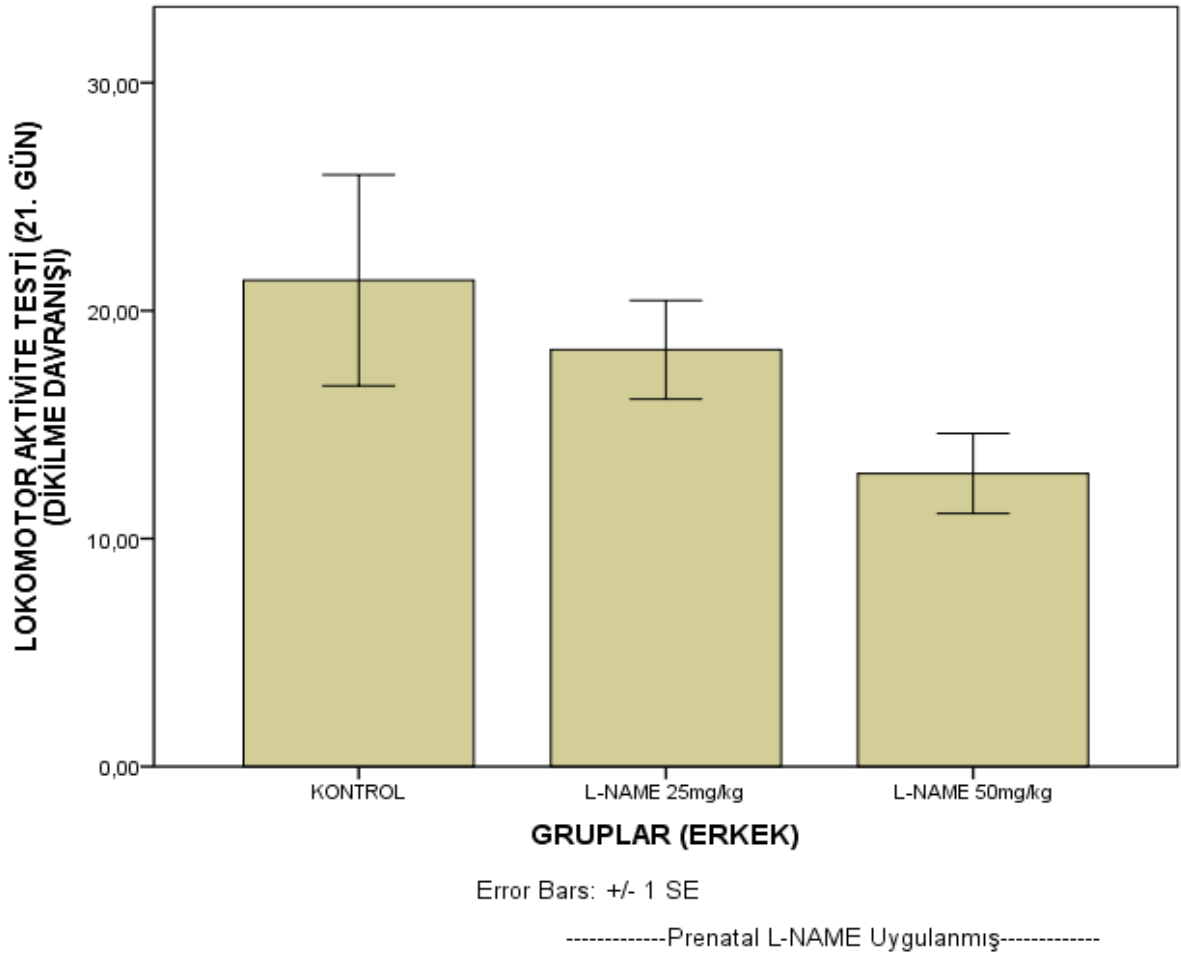
Şekil 30: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.2.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi sütten kesme ve çocukluk dönemine denk gelen 21. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 10.894$ ;  $p = 0.770$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 10.894$ ;  $p = 0.142$ , one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 31).

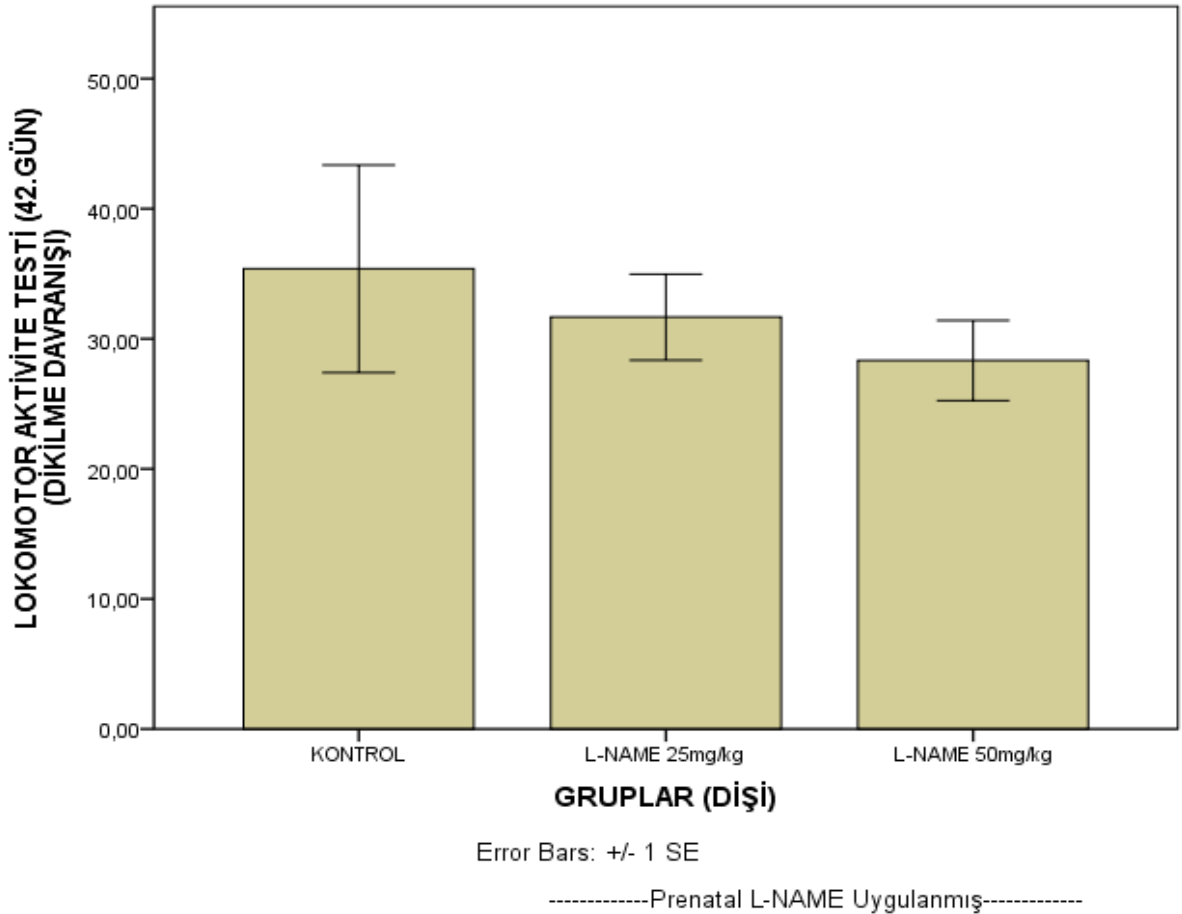
Şekil 31: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri.



#### 4.2.2.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik dönemine denk gelen 42. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 0.443$ ;  $p = 0.873$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 0.443$ ;  $p = 0.617$ , one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 32).

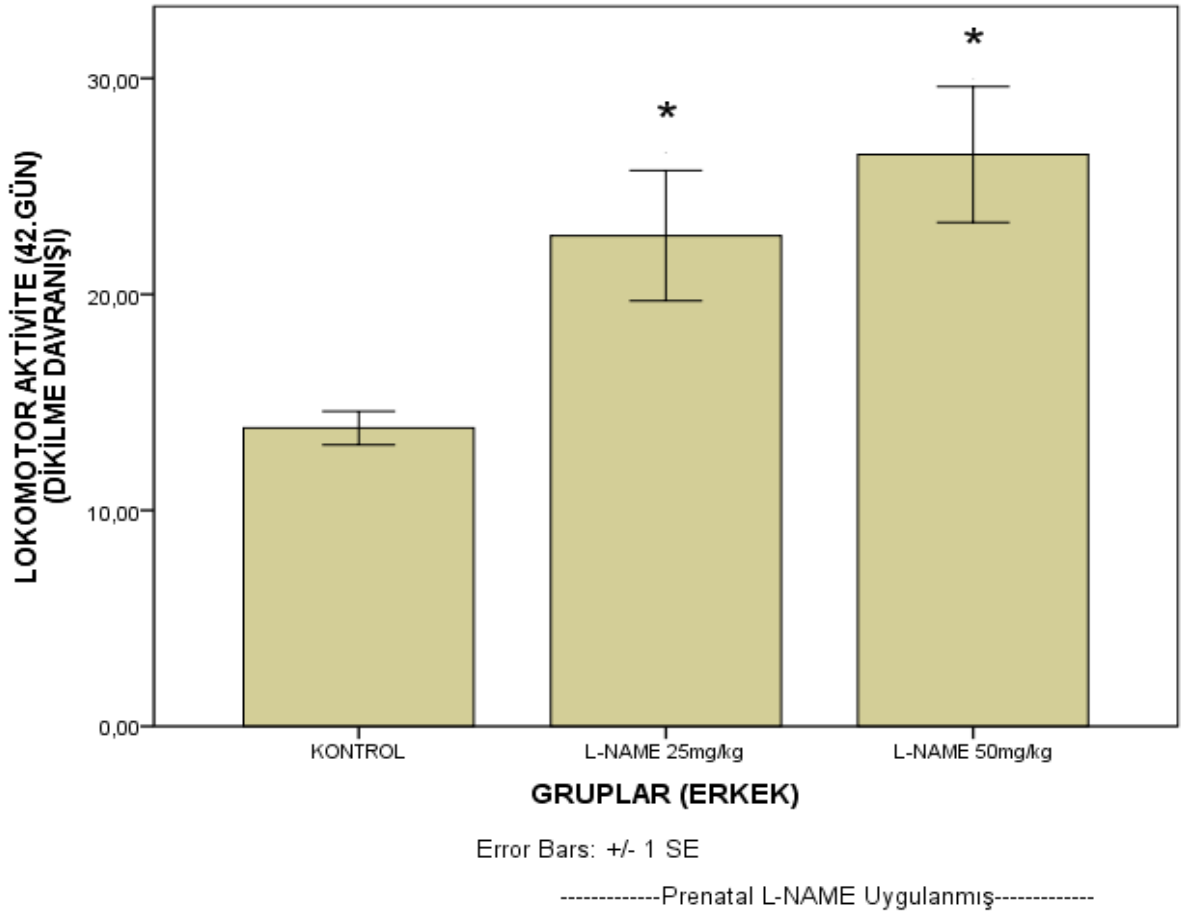
Şekil 32: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri.



#### 4.2.2.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik dönemine denk gelen 42. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 6.478$ ;  $p = 0.043$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 6.478$ ;  $p = 0.002$ , one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 33).

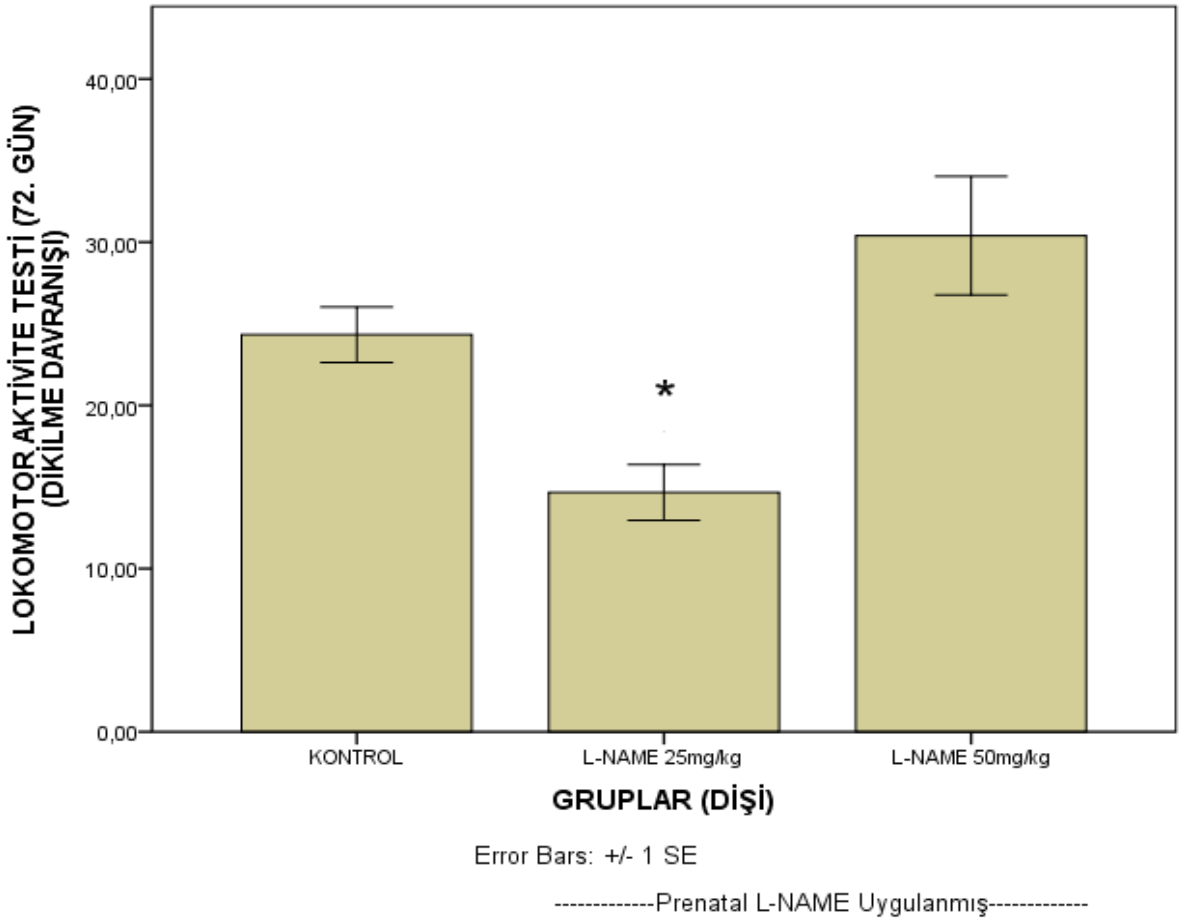
Şekil 33: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.2.2.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik dönemine denk gelen 72. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,42) = 9.936$ ;  $p = 0.025$ , one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturdu. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,42) = 9.936$ ;  $p = 0.216$ , one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme davranışı için anlamlı farklılık oluşturmadı (Şekil 34).

Şekil 34: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).

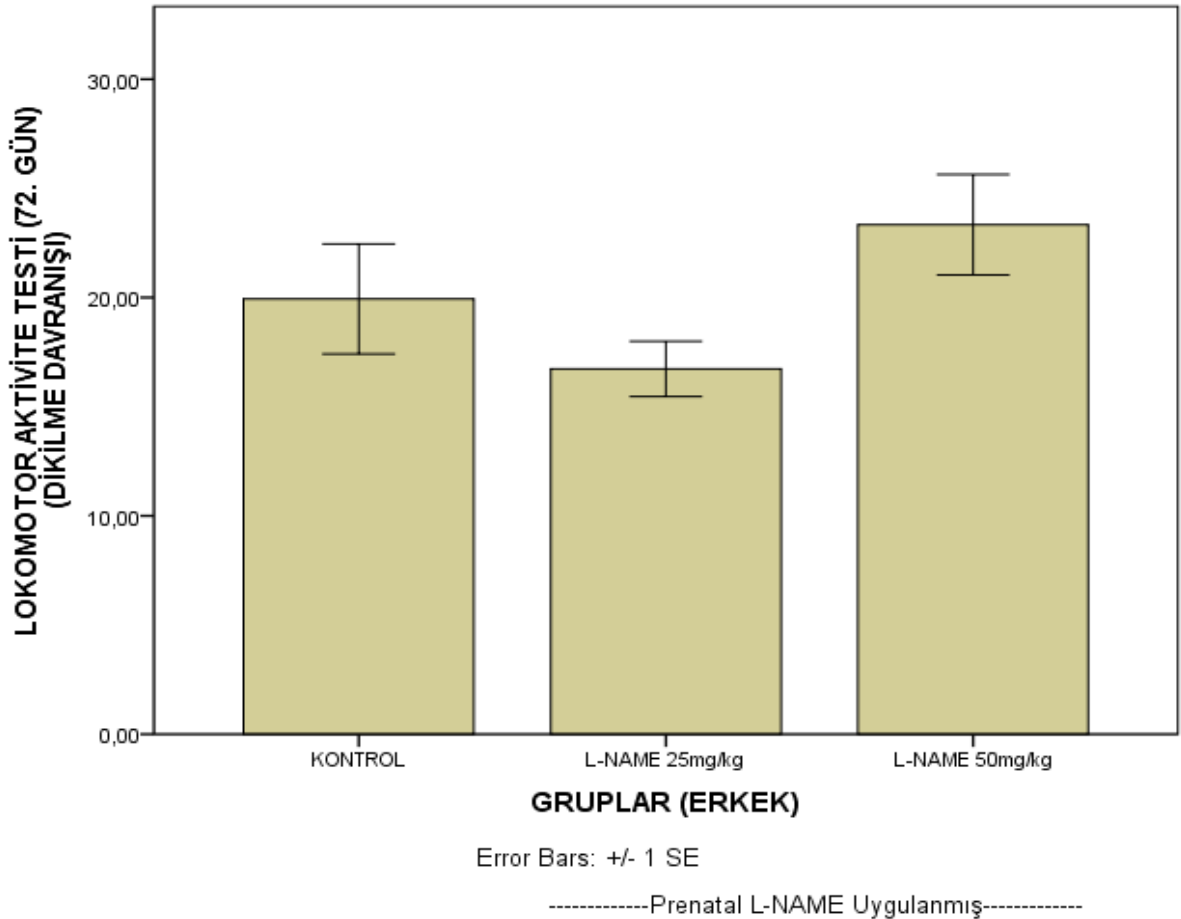




#### 4.2.2.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik dönemine denk gelen 72. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,42) = 2.468; p = 0.533, one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,42) = 2.468; p = 0.493, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 35).

Şekil 35: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Dikilme Davranışı Üzerine Etkileri.



#### 4.2.3. Prenatal Preeklampsinin, Yavru Ratlarda Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların lokomotor aktivite testinden elde edilen ortalama hız verileri, süttten kesme (PND 21), ergenlik (PND 42) yetişkinlik (PND 72) dönemleri olmak üzere, üç farklı gelişim döneminde Noldus EthoVision-XT video takip sistemi ile ölçülerek derecelendirildi (Olexova ve ark., 2013). Lokomotor Aktivite Testinin ortalama hız verileri ile dürtüsellik kaydedildi.

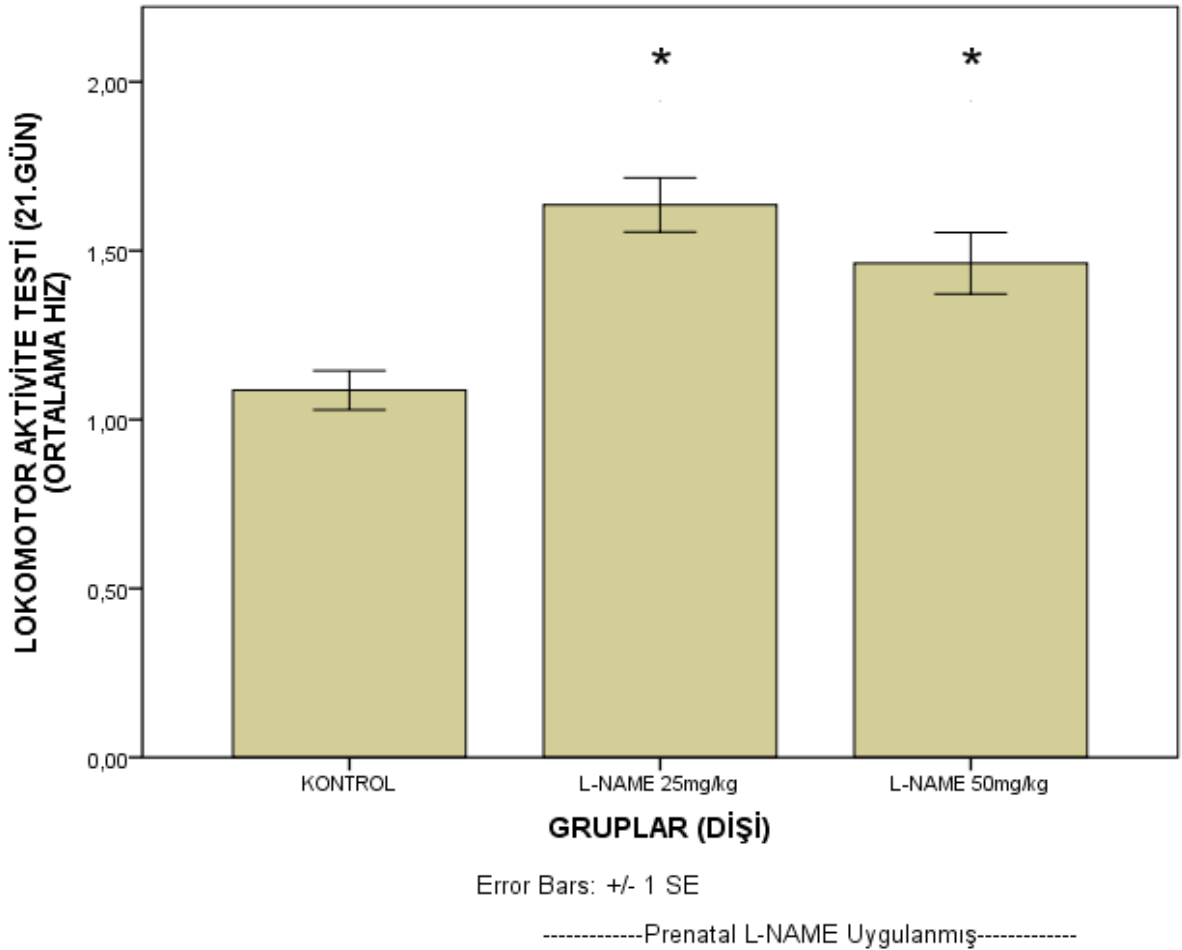
**Resim 5: Lokomotor aktivite testi.**



#### 4.2.3.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsisi çocukluk dönemine denk gelen 21. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 13.084; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 13.084; p = 0.003, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde ortalama hız için anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 36).

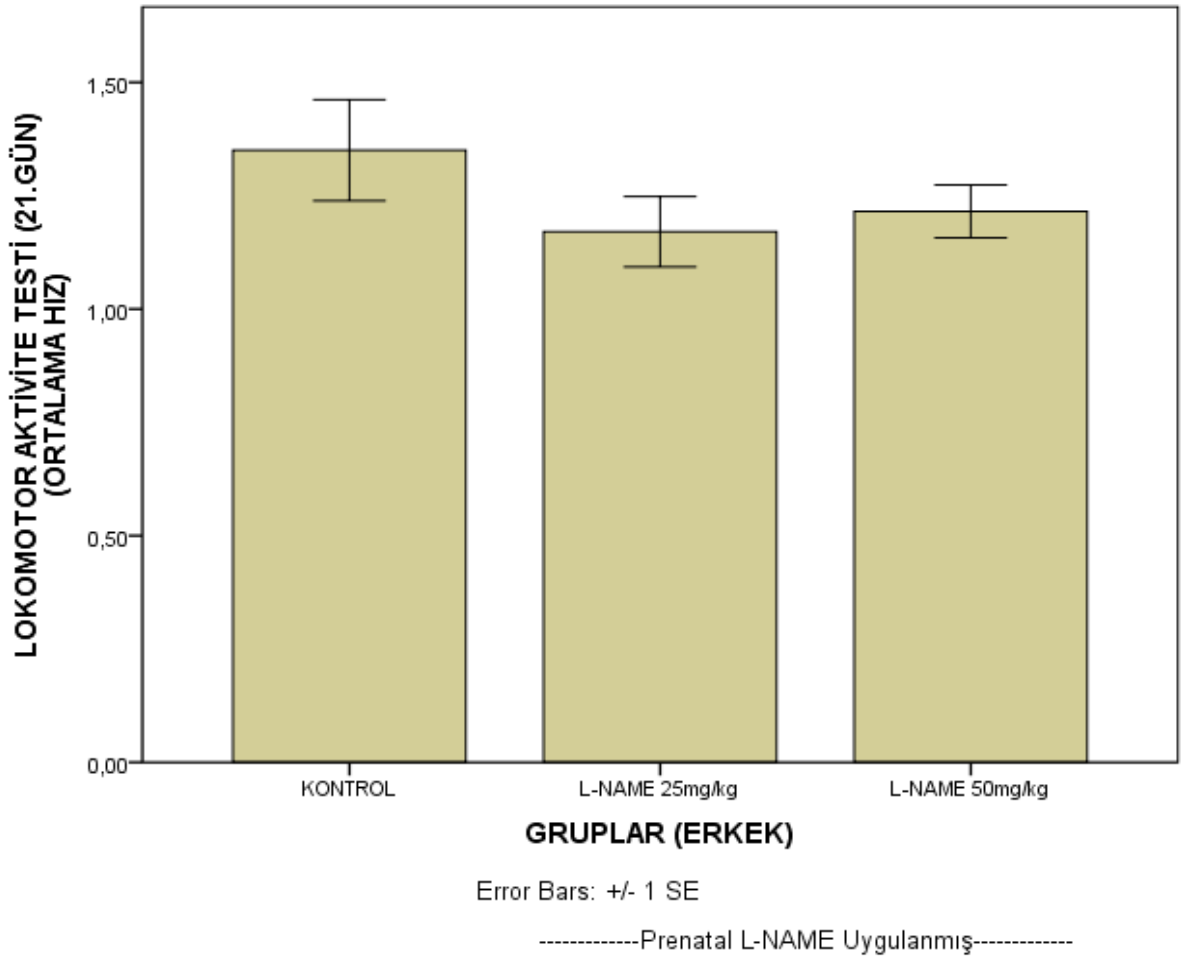
Şekil 36: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.2.3.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi çocukluk dönemine denk gelen 21. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 1.204; p = 0.303, one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 1.204; p = 0.506, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde ortalama hız için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 37).

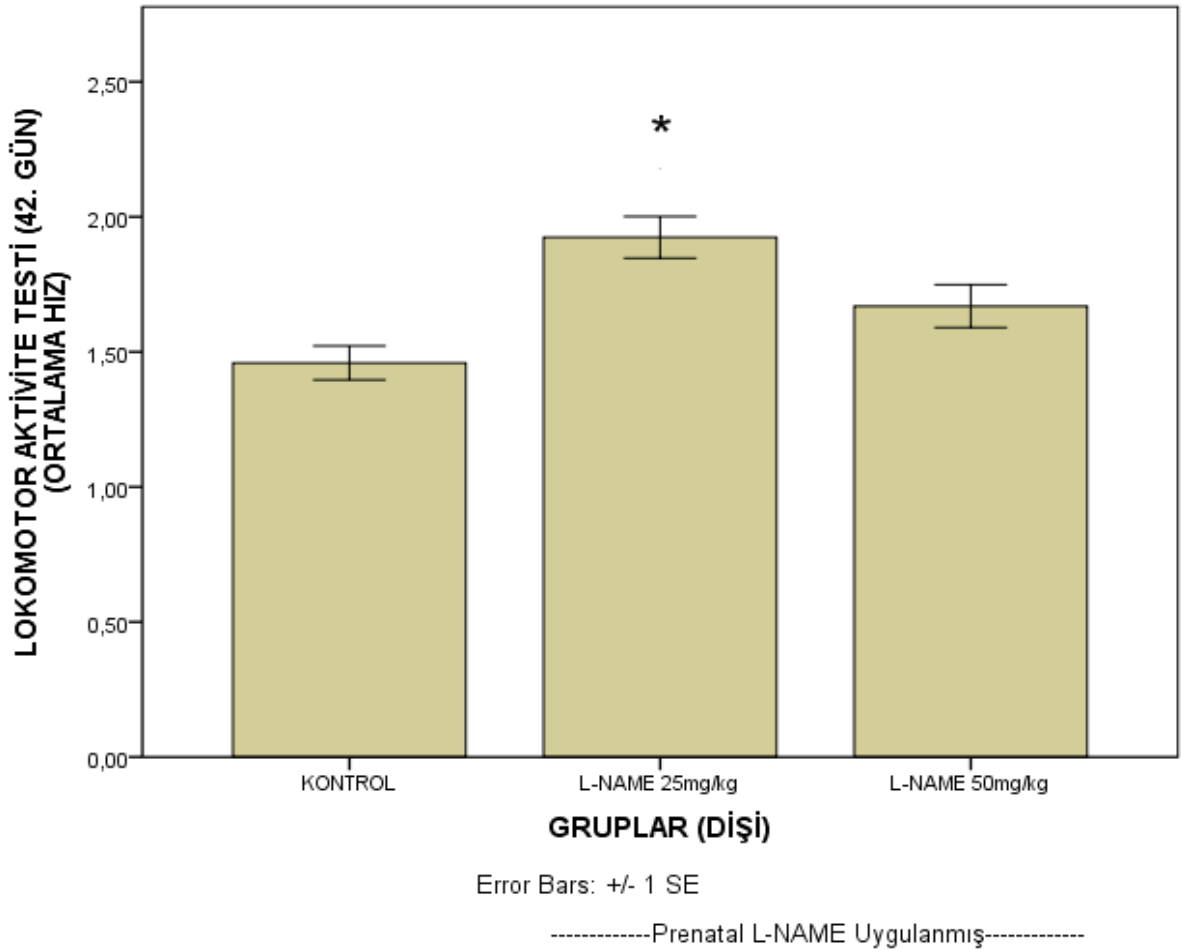
Şekil 37: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri.



#### 4.2.3.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik dönemine denk gelen 42. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 10.036; p = 0.000, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde ortalama hız için anlamlı bir farklılık oluşturdu. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 10.036; p = 0.116, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde ortalama hız için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 38).

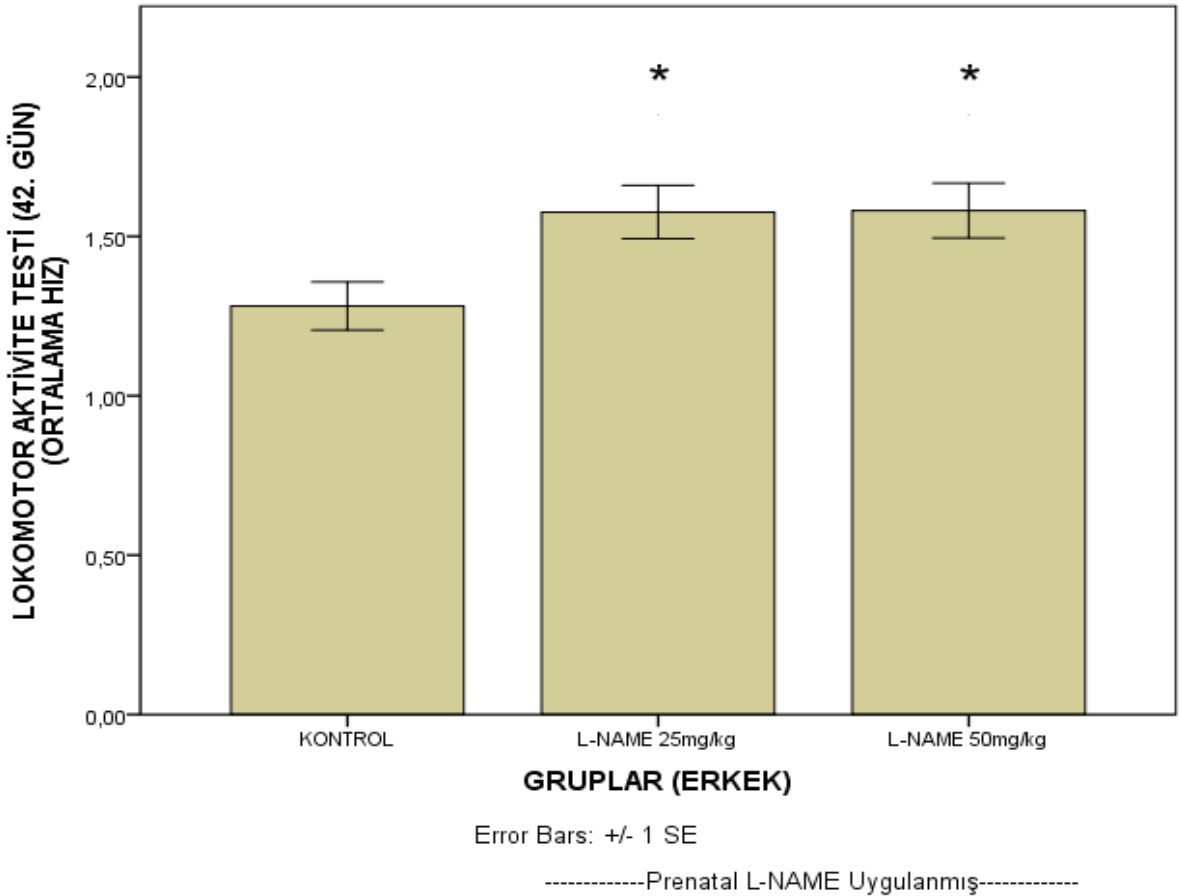
Şekil 38: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri (\* p < 0.05, Tukey test).



#### 4.2.3.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik dönemine denk gelen 42. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 4.372; p = 0.036, one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 4.372; p = 0.033, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde ortalama hız için anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 39).

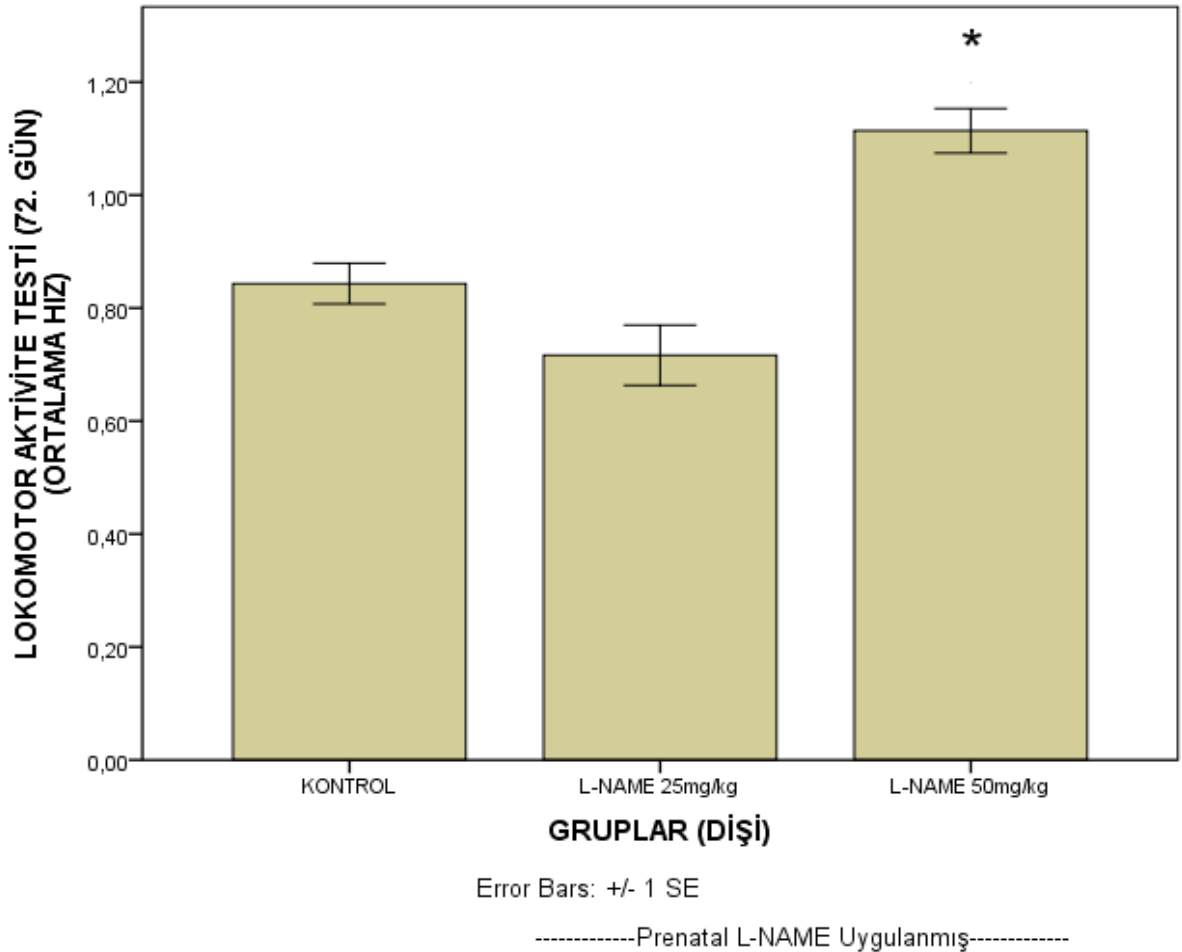
Şekil 39: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.2.3.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik dönemine denk gelen 72. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 21.768; p = 0.107, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde ortalama hız için anlamlı bir farklılık oluşturmadı. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 21.768; p = 0.000, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde ortalama hız için anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 40).

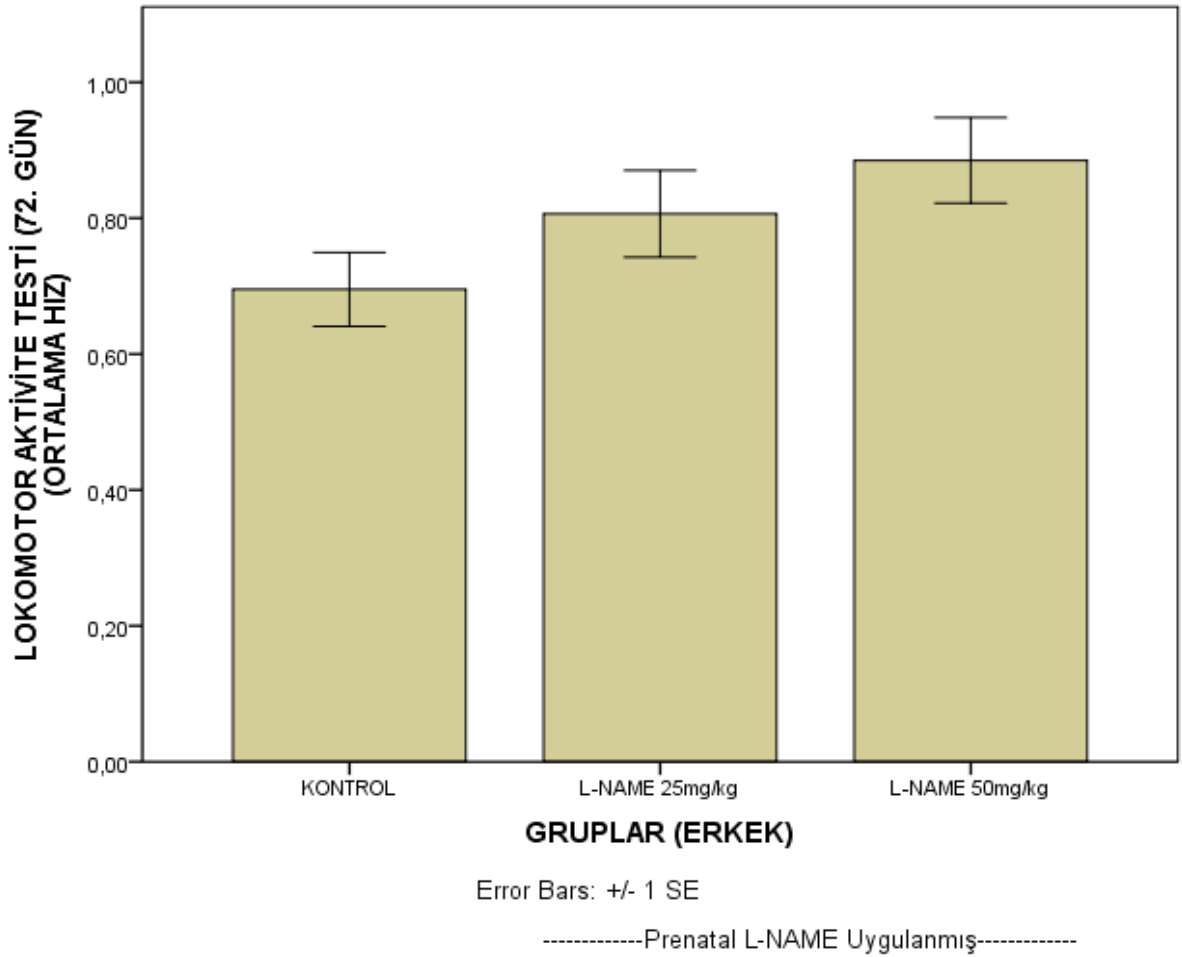
Şekil 40: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri (\* p < 0.05, Tukey test).



#### 4.2.3.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik dönemine denk gelen 72. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 2.476; p = 0.402, one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 2.476; p = 0.077, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde ortalama hız için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 41).

Şekil 41: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Ortalama Hız Üzerine Etkileri.





#### 4.2.4. Prenatal Preeklampsinin, Yavru Ratlarda Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların lokomotor aktivite testinden elde edilen hareketsizlik davranışı verileri, süten kesme (PND 21), ergenlik (PND 42) yetişkinlik (PND 72) dönemleri olmak üzere, üç farklı gelişim döneminde Noldus EthoVision-XT video takip sistemi ile ölçülerek derecelendirildi (Olexova ve ark., 2013). Lokomotor Aktivite Testinin hareketsizlik davranışı ölçümü ile depresyon kaydedildi.

Şekil 42: Ratlarda hareketsizlik davranışı.

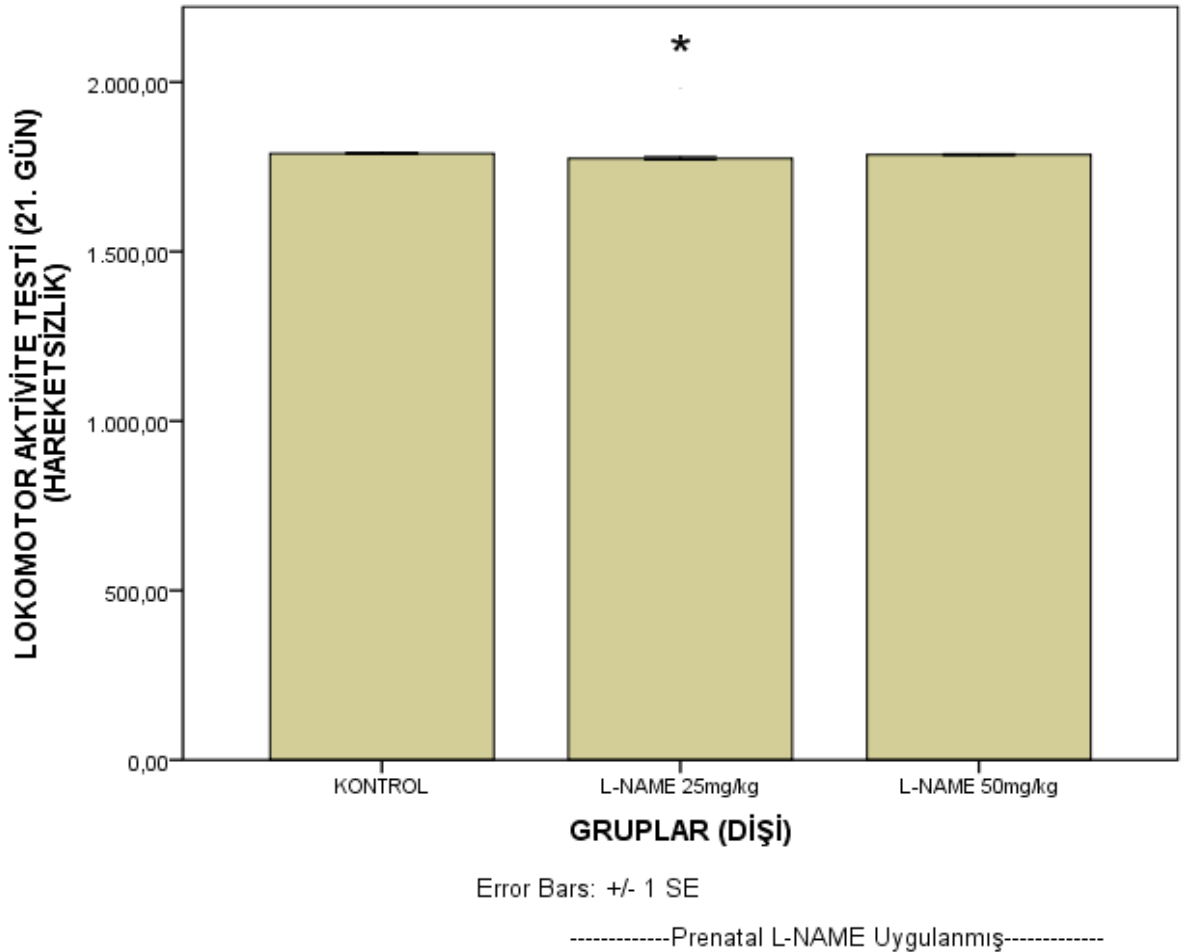


(Casarrubea ve ark., 2015)

#### 4.2.4.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi sütten kesme ve çocukluk dönemine denk gelen 21. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 6.920; p = 0.002, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde hareketsizlik davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturdu. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 6.920; p = 0.621, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde hareketsizlik davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 43).

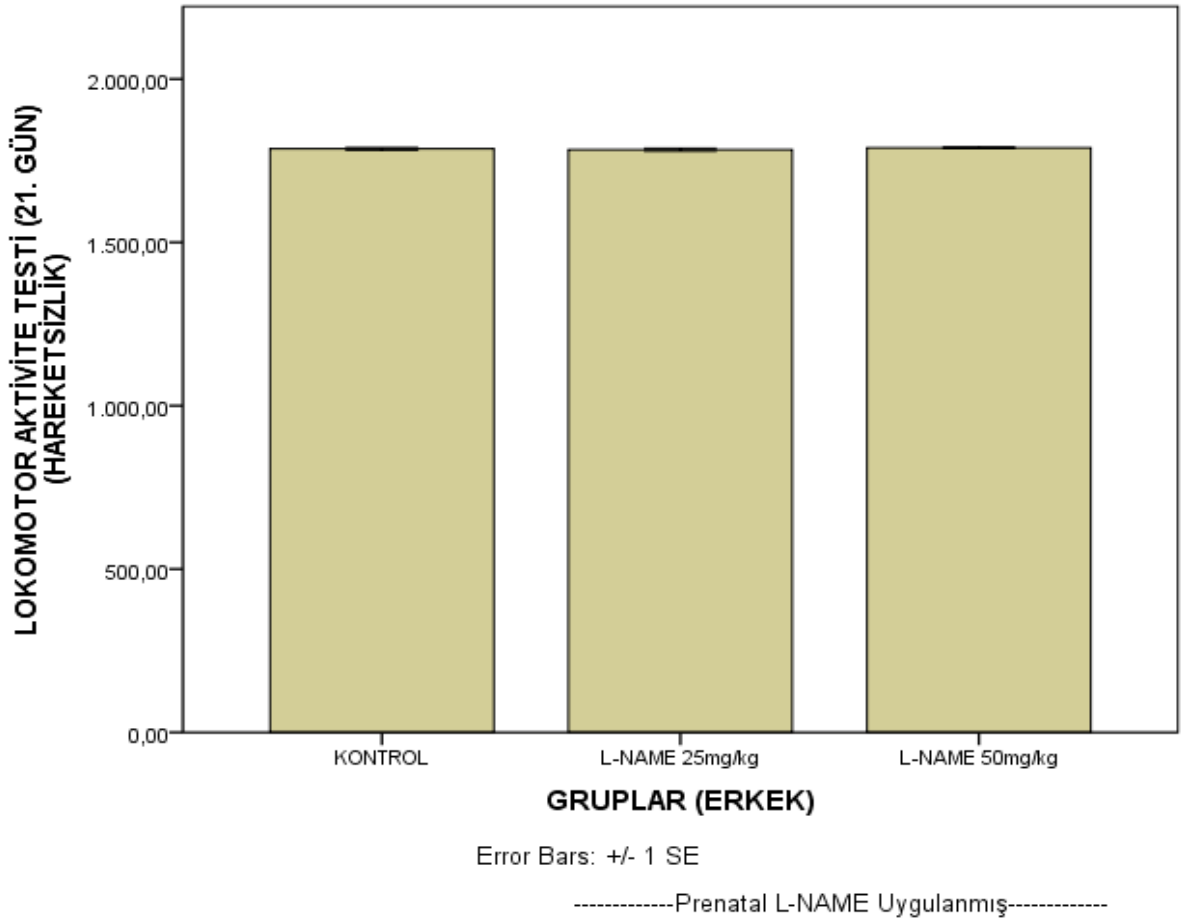
Şekil 43: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.2.4.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi sütten kesme ve çocukluk dönemine denk gelen 21. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 0.794$ ;  $p = 0.838$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 0.794$ ;  $p = 0.770$ , one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde hareketsizlik davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 44).

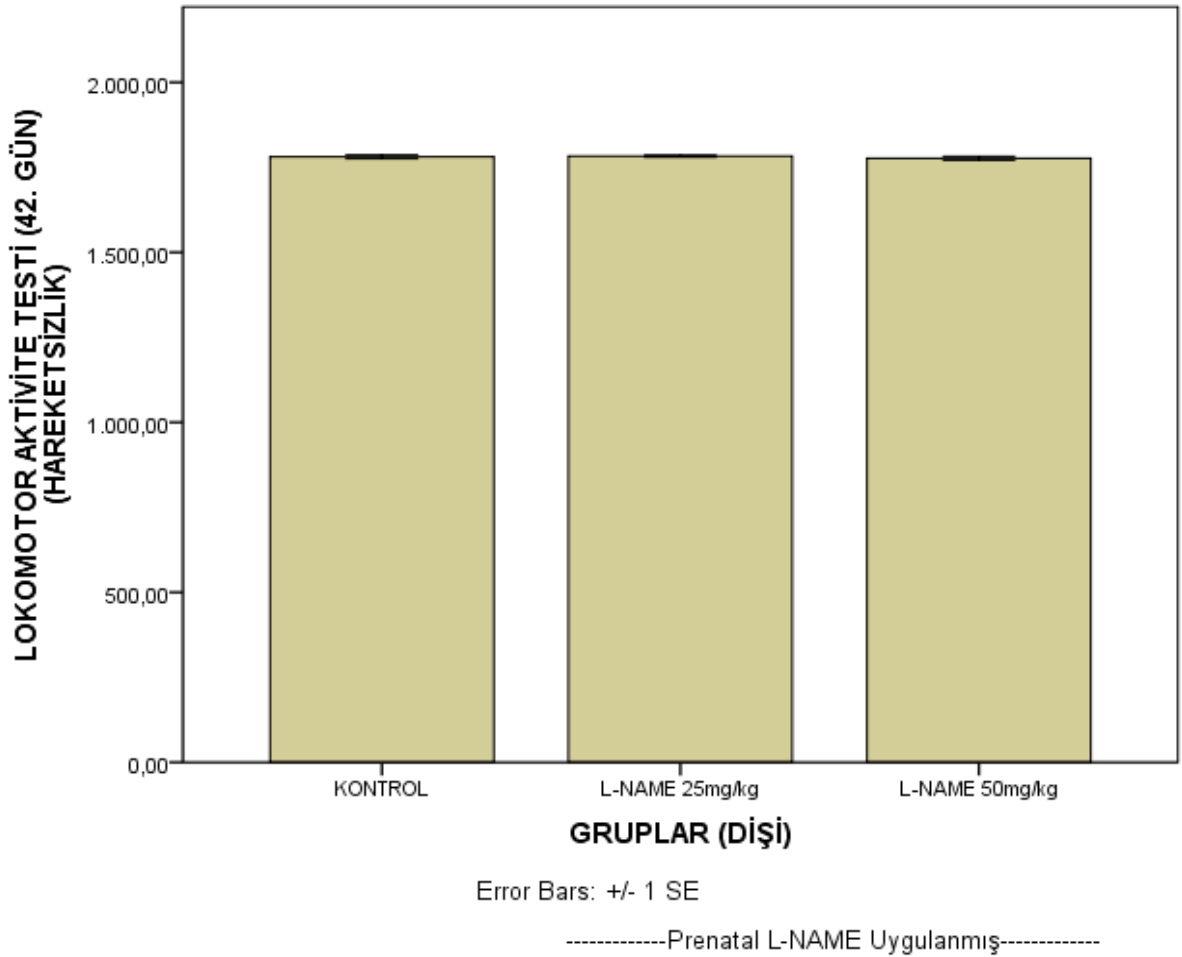
Şekil 44: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 21. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri.



#### 4.2.4.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik dönemine denk gelen 42. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 0.388$ ;  $p = 0.954$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 0.388$ ;  $p = 0.835$ , one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde hareketsizlik davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 45).

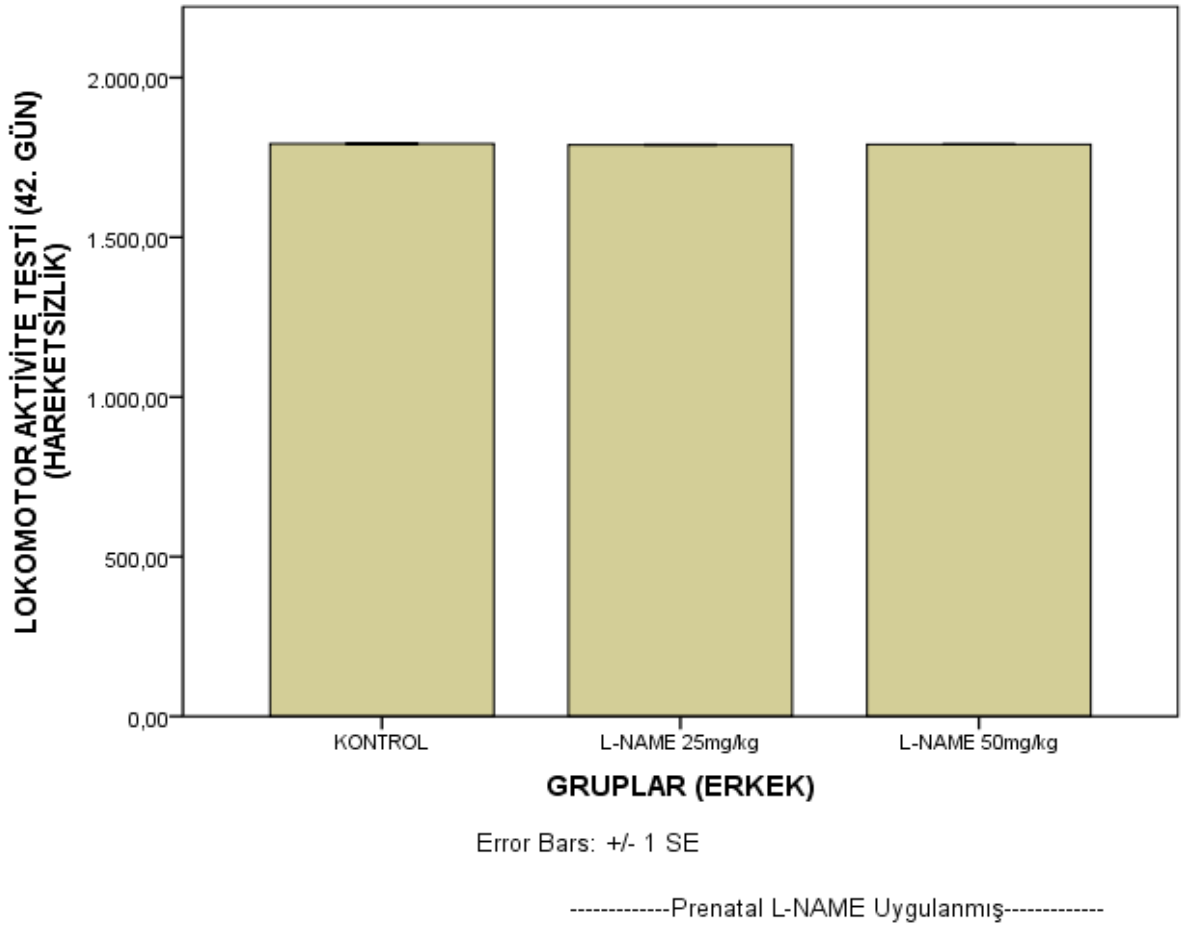
Şekil 45: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri.



#### 4.2.4.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik dönemine denk gelen 42. Günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 2.189; p = 0.100, one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 2.189; p = 0.519, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde hareketsizlik davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 46).

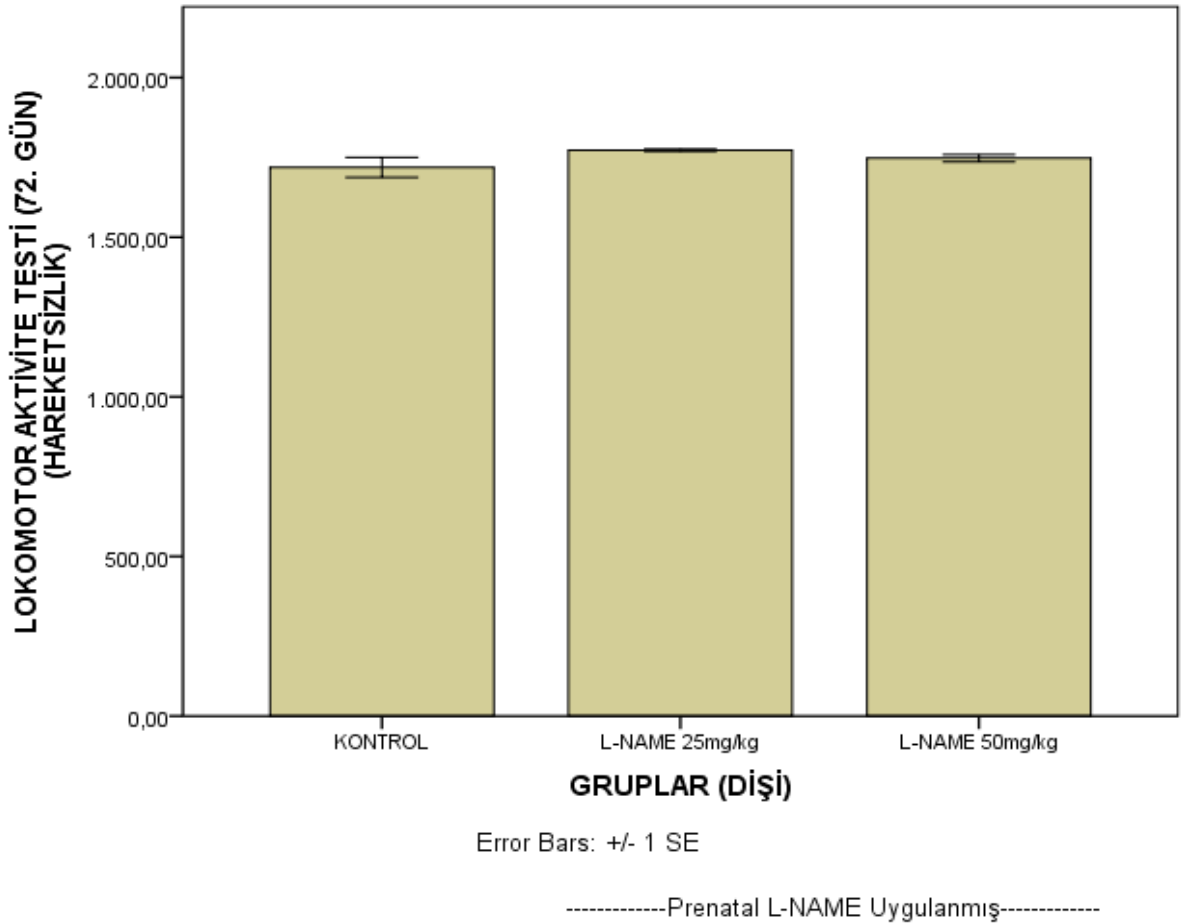
Şekil 46: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 42. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri.



#### 4.2.4.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik dönemine denk gelen 72. günde, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 2.189$ ;  $p = 0.100$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 2.189$ ;  $p = 0.519$ , one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde hareketsizlik davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 47).

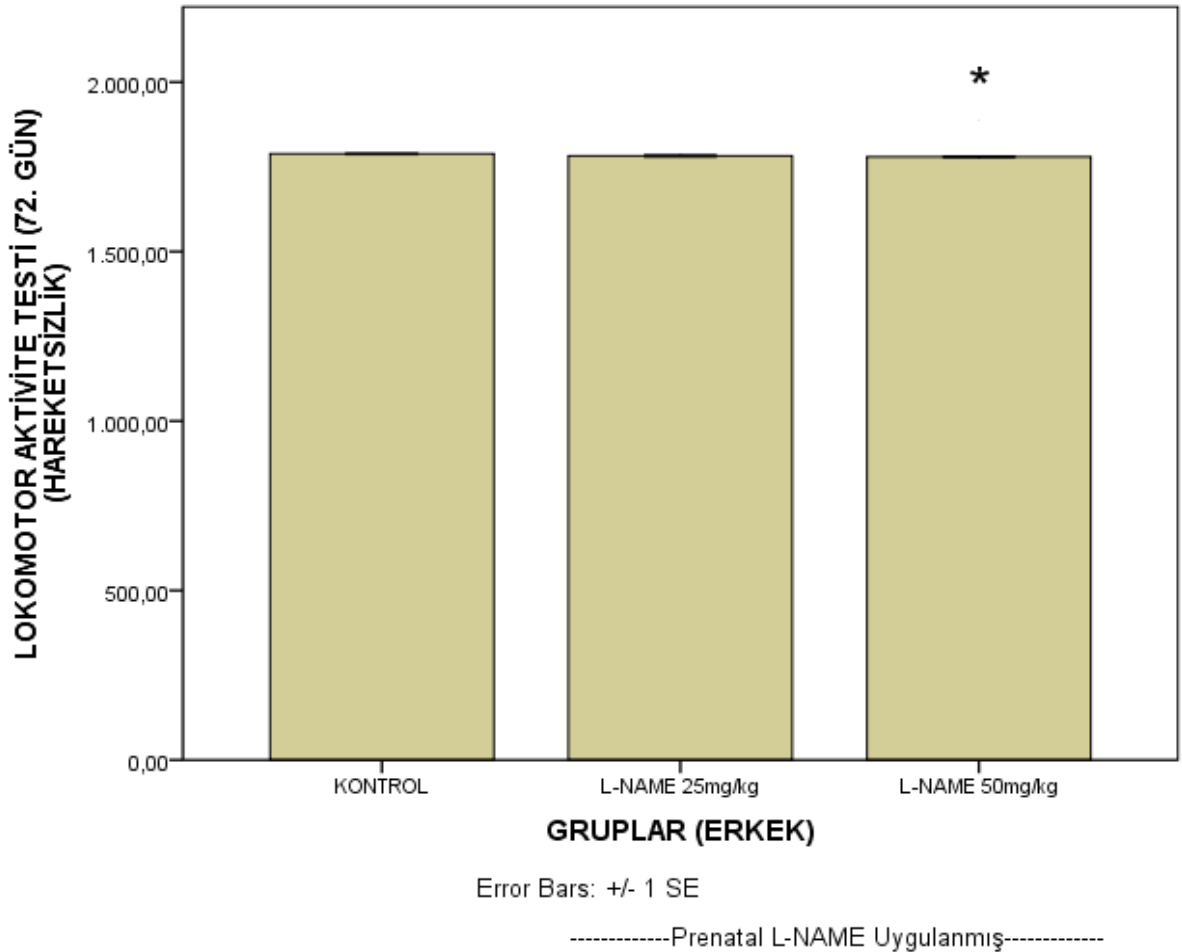
Şekil 47: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri.



#### 4.2.4.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik dönemine denk gelen 72. günde, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 4.416; p = 0.114, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde hareketsizlik davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturmadı. Erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 4.416; p = 0.014, one-way ANOVA test] Lokomotor Aktivite Testinde hareketsizlik davranışı için anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 48).

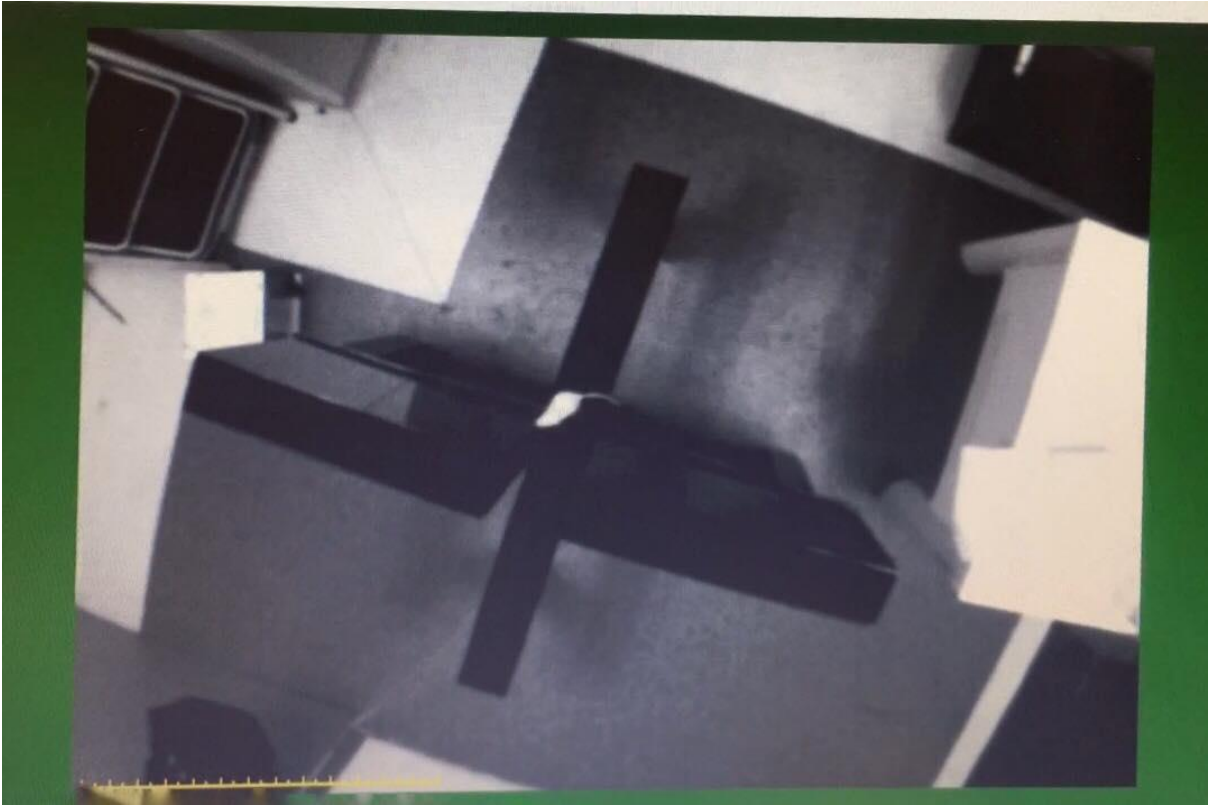
Şekil 48: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların 72. Günündeki Lokomotor Aktivite Testinde Hareketsizlik Davranışı Üzerine Etkileri (\* p < 0.05, Tukey test).



### 4.3. Yükseltiilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltiilmiş artı labirent testi, sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 25. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Bu çalışma ile otizmde görülen kaygı bozuklukları, tehlikeyi fark etmeme davranışı ve repetitif davranışlar araştırıldı.

**Resim 6: Yükseltiilmiş artı labirent testi düzeneği.**





**Tablo 10: Prenatal preeklampsinin yükseltilmiş artı labirent testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\*  $p < 0.05$ , Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

Test Adı	Araştırdığı Davranış Belirteci	L25D	L50D	L25E	L50E
<b>Yükseltilmiş Artı Labirent Testi</b> (Açık Kolda Geçirilen Süre)	Kaygı bozukluğu	+	0	+	+
<b>Yükseltilmiş Artı Labirent Testi</b> (Kollara Giriş Çıkış Sayısı)	Repetitif davranış	+	0	+	0
<b>Yükseltilmiş Artı Labirent Testi</b> (platformdan atlama)	Tehlikeyi fark etmeme	+	0	+	0

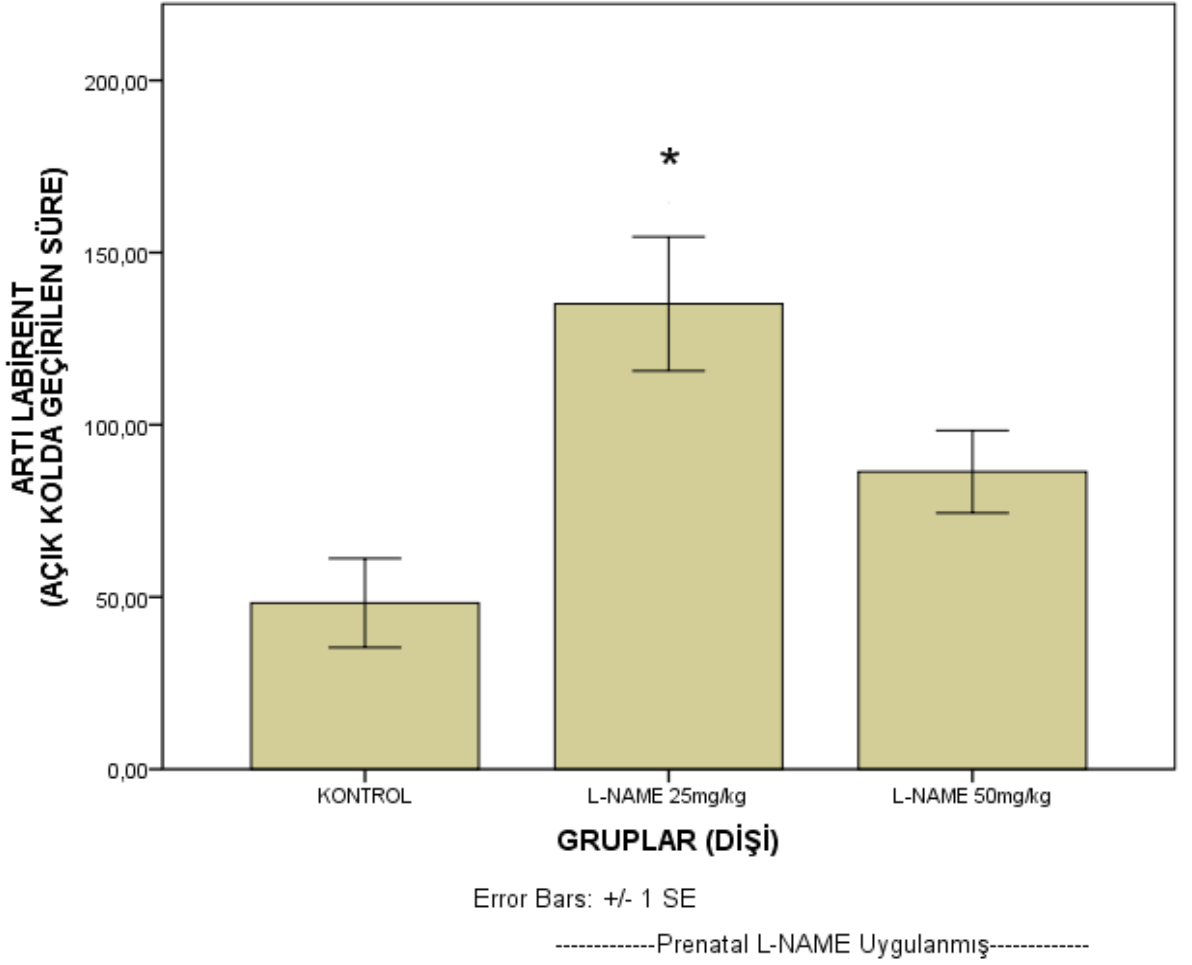
\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

#### **4.3.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık Kolda Bulunma Süresine Etkileri**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan erkek yavruların yükseltilmiş artı labirentte açık kolda bulunma süreleri, gelişimsel olarak süten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 25. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda bulunma süresi ile otizmde görülen kaygı bozuklukları araştırıldı.

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,45) = 8.248$ ;  $p = 0.001$ , one-way ANOVA test] açık kolda geçirilen süreyi yükselterek anlamlı farklılık oluşturdu. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,45) = 8.248$ ;  $p = 0.188$ , one-way ANOVA test] açık kolda geçirilen süre üzerinde herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 49).

**Şekil 49: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık Kolda Bulunma Süresi Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).**



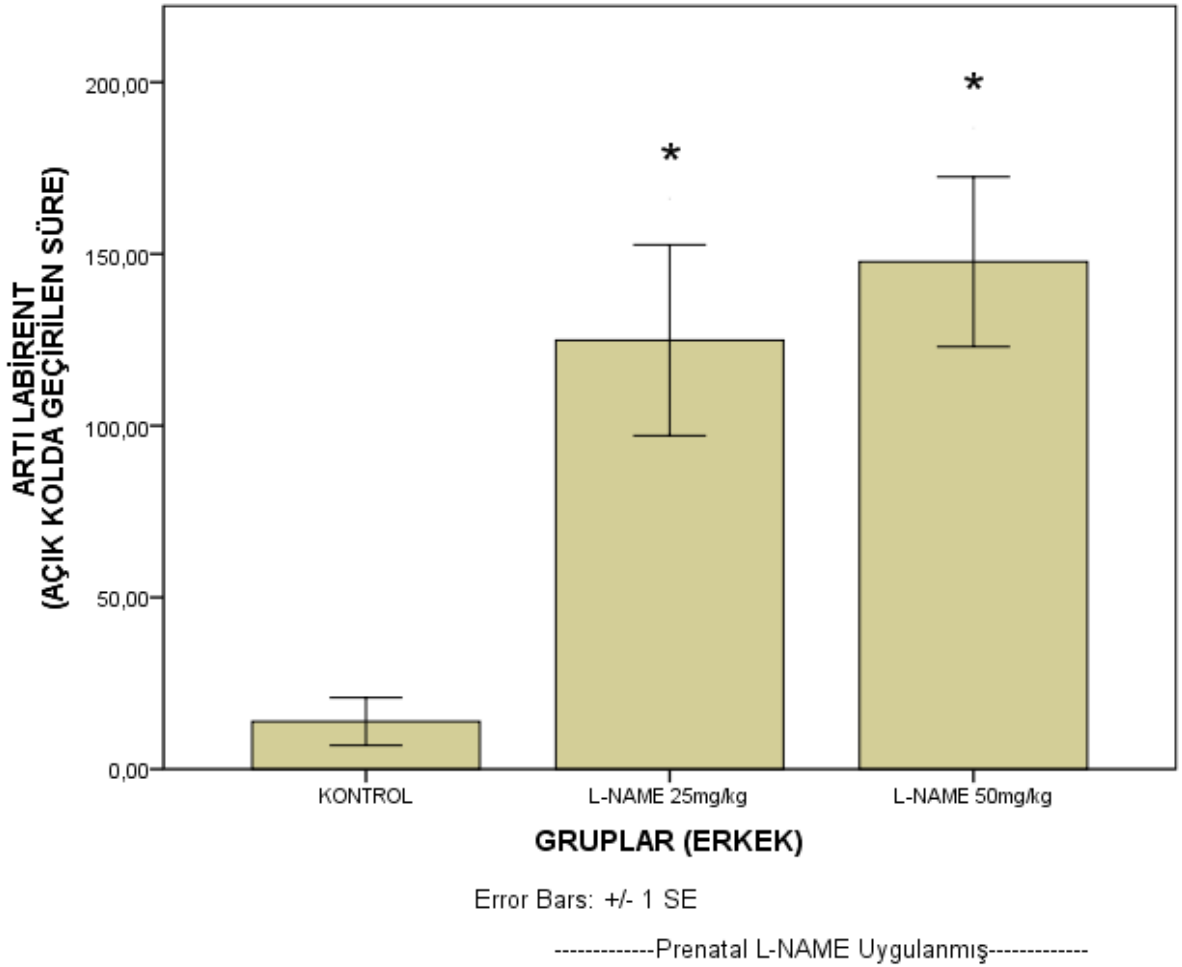
#### **4.3.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık Kolda Bulunma Süresine Etkileri**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan erkek yavruların yükseltilmiş artı labirentte açık kolda bulunma süreleri, gelişimsel olarak sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 25. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda bulunma süresi ile otizmde görülen kaygı bozuklukları araştırıldı.

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,45) = 10.743$ ;  $p = 0.002$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol

grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,45) = 10.743$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] açık kolda geçirilen süreyi yükselterek anlamlı farklılık oluşturdu. (Şekil 50).

**Şekil 50: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Açık Kolda Bulunma Süresi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).**



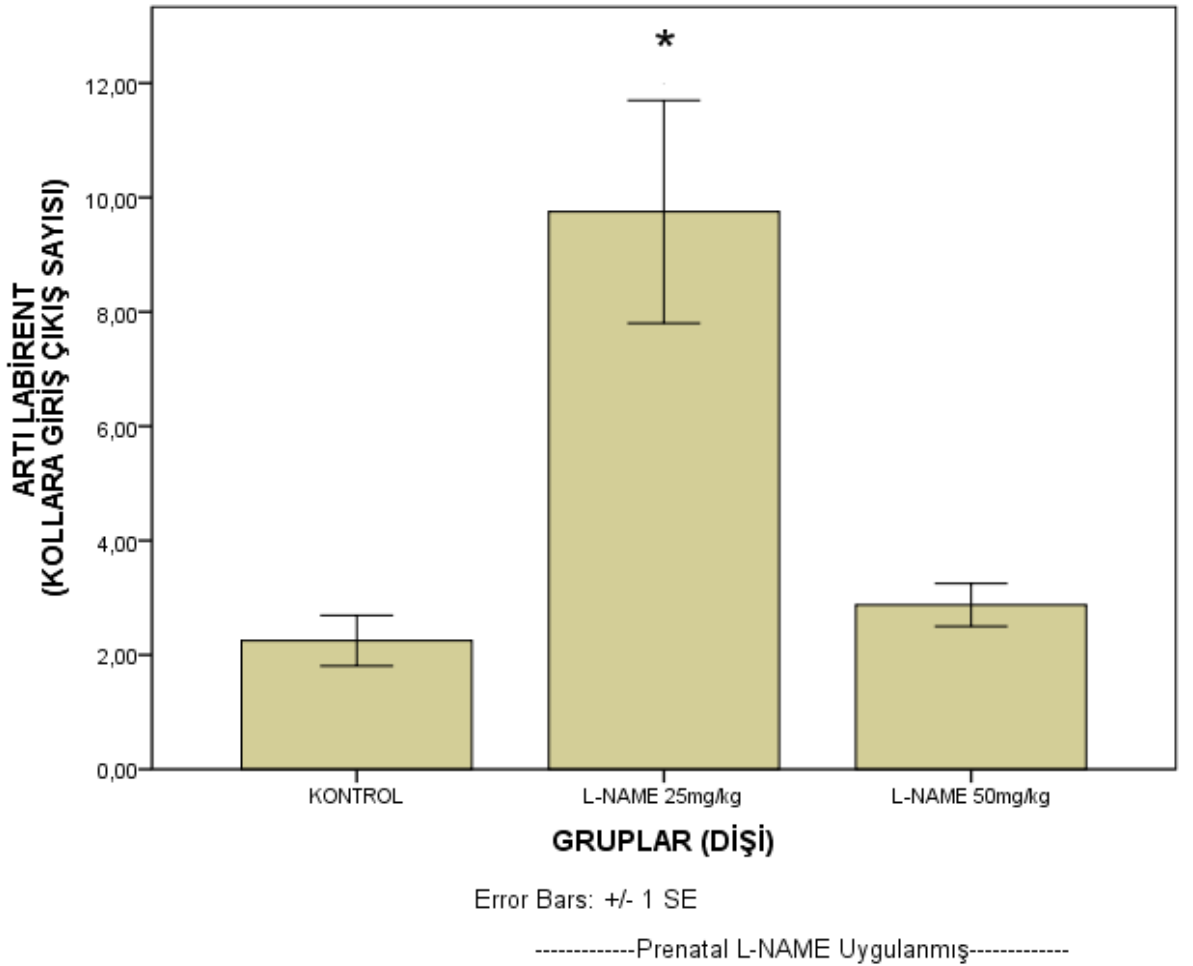
#### **4.3.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Açık ve Kapalı Kollar Arası Giriş Sayısına Etkileri**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların yükseltmiş artı labirentte açık ve kapalı kollar arası giriş sayıları, gelişimsel olarak sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasında denk gelen 25. günde (Merali ve ark.,

2014) ölçülerek derecelendirildi. Yükseltilmiş artı labirent testinde açık ve kapalı kollar arası giriş sayısı ile otizmde görülen repetitif davranışlar araştırıldı.

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,45) = 12.572$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] açık ve kapalı kollar arası giriş sayısını yükselterek anlamlı farklılık oluşturdu. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,45) = 12.572$ ;  $p = 0.925$ , one-way ANOVA test] açık ve kapalı kollar arası giriş sayısı üzerinde herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 51).

**Şekil 51: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık ve Kapalı Kollar Arası Giriş Sayısı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).**

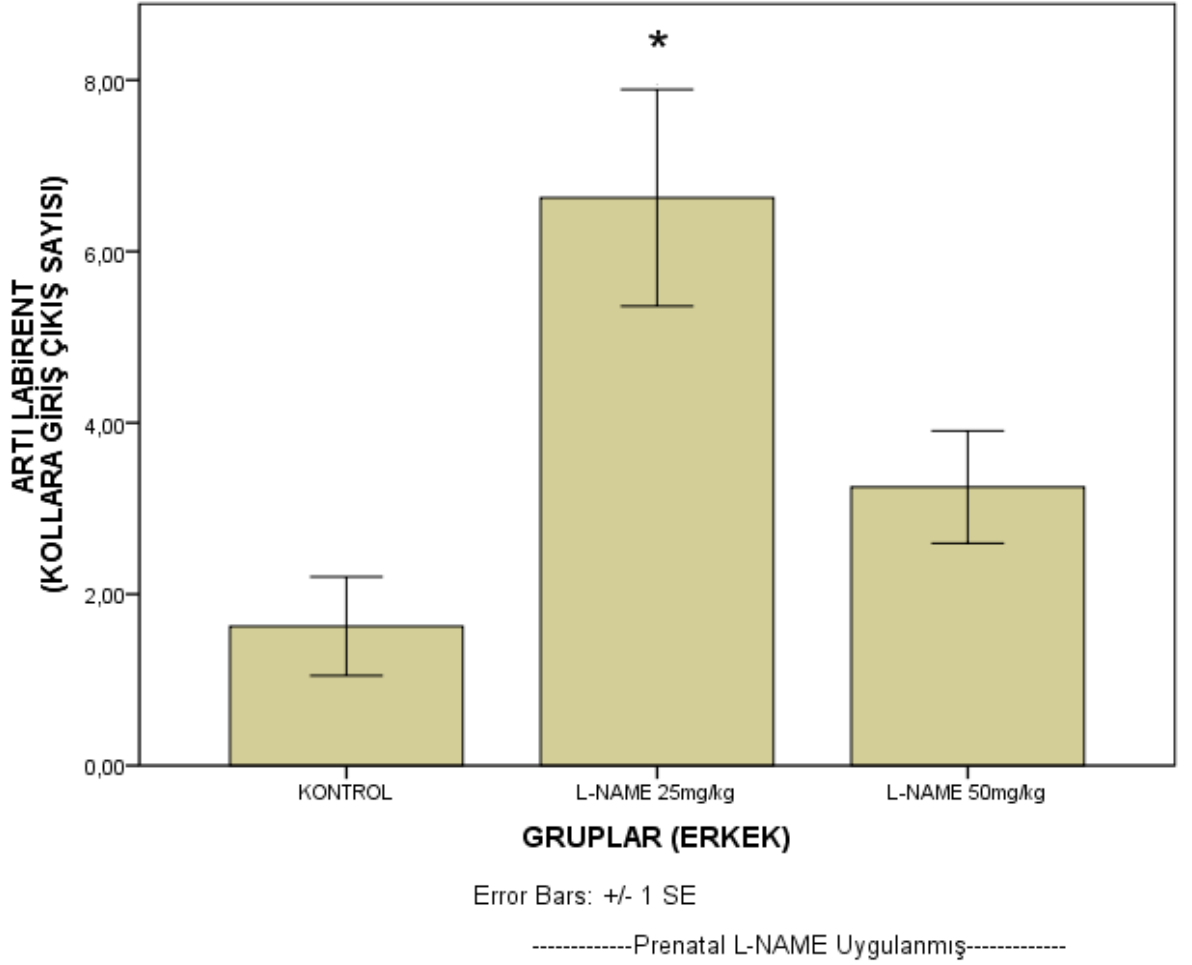


#### 4.3.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltiilmiş Artı Labirent Testinde Açık ve Kapalı Kollar Arası Giriş Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan erkek yavruların yükseltiilmiş artı labirentte açık ve kapalı kollar arası giriş sayıları, gelişimsel olarak süttten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasında denk gelen 25. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Yükseltiilmiş artı labirent testinde açık kolda bulunma süresi ile otizmde görülen repetitif davranışlar araştırıldı.

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,45) = 8.268$ ;  $p = 0.001$ , one-way ANOVA test] açık ve kapalı kollar arası giriş sayısını yükselterek anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,45) = 8.268$ ;  $p = 0.405$ , one-way ANOVA test] açık ve kapalı kollar arası giriş sayısı üzerinde herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 52).

Şekil 52: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık ve Kapalı Kollar Arası Giriş Sayısı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



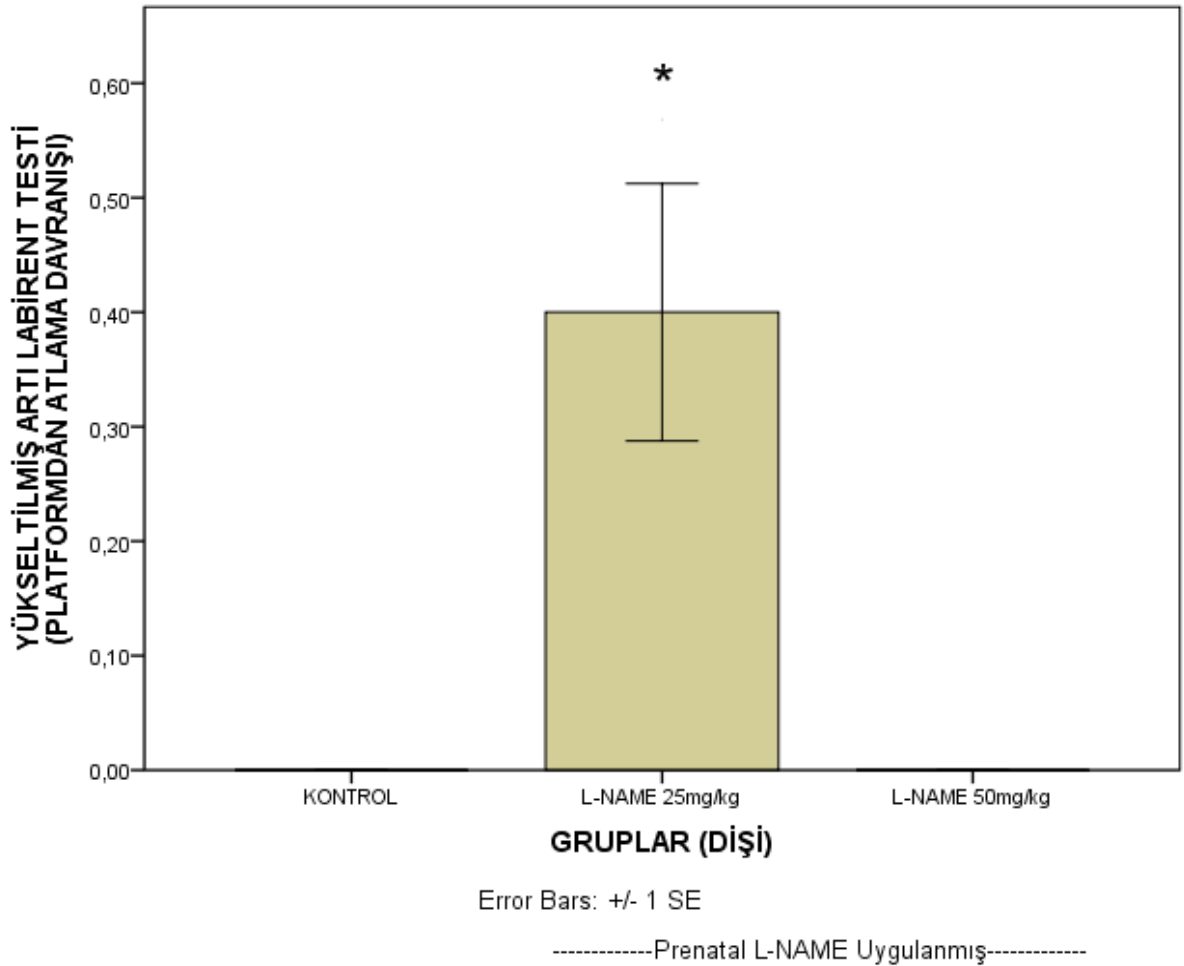
#### 4.3.5. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Platformdan Atlama Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların yükseltilmiş artı labirentte platformdan atlama davranışları, gelişimsel olarak sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 25. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Yükseltilmiş artı labirent testinde platformdan atlama davranışı ile otizmde görülen tehlikeyi fark etmeme davranışı araştırıldı.

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,57) = 12.667; p = 0.000, one-way ANOVA test] platformdan atlama davranışı üzerinde anlamlı farklılık oluşturdu. Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg

grubu için [ $F(2,57) = 12.667$ ;  $p = 1.000$ , one-way ANOVA test] platformdan atlama davranışı üzerinde anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 53).

**Şekil 53: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Platformdan Atlama Davranışı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).**

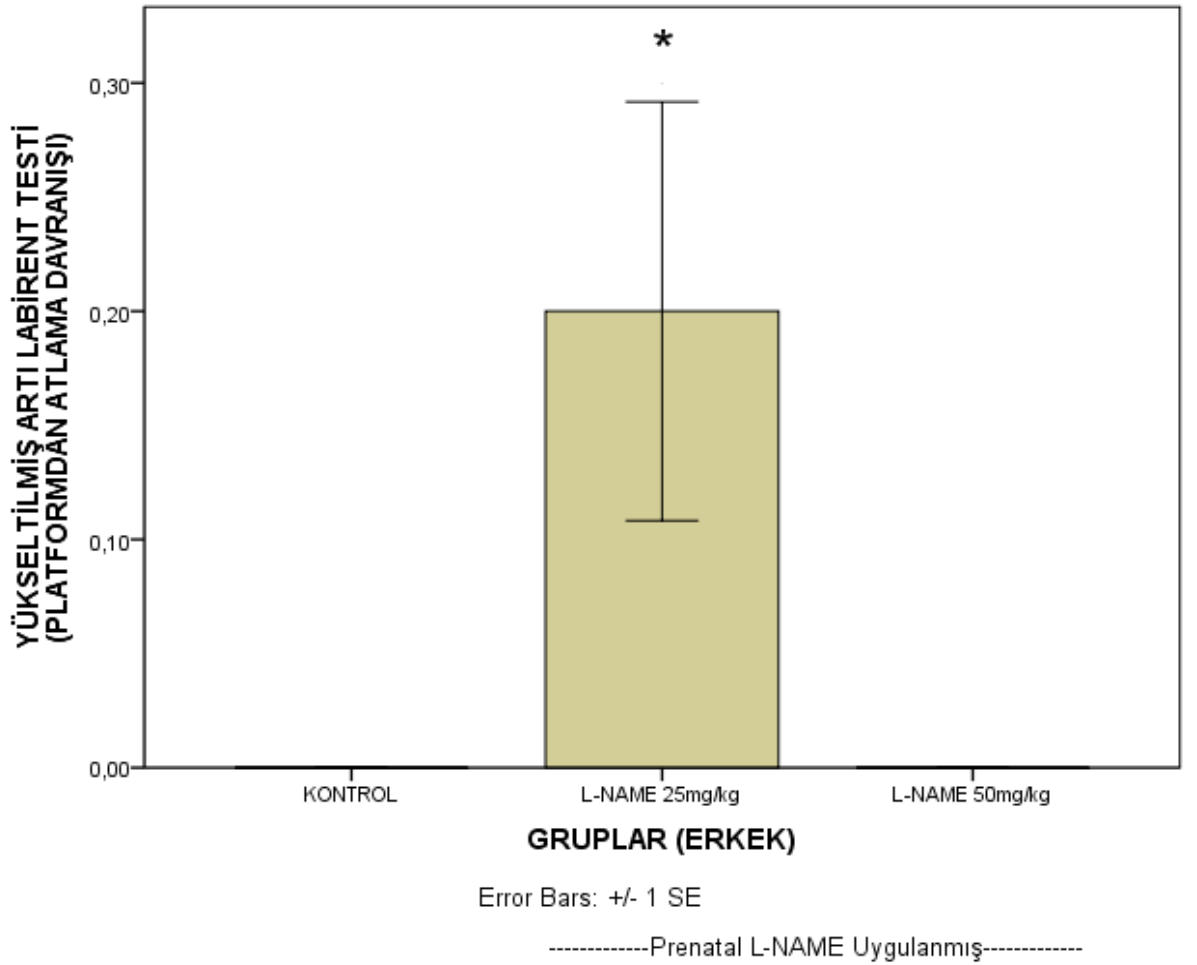


#### **4.3.6. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Platformdan Atlama Etkileri**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan erkek yavruların yükseltmiş artı labirentte platformdan atlama davranışları, gelişimsel olarak sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 25. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Yükseltmiş artı labirent testinde platformdan atlama davranışı ile otizmde görülen tehlikeyi fark etmeme davranışı araştırıldı.

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,57) = 4.750$ ;  $p = 0.026$ , one-way ANOVA test] platformdan atlama davranışı üzerinde anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,57) = 4.750$ ;  $p = 1.000$ , one-way ANOVA test] platformdan atlama davranışı üzerinde anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 54).

**Şekil 54: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Yükseltmiş Artı Labirent Testinde Platformdan Atlama Davranışı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).**





#### 4.4. Koku Ayırt Etme Testi

Koku ayırt etme testi, sütün kesme (PND 21) gününden bir gün öncesine denk gelen 20. günde (Schneider ve ark., 2006) ölçülerek derecelendirildi. Bu çalışma ile, ratlarda iletişimin temeli olan koku belleği ve belleğin öğrenme üzerindeki doğrudan etkileri aracılığıyla öğrenme bozuklukları araştırıldı.

**Resim 7: Koku ayırt etme testi.**



**Tablo 11: Prenatal preeklampsinin koku ayırt etme testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\*  $p < 0.05$ , Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

Test Adı	Araştırdığı Davranış Belirteci	L25D	L50D	L25E	L50E
<b>Koku Ayırt Etme Testi</b>	Koku hafızası, bellek, iletişim	+	+	+	+

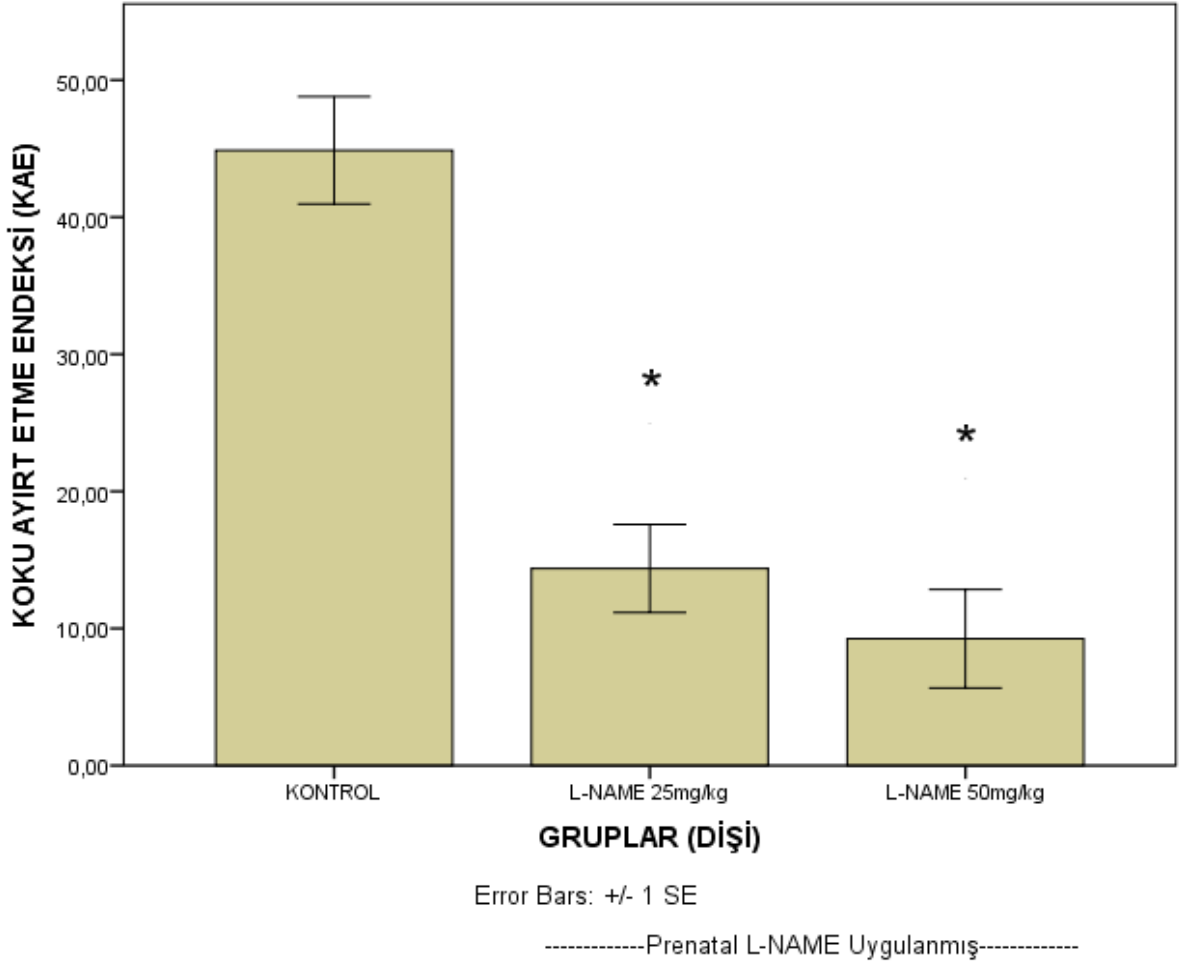
\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

#### **4.4.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Koku Ayırt Etme Testine Etkileri**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların koku ayırt etme testi, gelişimsel olarak süttten kesme (PND 21) gününden bir gün öncesine denk gelen 20. günde (Schneider ve ark., 2006) ölçülerek derecelendirildi. Koku ayırt etme testinde kendi kafesinden alınmış altlığı tercih etmeme davranışı ile otizmde görülen bellek ve iletişim bozuklukları araştırıldı.

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 28.821$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 28.821$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] kendi kafesinden alınmış altlığı tercih etme süresini düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 55).

Şekil 55: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Koku Ayırt Etme Testi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



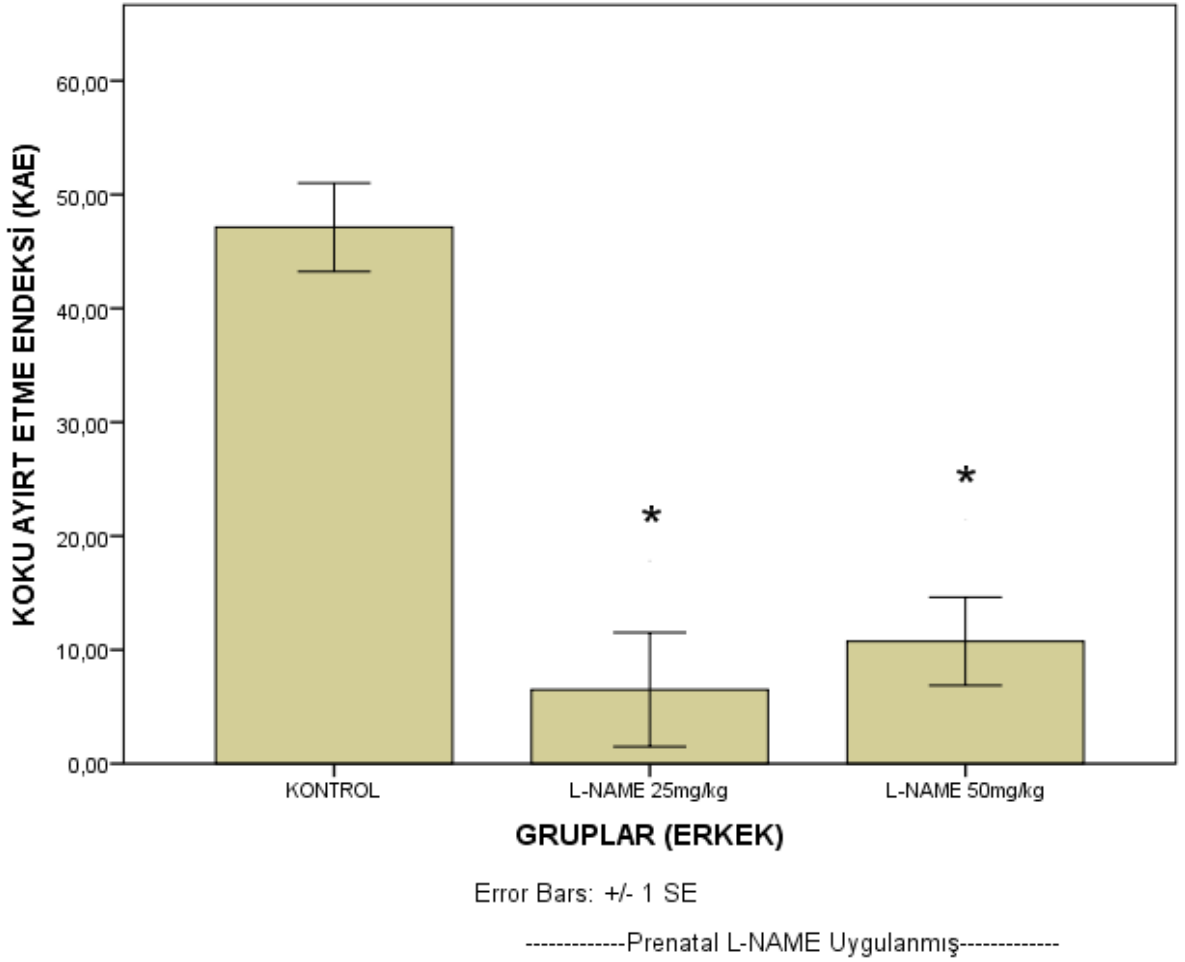
#### 4.4.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Koku Ayırt Etme Testine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan erkek yavruların koku ayırt etme testi, gelişimsel olarak sütten kesme (PND 21) gününden bir gün öncesine denk gelen 20. günde (Schneider ve ark., 2006) ölçülerek derecelendirildi. Koku ayırt etme testinde kendi kafesinden alınmış altlığı tercih etmeme davranışı ile otizmde görülen bellek ve iletişim bozuklukları araştırıldı.

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 27.070$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 27.070$ ;  $p = 0.000$ , one-

way ANOVA test] kendi kafesinden alınmış altlığı tercih etme süresini düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 56).

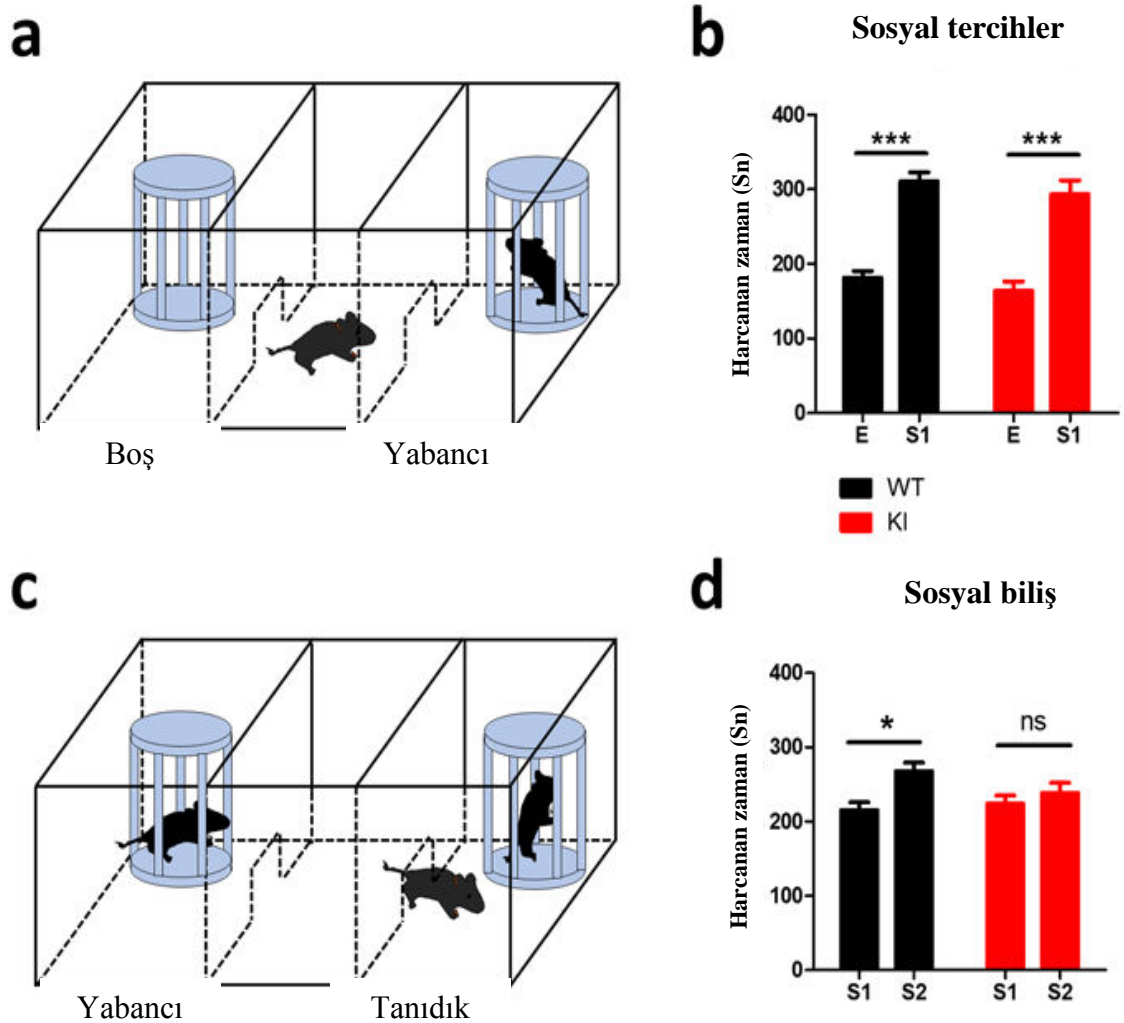
Şekil 56: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Koku Ayırt Etme Testi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.5. Sosyal Tanıma Testi

İki farklı fazdan oluşan bu testin ilk fazı sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 35. günde, ikinci fazı ise 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Bu test ile otizmde görülen kişi hafızası ve çevresindeki canlıları fark etme, sosyal beceri ve sosyal hafıza ve iletişim becerilerinde görülen bozukluklar araştırıldı (Moy ve ark., 2004).

Şekil 57: Sosyal tanıma testi.



(Lim ve ark., 2017)

**Tablo 12: Prenatal preeklampsinin sosyal tanıma testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

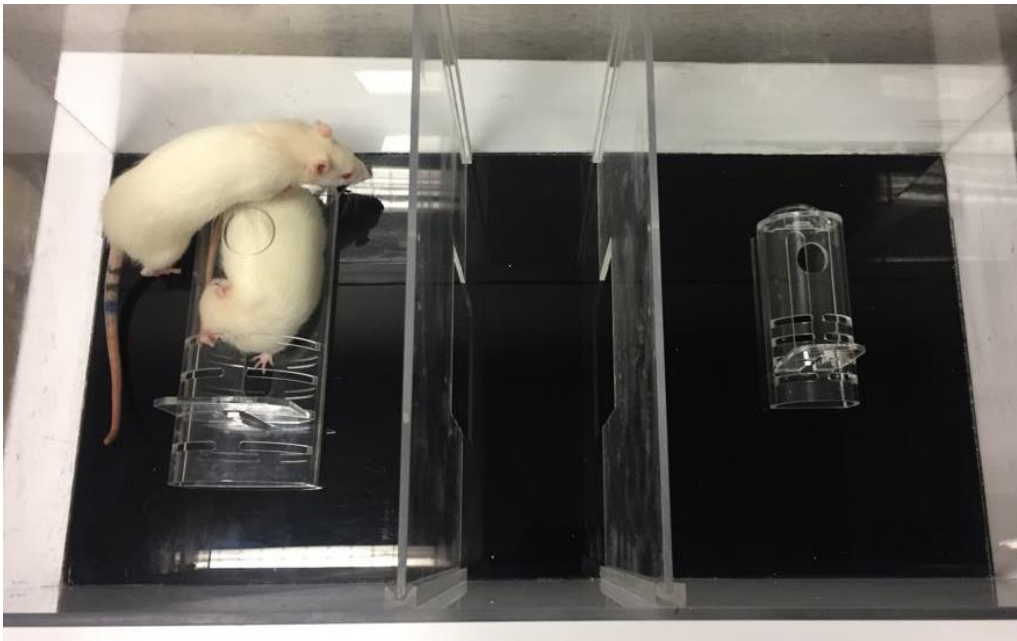
Test Adı	Araştırdığı Davranış Belirtici	L25D	L50D	L25E	L50E
Sosyal Tanıma Testi (Yabancı)	Başka bir canlıyı farketme	+	+	+	0
Sosyal Tanıma Testi (Yabancı, Tanıdık)	Kişi belleği, koku belleği	+	+	+	0

\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

#### 4.5.1. Sosyal Tanıma Testi - İlk Fazı

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavruların sosyal tanıma testinin ilk fazı, sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 35. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Sosyal tanıma testinin ilk fazında yavru ratın yabancı ratın çevresinde daha fazla vakit geçirmesi ile otizmde görülen çevresindeki canlıları fark etme, sosyal beceri ve iletişim bozuklukları araştırıldı.

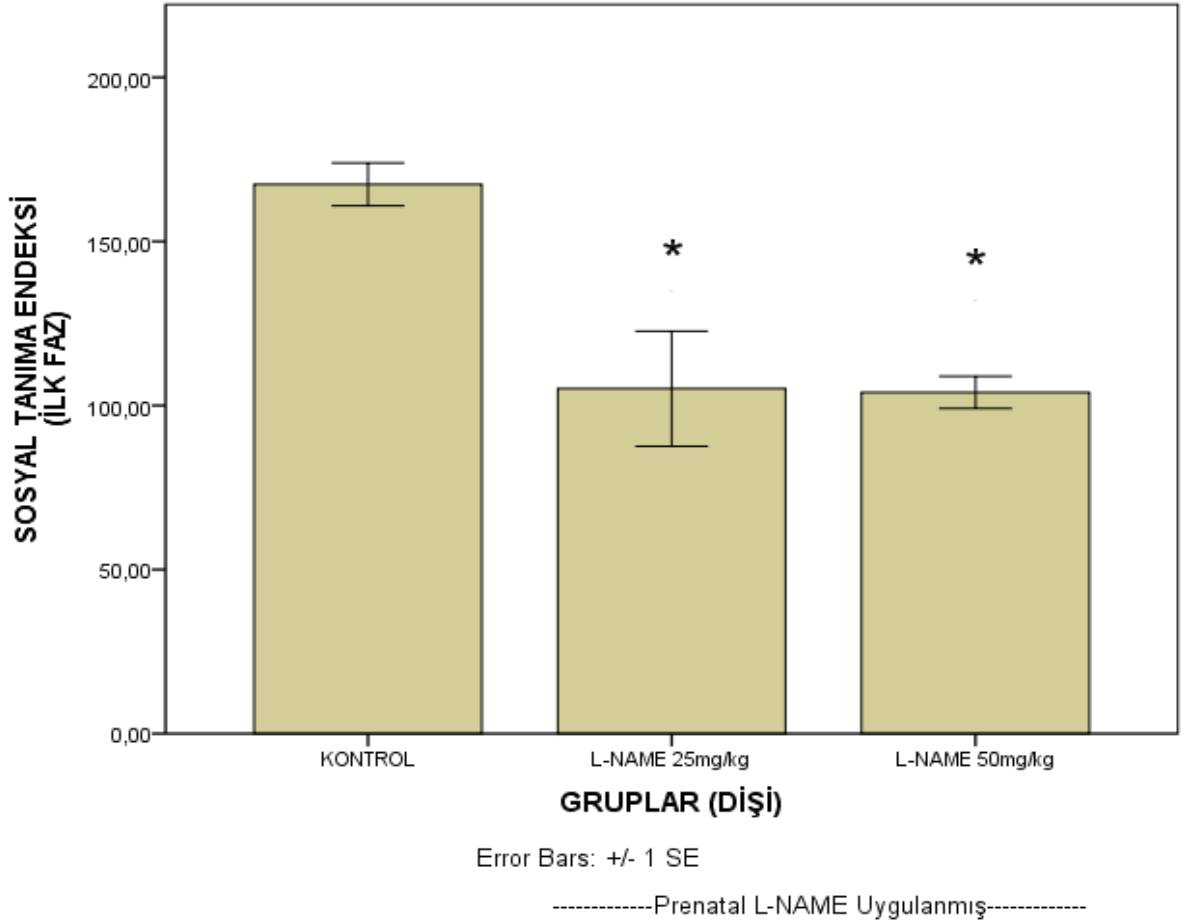
**Resim 8: Sosyal tanıma testi, ilk fazı.**



#### 4.5.1.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İlk Fazında Yabancı Ratı Tercih Etmesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 10.533$ ;  $p = 0.002$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 10.533$ ;  $p = 0.002$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal tanıma testinin ilk fazında yabancı ratı tercih etme süresini düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 58).

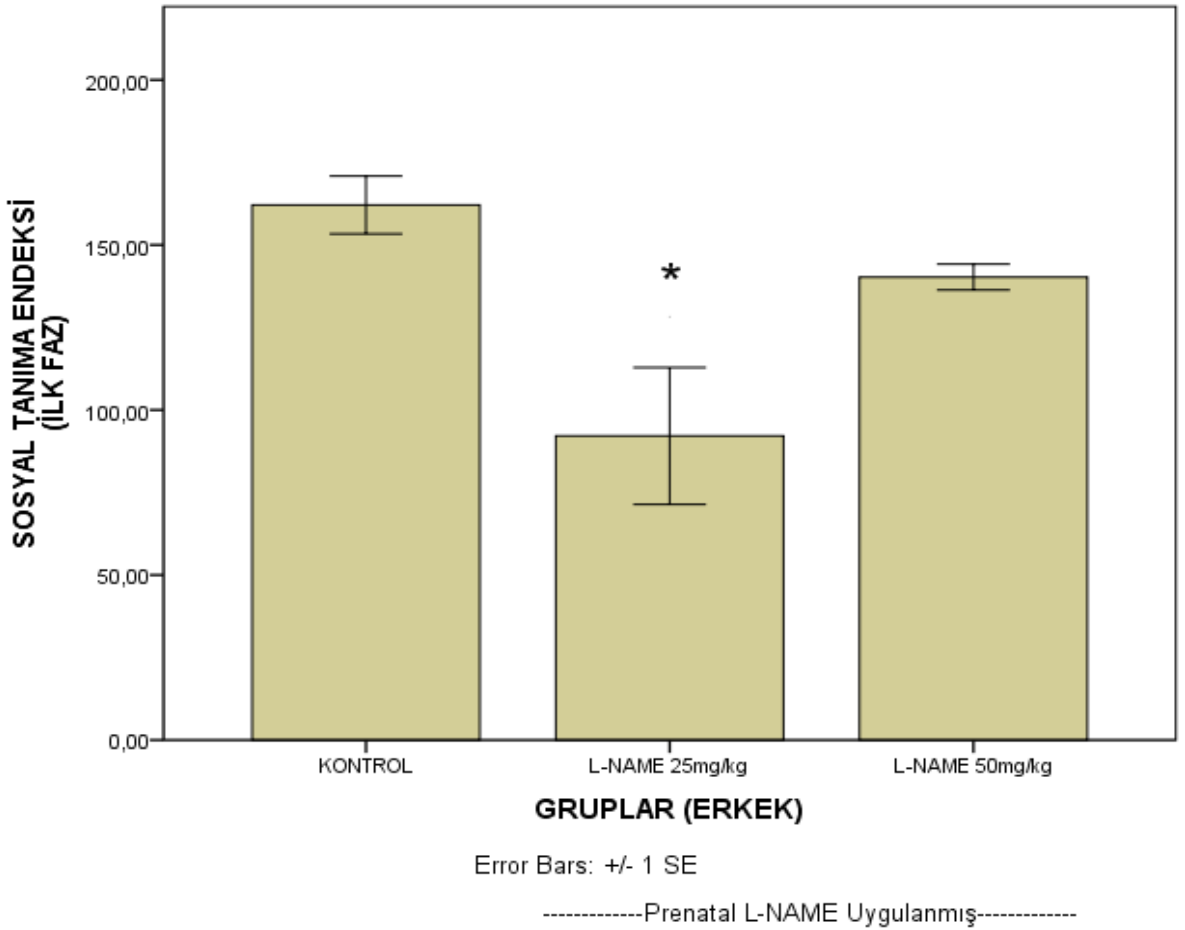
Şekil 58: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İlk Fazında Yabancı Ratı Tercih Etmesi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.5.1.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İlk Fazında Yabancı Ratı Tercih Etmesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 7.379$ ;  $p = 0.003$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal tanıma testinin ilk fazında yabancı ratı tercih etme süresini düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 7.379$ ;  $p = 0.482$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal tanıma testinin ilk fazında yabancı ratı tercih etme süresinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 59).

Şekil 59: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İlk Fazında Yabancı Ratı Tercih Etmesi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).





#### 4.5.2. Sosyal Tanıma Testi - İkinci Fazı

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavruların sosyal tanıma testinin ikinci fazı, sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Sosyal tanıma testinin ikinci fazında yavru ratın tanıdık ratın çevresinde daha fazla vakit geçirmesi ile otizmde görülen kişi hafızası, sosyal hafıza ve iletişim bozuklukları araştırıldı.

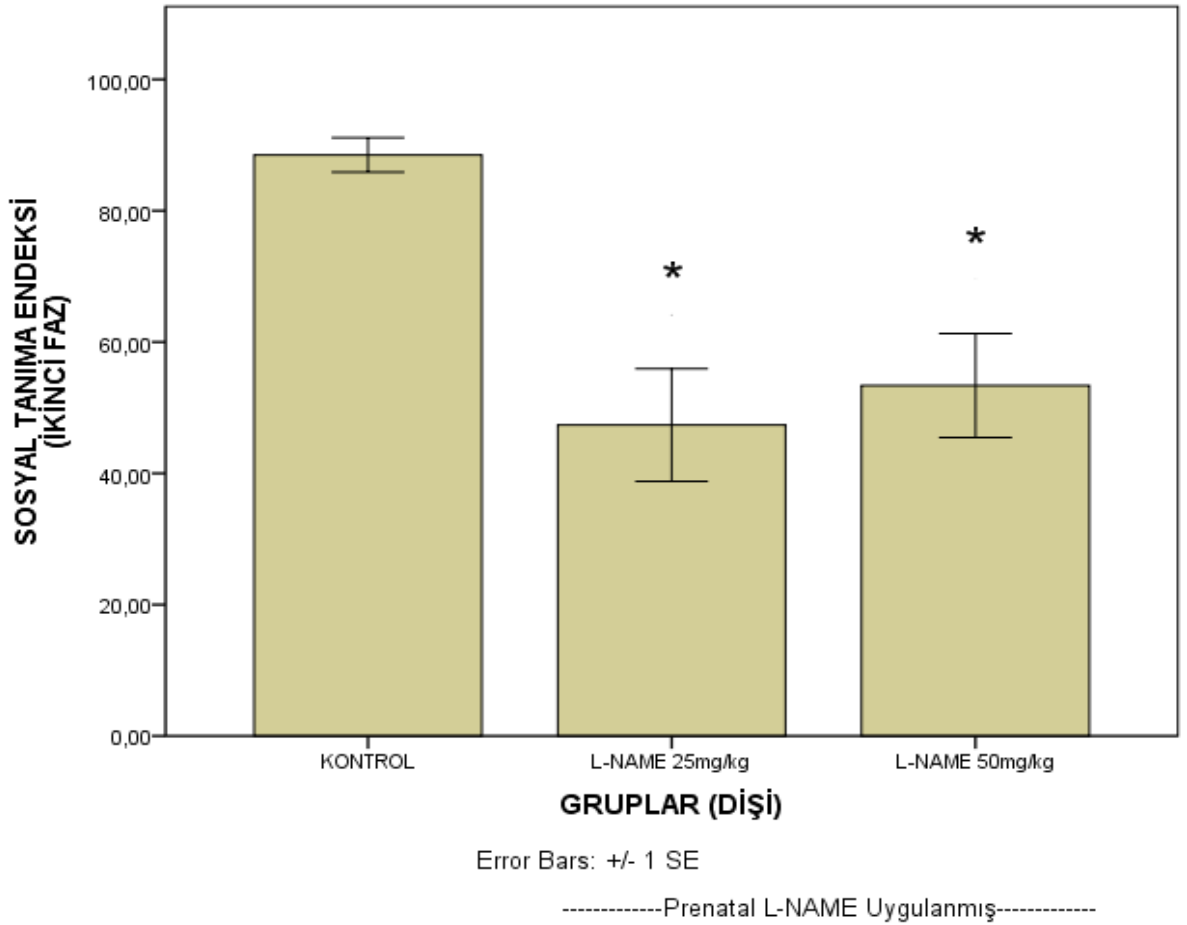
**Resim 9: Sosyal tanıma testi, ikinci fazı.**



#### 4.5.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İkinci Fazında Tanıdık Ratı Tercih Etmesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 10.333$ ;  $p = 0.001$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 10.333$ ;  $p = 0.005$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal tanıma testinin ikinci fazında tanıdık ratı tercih etme süresini düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 60).

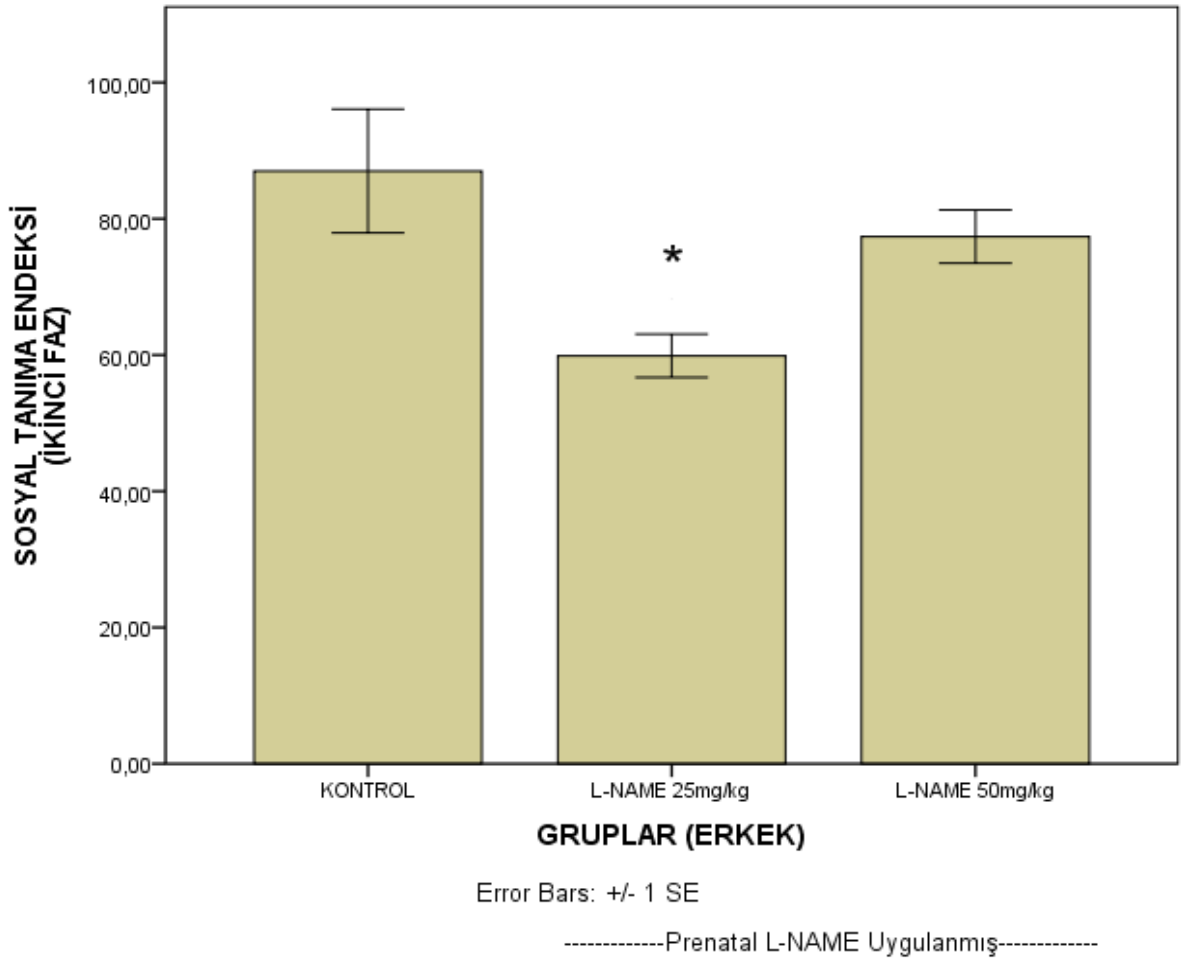
Şekil 60: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İkinci Fazında Tanıdık Ratı Tercih Etmesi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.5.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İkinci Fazında Tanıdık Ratı Tercih Etmesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 5.263$ ;  $p = 0.011$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal tanıma testinin ikinci fazında tanıdık ratı tercih etme süresini düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek Kontrol grubuna göre, L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 5.263$ ;  $p = 0.504$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal tanıma testinin ikinci fazında tanıdık ratı tercih etme süresinde anlamlı farklılık oluşturmadı (Şekil 61).

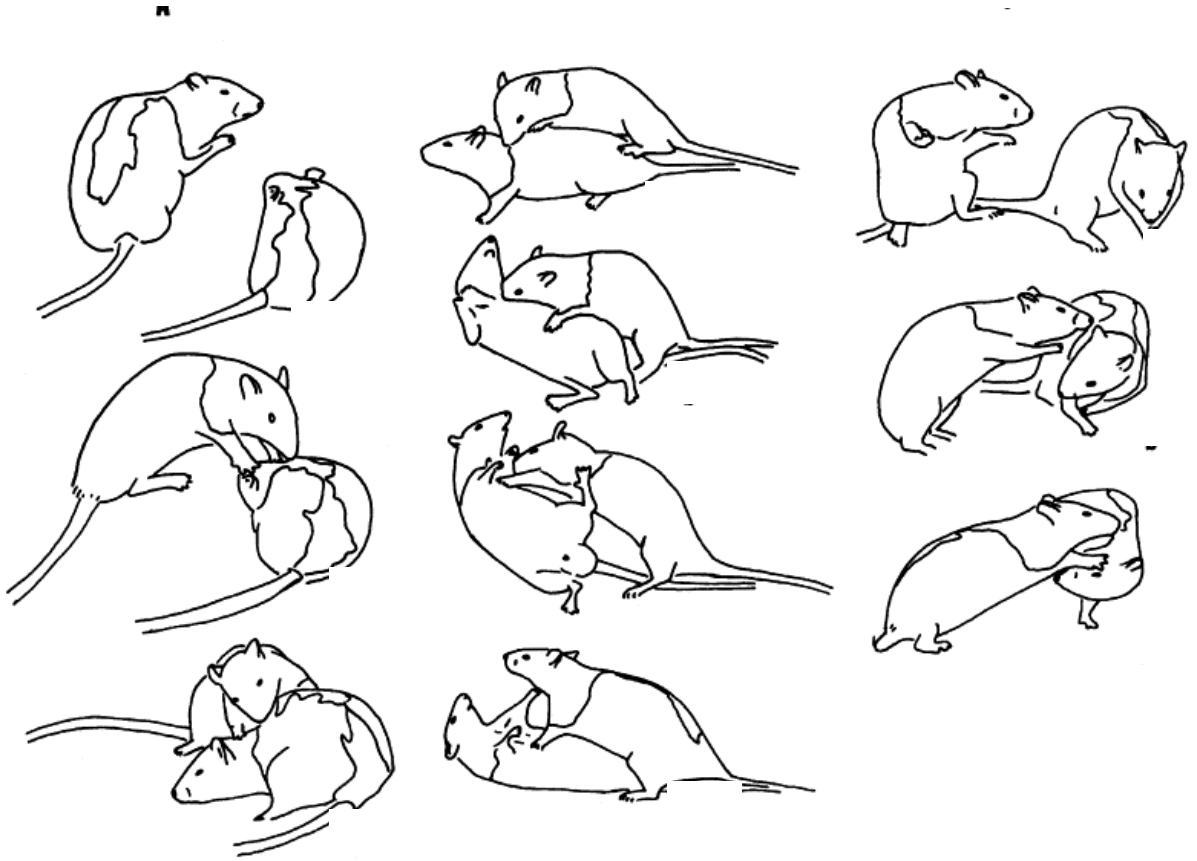
Şekil 61: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Tanıma Testinin İkinci Fazında Tanıdık Ratı Tercih Etmesi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.6. Sosyal Oyun Testi

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların sosyal oyun testi süttten kesme (PND 21) gününe denk gelen 21. günde (Panksepp ve ark., 1980) ölçülerek derecelendirildi. Bu test ile otizmde görülen sosyal beceri ve sosyal öğrenme, oyun becerileri ve oyun ile yetişkinliğe hazırlık becerilerinde görülen bozukluklar araştırıldı (Kerkhof ve ark., 2013).

Şekil 62: Sosyal oyun testinde gözlenen davranışlar.



(Pellis ve ark., 1997)

**Tablo 13: Prenatal preeklampsinin sosyal oyun testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

Test Adı	Araştırdığı Davranış Belirteci	L25D	L50D	L25E	L50E
<b>Sosyal Oyun Testi</b> <b>(Takip sayısı)</b>	Takip davranışı	0	0	+	+
<b>Sosyal Oyun Testi</b> <b>(Takip süresi)</b>	Takip süresi	+	+	+	+
<b>Sosyal Oyun Testi</b> <b>(Ayrılık sayısı)</b>	Ayrı kalma sayısı	0	0	+	+
<b>Sosyal Oyun Testi</b> <b>(Ayrılık süresi)</b>	Ayrı kalma süresi	0	0	0	0
<b>Sosyal Oyun Testi</b> <b>(Birliktelik sayısı)</b>	Birlikte olma sayısı	0	0	+	0
<b>Sosyal Oyun Testi</b> <b>(Birliktelik süresi)</b>	Birlikte geçirilen vakit	0	0	0	0
<b>Sosyal Oyun Testi</b> <b>(Sosyal etkileşim sayısı)</b>	Sosyal talepte bulunma sayısı	+	+	+	0
<b>Sosyal Oyun Testi</b> <b>(Sosyal etkileşim skoru)</b>	Sosyal taleplerin değeri	+	+	+	0

\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

#### 4.6.1. Sosyal Oyun Testi - Takip Davranışı

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavruların sosyal oyun testi süttten kesme (PND 21) gününe denk gelen 21. günde (Panksepp ve ark., 1980) ölçülerek derecelendirildi. Sosyal oyun testinde yavru ratların oyun davranışları ile otizmde görülen sosyal beceri ve sosyal öğrenme, oyun becerileri ve oyun ile yetişkinliğe hazırlık becerilerinde görülen bozukluklar araştırıldı.

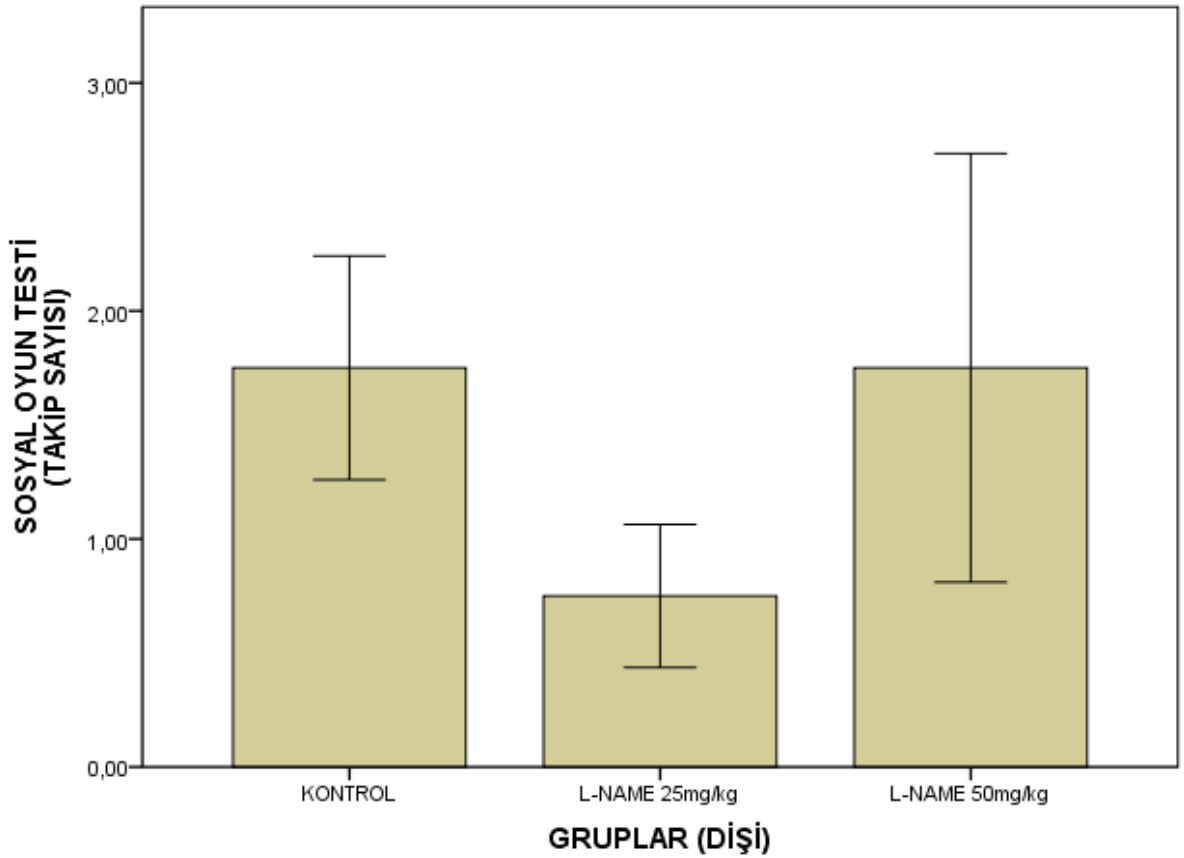
**Resim 10: Sosyal oyun testi; takip.**



#### 4.6.1.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.818$ ;  $p = 0.520$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.818$ ;  $p = 1.000$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birbirini takip sayısında anlamlı farklılık oluşturmadı (Şekil 63).

Şekil 63: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Sayısı Üzerine Etkileri.



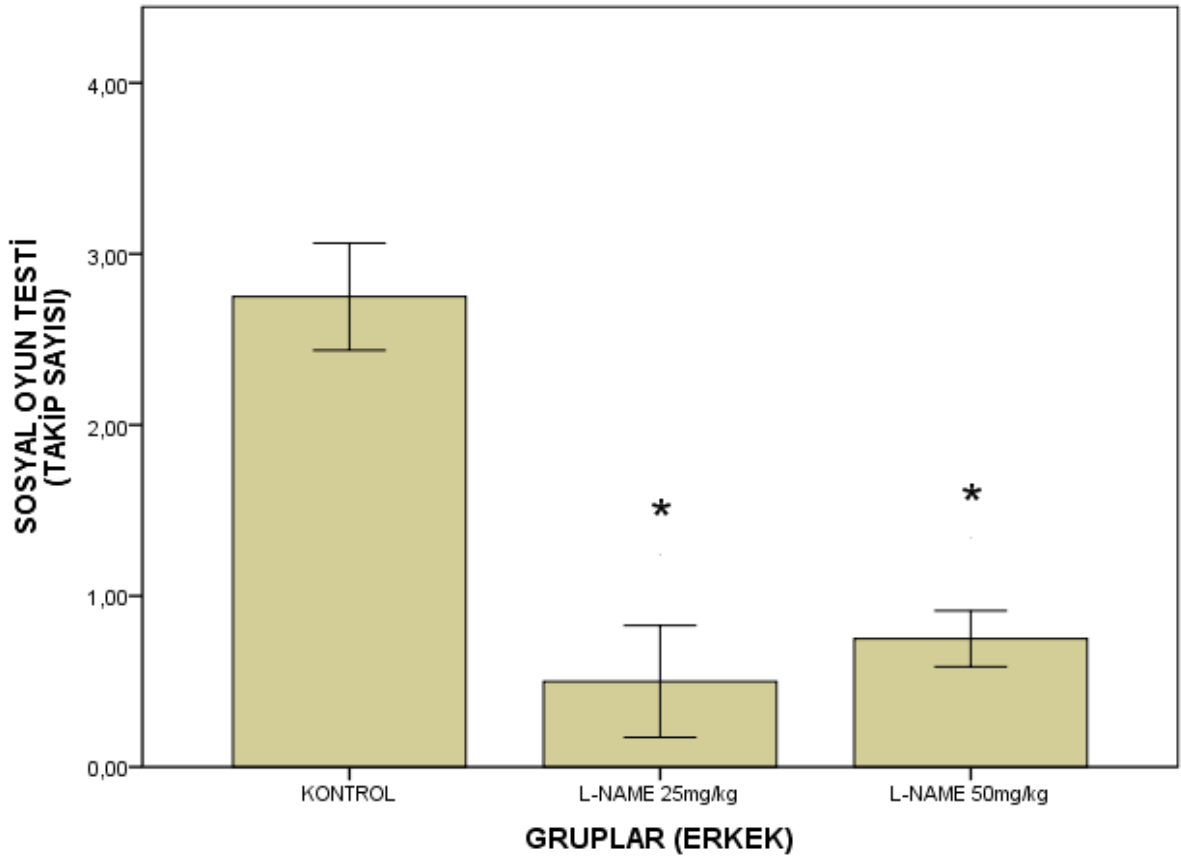
Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

#### 4.6.1.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 19.654$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 19.654$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birbirini takip sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 64).

Şekil 64: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Sayısı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



Error Bars: +/- 1 SE

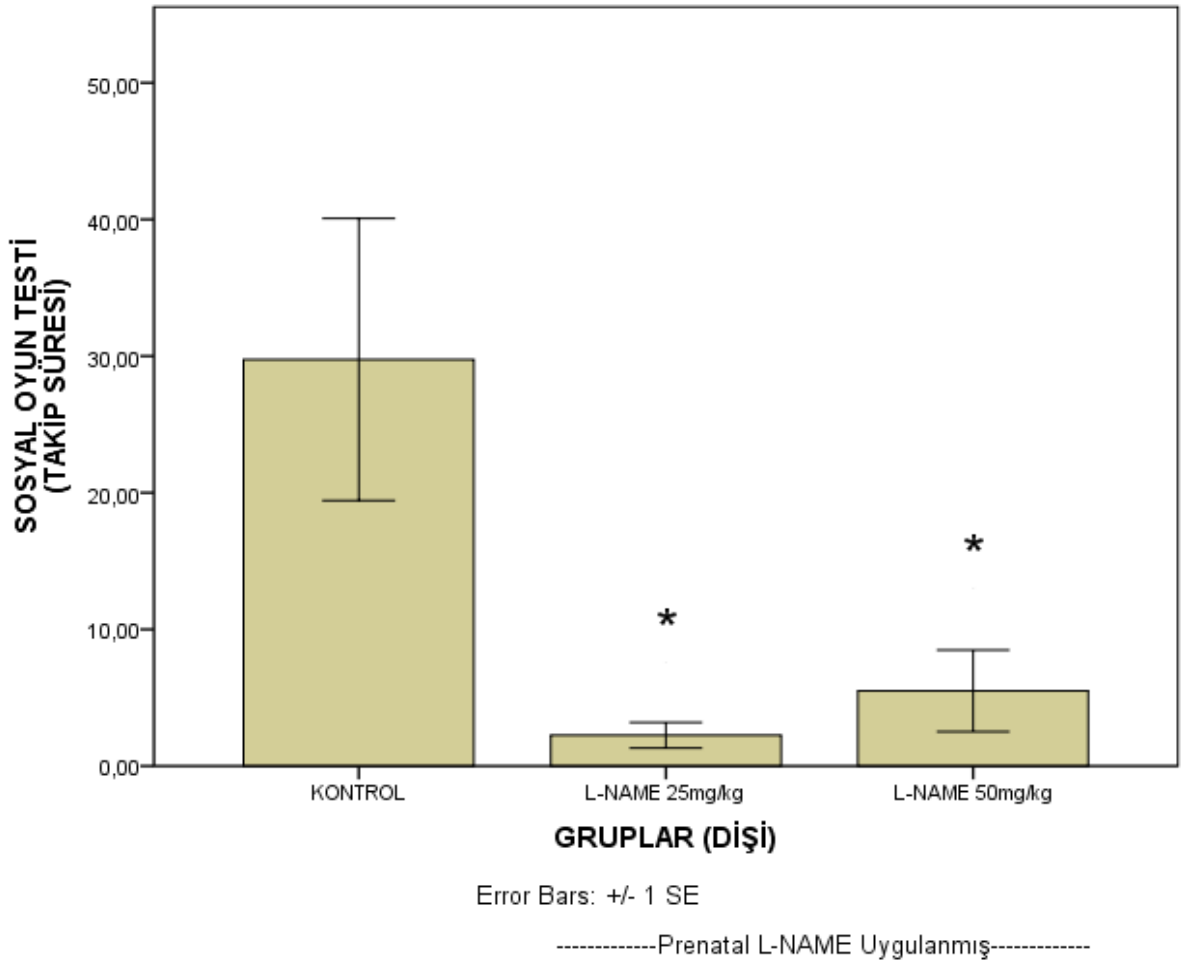
-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----



#### 4.6.1.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Süresine Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 5.825$ ;  $p = 0.014$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 5.825$ ;  $p = 0.031$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birbirini takip süresini düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 65).

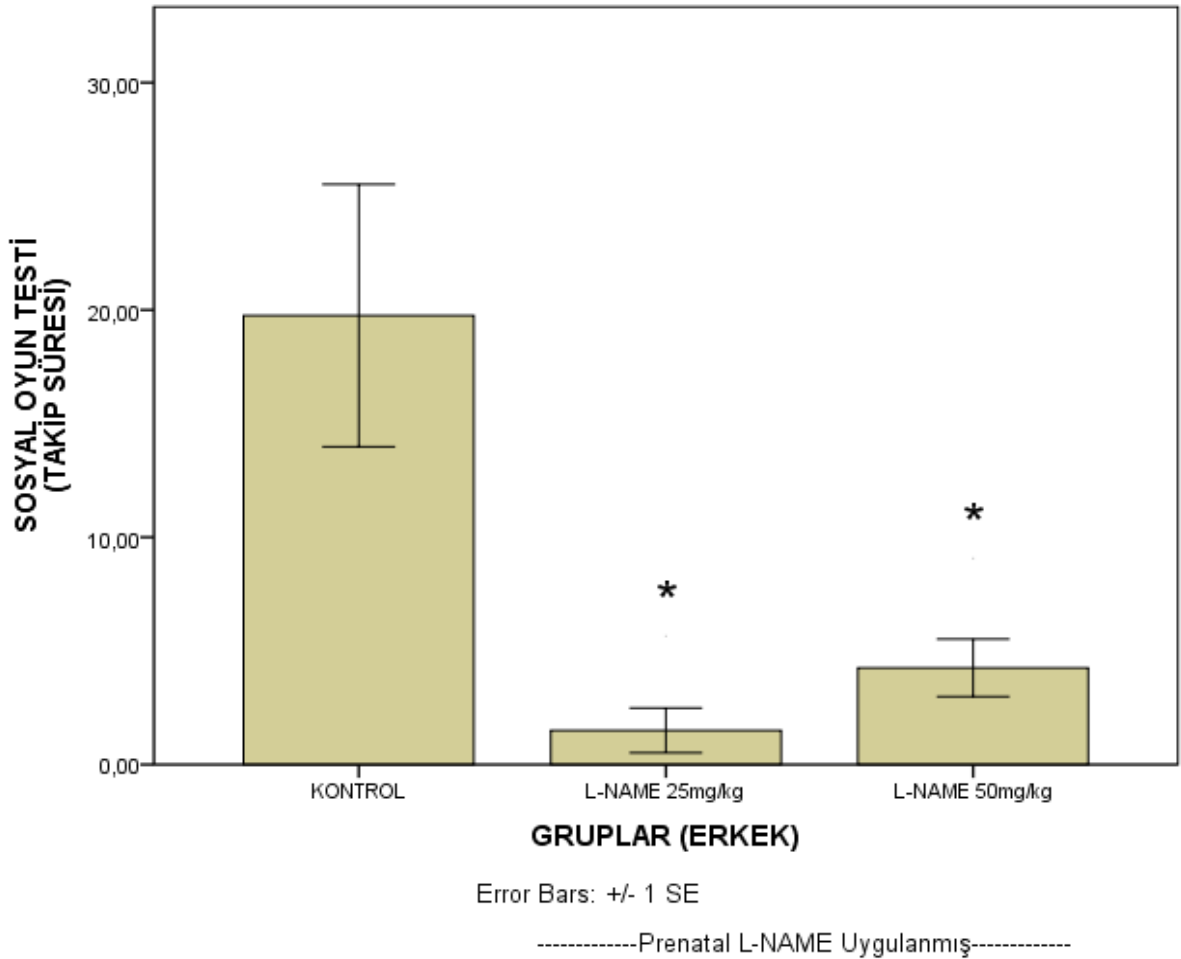
Şekil 65: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Süresi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.6.1.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Süresine Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 8.096$ ;  $p = 0.003$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 8.096$ ;  $p = 0.012$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birbirini takip süresini düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 66).

Şekil 66: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Takip Süresi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.6.2. Sosyal Oyun Testi - Ayrılık Davranışı

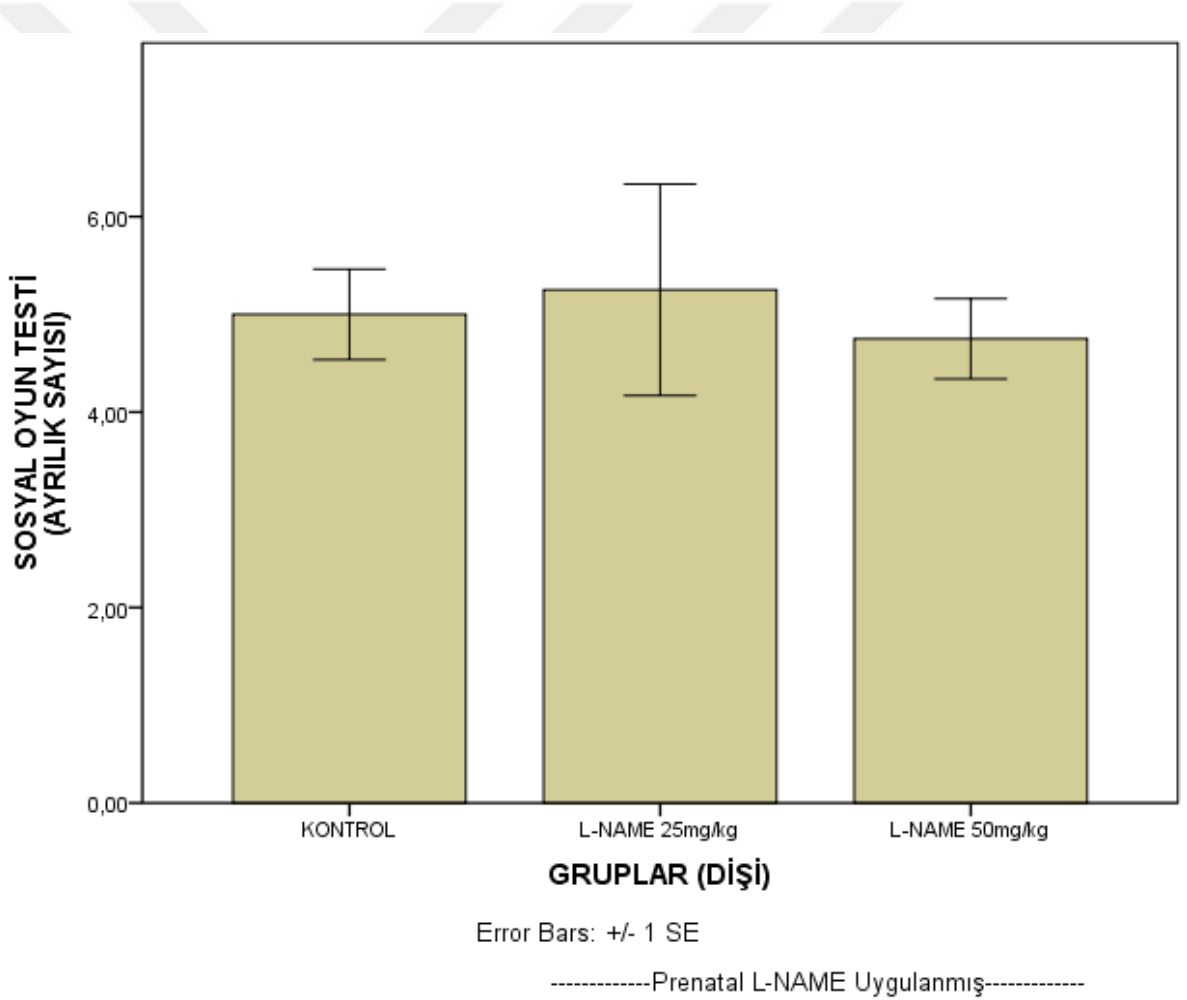
Resim 11: Sosyal oyun testi; ayrılık.



#### 4.6.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.121$ ;  $p = 0.967$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.121$ ;  $p = 0.967$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birbirinden ayrılma sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 67).

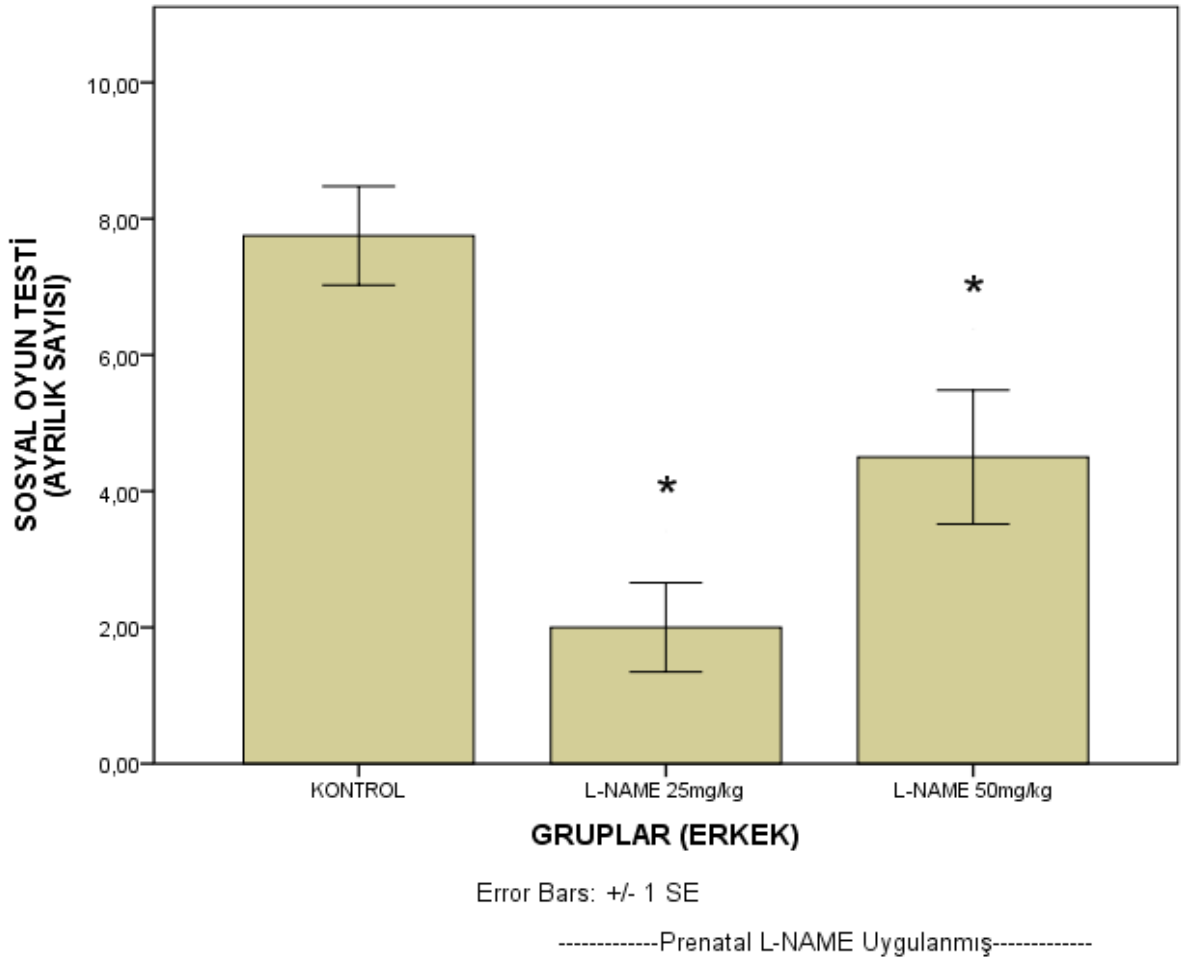
Şekil 67: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Sayısı Üzerine Etkileri.



#### 4.6.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 12.991$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 12.991$ ;  $p = 0.024$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birbirinden ayrılma sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 68).

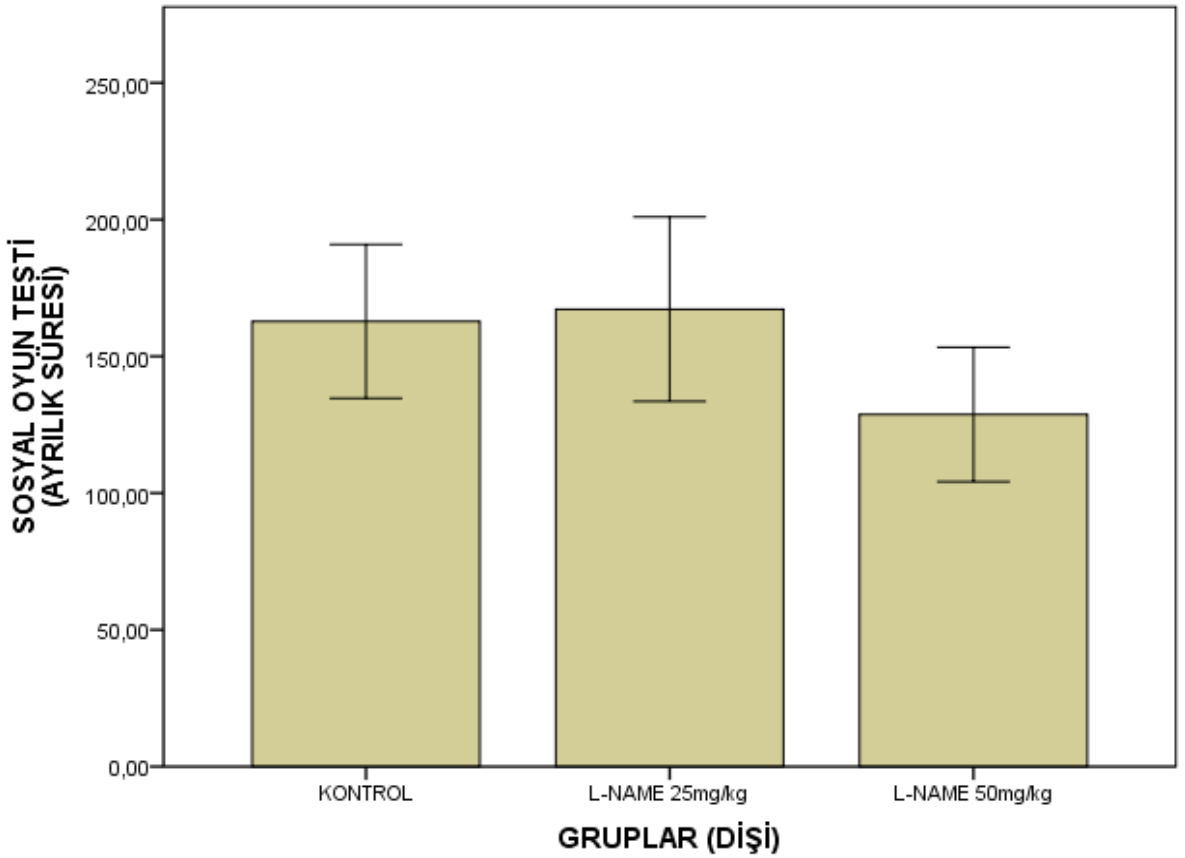
Şekil 68: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Sayısı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.6.2.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Süresine Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.525$ ;  $p = 0.993$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.525$ ;  $p = 0.691$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birbirinden ayrılma süresinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 69).

Şekil 69: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Süresi Üzerine Etkileri.



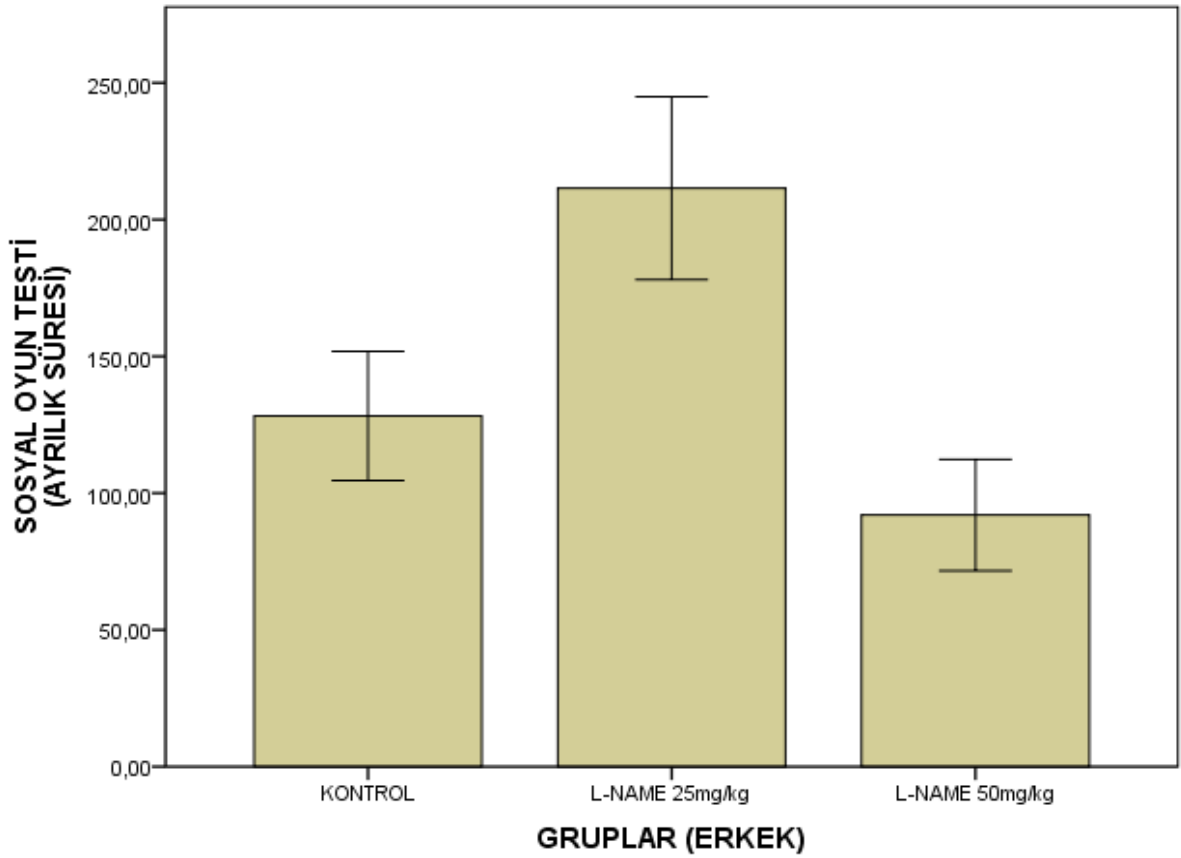
Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

#### 4.6.2.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Süresine Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 5.382$ ;  $p = 0.089$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 5.382$ ;  $p = 0.603$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birbirinden ayrılma süresinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 71).

Şekil 70: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Ayrılık Süresi Üzerine Etkileri.



Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

### 4.6.3. Sosyal Oyun Testi - Birliktelik Davranışı

Resim 12: Sosyal oyun testi; birliktelik, genital koklama.

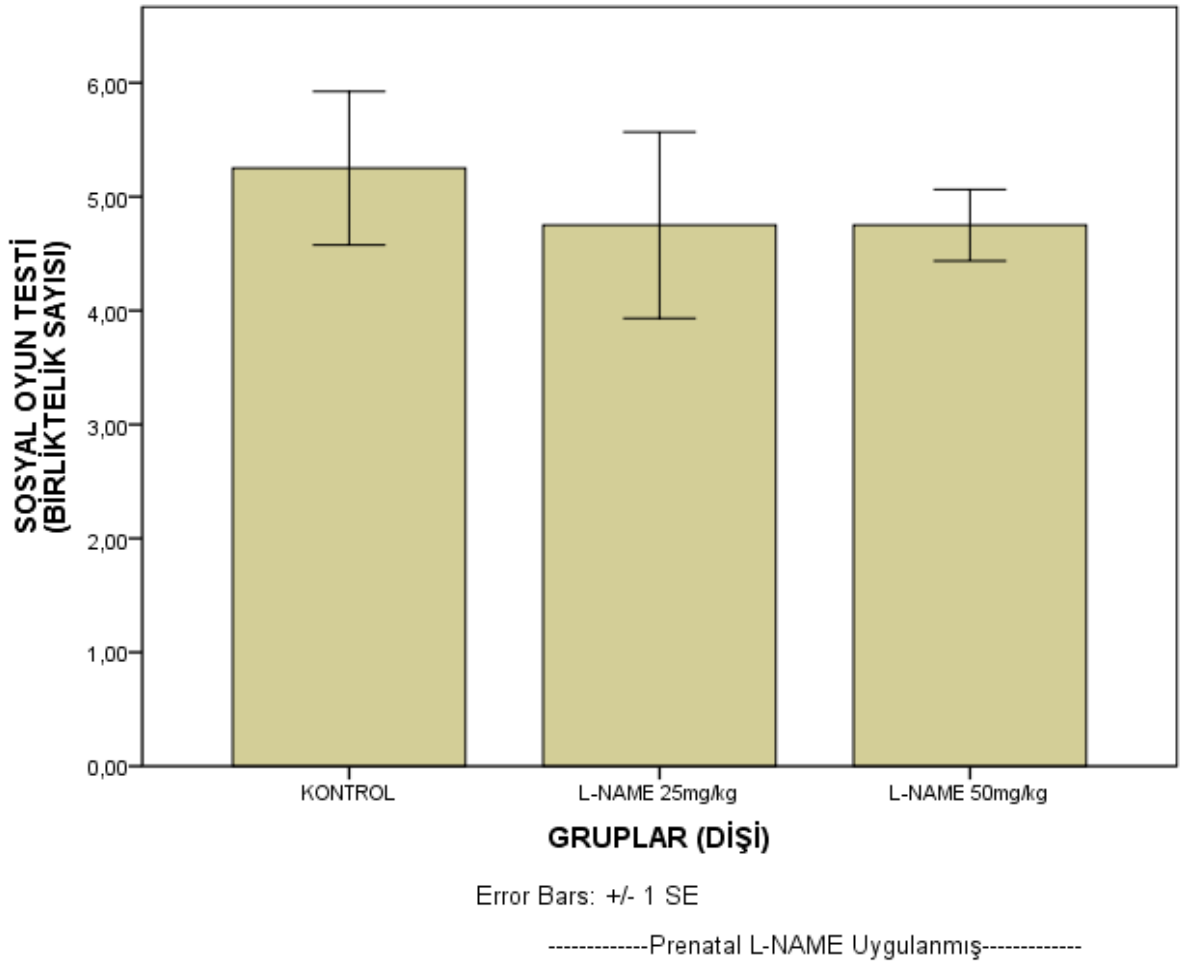




#### 4.6.3.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.204$ ;  $p = 0.846$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.204$ ;  $p = 0.846$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birlikte bulunma sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 71).

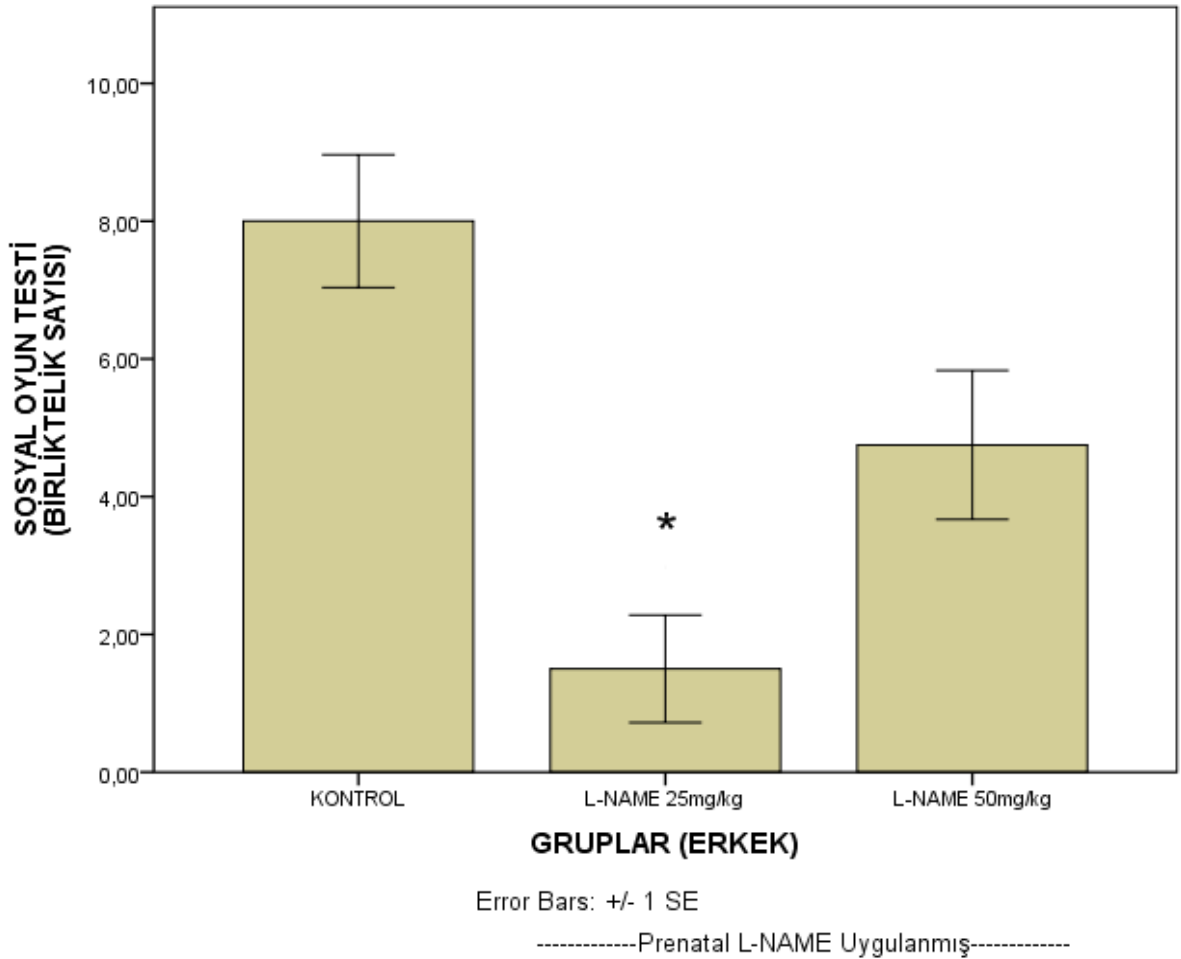
Şekil 71: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Sayısı Üzerine Etkileri.



#### 4.6.3.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 11.713$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birlikte bulunma sayısını düşürerek anlamlı bir farklılık oluşturdu. Erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 11.713$ ;  $p = 0.061$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birlikte bulunma sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 72).

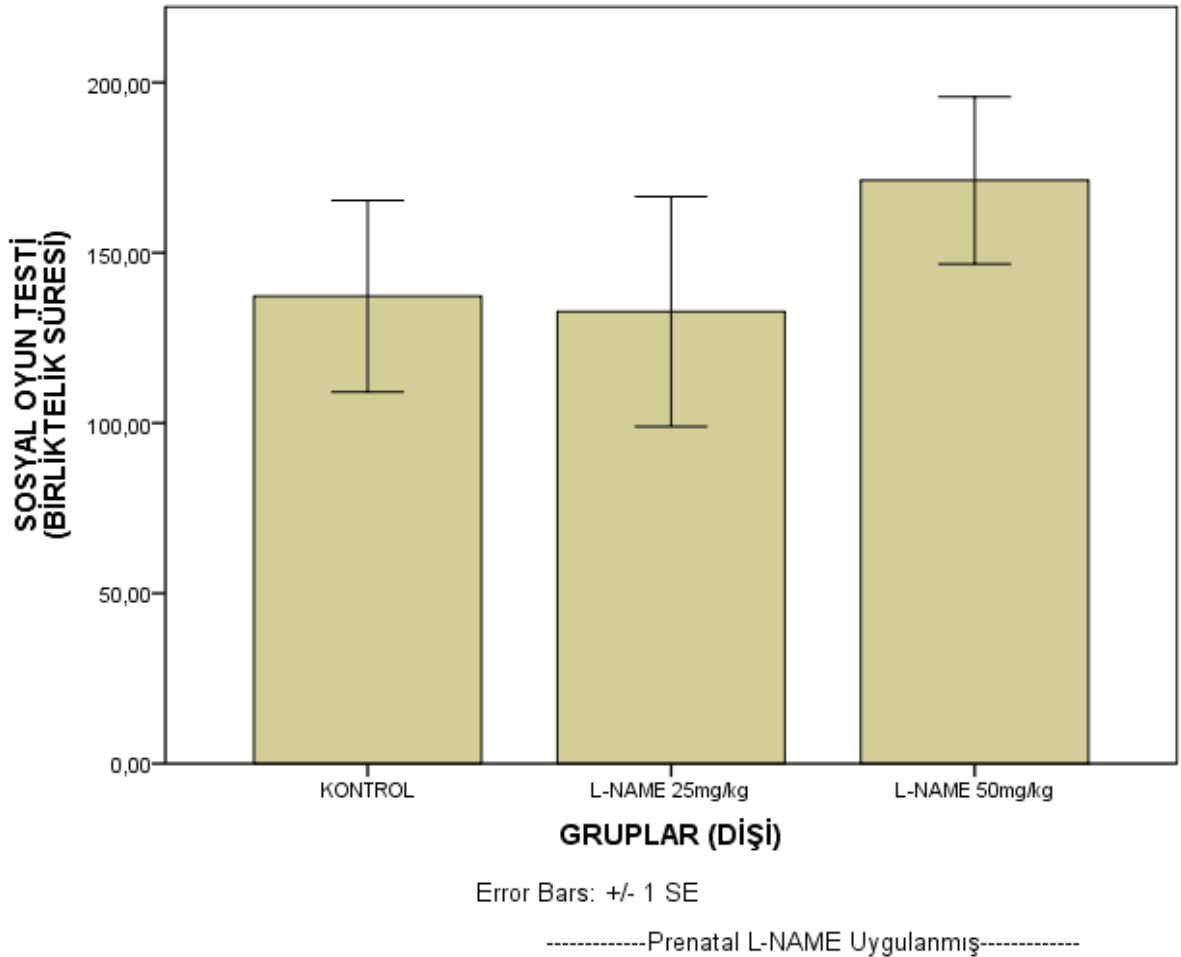
Şekil 72: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Sayısı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.6.3.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Süresine Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.525$ ;  $p = 0.993$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 0.525$ ;  $p = 0.691$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birlikte bulunma süresinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 73).

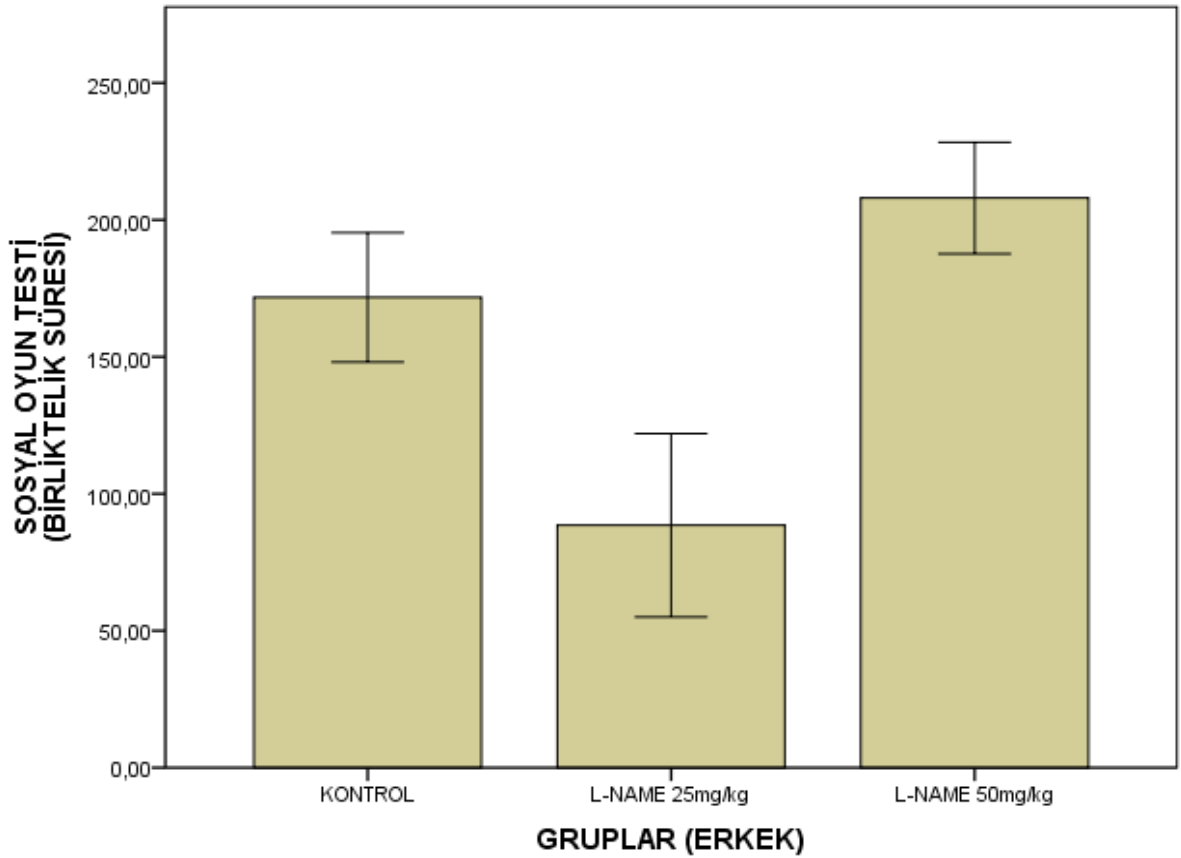
Şekil 73: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Süresi Üzerine Etkileri.



#### 4.6.3.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Süresine Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 5.382$ ;  $p = 0.089$ , one-way ANOVA test] ve erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 5.382$ ;  $p = 0.603$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde birlikte bulunma süresinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 74).

Şekil 74: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Birliktelik Süresi Üzerine Etkileri.



Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

#### 4.6.4. Sosyal Oyun Testi - Sosyal Etkileşim

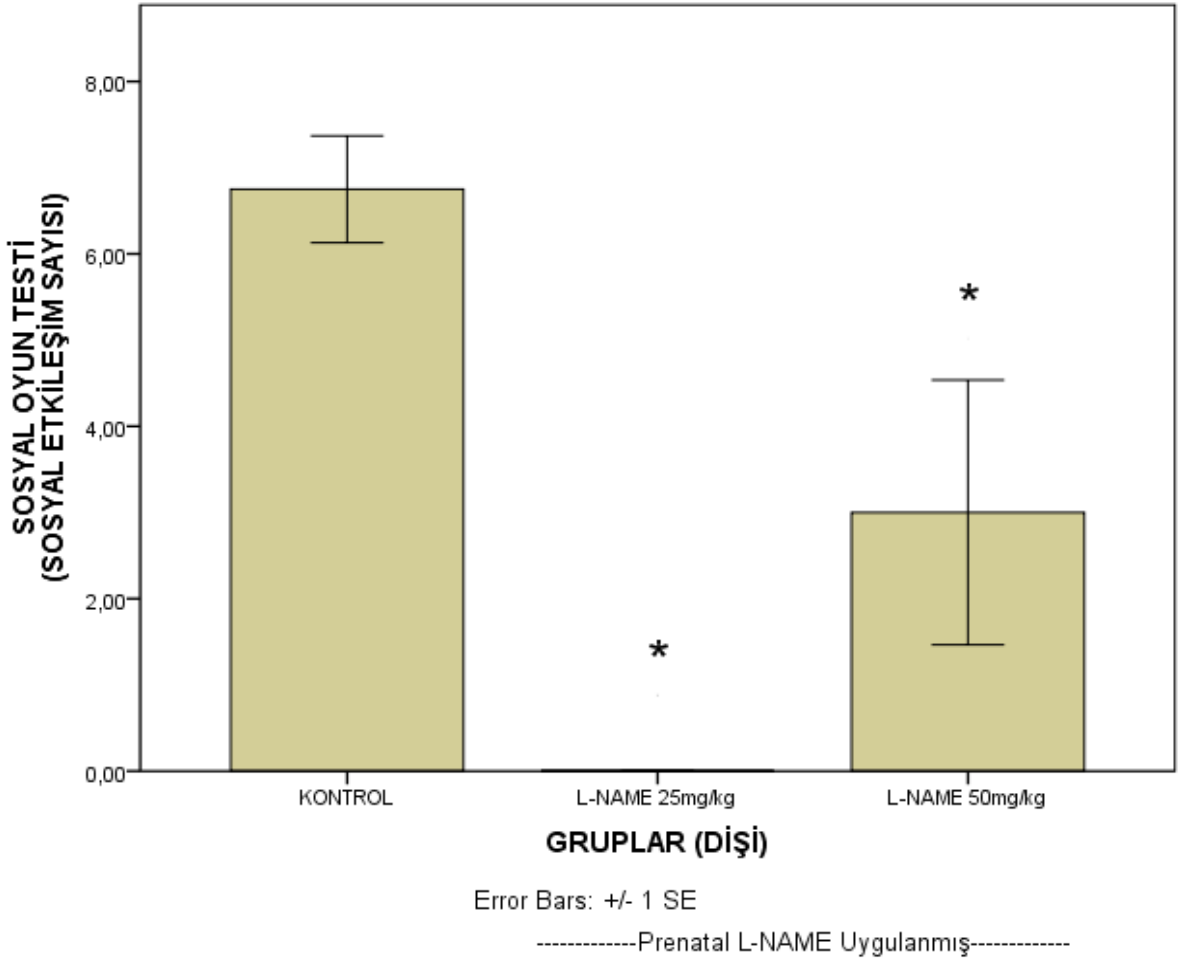
Resim 13: Sosyal oyun testi; sosyal ilgisizlik.



#### 4.6.4.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşime Girme Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 12.518$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 12.518$ ;  $p = 0.029$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde sosyal etkileşime girme sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 75).

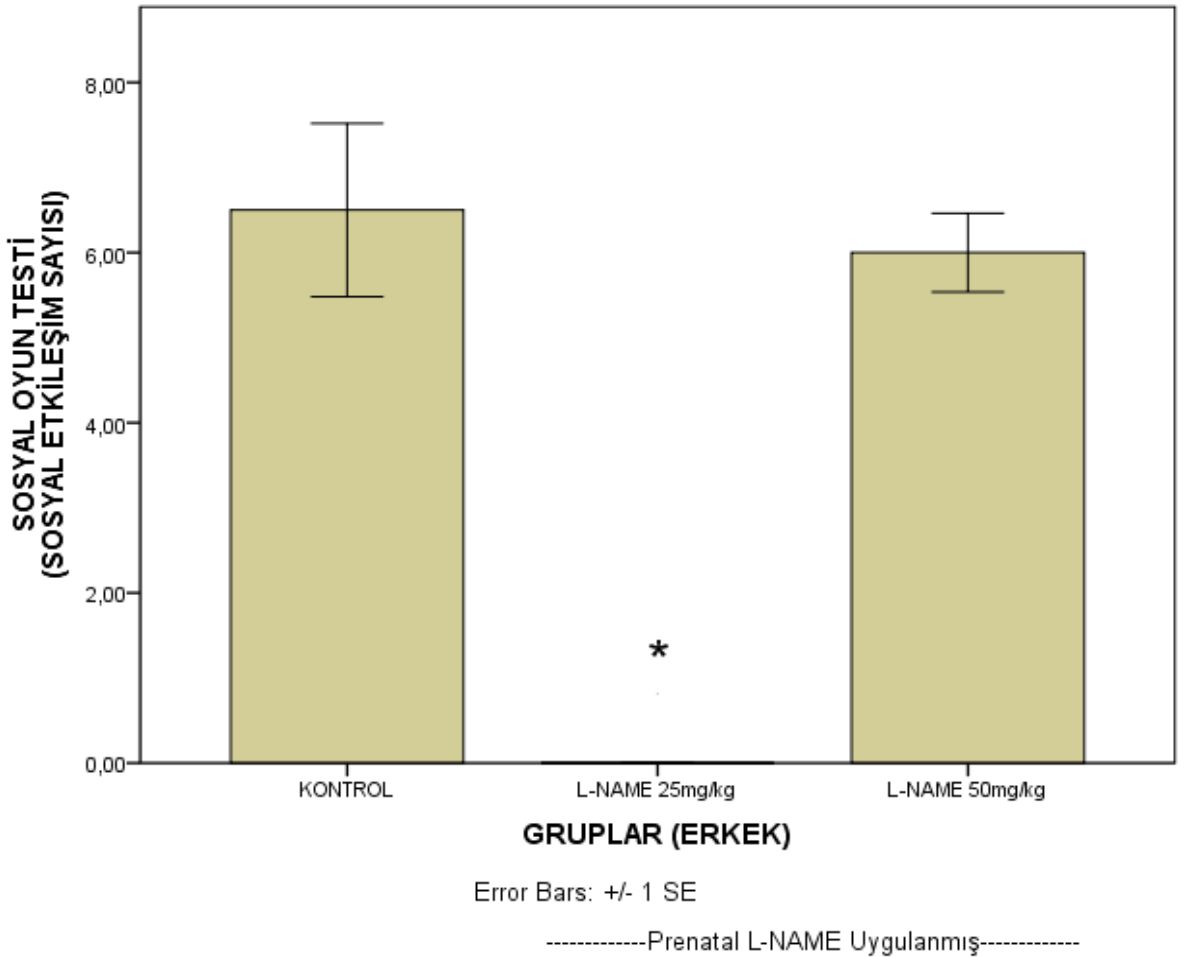
Şekil 75: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşime Girme Sayısı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.6.4.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşime Girme Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 31.400$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde sosyal etkileşim skorunu düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 31.400$ ;  $p = 0.849$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde sosyal etkileşim skorunda anlamlı farklılık oluşturmadı (Şekil 76).

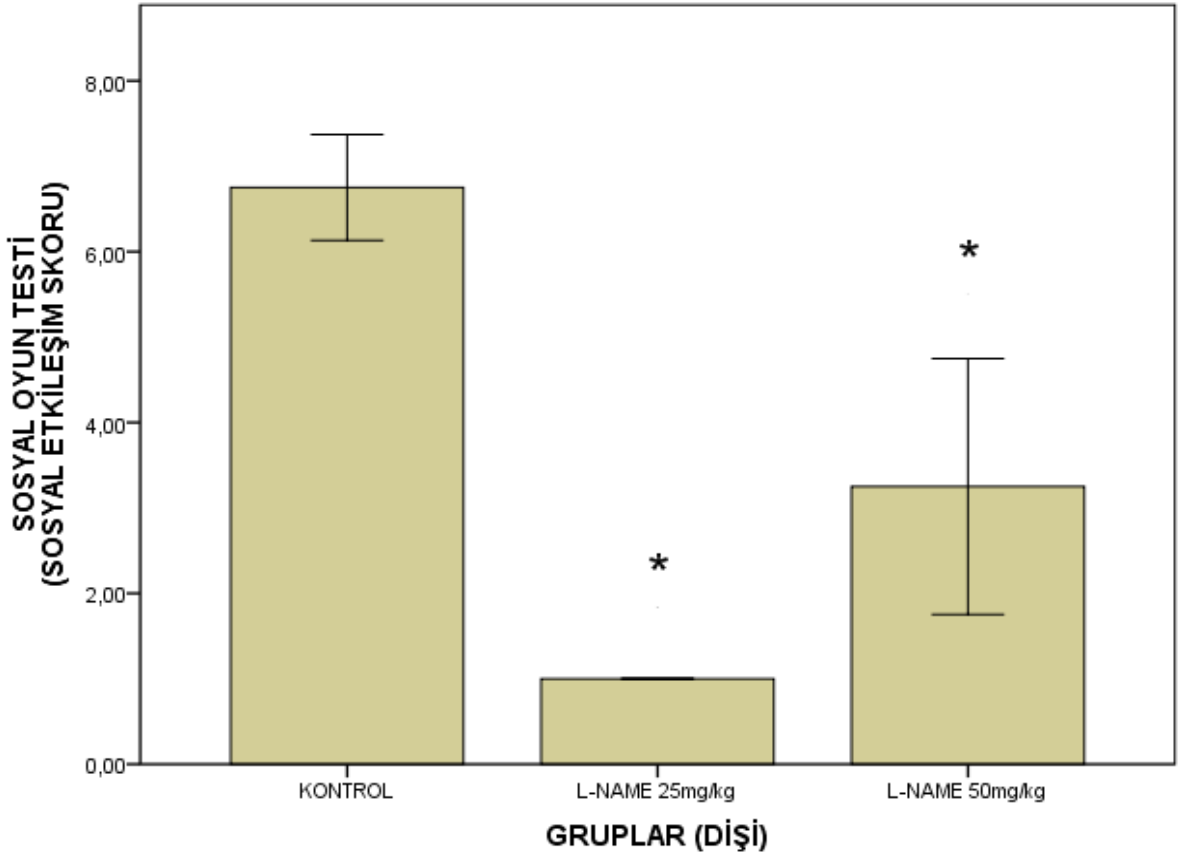
Şekil 76: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşime Girme Sayısı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.6.4.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşim Skoruna Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 9.595$ ;  $p = 0.001$ , one-way ANOVA test] ve dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 9.595$ ;  $p = 0.039$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde sosyal etkileşim skorunu düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 77).

Şekil 77: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşim Skoru Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



Error Bars: +/- 1 SE

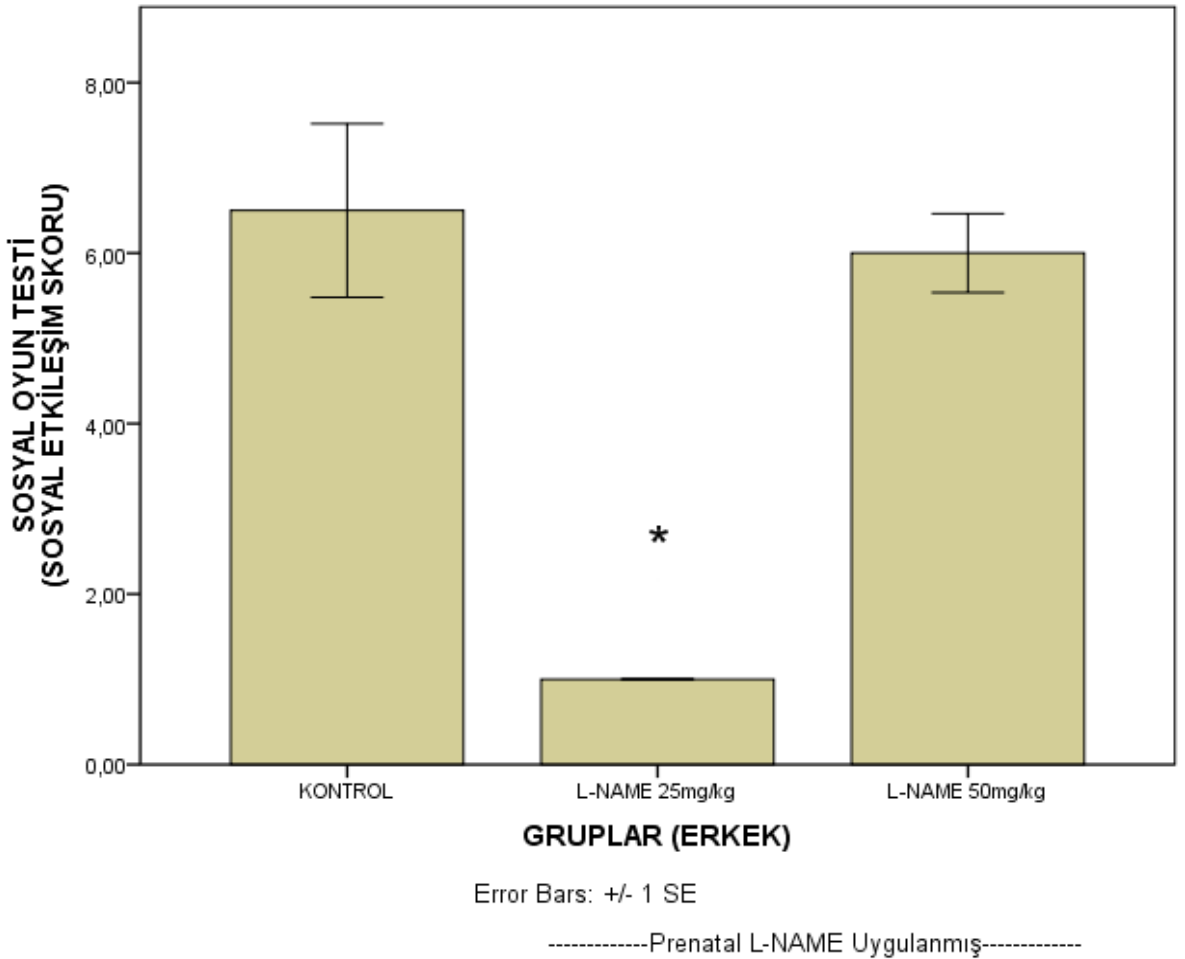
-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----



#### 4.6.4.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşim Skoruna Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 22.200$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde sosyal etkileşim skorunu düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 22.200$ ;  $p = 0.849$ , one-way ANOVA test] yavruların sosyal oyun testinde sosyal etkileşim skorunda anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 78).

Şekil 78: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Sosyal Oyun Testinde Sosyal Etkileşim Skoru Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.7. Total Sosyal Skor

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavru ratların, tüm sosyal deneylerde gösterdikleri performanslar tek bir skora sisteminde buluşturularak derecelendirilmiştir.

Otizm semptomatik modellerinde sosyallikte görülen bozulmalar, literatürde sıklıkla tercih edilen koku ayırt etme testi, sosyal tanıma testi ve daha az tercih edilen sosyal oyun testi aracılığıyla değerlendirildi.

Resim 14: Sosyal Skor.



#### 4.7.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Sosyal Skor Üzerine Etkileri

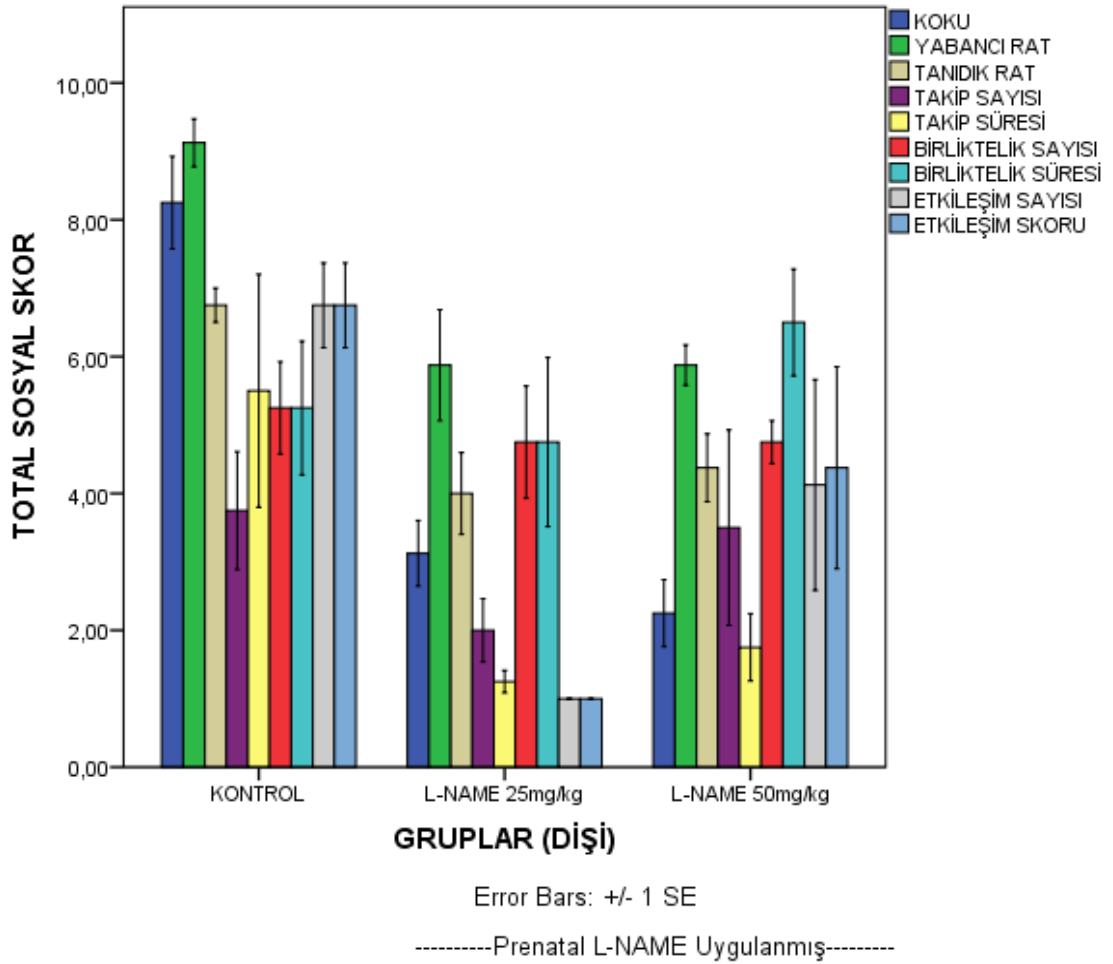
Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların total sosyal skorunu belirlemek için, sosyal davranışları ölçen koku tanıma testi, sosyal tanıma testi ve sosyal oyun testi sonuçları skorlanarak derecelendirildi. Total sosyal skor aracılığıyla, prenatal preeklampsinin yavru ratların sosyal gelişimleri üzerindeki etkilerinin otizmde görülen sosyal beceri ve sosyal öğrenme, oyun becerileri ve oyun ile yetişkinliğe hazırlık becerilerinde görülen bozukluklarla ilişkisi incelendi.

Prenatal preeklampsi, dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için koku testinde [ $F(2,19) = 26.785$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test], sosyal tanıma testinin ilk fazında [ $F(2,19) = 5.107$ ;  $p = 0.032$ , one-way ANOVA test], sosyal tanıma testinin ikinci fazında [ $F(2,19) = 6.881$ ;  $p = 0.009$ , one-way ANOVA test]; dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için koku testinde [ $F(2,19) = 26.785$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test], sosyal tanıma testinin birinci fazında [ $F(2,19) = 5.107$ ;  $p = 0.024$ , one-way ANOVA test], ve sosyal tanıma testinin ikinci fazında [ $F(2,19) = 6.881$ ;  $p = 0.012$ , one-way ANOVA test] anlamlı bir farklılık oluşturdu.

Dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için sosyal oyun testinde araştırılan takip sayısında [ $F(2,19) = 0.160$ ;  $p = 1.000$ , one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan takip süresinde [ $F(2,19) = 0.827$ ;  $p = 0.963$ , one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan birliktelik sayısında [ $F(2,19) = 0.357$ ;  $p = 0.985$ , one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan birliktelik süresinde [ $F(2,19) = 0.343$ ;  $p = 0.988$ , one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan etkileşim sayısında [ $F(2,19) = 1.875$ ;  $p = 0.157$ , one-way ANOVA test], ve sosyal oyun testinde araştırılan etkileşim skorunda [ $F(2,19) = 1.875$ ;  $p = 0.157$ , one-way ANOVA test]; dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için sosyal oyun testinde araştırılan takip sayısında [ $F(2,19) = 0.160$ ;  $p = 0.888$ , one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan takip süresinde [ $F(2,19) = 0.827$ ;  $p = 0.477$ , one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan birliktelik sayısında [ $F(2,19) = 0.357$ ;  $p = 0.830$ , one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan birliktelik süresinde [ $F(2,19) = 0.343$ ;  $p = 0.735$ , one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan etkileşim sayısında [ $F(2,19) = 1.875$ ;  $p = 0.472$ , one-way ANOVA test], ve sosyal oyun testinde

araştırılan etkileşim skorunda [ $F(2,19) = 1.875$ ;  $p = 0.472$ , one-way ANOVA test] anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 79).

**Şekil 79: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Total Sosyal Skoru Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).**



#### 4.7.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Sosyal Skor Üzerine Etkileri

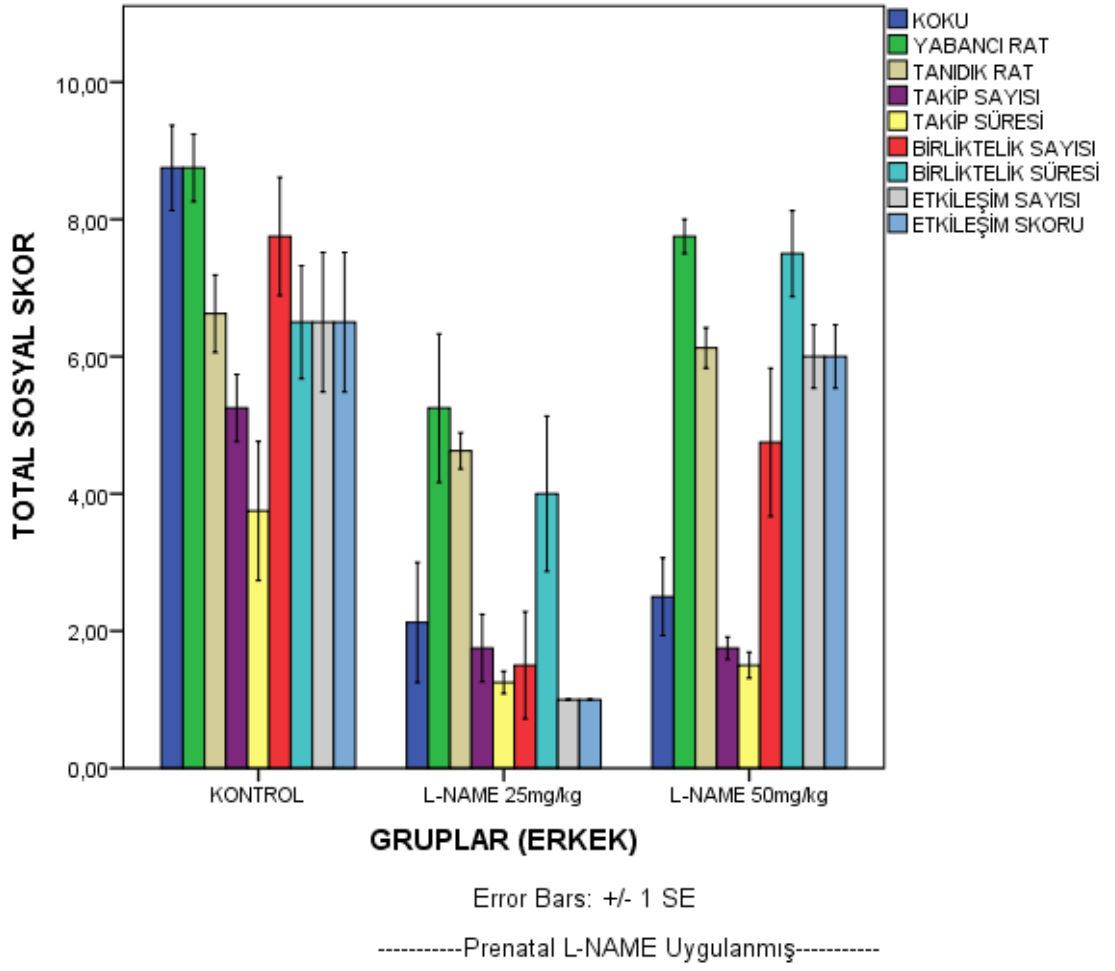
Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan erkek yavruların total sosyal skorunu belirlemek için, sosyal davranışları ölçen koku tanıma testi, sosyal tanıma testi ve sosyal oyun testi sonuçları skorlanarak derecelendirildi. Total sosyal skor aracılığıyla, prenatal preeklampsinin yavru ratların sosyal gelişimleri üzerindeki etkilerinin otizmde görülen

sosyal beceri ve sosyal öğrenme, oyun becerileri ve oyun ile yetişkinliğe hazırlık becerilerinde görülen bozukluklarla ilişkisi incelendi.

Prenatal preeklampsi, erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için koku testinde [F(2,21) = 28.244; p = 0.000, one-way ANOVA test], sosyal tanıma testinin ilk fazında [F(2,21) = 6.836; p = 0.032, one-way ANOVA test], sosyal tanıma testinin ikinci fazında [F(2,21) = 6.618; p = 0.009, one-way ANOVA test]; erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için koku testinde [F(2,21) = 28.244; p = 0.000, one-way ANOVA test], sosyal tanıma testinin ilk fazında [F(2,21) = 6.836; p = 0.024, one-way ANOVA test], ve sosyal tanıma testinin ikinci fazında [F(2,21) = 6.618; p = 0.012, one-way ANOVA test] anlamlı bir farklılık oluşturdu.

Erkek Kontrol grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için sosyal oyun testinde araştırılan takip sayısında [F(2,21) = 24.070; p = 1.000, one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan takip süresinde [F(2,21) = 5.221; p = 0.963, one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan birliktelik sayısında [F(2,21) = 11.642; p = 0.985, one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan birliktelik süresinde [F(2,21) = 4.136; p = 0.988, one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan etkileşim sayısında [F(2,21) = 22.200; p = 0.157, one-way ANOVA test], ve sosyal oyun testinde araştırılan etkileşim skorunda [F(2,21) = 22.200; p = 0.157, one-way ANOVA test]; dişi Kontrol grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için sosyal oyun testinde araştırılan takip sayısında [F(2,21) = 24.070; p = 0.888, one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan takip süresinde [F(2,21) = 5.221; p = 0.477, one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan birliktelik sayısında [F(2,21) = 11.642; p = 0.830, one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan birliktelik süresinde [F(2,21) = 4.136; p = 0.735, one-way ANOVA test], sosyal oyun testinde araştırılan etkileşim sayısında [F(2,21) = 22.200; p = 0.472, one-way ANOVA test], ve sosyal oyun testinde araştırılan etkileşim skorunda [F(2,21) = 22.200; p = 0.472, one-way ANOVA test] anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 80).

Şekil 80: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Total Sosyal Skoru Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.8. ÖUAI

ÖUAI testi, ÖUAI'nın uzamsal ve nörodejeneratif (Kern ve ark., 2013) etkilerini gözlemlemek için test, ratlar 28, 42 ve 72 günlük yaşta olduğunda, üç kez tekrarlandı (Wang ve ark., 2001). Bu test ile OSB olan bireylerde araştırılan ve yoğunlukla duyuşal işleme, uyarılma ve baskılama dengesinin başarısız denetiminin, zihinsel gerilikle birlikte seyreden OSB olan çocuklarda (Orekhova ve ark., 2008) daha belirgin şekilde görülen duyuşal kapılama bozuklukları araştırıldı.

**Resim 15: ÖUAI.**



#### 4.8.1. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Yavruların ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavruların 74 dB ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri süttten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 28. günde (Wang ve ark., 2001) ölçülerek derecelendirildi. Bu test ile zihinsel gerilikle birlikte seyreden otizmlı spektrum bozukluğu olan çocuklarda (Orehova ve ark., 2008) daha belirgin şekilde görülen duyuşal işleme, uyarılma ve baskılama dengesinin başarısız denetimiyle kendini gösteren duyu kapılama bozuklukları araştırıldı.

**Tablo 14: Prenatal preeklampsinin ÖUAİ üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

Test Adı	Araştırdığı Davranış Belirteci	L25D	L50D	L25E	L50E
<b>ÖUAİ (28. Gün) 74dB</b>	Duyu kapılama sistemi, çocukluk dönemi	0	0	0	+
<b>ÖUAİ (28. Gün) 78dB</b>	Duyu kapılama sistemi, çocukluk dönemi	0	0	0	0
<b>ÖUAİ (28. Gün) 86dB</b>	Duyu kapılama sistemi, ergenlik dönemi	0	0	0	0

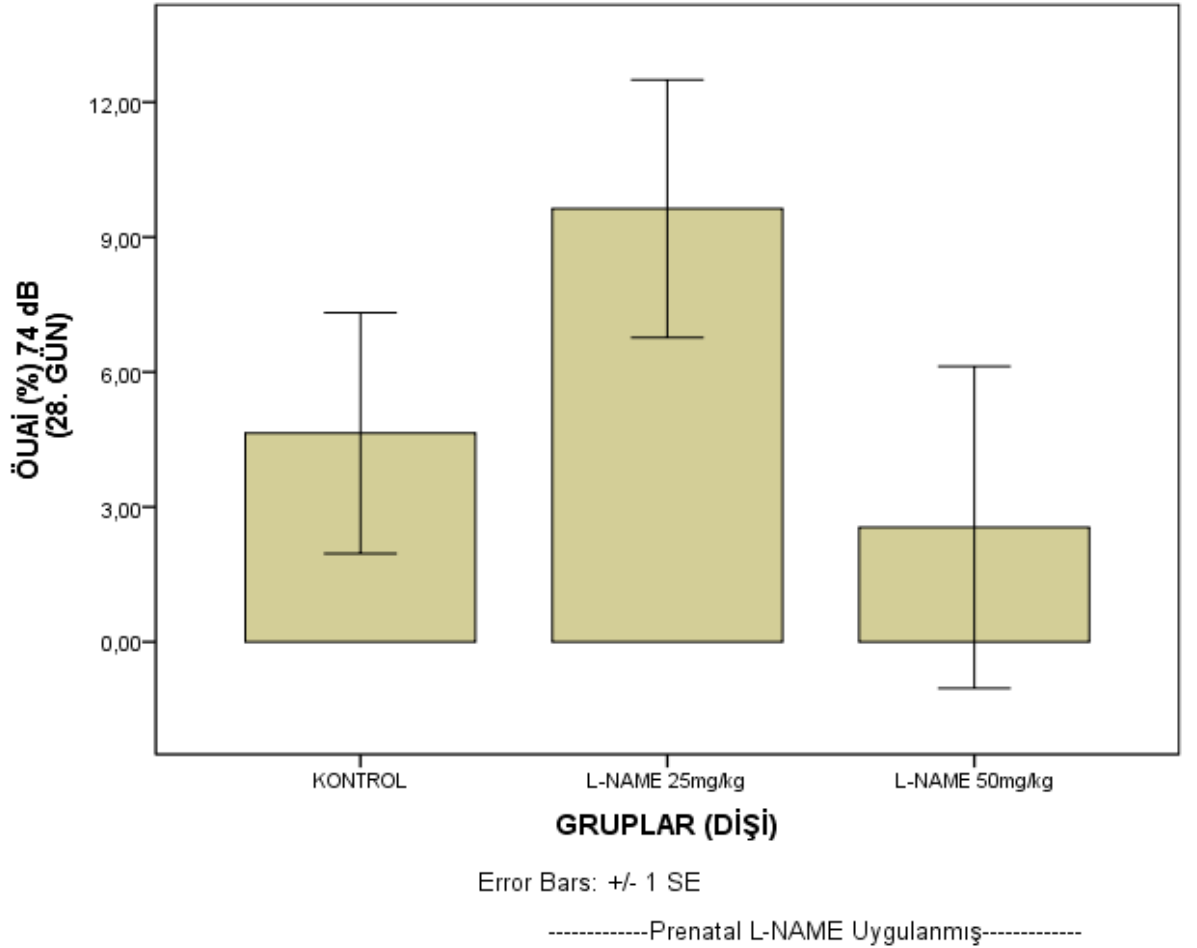
\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.



#### 4.8.1.1. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 74 dB ön uyaran şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,45) = 1.410; p = 0.488, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,45) = 1.410; p = 0.880, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 81).

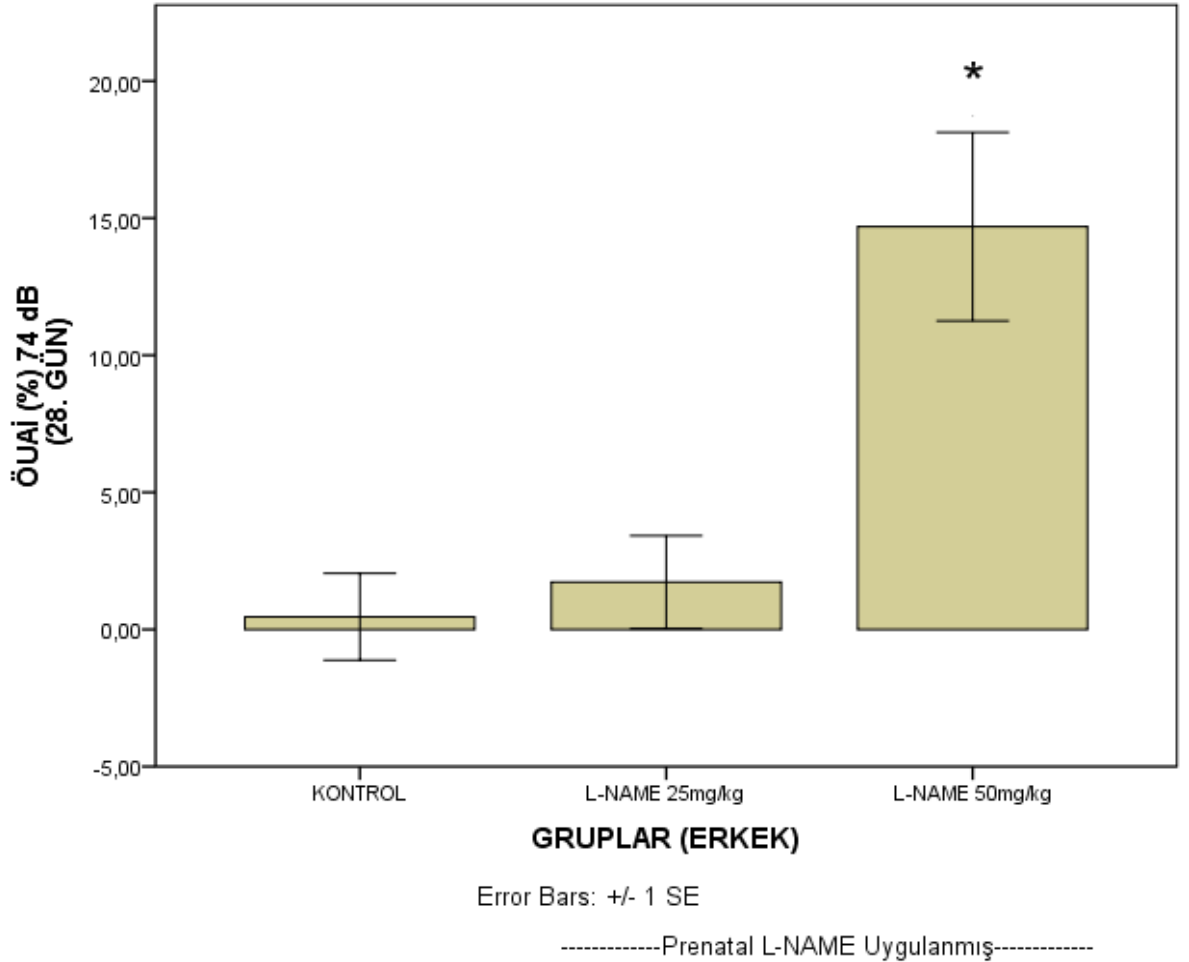
Şekil 81: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.



#### 4.8.1.2. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 74 dB ön uyarın şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,45) = 10.809; p = 0.926, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı. Erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,45) = 10.809; p = 0.000, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine anlamlı bir etki oluşturdu (Şekil 82).

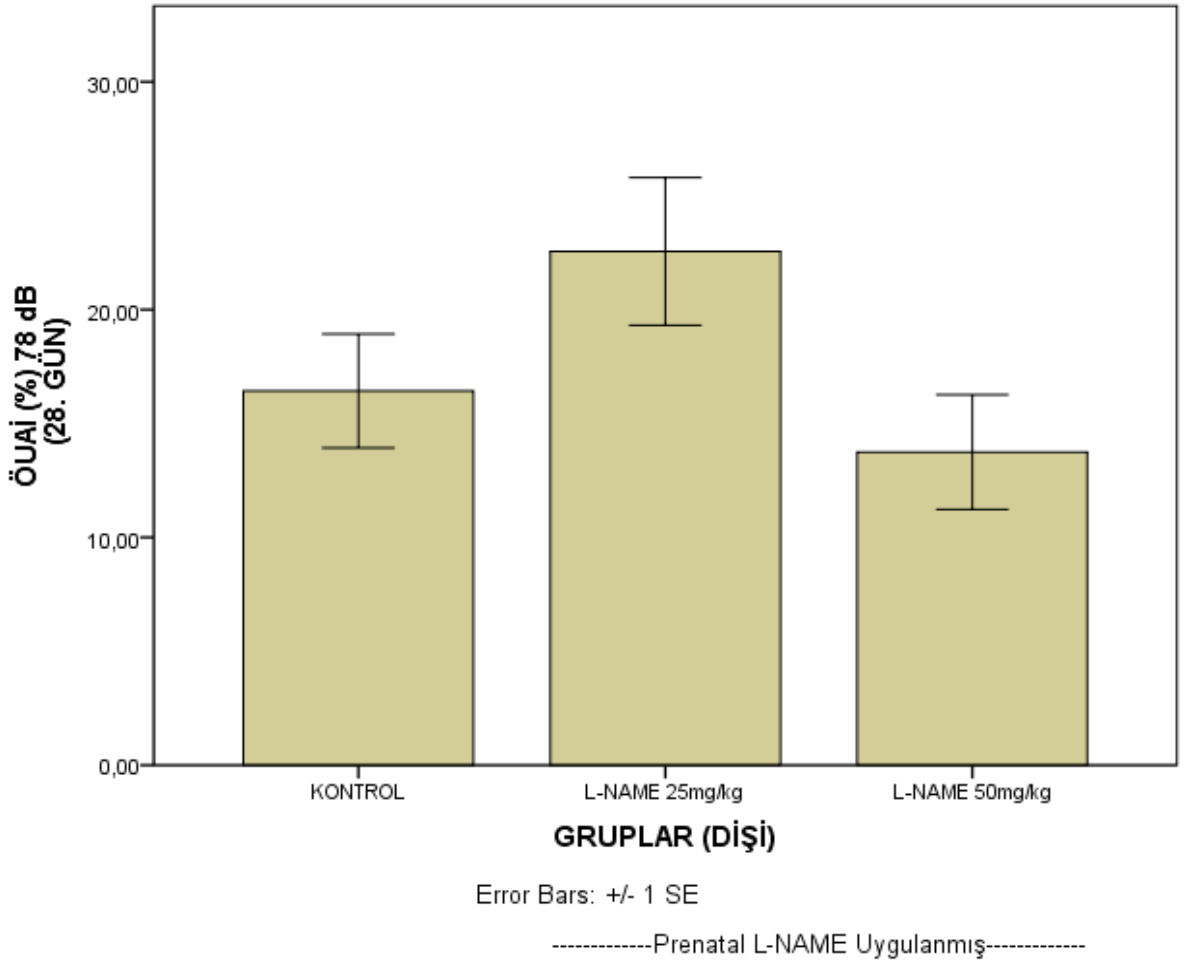
Şekil 82: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.8.1.3. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 78 dB ön uyarın şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,45) = 2.650; p = 0.273, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,45) = 2.650; p = 0.773, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 83).

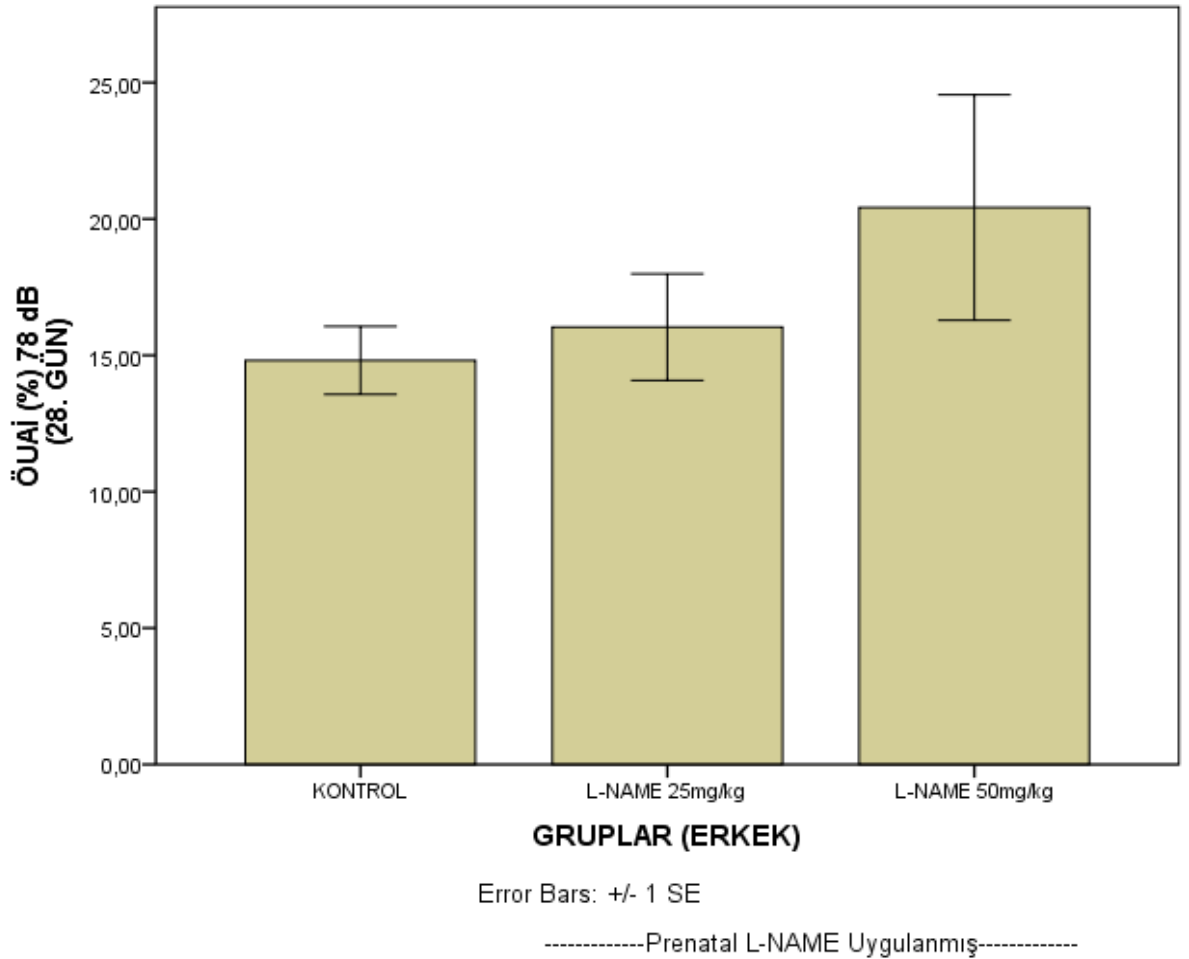
Şekil 83: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri.



#### 4.8.1.4. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 78 dB ön uyaran şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,45) = 1.161; p = 0.946, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,45) = 1.161; p = 0.325, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 84).

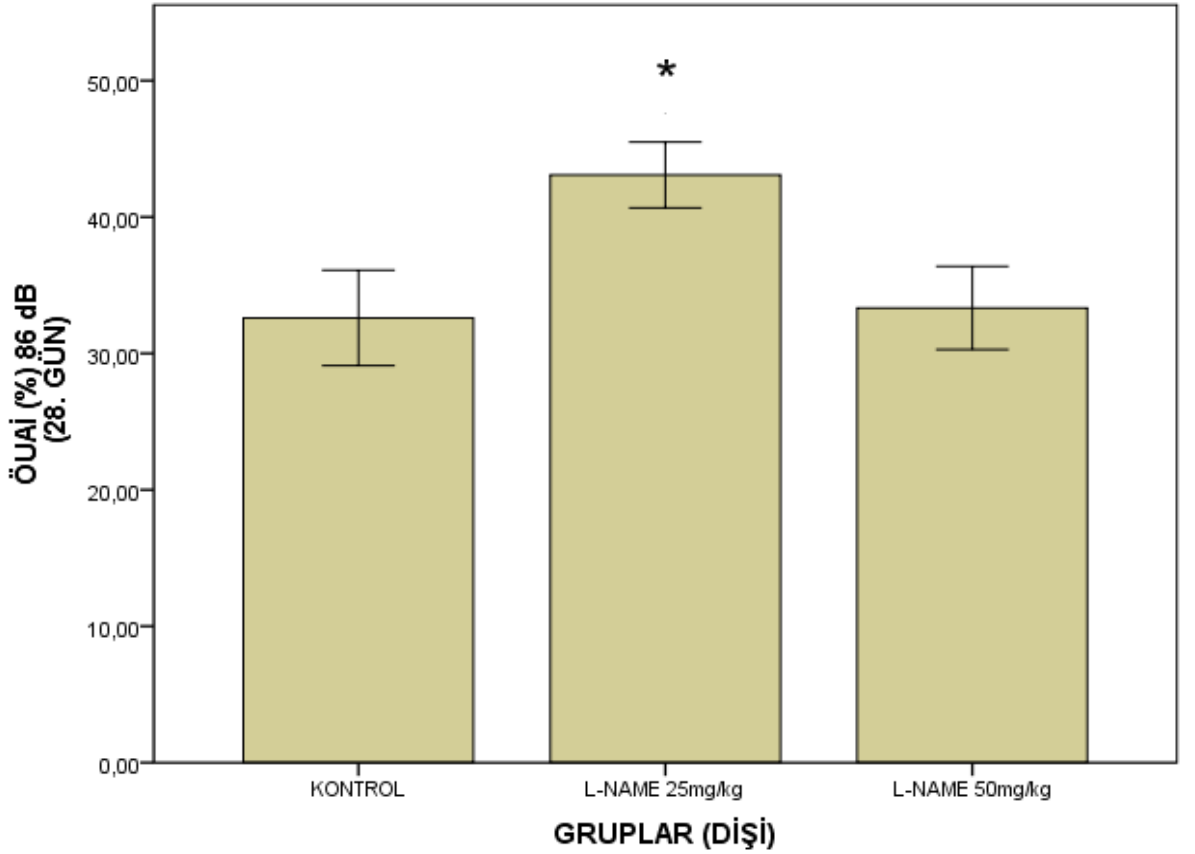
Şekil 84: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri.



#### 4.8.1.5. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsisi 86 dB ön uyarın şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,45) = 3.754; p = 0.047, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine anlamlı bir etki oluşturdu. Dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,45) = 3.754; p = 0.984, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 85).

Şekil 85: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



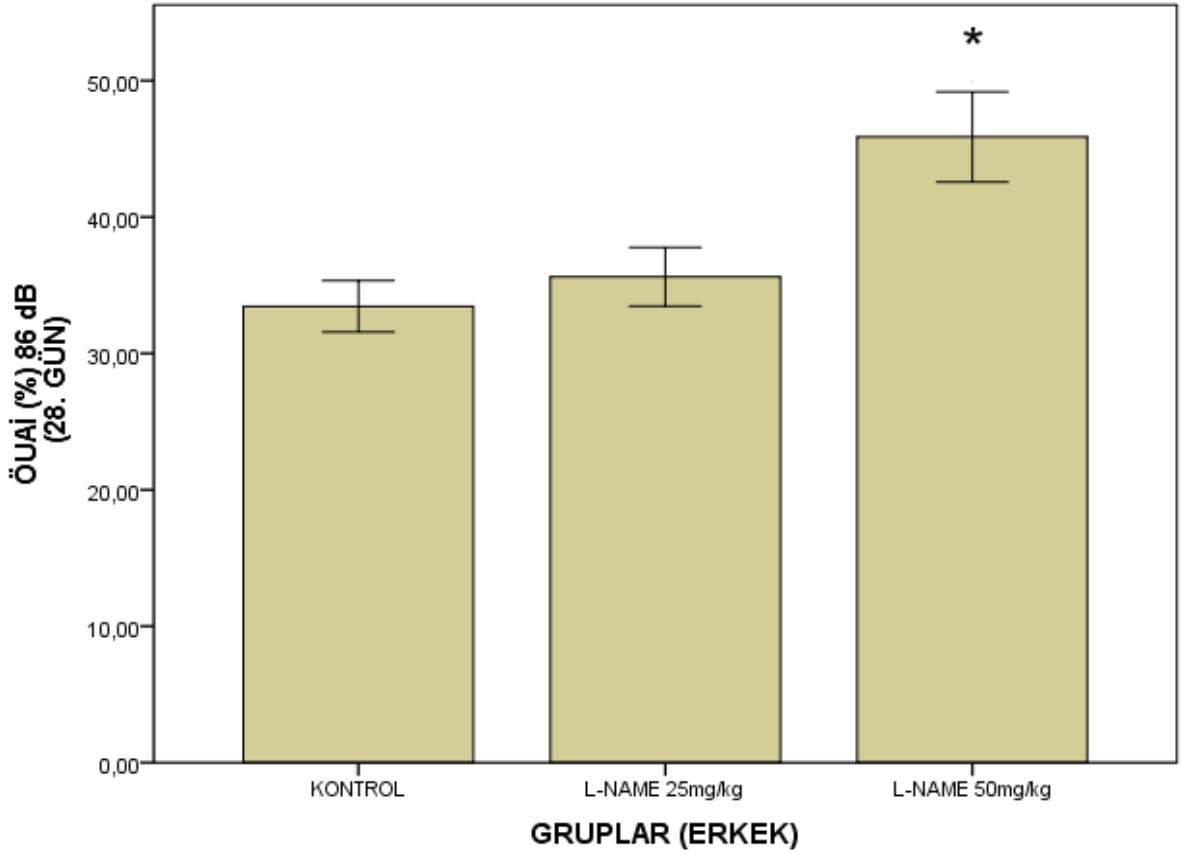
Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

#### 4.8.1.6. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 86 dB ön uyaran şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,45) = 6.905; p = 0.818, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı. Erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,45) = 6.905; p = 0.003, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine anlamlı bir etki oluşturdu (Şekil 86).

Şekil 86: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

#### 4.8.2. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Yavruların ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların 74 dB ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri ergenlik (PND 42) dönemine denk gelen 42. günde (Wang ve ark., 2001) ölçülerek derecelendirildi. Bu test ile zihinsel gerilikle birlikte seyreden otizmlilik spektrum bozukluğu olan çocuklarda (Orekhova ve ark., 2008) daha belirgin şekilde görülen duyuşal işleme, uyarılma ve baskılama dengesinin başarısız denetimiyle kendini gösteren duyuşal kapılama bozuklukları araştırıldı.

**Tablo 15: Prenatal preeklampsinin ÖUAİ üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

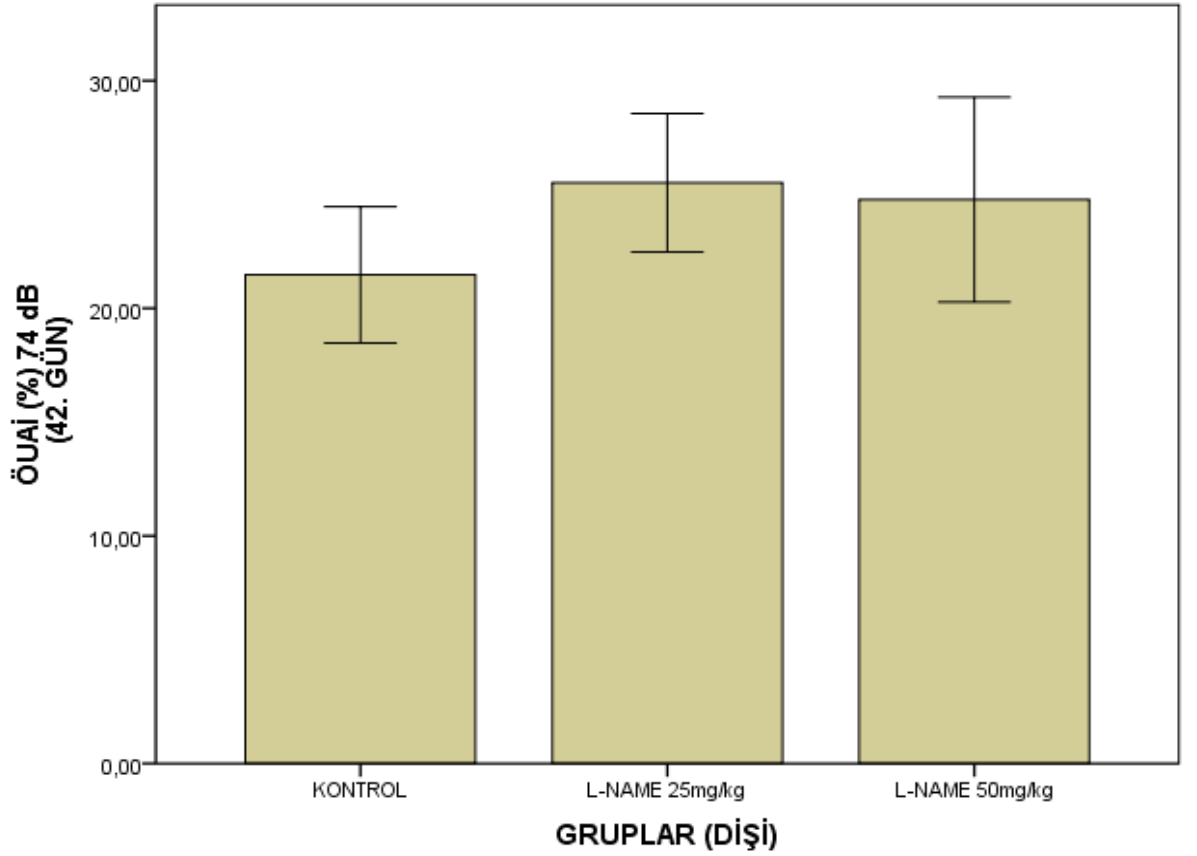
<b>ÖUAİ (42. Gün) 74dB</b>	Duyuşal kapılama sistemi, ergenlik dönemi	0	0	0	0
<b>ÖUAİ (42. Gün) 78dB</b>	Duyuşal kapılama sistemi, ergenlik dönemi	0	0	0	0
<b>ÖUAİ (42. Gün) 86dB</b>	Duyuşal kapılama sistemi, ergenlik dönemi	0	0	0	0

\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

#### 4.8.2.1. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 74 dB ön uyarın şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,51) = 0.362; p = 0.706, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,51) = 0.362; p = 0.792, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 87).

Şekil 87: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri.



Error Bars: +/- 1 SE

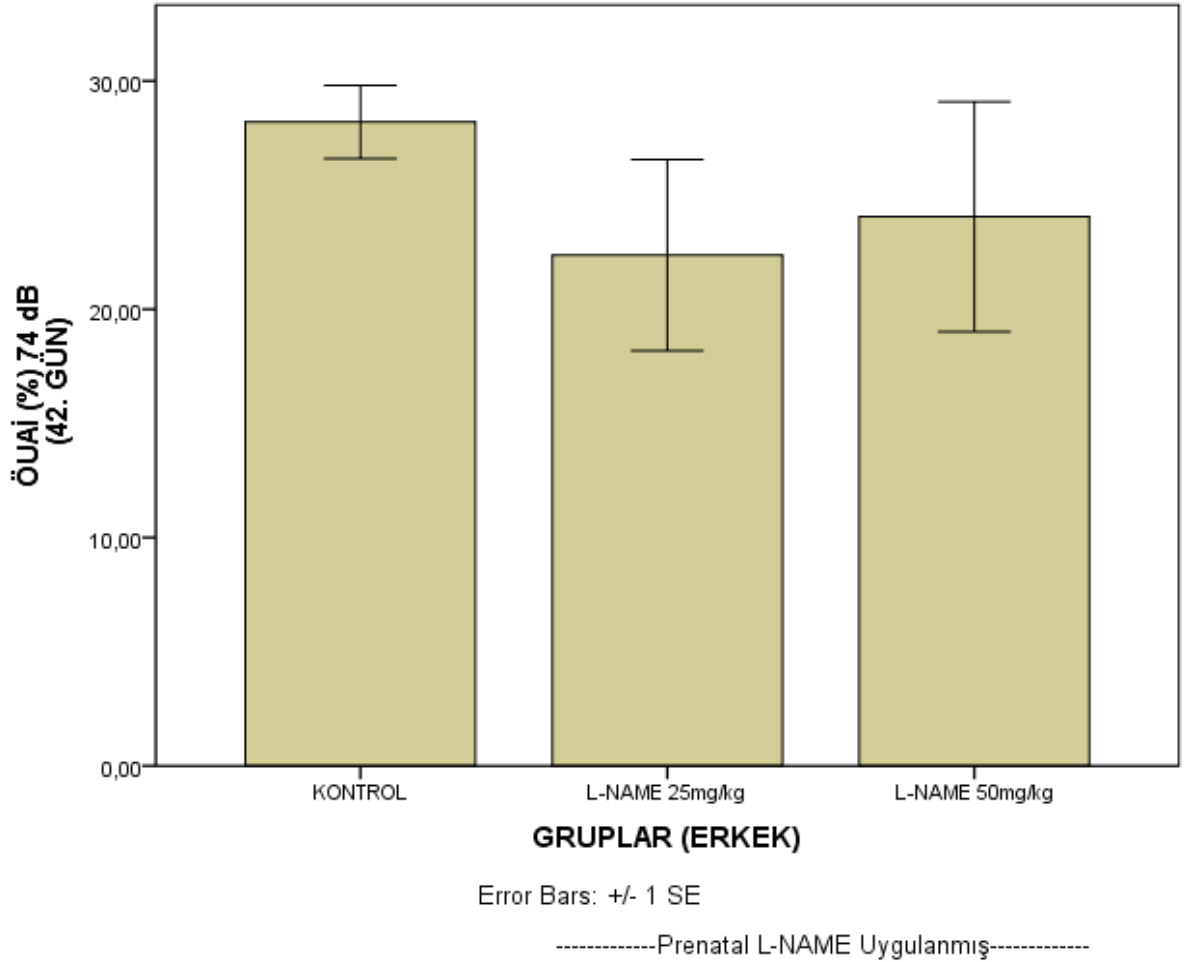
-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----



#### 4.8.2.2. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 74 dB ön uyarın şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,51) = 0.595; p = 0.543, one-way ANOVA test] erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,51) = 0.595; p = 0.733, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 88).

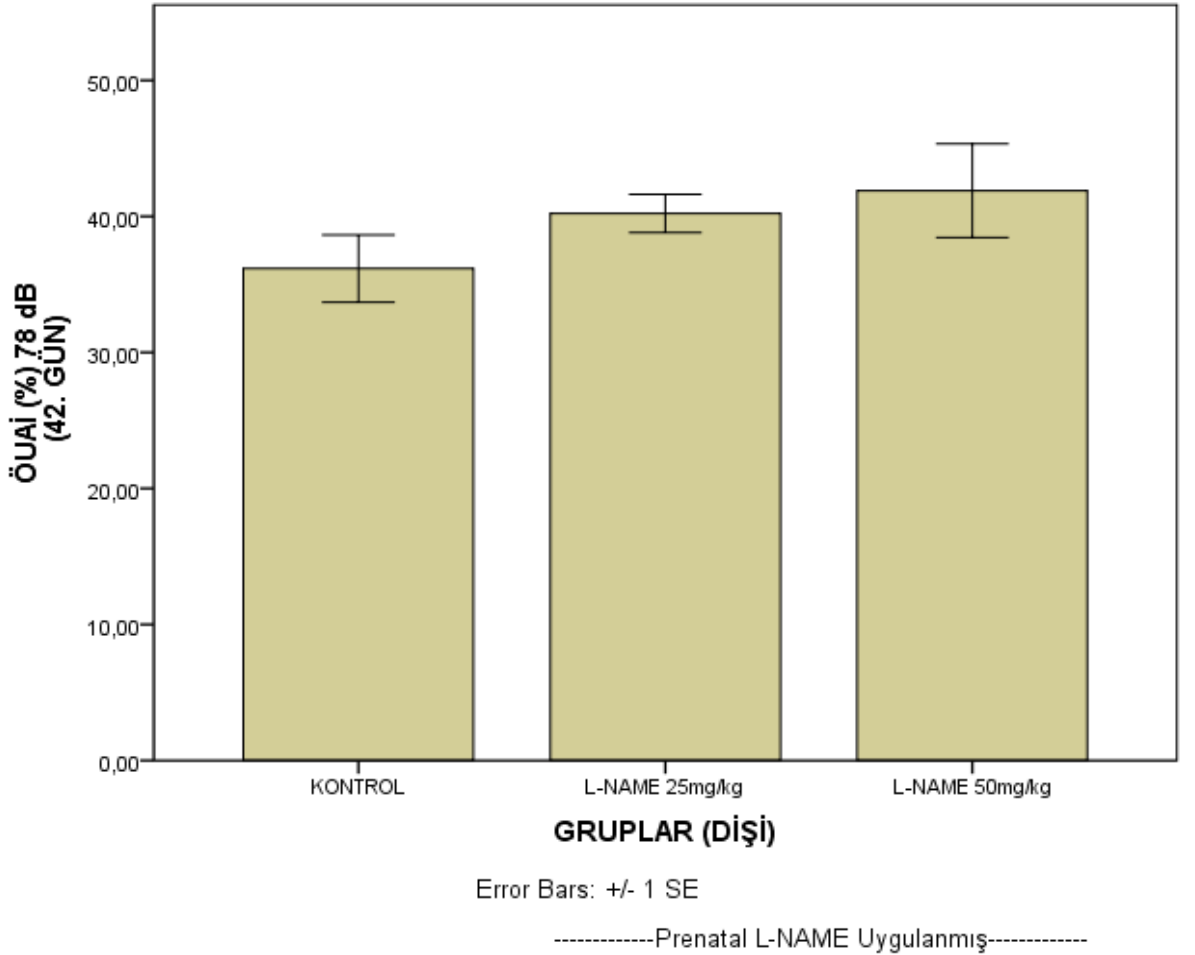
Şekil 88: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri.



#### 4.8.2.3. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsisi 78 dB ön uyarın şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,51) = 1.300; p = 0.512, one-way ANOVA test] dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,51) = 1.300; p = 0.269, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 89).

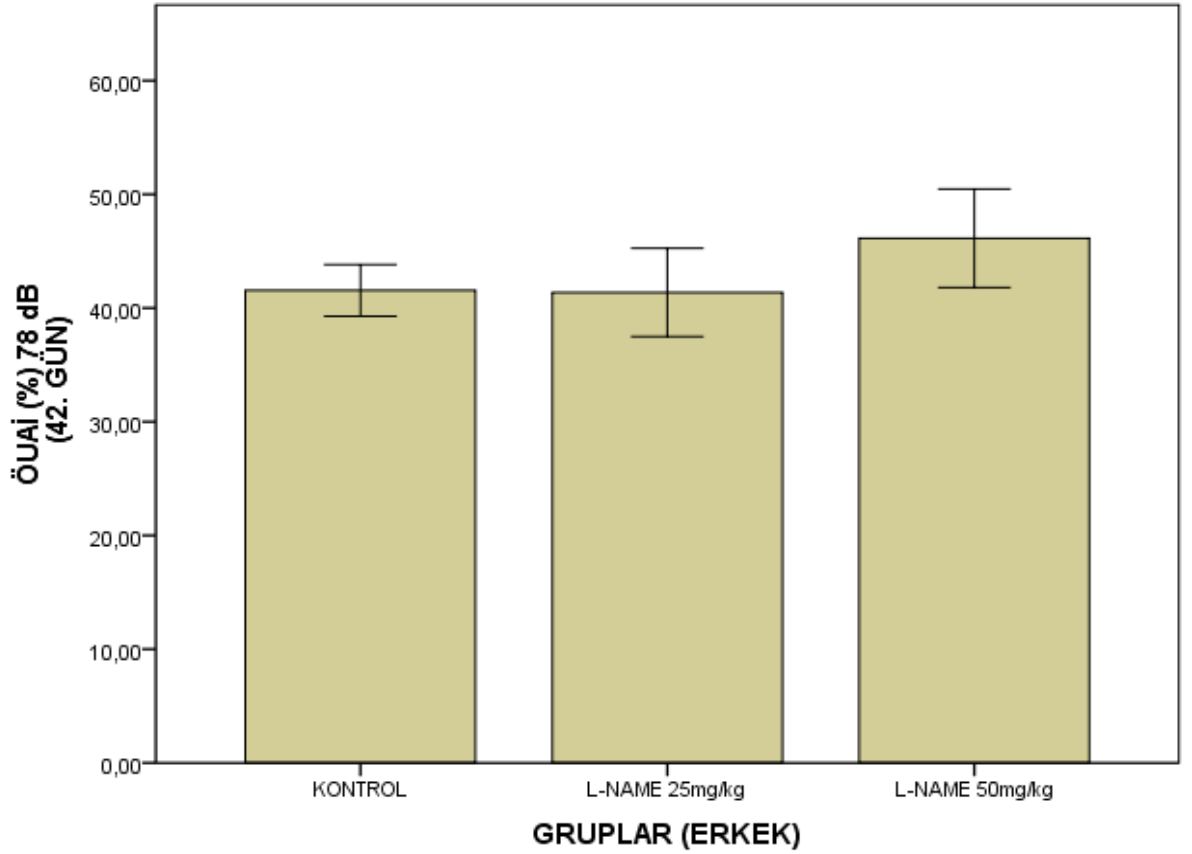
Şekil 89: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri.



#### 4.8.2.4. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 78 dB ön uyarın şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,51) = 0.560; p = 0.999, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,51) = 0.560; p = 0.644, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 90).

Şekil 90: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.



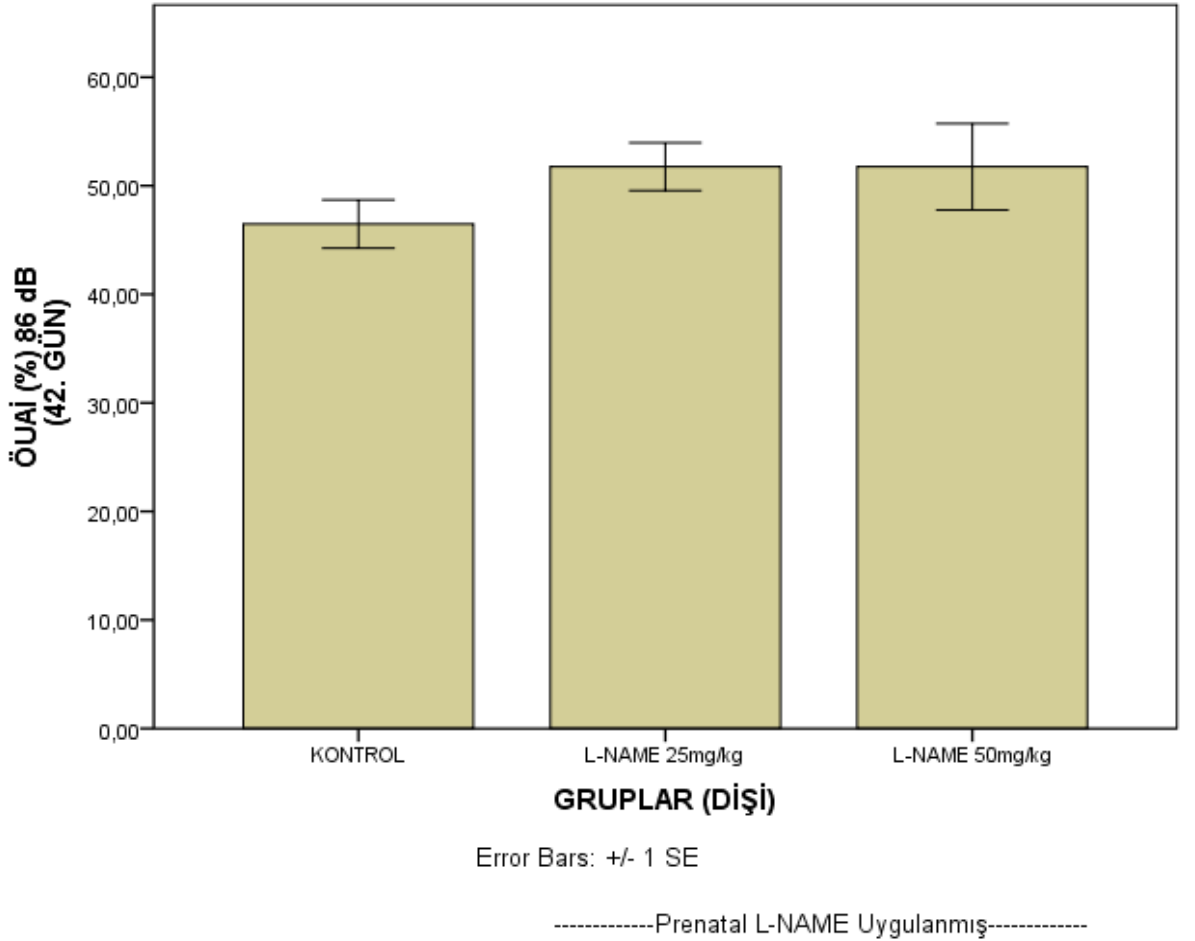
Error Bars: +/- 1 SE

-----Prenatal L-NAME Uygulanmış-----

#### 4.8.2.5. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsisi 86 dB ön uyaran şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,51) = 1.090; p = 0.413, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,51) = 1.090; p = 0.414, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 91).

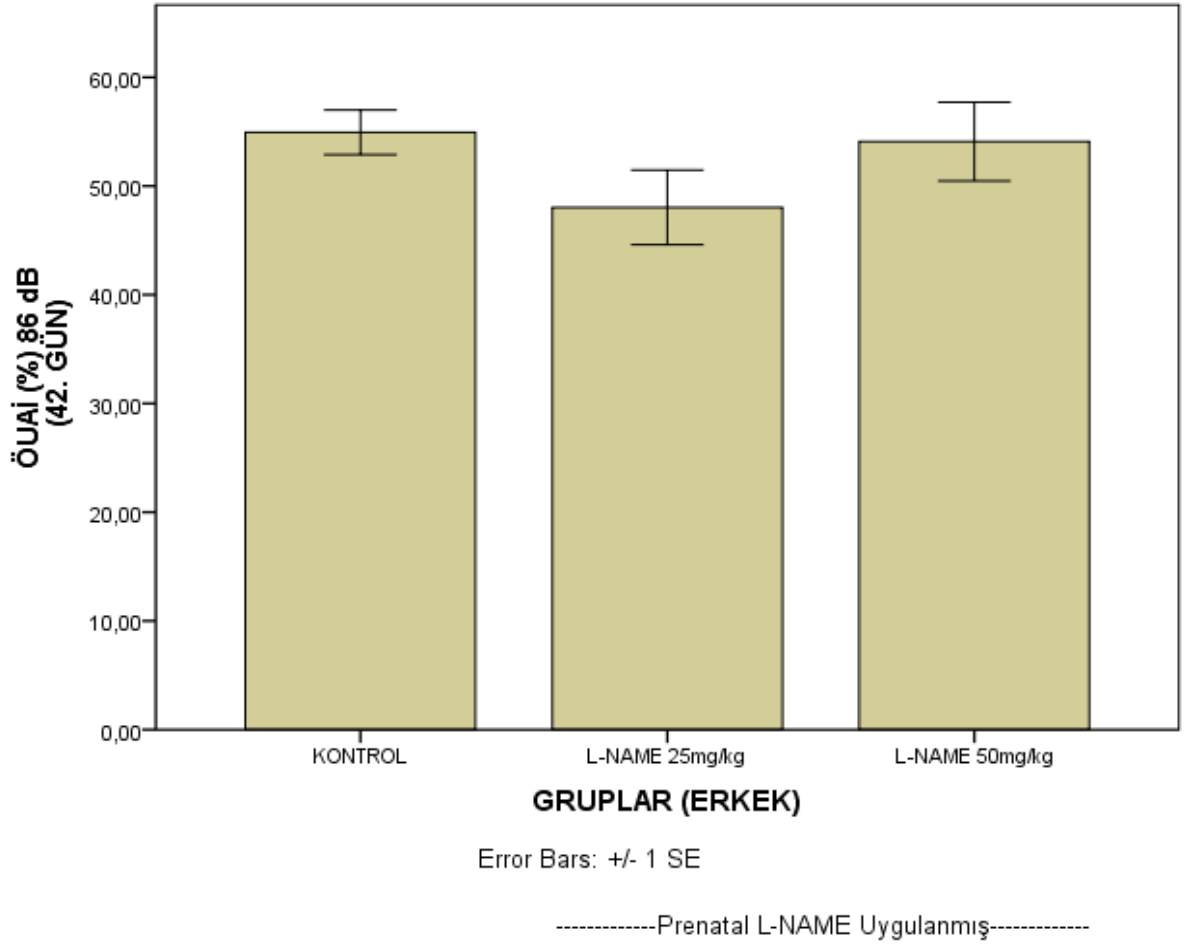
Şekil 91: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.



#### 4.8.2.6. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 86 dB ön uyarın şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,51) = 1.464; p = 0.268, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,51) = 1.464; p = 0.980, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 92).

Şekil 92: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.



#### 4.8.3. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Yavruların ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların 74 dB ön uyarın şiddetinde ÖUAİ üzerine etkileri yetişkinlik (PND 72) dönemine denk gelen 72. günde (Wang ve ark., 2001) ölçülerek derecelendirildi. Bu test ile zihinsel gerilikle birlikte seyreden otizmlili spektrum bozukluğu olan çocuklarda (Orekhova ve ark., 2008) daha belirgin şekilde görülen duyuşal işleme, uyarılma ve baskılama dengesinin başarısız denetimiyle kendini gösteren duyuşal işleme bozuklukları araştırıldı.

**Tablo 16: Prenatal preeklampsinin ÖUAİ üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

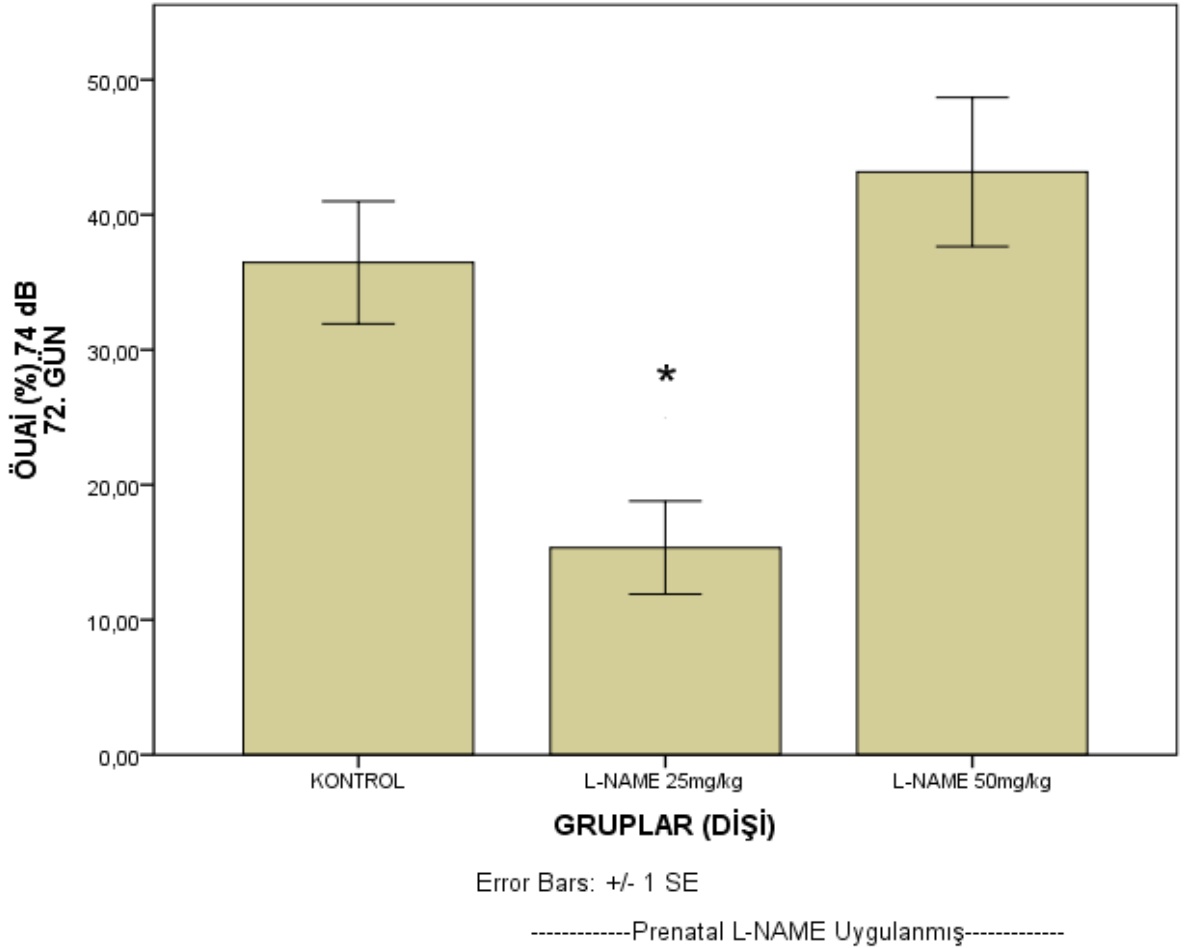
<b>ÖUAİ (72. Gün)</b> <b>74dB</b>	Duyuşal işleme sistemi, yetişkinlik dönemi	+	0	0	0
<b>ÖUAİ (72. Gün)</b> <b>78dB</b>	Duyuşal işleme sistemi, yetişkinlik dönemi	0	0	0	+
<b>ÖUAİ (72. Gün)</b> <b>86dB</b>	Duyuşal işleme sistemi, yetişkinlik dönemi	0	0	0	0

\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

#### 4.8.3.1. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsisi 74 dB ön uyarın şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,42) = 10.020; p = 0.006, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerinde anlamlı bir etki oluşturdu. Dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,42) = 10.020; p = 0.560, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 93).

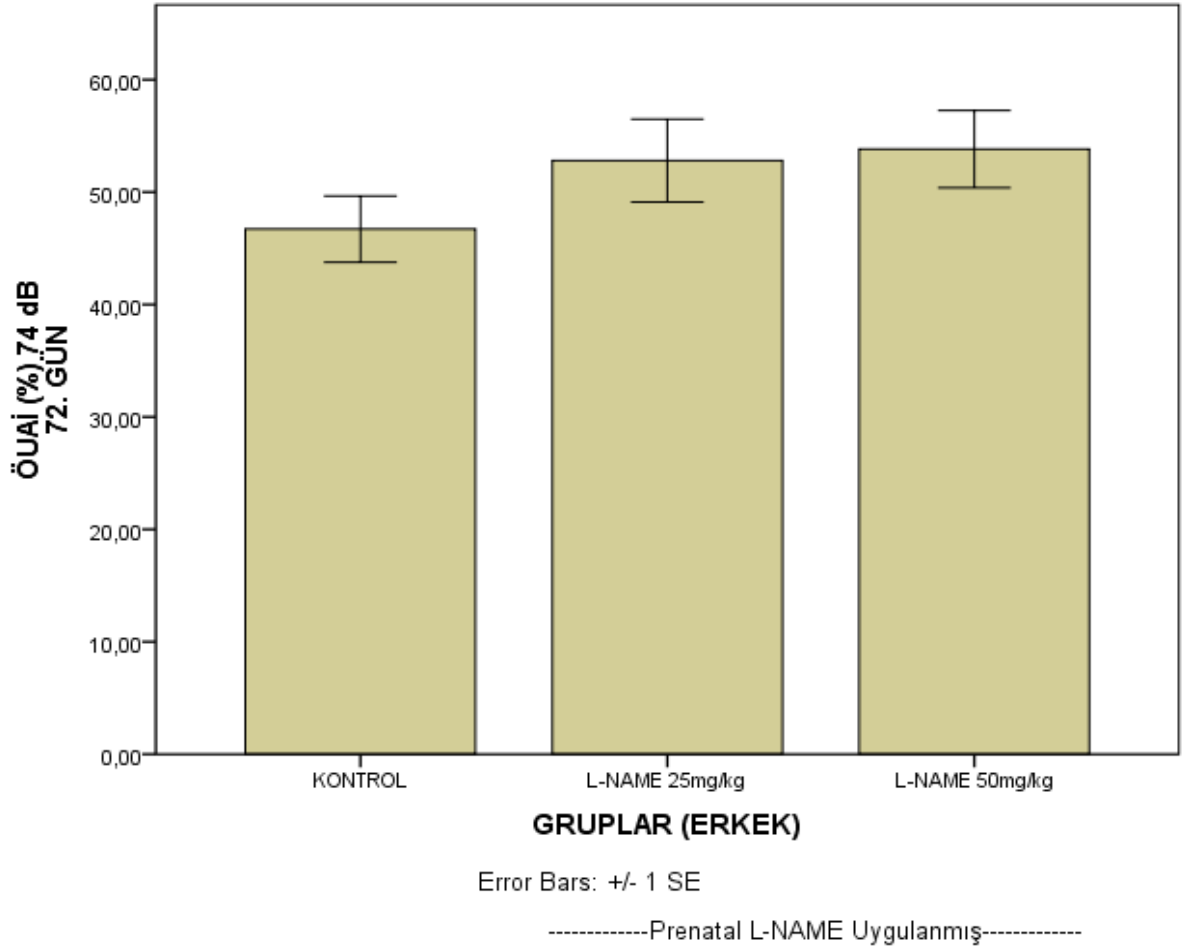
Şekil 93: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 74 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.8.3.2. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 74 dB ön uyaran şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,42) = 1.301; p = 0.415, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,42) = 1.301; p = 0.305, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 94).

Şekil 94: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 74 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri.

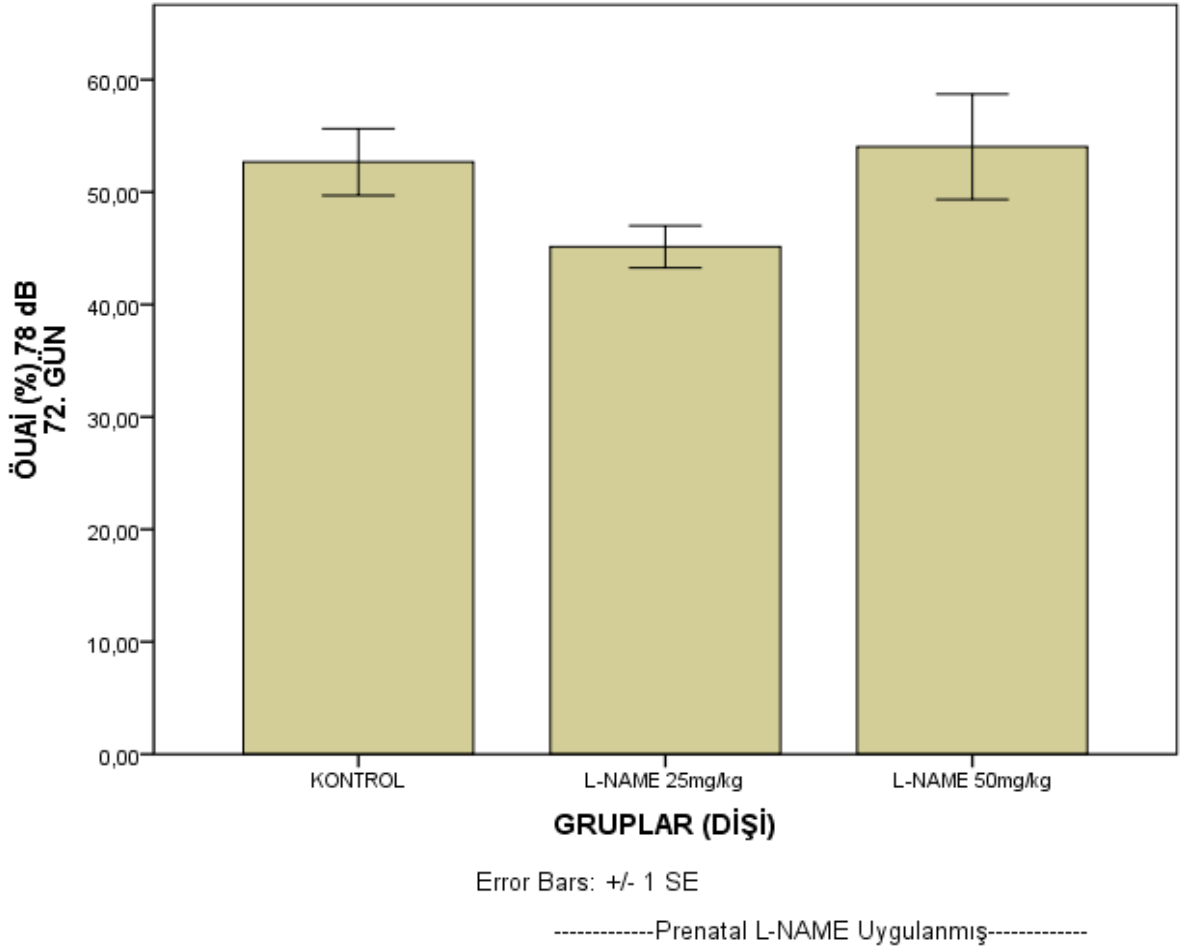




#### 4.8.3.3. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsisi 78 dB ön uyarın şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,42) = 2.002; p = 0.268, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,42) = 2.002; p = 0.957, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 95).

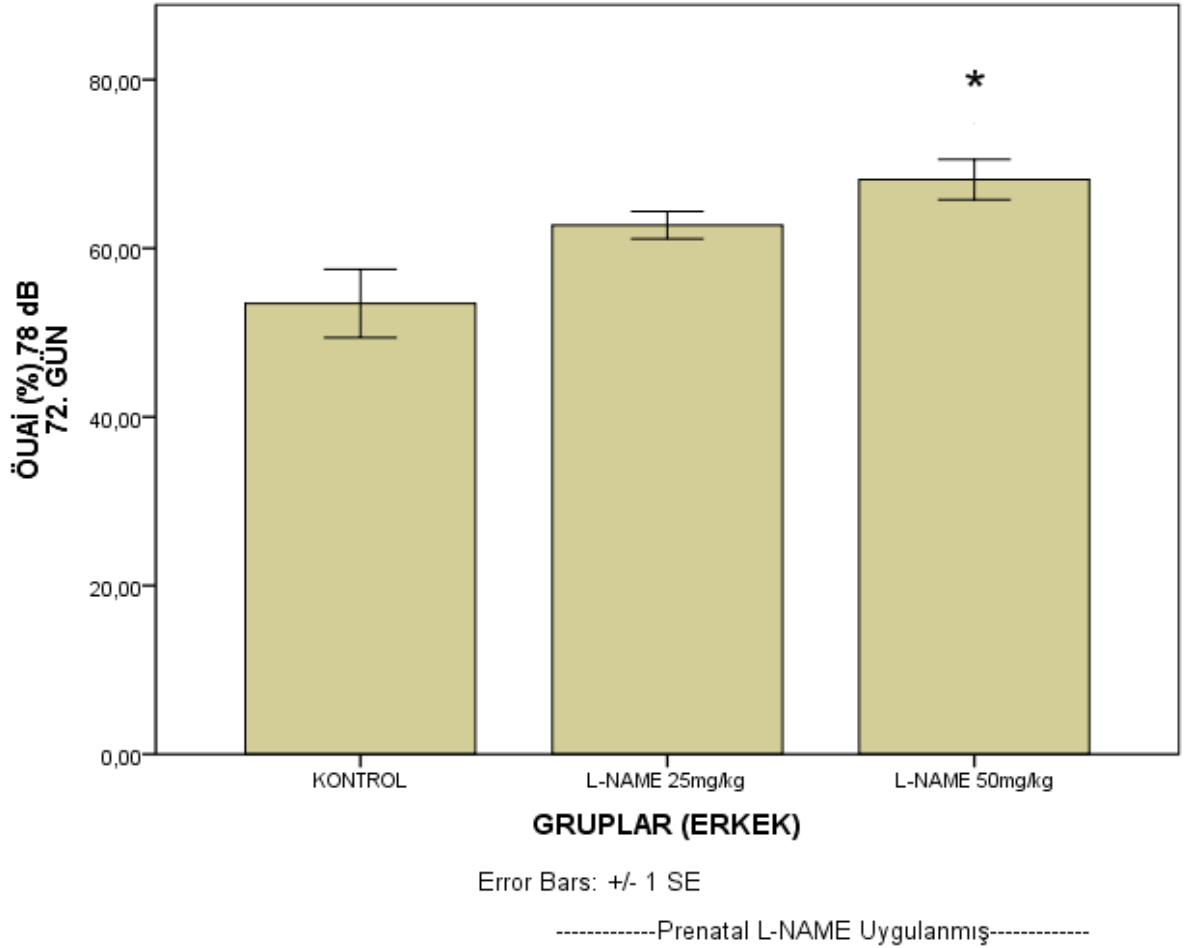
Şekil 95: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 78 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (\* p<0.05, Tukey test).



#### 4.8.3.4. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 78 dB ön uyaran şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,42) = 6.681; p = 0.069, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı. Erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,42) = 6.681; p = 0.002, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine anlamlı bir etki oluşturdu (Şekil 96).

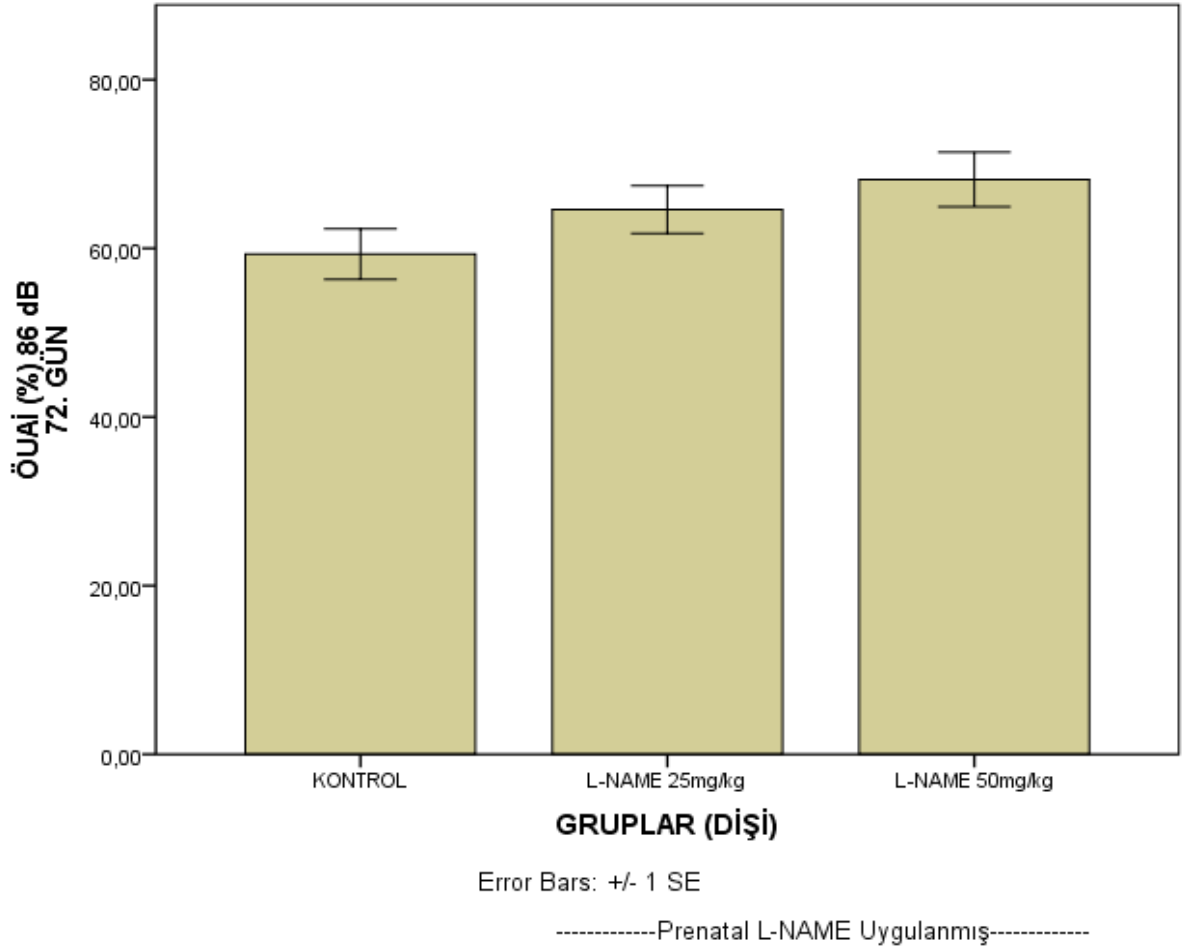
Şekil 96: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 78 dB Ön Uyaran Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.8.3.5. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsisi 86 dB ön uyarın şiddetinde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,42) = 2.159; p = 0.442, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,42) = 2.159; p = 0.110, one-way ANOVA test] ÖUAI üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 97).

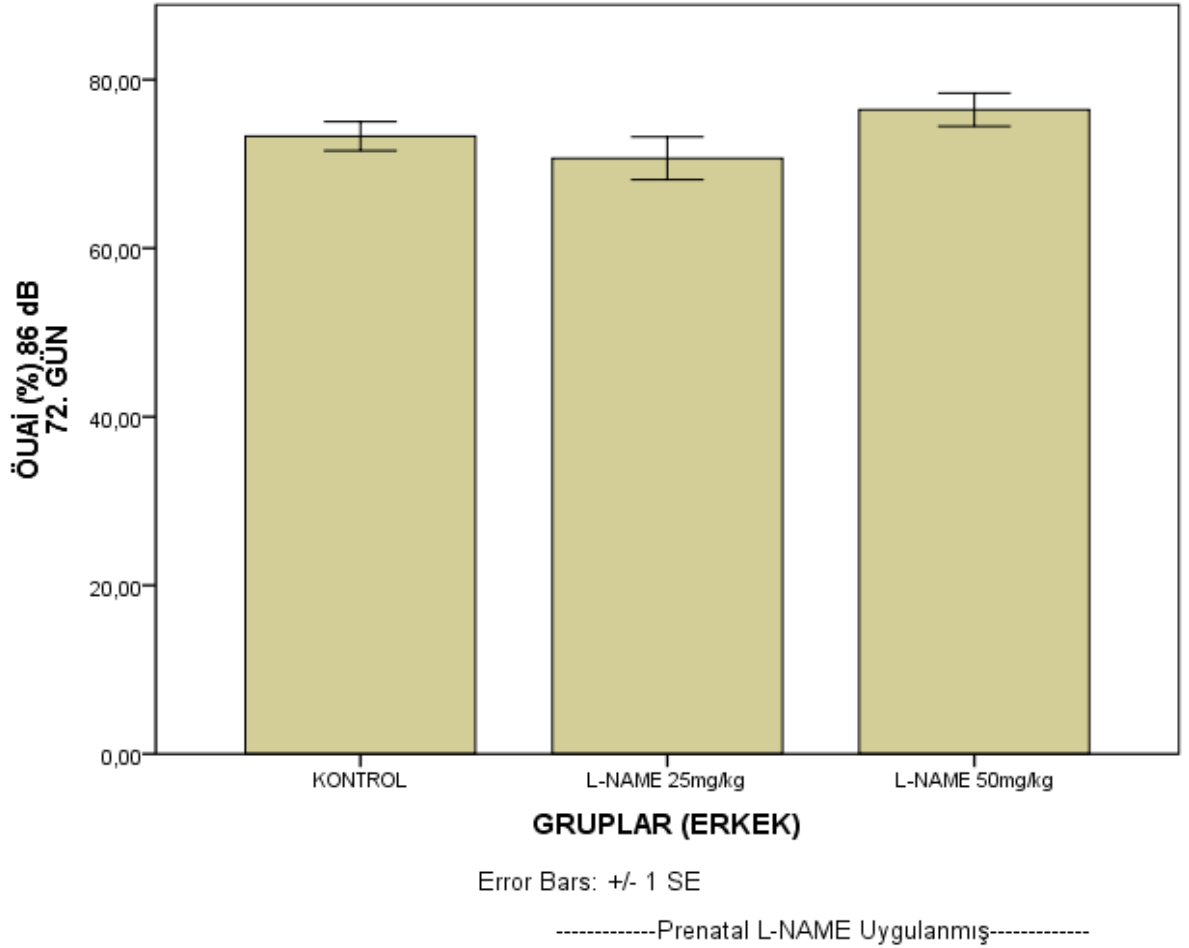
Şekil 97: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAI Üzerine Etkileri (\* p < 0.05, Tukey test).



#### 4.8.3.6. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi 86 dB ön uyarın şiddetinde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,42) = 1.891; p = 0.654, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,42) = 1.891; p = 0.544, one-way ANOVA test] ÖUAİ üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 98).

Şekil 98: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların 86 dB Ön Uyarın Şiddetinde ÖUAİ Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.8.4. Prenatal Preeklampsinin, Startle Değeri Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavruların süttten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 28. günde, ergenlik (PND 42) dönemine denk gelen 42. günde ve yetişkinlik (PND 72) dönemine denk gelen 72. günde (Wang ve ark., 2001) gösterdiği startle değeri ölçülerek derecelendirildi.

Bu değer ile prenatal preeklampsinin işitme üzerindeki etkileri üzerine bilgi edinildi.

**Tablo 17: Prenatal preeklampsinin ÖUAİ üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

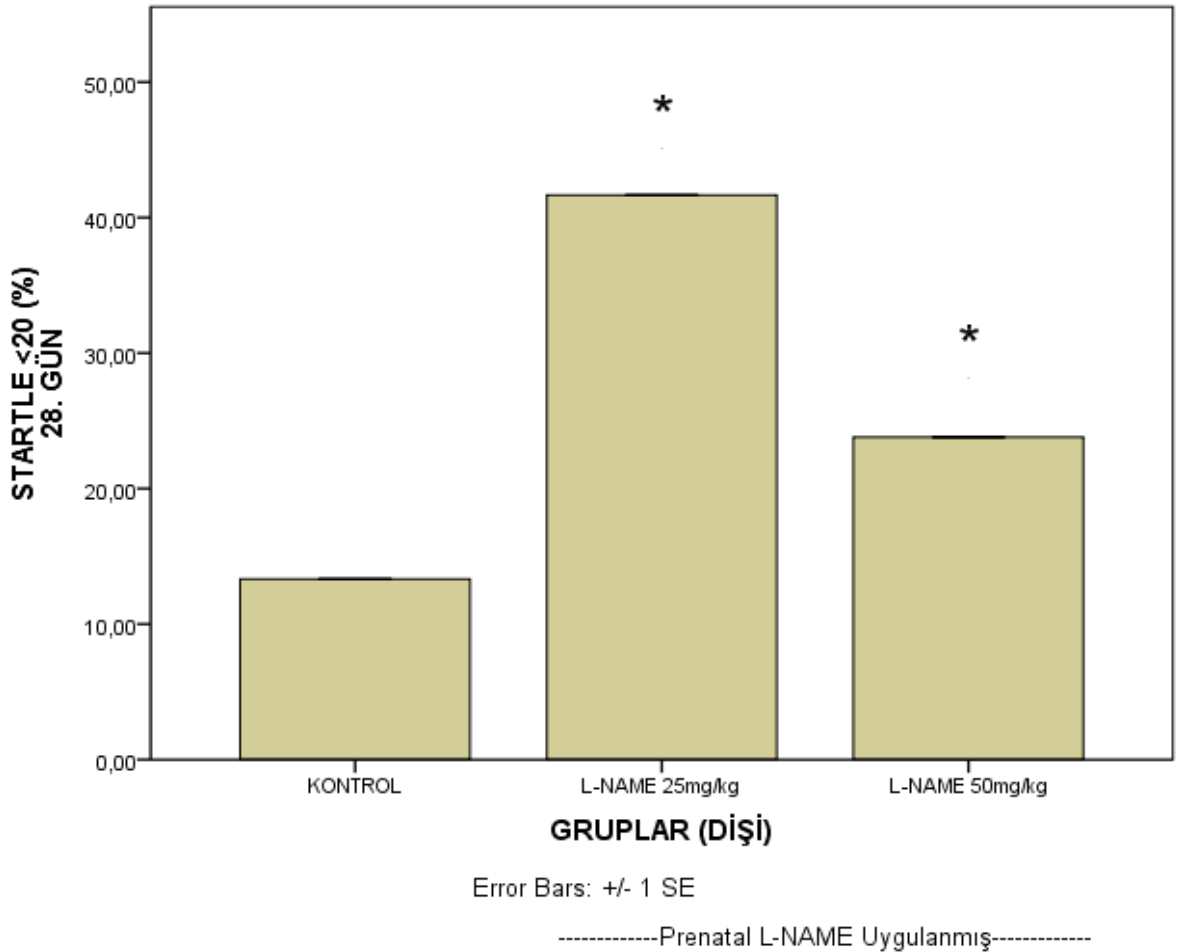
<b>ÖUAİ (28.Gün)</b> (Startle 20'nin altı)	İşitme Problemi	+	+	+	0
<b>ÖUAİ (42.Gün)</b> (Startle 20'nin altı)	İşitme Problemi	+	+	+	+
<b>ÖUAİ (72.Gün)</b> (Startle 20'nin altı)	İşitme Problemi	+	+	+	+

\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

#### 4.8.4.1. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi süttten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 28. günde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 1.047E+32; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 1.047E+32; p = 0.000, one-way ANOVA test] startle'ı 20'nin altında çıkan hayvan sayısını yükselterek anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 99).

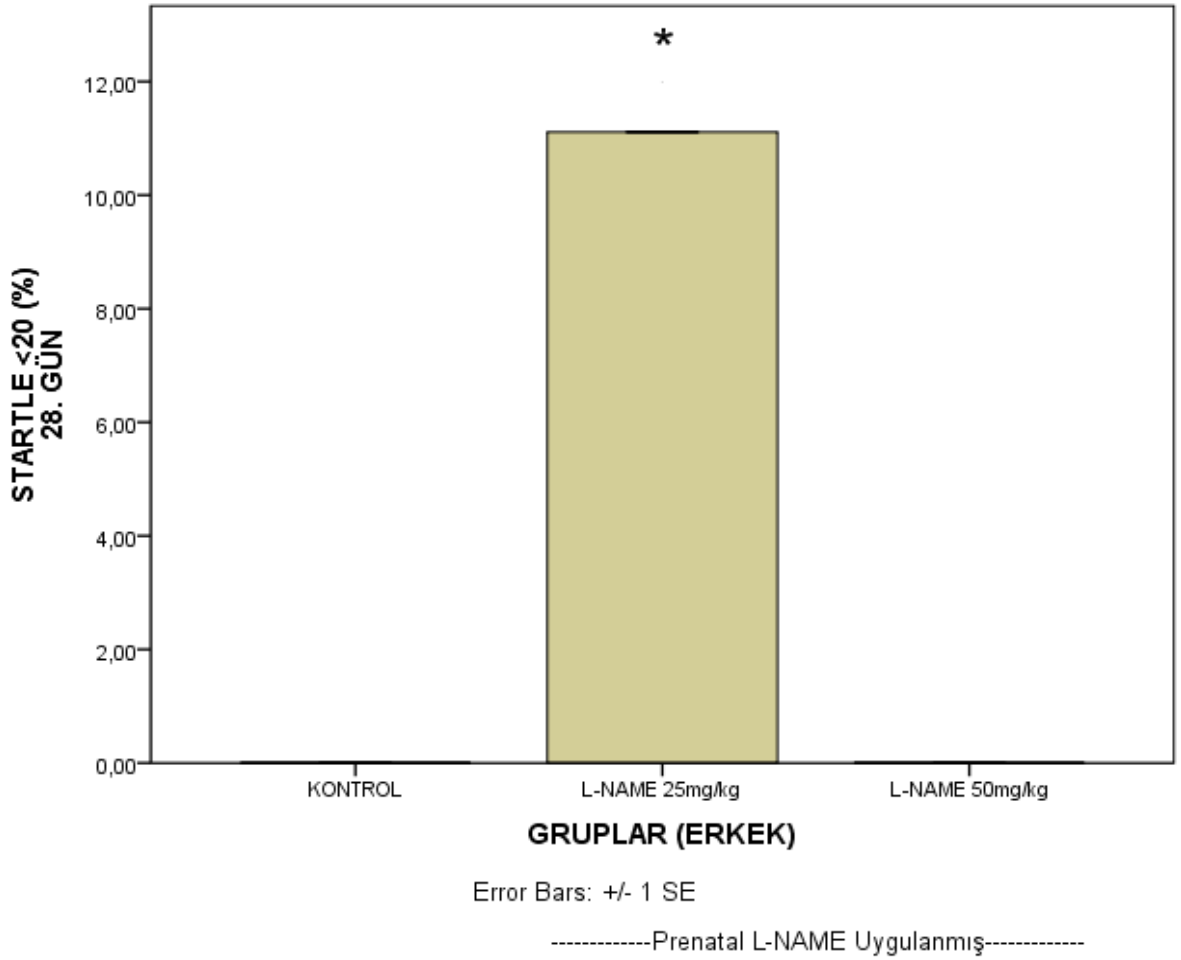
Şekil 99: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (\* p < 0.05, Tukey test).



#### 4.8.4.2. Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi süttten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 28. günde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 4.234E+32; p = 0.000, one-way ANOVA test] startle'ı 20'nin altında çıkan hayvan sayısını yükselterek anlamlı bir farklılık oluşturdu. Dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 4.234E+32; p = 1.000, one-way ANOVA test] startle'ı 20'nin altında çıkan hayvan sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 100).

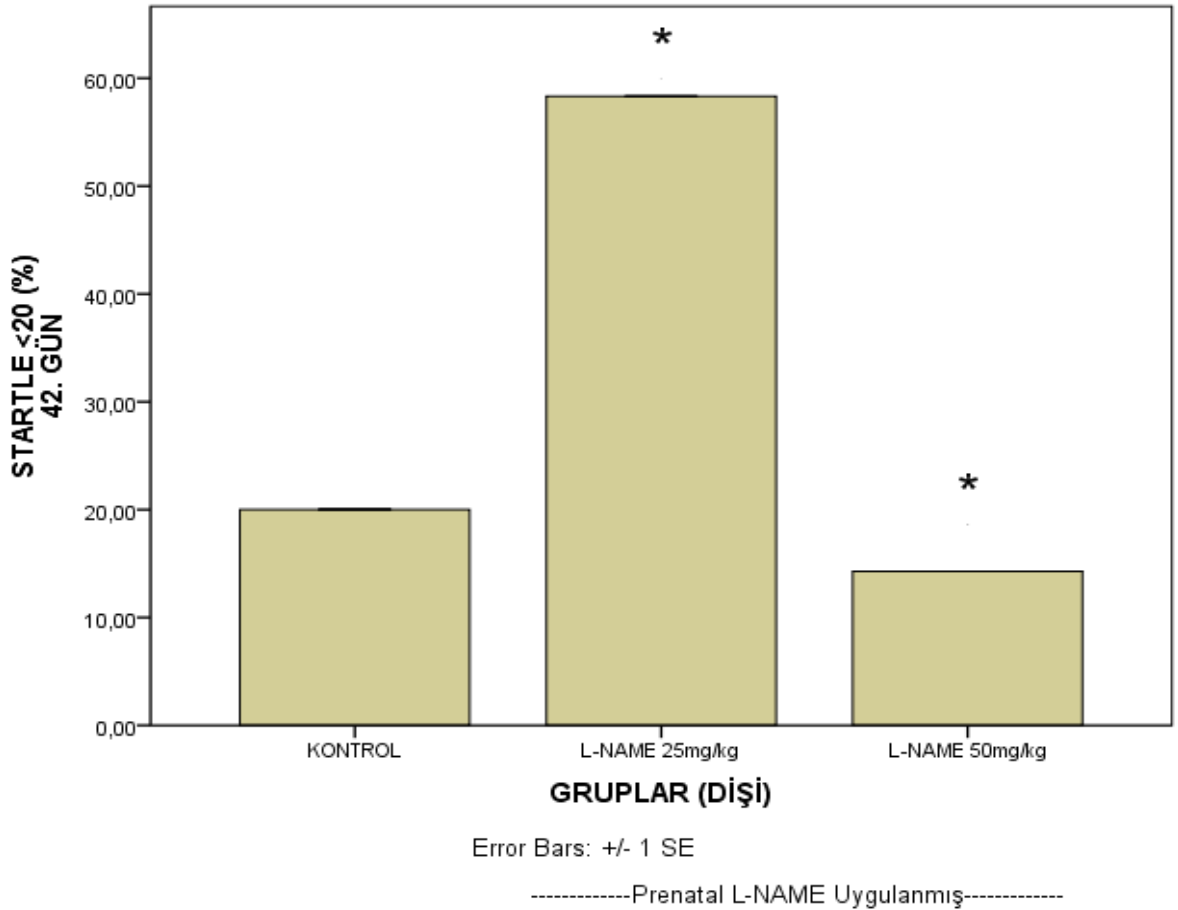
Şekil 100: Prenatal Preeklampsinin, 28 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.8.4.3. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik (PND 42) dönemine denk gelen 42. günde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 5.190E+32$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 5.190E+32$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] startle değeri üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 101).

Şekil 101: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).

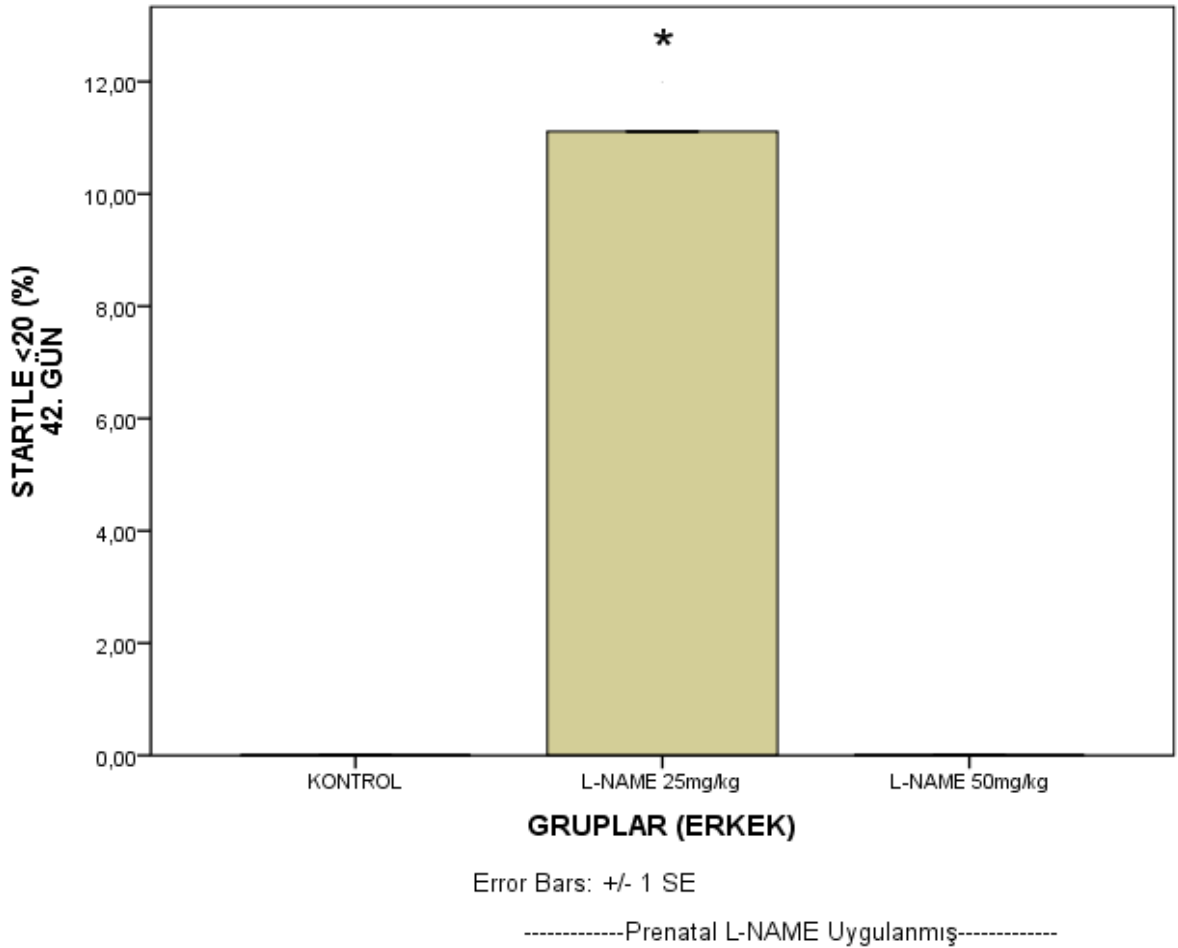




#### 4.8.4.4. Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi ergenlik (PND 42) dönemine denk gelen 42. günde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.234E+32$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] startle değeri üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturdu. Erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 4.234E+32$ ;  $p = 1.000$ , one-way ANOVA test] startle değeri üzerine herhangi bir anlamlı etki oluşturmadı (Şekil 102).

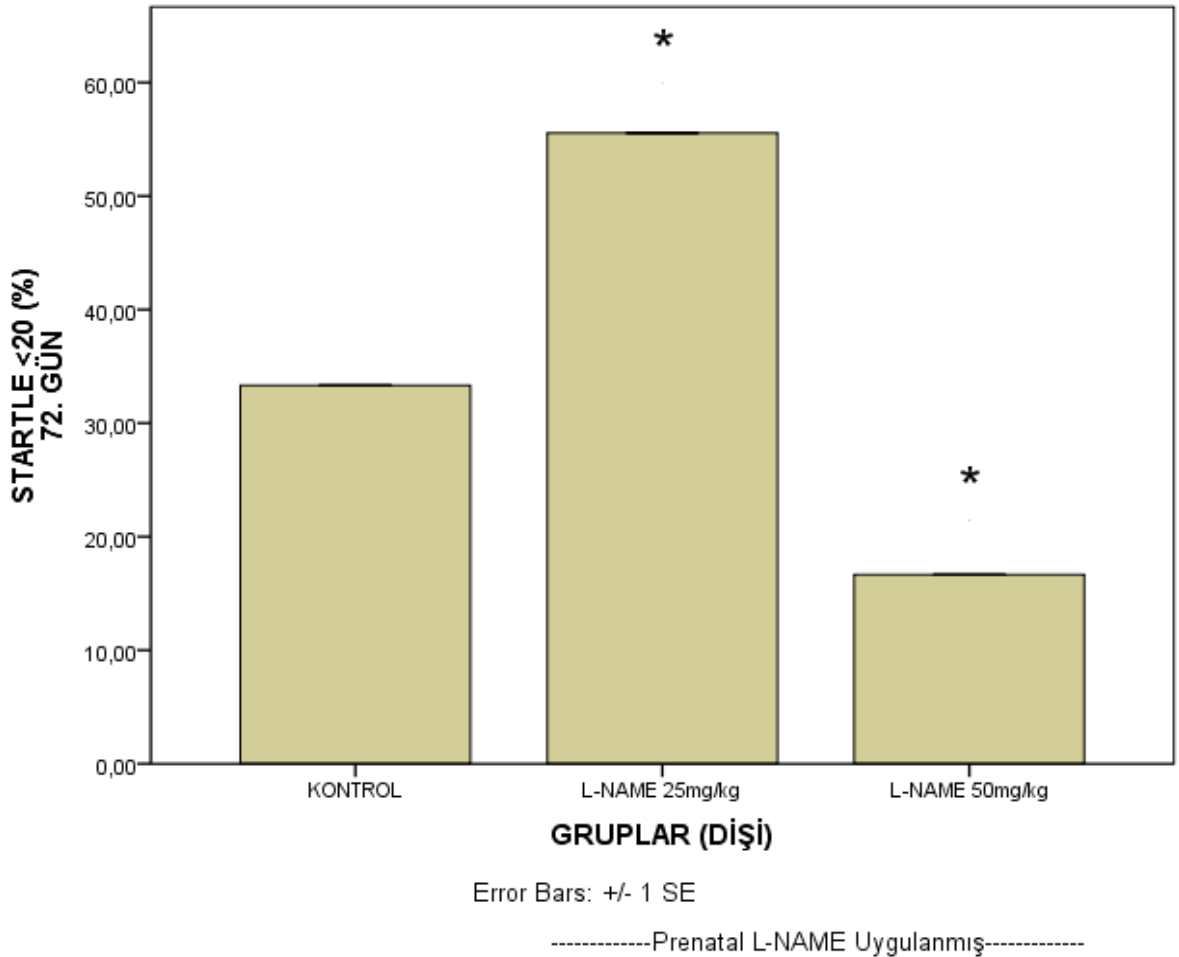
Şekil 102: Prenatal Preeklampsinin, 42 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.8.4.5. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik (PND 72) dönemine denk gelen 72. günde, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,51) = 2.362E+32; p = 0.000, one-way ANOVA test] startle'ı 20'nin altında çıkan hayvan sayısını düşürerek anlamlı bir farklılık oluşturdu. Dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,51) = 2.362E+32; p = 0.000, one-way ANOVA test] startle'ı 20'nin altında çıkan hayvan sayısını yükselterek anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 103).

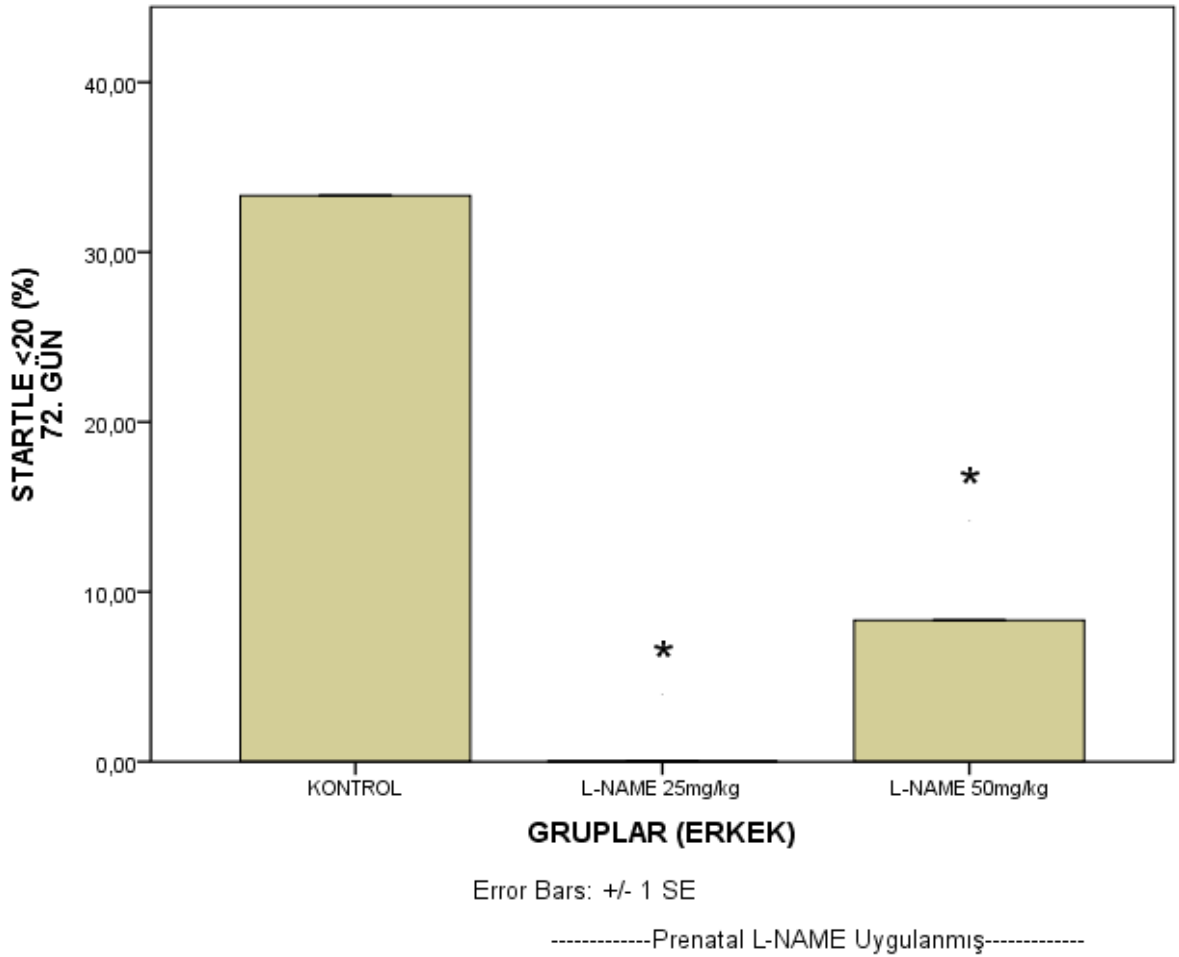
Şekil 103: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Dişi Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (\* p < 0.05, Tukey test).



#### 4.8.4.6. Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsi yetişkinlik (PND 72) dönemine denk gelen 72. günde, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,51) = 4.994E+32; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,51) = 4.994E+32; p = 0.000, one-way ANOVA test] startle'ı 20'nin altında çıkan hayvan sayısını düşürerek anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 104).

Şekil 104: Prenatal Preeklampsinin, 72 Günlük Erkek Yavruların Startle Değeri Üzerine Etkileri (\* p<0.05, Tukey test).



#### 4.9. Y Labirent Testi

Y labirent testi sütten kesme sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) llerek derecelendirildi. Bu alışma ile, ratların yaptığı labirentin kolları arası geçiş serisi üzerinden otizmde görülen aynılık ısrarı ve değişim direnci (Kanner, 1943) değerlendirildi. Bunların dışında kollarına giriş sayısı fazlalığı ile kısa süreli/çalışan bellek performansı ve uzamsal hafıza bozukluğu, kollar arası değerim azlığı ile ise keşif davranışında bozulma araştırıldı (Black ve ark., 2017; Hughes 2004; Pych ve ark., 2006).

Resim 16: Y labirent testi.



**Tablo 18: Prenatal preeklampsinin Y labirent testi üzerine etkileri ve Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık gösteren (\* p< 0.05, Tukey test) dişi L-NAME 25mg/kg grubu, erkek L-NAME 25mg/kg grubu, dişi L-NAME 50mg/kg grubu ve erkek L-NAME 50mg/kg grubu.**

Test Adı	Araştırdığı Davranış Belirteci	L25D	L50D	L25E	L50E
<b>Y Labirent Testi</b> (Giriş çıkış sayısı)	stereotip davranış	+	+	+	0
<b>Y Labirent Testi</b> (Rotasyon)	kısa süreli bellek, keşif	+	0	+	0
<b>Y Labirent Testi</b> (Giriş/Rotasyon Oranı)	kısa süreli bellek, keşif	0	0	+	0
<b>Y Labirent Testi</b> (örüntü sayısı)	ardışıklık, takıntı, aynılık ısrarı	+	0	+	+
<b>Y Labirent Testi</b> (örüntü frekansı)	ardışıklık, takıntı, aynılık ısrarı	+	0	+	+
<b>Y Labirent Testi</b> (Ardışık örüntü)	Ardışıklık, değişim direnci, aynılık ısrarı	+	+	+	0

\*Tabloda görülen 0 değeri anlamlı farklılık bulunmadığını, + değeri anlamlı farklılık bulunduğunu, - değeri ise tersine bir anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

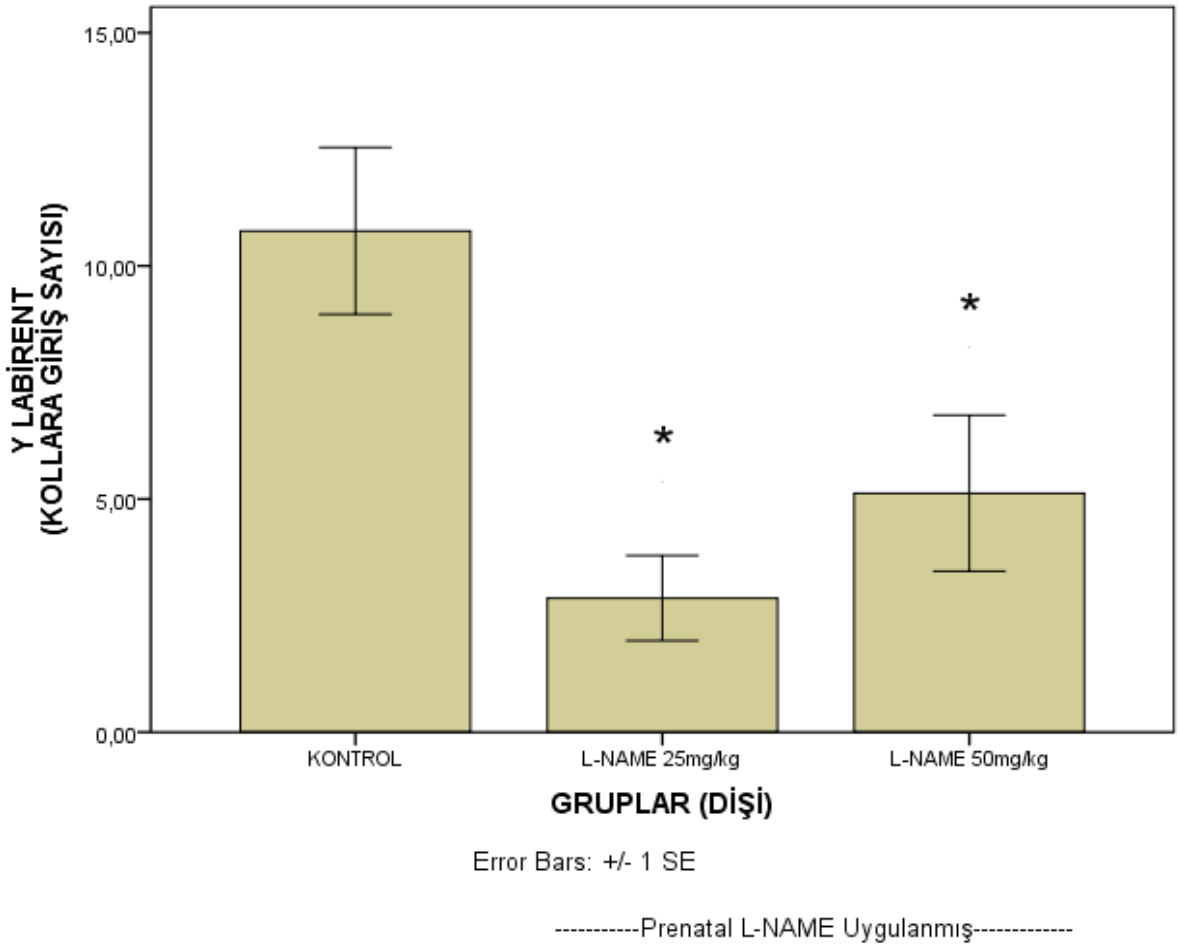
#### 4.9.1. Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısı

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan yavruların y labirent testi sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Y labirent testinde yavru ratların kollarına giriş sayısı fazlalığı ile tekrarlayıcı davranışlar ve uzamsal hafıza bozukluğu, azlığı ile keşif davranışında görülen bozukluklar araştırıldı (Grabrucker ve ark., 2016; Hughes, 2004; Pych ve ark., 2006).

#### 4.9.1.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 7.212$ ;  $p = 0.004$ , one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 7.212$ ;  $p = 0.040$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde kollar arası giriş sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu (Şekil 105).

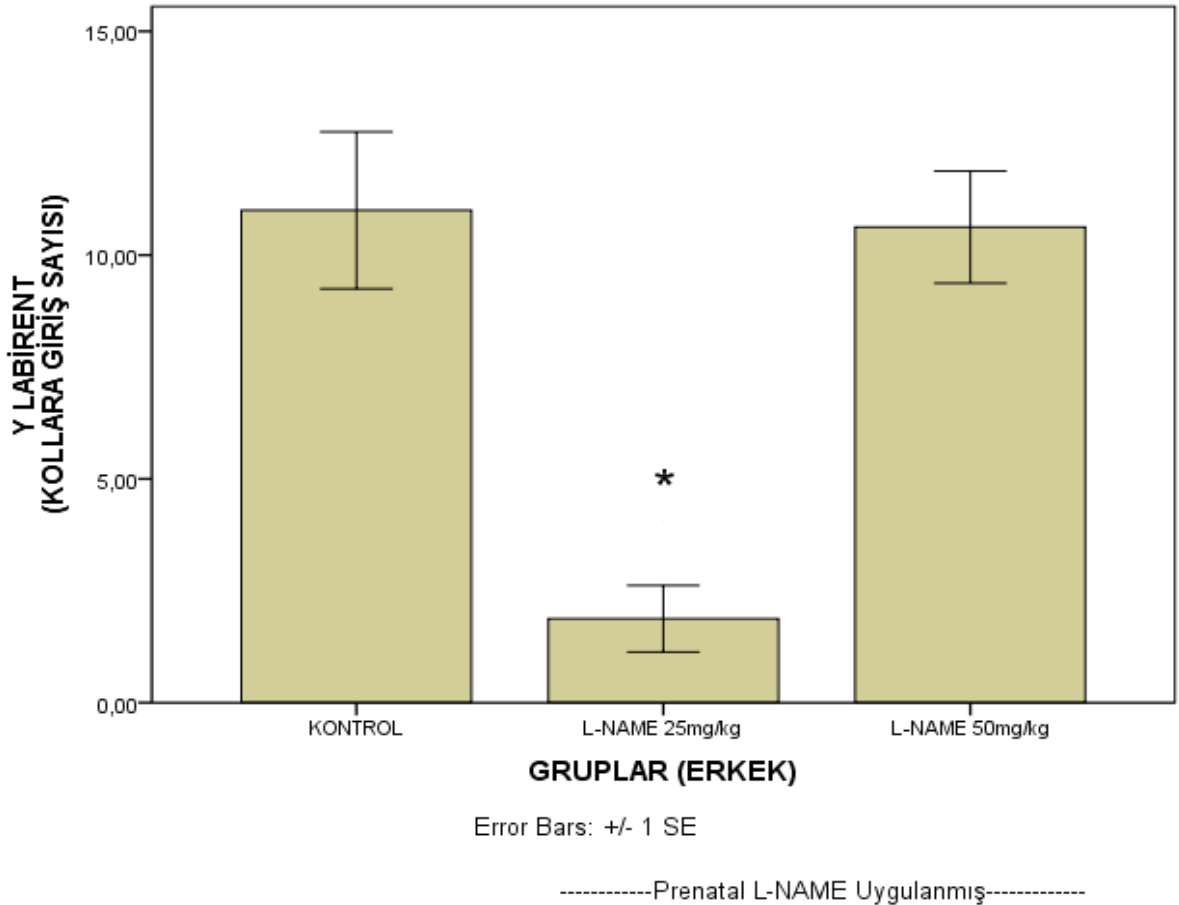
Şekil 105: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



#### 4.9.1.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısına Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 15.405$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde kollar arası giriş sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek KONTROL grubuna göre, L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,21) = 15.405$ ;  $p = 0.978$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde kollar arası giriş sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 106).

Şekil 106: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Kollara Giriş Sayısı Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



## 4.9.2. Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı

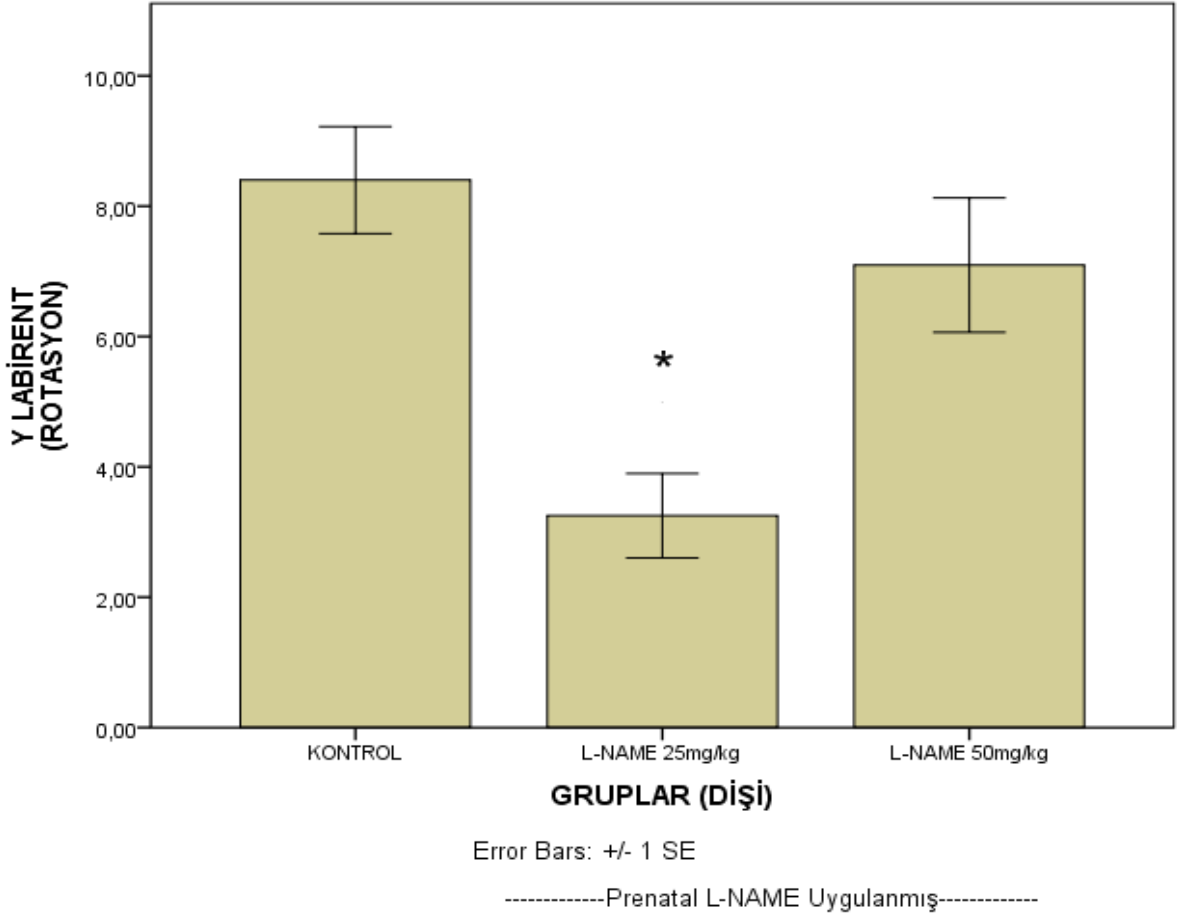
Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların y labirent testi sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Y labirent testinde yavru ratların labirentin kolları arası geçişi sırasında üçlü rotasyon davranışı göstermesi üzerinden otizmde görülen çalışan bellek bozuklukları ve keşif davranışında bozulma (Grabrucker ve ark., 2016; Rouillet ve Crawley, 2011) değerlendirildi.

### 4.9.2.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı Göstermesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 9.951$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde üçlü rotasyon sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu. Dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 9.951$ ;  $p = 0.526$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde üçlü rotasyon sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 107).



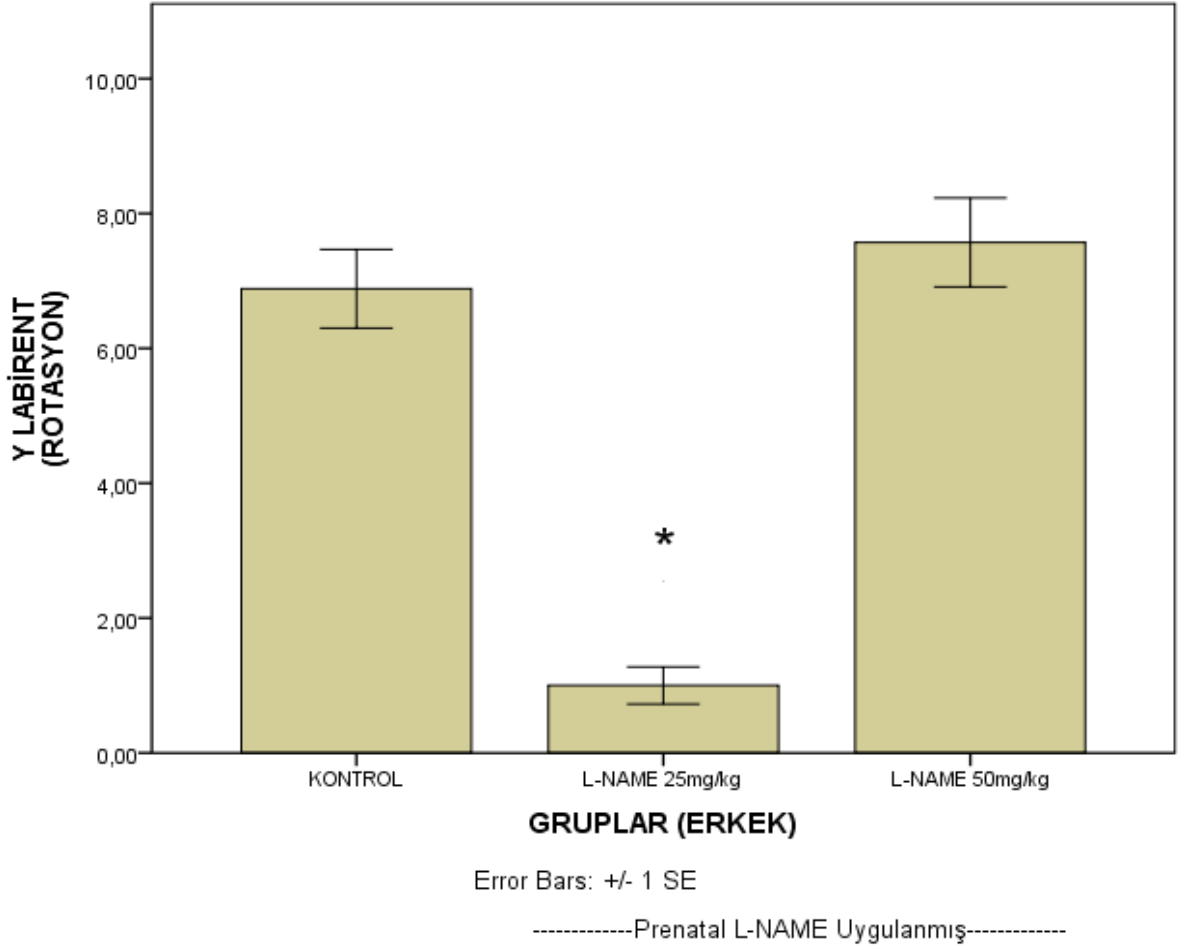
**Şekil 107: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (\* p<0.05, Tukey test).**



#### **4.9.2.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı Göstermesine Etkileri**

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 45.871; p = 0.000, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde üçlü rotasyon sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 45.871; p = 0.635, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde üçlü rotasyon sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 108).

**Şekil 108: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Rotasyon Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).**



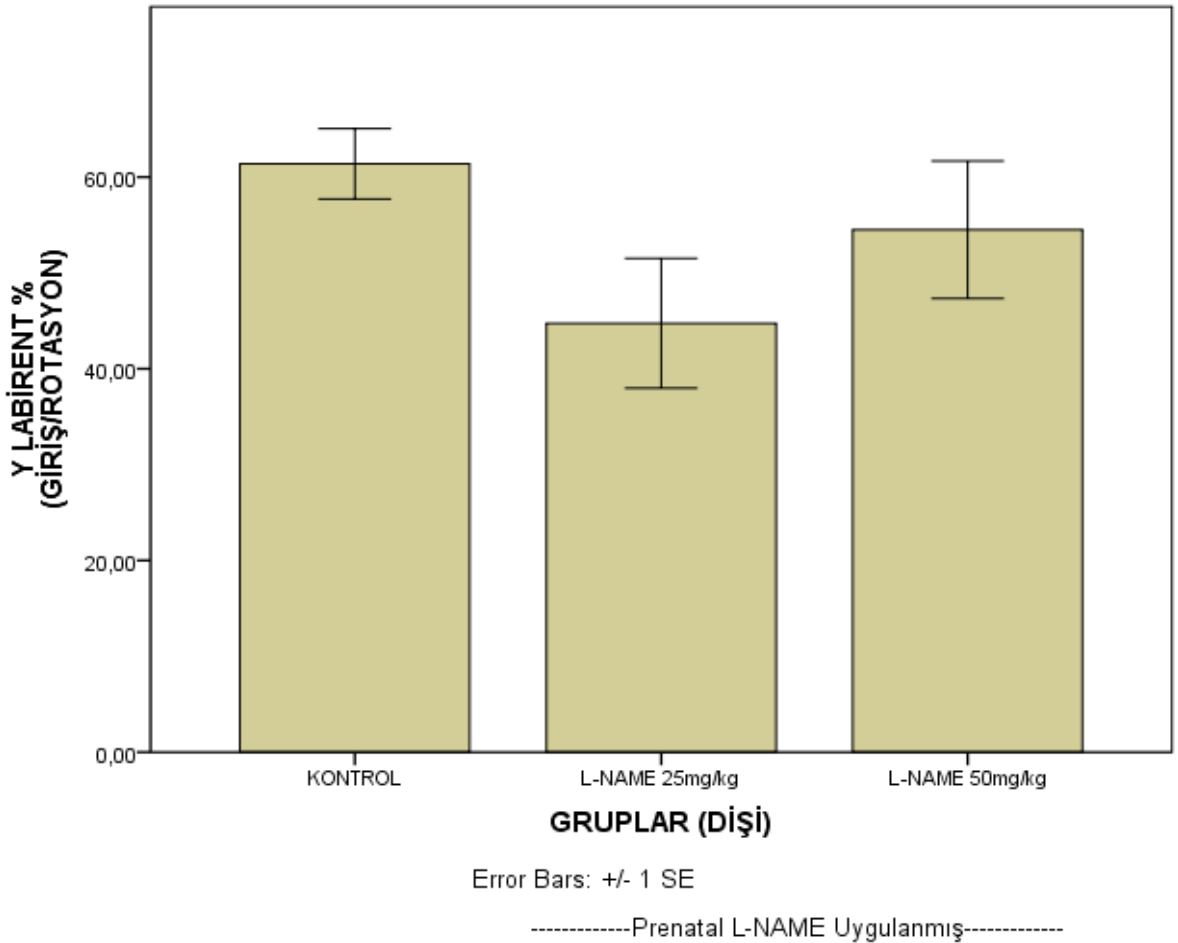
#### 4.9.3. Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranı

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların y labirent testi sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Y labirent testinde yavru ratların labirentin kollarına girişi ile kolları arası geçişi sırasında üçlü rotasyon davranışı göstermesinin oranı üzerinden otizmde görülen çalışan bellek bozuklukları ve keşif davranışında bozulmanın genel davranışlar içerisindeki yüzdesi (Grabrucker ve ark., 2016; Roulet ve Crawley, 2011) değerlendirildi.

#### 4.9.3.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranına Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 1.896; p = 0.137, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre, dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 1.896; p = 0.704, one-way ANOVA test] yavruların y labirentin kollarına girişi ile kolları arası geçişi sırasında üçlü rotasyon davranışı göstermesinin oranı üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 109).

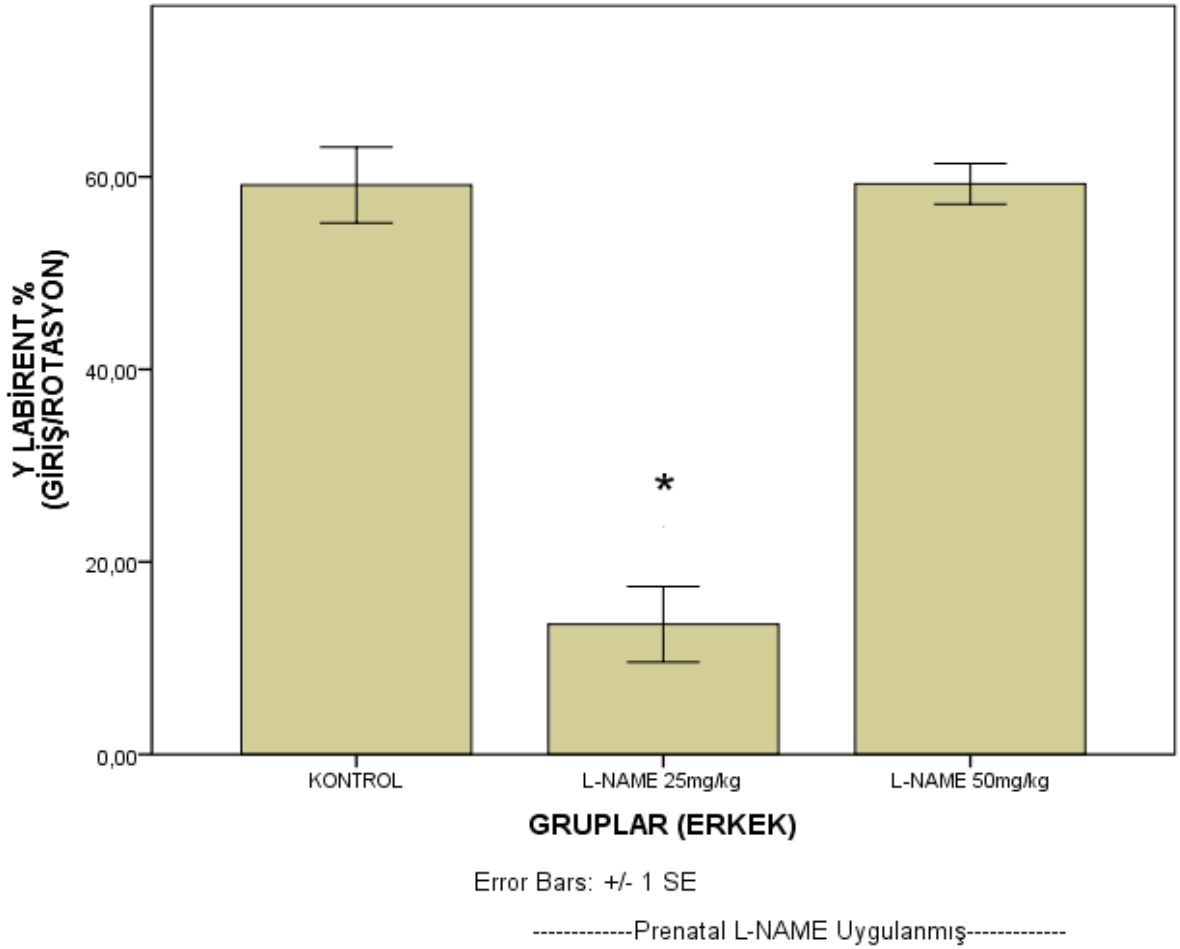
Şekil 109: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranı Üzerine Etkileri.



#### 4.9.3.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranına Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 59,094; p = 0.000, one-way ANOVA test] yavruların y labirentin kollarına girişi ile kolları arası geçişi sırasında üçlü rotasyon davranışı göstermesinin oranı üzerinde anlamlı farklılık oluşturdu. Erkek KONTROL grubuna göre, erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 59,094; p = 1.000, one-way ANOVA test] yavruların y labirentin kollarına girişi ile kolları arası geçişi sırasında üçlü rotasyon davranışı göstermesinin oranı üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 110).

Şekil 110: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Giriş/Rotasyon Oranı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.9.4. Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı

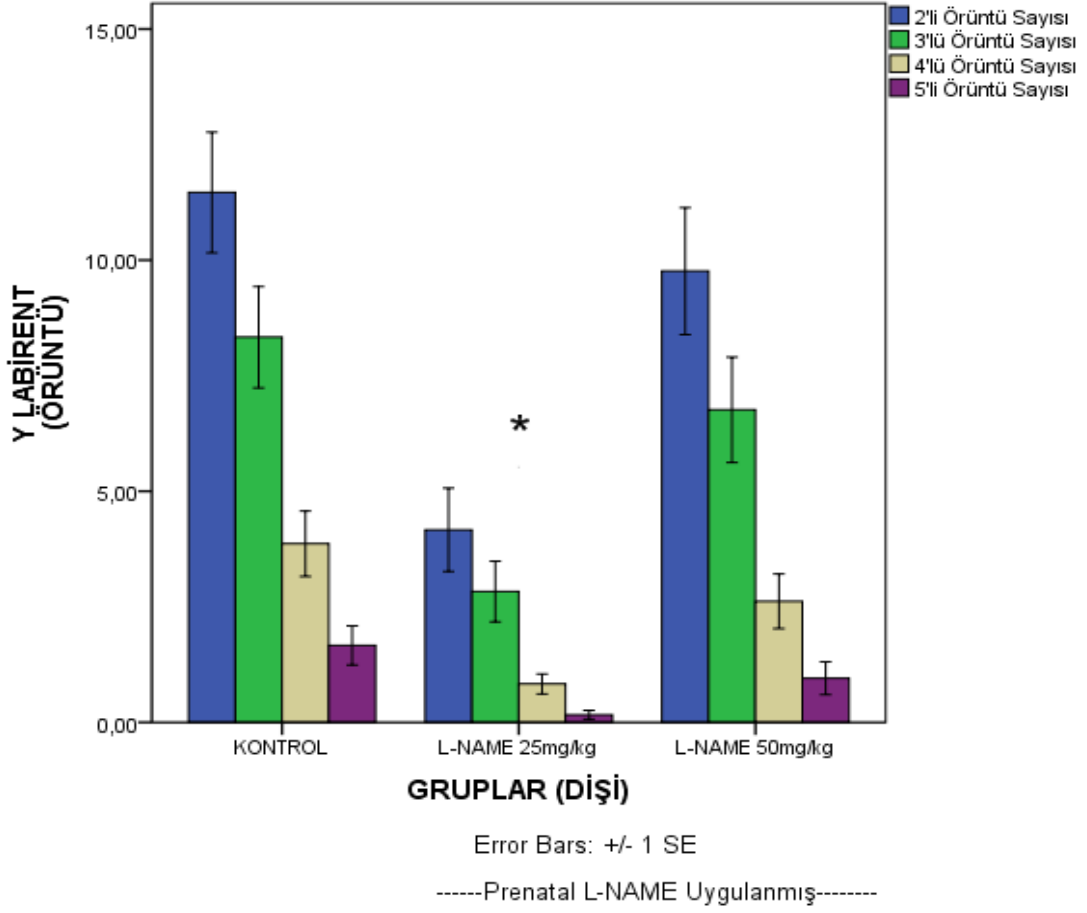
Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların y labirent testi süten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Y labirent testinde yavru ratların labirentin kolları arası geçiş dizilerinde görülen örüntüler üzerinden otizmde görülen aynılık ısrarı ve değişim direnci (Black ve ark., 2017; Maloret and Scott, 2018; Uljarević ve ark., 2017) değerlendirildi.

##### 4.9.4.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı Göstermesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubunda 2'li örüntü için [F(2,60) = 9.941; p = 0.000, one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [F(2,60) = 8.218; p = 0.001, one-way ANOVA test], 4'lü örüntü için [F(2,60) = 7.781; p = 0.001, one-way ANOVA test] ve 5'li örüntü için [F(2,60) = 5.383; p = 0.005, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında örüntü davranışı gösterme sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu

Dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 50 mg/kg grubunda 2'li örüntü için [F(2,60) = 9.941; p = 0.584, one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [F(2,60) = 8.218; p = 0.503, one-way ANOVA test], 4'lü örüntü için [F(2,60) = 7.781; p = 0.249, one-way ANOVA test] ve 5'li örüntü için [F(2,60) = 5.383; p = 0.272, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında örüntü davranışı gösterme sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 111).

Şekil 111: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).

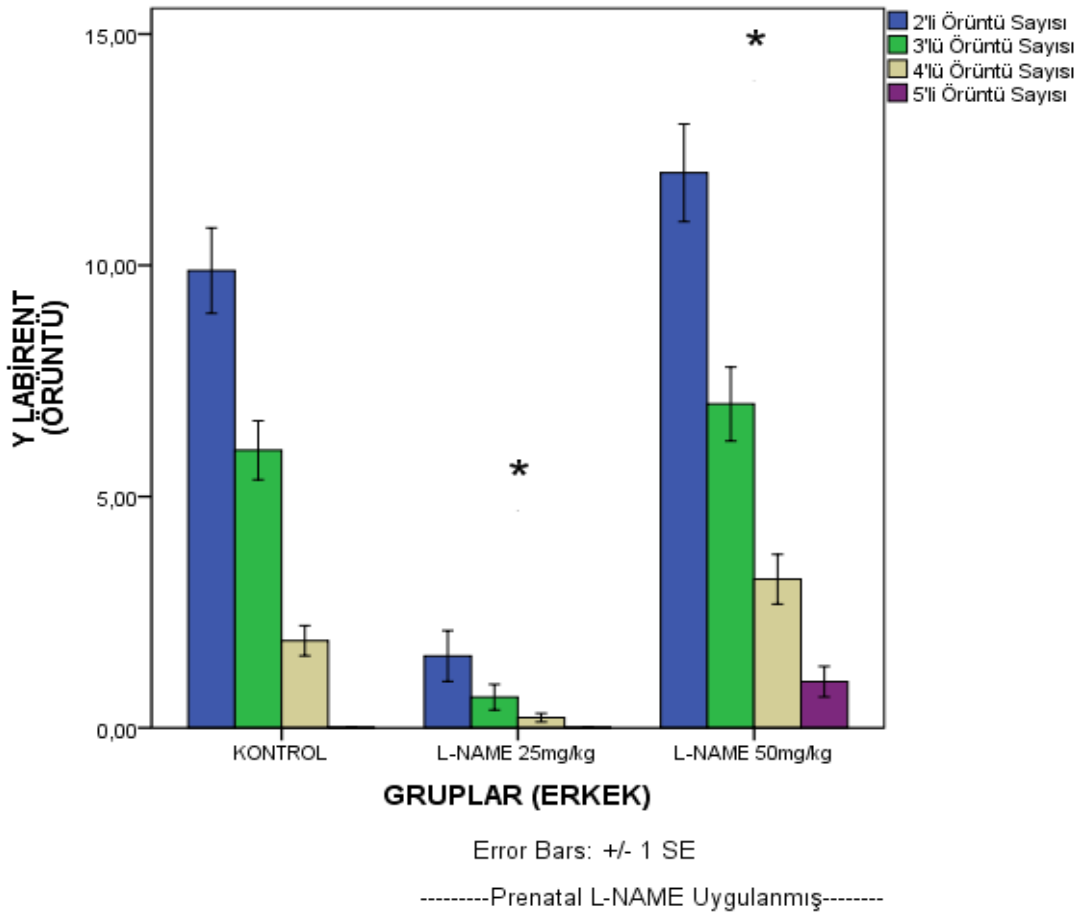


#### 4.9.4.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı Göstermesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 2'li örüntü için [F(2,60) = 40.330; p = 0.000, one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [F(2,60) = 31.118; p = 0.000, one-way ANOVA test], 4'lü örüntü için [F(2,60) = 16.774; p = 0.006, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50 mg/kg grubunda 4'lü örüntü için [F(2,60) = 16.774; p = 0.034, one-way ANOVA test], 5'li örüntü için [F(2,60) = 9.130; p = 0.001, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında örüntü davranışı gösterme sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu.

Erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 5'li örüntü için [F(2,60) = 9.130; p = 1.000 one-way ANOVA test], erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50 mg/kg grubunda 2'li örüntü için [F(2,60) = 40.330; p = 0.206, one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [F(2,60) = 31.118; p = 0.483, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında örüntü davranışı gösterme sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 112).

Şekil 112: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (\* p < 0.05, Tukey test).



#### 4.9.5. Y Labirent Testinde Örüntü Frekansı

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların y labirent testi süttten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Y labirent testinde yavru ratların labirentin kolları arası geçiş dizilerinde görülen en yüksek frekanslı örüntüler üzerinden otizmde görülen aynılık ısrarı ve değişim direnci (Black ve ark., 2017; Maloret and Scott, 2018; Uljarević ve ark., 2017) değerlendirildi.

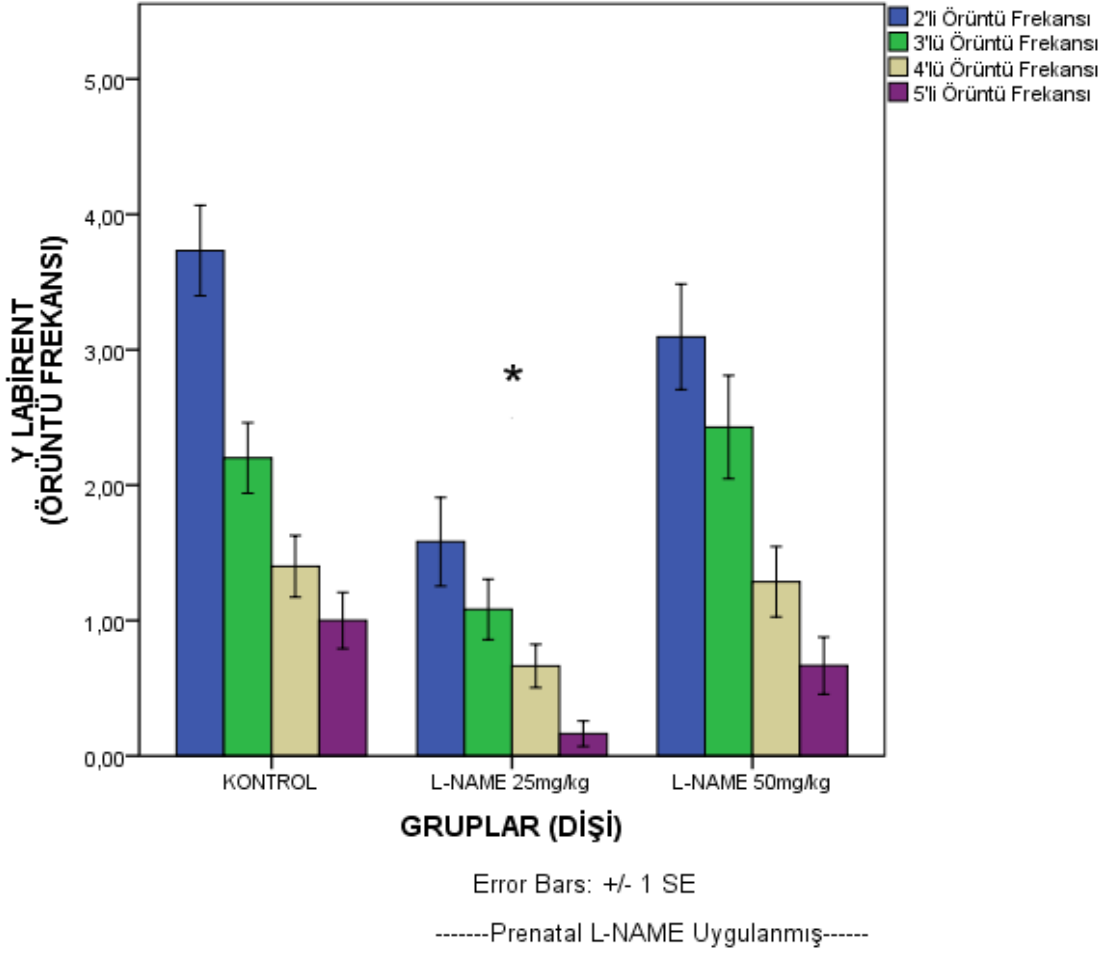
##### 4.9.5.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Frekansına Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubunda 2'li örüntü için [ $F(2,60) = 9.876$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [ $F(2,60) = 5.924$ ;  $p = 0.026$ , one-way ANOVA test], [ $F(2,60) = 7.781$ ;  $p = 0.001$ , one-way ANOVA test] ve 5'li örüntü için [ $F(2,60) = 5.383$ ;  $p = 0.005$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında örüntü frekansını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu.

Dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubunda 4'lü örüntü için [ $F(2,60) = 3.266$ ;  $p = 0.053$  one-way ANOVA test], dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 50mg/kg grubunda 2'li örüntü için [ $F(2,60) = 9.876$ ;  $p = 0.411$ , one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [ $F(2,60) = 5.924$ ;  $p = 0.849$ , one-way ANOVA test], 4'lü örüntü için [ $F(2,60) = 3.266$ ;  $p = 0.928$ , one-way ANOVA test] ve 5'li örüntü için [ $F(2,60) = 5.536$ ;  $p = 0.391$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında örüntü frekansında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 113).



Şekil 113: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Frekansı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).

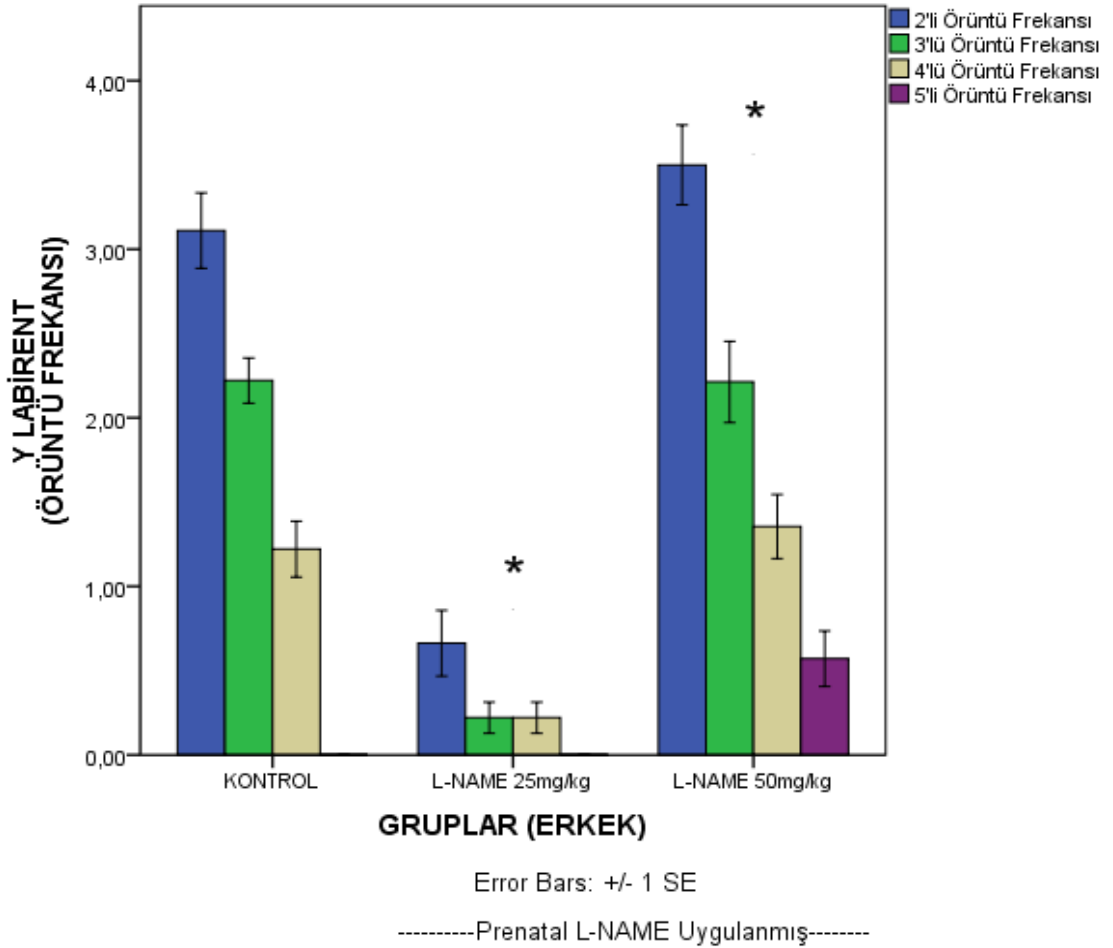


#### 4.9.5.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Frekansına Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 2'li örüntü için [F(2,60) = 49.352; p = 0.000, one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [F(2,60) = 47.175; p = 0.000, one-way ANOVA test], 4'lü örüntü için [F(2,60) = 15.951; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50 mg/kg grubunda 5'li örüntü için [F(2,60) = 11.980; p = 0.000, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında örüntü frekansını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu.

Erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 5'li örüntü için [F(2,60) = 11.980; p = 1.000 one-way ANOVA test], erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50 mg/kg grubunda 2'li örüntü için [F(2,60) = 49.352; p = 0.424, one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [F(2,60) = 47.175; p = 0.999, one-way ANOVA test], 4'lü örüntü için [F(2,60) = 15.951; p = 0.815, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında örüntü frekansında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 114).

**Şekil 114: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Örüntü Frekansı Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).**



#### 4.9.6. Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı

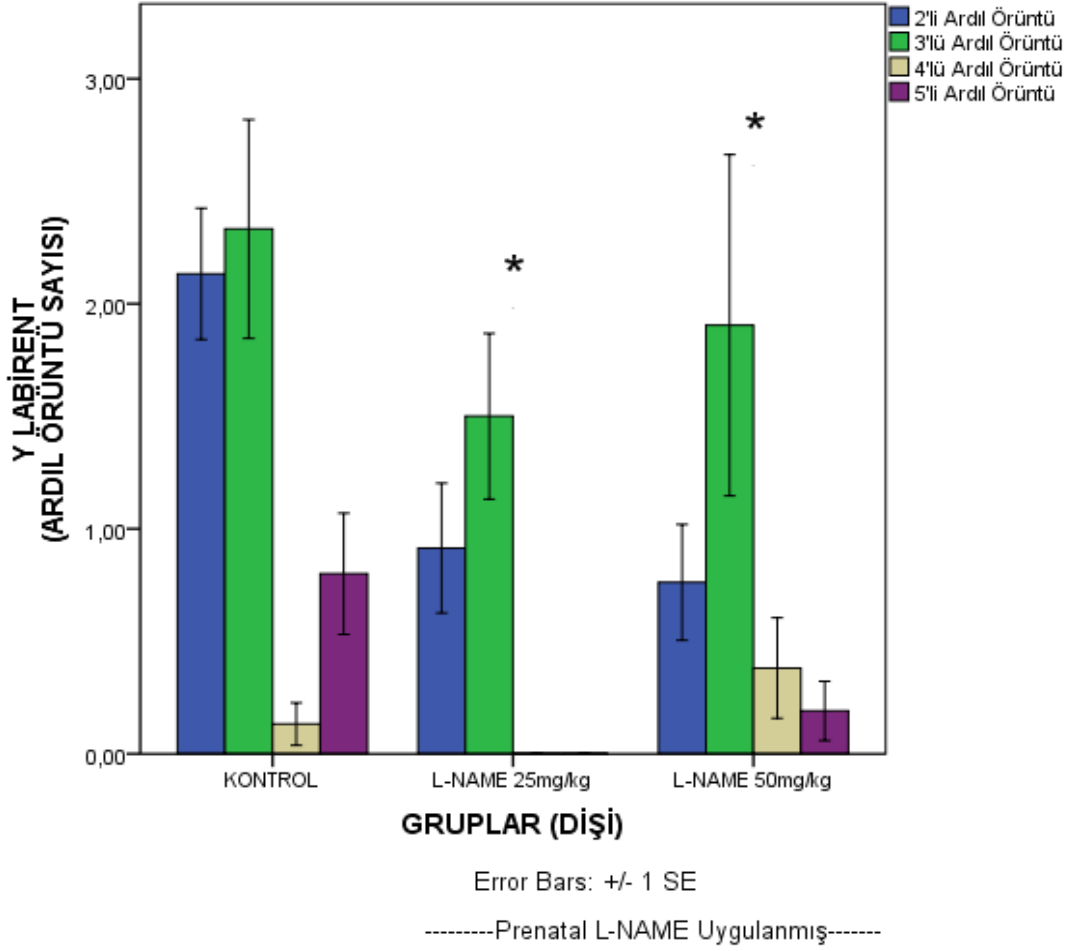
Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların y labirent testi süten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Y labirent testinde yavru ratların labirentin kolları arası geçiş dizilerinde görülen ardıl örüntüler üzerinden otizmde görülen aynılık ısrarı ve değişim direnci (Black ve ark., 2017; Maloret and Scott, 2018; Uljarević ve ark., 2017) değerlendirildi.

##### 4.9.6.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı Göstermesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 2'li örüntü için [ $F(2,60) = 49.352$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [ $F(2,60) = 47.175$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test], 4'lü örüntü için [ $F(2,60) = 15.951$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50 mg/kg grubunda 5'li örüntü için [ $F(2,60) = 11.980$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında ardıl örüntü davranışı gösterme sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu.

Erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 5'li örüntü için [ $F(2,60) = 11.980$ ;  $p = 1.000$  one-way ANOVA test], erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50 mg/kg grubunda 2'li örüntü için [ $F(2,60) = 49.352$ ;  $p = 0.424$ , one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [ $F(2,60) = 47.175$ ;  $p = 0.999$ , one-way ANOVA test], 4'lü örüntü için [ $F(2,60) = 15.951$ ;  $p = 0.815$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında ardıl örüntü davranışı gösterme sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 115).

Şekil 115: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



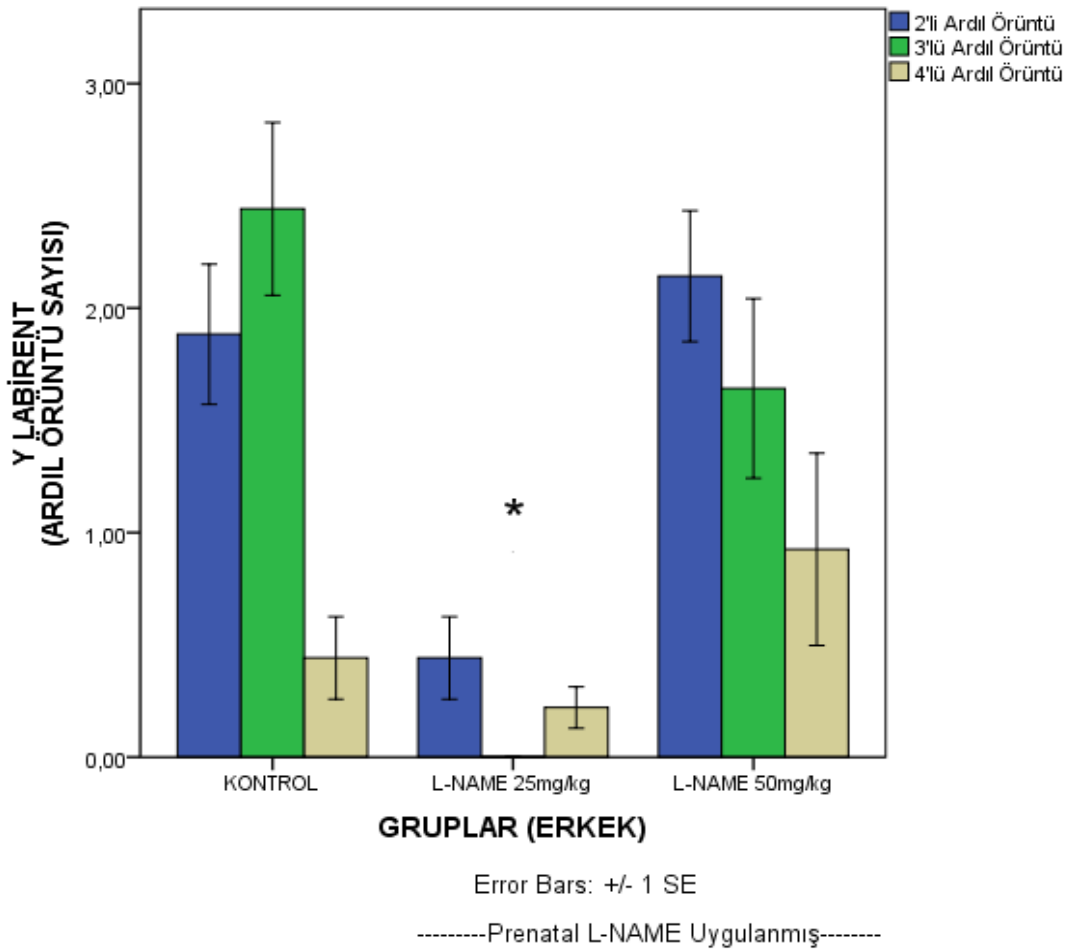
#### 4.9.6.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı Göstermesine Etkileri

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 2'li örüntü için [F(2,60) = 11.643; p = 0.001, one-way ANOVA test] ve 3'lü örüntü için [F(2,60) = 15.086; p = 0.000, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında ardıl örüntü davranışı gösterme sayısını düşürerek anlamlı farklılık oluşturdu.

Erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25 mg/kg grubunda 4'lü örüntü için [F(2,60) = 1.729; p = 0.837, one-way ANOVA test], erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50 mg/kg grubunda 2'li örüntü için [F(2,60) = 11.643; p = 0.776,

one-way ANOVA test], 3'lü örüntü için [ $F(2,60) = 15.086$ ;  $p = 0.190$ , one-way ANOVA test] ve 4'lü örüntü için [ $F(2,60) = 1.729$ ;  $p = 0.430$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde labirentin kolları arası geçiş serileri sırasında ardıl örüntü davranışı gösterme sayısında anlamlı bir farklılık oluşturmadı. 5'li örüntü hiçbir grupta gözlenmediği için istatistikten çıkarıldı (Şekil 116).

**Şekil 116: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Ardışıklık Davranışı Gösterme Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).**



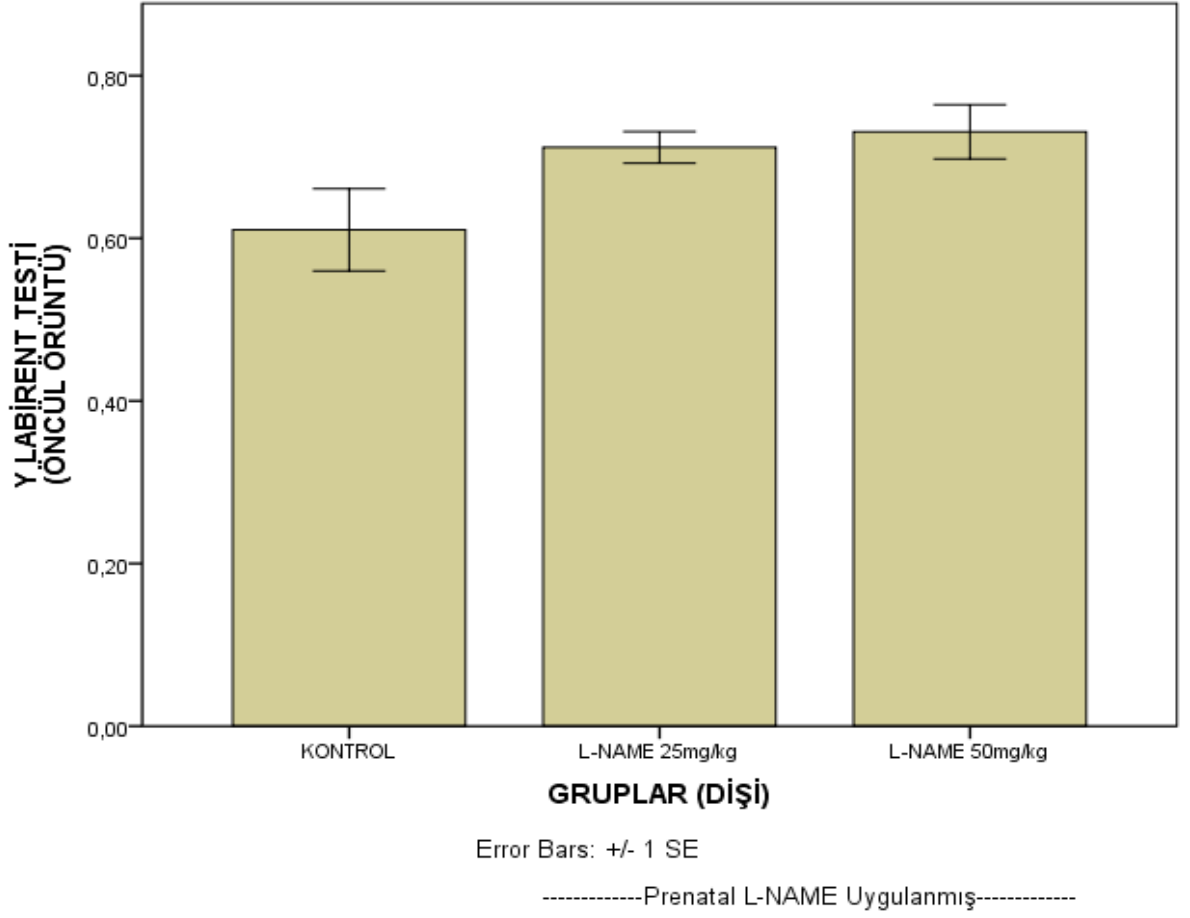
#### **4.9.7. Y Labirent Testinde Öncül ve Ardıl Örüntü**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan dişi yavruların y labirent testi sütten kesme (PND 21) ile ergenlik (PND 42) dönemleri arasına denk gelen 36. günde (Merali ve ark., 2014) ölçülerek derecelendirildi. Y labirent testinde yavru ratların labirentin kolları arası geçiş dizilerinde görülen öncül ve ardıl örüntüler üzerinden otizmde görülen aynılık ısrarı ve değişim direnci (Black ve ark., 2017; Maloret and Scott, 2018; Uljarević ve ark., 2017) değerlendirildi.

##### **4.9.7.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Öncül Örüntü Oluşturmasına Etkileri**

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 3.105$ ;  $p = 0.133$ , one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 3.105$ ;  $p = 0.061$ , one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde öncül örüntü davranışı gösterme sayısında anlamlı farklılık oluşturmadı (Şekil 117).

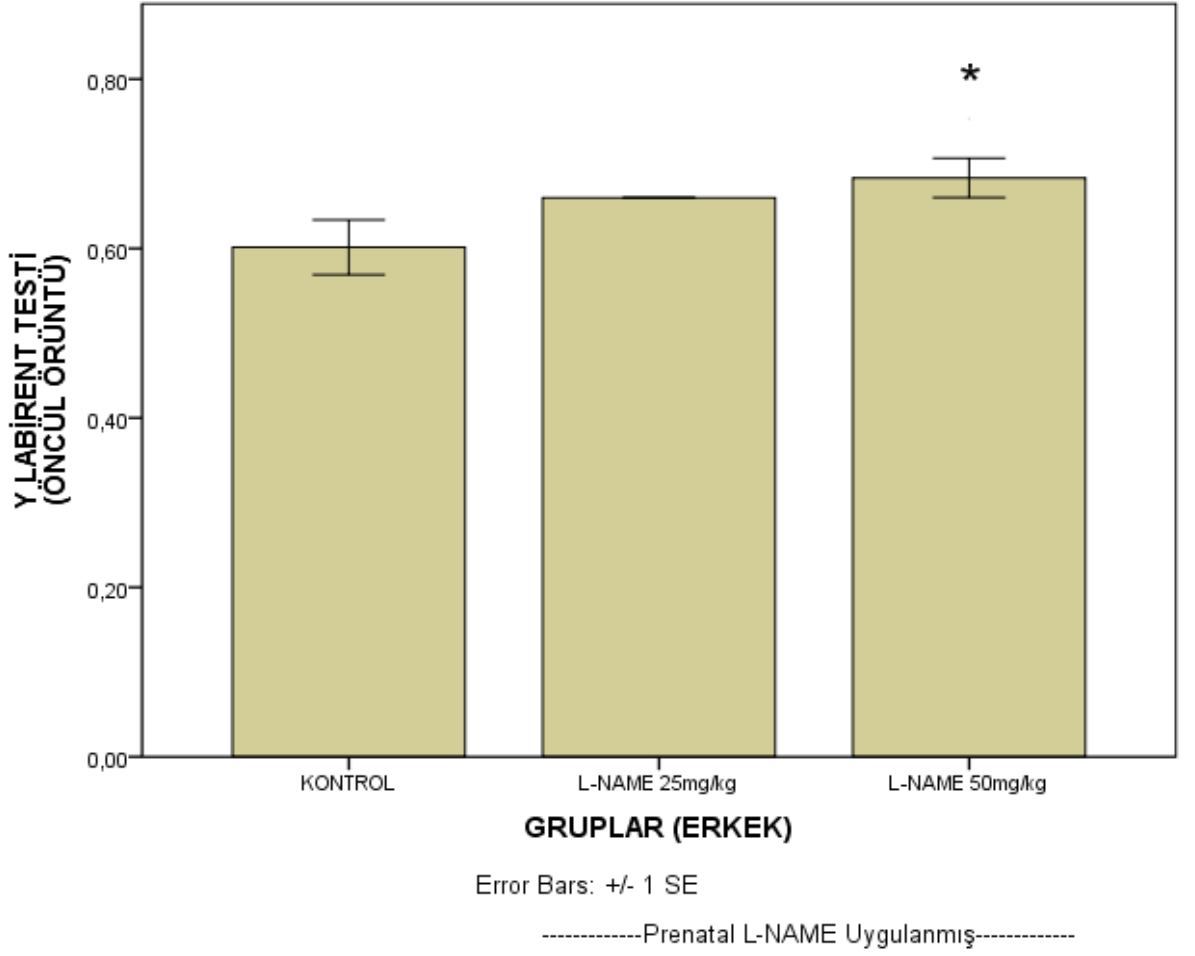
**Şekil 117: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Öncül Örüntü Oluşturması Üzerine Etkileri.**



#### **4.9.7.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Öncül Örüntü Oluşturmasına Etkileri**

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 3.379; p = 0.177, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde öncül örüntü davranışı gösterme sayısında anlamlı farklılık oluşturmadı. Erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 3.379; p = 0.038, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde öncül örüntü davranışı gösterme sayısını arttırarak anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 118).

Şekil 118: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Öncül Örüntü Oluşturması Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).

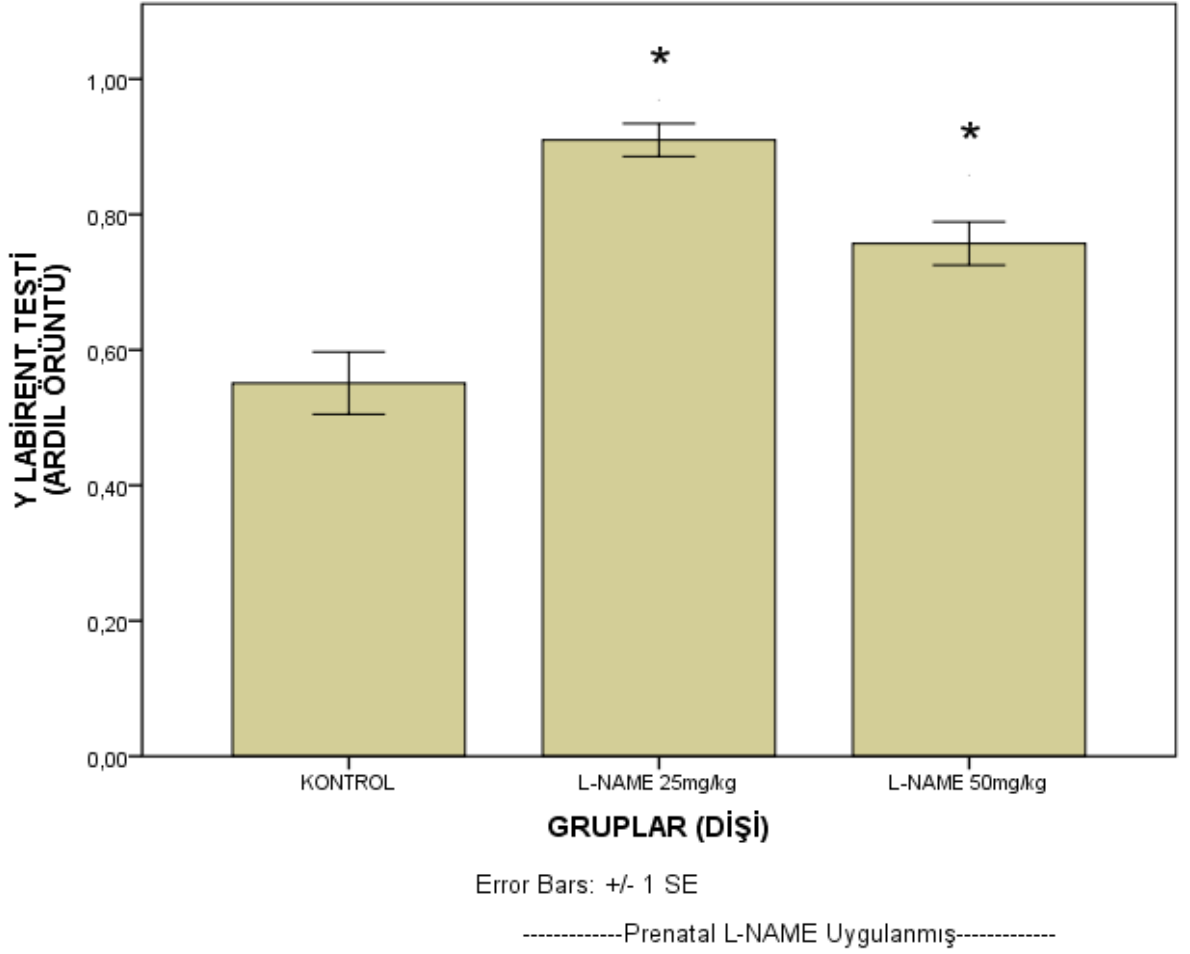


#### 4.9.7.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Ardıl Örüntü Oluşturmasına Etkileri

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 26.095; p = 0.000, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde ardıl örüntü davranışı gösterme sayısında anlamlı farklılık oluşturmadı. Dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 26.095; p = 0.000, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde ardıl örüntü davranışı gösterme sayısını arttırarak anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 119).



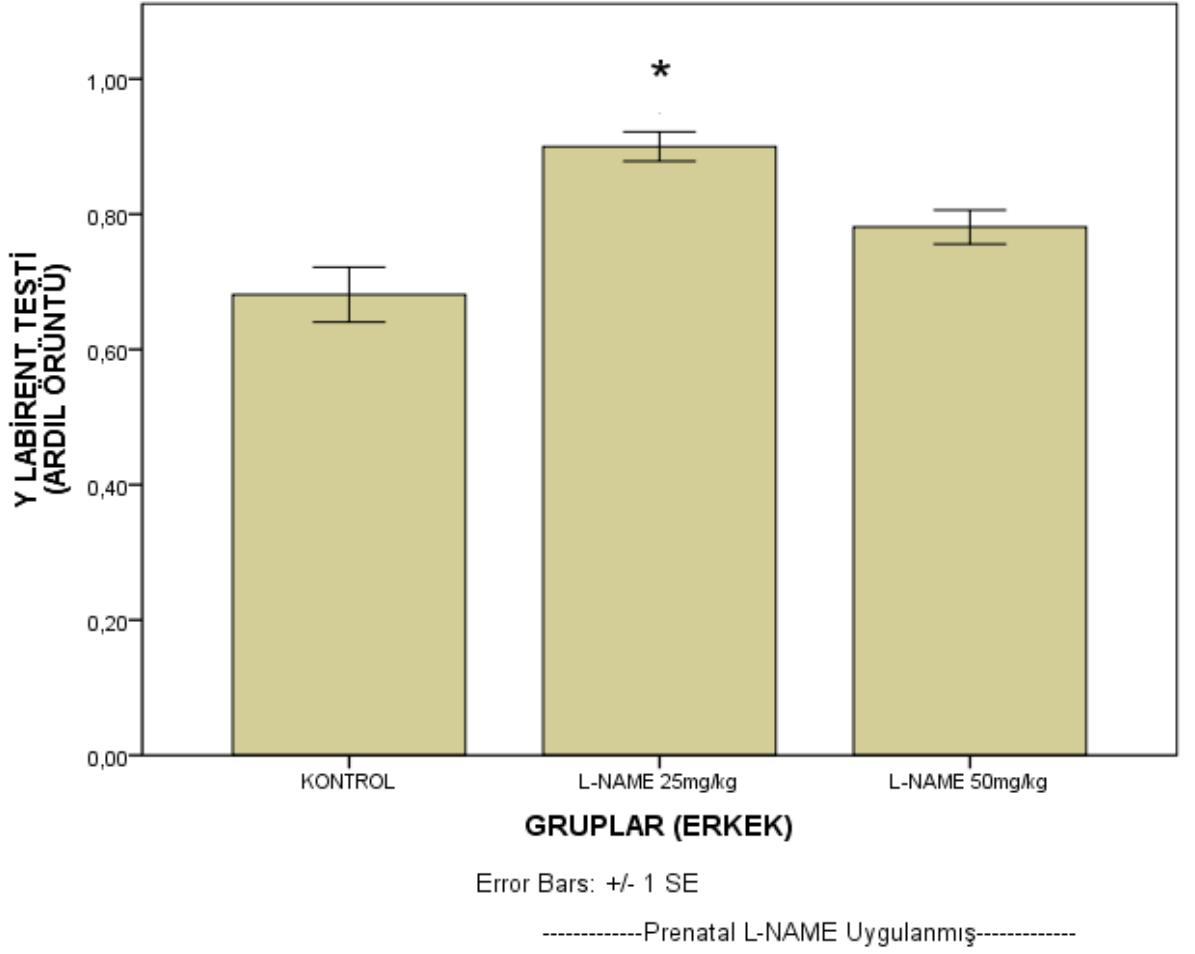
**Şekil 119: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavruların Y Labirent Testinde Ardıl Örüntü Oluşturması Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).**



#### **4.9.7.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Ardıl Örüntü Oluşturmasına Etkileri**

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 13.056; p = 0.000, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde ardıl örüntü davranışı gösterme sayısını arttırarak anlamlı bir farklılık oluşturdu. Erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 13.056; p = 0.059, one-way ANOVA test] yavruların y labirent testinde ardıl örüntü davranışı gösterme sayısını arttırarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı (Şekil 120).

Şekil 120: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavruların Y Labirent Testinde Ardıl Örüntü Oluşturması Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



#### 4.10. Total Otizm Skoru

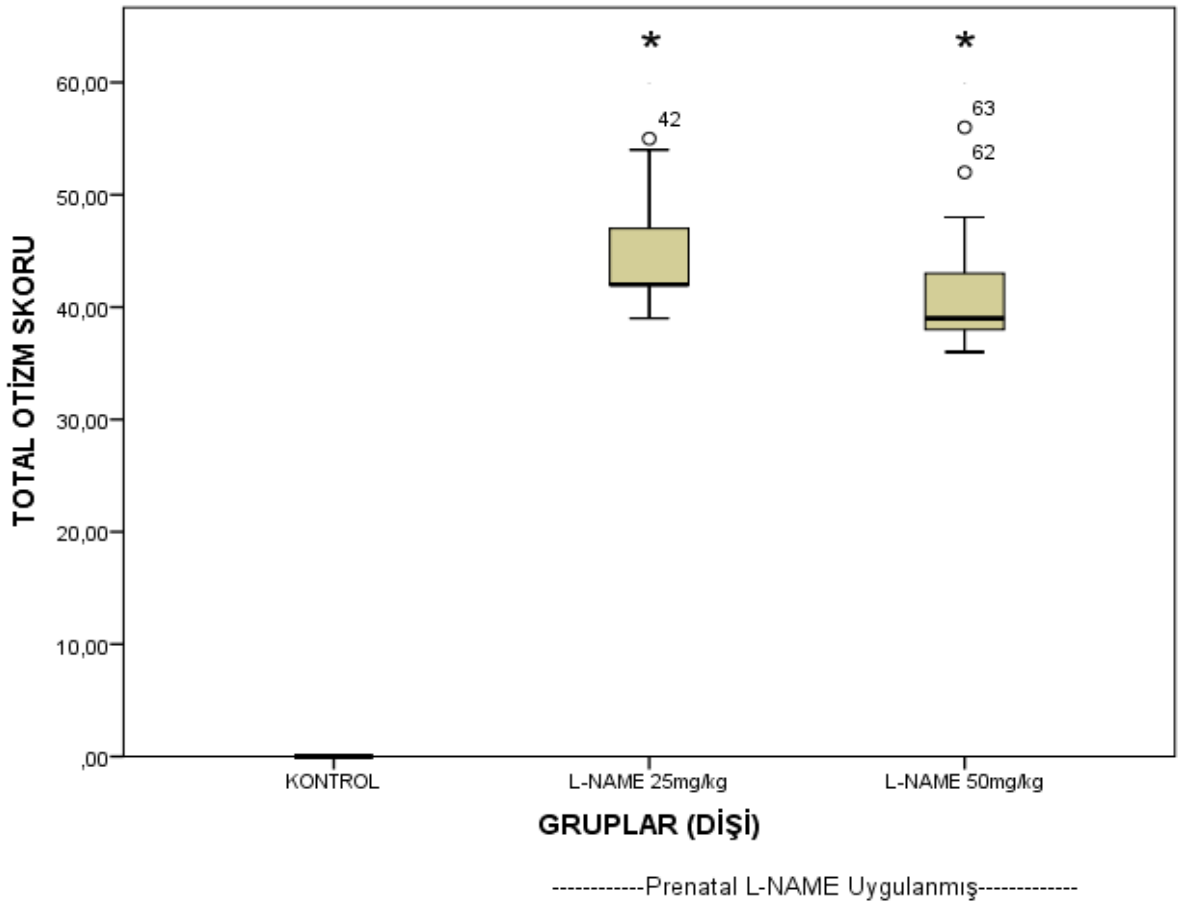
##### 4.10.1. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Otizm Skoru Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan ratlara yapılan testlerden elde edilen bulguların bireysel bazda değerlendirilmesi ve Total Otizm Skoru oluşturularak ratlara bireysel otizm semptomlarını gösterme oranları üzerinden “Otizm Derecesi” verilmesi amacıyla, L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarındaki ratların tüm testlerden aldığı toplam skorlar KONTROL grubunun minimum, maksimum ve ortanca değerleri baz alınarak nicelendirilmiş ve “Total Otizm Skoru” olarak adlandırıldı. Oluşturulan skorlar üzerinden ratların otizm derecesi belirlendi.

Dişi L-NAME 25mg/kg grubundaki ratlar minimum 39, maksimum 55 puan almış, puanların ortalaması 44,28, ortancası 42 olarak belirlenmiştir. 21 ratın 18'inin 3. seviyede, 3'ünün 4. seviyede olduğu belirlenmiştir. Dişi L-NAME 50mg/kg grubundaki ratlar minimum 36, maksimum 56 puan almış, puanların ortalaması 41,14, ortancası 39 olarak belirlenmiştir. 21 ratın 19'unun 3. seviyede, 2'sinin 4. seviyede olduğu belirlenmiştir.

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [F(2,60) = 761.142; p = 0.000, one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [F(2,60) = 761.142; p = 0.000, one-way ANOVA test] yavruların otizm skorunda anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 121).

Şekil 121: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Otizm Skoru Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).



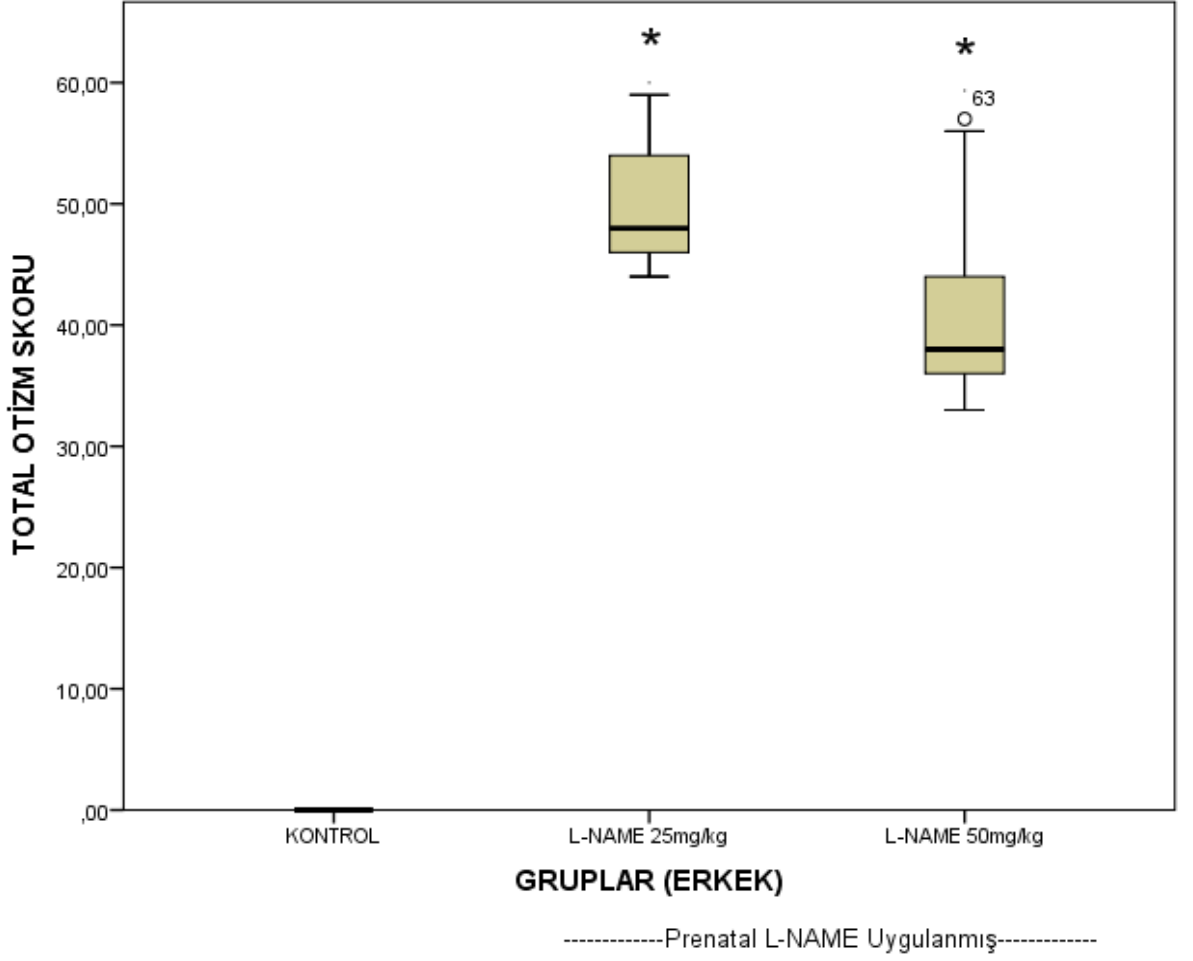
#### 4.10.2. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Otizm Skoru Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan ratlara yapılan testlerden elde edilen bulguların bireysel bazda değerlendirilmesi ve Total Otizm Skoru oluşturularak ratlara bireysel otizm semptomlarını gösterme oranları üzerinden “Otizm Derecesi” verilmesi amacıyla, L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarındaki ratların tüm testlerden aldığı toplam skorlar KONTROL grubunun minimum, maksimum ve ortanca değerleri baz alınarak nicelendirilmiş ve “Total Otizm Skoru” olarak adlandırıldı. Oluşturulan skorlar üzerinden ratların otizm derecesi belirlendi.

Erkek L-NAME 25mg/kg grubundaki ratlar minimum 44, maksimum 59 puan almış, puanların ortalaması 49,33, ortancası 48 olarak belirlenmiştir. 21 ratın 13’ünün 3. seviyede, 8’inin 4. seviyede olduğu belirlenmiştir. Erkek L-NAME 50mg/kg grubundaki ratlar minimum 33, maksimum 57 puan almış, puanların ortalaması 41, ortancası 38 olarak belirlenmiştir. 21 ratın 17’sinin 3. seviyede, 4’ünün 4. seviyede olduğu belirlenmiştir.

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 618.503$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 618.503$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların otizm skorunda anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 122).

**Şekil 122: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Otizm Skoru Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).**



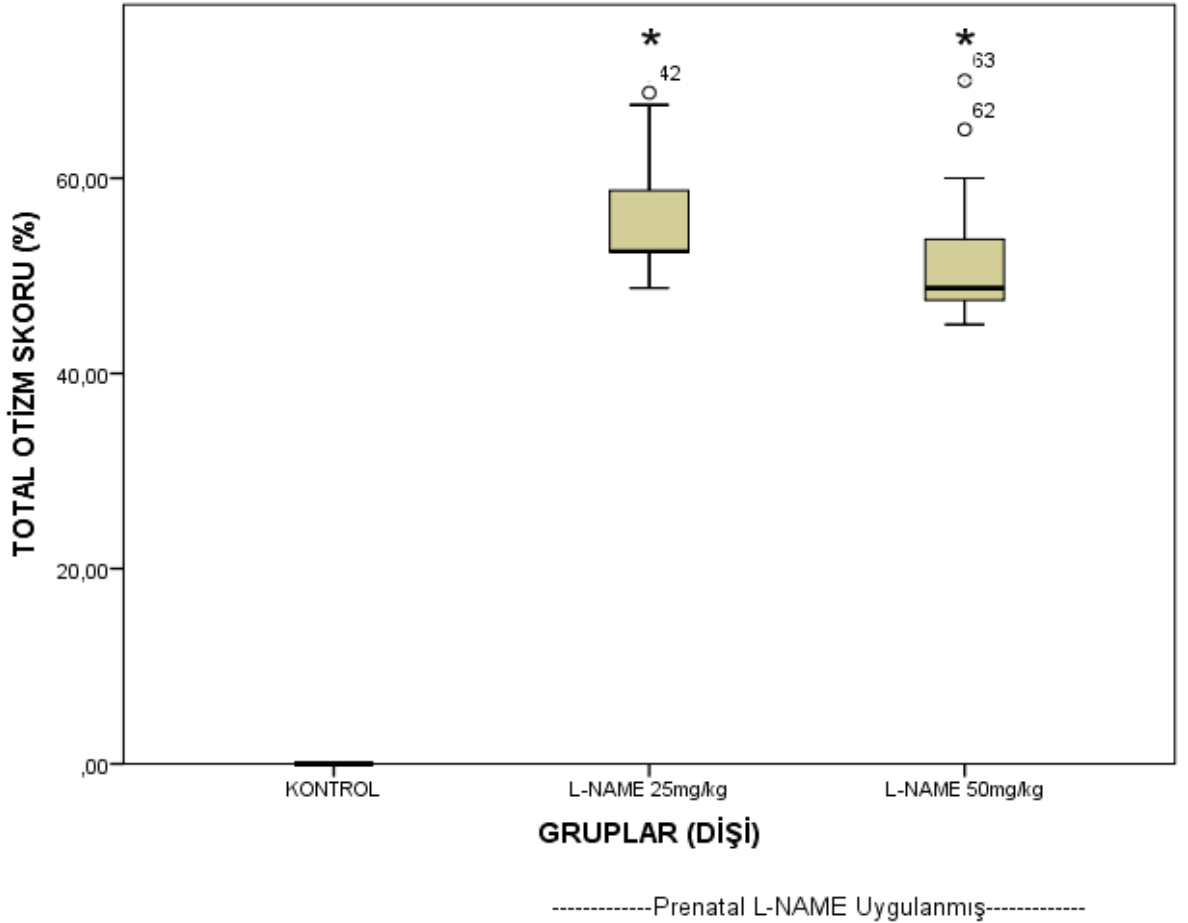
#### **4.10.3. Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Otizm Yüzdesi Üzerine Etkileri**

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan ratlara yapılan testlerden elde edilen bulguların bireysel bazda değerlendirilmesi ve Total Otizm Skoru oluşturularak ratlara bireysel otizm semptomlarını gösterme oranları üzerinden “Otizm Derecesi” verilmesi amacıyla, L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarındaki ratların tüm testlerden aldığı toplam skorlar KONTROL grubunun minimum, maksimum ve ortanca değerleri baz alınarak nicelendirilmiş ve “Total Otizm Skoru” olarak adlandırıldı. Oluşturulan skorlar yüzdelik bazda değerlendirilerek ratların otizm yüzdesi belirlendi.

Dişi L-NAME 25mg/kg grubundaki ratların OSB yüzdesi minimum 38,63, maksimum 61,36, yüzdelerin ortalaması 43,34, medyanı 42,04 olarak belirlenmiştir. Dişi L-NAME 50mg/kg grubundaki ratların OSB yüzdesi minimum 37,5, maksimum 67,04, yüzdelerin ortalaması 45,4, medyanı 42,04 olarak belirlenmiştir.

Prenatal preeklampsi, dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 761.142$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve dişi KONTROL grubuna göre dişi L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 761.142$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların otizm yüzdesinde anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 123).

Şekil 123: Prenatal Preeklampsinin, Dişi Yavru Ratlarda Total Otizm Yüzdesi Üzerine Etkileri (\*  $p < 0.05$ , Tukey test).



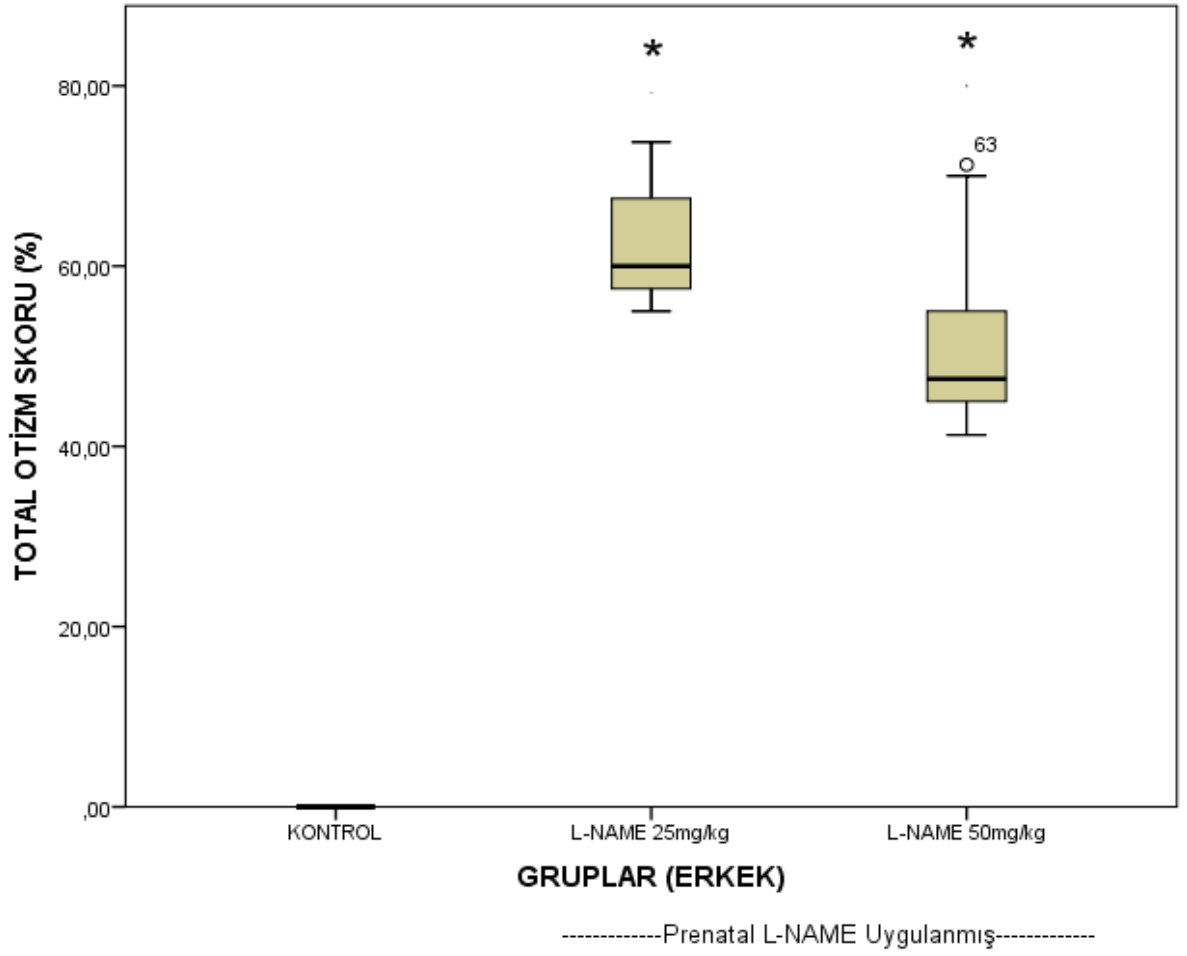
#### 4.10.4. Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Otizm Yüzdesi Üzerine Etkileri

Prenatal preeklampsiye maruz bırakılan ratlara yapılan testlerden elde edilen bulguların bireysel bazda değerlendirilmesi ve Total Otizm Skoru oluşturularak ratlara bireysel otizm semptomlarını gösterme oranları üzerinden “Otizm Derecesi” verilmesi amacıyla, L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarındaki ratların tüm testlerden aldığı toplam skorlar KONTROL grubunun minimum, maksimum ve ortanca değerleri baz alınarak nicelendirilmiş ve “Total Otizm Skoru” olarak adlandırıldı. Oluşturulan skorlar yüzdeler bazda değerlendirilerek ratların otizm yüzdesi belirlendi.

Erkek L-NAME 25mg/kg grubundaki ratların OSB yüzdesi minimum 55, maksimum 73,75, yüzdelerin ortalaması 61,66, medyanı 60 olarak belirlenmiştir. Erkek L-NAME 50mg/kg grubundaki ratların OSB yüzdesi minimum 41,25, maksimum 71,25, yüzdelerin ortalaması 51,25, medyanı 47,5 olarak belirlenmiştir.

Prenatal preeklampsi, erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 25mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 618.503$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] ve erkek KONTROL grubuna göre erkek L-NAME 50mg/kg grubu için [ $F(2,60) = 618.503$ ;  $p = 0.000$ , one-way ANOVA test] yavruların otizm yüzdesinde anlamlı bir farklılık oluşturdu (Şekil 124).

Şekil 124: Prenatal Preeklampsinin, Erkek Yavru Ratlarda Total Otizm Yüzdesi Üzerine Etkileri (\* p< 0.05, Tukey test).





## 5. TARTIŞMA

### 5.1. L-NAME'in Gebe Ratlara Verilişii

Çalışmamızda L-NAME gavaj yoluyla ve iki farklı dozda, 14. günden itibaren 7 gün boyunca kronik olarak uygulandı.

Gebe ratlara kronik L-NAME uygulanması için gebeliğin orta dönemine denk gelen 14. gün, Molnár ve arkadaşlarının çalışması göz önünde bulundurularak belirlendi.

Cobb ve arkadaşlarının (1995) yaptığı çalışmada (90mg/kg/rat) ve Gur ve arkadaşlarının (2010) yaptığı çalışmada (40mg/kg/rat) L-NAME içme suyu ile ad libitum uygulamıştır. Fakat bizim çalışmamızda, ad libitum uygulamada rat tarafından alınan doz miktarının kontrol edilememesi durumu göz önünde bulundurularak gavaj ile madde verilii tercih edilmiştir. Arnal ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandığı 25mg/kg ve Khayyal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullandığı (50mg/kg/rat) dozlar göz önünde bulundurularak 2 ayrı doz grubu oluşturulmuştur. İki grup da gebe ratlarda proteinüri miktarı sonuçlarına göre kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstererek preeklampsinin ortaya çıktığını ve bu ratlardan doğan yavrular ise davranış testleri sonuçlarına göre OSB belirtilerinin gözlemlendiğini göstermiştir.

Nitrik oksit sentaz inhibitörü NG-nitro-L-arginin metil esterinin (L-NAME) sıçanlarda preeklampsi benzeri bir sendromu oluşturması için kronik olarak uygulanması gerektiği yapılan önceki çalışmalarda görülmektedir (J Mayr ve ark., 2005; Podjarny ve ark., 2001).

### 5.2. Preeklampsinin Değerlendirilmesi

#### 5.2.1. İdrarda Proteinüri Miktarının Değerlendirilmesi

Normal kabul edilen proteinüri miktarı 1.8-22mg/lt'dir (Lawrence ve ark., 1981). Gebe ratlardan gebeliğin 20. gününde alınan idrar örneklerinin analiz sonuçlarına göre L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg uygulanan hamile ratlarda proteinüri

miktarı, normal kabul edilen 1.8-22mg/lt aralığının üzerinde tespit edilerek, preeklampsinin gerçekleştiği teyit edilmiştir (Tablo 8).

### **5.2.2. Yeni Doğan Sayısının ve Yavru Vücut Ağırlıklarının Değerlendirilmesi**

Preeklampsi, anne ölümü ve hastalanması, prenatal ölüm ve intrauterin büyümede kısıtlılığın ana nedenidir ve tüm erken doğumların yaklaşık % 15'inde payı vardır (Meis ve ark., 1998; Uzan ve ark., 2011). Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz bulgular erkek L-NAME 50 mg/kg grubu haricinde tüm gruplarda düşük yeni doğan sayısı ile anlamlı sonuç göstererek önceki çalışmaları desteklemektedir. Yavru vücut ağırlıklarından elde ettiğimiz veriler ise tüm gruplarda anlamlı farklılık göstererek önceki çalışmalarla tutarlı sonuçlar vermiştir.

### **5.3. Rodentlerde OSB Değerlendirilmesinde Kullanılan Davranış Testlerinin Değerlendirilmesi**

Rodentlerde otizm tanılanmasında kullanılan koku ayırt etme testi, sosyal tanıma testi ve sosyal oyun testleri sonuçları değerlendirildi ve anlamlı farklılık bulundu.

#### **5.3.1. Koku Ayırt Etme Testinin Değerlendirilmesi**

Koku ayırt etme testi ile (Schneider ve ark., 2006) ratların kendi kafesinden alınmış altlığı tercih etmeme davranışı ile otizmde görülen bellek ve iletişim bozuklukları araştırılmıştır.

Dişi L-NAME 25mg/kg grubunda bulunun 21 ratın tamamı Koku Ayırt Etme Testi'nde kendi kokusu çevresinde bulunma süresi verilerine göre ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Dişi L-NAME 50mg/kg grubunda bulunun 21 ratın tamamı Koku Ayırt Etme Testi'nde kendi kokusu çevresinde bulunma süresi verilerine göre ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Erkek L-NAME 25mg/kg grubunda bulunun 21 ratın 2'si Koku Ayırt Etme Testi'nde kendi kokusu çevresinde bulunma süresi verilerine

göre hafif düzeyde, 19'u ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Erkek L-NAME 50mg/kg grubunda bulunun 21 ratın tamamı Koku Ayırt Etme Testi'nde kendi kokusu çevresinde bulunma süresi verilerine göre ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 11).

### 5.3.2 Sosyal Tanıma Testinin Değerlendirilmesi

Sosyal tanıma testinin ilk fazında sosyal hafıza, sosyal tercihler ve iletişim becerileri göstergeleri kaydedilmiştir (Moy ve ark., 2004). Ratın olduğu bölmeyi boş bölmeye tercih ederek ifade edilen sosyal talepler, otizmlili çocuklarda görülen diğer insanlarla göz teması kurmaktan ve sohbet başlatmaktan kaçınma şeklinde görülen sosyal bozukluklarına karşılık gelmektedir.

Kontrol grubuna göre L-NAME 25mg/kg dişi ve erkek gruplarında ve L-NAME 50mg/kg dişi grubunda yabancı ratın olduğu bölmeyi tercih etme ve yabancı ratı koklama davranışlarında düşüş gözlenmiştir. L-NAME 50mg/kg erkek grubunda ise kontrol grubuna göre bir fark görülmemiştir.

Otizmlili çocukların tümünde görülen sosyal bozukluklar ile otizmlili çocukların bir kısmında görülen anneyi bile tanımama durumunu incelemek için de ideal bir test olan bu test ile otizmlili çocuklarda görülen sosyal yetersizlikler ile sosyal hafıza eksikliği incelenmiştir. Sosyal tanıma testinin ikinci fazında, tanıdık ratın olduğu bölmeyi tanımadığı ratın olduğu bölmeye tercih etmemesi, otizmlili çocuklarda görülen sosyal bozukluklar ile sosyal hafıza, tanışıklık problemlerine karşılık gelmektedir (Kim ve ark., 2011).

Kontrol grubuna göre L-NAME 25mg/kg dişi ve erkek gruplarında ve L-NAME 50mg/kg dişi grubunda tanıdık ratın olduğu bölmeyi tercih etme ve tanıdık ratı koklama davranışlarında düşüş gözlenmiştir. L-NAME 50mg/kg erkek grubunda ise kontrol grubuna göre bir fark görülmemiştir (Tablo 12).

### 5.3.3. Sosyal Oyun Testinin Değerlendirilmesi

Sosyal oyun testi ile otizmlı çocuklarda görülen oyun becerilerinin eksikliği incelenmiştir. Oyun, çocuğun öğrenmesi ve yetişkinliğe hazırlanması için gereken en temel beceridir.

Takip Davranışı bir sosyal agonistik davranıştır. Sosyal agonistik davranış agresiflik (takip ve saldırı), yatışma (ayrılma) ve kaçınma (ayrı durma) evrelerinden oluşmaktadır. Ratlarda görülen takip davranışı sosyal agonistik davranışların evrelerinden agresifliğe denk düşmektedir. Takip davranışının amacı saldırdır. Sosyal oyun testi sırasında da takip davranışını izleyen saldırı, yumruklaşma ve ısırma sahneleri gözlenmiştir.

Takip davranışının sayısı L-NAME 25mg/kg erkek ve L-NAME 50mg/kg erkek gruplarında kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Bununla ilişkili olarak da, normal durumlarda görülmesi beklenen takip sonrası saldırı davranışı da gözlemlenmemiştir. Takip davranışı L-NAME 25mg/kg dişi ve L-NAME 50mg/kg dişi gruplarında kontrol grubu ile benzer sonuçlar vermiştir. Bununla ilişkili olarak da, normal durumlarda görülmesi beklenen takip sonrası saldırı davranışı ise L-NAME 25mg/kg dişi ve erkek grupları ile L-NAME 50mg/kg dişi gruplarında gözlemlenmemiştir. L-NAME 50mg/kg erkek grubunda ise saldırı davranışı görülmüştür.

Takip süresi saldırıya odaklanmanın derecesini vermektedir.

L-NAME 25mg/kg dişi grubunda takip sayısının kontrole göre düşüklüğü ile takip süresindeki azlık karşılaştırıldığında, takip sayısının fazlalığına rağmen saldırıya odaklanma derecesinin orta olduğu söylenebilir. L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg erkek gruplarında hem takip sayısı hem de süresi düşüktür. Dolayısıyla saldırıya odaklanma düzeyi de düşük denilebilir. L-NAME 50mg/kg dişi grubu takip sayısı açısından çok geniş bir yelpazede sonuç vermiş, ortalaması ise kontrol grubuna eş değer bir derecede bulunmuştur. Takip süresinin azlığı ile birleştirildiğinde saldırıya odaklanma süresinin çok düşük olduğu görülmüştür.

Bu test ile, çocuğun yetişkinliğe hazırlanmasında en önemli iş olan “oyun” davranışı incelenmiştir. Otizmlı çocuklarda eksik olan sosyal beceriler ve taklit becerileri sebebiyle gelişmeyen oyun becerileri gözlemlenmiştir.

Testin en önemli göstergesi olan “sabitleme” davranışını test sırasında hiçbir rat göstermemekle birlikte, test öncesi ve sonrasında kontrol grubunda 9/10 skorla, L-NAME 50mg/kg grubunda 3/10 skorunda görülmüş, L-NAME 25mg/kg grubunda hiç görülmemiştir.

Kontrol grubuna göre takip davranışının sayısı düşük çıkan L-NAME 25mg/kg erkek ve L-NAME 50mg/kg erkek gruplarında, normal durumda görülmesi beklenen takip sonrası saldırı davranışı da gözlemlenmemiştir. Kontrol grubuna göre takip davranışının sayısı benzer çıkan L-NAME 25mg/kg dişi ve erkek grupları ile L-NAME 50mg/kg dişi gruplarında takip sonrası saldırı davranışı gözlemlenmemiş, L-NAME 50mg/kg erkek grubunda ise saldırı davranışı görülmüştür (Tablo 13).

#### **5.3.4. Total Sosyal Skorun Değerlendirilmesi**

Total sosyal skor için, dişi L-NAME 25mg/kg grubunda bulunan 21 ratın 21’inde, dişi L-NAME 50mg/kg grubunda bulunan 21 ratın 17’sinde, erkek L-NAME 25mg/kg grubunda bulunan 21 ratın 21’inde ve erkek L-NAME 50mg/kg grubunda bulunan 21 ratın 21’inde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

#### **5.4. Rodentlerde Kullanılan Diğer Davranış Testlerinin Değerlendirilmesi**

Rodentlerde hiperaktivite, hipoaktivite ve depresyon (Tablo 9), stereotipik ve tekrarlayıcı davranışlar (Tablo 9, Tablo 10, Tablo 18), anksiyete (Tablo 10), duyu kapılama sistemi (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16,), aynılık ısrarı, keşif ve bellek (Tablo 18) gibi OSB görülen belirtileri ölçmekte kullanılan davranış testleri de uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Lokomotor aktivite testi için;

Toplam katedilen mesafe (hiperaktivite) davranışı verilerine göre 21. Günde dişi L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarında, 42. Günde dişi L-NAME 25mg/kg hiperaktivite açısından, erkek L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg

gruplarında ise hipoaktivite açısından anlamlı farklılık görülmüştür. 72. Günde dişi L-NAME 50mg/kg grubunda anlamlı farklılık görülmüştür.

Dikilme davranışı verilerine göre 21. Günde dişi L-NAME 25mg/kg grubunda, 42. Günde erkek L-NAME 25mg/kg ve erkek L-NAME 50mg/kg grubunda, 72. Günde dişi L-NAME 25mg/kg anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 9)

Ortalama hız verilerine göre 21. Günde dişi L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarında, 42. Günde dişi L-NAME 25mg/kg, erkek L-NAME 25mg/kg ve L-NAME 50mg/kg gruplarında, 72. Günde dişi L-NAME 50mg/kg grubunda anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 9).

Hareketsizlik verilerine göre 21. Günde dişi L-NAME 50mg/kg grubunda, 72. Günde erkek L-NAME 50mg/kg grubunda anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 9).

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi için;

Açık kolda bulunma süresi verilerine göre, dişi L-NAME 25mg/kg, erkek L-NAME 25mg/kg ve erkek L-NAME 50mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür.

Kollara giriş sayısı verilerine göre, dişi L-NAME 25mg/kg ve erkek L-NAME 25mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür.

Platformdan atlama davranışı verilerine göre, dişi L-NAME 25mg/kg ve erkek L-NAME 25mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 10).

Y Labirent Testi için;

Kollara giriş sayısı verilerine göre, dişi L-NAME 25mg/kg ile L-NAME 50mg/kg ve erkek L-NAME 25mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür.

Rotasyon sayısı verilerine göre, dişi L-NAME 25mg/kg ve erkek L-NAME 25mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür.

Rotasyon oranı verilerine göre, erkek L-NAME 25mg/kg grubunda anlamlı farklılık görülmüştür.

Örüntü sayısı verilerine göre, dişi L-NAME 25mg/kg, erkek L-NAME 25mg/kg ve erkek L-NAME 50mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür.

Örüntü frekansı verilerine göre, dişi L-NAME 25mg/kg, erkek L-NAME 25mg/kg ve erkek L-NAME 50mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür.

Ardışıklık verilerine göre, dişi L-NAME 25mg/kg ile dişi L-NAME 50mg/kg ve erkek L-NAME 25mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 18).

ÖUAİ testi için;

Çocukluk dönemine denk gelen 28. gün elde edilen 74 dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre erkek L-NAME 25mg/kg grubunda anlamlı farklılık gözlenmiştir.

28. gün elde edilen 78dB ve 86 dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre hiçbir grupta anlamlı farklılık görülmemiştir.

Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen 74, 78 ve 86 dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre hiçbir grupta anlamlı farklılık görülmemiştir.

Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen 74 dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre dişi L-NAME 25mg/kg grubunda anlamlı farklılık gözlenmiştir.

72. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre erkek L-NAME 50mg/kg grubunda anlamlı farklılık gözlenmiştir.

72. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre hiçbir grupta anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

Startle değerinin 20'nin altında olması için, 28.gün dişi L-NAME 25mg/kg, dişi L-NAME 50mg/kg ve erkek L-NAME 25mg/kg gruplarında anlamlı farklılık görülmüştür.

42. ve 72. Gün tüm gruplarda anlamlı farklılık gözlenmiştir.

## 5.5. Total Otizm Skoru

Total otizm skoru için; dişi L-NAME 25mg/kg grubunda 18 rat 3 puan, 3 rat 4 puan almıştır. Dişi L-NAME 50mg/kg grubunda grubunda 19 rat 3 puan, 2 rat 4 puan almıştır. Erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 13 rat 3 puan, 8 rat 4 puan almıştır. Erkek L-NAME 25mg/kg grubunda 17 rat 3 puan, 4 rat 4 puan almıştır.

### 5.5.1. Dişi L-NAME 25mg/kg Grubu için Total Otizm Skoru

Purkinje hücrelerinde görülen farklılıklar stereotipik hareketlere de yol açabilmektedir (Sudarov, 2013). Gelişim sırasında azalan çevresel zenginlik, duyuşal uyarıların güçlendirici etkinliğinin alışkanlığını bozar. Duyusal uyarıların güçlendirici etkinliğinin akışkanlığının bozulması da tekrarlayıcı davranışların ve stereotipik hareketlerin artmasına sebep olmaktadır (Wang ve ark., 2018). Gelişim döneminde purkinje hücrelerinde görülen azlık da çevresel zenginliğe rağmen duyuşal uyarıların güçlendirici etkinliğinin akıcılığının bozulmasına ve stereotipik hareketler ile tekrarlayıcı davranışların artmasına yol açabilmektedir.

Dişi L-NAME 25mg/kg grubunda bulunun 21 ratın 14'ü, çocukluk dönemine denk gelen 21. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verilerine göre ratların 14'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verilerine göre ratların 18'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verilerine göre ratların 2'si hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir.

İnsanda görülen OSB'nin kişileri farklı etkilediği ve bazı kişilerde hipoaktiviteye, bazılarında ise hiperaktiviteye sebep olduğu düşünüldüğünde elde ettiğimiz sonuçların, insanda gözlenen semptomlara en yakın sonuçları verdiği söylenebilir. Hipoaktivite görülen gruplarda purkinje hücrelerinde azalma olduğu, hiperaktivite görülen gruplarda ise keşif davranışı ile ilgili bozulmalar olduğu varsayılabilir.



Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 3'ü hafif düzeyde OSB, 16'sı ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 15'i hafif düzeyde, 5'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 4'ü hafif düzeyde, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir.

Motor aktivitede görülen düşme keşif davranışında azalma olarak da adlandırılmaktadır. Azalmış keşif davranışının olası bir açıklaması, serebellar vermal lobüllerdeki Purkinje hücrelerinin sayısının azalması olabilir (Rodier ve ark., 1996, 1997). Benzer şekilde, araştırma davranışının azalmasıyla ilişkili olarak azalan serebellar vermal lobüller, otistik çocuklarda Pierce ve Courchesne (2001) tarafından gözlemlenmiştir.

Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 4'ü hafif düzeyde OSB, 1'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 1'i hafif düzeyde, 3'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 4'ü hafif düzeyde, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir.

Yükseltmiş Artı Labirent Testi'nden elde edilen açık kolda bulunma süresi verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde OSB, 4'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Kollara giriş sayısı verilerine göre, ratların 17'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Platformdan atlama davranışı verilerine göre, ratların 8'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. (Tablo 10).

Sosyal Oyun Testi'nden elde edilen ayrılık sayısı verilerine göre, ratların 9'u hafif düzeyde OSB, 8'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ayrılık süresi verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 13).

Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş serilerinde görülen öncül 2'li örüntü verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ardıl 2'li

örüntü verilerine göre, ratların 9'u hafif düzeyde, 12'si ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

Sosyal Tanıma Testi'nin birinci fazında yabancı ratın çevresinde bulunma süresi verilerine göre, ratların 2'si hafif düzeyde OSB, 19'u ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal Tanıma Testi'nin ikinci fazında tanıdık ratın çevresinde bulunma süresi verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 12).

Sosyal Oyun Testi'nde takip sayısı verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Takip süresi verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Birliktelik sayısı verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde OSB, 4'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Birliktelik süresi verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal etkileşim sayısı verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal etkileşim skoru verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 13).

Y Labirent Testi'nden elde edilen rotasyon sayısı verilerine göre, ratların 15'i hafif düzeyde OSB, 5'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Rotasyon oranı verilerine göre, ratların 11'i hafif düzeyde OSB, 5'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

Dişi L-NAME 25mg/kg grubunda bulunun 21 ratın Lokomotor Aktivite Testi'nden çocukluk dönemine denk gelen 21. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 2'si hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 19 ratın 3'ü hafif düzeyde OSB, 16'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 1'i hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 20 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 3'ü ağır düzeyde, 17'si hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 1 rat ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

ÖUAİ testinden çocukluk dönemine denk gelen 21. gün elde edilen 74 dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 3 ratın 2'si hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 18 ratın 17'si hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 21. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 4 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 17 ratın 15'i hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 21. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 1 rat hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 20 ratın 18'i hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

ÖUAİ testinden ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen 74dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 3 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 18 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 42. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 3 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 18 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 42. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 3 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 18 ratın 15'i hafif düzeyde OSB, 3'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

ÖUAİ testinden yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen 74dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 21 ratın 15'i hafif düzeyde OSB, 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 72. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 15 ratın 12'si hafif düzeyde OSB, 3'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 6 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 72. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 3 ratın

tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 18 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş sayısı verilerine göre hipoaktif davranış gösteren 21 ratın 16'sı hafif düzeyde OSB, 5'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

### **5.5.2. Dişi L-NAME 50mg/kg Grubu için Total Otizm Skoru**

Dişi L-NAME 50 mg/kg grubunda bulunun 21 ratın 14'ü, çocukluk dönemine denk gelen 21. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verilerine göre hafif düzeyde OSB, 1'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verisinde ratların 17'si hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verisinde ratların 11'i hafif düzeyde OSB, 5'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 9'u hafif düzeyde OSB, 7'si ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 14'ü hafif düzeyde, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 3'ü hafif düzeyde, 15'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 5'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 8'i hafif düzeyde, 1'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 4'ü hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi'nden elde edilen açık kolda bulunma süresi verilerine göre, ratların 19'u hafif düzeyde OSB, 2'si ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Kollara giriş sayısı verilerine göre, ratların 13'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Platformdan atlama davranışı verilerine göre, ratların 21'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 10).

Sosyal Oyun Testi'nden elde edilen ayrılık sayısı verilerine göre, ratların 5'i hafif düzeyde OSB, 4'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ayrılık süresi verilerine göre, ratların 8'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 13).

Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş serilerinde görülen öncül 2'li örüntü verilerine göre, ratların 10'u hafif düzeyde, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ardıl 2'li örüntü verilerine göre, ratların 12'si hafif düzeyde, 4'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 10).

Sosyal Tanıma Testi'nin birinci fazında yabancı ratın çevresinde bulunma süresi verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal Tanıma Testi'nin ikinci fazında tanıdık ratın çevresinde bulunma süresi verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 12).

Sosyal Oyun Testi'nde takip sayısı verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde OSB, 8'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Takip süresi verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde OSB, 8'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Birliktelik sayısı verilerine göre, ratların 8'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Birliktelik süresi verilerine göre, ratların 8'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal etkileşim sayısı verilerine göre, ratların 5'i hafif düzeyde OSB, 10'u ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal etkileşim skoru verilerine göre, ratların 5'i hafif düzeyde OSB, 10'u ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 13).

Y Labirent Testi'nden elde edilen rotasyon sayısı verilerine göre, ratların 8'i hafif düzeyde OSB, 5'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Rotasyon oranı verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde OSB, 5'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

Dişi L-NAME 50mg/kg grubunda bulunun 21 ratın Lokomotor Aktivite Testi'nden çocukluk dönemine denk gelen 21. gün elde edilen Toplam Katedilen

Mesafe verilerine göre, ratların 5'i hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 16 ratın 9'u hafif düzeyde OSB, 7'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 3'ü hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 18 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 17 ratın 9'u hafif düzeyde OSB, 8'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

ÖUAİ testinden çocukluk dönemine denk gelen 21. gün elde edilen 74 dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 15 ratın 13'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 6 ratın 5'i hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 21. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 14 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 7 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 21. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 8 rat hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 13 ratın 12'si hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

ÖUAİ testinden ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen 74dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 5 ratın 4'ü hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 16 ratın 14'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 42. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 3 ratın 1'i hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 18 ratın 15'i hafif düzeyde OSB, 3'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 42. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 6 ratın 5'i hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite

gösteren 15 ratın 11'i hafif düzeyde OSB, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

ÖUAİ testinden yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen 74dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 6 ratın 5'i hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 15 ratın 13'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 72. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 5 ratın 3'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 16 ratın 13'ü hafif düzeyde OSB, 3'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 72. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 4 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 17 ratın 13'ü hafif düzeyde OSB, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş sayısı verilerine göre hipoaktif davranış gösteren 18 ratın 14'ü hafif düzeyde, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 3 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

### **5.5.3. Erkek L-NAME 25mg/kg Grubu için Total Otizm Skoru**

Erkek L-NAME 25mg/kg grubunda bulunun 21 ratın 14'ü, çocukluk dönemine denk gelen 21. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verilerine göre ratların 16'sı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verilerine göre ratların 4'ü hafif düzeyde, 13'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verilerine göre ratların 14'ü hafif düzeyde, 3'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 6'sı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 11'i hafif düzeyde, 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 11'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 2'si hafif düzeyde, 1'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 10'u hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi'nden elde edilen açık kolda bulunma süresi verilerine göre, ratların 8'i hafif düzeyde OSB, 13'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Kollara giriş sayısı verilerine göre, ratların 6'sı hafif düzeyde, 15'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Platformdan atlama davranışı verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde, 4'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 10).

Sosyal Oyun Testi'nden elde edilen ayrılık sayısı verilerine göre, ratların 5'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ayrılık süresi verilerine göre, ratların 13'ü hafif düzeyde, 8'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 13).

Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş serilerinde görülen öncül 2'li örüntü verilerine göre, ratların tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ardıl 2'li örüntü verilerine göre, ratların 11'i hafif düzeyde, 10'u ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

Sosyal Tanıma Testi'nin birinci fazında yabancı ratın çevresinde bulunma süresi verilerine göre, ratların 2'si hafif düzeyde OSB, 19'u ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal Tanıma Testi'nin ikinci fazında tanıdık ratın çevresinde bulunma süresi verilerine göre, ratların 2'si hafif düzeyde OSB, 19'u ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 12).



Sosyal Oyun Testi'nde takip sayısı verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Takip süresi verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Birliktelik sayısı verilerine göre, ratların 17'si hafif düzeyde, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Birliktelik süresi verilerine göre, ratların 13'ü hafif düzeyde, 8'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal etkileşim sayısı verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal etkileşim skoru verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 13).

Y Labirent Testi'nden elde edilen rotasyon sayısı verilerine göre, ratların 14'ü hafif düzeyde OSB, 7'si ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Rotasyon oranı verilerine göre, ratların 13'ü hafif düzeyde OSB, 7'si ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

Erkek L-NAME 25mg/kg grubunda bulunan 21 ratın Lokomotor Aktivite Testi'nden çocukluk dönemine denk gelen 21. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 9'u hafif düzeyde, 8'i ağır düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 4 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 17 ratın 11'i hafif düzeyde, 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 18'i hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 3 rat ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

ÖUAİ testinden çocukluk dönemine denk gelen 21. gün elde edilen 74 dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 5 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 16 ratın 15'i hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 21. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 18 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 3 ratın 2'si hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 21. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 2 ratın 1'i hafif düzeyde, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara

hipersensitivite gösteren 19 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

ÖUAİ testinden ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen 74dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 11 ratın 1'i hafif düzeyde, 10'u ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 10 ratın 2'si hafif düzeyde, 8'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 42. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 7 ratın 1'i hafif düzeyde, 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 14 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 42. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 15 ratın 12'si hafif düzeyde, 3'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 6 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

ÖUAİ testinden yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen 74dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 2 ratın 1'i hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; hipersensitivite gösteren 19 ratın 18'i hafif düzeyde, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 72. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 1 rat hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 19 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 72. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 18 ratın 16'sı hafif düzeyde, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 3 ratın 1'i hafif düzeyde, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş sayısı verilerine göre hipoaktif davranış gösteren 20 ratın tamamı hafif düzeyde OSB, hiperaktivite gösteren 1 rat da hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

#### 5.5.4. Erkek L-NAME 50mg/kg Grubu için Total Otizm Skoru

Erkek L-NAME 50 mg/kg grubunda bulunun 21 ratın 4'ü, çocukluk dönemine denk gelen 21. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verilerine göre hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verisinde ratların 1'i hafif düzeyde, 16'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen dikilme davranışı verisinde ratların 12'si hafif düzeyde OSB, 4'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 8'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 11'i hafif düzeyde, 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen ortalama hız verilerine göre ratların 9'u hafif düzeyde, 5'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 6'sı hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 1'i hafif düzeyde, 5'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün yapılan Lokomotor Aktivite Testi'nden elde edilen hareketsizlik davranışı verilerine göre ratların 4'ü hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi'nden elde edilen açık kolda bulunma süresi verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde OSB, 17'si ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Kollara giriş sayısı verilerine göre, ratların 6'sı hafif düzeyde OSB, 15'i ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Platformdan atlama davranışını hiçbir rat göstermemiştir (Tablo 10).

Sosyal Oyun Testi'nden elde edilen ayrılık sayısı verilerine göre, ratların 8'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ayrılık süresi verilerine göre, ratların 8'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 13).

Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş serilerinde görülen öncül 2'li örüntü verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde, 17'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Ardıl 2'li örüntü verilerine göre, ratların 12'si hafif düzeyde, 3'ü ise ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

Sosyal Tanıma Testi'nin birinci fazında yabancı ratın çevresinde bulunma süresi verilerine göre, ratların 19'u hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal Tanıma Testi'nin ikinci fazında tanıdık ratın çevresinde bulunma süresi verilerine göre, ratların 19'u hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 12).

Sosyal Oyun Testi'nde takip sayısı verilerine göre, ratların tamamı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Takip süresi verilerine göre, ratların 13'ü hafif düzeyde OSB, 8'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Birliktelik sayısı verilerine göre, ratların 13'ü hafif düzeyde OSB, 8'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Birliktelik süresi verilerine göre, ratların 8'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal etkileşim sayısı verilerine göre, ratların tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Sosyal etkileşim skoru verilerine göre, ratların tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 13).

Y Labirent Testi'nden elde edilen rotasyon sayısı verilerine göre, ratların 5'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. Rotasyon oranı verilerine göre, ratların 15'i hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

Erkek L-NAME 50mg/kg grubunda bulunan 21 ratın Lokomotor Aktivite Testi'nden çocukluk dönemine denk gelen 21. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 14'ü hafif düzeyde, 4'ü ağır düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 3 ratın tamamı hafif düzeyde belirtisi göstermiştir. Ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 4'ü hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 17 ratın 11'i hafif düzeyde OSB, 6'sı ağır düzeyde OSB

belirtisi göstermiştir. Yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen Toplam Katedilen Mesafe verilerine göre, ratların 6'sı hafif düzeyde hipoaktif davranış göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 15 ratın 9'u hafif düzeyde OSB, 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 9).

ÖUAİ testinden çocukluk dönemine denk gelen 21. gün elde edilen 74 dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren rat olmamış; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 21 ratın 15'i hafif düzeyde OSB, 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 21. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 8 ratın 6'sı hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 13 ratın 7'si hafif düzeyde OSB, 6'sı ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 21. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 2 rat hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 19 ratın 9'u hafif düzeyde OSB, 10'u ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

ÖUAİ testinden ergenlik dönemine denk gelen 42. gün elde edilen 74dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 5 ratın 4'ü hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 16 ratın 14'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 42. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 3 ratın 1'i hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 18 ratın 15'i hafif düzeyde OSB, 3'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 42. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 6 ratın 5'i hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 15 ratın 11'i hafif düzeyde OSB, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

ÖUAİ testinden yetişkinlik dönemine denk gelen 72. gün elde edilen 74dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 6 ratın 5'i hafif düzeyde OSB, 1'i ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş;

akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 15 ratın 13'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 72. gün elde edilen 78dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 5 ratın 3'ü hafif düzeyde OSB, 2'si ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 16 ratın 13'ü hafif düzeyde OSB, 3'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir. 72. gün elde edilen 86dB sese verilen akustik irkilme refleksi verilerine göre akustik uyarılara hiposensitivite gösteren 4 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiş; akustik uyarılara hipersensitivite gösteren 17 ratın 13'ü hafif düzeyde OSB, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

Y Labirent Testi'nden elde edilen kollara giriş sayısı verilerine göre hipoaktif davranış gösteren 18 ratın 14'ü hafif düzeyde, 4'ü ağır düzeyde OSB belirtisi göstermiş, hiperaktif davranış gösteren 3 ratın tamamı hafif düzeyde OSB belirtisi göstermiştir (Tablo 18).

## **5.6. Cinsiyet Farklılıkları**

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OSB'nin dişi ve erkekleri farklı oranlarda etkilediği bilinmesine rağmen cinsiyetlere göre ayrı gruplarla çalışılmamıştır. Lynn ve Brown tarafından ratlar üzerinde yapılan lokomotor aktivite çalışmasında, erkek ve dişiler arasındaki lokomotor aktivite sonuçlarında, ne bireysel gruplar içinde ne de toplamda önemli değişiklikler gözlemlenmediği görülmektedir. Yine de, kadınların ergenlikten başlayarak erkeklerden daha aktif olması gerektiği iyi bilinmektedir. (Lynn ve Brown, 2009). Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler de dişi grupların erkek gruplardan toplam katedilen mesafe açısından daha yüksek sonuçlar verdiği görülmektedir (Tablo 9).

## **5.7. Prenatal Preeklampsinin Nörodejeneratif Etkileri**

Otistik bireylerde habituasyon ve araştırma davranışı ile ilgili yapılan çalışmalarda, yüz görüntüleri gibi görsel sosyal uyarıların sunulmasından sonra

amigdala ve Hipokampusta daha yavaş bir nöral alışkanlık bildirilmiştir (Kleinhans ve ark., 2009; Webb ve ark., 2010). Çalışmamızda, prenatal L-NAME uygulanan sıçanlarda bilinmeyen bir çevresel uyarana tepki olarak alışkanlık oranı (LMA) çocukluktan ergenliğe artmış, ergenlikten yaşlılığa ise azalmıştır (Tablo 9). Bu durumu değerlendirirken alışma sürecinin, uyarılma düzeyi, dikkat, öğrenme, bellek ve keşif davranışını etkileyen yenilik korkusu ve dolayısıyla alışkanlık gibi çeşitli faktörlerden etkilenebildiği göz önünde bulundurulmalıdır (Leussis ve Bolivar, 2006).

Keşif, dürtüsellik ve stereorip davranışlarda çocukluk ve ergenlik arasında artış göstererek Olexova ve arkadaşlarının çalışmasında elde ettiği sonuçlar gibi düşmemekte; yetişkinlik döneminde ise çocukluk ve ergenliğe göre daha hızlı alışma göstererek düşüş gözlenmekte ve Olexova ve arkadaşlarının çalışmalarıyla benzer sonucu göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada deney hayvanlarında preeklampsi modeli başarı ile oluşturulmuştur. Preeklampsi modeli uygulanan ratlardan doğan ratlarda hiperaktivite, stereotipik davranışlar, dürtüsellik, kaygı bozukluğu, repetitif davranışlar, tehlikeyi farketmeme, kişi belleği, koku belleği, kısa süreli bellek, keşif, sosyal etkileşim ve aynılık ısrarı davranış modellerinin otizmle ilişkilendirilebileceği belirlenmiştir. Depresyon ve duyu motor kapılama sistemi davranış modellerinin ise otizmle ilişkilendirilemeyeceği izlenimini vermektedir.

LMA, yükseltilmiş artı labirent, koku ayırt etme, sosyal oyun, sosyal tanıma ve Y labirent davranış testlerinin deney hayvanlarındaki preeklampsi ile oluşturulan otizm modellerinde kullanılabileceği görülmüştür. Buna karşın ÖUAİ testinin ise preeklampsi modelinde otizmin davranışsal belirtilerinin değerlendirilmesi için uygun davranış modelleri olmadığı sonucuna varılmıştır.

Otizm için deney hayvanlarında anlamlı etki bulduğumuz davranışsal testler bir bilgisayar ve yazılım programına dönüştürülerek, deney hayvanlarında otizmin davranışsal belirtilerinin değerlendirilmesi ve pratik ve hızlı bir şekilde otizmin oluşturulmasında kullanılabilir. Bu konudaki çalışmalarımız devam etmektedir.

Bu yazılım da başarılı olursa mevcut model, otizm ile ilgili nörobilim çalışmalarında yeni ve pratik bir model olarak sunulabilir. Yazılım yeni bir model olarak takdim edilebilir, patenti alınabilir ve tüm dünyada kullanılabilir.



## 7. KAYNAKLAR

- AL-AZEMİ M, REFAAT B, AMER S, OLA B, CHAPMAN N, LEDGER W (2010) The expression of inducible nitric oxide synthase in the human fallopian tube during the menstrual cycle and in ectopic pregnancy. *Fertil. Steril.* 94 (3): 833–40.
- AL-JAMEİL N, AZİZ KHAN F, FAREED KHAN M, TABASSUM H (2014) A brief overview of preeclampsia. *Journal of clinical medicine research.* 6 (1): 1–7.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.
- ARMATI PJ (2007) *The Biology of Schwann Cells.* Cambridge University Press.
- ARNAL JF, BATTLE T, MÉNARD J, MICHÉL JB (1993) The vasodilatory effect of endogenous nitric oxide is a major counter-regulatory mechanism in the spontaneously hypertensive rat. *Journal of Hypertension,* 11: 945-950.
- ARNDT TL, STODGELL CJ, RODIER PM (2005) The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci.* 23(2–3):189–99.
- ASANUMA M, OGAWA N, NISHIBAYASHI S, KONDO Y, MORI A (1995) Effects of repeated injection of cyclosporin A on pentylenetetrazol-induced convulsion and cyclophilin mRNA levels in rat brain. *Neurochem Res.* 20: 101-105.
- AUYEUNG B, BARON-COHEN S (2009) A role for fetal testosterone in human sex differences. In: Zimmerman AW. Autism: Current Theories and Evidence. p:185-208 Humana Press.
- BAÍO J, WIGGINS L, CHRISTENSEN DL, MAENNER MJ, DANIELS J, WARREN Z, KURZIUS-SPENCER M, ZAHORODNY W, ROBINSON ROSENBERG C, WHITE T, DURKIN MS, IMM P, NIKOLAOU L, YEARGIN-ALLSOPP M, LEE LC, HARRINGTON R, LOPEZ M, FITZGERALD RT, HEWITT A, PETTYGROVE S, CONSTANTINO JN, VEHORN A, SHENOUDA J, HALL-LANDE J, VAN NAARDEN BRAUN K, DOWLING NF (2018) Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ;* 67(No. SS-6):1–23. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/ss/ss6706a1.htm>
- BARAK, BOAZ, GUOPING FENG (2016) Neurobiology of Social Behavior Abnormalities in Autism and Williams Syndrome. *Nature Neuroscience* 19.6: 647-55. .
- BARTH R, COUNCE S, SMITH P, SNELL GD. (1956) Strong and weak histocompatibility gene differences in mice and their role in the rejection of homografts of tumors and skin. *Ann Surg.* 144(2):198-204.
- BELLYAMY TC, GARTHWAITE J. (2002) Pharmacology of the Nitric Oxide Receptor, Soluble Guanylyl Cyclase, in Cerebellar Cells. *British Journal of Pharmacology.* U.S. National Library of Medicine.
- BIRKAN B, AK A, KAYAOĞLU H, ÖZTÜRK ÖZGÖNENEL S, GINALI GÖRİŞ Ş, GÖRÜR Ö, ÖZCAN D. (2008) Özel Eğitim Ve Rehabilitasyon Merkezi Yaygın Gelişimsel Bozukluklar Destek Eğitim Programı. Ed. Gönül Kırcalı İftar. T.C. Millî Eğitim Bakanlığı Özel Öğretim Kurumları Genel Müdürlüğü.
- BLACK KR, STEVENSON RA, SEGERS M, NCUBE BL, SUN SZ, PHILIPP-MULLER A, BEBKO JM, BARENSE MD, FERBER S. (2017) Linking Anxiety and Insistence on Sameness in Autistic Children: The Role of Sensory Hypersensitivity. *J Autism Dev Disord.*

- BRAFF DL, GEYER MA, SWERDLOW NR. (2001) Human studies of prepulse inhibition of startle: Normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*. 156 (2–3): 234–58.
- BROWN HK, HUSSAİN-SHAMSY N, LUNSKY Y, DENNIS CE, VIGOD SN. (2017) The Association Between Antenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(1):e48-e58.
- CARVAJAL CC, VERCAUTEREN F, DUMONT Y, MICHALKIEWICZ M, QUIRION R. (2004) Aged Neuropeptide Y Transgenic Rats Are Resistant to Acute Stress but Maintain Spatial and Non-spatial Learning. *Behavioural Brain Research*. 153.2: 471-80.
- CASARRUBEA M, DAVIES C, FAULSÍ F, PIERUCCI M, COLANGELI R, PARTRIDGE L, CHAMBERS S, CASSAR D, VALENTINO M, MUSCAT R, BENIGNO A, CRESCIMANNO G, DI GIOVANNI G. (2015) Acute Nicotine Induces Anxiety and Disrupts Temporal Pattern Organization of Rat Exploratory Behavior in Hole-board: A Potential Role for the Lateral Habenula. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. [Electronic Journal] U.S. National Library of Medicine. [http://www.frontiersin.org/cellular\\_neuroscience](http://www.frontiersin.org/cellular_neuroscience)
- CHAPILLON P, ROULLET P. (1997) Habituation and memorization of spatial objects' configurations in mice from weaning to adulthood. *Behav Process*. 39:249–256.
- COBB BL, RYAN KL, FREI MR, GUEL-GOMEZ V, MICKLEY GA (1995) Chronic Administration of L-NAME in Drinking Water Alters Working Memory in Rats. *Brain Research Bulletin*. U.S. National Library of Medicine.
- CROMWELL HC. (2008) Sensory gating: A translational effort from basic to clinical science. *Clinical EEG and Neuroscience*.
- CUNHA M, PAZINI F, LUDKA F, ROSA J, OLIVEIRA Á, BUDNI J, RAMOS-HRYB A, LIEBERKNECHT V, BETTIO L, MARTÍN-DE-SAAVEDRA M, LÓPEZ M, TASCA C, RODRÍGUES A. (2015) The modulation of NMDA receptors and l-arginine/nitric oxide pathway is implicated in the anti-immobility effect of creatine in the tail suspension test. *Amino Acids*. 47(4), pp.795-811.
- ÇELİKEL E. (2016) Yaşlı Ve Engelliler İçin 16,4 Milyar Liralık Kaynak." Anadolu Ajansı. <https://www.aa.com.tr/tr/saglik/yasli-ve-engelliler-icin-16-4-milyar-liralik-kaynak/690500> (Erişim: 15.08.2018)
- DAVISSON RL, HOFFMANN DS, BUTZ GM, ALDAPE G, SCHLAGER G, MERRILL DC, SETHI S, WEISS RM, BATES JN. (2002) Discovery of a Spontaneous Genetic Mouse Model of Preeclampsia." *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979). U.S. National Library of Medicine.
- DAWSON TM, DAWSON VL, SNYDER SH. (1992) A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol*. 32:297-311.
- DE CASTRO BM, PEREIRA GS, MAGALHÃES V, ROSSATO JI, DE JAEGER X, MARTINS-SILVA C, LELES B, LIMA P, GOMEZ MV, GAINETDINOV RR, CARON MG, IZQUIERDO I, CAMMAROTA M, PRADO VF, PRADO MA. (2009) Reduced Expression of the Vesicular Acetylcholine Transporter Causes Learning Deficits in Mice. *Genes, Brain and Behavior* 8.1: 23-35.
- DE RUBEIS S, HE X, GOLDBERG AP, POULTNEY CS, SAMOCHA K, CICEK AE, KOU Y, LIU L, FROMER M, WALKER S, SINGH T, KLEI L, KOSMICKI J, SHIH-CHEN F, ALEKSIC B, BISCALDI M, BOLTON PF, BROWNFELD JM, CAI J, CAMPBELL NG, CARRACEDO A, CHAHROUR MH, CHIOCCHETTI AG, COON H, CRAWFORD EL, CURRAN SR, DAWSON G, DUKETIS E, FERNANDEZ BA, GALLAGHER L, GELLER E, GUTER SJ, HILL RS, IONITA-LAZA J, JIMENZ GONZALEZ P, KILPINEN H, KLAUCK SM,

- KOLEVZON A, LEE I, LEI I, LEI J, LEHTIMÄKI T, LIN CF, MA'AYAN A, MARSHALL CR, MCINNES AL, NEALE B, OWEN MJ, OZAKI N, PARELLADA M, PARR JR, PURCELL S, PUURA K, RAJAGOPALAN D, REHNSTRÖM K, REICHENBERG A, SABO A, SACHSE M, SANDERS SJ, SCHAFER C, SCHULTE-RÜTHER M, SKUSE D, STEVENS C, SZATMARI P, TAMMIMIES K, VALLADARES O, VORAN A, LI-SAN W, WEISS LA, WILLSEY AJ, YU TW, YUEN RK; DDD STUDY; HOMOZYGOSITY MAPPING COLLABORATIVE FOR AUTISM; UK10K CONSORTIUM, COOK EH, FREITAG CM, GILL M, HULTMAN CM, LEHNER T, PALOTIE A, SCHELLENBERG GD, SKLAR P, STATE MW, SUTCLIFFE JS, WALSH CA, SCHERER SW, ZWICK ME, BARETT JC, CUTLER DJ, ROEDER K, DEVLIN B, DALY MJ, BUXBAUM JD. (2014) Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 515 (7526): 209–215.
- DOJA A, ROBERTS W. (2006) Immunizations and autism: a review of the literature. *Can J Neurol Sci.*;33(4):341–6.
- DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ - WHO (2006) F84. Pervasive developmental disorders. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th ed. (ICD-10) bas.).
- DŽOLJIĆ E, GRABATINIĆ I, KOSTIĆ V. (2015) Why is nitric oxide important for our brain? *Functional Neurology*, 30(3), 159–163.
- EILAND, ELOSHA; NZERUE, CHIKE; FAULKNER, MARQUETTA (2012) Preeclampsia 2012. *Journal of Pregnancy*. 2012: 1–7.
- FAVRE MR, BARKAT TR, LAMENDOLA D, KHAZEN G, MARKRAM H, MARKRAM K. (2013) General developmental health in the VPA-rat model of autism. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. [Electronic Journal] 7, 88. <https://www.frontiersin.org/journals/behavioral-neuroscience/>
- FEJGIN K, PÁLSSON E, WASS C, SVENSSON L, KLAMER D. (2007) Nitric Oxide Signaling in the Medial Prefrontal Cortex Is Involved in the Biochemical and Behavioral Effects of Phencyclidine. *Neuropsychopharmacology* 33.8: 1874-883. .
- FERGUSON SA, GRAY EP. (2005) Aging Effects on Elevated plus Maze Behavior in Spontaneously Hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley Male and Female Rats. *Physiology & Behavior*. U.S. National Library of Medicine.
- FRAZIER TW, GEORGIADES S, BISHOP SL, HARDAN AY. (2014) Behavioral and Cognitive Characteristics of Females and Males with Autism in the Simons Simplex Collection. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. U.S. National Library of Medicine.
- FREITAG CM. (2007) The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry*. 12(1):2–22.
- FURFINE ES, HARMON MF, PAITH JE, GARVEY EP. (1993) Selective inhibition of constitutive nitric oxide synthase by L-NG-nitroarginine. *Biochemistry* 32, 8512-8517.
- FURUKAWA H, SINGH SK, MANCUSSO R, GOUAUX E. (2005) Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature*. 438 (7065): 185–92.
- GARDENER H, SPIEGELMAN D, BUKA SL. (2009) Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*; 195(1):7–14.
- GRABRUCKER S, BOECKERS TM, GRABRUCKER AM. (2016) Gender Dependent Evaluation of Autism like Behavior in Mice Exposed to Prenatal Zinc Deficiency. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 37.

- GREEN SJ, SCHELLER LF, MARLETTA MA, SEGUÍN MC, KLOTZ FW, SLAYTER M, NELSON BJ, NACY CA. (1994) "Nitric oxide: cytokine-regulation of nitric oxide in host resistance to intracellular pathogens". *Immunol Lett.* 43 (1-2): 87–94.
- GRİFFİTH OW, KİLBOURN RG. (1996) Nitric oxide synthase inhibitors: Amino acids. *Methods in Enzymology.* 268, 375-92.
- GUR S, KADOWİTZ PJ, GURKAN L, CHANDRA S, DEWİTT SY, HARBİN A, SİKKA SC, AGRAWAL KC, HELLSTROM WJ. (2010) Chronic Inhibition of Nitric-oxide Synthase Induces Hypertension and Erectile Dysfunction in the Rat That Is Not Reversed by Sildenafil. *BJU International.* U.S. National Library of Medicine.
- HALLADAY, A. K., BİSHOP, S., CONSTANTİNO, J. N., DANİELS, A. M., KOENİG, K., PALMER, K., MESSİNGER, D., PELPHREY, K., SANDERS, S. J., SİNGER, A. T., TAYLOR, J. L., SZATMARI, P. (2015) Sex and gender differences in autism spectrum disorder: summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Molecular Autism,* 6, 36.
- HALLMAYER J, CLEVELAND S, TORRES A, PHİLLİPS J, COHEN B, TORİGOE T, MİLLER J, FEDELE A, COLLİNS J, SMİTH K, LOTSPEİCH L, CROEN LA, OZONOFF S, LAJONCHERE C, GREYER JK, RİSCH N. (2011) Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Archives of General Psychiatry.* 68 (11): 1095-192.
- HAPPÉ F (1999) Understanding assets and deficits in autism: why success is more interesting than failure. *Psychologist* 12 (11): 540–7.
- HERMANN M, FLAMMER A, LSCHER T. (2006) Nitric Oxide in Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension.* 8, pp.17-29.
- HUBSCHER CH, BROOKS DL, JOHNSON JR. (2005) A quantitative method for assessing stages of rat estrous cycle. *Biotechnic & histochemistry : official publication of the Biological Stain Commission.* 80(2):79-87.
- HUGHES RN. (2004) The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 28 (5), 497-505.
- ISLAM S, ABEDİN R, HASAN F. (2015) Disordered Brain Modeling Using Artificial Network SOFM. 3. 1-14.
- JAFFREY SR, SNOWMAN AM, ELİASSON MJ, COHEN NA, SNYDER SH. (1998) CAPON: a Protein Associated with Neuronal Nitric Oxide Synthase That Regulates Its Interactions with PSD95. *Neuron,* U.S. National Library of Medicine, 20(01):115-24
- KANNER L. (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2, 217-250.
- KERN JK, GEİER DA, SYKES LK, GEİER MR. (2013) Evidence of Neurodegeneration in Autism Spectrum Disorder. *Translational Neurodegeneration.* [Electronic Journal] <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-9158-2-17>
- KHAYYAL MT, EL-GHAZALY MA, ABDALLAH DM, NASSAR NN, OKPANYİ SN, KREUTER MH. (2002) Blood Pressure Lowering Effect of an Olive Leaf Extract (*Olea Europaea*) in L-NAME Induced Hypertension in Rats. *Arzneimittel-Forschung.* 52(11):797-802.
- KIRCAALİ-İFTAR, G. (2012) Otizm spektrum bozukluğuna genel bakış. E. Tekin-İftar (Ed.). Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ve eğitimleri (ss. 17-46). Ankara: Vize Yayıncılık.2.

- KIM KC, KIM P, GO HS, CHOI CS, YANG SI, CHEONG JH, SHIN CY, KO KH. (2011). The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague–Dawley rats. *Toxicology Letters*. 201(2), 137-42.
- KINNEY DK, MUNIR KM, CROWLEY DJ, MILLER AM. (2008) Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 32(8):1519–32.
- KISS J, ZSILLA G, VIZI E. (2004) Inhibitory effect of nitric oxide on dopamine transporters: interneuronal communication without receptors. *Neurochemistry International*, 45(4), pp.485-489.
- KLEINHANS NM, JOHNSON LC, RICHARDS T, MAHURIN R, GREENSON J, DAWSON G, AYLWARD E. (2009) Reduced neural habituation in the amygdala and social impairments in autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 2009;166:467–475.
- KOHL S, WOLTERS C, GRUENDLER TO, VOGLEY K, KLOSTERKÖTTER J, KUHN J. (2014) Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex in High Functioning Autism. *PloS One*. [Electronic Journal] 9(3):e92372. <http://www.plosone.org/>
- KREMEYER B, GARCÍA J, KYMÄLÄINEN H, WRATTEN N, RESTREPO G, PALACÍO C, MIRANDA AL, LÓPEZ C, RESTREPO B, BEDOYA G, BRZUSTOWICZ LM, OSPINA-DUQUE J, ARBELÁEZ MP, RUIZ-LINARES A. (2009) Evidence for a Role of the NOS1AP (CAPON) Gene in Schizophrenia and Its Clinical Dimensions: An Association Study in a South American Population Isolate. *Human Heredity*, 67(3):163-173.
- KUMAR H, BHUPESH S. (2016) Memantine Ameliorates Autistic Behavior, Biochemistry & Blood Brain Barrier Impairments in Rats. *Brain Research Bulletin*. 124: 27-39.
- LAMMERT CR, FROST EL, BOLTE AC, PAYSOUR MJ, SHAW ME, BELLINGER CE, WEIGEL TK, ZUNDER ER, LUKENS JR. (2018) Cutting Edge: Critical Roles for Microbiota-Mediated Regulation of the Immune System in a Prenatal Immune Activation Model of Autism. *Journal of Immunology*. 201(3):845-850.
- LAWRENCE GM, BREWER DB. (1981) Normal Urinary Protein Composition in the Female Wistar Rat and Its Relationship to the Proteinuria Induced by Intraperitoneal Bovine Albumin. *Clinical Science*. 60(6):693-702.
- LEUSSIS MP, BOLIVAR VJ. (2006) Habituation in rodents: a review of behavior, neurobiology, and genetics. *Neurosci Biobehav Rev*. 30:1045–1064.
- LEVITT P, CAMPBELL DB. (2009) The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *J Clin Invest*. 119(4):747–54.
- LI F, TSÏEN JZ (2009) Memory and the NMDA receptors. *N. Engl. J. Med*. 361 (3): 302–3.
- LİBBEY JE, SWEETEN TL, MCMAHON WM, FUJINAMI RS. (2005) Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol* .11(1):1–10.
- LİM CS, NAM HJ, LEE J, KİM D, CHOI JE, KANG SJ, KİM S, KİM H, KWAK C, SHİM KW, KİM S, KO HG, LEE RU, JANG EH, YOO J, SHİM J, ISLAM MA, LEE YS, LEE JH, BAEK SH, KAANG BK (2017) PKC $\alpha$ -mediated Phosphorylation of LSD1 Is Required for Presynaptic Plasticity and Hippocampal Learning and Memory." *Nature News*. [Electronic Journal] <http://www.nature.com/srep/index.html>
- LİN, T. , HEİMBACH, T. , GOLLEN, R. AND HE, H. (2012) Mass Balance Studies in Animals and Humans. In Encyclopedia of Drug Metabolism and Interactions, A. V. Lyubimov (Ed.). Part III, Chapter 9.

- LIU J, HUGHES TE, SESSA WC (1997) The First 35 Amino Acids and Fatty Acylation Sites Determine the Molecular Targeting of Endothelial Nitric Oxide Synthase into the Golgi Region of Cells: A Green Fluorescent Protein Study. *J. Cell Biol.* 137 (7): 1525–35.
- LIU X, ZHAO W, LIU H, KANG Y, YE C, GU W, HU R, LI X. (2016). Developmental and Functional Brain Impairment in Offspring from Preeclampsia-Like Rats. *Molecular Neurobiology*, 53, 1009–1019.
- LOOMES R, HULL L, MANDY WPL. (2017) What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 56(6):466-474.
- LOWENSTEIN CJ. (2006) Beneficial Effects of Neuronal Nitric Oxide Synthase in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 26(7):1417-8.
- LUTZ PE, KIEFFER BL. (2013) Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends in Neurosciences.* 36(3):195-206.
- LYALL K, SCHIMDT RJ, HERTZ-PICCIOTTO I. (2014) Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology.* 43(2):443–464.
- LYNN DA, & BROWN GR. (2009) The Ontogeny of Exploratory Behavior in Male and Female Adolescent Rats (*Rattus norvegicus*). *Developmental Psychobiology.* 51(6), 513–520.
- MACKENZIE G, JACKSON M, JENNER P, MARSDEN C. (1997) Nitric oxide synthase inhibition and MPTP-induced toxicity in the common marmoset. *Synapse*, 26(3), pp.301-316.
- MADSEN GF, NIELS B, CANTIO C, ORANJE B. (2014) Increased Prepulse Inhibition and Sensitization of the Startle Reflex in Autistic Children." *Autism Research.*
- MAJLESSI N, KADKHODAEI M, PARVIZ M, NAGHDÍ N. (2003) Serotonin depletion in rat hippocampus attenuates L-NAME-induced spatial learning deficits. *Brain Research.* 963(1-2), pp.244-251.
- MALORET P, SCOTT T. (2018) Don't Ask Me What's the Matter, Ask Me What Matters: Acute Mental Health Facility Experiences of People Living with Autism Spectrum Conditions. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing.*
- MAN KK, TONG HH, WONG LY, CHAN EW, SIMONOFF E, WONG IC. (2014) Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 49C:82-89.
- MARKRAM K, RINALDI T, LA MENDOLA D, SANDI C, MARKRAM H. (2007) Abnormal Fear Conditioning and Amygdala Processing in an Animal Model of Autism. *Nature News.* Nature Publishing Group.
- MAYR AJ, LEDERER W, WOLF HJ, DÜNSER M, PFALLER K, MÖRTL MG. (2005) Morphologic Changes of the Uteroplacental Unit in Preeclampsia-Like Syndrome in Rats. *Hypertension in pregnancy: official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.* 24. 29-37. 10.1081/PRG-45770.
- MEIS PJ, GOLDENBERG RL, MERCER BM, IAMS JD, MOAWAD AH, MÍODOVNIK M, MENARD MK, CARITIS SN, THURNAU GR, BOTTOMS SF, DAS A, ROBERTS JM, MCNELLIS D. (1998) The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 178: 562–567.

- MENDELSON NJ, SCHAEFER GB. (2008) Genetic evaluation of autism. *Semin Pediatr Neurol.* 15(1):27–31.
- MERALİ Z, PRESTI-TORRES J, MACKAY JC, JOHNSTONE J, DU L, ST-JEAN A, LEVESQUE D, KENT P, SCHWARTSMANN G, ROESLER R, SCHRODER N, ANISMAN H. (2014) Long-term Behavioral Effects of Neonatal Blockade of Gastrin-releasing Peptide Receptors in Rats: Similarities to Autism Spectrum Disorders. *Behavioural Brain Research.* 263:60-9.
- MEYER U, YEE BK, FELDON J. (2007) The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse?. *Neuroscientist.* 13(3):241–56.
- MİYAKE K, HIRASAWA T, KOIDE T, KUBOTA T. (2012) Epigenetics in autism and other neurodevelopmental diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 724:91–8.
- MOLNÁR M, SÜTÖ T, TÓTH T, HERTELENDY F. (1994) Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *American journal of obstetrics and gynecology.* 170. 1458-66.
- MORAGREGA I, CARRASCO MC, VÍCENS P, REDOLAT R. (2003) Spatial Learning in Male Mice with Different Levels of Aggressiveness: Effects of Housing Conditions and Nicotine Administration. *Behavioural Brain Research* 147 (1-2): 1–8.
- MORRISSET RA, REZVANİ AH, OVERSTREET D, JANOWSKY DS, WILSON WA, SWARTZWELDER HS. (1990) MK-801 potently inhibits alcohol withdrawal seizures in rats. *Eur J Pharmacol.* 176: 103- 105, 1990.
- MOY SS, NADLER JJ, PEREZ A, BARBARO RP, JOHNS JM, MAGNUSON TR, PIVEN J, CRAWLEY JN. (2004) Sociability and preferences for social novelty in five inbred strains : an approach to assess autistic-like behavior in mice. *Genes, Brain and Behavior.* 3:287-302.
- NAİR A, TREİBER JM, SHUKLA DK, SHIH P, MÜLLER RA. (2013) Impaired thalamocortical connectivity in autism spectrum disorder: a study of functional and anatomical connectivity. *Brain.* 136(6), 1942–1955.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=39836, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/39836>
- NEWMAN Z, MALİK P, WU TY, OCHOA C, WATSA N, LINDGREN C. (2007) Endocannabinoids mediate muscarine-induced synaptic depression at the vertebrate neuromuscular junction. *The European Journal of Neuroscience.* 25(6), 1619–1630.
- NICOLÁS C, BENÍTEZ PR, RÍAÑO MA, CANENCIA LM, MERCURÍO C, FERNÁNDEZ MS, LUNA MS, JORGE AT. (2016) Preeclampsia: Long-term effects on pediatric disability. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine,* 9(1), 41-48.
- OLEXOVA L, SENKO T, STEFANİK P, TALAROVICOVA A, KRÍSKOVA L. (2013) Habituation of Exploratory Behaviour in VPA Rats: Animal Model of Autism. *Interdisciplinary Toxicology* 6.4.
- ORAL S, GÖKTALAY G. (2012) Şizofreni Hastalığının Biyolojik Belirteçlerinden Olan Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon Testine (ÖUAI) Göre Gruplandırılmış Sıçanların Dizosilpin (MK-801)'e Verdikleri Yanıt Farklılıkları.” *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.*
- OREKHOVA EV, STROGANOVA TA, PROKOFYEV AO, NYGREN G, GİLLBERG C, ELAM M. (2008) Sensory Gating in Young Children with Autism: Relation to Age, IQ, and EEG Gamma Oscillations. *Neuroscience Letters* 434.2: 218-23.

- PANKSEPP J, WILLIAM WB. (1980) Social Deprivation and Play in Rats. *Behavioral and Neural Biology* 30.2: 197-206.
- PARSONS PJ, FAGAN T, SPEAR NE. (1973) Short-term retention of habituation in the rat: a developmental study from infancy to old age. *J Comp Physiol Psychol.* 84:545–553.
- PATERSON C, LAW AJ (2014) Transient Overexposure of Neuregulin 3 during Early Postnatal Development Impacts Selective Behaviors in Adulthood. *PLoS ONE* 9(8): e104172.
- PAUL V, EKAMBARAM P. (2011) Involvement of nitric oxide in learning & memory processes. The *Indian Journal of Medical Research*, 133(5), 471–478.
- PAULÍS L, ZÍCHA J, KUNES J, HOJNA S, BEHULÍAK M, CELEC P, KOJSOVA S, PECHANOVA O, ŠÍMKO F. (2008). Regression of L-NAME–Induced Hypertension: The Role of Nitric Oxide and Endothelium-Derived Constricting Factor. *Hypertension Research*, 31(4), pp.793-803.
- PELLÍS SM, FIELD EF, SMÍTH LK, PELLÍS VC. (1997) Multiple Differences in the Play Fighting of Male and Female Rats. Implications for the Causes and Functions of Play. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. U.S. National Library of Medicine.
- PELLOW S, CHOPIN P, FILE SE, BRILEY M. (1985) Validation of Open : Closed Arm Entries in an Elevated Plus-maze as a Measure of Anxiety in the Rat. *Journal of Neuroscience Methods* 14.3:149-67.
- PERAÇOLÍ JC, RUDGE MV, SARTORÍ MS, DA SILVA FRANCO RJ. (2001) Effects of Hypertension on Maternal Adaptations to Pregnancy: Experimental Study on Spontaneously Hypertensive Rats. *Sao Paulo Medical Journal* 119.2: 54-58.
- PERFILOVA VN, ZHAKUPOVA GA, LASHCHENOVA LI, LEBEDEVA SA, TYURENKOV IN. (2016) Spatial Memory in the Progeny of Rats Subjected to Different Types of Experimental Preeclampsia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 161.5:643-46.
- PERRY SW. (1965) Proteinuria in the Wistar Rat. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 89.2:729-33.
- PERRY W, MİNASSIAN A, LOPEZ B, LINCOLN A. (2007) Sensorimotor Gating Deficits in Adults with Autism. *Society of Biological Psychiatry*, 61: 482-496.
- PIERCE K, COURCHESNE E. (2001) Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biol Psychiatry* 49: 655–664.
- PİTRUZZELLA A. (2017) Nitric Oxide Modulation of the Basal Ganglia Circuitry: Therapeutic Implication for Parkinson's Disease and Other Motor Disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*.
- PODJARNY E, BENCHETRİT S, KATZ B, GREEN J, BERNHEİM J. (2001) Effect of Methyl dopa on Renal Function in Rats with L-NAME-Induced Hypertension in Pregnancy. *Karger Publishers*.
- PODJARNY E, LOSONCZY G, BAYLÍS C. (2004) Animal Models of Preeclampsia. *Seminars in Nephrology*. 24(6), 596–606.
- PRAST H, TRAN M, FİSCHER H, PHİLİPPU A. (2002) Nitric Oxide-Induced Release of Acetylcholine in the Nucleus Accumbens: Role of Cyclic GMP, Glutamate, and GABA. *Journal of Neurochemistry*, 71(1), pp.266-273.
- PYCH J, KİM M, GOLD P. (2006) Effects of Injections of Glucose into the Dorsal Striatum on Learning of Place and Response Mazes. *Behavioural Brain Research* 167.2:373-78.



- REES DD, PALMER RMJ, SCHULZ R, HODSON HF, MONCADA S. (1990) Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *British Journal of Pharmacology*. 101, 746-752.
- RIMONDINI RA°, GREN G, BO`RJESSION S, SOMMER W, HEILIG M. (2003) Persistent behavioral and autonomic supersensitivity to stress following prenatal stress exposure in rats. *Behav. Brain Res.* 140, 75–80
- RODGERS RJ, DALVI A. (1997) Anxiety, Defence and the Elevated Plus-maze. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. U.S. National Library of Medicine.
- RODIER PM, INGRAM JL, TISDALE B, NELSON S, ROMANO J (1996) Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol* 370: 247–261.
- ROULLET FI, CRAWLEY JN. (2011) Mouse Models of Autism: Testing Hypotheses About Molecular Mechanisms. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 7, 187–212.
- SANDERS SJ, ERCAN-SENCICEK AG, HUS V, LUO R, MURTHA MT, MORENO-DE-LUCA D, CHU SH, MOREAU MP, GUPTA AR, THOMSON SA, MASON CE, BILGUVAR K, CELESTINO-SOPER PB, CHOI M, CRAWFORD EL, DAVIS L, WRIGHT NR, DHODAPKAR RM, DICOLO M, DILULLO NM, FERNANDEZ TV, FIELDING-SINGH V, FISHMAN DO, FRAHM S, GARAGALOYAN R, GOH GS, KAMMELA S, KLEI L, LOWE JK, LUND SC, MCGREW AD, MEYER KA, MOFFAT WJ, MURDOCH JD, O'ROAK BJ, OBER GT, POTTENGER RS, RAUBESON MJ, SONG Y, WANG Q, YASPAN BL, YU TW, YURKIEWICZ IR, BEAUDET AL, CANTOR RM, CURLAND M, GRICE DE, GÜNEL M, LIFTON RP, MANE SM, MARTIN DM, SHAW CA, SHELDON M, TISCHFIELD JA, WALSH CA, MORROW EM, LEDBETTER DH, FOMBONNE E, LORD C, MARTIN CL, BROOKS AI, SUTCLIFFE JS, COOK EH JR, GESCHWIND D, ROEDER K, DEVLIN B, STATE MW. (2011) Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, 70, pp. 863-885
- SAPMAZ METİN M. (2008) Normal ve Süperovule Farelerde İyonizan Radyasyonun Ovaryum Morfolojisi, Östrus Siklusu ve Ovulasyon Oranı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. Tez. Trakya Üniversitesi.
- SCHANEN NC. (2006) Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum. Mol. Genet.* 15 Spec No 2:R138–50
- SCHNEIDER T, TURCZAK J, PRZEWLOCKI R. (2006) Environmental enrichment reverses behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid : Issues for a therapeutic approach in autism. *Neuropsychopharmacology*. 31:36-46.
- SERI S, PISANI F, THAI JN, CERQUIGLINI A. (2007) Pre-attentive auditory sensory processing in autistic spectrum disorder. Are electromagnetic measurements telling us a coherent story? *International Journal of Psychophysiology*. 63(2), 159-163.
- SMOOTHY R, BERRY MS. (1984) Alcohol Increases Both Locomotion and Immobility in Mice: An Ethological Analysis of Spontaneous Motor Activity." *Psychopharmacology*. U.S. National Library of Medicine.
- SONTHEIMER H. (2015)Chapter 11 – Neurodevelopmental Disorders. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. Elsevier.
- SOUTHAN GJ, SZABÓ C. (1996). Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms. *Biochem. Pharmacol.* 51 (4): 383–94.

- SUDAROV A. (2013) Defining the role of Cerebellar Purkinje cells in Autism Spectrum Disorders. *Cerebellum* (London, England), 12(6), 950–955.
- TODA N, KISHIOKA S, HATANO Y, TODA H. (2009) Modulation of Opioid Actions by Nitric Oxide Signaling. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. Anesthesiologists*. 110(1):166-81.
- TOTTRUP A, GLAVIHD EB, SVANE D. (1992) Involvement of the Larginine-nitric oxide pathway in internal analspinchter relaxation. *Gastroentology*. 102:409-15.
- TROTTIER G, SRIVASTAVA L, WALKER CD. (1999) Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurosci*. 24(2):103–115.
- ULJAREVIĆ M, RICHDALE AL, EVANS DW, CAI RY, LEEKAM SR. (2017) Interrelationship between insistence on sameness, effortful control and anxiety in adolescents and young adults with autism spectrum disorder (ASD), *Molecular Autism*, 8, 36.
- UZAN J, CARBONNEL M, PICONNE O, ASMAR R, AYOUBI JM. (2011) Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, management. *Vasc Health Risk Manag*. 7: 467–474.
- UZBAY IT, YESİLYURT O, ÇELİK T, ERGÜN H, İSİMER A. (2000) Effects of agmatine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Behavioral Brain Research*, 107:153-159.
- UZBAY T. (2009) Şizofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve beyin poliamin sistemi. *Klinik Psikiyatri*, 12:188-196.
- UZBAY T. (2017) Otizm: Mantık ve Empati Sorunu mu? Görünmeyen Beyin. S.222. Destek Yayınları
- VAN KERKHOFF LW, DAMSTEEGT R, TREZZA V, VOORN P, VANDERSCHUREN LJ. (2013) Social Play Behavior in Adolescent Rats Is Mediated by Functional Activity in Medial Prefrontal Cortex and Striatum. *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group.
- Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. (2015) Preeclampsia, Placental Insufficiency, and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *JAMA Pediatrics*. 169.2: 154.
- WALSH CA, MORROW EM, RUBENSTEIN JLR. (2008) Autism and Brain Development. *Cell*. 135(3):396-400.
- WANG A, RANA S, KARUMANCHI SA. (2009) Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*. 24.3:147-58.
- WANG C, MCINNIS J, ROSS-SANCHEZ M, SHINNICK-GALLAGHER P, WILEY JL, JOHNSON KM. (2001) Long-term Behavioral and Neurodegenerative Effects of Perinatal Phencyclidine Administration: Implications for Schizophrenia. *Neuroscience*. 107.4: 535-50.
- WANG R, HAUSKNECHT KA, HAJ-DAHMANE S, SHEN RY, RICHARDS JB. (2018) Decreased Environmental Complexity during Development Impairs Habituation of Reinforcer Effectiveness of Sensory Stimuli. *Behavioural Brain Research*. 30;337:53-60.
- WATTS TJ. (2008) The Pathogenesis of Autism. *Clinical Medicine. Pathology*, 1, 99–103.
- WEBB SJ, JONES EJ, MERKLE K, NAMKUNG J, TOTH K, GREENSON J, MURIAS M, DAWSON G. (2010) Toddlers with elevated autism symptoms show slowed habituation to faces. *Child Neuropsychol*. 16:255–278.

- WEBBER J, SCHEUERMANN B. (2008) Educating students with autism: A quick start manual. Texas: PRO-ED, Inc.
- XIAO Z, QIU T, KE X, XIAO X, XIAO T, LIANG F, ZOU B, HUANG H, FANG H, CHU K, ZHANG J, LIU Y. (2014) Autism Spectrum Disorder as Early Neurodevelopmental Disorder: Evidence from the Brain Imaging Abnormalities in 2-3 Years Old Toddlers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 44.7: 1633-640.
- XU G. (2013) Maternal Diabetes and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 44(4):766-775.
- YÜCESOY ÖZKAN Ş, ERGENEKON Y, ÇOLAK A, KAYA Ö. (2014) Otizm Spektrum Bozukluğu Aile Bilgilendirme Rehberi. Ed. Atilla Cavkaytar. T.C. Aile Ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. [Electronic Journal] <https://www.ailevecalisma.gov.tr/media/2620/otizm-spektrum-bozukluklari-aile-bilgilendirme-rehberi-2016.pdf> (Erişim: 14.08.2018)
- ZHANG Y, LIU F, CHEN S, ZHONG M. (2015) Low-molecular-weight heparin protects kidney through an anti-apoptotic mechanism in a rat pre-eclamptic model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 188, pp.51-55.
- ZHANG Z, LI S, YU L, LIU J. (2018) Polymorphisms in Vitamin D Receptor Genes in Association with Childhood Autism Spectrum Disorder.” *Disease Markers*, vol. 2018, pp. 1-7.
- ZHU H, ZHU W, HU R, WANG H, MA D, LI X. (2017) The effect of pre-eclampsia-like syndrome induced by L-NAME on learning and memory and hippocampal glucocorticoid receptor expression: A rat model. *Hypertension in Pregnancy*. (36:1), 36-43.

# EK 1. ETİK KURUL KARARI

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ( Ü.Ü- HADYEK)

Sayı: 2017-14

Konu: Ü.Ü-HADYEK

18. kurul toplantısı

02.08.2017

**Sayın Prof Dr. İsmail Tayfun UZBAY**

“L-Name ile Oluşturulan Preeklampsi Modeli Üzerinden, Yavru Ratlarda Otizm Spektrum Bozukluklarının Araştırılması” adlı projeniz üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

**Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY**  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

**Prof.Dr. İsmail Tayfun UZBAY**  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı  
MDBF / Dekan / Moleküler Biyoloji ve Genetik - Bölüm Başkanı

**Yrd.Doç.Dr. Mesut KARAHAN**  
SHMYO / Biyomedikal Cihaz Teknolojisi

**Prof Dr. Muhsin KONUK**  
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngilizce)  
/ Rektör Yrd.-Fen Bilimleri Enstitüsü Md., Sos.Bil. Ens. Md V

**Fadime CANBOLAT**  
Uzman Farmakolog  
SHMYO / Gıda Teknolojisi

**Burcu ÇEVRELİ**  
Veteriner Hekim  
Noropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi

**Yelda HADI**  
Araştırma Görevlisi  
F8B / Psikoloji (İngilizce)

**Yrd. Doç.Dr. Emel Serdaroğlu KAŞIKÇI**  
Biyokimya Uzmanı  
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

**Mustafa ALPER**  
Sivil Toplum Örgütü Üyesi  
**Akif GÜZTOKLUSU**  
Sivil Üye

## EK 2. ÖZGEÇMİŞ

### Özce Zeynep AKÇIN

Eğitim Mh. Abdibey Sk. KentPlus C Blok No:17 D: 92 Kadıköy/İSTANBUL

0 554 375 79 45

[ozcezeynepakcin@gmail.com](mailto:ozcezeynepakcin@gmail.com), [ozce.akcin12@bathspa.ac.uk](mailto:ozce.akcin12@bathspa.ac.uk)

03.12.1985, Bursa doğumlu, TC Vatandaşı, Bekar

### EĞİTİM

Üsküdar Üniversitesi - Nörobilim YL, 2016 - ...

MEB - Özel Eğitim Uzman Öğretici, 2017

Bath Spa University - Erasmus Programı, 2013

Marmara Üniversitesi - Okul Öncesi Öğretmenliği, 2008 - 2013

Boğaziçi Üniversitesi - Preschool Education, 2004 - ...

Ahmet Hamdi Gökbayrak Anadolu Öğretmen Lisesi, 2000 - 2004

### DENEYİM

DKA Dil Konuşma Algı Danışmanlığı, Özel Eğitim Uzman Öğretici, İstanbul – 2019

Rüzgar Terapi, Özel Eğitim Uzman Öğretici, İstanbul – 2018

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi - Prof. Dr. Barış KORKMAZ,  
Çocuk Nörolojisi Bölümü Gönüllü Stajı, İstanbul — 2017 (1 yıl)

Üsküdar Üniversitesi - NPFUAM (Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi), Nörobilim Yüksek Lisans Tez Çalışması, İstanbul — 2017/2018

Nova Özel Eğitim Danışmanlık, Okul Öncesi Öğretmeni, İstanbul — 2015/2017

Özel Belgin Birer Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, Okul Öncesi Öğretmeni, İstanbul — 2014/2015

Kurtuluş Ortaokulu, Okul Öncesi Öğretmeni, İstanbul — 2014

Erenköy İlköğretim Okulu, Stajyer Öğretmen, İstanbul, 2012/2013

Güzin Dinçkök İlköğretim Okulu, Stajyer Öğretmen, İstanbul, 2011/2012.

Prof. Dr. Ayla OKTAY Okul Öncesi Eğitim Uygulama Birimi, Hareket Eğitimi ve Oyun Öğretimi Stajı, İstanbul — 2011

Perihan Aktürk Anaokulu, Drama Stajı, İstanbul, 2010

## **YABANCIL DİL**

İngilizce (Advanced)

## **GÖNÜLLÜ PROJELER**

2013 : Görme Engelliler İçin Ahşap Oyuncak Tasarımı, Marmara Üniversitesi - Ahşap Oyuncak Atölyesi

2012 : Özel Eğitime Yönelik Ahşap Oyuncak Tasarımı, Marmara Üniversitesi - Ahşap Oyuncak Atölyesi

2011 : Oyuncak Kütüphanesi Projesi - Engelli Çocuklar İçin, Marmara Üniversitesi - Ahşap Oyuncak Atölyesi

2008 - 2009 : Drama Öğretmeni - 10 Yaş, Türkiye Eğitim Gönüllüleri Vakfı - Çukurbostan Eğitim Parkı

2004 - 2005 : Rehber Öğretmen - ÖSS Hazırlık, Toplum Gönüllüleri Vakfı - Pembe Ev Gençlik Merkezi.

## **ALINAN SERTİFİKALAR**

Özel Çocuk Nörolojisi Kliniği - NöroPlay Oyun Terapisi Programı, İstanbul 2018

The Makaton Charity - Makaton Dil Terapisi Programı, Londra, 2018

ICDL Graduate School - DIR® FLOORTIME™ 101 Oyun Terapisi, 2016

Üsküdar Üniversitesi - Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 2016

Prof. Dr. İbrahim H. Diken - ETEÇOM (RT), Etkileşim Temelli Erken Çocuklukta Müdahale Programı(Responsive Teaching), 2016

Sezgin Kartal - Küçük Adımlar Erken Eğitim Programı, 2015

Kim Psikoloji - Çocuk Değerlendirme Testleri, 2014

Bath & Spa University - Avrupa Ülkelerinde Bilişsel Yaklaşım ile Özel Eğitimde Kapsayıcı Eğitimin Yaygınlaştırılması (Promoting Inclusion with Cognitive Approach in European Countries), 2013

Bursa Atlı Spor Kulübü – Binicilik, Bursa, 2010

## **KATILDIĞI KONGRELER VE EĞİTİMLER**

DKA Eğitim Danışmanlık, Dil Konuşma Terapisti Mehmet ONGUN - Özel Gereksinimli Bireylerde Dil ve Konuşma Semineri, 2017

Prof. Dr. Yankı Yazgan - Otizmin Hafif ve Silik Şekilleri,

Prof. Nahit Motavallı Mukaddes - Otizmde İyileşme Mümkün Mü? - Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2016

Anadolu Üniversitesi - Uluslararası Katılımlı 3. Ulusal Disiplinerarası Erken Çocuklukta Müdahale Kongresi, 2016

- Uygulamalı Davranış Analizinde Oyun Temelli Yaklaşım (A Play-Based Approach to Applied Behavior Analysis) - Doç. Dr. Amanda Boutot - Texas State University, USA & Samuel DiGangi - Arizona State University, USA - Anadolu Üniversitesi
- Rutin Temelli Değerlendirme ve Erken Müdahale (Routines-Based Assessment & Early Intervention) - Prof. Dr. Robin McWilliam - Siskin's Child Institute, USA - Anadolu Üniversitesi

Speech Academy - Dil ve Konuşma Terapisi: Artikülasyon, 2016

MIT School of Distance Education - Eğitsel Teknoloji Tasarımı ve Geliştirilmesi (Design and Development of Educational Technology), 2015

MIT School of Distance Education - Oyun Tasarımına Giriş (Introduction to Game Design), 2015

University of Washington - Erken Çocuklukta Pozitif Davranışların Desteklenmesi (Positive Behavior Support for Young Children), 2014

Marmara Üniversitesi Erken Çocukluk Dönemi Eğitimi Ziyaret Konferansı - ABD ve Danimarka Öğrenci ve Öğretim Üyeleri Ziyareti, 2013

Marmara Üniversitesi 7. Ulusal Okul Öncesi Öğretmenliği Öğrenci Kongresi, 2012

Mavi Düşler Eğitim Danışmanlığı, 2012

- Yaratıcı Drama
- Öfke Yönetimi
- Okul Öncesi Müzik Etkinliklerinde Ritim



Marmara Üniversitesi Eğitim Günleri, 2012

- Öğretmenin Doğası ve İnsan Algısı
- Diksiyon ve Okuma
- Branş Derslerinde Yaratıcı Drama
- Öfke Kontrolü ve Yaşam Koçluğu
- Etkili Öğretmenlikte İmaj ve Beden Dili

Türkiye Yeşilay Cemiyeti: Bağımlılıkların Önlenmesinde Okul-Aile-Yeşilay İşbirliği,  
2011

Marmara Üniversitesi Otizm Üzerine Bir Söyleşi, Prof. Dr. Yankı Yazgan, 2011

## **VERDİĞİ DERS VE SEMİNERLER**

Otizm Beyni ve Nörobilimsel Açıdan Erken Müdahale – Başarı Danışmanlığı

Otizm Beyni – Kartal Özel Eğitim Günleri

Özel Gereksinimli Bireylerde Dil ve Konuşma Terapisi Uygulamaları – Şanlı Suite Hotel

Otizm ve Oyunun Nörobilimi – Fatih Belediyesi

Otizm Beyni – Okan Üniversitesi

Otizm Sebepleri – Okan Üniversitesi

Otizmin Sebepleri ve Otizm Modelleri; Üsküdar Üniversitesi Bilim ve Ötesi Kulübü

Otizmin Sebepleri Üzerinden Otizm Rodent Modelleri; Üsküdar Üniversitesi DHK Sertifika Eğitimi

Otizmin Nörobilimi - Side La Grande Hotel

Özel Eğitim Alanında Çalışmak - Side Royal Paradise Hotel