



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

**MATERNAL LİPOLİSAKKARİD VE JUVENİL STRES
UYGULAMASI İLE OLUŞTURULMUŞ SIÇAN ŞİZOFRENİ
MODELİNDE GLUTAMATERJİK RESEPTÖRLERİN,
KİNÜRENİN YOLAK ENZİMLERİNİN VE DAVRANIŞSAL
DEĞİŞİKLİKLERİN FARKLI GELİŞİMSEL DÖNEMLERDE
CİNSİYETE GÖRE ARAŞTIRILMASI**

Zeynep Mine ALTUNAY

**Mayıs 2022
DENİZLİ**

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MATERNAL LİPOLİSAKKARİD VE JUVENİL STRES
UYGULAMASI İLE OLUŞTURULMUŞ SIÇAN ŞİZOFRENİ
MODELİNDE GLUTAMATERJİK RESEPTÖRLERİN, KİNURENİN
YOLAK ENZİMLERİNİN VE DAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLERİN
FARKLI GELİŞİMSEL DÖNEMLERDE CİNSİYETE GÖRE
ARAŞTIRILMASI**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

Zeynep Mine ALTUNAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İzzettin HATİP

Denizli, 2022

DOKTORA TEZİ ONAY FORMU

Zeynep Mine ALTUNAY tarafından Prof. Dr. İzzettin HATİP yönetiminde hazırlanan **“Maternal Lipopolisakkarid ve Juvenil Stres Uygulaması ile Oluşturulmuş Sıçan Şizofreni Modelinde Glutamaterjik Reseptörlerin, Kinurenin Yolak Enzimlerinin ve Davranışsal Değişikliklerin Farkı Gelişimsel Dönemlerde Cinsiyete Göre Araştırılması”** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. İzzettin HATİP

Pamukkale Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. İzzettin HATİP

Pamukkale Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATİP

Pamukkale Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Gülfizar VARMA

Pamukkale Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Emel ULUPINAR

Osmangazi Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Güvem Gümüş AKAY

Ankara Üniversitesi

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Erhan UĞURLU
Müdür

YAYIN BEYAN SAYFASI

Pamukkale üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uygulama Esasları Yönergesi Madde 24-(2) "Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora öğrencileri için: Doktora tez savunma sınavından önce, doktora bilim alanında kendisinin yazar olduğu uluslararası atıf indeksleri kapsamında yer alan bir dergide basılmış ya da basılmak üzere kesin kabulü yapılmış en az bir makalesi olan öğrenciler tez savunma sınavına alınır. Yüksek lisans tezinin yayın haline getirilmiş olması bu kapsamda değerlendirilmez. Bu ek koşulu yerine getirmeyen öğrenciler, tez savunmasına alınmazlar" gereğince yapılan yayın/yayınların listesi aşağıdadır (Tam metin/metinleri ekte sunulmuştur):

Ek-1. **Altunay ZM**, Tan FR, Bölükbaşı N, Bölükbaşı Hatip FF, Hatip-AI-Khatib İ. Effect of Varenicline on Detrusor Overactivity in Rat Model of Parkinson's Disease Induced by Intranigral 6-Hydroxydopamine. ***Advances in Parkinson's Disease*** 2022; 11: 1-10.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı: Zeynep Mine ALTUNAY

İmza

ÖZET

MATERNAL LİPOLİSAKKARİD VE JUVENİL STRES UYGULAMASI İLE OLUŞTURULMUŞ SIÇAN ŞİZOFRENİ MODELİNDE GLUTAMATERJİK RESEPTÖRLERİN, KİNURENİN YOLAK ENZİMLERİNİN VE DAVRANIŞSAL DEĞİŞİKLİKLERİN FARKLI GELİŞİMSEL DÖNEMLERDE CİNSİYETE GÖRE ARAŞTIRILMASI

Zeynep Mine ALTUNAY
Doktora Tezi, Sinir Bilim ABD
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. İzzettin HATİP

Mayıs 2022, 292 Sayfa

Şizofreni ilişkili araştırmalar inflamasyon ve strese bağlı kinurenin yolağı (KY) ve glutamaterjik nörotransmisyonunda bozukluğa dikkat çekmektedir. Bu çalışmada maternal immun aktivasyon ve juvenil sıçanlara uygulanan kronik stres sonucunda dorsal ve ventral hipokampüsteki (dHc, vHc) KY aktivasyonu, bu aktivasyonun glutamaterjik sinyalizasyon ve şizofreni ilişkili davranışlar üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada maternal lipopolisakkarid (LPS) ve kronik stres uygulanan sıçanlara PNG22-34 ve erişkin PNG77-89'da Üç-çember sosyal etkileşim testi, açık alan testi ve Barnes labirenti uygulanmıştır. Ayrıca, dHc ve vHc örneklerinde 3-hidroksiantranilikasid 3,4 dioksigenaz (*Haa*) ve kinurenin amintransferaz II (*Aadat*) enzimlerinin mRNA ekspresyonları eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör alt üniteleri NR2A ve NR2B protein ekspresyonları western blot yöntemi ile ölçülmüştür.

Juvenil erkek sıçanlarda, LPS grubunda sosyal etkileşim, yenilik tercihi ve lokomasyon azalmıştır, biliş bozulmuştur. *Haa* ve *Aadat* mRNA ekspresyonlarında gelişimsel ve bölgesel değişiklikler (artma ya da azalma) ile birlikte NR2A ve NR2B protein ekspresyonları artmıştır. Juvenil dişi sıçanlarda ise sosyal etkileşim ve yenilik tercihi artmıştır. Yalnızca *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG35'te artmıştır ve NMDAR düzeyleri ise azalmıştır. Öte yandan, erişkin erkeklerde maternal LPS etkisinde sosyal etkileşim ve yenilik tercihi azalmıştır, lokomotor hareket artmıştır ve biliş bozulmuştur. Özellikle stres uygulanan gruplarda KY aktivasyonu ile birlikte NR2A ve NR2B protein ekspresyonları da artmıştır. Erişkin dişi sıçanlarda yalnızca stres uygulanan gruplarda KY aktivasyonu ve NR2A artışı ile birlikte bilişsel bozukluk görülmüştür.

Bu araştırmada çevresel etkenlerin tek başına ya da birlikte kullanımlarının şizofreni temelindeki KY ve glutamaterjik transmisyonuna olan gelişimsel etkileri gösterilmiştir. Ayrıca bu etkilerin moleküler ve davranışsal anlamda cinsiyetlere göre değiştiği bulunmuştur. İkili etken kullanımı ile moleküler ve davranışsal süreçlerin daha da kötüleştiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Kinurenin Yolağı, NR2A, NR2B, Maternal LPS, Kronik stres, Üç-Çember Sosyal Etkileşim Testi, Barnes Labirenti, Açık Alan Testi

Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2018SABE037)

ABSTRACT

INVESTIGATION OF GENDER- DEPENDENT GLUTAMATERGIC RECEPTORS, KYNURENINE PATHWAY ENZYMES AND BEHAVIORAL CHANGES AT VARIOUS DEVELOPMENTAL STAGES IN RAT SCHIZOPHRENIA MODEL INDUCED BY MATERNAL POLYSACCHARIDE AND JUVENILE STRESS APPLICATION

Zeynep Mine ALTUNAY
PhD Thesis in Neuroscience
Supervisor: Prof. Dr. İzzettin HATİP

May 2022, 292 Pages

There is an adequate evidence for the role of kynurenine-pathway (KP) and glutamate in schizophrenia. This study investigated impact of KP activation in dorsal (d) and ventral (v) hippocampus (d, vHc) at various developmental stages of rats by using the two hit animal model of schizophrenia: Maternal lipopolysaccharide (LPS) and chronic stress. Behavioral test battery was applied for juvenile rats between postnatal days (PND) 22-34 and for adults between PND77-89: 3-chamber social interaction (SI) and novelty preference (NP) test, Barnes maze and locomotor activity (LA) test. NR2A and NR2B protein expression levels were determined by western blot, and expression levels of 3-Hydroxyanthranilic acid oxygenase (*Haa*) and Kynurenine aminotransferases 2 (*Aadat*) mRNA analyzed by real time polymerase chain reaction (RT-PCR) in dHc and vHc.

The results revealed gender-dependent alterations: In juveniles, the behavioral performance was increased in the females, but decreased in the males. In adults, females showed increased LA and SI, but decreased NP and impaired cognition; males showed increased LA but decreased in other parameters. The molecular parameters generally varied inversely with the behavioral activities. In males glutamatergic receptors' protein expressions was increased. In vHc, expression of *Haa* mRNA was increased, and *Aadat* mRNA was decreased on PND35. However, the juvenile females exhibited an increase in sociality accompanied with a decrease in expressions of glutamatergic receptors: NR2B protein expression was decreased in vHc at PND4, and both NR2A and NR2B were decreased only in vHc at PND 35. *Aadat* mRNA expression was increased in vHc on PND 35.

This research provides evidence that the environmental factors and/or their combination have gender dependent effects on KP and glutamatergic transmission that underlies schizophrenia spectrum. Those inverse molecular alterations had different behavioral consequences for both genders at different developmental stages.

Keywords: Schizophrenia, Kynurenine Pathway, Glutamatergic Receptors, 3-Chamber Social Interaction Test, Barnes Maze, Open Field Test, Two-hit rat model

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through project number 2018SABE037.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam süresince tecrübelerinden yararlandığım başta tez danışman hocam Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İzzettin HATİP'e teşekkürlerimi sunarım. Bu tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. Funda Fatma BÖLÜKBAŞI HATİP'e teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmasındaki istatistiksel analizi yapan Biyoistatistik Anabilim dalı Dr. Öğretim Üyesi Hande ŞENOL'a teşekkürlerimi sunarım.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinir Bilimleri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esat ADIGÜZEL'e öğrenimime ve Sinir Bilim Ana Bilim Dalına olan destekleri için teşekkür ederim.

Eğitimime olan desteği ve emeği için sayın hocam Prof. Dr. Diler ASLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte ayrıca gerektiğinde ek laboratuvar desteği sağlayan Fizyoloji ve Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dallarına teşekkür ederim.

Bu yola çıktığım andan itibaren bana bilimsel araştırma bilincini, ilerleme inancını kazanmamı sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Hıdır İlyas GÖZ'e, bugünlere gelmemde önemli desteği olan Eczacı Güler DEMİROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Ve kendi hayatlarından fedakârlık ederek keyif aldığım ve sevdiğim konularda ilerleyebilme özgürlüğünü sağlayan babam Dr. Baha Altuğ ALTUNAY'a ve annem Hemşire Zahide ALTUNAY'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xxiv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxxiii
1. GİRİŞ	1
1.1 Amaç.....	3
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	5
2.1. Şizofreni Epidemiyolojisi ve Etiyopatogenezi.....	5
2.1.1 Şizofrenideki Yapısal, Morfolojik ve Moleküler Değişiklikler	6
2.1.1.1. Gri Madde.....	6
2.1.1.2. Beyaz Madde.....	7
2.1.1.3. Beyin Fonksiyonu.....	7
2.1.1.4. Nörofizyoloji.....	7
2.1.1.5. Nörotransmitter Sistemleri.....	8
2.1.1.5.1. Serotonin.....	8
2.1.1.5.2. Dopamin.....	10
2.1.2. Glutamat ve Şizofreni.....	11
2.1.2.1. Glutamaterjik Reseptörler.....	11
2.1.2.2. Metabotropik Glutamat Reseptörleri.....	11
2.1.2.3. İyonotropik Glutamat Reseptörleri.....	14
2.1.2.3.1 Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik Asid Reseptörleri.....	14

2.1.2.3.2 Kainat Reseptörleri.....	15
2.1.2.3.3 N-Metil-D-Aspartat Reseptörleri.....	16
2.1.2.4. Şizofreni ve Glutamaterjik Yaklaşım.....	19
2.2. İmmun Aktivasyon.....	23
2.2.1. Şizofreni ve İmmun Aktivasyon.....	25
2.3. Stres.....	27
2.3.1. Şizofreni ve Stres.....	29
2.4. Biliş İlişkili Beyin Yapıları ve Mekanizmaları.....	30
2.4.1. Prefrontal Korteks.....	32
2.4.2. Hipokampüs.....	33
2.4.2.1. Dorsal Hipokampüs Döngüleri.....	36
2.4.2.2. Ventral Hipokampüs Döngüleri.....	37
2.4.3. Şizofreni ve Biliş.....	37
2.5. Kinurenin Yolağı.....	39
2.5.1. Kinurenin Yolağı Nöroaktif Metabolitleri ve enzimleri.....	40
2.5.1.1. Kinurenik Asid.....	41
2.5.1.2. Kinolinik Asid.....	42
2.5.2. Kinurenin Yolağı ve İmmun Aktivasyon.....	44
2.5.3. Kinurenin Yolağı ve Şizofreni.....	45
2.6. Şizofreni, İmmun Aktivasyon, Stres, Kinurenin Yolağı ve Biliş İlişkisi.....	46
2.7. Hipotezler.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	50
3.1. Deney Hayvanları.....	50
3.1.1. Enjeksiyon Uygulamaları.....	51
3.1.2. Kronik Stres Uygulaması.....	51
3.2. Davranış Testleri.....	52
3.2.1. Üç-Çember Sosyal Etkileşim ve Yenilik Tercihi Testi.....	52
3.2.2. Açık Alan Testi.....	55
3.2.3. Barnes Labirenti.....	55
3.3. Hipokampüs Çıkarılması ve Doku Homojenizasyonu.....	58
3.4. Moleküler Analizler.....	60
3.4.1. Western Blot Analizi.....	60
3.4.1.1. Protein düzeyi belirlenmesi.....	60

3.4.1.2. Jellerin Hazırlanması.....	61
3.4.1.3. Protein örneklerinin hazırlanması.....	61
3.4.1.4. Yürütme aşaması.....	62
3.4.1.5. Transfer.....	62
3.4.1.6. Antikor uygulamaları.....	62
3.4.1.7. Görüntüleme	63
3.4.1.8. Protein miktarlarının hesaplanması.....	63
3.4.2. Eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR).....	63
3.4.2.1. RNA konsantrasyonu ve saflığının belirlenmesi.....	63
3.4.2.2. cDNA sentezi.....	64
3.4.2.3. RT-PCR için reaksiyon hazırlanması.....	64
3.4.2.4. mRNA ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi.....	64
3.5. İstatistiksel Analiz.....	65
4. BULGULAR.....	66
4.1. Davranış Testleri.....	66
4.1.1. Juvenil Sıçanlara Uygulanan Davranış Testleri.....	66
4.1.1.1. Üç-Çember Sosyal Etkileşim ve Yenili Tercihi Testi.....	66
4.1.1.1.1. Sosyal Etkileşim Testi.....	66
4.1.1.1.2. Sosyal Yenilik Tercihi Testi.....	77
4.1.1.2. Açık Alan Testi.....	87
4.1.1.3. Barnes Labirenti.....	92
4.1.2. Erişkin Sıçanlara Uygulanan Davranış Testleri.....	106
4.1.2.1. Üç-Çember Sosyal Etkileşim Paradigması.....	106
4.1.2.1.1. Sosyal Etkileşim Testi.....	106
4.1.2.1.2. Sosyal Yenilik Tercihi Testi.....	121
4.1.2.2. Açık Alan Testi.....	133
4.1.2.3. Barnes Labirenti.....	141
4.2. Moleküler Analizler.....	161
4.2.1. Western Blot.....	161
4.2.1.1. Postnatal 4. Gün.....	161
4.2.1.2. Postnatal 35. Gün.....	168
4.2.1.3. Postnatal 57. Gün.....	174
4.2.1.4. Postnatal 90. Gün.....	185

4.2.1.5. Protein Ekspresyonlarının Gelişimsel Karşılaştırılması.....	195
4.2.1.5.1. Erkek Sıçanlar.....	195
4.2.1.5.2. Dişi Sıçanlar.....	200
4.2.2. Eş zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR).....	205
4.2.2.1. Gestasyonel 20. Gün.....	207
4.2.2.2. Postnatal 4. Gün.....	211
4.2.2.3. Postnatal 35. Gün.....	214
4.2.2.4. Postnatal 57. Gün.....	218
4.2.2.5. Postnatal 90. Gün.....	226
4.2.2.6. mRNA Ekspresyonlarının Gelişimsel Karşılaştırılması.....	234
4.2.2.6.1. Erkek Sıçanlar.....	234
4.2.2.6.2. Dişi Sıçanlar.....	239
5. TARTIŞMA.....	244
6. SONUÇLAR.....	257
7. KAYNAKLAR.....	262
8. ÖZGEÇMİŞ.....	292
9. EKLER	

Ek-1. **Altunay ZM**, Tan FR, Bölükbaşı N, Bölükbaşı Hatip FF, Hatip-Al-Khatib İ. Effect of Varenicline on Detrusor Overactivity in Rat Model of Parkinson's Disease Induced by Intranigral 6-Hydroxydopamine. *Advances in Parkinson's Disease* 2022; 11: 1-10.

Ek-2. Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Kararı.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1.1: “Maternal LPS” ve “Juvenil Stres” sonrasında aktive olan “Kinurenin Yolağı” ile triptofan metabolizmasının şematik anlatımı.....	4
Şekil 2.2.1.1: LPS yolağı.....	27
Şekil 3.1.1: Yöntem zaman çizelgesi.....	51
Şekil 3.1.2.1: Stres uygulaması.....	52
Şekil 3.2.1.1: Üç-Çember sosyal etkileşim ve yenilik tercihi test aparatı şematik olarak gösterilmiştir.....	53
Şekil 3.2.1.2: Üç-Çember sosyal etkileşim ve yenilik tercihi test aparatı.	54
Şekil 3.2.1.3: Üç-Çember Sosyal etkileşim ve yenilik tercihi testi için uygulama örneği.....	54
Şekil 3.2.2.1: Açık alan test aparatı ve uygulama örneği.	55
Şekil 3.2.3.1: Barnes labirenti şematik olarak gösterilmiştir.	57
Şekil 3.2.3.2: Barnes labirenti başlangıcı.....	57
Şekil 3.2.3.3: Barnes labirenti deneme uygulama örneği.....	57
Şekil 3.2.3.4: Barnes labirenti hedefe yönelik deneme uygulama örneği.....	58
Şekil 3.3.1: G20’de çıkarılan fetus beyni.....	58
Şekil 3.3.2: PNG90’da çıkarılan erişkin sıçan beyni.....	58
Şekil 3.3.3: 20. gebelik günü sezeryan uygulaması ve çıkartılan uterus.....	59
Şekil 3.3.4: 20. embriyonik gündeki sıçan.....	59
Şekil 4.1.1.1.1.1: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanına ait veriler gösterilmiştir.....	68
Şekil 4.1.1.1.1.2: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresine ait veriler gösterilmiştir.....	69
Şekil 4.1.1.1.1.3: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresine ait veriler gösterilmiştir.....	69
Şekil 4.1.1.1.1.4: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresine ait veriler gösterilmiştir.....	71

Şekil 4.1.1.1.1.5: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresine ait veriler gösterilmiştir.....	72
Şekil 4.1.1.1.1.6: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresine ait veriler gösterilmiştir.....	72
Şekil 4.1.1.1.1.7: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir.....	73
Şekil 4.1.1.1.1.8: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir.....	74
Şekil 4.1.1.1.1.9: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir.....	74
Şekil 4.1.1.1.1.10: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir.....	75
Şekil 4.1.1.1.1.11: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir.....	76
Şekil 4.1.1.1.1.12: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir.....	76
Şekil 4.1.1.1.2.1: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	79
Şekil 4.1.1.1.2.2: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	79
Şekil 4.1.1.1.2.3: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	80
Şekil 4.1.1.1.2.4: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	82
Şekil 4.1.1.1.2.5: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	82
Şekil 4.1.1.1.2.6: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	83
Şekil 4.1.1.1.2.7: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.	84

Şekil 4.1.1.1.2.8: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	84
Şekil 4.1.1.1.2.9: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	85
Şekil 4.1.1.1.2.10: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	85
Şekil 4.1.1.1.2.11: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	86
Şekil 4.1.1.1.2.12: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	86
Şekil 4.1.1.2.1: Juvenil erkek sıçanların açık alan testindeki stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerindeki toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir.....	88
Şekil 4.1.1.2.2: Juvenil erkek sıçanların açık alan testindeki toplam katedilen mesafe (santimetre) sonuçları gösterilmiştir.	88
Şekil 4.1.1.2.3: Juvenil dişi sıçanların açık alan testindeki stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerindeki toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir.....	89
Şekil 4.1.1.2.4: Juvenil dişi sıçanların açık alan testindeki toplam katedilen mesafe (santimetre) sonuçları gösterilmiştir.....	90
Şekil 4.1.1.2.5: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil sıçanların açık alan testindeki ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerindeki toplam aktivite yüzdelerinin grup içinde cinsiyete göre karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	91
Şekil 4.1.1.2.6: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil sıçanların açık alan testindeki toplam katedilen mesafe parametresi için grup içinde cinsiyete göre karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	91
Şekil 4.1.1.3.1: Erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	95
Şekil 4.1.1.3.2: Erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	95
Şekil 4.1.1.3.3: Erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	96

Şekil 4.1.1.3.4: Erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verilerinin karşılaştırması gösterilmiştir.....	96
Şekil 4.1.1.3.5: Erkek sıçanların Barnes toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması gösterilmiştir.	97
Şekil 4.1.1.3.6: Erkek sıçanların Barnes labirentinde hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesine ait verilerin karşılaştırması gösterilmiştir.....	97
Şekil 4.1.1.3.7: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	100
Şekil 4.1.1.3.8: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	101
Şekil 4.1.1.3.9: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	101
Şekil 4.1.1.3.10: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verilerinin karşılaştırması HYD için gösterilmiştir.....	102
Şekil 4.1.1.3.11: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması HYD için gösterilmiştir.....	102
Şekil 4.1.1.3.12: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verilerinin karşılaştırması HYD için gösterilmiştir.....	103
Şekil 4.1.1.3.13: Barnes labirentinde kaçış kutusuna girme zamanı verilerinin cinsiyet karşılaştırması HYD için gösterilmiştir.....	105
Şekil 4.1.1.3.14: Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin cinsiyet karşılaştırması HYD için gösterilmiştir.....	105
Şekil 4.1.1.3.15: Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verilerinin cinsiyet karşılaştırması HYD için gösterilmiştir.....	106
Şekil 4.1.2.1.1.1: Tüm gruptaki erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	110
Şekil 4.1.2.1.1.2: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresinin gruplar arası karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	110
Şekil 4.1.2.1.1.3: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	111
Şekil 4.1.2.1.1.4: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	115

Şekil 4.1.2.1.1.5: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	115
Şekil 4.1.2.1.1.6: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	116
Şekil 4.1.2.1.1.7: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı için cinsiyet karşılaştırmaları gösterilmiştir.....	118
Şekil 4.1.2.1.1.8: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı için cinsiyet karşılaştırmaları gösterilmiştir.....	118
Şekil 4.1.2.1.1.9: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi için cinsiyet karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	119
Şekil 4.1.2.1.1.10: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi için cinsiyet karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	119
Şekil 4.1.2.1.1.11: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı için cinsiyet karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	120
Şekil 4.1.2.1.1.12: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı için cinsiyet karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	120
Şekil 4.1.2.1.2.1: Tüm gruplardaki erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresindeki karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	123
Şekil 4.1.2.1.2.2: Tüm gruplardaki erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	124
Şekil 4.1.2.1.2.3: Tüm gruplardaki erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	124
Şekil 4.1.2.1.2.4: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	127

Şekil 4.1.2.1.2.5: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	128
Şekil 4.1.2.1.2.6: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	128
Şekil 4.1.2.1.2.7: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	130
Şekil 4.1.2.1.2.8: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.	131
Şekil 4.1.2.1.2.9: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	131
Şekil 4.1.2.1.2.10: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	132
Şekil 4.1.2.1.2.11: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.....	132
Şekil 4.1.2.1.2.12: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir.	133
Şekil 4.1.2.3.1: Erişkin erkek sıçaların açık alan testi stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerini içeren toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir.....	135
Şekil 4.1.2.3.2: Erişkin erkek sıçaların açık alan testindeki toplam kat ettikleri mesafe (santimetre) verileri gösterilmiştir.....	135
Şekil 4.1.2.3.3: Tüm gruplardaki dişi sıçaların stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerini içeren toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir.....	137
Şekil 4.1.2.3.4: Tüm gruplardaki dişi sıçaların toplam kat ettikleri mesafe (santimetre) verileri gösterilmiştir.....	137
Şekil 4.1.2.3.5: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçaların stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerini içeren toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir.....	139
Şekil 4.1.2.3.6: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi toplamda kat ettikleri mesafe (santimetre) gösterilmiştir.....	139

Şekil 4.1.2.3.7: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçaların açık alan testindeki stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametreleri için toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir.....	140
Şekil 4.1.2.3.8: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçaların açık alan testindeki kat edilen toplam mesafe (santimetre) verileri gösterilmiştir.....	140
Şekil 4.1.2.4.1: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme zamanına ait verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	145
Şekil 4.1.2.4.2: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	145
Şekil 4.1.2.4.3: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hedef kadran yüzdesine ait verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	146
Şekil 4.1.2.4.4: Tüm gruplardaki erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verileri gösterilmiştir.....	146
Şekil 4.1.2.4.5: Tüm gruplardaki erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verileri gösterilmiştir.....	147
Şekil 4.1.2.4.6: Tüm gruplardaki erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadran yüzdesi verileri gösterilmiştir.....	147
Şekil 4.1.2.4.7: Erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme zamanı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	152
Şekil 4.1.2.4.8: Erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	152
Şekil 4.1.2.4.9: Erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir.....	153
Şekil 4.1.2.4.10: Tüm gruplardaki dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedefe yönelik denemede kaçış kutusuna ilk girme zamanına ait veriler gösterilmiştir.....	153
Şekil 4.1.2.4.11: Tüm gruplardaki dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedefe yönelik denemedeki toplam hata sayısı verileri gösterilmiştir.....	154
Şekil 4.1.2.4.12: Tüm gruplardaki dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedefe yönelik denemedeki hedef kadran yüzdesi verileri gösterilmiştir.....	154
Şekil 4.1.2.4.13: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verileri gösterilmiştir.....	158
Şekil 4.1.2.4.14: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki kaçış hedef deliği bulma zamanı (saniye) verileri gösterilmiştir.....	158

Şekil 4.1.2.4.15: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verileri gösterilmiştir.....	159
Şekil 4.1.2.4.16: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verileri gösterilmiştir.....	159
Şekil 4.1.2.4.17: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verileri gösterilmiştir.....	160
Şekil 4.1.2.4.18: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verileri gösterilmiştir.....	160
Şekil 4.2.1.1.1: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	162
Şekil 4.2.1.1.2: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	163
Şekil 4.2.1.1.3: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B oranı protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	163
Şekil 4.2.1.1.4: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	165
Şekil 4.2.1.1.5: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	165
Şekil 4.2.1.1.6: Postnatal 4. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için vHc'deki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	167
Şekil 4.2.1.1.7: Postnatal 4. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için vHc'deki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	167
Şekil 4.2.1.2.1: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	169
Şekil 4.2.1.2.2: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	169
Şekil 4.2.1.2.3: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	170
Şekil 4.2.1.2.4: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	171
Şekil 4.2.1.2.5: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	171
Şekil 4.2.1.2.6: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	172

Şekil 4.2.1.2.7: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	173
Şekil 4.2.1.2.8: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	173
Şekil 4.2.1.2.9: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	174
Şekil 4.2.1.3.1: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	176
Şekil 4.2.1.3.2: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	177
Şekil 4.2.1.3.3: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	177
Şekil 4.2.1.3.4: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	179
Şekil 4.2.1.3.5: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	180
Şekil 4.2.1.3.6: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	181
Şekil 4.2.1.3.7: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A protein ekspresyonu gösterilmiştir.....	182
Şekil 4.2.1.3.8: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2B protein ekspresyonu gösterilmiştir.....	182
Şekil 4.2.1.3.9: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	183
Şekil 4.2.1.3.10: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A protein ekspresyonu gösterilmiştir.....	183
Şekil 4.2.1.3.11: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2B protein ekspresyonu gösterilmiştir.....	184
Şekil 4.2.1.3.12: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	184
Şekil 4.2.1.4.1: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	187
Şekil 4.2.1.4.2: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	188
Şekil 4.2.1.4.3: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	190

Şekil 4.2.1.4.4: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanlarda dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir.....	190
Şekil 4.2.1.4.5: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A protein ekspresyonu gösterilmiştir.....	192
Şekil 4.2.1.4.6: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2B protein ekspresyonu gösterilmiştir.....	192
Şekil 4.2.1.4.7: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	193
Şekil 4.2.1.4.8: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A protein ekspresyonu gösterilmiştir.....	193
Şekil 4.2.1.4.9: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2B protein ekspresyonu gösterilmiştir.....	194
Şekil 4.2.1.4.10: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir.....	194
Şekil 4.2.2.1: Reaksiyon eğrisine örnek verilmiştir.....	205
Şekil 4.2.2.2: <i>Actb</i> mRNA ekspresyon düzeyi ölçümü erime eğrisi gösterilmiştir.....	205
Şekil 4.2.2.3: <i>Haoa</i> mRNA ekspresyon düzeyi ölçümü erime eğrisi gösterilmiştir.....	206
Şekil 4.2.2.4: <i>Aadat</i> mRNA ekspresyon düzeyi ölçümü erime eğrisi gösterilmiştir.....	206
Şekil 4.2.2.5: Kalite kontrolü için kullanılan NRT (ters transkriptaz içermeyen) ve NTC (şablon/örnek içermeyen) erime eğrisi için örnekler gösterilmiştir.....	206
Şekil 4.2.2.1.1: Gestasyonel 20. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki <i>Haoa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	208
Şekil 4.2.2.1.2: Gestasyonel 20. gündeki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki <i>Haoa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....	210
Şekil 4.2.2.2.1: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki <i>Haoa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	212
Şekil 4.2.2.2.2: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki <i>Haoa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	213
Şekil 4.2.2.2.3: Postnatal 4. gündeki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki <i>Haoa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.	214
Şekil 4.2.2.3.1: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki <i>Haoa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	215
Şekil 4.2.2.3.2: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral	

hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	216
Şekil 4.2.2.3.3: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....	218
Şekil 4.2.2.4.1: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	220
Şekil 4.2.2.4.2: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	221
Şekil 4.2.2.4.3: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	222
Şekil 4.2.2.4.4: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	223
Şekil 4.2.2.4.5: Postnatal 57. gündeki Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....	224
Şekil 4.2.2.4.6: Postnatal 57. gündeki Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....	225
Şekil 4.2.2.4.7: Postnatal 57. gündeki Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....	225
Şekil 4.2.2.4.8: Postnatal 57. gündeki Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....	226
Şekil 4.2.2.5.1: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	228
Şekil 4.2.2.5.2: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	230
Şekil 4.2.2.5.3: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonları gösterilmiştir.....	231
Şekil 4.2.2.5.4: Postnatal 90. gündeki Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonu için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....	232
Şekil 4.2.2.5.5: Postnatal 90. gündeki Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki <i>Haa</i> ve <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonu için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....	233

- Şekil 4.2.2.5.6:** Postnatal 90. gündeki Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....233
- Şekil 4.2.2.5.7:** Postnatal 90. gündeki Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir.....234

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.4.1.2.1: Ayırıcı ve paketleyici jel hazırlanmasında kullanılan kimyasallar ve hacimleri belirtilmiştir.	61
Tablo 3.4.1.4.1: Yürütme ve Transfer aşamalarında kullanılan solüsyon içerikleri belirtilmiştir.....	62
Tablo 3.4.2.3.1: RT-PCR reaksiyonunda kullanılan primer dizilimleri.....	64
Tablo 4.1.1.1.1.1: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil sıçanların “Üç-Çember Sosyal Etkileşim” testi parametreleri için istatistiksel sonuçları belirtilmiştir.....	66
Tablo 4.1.1.1.1.2: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	67
Tablo 4.1.1.1.1.3: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	67
Tablo 4.1.1.1.1.4: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas etme sayısı (toplam sayı) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	68
Tablo 4.1.1.1.1.5: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	70
Tablo 4.1.1.1.1.6: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	70
Tablo 4.1.1.1.1.7: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas etme sayısı (toplam sayı) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	71
Tablo 4.1.1.1.1.8: Üç-Çember sosyal etkileşim testi parametrelerindeki cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.	73

Tablo 4.1.1.1.2.1: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil sıçanların “Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercih” testi parametreleri için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	77
Tablo 4.1.1.1.2.2: Juvenil erkek sıçanların “Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercih” testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	77
Tablo 4.1.1.1.2.3: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas etme süresi (toplam süre) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	78
Tablo 4.1.1.1.2.4: Juvenil erkek sıçanların “Üç-Çember sosyal yenilik tercihi” testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas etme sayısı (toplam sayı) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	78
Tablo 4.1.1.1.2.5: Juvenil dişi sıçanların “Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercih” testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	80
Tablo 4.1.1.1.2.6: Juvenil dişi sıçanların “Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercih” testindeki toplam temas etme süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.	81
Tablo 4.1.1.1.2.7: Juvenil dişi sıçanların “Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercih” testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	81
Tablo 4.1.1.1.2.8: Üç-Çember sosyal yenilik tercihi test parametrelerindeki cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	83
Tablo 4.1.1.2.1: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil erkek ve dişi sıçanların açık alan test parametrelerine ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	87
Tablo 4.1.1.2.2: Juvenil erkek sıçanların açık alan test parametreleri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	87
Tablo 4.1.1.2.3: Juvenil dişi sıçanların açık alan test parametrelerindeki verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	89
Tablo 4.1.1.2.4: Açık alan test verilerinin juvenil sıçanlarda cinsiyet karşılaştırmalarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	90
Tablo 4.1.1.3.1: Barnes labirentindeki tüm deneme verilerinin grup içinde karşılaştırılmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	92
Tablo 4.1.1.3.2: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Barnes labirenti parametreleri için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	92
Tablo 4.1.1.3.3: Juvenil erkek sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme zamanı verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	93

Tablo 4.1.1.3.4: Juvenil erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	94
Tablo 4.1.1.3.5: Juvenil erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	94
Tablo 4.1.1.3.6: Juvenil erkek sıçanların “Barnes Labirenti”nde hedef deliği/kaçış kutusunu bulmak için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri belirtilmiştir.....	98
Tablo 4.1.1.3.7: Juvenil dişi sıçanların Barnes Labirentindeki kaçış kutusuna girme/hedef deliği bulma zamanı verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	99
Tablo 4.1.1.3.8: Juvenil dişi sıçanların Barnes Labirentindeki hata sayısı verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	99
Tablo 4.1.1.3.9: Juvenil dişi sıçanların Barnes Labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	100
Tablo 4.1.1.3.10: Juvenil dişi sıçanların “Barnes Labirenti”nde hedef deliği/kaçış kutusunu bulmak için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri belirtilmiştir.....	103
Tablo 4.1.1.3.11: Barnes labirenti parametreleri için juvenil sıçanların cinsiyet karşılaştırmasındaki istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	104
Tablo 4.1.2.1.1.1: Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarının erişkin dönem “Üç-Çember Sosyal Etkileşim” testi parametreleri için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	106
Tablo 4.1.2.1.1.2: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	107
Tablo 4.1.2.1.1.3: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir...108	108
Tablo 4.1.2.1.1.4: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.	109
Tablo 4.1.2.1.1.5: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	112
Tablo 4.1.2.1.1.6: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir...113	113
Tablo 4.1.2.1.1.7: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	114
Tablo 4.1.2.1.1.8: Üç-Çember sosyal etkileşim testi ilk temas zamanı (zaman) parametresindeki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	116

Tablo 4.1.2.1.1.9: Üç-Çember sosyal etkileşim testi, toplam temas süresi parametresindeki cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	117
Tablo 4.1.2.1.1.10: Üç-Çember sosyal etkileşim testi toplam temas sayısı parametresindeki cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	117
Tablo 4.1.2.1.2.1: Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların “Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercihi” testi parametreleri için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	121
Tablo 4.1.2.1.2.2: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	121
Tablo 4.1.2.1.2.3: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	122
Tablo 4.1.2.1.2.4: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal yenilik tercihi testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	122
Tablo 4.1.2.1.2.5: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	125
Tablo 4.1.2.1.2.6: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	126
Tablo 4.1.2.1.2.7: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal yenilik tercihi testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.	126
Tablo 4.1.2.1.2.8: Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testi, ilk temas sayısı parametresindeki erişkin sıçanların cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	129
Tablo 4.1.2.1.2.9: Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testi toplam temas süresi parametresindeki erişkin sıçanların cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	129
Tablo 4.1.2.1.2.10: Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testi toplam temas sayısı parametresindeki erişkin sıçanların cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	130
Tablo 4.1.2.3.1: Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların açık alan test parametrelerindeki gruplar arası istatistiksel sonuçları belirtilmiştir.....	133

Tablo 4.1.2.3.2: Erişkin erkek sıçanların "Açık Alan" testindeki parametreler ilişkili tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	134
Tablo 4.1.2.3.3: Erişkin dişi sıçanların açık alan testindeki parametreleri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	136
Tablo 4.1.2.3.4: Erişkin sıçanların açık alan test verilerinin cinsiyet karşılaştırmaları için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.	138
Tablo 4.1.2.4.1: Salin, Salin+Stres, LPS ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Barnes labirenti parametreleri için karşılaştırılmaları sonucundaki istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	141
Tablo 4.1.2.4.2: Erişkin sıçanların Barnes labirentindeki tüm deneme verilerinin grup içi karşılaştırma sonucundaki istatistiksel değerleri belirtilmiştir.....	141
Tablo 4.1.2.4.3: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme/hedef deliği bulma zamanı (saniye) için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	142
Tablo 4.1.2.4.4: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki hata sayısı parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	143
Tablo 4.1.2.4.5: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesine ilişkin tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	144
Tablo 4.1.2.4.6: Erişkin erkek sıçanların "Barnes Labirenti"nde hedef deliği/kaçış kutusunu bulmak için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri belirtilmiştir.....	148
Tablo 4.1.2.4.7: Tüm gruptaki erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme/hedef deliği bulma zamanı (saniye) için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	150
Tablo 4.1.2.4.8: Tüm gruptaki erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki hata sayısı parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	150
Tablo 4.1.2.4.9: Tüm gruptaki erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	151
Tablo 4.1.2.4.10: Erişkin dişi sıçanların "Barnes Labirenti"nde hedef deliği/kaçış kutusunu bulmak için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri belirtilmiştir.....	155
Tablo 4.1.2.4.11: Barnes Labirenti hedef deliği bulma zamanı (zaman) parametresi için grup içi cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	156
Tablo 4.1.2.4.12: Barnes Labirenti hata sayısı parametresi için grup içi cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	156
Tablo 4.1.2.4.13: Barnes Labirenti hedef kadrın yüzdesi parametresi için grup içi cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	157

Tablo 4.2.1.1.1: Postnatal 4. gündeki erkek ve dişi sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	161
Tablo 4.2.1.1.2: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	162
Tablo 4.2.1.1.3: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	164
Tablo 4.2.1.1.4: Postnatal 4. gündeki sıçanların protein ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	166
Tablo 4.2.1.2.1: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	168
Tablo 4.2.1.2.2: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	168
Tablo 4.2.1.2.3: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	170
Tablo 4.2.1.2.4: Postnatal 35. gündeki sıçanların protein ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	172
Tablo 4.2.1.3.1: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanların protein ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	174
Tablo 4.2.1.3.2: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanların protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	175
Tablo 4.2.1.3.3: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanların protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	178
Tablo 4.2.1.3.4: Postnatal 57. gündeki sıçanların protein ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	181
Tablo 4.2.1.4.1: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanların protein ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	185
Tablo 4.2.1.4.2: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanların protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	186
Tablo 4.2.1.4.3: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanların protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	189
Tablo 4.2.1.4.4: Postnatal 90. sıçanların protein ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	191
Tablo 4.2.1.5.1.1: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2A protein ekspresyonu.....	196
Tablo 4.2.1.5.1.2: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2B protein ekspresyonu.....	196

Tablo 4.2.1.5.1.3: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2A:NR2B oranı.....	197
Tablo 4.2.1.5.1.4: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2A protein ekspresyonu.....	198
Tablo 4.2.1.5.1.5: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2B protein ekspresyonu.....	199
Tablo 4.2.1.5.1.6: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2A:NR2B oranı.....	199
Tablo 4.2.1.5.2.1: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2A protein ekspresyonu.....	201
Tablo 4.2.1.5.2.2: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2B protein ekspresyonu.....	201
Tablo 4.2.1.5.2.3: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2A:NR2B oranı.....	202
Tablo 4.2.1.5.2.4: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2A protein ekspresyonu.....	203
Tablo 4.2.1.5.2.5: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2B protein ekspresyonu.....	204
Tablo 4.2.1.5.2.6: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2A:NR2B oranı.....	204
Tablo 4.2.2.1.1: Gestasyonel 20. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.	207
Tablo 4.2.2.1.2: Gestasyonel 20. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	207
Tablo 4.2.2.1.3: Gestasyonel 20. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	209
Tablo 4.2.2.1.4: Gestasyonel 20. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	209
Tablo 4.2.2.2.1: Postnatal 4. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	211
Tablo 4.2.2.2.2: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	211
Tablo 4.2.2.2.3: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	212
Tablo 4.2.2.2.4: Postnatal 4. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	213

Tablo 4.2.2.3.1: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	214
Tablo 4.2.2.3.2: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	215
Tablo 4.2.2.3.3: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	216
Tablo 4.2.2.3.4: Postnatal 35. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	217
Tablo 4.2.2.4.1: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	218
Tablo 4.2.2.4.2: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	219
Tablo 4.2.2.4.3: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	221
Tablo 4.2.2.4.4: Postnatal 57. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	223
Tablo 4.2.2.5.1: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	226
Tablo 4.2.2.5.2: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	227
Tablo 4.2.2.5.3: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.....	229
Tablo 4.2.2.5.4: Postnatal 90. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.....	231
Tablo 4.2.2.6.1.1: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel <i>Hao</i> mRNA ekspresyonu.....	236
Tablo 4.2.2.6.1.2: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonu.....	236
Tablo 4.2.2.6.1.3: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel <i>Hao:Aadat</i> oranı.....	236
Tablo 4.2.2.6.1.4: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel <i>Hao</i> mRNA ekspresyonu.....	238
Tablo 4.2.2.6.1.5: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonu.....	238
Tablo 4.2.2.6.1.6: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel <i>Hao:Aadat</i> oranı.....	239

Tablo 4.2.2.6.2.1: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel <i>Hao</i> mRNA ekspresyonu.....	240
Tablo 4.2.2.6.2.2: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonu.....	241
Tablo 4.2.2.6.2.3: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel <i>Hao:Aadat</i> oranı.....	241
Tablo 4.2.2.6.2.4: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel <i>Hao</i> mRNA ekspresyonu.....	243
Tablo 4.2.2.6.2.5: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel <i>Aadat</i> mRNA ekspresyonu.....	243
Tablo 4.2.2.6.2.6: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel <i>Hao:Aadat</i> oranı.....	243
Tablo 6.1: Erkek sıçanların davranışsal ve moleküler sonuçlarının özeti belirtilmiştir.....	260
Tablo 6.2: Dişi sıçanların davranışsal ve moleküler sonuçlarının özeti belirtilmiştir.	261

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3-HANA.....	3-hidroksiantranilik asit
Haao.....	3-hidroksiantranilikasid 3,4 dioksijenez
5-HT.....	Serotonin
$\alpha 7nAChR$	Alfa 7 nikotinik asetilkolin reseptörü
Ach.....	Asetilkolin
AMPA.....	alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionate
APV.....	2-amino-5-fosfonik valerik asit
BCA.....	Bikinkoninik asid
BSA.....	Sığır serum albumin
CA.....	Cornu amnoris
Ca ²⁺	Kalsiyum
CAMKII.....	Kalsiyum/Kalmodilin ilişkili kinaz 2
cAMP.....	Siklik ademozin monofosfat
CHL1.....	Close homolog of L1
CREB.....	cAMP yanıt element bağlayan protein
Cx.....	Korteks
DA.....	Dopamin
DAG.....	Diaçil gliserol
dHc.....	Dorsal hipokampüs
DG.....	Dentat gyrus
dIpfCx.....	Dorsolateral prefrontal kortkes
EPSP.....	Ekstatör postsinaptik potansiyal
G.....	Gestasyon / gebelik
GABA.....	Gama-amino-bütirik-asit
GAD.....	Glutamik asid dekarboksilaz
GPR35.....	G protein eşli reseptör 35
GR.....	Glukokortikoid reseptörü
Hc.....	Hipokampüs
HPA.....	Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı
I ₃ P.....	Inositol-trifosfat
IDO.....	İndolamin 2,3-dioksijenaz
IL.....	İnterlökin
KA.....	Kainik asid
KAT.....	Kinurenin aminotransferaz
KBB.....	Kan Beyin bariyeri
KMO.....	Kinurenin monooksijenaz
KY.....	Kinurenin yolağı
KYN.....	Kinurenin
KYNA.....	Kinurenik asid
LI.....	Sonraki inhibisyon (Latent inhibition)
LPS.....	Lipopolisakkarid
LTD.....	Uzun süreli depresyon
LTP.....	Uzun süreli potansiyasyon
Mg ²⁺	Magnezyum
mGLUR.....	Metabotropik glutamaterjik reseptör

mpfCx.....	Medial prefrontal korteks
MR.....	Minarolakortikoid reseptörü
MyD88.....	Myeloid farklılaşma birincil yanıtı 88
nAcc.....	Nükleus akumbens
NAD ⁺	Nikotinamid adenin dinükleotid
NFK.....	N-formilkinurenin
Nf-KB.....	Nükleer faktör kappa B
NMDAR.....	N-metil-diaspartat reseptörü
NR2A.....	N-metil-diaspartat reseptör alt tipi 2A
NR2B.....	N-metil-diaspartat reseptörü alt tipi 2B
OSS.....	Otonomik sinir sistemi
PAM.....	Pozitif allosterik modülatör
PARP.....	Poli (ADP-riboz) polimeraz
PBS.....	Fosfat tamponlu Salin
PBST.....	Tween-20 içeren fosfat tamponlu Salin
PET-SPECT.....	Pozitron emisyon tomografi-tek foton emisyon tomografisi
pfCx.....	Prefrontal korteks
PIC.....	Picolinik asid
PK.....	Protein kinaz
PKA.....	Protein kinaz A
PKC.....	Protein kinaz C
PLP.....	Fosfolipaz P
PNG.....	Postnatal gün
PPI.....	Önceki uyarı sönmesi
PV.....	Parvalbumin
RT-PCR.....	Eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
SDS-PAGE.....	Sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforez
SSS.....	Santral sinir sistemi
QA.....	Kinolinik asid
QPRT.....	Kinolinat fosforibozil transferaz
TDO.....	Triptofan dioksigenaz
Th.....	Yarımcı T hücreleri
Th1.....	Yarımcı T hücreleri tip 1
Th2.....	Yarımcı T hücreleri tip 2
TLR.....	Toll-benzeri reseptör
TNF α	Tümör nekroz faktör alfa
TRP.....	Triptofan
VFD.....	Venüs flytrap domaini
vHc.....	Ventral hipokampus
VTA.....	Ventral tegmental alan

1. GİRİŞ

Şizofreni, gelişimsel bozukluk olup negatif/pozitif ve bilişsel semptomları içeren, sosyal işlevsellik kaybına neden olan bir bozukluktur ve özellikle bilişsel bozukluklar ilişkili etkili bir tedavi henüz bulunamamıştır (Bickel ve Javitt 2009, Chuang vd 2014, Kegel vd 2014, Koola 2016).

Nörogelişimsel şizofreni hayvan modelleri prenatal dönemde zararlı maddeye (bakteriyel, viral enfeksiyon gibi) ya da çevresel duruma (prenatal stres, sosyal izolasyon gibi) maruziyet ile oluşturulmaktadır ve geçerlilikleri gösterilmiştir (Lewis ve Levitt 2002, Koenig vd 2005, Grayson ve Guidotti 2013). Bu faktörlerin ikili uygulaması ile (prenatal ve postnatal dönemlerde uygulanan çevresel/genetik faktörlerin ikili uygulamasını içeren) hastalık patofizyolojisinin ve etiolojisinin daha iyi yansıtılabileceği belirtilmiştir (Davis vd 2014, Feigenson vd 2014, Monte vd 2017).

Etiyolojik çalışmalarda prenatal dönemde immun sistem bozukluğu sonucunda sitokinlerin indüklenmesiyle sonraki yaşamda hastalığın oluşma riskinin artabileceği gösterilmiştir (Oskvig vd 2012, Pierre vd 2016). Psikolojik stres, yetersiz beslenme ve bakteriyel ya da viral enfeksiyona maruz kalan gebe kadınların çocuklarında şizofreni oluşma riskindeki artış belirtilmiştir (Arsenault vd 2014). Şizofreni postmortem dokuları ile yapılan araştırmalarda nörogelişim sürecinde (Wockner vd 2015) ve immun sistemde (García-A´lvarez vd 2018) etkili olan genlerin değişmiş ekspresyonları gösterilmiştir.

Bakteriyel endotoksin LPS'nin, Toll-benzeri reseptörler (TLR-4) aracılığıyla çeşitli sinyal transdüksiyon kaskadlarını tetikleyerek proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarını indüklediği bulunmuştur (O'Loughlin vd 2017, Pierre vd 2016, Vaure vd 2014). Maternal LPS uygulamasının fetal beyindeki sitokin artışını, maternal serum ve amniotik sıvı ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Oskvig vd 2012). Bakteriyel (LPS gibi) ya da stres ile oluşturulmuş şizofreninin nörogelişimsel hayvan modellerinden elde edilen beyin bulgularının, şizofren postmortem beyinden elde edilmiş bulgular ile uyumlu olduğu görülmüştür: İmmun aktivasyon ile oluşturulmuş deneysel şizofreni modellerinde sosyal davranış bozuklukları, bellek bozuklukları, anksiyete benzeri davranış (Arsenault vd 2014) ve mikroglial hücrelerde aktivasyon ile sitokinlerde artış (Smith vd 2014) gösterilmiştir. Strese maruz bırakma ile ilgili şizofreni modellerinde

glutamaterjik genlerin ekspresyonunda azalma (Stevens vd 2013), lokomasyon ve sosyalleşme davranışlarında bozukluk (Dong vd 2016, Lee vd 2007) raporlanmıştır.

Son dönemde araştırmalar mikrogliaların hastalık sürecindeki etkisine odaklanmıştır. Sitokinler, dinlenme durumundaki mikrogliaları aktive etmektedir ve mikroglialardan da proinflamatuvar sitokinler salıverilmektedir. Mikroglialar, nöronal hücreler ile aralarındaki çift yönlü iletişim nedeniyle nörogenез, aksonogenez, sinaptogenez, myelinasyon ve nöronal ağ oluşumunu içeren süreçlerde önemli etkideki hücreler olarak belirtilmiştir (Oskvig vd 2012, Pierre vd 2016, Trépanier vd 2016). Mikrogliaların erişkin serebral dokusunda interlökin 1beta (IL1 β) etkisi altında poliferasyonlarının devam ettiği gösterilmiştir (Pierre vd 2016).

Mikroglialardan salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin astrosit aracılı glutamat döngüsünde bozukluğa neden olabileceği belirtilmiştir. Şizofrenide glutamaterjik sistemlerin azalmış aktiviteleri araştırma bulgularına yansımıştır (Wang vd 2005, Paz vd 2008). Özellikle nörogenез ve sinaptogenez gibi gelişim dönemlerinde glutamaterjik reseptörlerin fonksiyonlarında değişiklikler belirtilmiştir (Olney 1999). Nöroinflamasyonun plastisiteyi (uzun süreli potansiyasyon [LTP] ve depresyon [LTD]) ve homeostatik mekanizmayı (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionate [AMPA] reseptörü aracılı) etkileyerek kognitif süreçlerin regülasyonunda ve nörogenезde bozukluklara neden olduğu ileri sürülmektedir (Pandis vd 2006).

İnflamatuvar sitokinler KY nöroaktif metabolitlerinin üretimini artırarak glutamat sinyalizasyonunu etkilediği gösterilmiştir (Lugo-Huitrón vd 2013). İnflamatuvar durumların ekstrahepatikIDO aktifleyerek KY nöroaktif metabolitlerinin (QA ve KYNA) üretimini arttırdığı gösterilmiştir. KYNA'nın glutamaterjik ve alfa7-nikotinik asetilkolin reseptörlerine (α 7nAChR) antagonistik etkisi, QA'nın ise glutamaterjik reseptörlere agonistik etkisi gösterilmiştir. QA Alzheimer hastalığı (Latif-Hernandez vd 2016), Huntington hastalığı (Saliba vd 2017) ve depresyon (Steiner vd 2011) patofizyolojisindeki etkileri belirtilmiştir. Şizofreni ile ilişkili çalışmalarda KYNA düzey değişiklikleri serebrospinal sıvı (Kegel vd 2014) ve postmortem beyin dokusunda (Schwarcz vd 2001) gösterilmiştir.

Maternal LPS uygulamasının şizofreni ilişkili davranışlar oluşturduğu ve sitokin ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Basta-Kaim vd 2011). Bu model farmakolojik olarak da onaylanmıştır (Basta-Kaim vd 2012). LPS ile akut indüklenen inflamasyonun ardından vahşi tip farelerde LPS ile KY aktiflenmesinin tanıma belleğinde bozukluğa neden olduğu ancakIDO1 ve kinurenin 3-monooksijenaz (KMO) knockout farelerde (IDO ya da KMO yokluğu nedeniyleIDO1 ve KMO enzimlerini üretmeyen) ise LPS etkisinden korunduğu gösterilmiştir. Farede çift doz (0,83 mg/kg) LPS enjeksiyonundan 24, 48, 72 ve 120 saat sonra KY metabolitlerinin araştırıldığı

çalışmada, enjeksiyondan 24 saat sonra 250 nM düzeyindeki QA'nın, 48 saat sonra 150 nM, 120 saat sonra ise 50 nM altına düştüğü bulunmuştur. Tek doz LPS uygulamasından 24 saat sonra 110 nM olan QA düzeyi 120 saat sonunda 50 nM altına düştüğü, kontrol grubunda ise (salin) yaklaşık 50 nM düzeylerinde görülmüştür (Larsson vd 2016). QA nörotoksitesine en hassas bölgelerin kinolinat fosforibozil transferaz (QPRT: QA'yı nikotinamid adenin dinükleotide katabolize eder) enzim aktivitesinin az olması nedeniyle frontal korteks (fCx), Hc ve striatum olduğu gösterilmiştir (Lugo-Huitrón vd 2013).

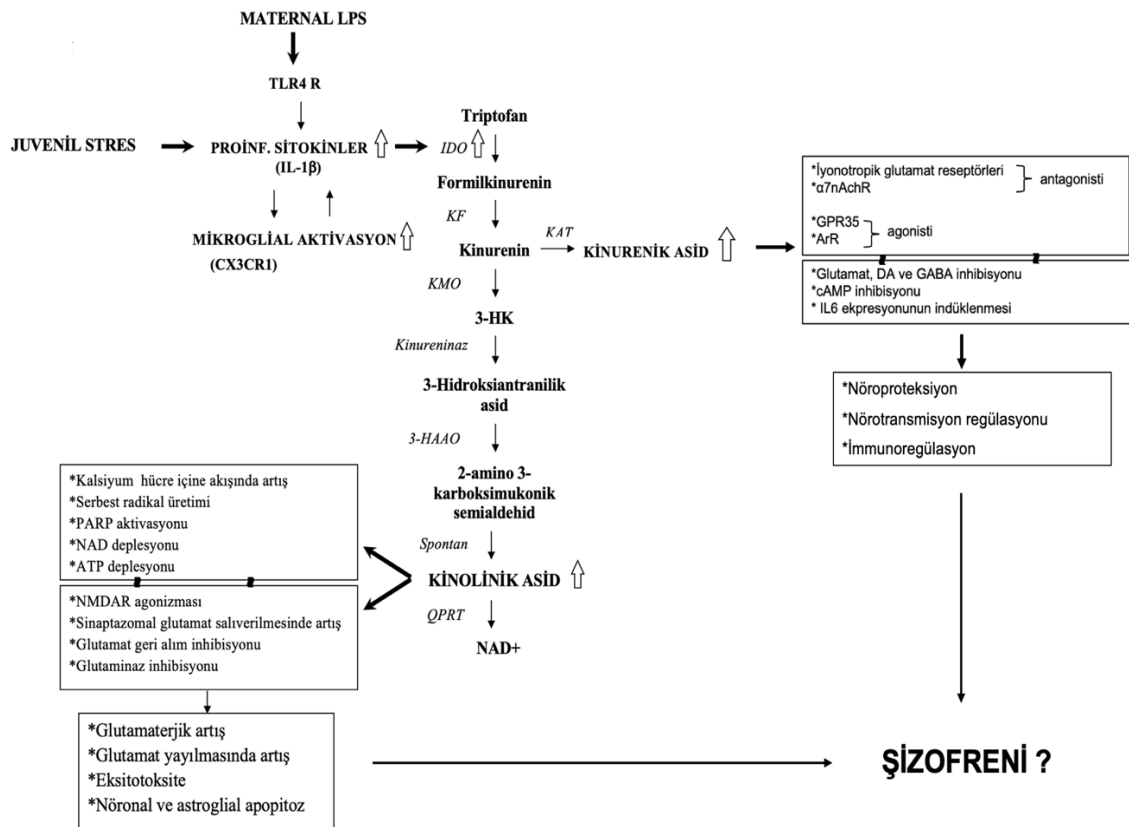
İnsan ve sıçan beyninde yaklaşık 1 µM QA varlığı gösterilmiştir (Köhler 1987). Şizofreni hastalığında QA konsantrasyon değişimi ve patolojik etkileri ilişkili araştırma seyrek olup, QA/KYNA oranının azaldığı bulunmuştur (Kegel vd 2014). QA konsantrasyonunda değişiklik şizofreni hayvan modeli ile yapılan çalışma bulgularına yansımamış fakat eksiklik sendromlu (deficit syndrome) şizofreni hastalarının serum örnekleri ile yapılan bir çalışmada anlamlı sonuç elde edilmiştir: Eksiklik sendromlu şizofreni hastalarında, olmayanlara kıyasla daha yüksek QA düzeyleri bulunmuş ve glutamaterjik hipofonksiyonun artmış KYNA düzeylerinden ziyade, QA düzeyi ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca QA düzey artışının, negatif ve kognitif belirtilerin gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Kanchanatawan vd 2017). KYNA şizofreni hastalığında kognitif (Kozak vd 2014) ve psikotik (Linderholm 2016) bozukluklarda etkili olan yolak metaboliti olarak araştırma bulgularına yansımıştır. Prenatal dönemde KYNA uygulanan sıçanların, erişkinlikte prefrontal kortekste (pfCx) KYNA artışı, α7nAChR mRNA ekspresyonlarında azalma ve dikkat kayması (attentional set shifting) bulunmuştur (Persing vd 2016). pfCx ve Hc'de yoğun olarak eksprese edilen α7nAChR, kolinerjik transmisyon, glutamat ve dopamin salıverilmesinde artış oluşturmasından dolayı pro-kognitif özellikte olduğu ve bu yönüyle şizofrenideki kognitif bozuklukların teröpatik hedefi olarak görülebileceği önerilmiştir (Mexal vd 2010).

1.1. Amaç

Bu tez araştırması ile şizofreni oluşumunda etkili olduğu düşünülen QA ve KYNA sentezindeki iki farklı yolağın aktivasyonları ile glutamaterjik reseptörler ve şizofreni ilişkili davranışlar arasındaki etkileşimin ventral ve dorsal Hc'deki etkisinin gelişimsel olarak aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda şizofreninin nörogelişimsel hayvan modeli olan "maternal LPS" uygulaması yapılan sıçanlar kullanılmıştır. Tüm gruplardan doğan yavruların bir kısmına, nörogenezin erişkin düzeye ulaştığı dönemde, şizofreni benzeri tablo oluşumunda gerçeğe uygunluk için gerekli görülen ikincil etken olarak, juvenil sıçanlara kronik stres uygulanmıştır. Yöntem

içerisinde ayrıntılı olarak verilen şekilde glutamaterjik transmisyon, nöroinflamasyon ve kognitif süreçler ile KY aktivasyonunun etkileşimi iki farklı hayvan modeli (LPS, LPS ve Stres) kullanılarak beş farklı gelişimsel evrede moleküler olarak araştırılmıştır. Ayrıca iki farklı gelişim evresinde davranış testleri uygulanmıştır. Bu sıçanların beyin dokularında QA ve KYNA ilişkili bilgi edinebilmek için bu metabolitlerin enzimleri olan *Hao*, *Aadat* mRNA düzeyleri RT-PCR analizi ile; NR2A ve NR2B reseptörlerinin protein ekspresyonları western blot yöntemi ile; davranışsal fenotipler ise Barnes labirenti, açık alan testi ve Üç-Çember sosyal etkileşim ve yenilik tercihi testi ile değerlendirilmiştir.

Şizofrenide kognitif bozuklukların terapötik hedefi olarak gösterilen ve nörogenezde de yer aldığı öne sürülen ve tez araştırmasında hedeflenen moleküler bileşenlerin ekspresyonlarındaki değişikliklerin gösterilmesi ile, hastalık etiopatogenezine ve farklı tedavi yaklaşımları geliştirilmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır (**Şekil 1.1.1**).



Şekil 1.1.1: “Maternal LPS” ve “Juvenil Stres” sonrasında aktive olan “Kinurenin Yoluğu” ile triptofan metabolizmasının şematik anlatımı. *ArR*: Aril hidrokarbon reseptörü; *cAMP*: Siklik adozin monofosfat; *CX3CR1*: CX3C kemokin reseptör1; *DA*: Dopamin *GABA*: *GPR35*: G-protein eşli reseptör 35; *IDO*: Indolamin 2,3-dioksigenaz; *IL-1β*: İnterlökin-1beta; *IL6*: İnterlökin 6; *KAT*: Kinurenin aminotransferaz; *KF*: Kinurenin formamidaz; *KMO*: Kinurenin 3-monooksigenaz; *NAD+*: Nikotinamid adenin dinükleotid; *QPRT*: Kinolinat fosforibozil transferaz; *3HAAO*: 3-hidroksi antranilikasid 3,4 dioksigenaz; *3HK*: 3-hidroksi kinurenin.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Şizofreni Epidemiyolojisi ve Etiyopatogenezi

“Dementia Praecox terimi” ilk olarak 1860 yılında Morel tarafından kullanılmıştır. Emil Kraepelin (1917) “dementia precox” şeklinde belirttiği hastalığı katatonik, hebefrenik ve paranoid olmak üzere üç sınıfa ayırmıştır ve hastalığın birçok süreçte yıkıma neden olarak kronik bir seyir izlediğini belirtmiştir. Şizofreni terimini ilk olarak Eugen Bleuler (1911) kullanarak delüzyon ve halisünasyonların hastalıkta değişkenlik gösterdiğini, spesifiklik içermediğini ve asosiyasyonların kaybına ikincil olduklarını belirterek günümüzde kullanılan negatif semptomları “4A Belirtisi” olarak tanımlamıştır: otizm, ambivalans, asosiyasyon kaybı, duygulanımda düzlük (flat affect). Kurt Schneider (1987-1967) şizofrenide empatik iletişimin bozuk olduğunu belirtmiştir ve onbir maddelik semptom tanımlamıştır (Hoenig 1983). Bu semptomlar ICD-9 ile DSM-III te kullanılan şizofreni tanımlamasında da kullanılmıştır. ICD (ICD-6-ICD-10) ve DSM’lerde (DSM-I-V) yapılmış olan şizofreni tanımları Kraepelin’in kronikliğinden, Bleuler’in negatif semptomlarından ve Scheider’in pozitif semptomlarından parçalar içermektedir. Son olarak yayınlanan DSM-V’te (2013) altı kriter tanımlanmıştır (A-F) ve DSM-IV’teki iki kriterde (Kriter A ve F) değişiklik yapılmıştır. Kriter A’da hastalığın aktif fazında gerekli karakteristik semptomların sınıflandırılması yapılmıştır: Delüzyon, halisünasyon, disorganize konuşma, disorganize ya da katotonik davranış, negatif semptomlar. Ayrıca bu semptomlardan en az iki tanesinin en az bir ay süre ile belirli dilimlerde görülmesi ve bunlardan en az birinin ilk üç sırada yer alan semptomlardan olması kriteri belirtilmiştir. Kriter B iş yaşamı, kişiler arası iletişim ve öz bakım gibi sosyal fonksiyonlarda bozulmayı içermektedir. Kriter C semptomların süresi ile ilişkilidir: En az altı ay boyunca semptomların devam ediyor olması ve bu sürenin en az bir ayının “Kriter A”da belirtilmiş olan semptomları içeriyor olmasının gerekliliği belirtilmiştir. Kriter D şizoafektif ve majör duygu durum bozuklarının şizofreni tanısı ilişkili semptomlardan çıkartılmasını içermektedir. Kriter E madde kullanımı ya da genel duygu durum koşullarının tanı koyma kriteri olarak kullanılmayacağını belirtmektedir. Kriter F global gelişimsel bozukluk ve otizm spektrumu bozukluğu ilişkilidir: Çocukluk başlangıçlı otizm spektrum bozukluğu ve diğer iletişim bozuklukları geçmişi olması

durumda, delüzyon ve halüsinasyon semptomlarının en az bir ay süreyle varlığında, şizofreni tanısının koyulabileceği belirtilmiştir (American Psychiatric Association 2013).

Şizofreni, global popülasyonu %1 oranında etkileyen, farklı etiyolojik faktörlerin etkisiyle oluşan, semptomatolojisi bozukluğun gelişimsel evrelerinde değişkenlik gösteren heterojen bir sendromlar birliğidir. Şizofrenide hastalar arasında ve bozukluğun durumuna göre değişebilen semptomlar görülebilmektedir: Pozitif ve negatif semptomlar, kognitif bozukluklar. Bu semptomların temelinde farklı nörobiyolojik substratlar yer almaktadır ve şizofren bireyler tarafından farklı tedavilere farklı yanıtlar oluşturulmaktadır (Weinberger 1988, Chen vd 2019, Laruelle 2000, Lewis ve Levitt 2002). Nörogelişimsel süreçlerin şizofreni etiyolojisine katıldığı çeşitli araştırma sonuçlarında belirtilmiştir (Cannon vd 2003, Insel 2010). Hastalık patofizyolojisi ilişkili araştırmalarda nörokimyasal (nörotransmitter düzey değişiklikleri gibi) (Collins vd 2015; Lowry vd 2013, Mosher vd 2015, Paz vd 2008, Seillier ve Giuffrida, 2009) genetik (Arime vd 2014, Song vd 2015), epigenetik (Dong vd 2016, Guidotti vd 2011) ve beyin yapısı ilişkili (Hc, amygdala, temporal ve frontal kortekslerde hacim azalması gibi) (Chuang vd 2014, Karlsgodt vd 2010, Najjar ve Pearlman 2015, O'Loughlin vd 2017, Zhang vd 2015) değişiklikler bulunmuştur. Şizofreni, bireylerde sosyal işlevsellik kaybına neden olmaktadır ve negatif, kognitif semptomlar için etkili tedavi henüz bulunamamıştır. Özellikle kognitif bozukluklar tedavi sınırlılıkları nedeniyle önemli görülmektedir ve günümüzde bir çok araştırmaya konu olmuştur (Bickel ve Javitt 2009, Chuang vd 2014, Kegel vd 2014, Koola 2016).

2.1.1 Şizofrenideki yapısal, morfolojik ve moleküler değişiklikler

2.1.1.1. Gri madde

Beyinde görülen temel yapısal değişikliklerin total beyin hacminde ve total gri madde oranında azalma ile üçüncü ve dördüncü ventriküllerde genişleme olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Hc, amigdala, parahipokampus, superior temporal gyrus, anterior singulat, insula ve inferior medial gyride bölgesel hacim azalmaları raporlanmıştır (Shepherd vd 2012).

Yapısal ölçümler ile çeşitli semptomlar arasında korelasyon gösterilmiştir: En tutarlı bulgu superior temporal gyrustaki gri madde azalması ile pozitif semptomlar, özellikle halüsinasyon, arasında raporlanmıştır (Borgwardt vd 2007). Hipokampal hacim azalması pozitif, negatif semptomlar ve zayıf sosyal fonksiyon ile korele bulunmuştur (Brambilla vd 2013). pCx'teki değişiklikler bozulmuş yürütücü işlevler ile,

temporal ve hipokampal alanlardaki yapısal anomaliler ise işler bellek, hız performansı ve özetlemede bozukluklar gibi kognitif süreçlerle ilişkili görülmüştür (Antonova vd 2004).

2.1.1.2. Beyaz madde

Şizofrenideki beyaz madde değişiklikleri difüzyon tensor görüntüleme kullanılarak raporlanmıştır. Şizofrenideki difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında çeşitli bölgelerde fraksiyonel anizotropide azalma bulunmuştur. Fraksiyonel anizotropi beyaz maddedeki aksonal çap ve miyelinizasyonu yansıtan ölçüm olarak tanımlanmıştır. Sol ve sağ frontal lob derininde, sol temporal lob derininde fraksiyonel anizotropi azalmaları bulunmuştur. Fraksiyonel anizotropinin korpus kallosumda genellikle azalmış olarak raporlanması sonucunda hemisferler arası iletişimde bozukluk olduğu önerilmiştir (Yao vd 2013).

2.1.1.3. Beyin fonksiyonu

Spesifik kognitif ve emosyonel süreçler esnasında şizofrenideki beyin aktivasyonunu incelemek için fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme tekniği kullanılmıştır (Gur ve Gur 2010). Kognitif görevler sırasında frontal bölgelerde (hipofrontalite gibi), dorsolateral pfCx'te (dlpfCx) kontrollere kıyasla aktivite artışı ile birlikte bu aktivitenin yeterli etkide olmadığı raporlanmıştır (Potkin vd 2009). Sosyal biliş ve emosyonel süreçler ilişkili amigdala ve HC'de fonksiyon bozuklukları gösterilmiştir. Şizofren bireylerde sosyal biliş ve emosyonel görevlerde azalmış limbik aktivasyon, korku indükleyici uyaran içeren görevlerde (kızgın yüz resmi gibi) ise limbik aktivasyonda artış bulunmuştur. Eş zamanlı duyuşal halüsinasyonlar ile Broca'nın alanı ve orta-superior temporal gyri gibi fronto-temporal bölgelerdeki artmış aktivasyon arasında korelasyon görülmüştür (Gur vd 2007).

2.1.1.4. Nörofizyoloji

Şizofrenideki nörofizyolojik araştırmalar, uyaran sunumu ardınan oluşan elektrofizyolojik yanıtların EEG ile gözlenmesine dayanan, olay-ilişkili potansiyellere odaklanmıştır (Dickerson vd 2014). P300 belirgin uyaran (salient stimulus) sunulmasından 300 ms sonra oluşan pozitif voltaj yanıtıdır. Sağlıklı kontrollere kıyasla şizofren bireylerde bu amplitütün daha düşük olduğu raporlanmıştır. P300'ün alt

bileşenleri olan P3b'nin inferior parietel kortekste, P3a'nın ise frontal bölgelerde lokalize olduğu belirtilmiştir. P300 anormalliklerinin negatif semptomlar, kognitif bozukluklar ve temporal bölgelerdeki gri madde azalmaları ile ilişkisi önerilmiştir (Ford 1999). Şizofrenideki elektrofizyolojik bulgulardan biri de başlangıç yanıtının önceki uyarı inhibisyonundaki (PPI) anormalliktir (Deslauriers vd 2013, Erhardt vd 2004). Başlangıç yanıtı beklenmeyen bir uyarı ile karşılaşma sonrasında kontrikte olan orbicularis oculi kasının elektromiyografik amplitütü ile ölçülmektedir. PPI bu dalganın amplitütünde, başlangıç uyarısından önce daha zayıf bir uyarı verildiği zaman gerçekleşen azalma olarak tanımlanmaktadır. Şizofreni bozukluğu olan bireylerde, sağlıklı kontrollerde olduğu gibi başlangıç yanıtında azalma görülmediği raporlanmıştır. Bu durumun beyin uyarı filtreleme yetisindeki bozukluğu işaret ettiği önerilmiştir. Bu anormallik düşünce bozuklukları ile korele olarak belirtilmiştir ve ikinci jenerasyon antipsikotik ilaçlar ile iyileşme sağlanabildiği raporlanmıştır. PPI ilk episod (first episode) hastalarında ve sağlıklı kontrollerin sağ superior parietal kortekslerindeki gri madde hacmi ile ilişkili bulunmuştur (Hammer vd 2013). Deney hayvanlarında dopaminerjik agonistlerin tekrarlayan uygulamaları, nükleus akumbens (nAcc) ya da pFCx dopaminerjik reseptörlerin selektif agonist ya da antagonist (sırasıyla) ile uyarılması veya çeşitli beyin bölgelerinde (limbik korteks vb) oluşturulan lezyonlar sonucunda zayıf bir ön uyarı ile öncelenen asıl uyarıya verilen yanıtın inhibisyonu bloke edilebilmektedir (Uzay 2005).

Kortikal osilasyonlar ve nöral senkronizasyon kognitif işlevler için gerekli beyin bölgelerinin aktivite koordinasyonunu mümkün kılmaktadır. Normalde 30-80 Hz aralığında olan gamma band osilasyonlarının nöral aktivitedeki koordinasyonu yansıttığı belirtilmiştir. Şizofrenlere uygulanan kognitif fonksiyon testleri esnasında frontal bölgelerde gamma band osilasyonlarının gücünde azalma raporlanmıştır. Kortikal olgunlaşma ergenlik sırasında gerçekleştiği için gamma band anomalilerinin normal nörogelişimdeki bozukluğu yansıtabileceği önerilmiştir. Çeşitli araştırmalarda pozitif semptomlar ile (özellikle işitsel ve görsel halüsinasyon) gamma bant aktivite değişiklikleri arasındaki korelasyon gösterilmiştir (Spencer vd 2009).

2.1.1.5. Nörotransmitter sistemleri

2.1.1.5.1. Serotonin

İnsanda gözlenen psikoza benzer davranışın hayvanlarda psikojenik ilaçlar ile indüklenebilmesi sonucunda şizofrenide beyin biyokimyasında bozukluk olabileceği

yaklaşımı geliştirilmiştir. 1950'lerin başında liserjik asit dietilamidin gibi psikojenik bileşenlerin serotonin (5-HT) üzerinden etki ederek psikoz benzeri belirtilere neden olduğu görülmüştür ve şizofrenideki serotonerjik nörotransmisyon araştırılmıştır. Fakat indüklenen psikoz modelindeki belirtilerin şizofrenideki delüzyon ve işitsel halüsinasyonlardan farklı olarak gerçeklik algısında bozulma ve görsel halüsinasyonlar olduğu belirtilmiştir (Bleich vd 1988). Belirtilerdeki limitasyonlara rağmen şizofren postmortem beyin dokusunda (Burnet vd 1995, Lo'pez-Figueroa vd 2004) ve nörogörüntüleme kullanılarak yapılan araştırmalarda 5-HT_{2A} reseptörlerinde azalma, 5-HT_{1A} reseptörlerinde artış bulunmuştur. Şizofrenideki serotonerjik transmisyonda bozukluk olduğu gösterilmiş olsa da bunun diğer sistemlere ikincil olarak mı oluştuğu ya da birincil ise nasıl oluştuğu ile ilgili net bir sonuca varılamamıştır. Serotonerjik sistem üzerinden etkinlik gösteren atipik antipsikotiklerin negatif semptomlar üzerinde iyileştirici etkinlik gösterdiği fakat ekstrapiramidal yan etkiler oluşturduğu belirtilmiştir (Reynolds 2004). 5-HT_{1A} reseptörlerinin korteks (Cx), Hc, amigdala, septum, raphe çekirdeğinde; 5-HT_{2A} reseptörlerinin ise Cx ve Hc'de yoğun olarak bulunduğu (Burnet vd 1995, Hannon ve Hoyer 2008) ve dopamin (DA) ile noradrenalin nöronları üzerinden DA ve noradrenalin inhibisyonu gerçekleştirdikleri gösterilmiştir (Farber vd 1988). 5-HT'nin DAerjik nörotransmisyon üzerinde regülatör etkinliği ve 5-HT₂ reseptör antagonistlerinin DAerjik transmisyonu arttırdığı raporlanmıştır (Kapur ve Remington 1996). Antipsikotiklerin 5-HT_{2A} antagonizmasının şizofreni negatif, kognitif ve depresif belirtileri için iyileştirici etkinlikte olduğu gösterilmiştir. 5-HT_{1A} otoresptörlerinin serotonerjik transmisyonu inhibe ettiği belirtilmiştir. Atipik antipsikotiklerin 5-HT_{1A} kısmi agonizmasıyla inhibisyon artışı oluşturarak anksiyolitik ve antidepresan etkinlik oluşturduğu belirtilmiştir. 5-HT'nin asetilkolin (Ach) ile etkileşimi sonucunda hipokampal formasyondaki glutamaterjik transmisyonu modüle ettiği ve 5-HT_{1B}'nin kolinerjik nöronlar üzerinde inhibitör etkinlik gösterdiği raporlanmıştır (Izumi vd 1994). Kolinerjik reseptörlerin Gama-amino-bütirik-asit (GABA) içeren internöronlarda yoğunlaştığı (Van der Zee vd 1993) ve 5-HT_{1B} heteroresptörlerinin GABA terminallerinde lokalize olduğu gösterilmiştir. 5-HT_{2A} downregülasyonu ile beraber 5-HT_{1B} upregülasyonunun GABAerjik aktivitenin tamamen azalmasına neden olabileceği önerilmiştir (Moret ve Briley 2000). GABAerjik aktivitedeki azalma glutamaterjik efferentlerin disinhibisyonuna neden olarak NMDAR hipofonksiyonu (Olney vd 1999, 2002) için önerilen hipotezin benzerini oluşturduğu belirtilmiştir. 5-HT_{2A} reseptörlerinde azalma ve 5-HT_{1B} reseptörlerinde artışa ikincil olarak hipokampal glutamaterjik çıktıda artış bulunan araştırmada 5-HT_{1B} ve 5-HT_{2A} reseptörleri etkileşiminin şizofrenideki hipokampal nöronal transmisyon değişiklikleri için önemli olabileceği önerilmiştir (Lo'pez-Figueroa vd 2004).

2.1.1.5.2. Dopamin

Şizofrenide DA teorisi amfetaminin DA saliverilmesini arttırması sonucunda şizofreni benzeri psikoza indüklemesine dayandırılmıştır (Laurelle vd 1996, Laruelle 2000, van Rossum 1966). PET-SPECT gibi nörokimyasal görüntülemeler ile yapılan çalışmalarda antipsikotiklerin ligand ile yarışmalı şekilde reseptörlere bağlanarak ligandın bağlanmasını engellediği ve klasik antipsikotiklerin etkili klinik dozlarda D2 reseptörlerini %70 oranında kapladığı gösterilmiştir (Abi-Dargham vd 1998, Bressan vd 2003). Antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini %80'den fazla oranda reseptörler ile etkileşim sonucunda oluşturduğu belirtilmiştir. PET yöntemi kullanılan araştırmalarda şizofren bireylere amfetamin gibi DA agonisterinin (psikostimulanların) uygulanması sonucunda saliverilen DA yoğunluğunda, sağlıklı kontrole ve psikotik olmayan şizofrenlere kıyasla artış bulunmuştur (Laurelle vd 1996, Laruelle ve Abi-Dargham 1999). Benzer etki glutamat antagonisti psikojenik anestezi ketamin (Verma ve Moghaddam 1996) ile de modellenmiştir ve şizofreni patolojisi temelinde glutamat nörotransmisyonundaki bozukluk olabileceği önerilmiştir. Şizofren bireylerin stimulanlara karşı hiper yanıt oluşturması ilaca yanıt olarak DA saliverilmesinde artış ile ilişkili görülmüştür ve şizofrenide DA saliveren ajanlara karşı doğal sensitizasyon geliştiği önerilmiştir. Sensitizasyonun iki evrede görüldüğü belirtilmiştir: (1) Ventral tegmental alanda (VTA) DAerjik otoresptörlerde oluşan subsensitivite sonucunda sensitizasyonun indüksiyonu gerçekleşmektedir ve bu değişimin DA nöronlarındaki bazal aktivite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. (2) nAcc'de DA saliverilmesinde artış (ekspresyon fazı) olduğu önerilmiştir. Uzun süreli sensitizasyonun nAcc'deki D1 reseptörlerindeki sensitivite artışı ile ilişkisi önerilmiştir (Marinelli vd 2003). DAerjik transmisyon bozukluğunun NMDAR hipofonksiyonuna ikincil olarak olduğu çeşitli araştırmalarda önerilmiştir (Jentsch ve Roth 1999, Nakao vd 2019).

Şizofren patofizyolojisi ilişkili araştırma bulguları Daerjik yollardan özellikle ikisindeki değişikliğe dikkat çekmiştir: (1) Mezolimbik hiperaktivasyon, pozitif semptomlar ile; (2) mezokortikal hipoaktivasyon, negatif semptomlar ile ilişkili olarak belirtilmiştir. Kortikal piramidal nöronlar VTA'daki GABAerjik nöronları innerve etmektedir ve GABAerjik nöronlar da VTA'daki Daerjik nöronlar ile sinaps oluşturmaktadır. VTA'dan çıkan Daerjik nöronlar ise NAcc'deki Daerjik nöronlar ile sinaps oluşturmaktadır. VTA'daki NMDAR'lerinin hipoaktivitesi sonucunda mezolimbik Daerjik nöronlardaki inhibisyonun oluşmaması nedeniyle mezolimbik yolağın disinhibisyonu gerçekleşmektedir. Disinhibisyonun mezolimbik DA'da hiperaktivite oluşturması sonucunda pozitif semptomlara neden olduğu bulunmuştur (Weinberger vd 1988). pfCx glutamaterjik nöronların VTA'daki Daerjik nöron ile sinaps oluşturarak ve

Daerjik nöronlar da pfCx'e projekte olmaktadır. NMDAR hipofonksiyonu VTA'daki mezokortikal Daerjik nöronlar üzerindeki uyarıcı etkide azalma oluşturmaktadır ve sonucunda Daerjik nöronlarda hipoaktivasyona neden olarak negatif semptomları indüklediği belirtilmiştir (Carr ve Sesack, 2000).

2.1.2. Glutamat ve şizofreni

Glutamatın santral sinir sistemindeki (SSS) çoğu hızlı eksitatör transmisyona aracılık ettiği, ayrıca duyusal bilgi, emosyon ve bilişin birincil olarak glutamaterjik yollar tarafından modüle edildiği belirtilmiştir. Beyindeki nöronların %80-90'ının nörotransmitter olarak glutamati kullandığı ve sinapsların %80-90'ının glutamaterjik oldu raporlanmıştır (Hassel ve Dingledine 2012). Eksitatör döngülerin fonksiyonunun glutamat saliverilmesi ve gerilimine (reuptake), reseptörlerine, enzimlerine ve transportirlarına bağılı olduğu araştırmalarda gösterilmiştir (McCullumsmith vd 2016).

2.1.2.1. Glutamaterjik reseptörler

Klasik glutamaterjik sinapsın presinaptik sinir terminali ve postsinaptik dendritik diken (axo-dendritik sinaps) ya da diğer sinir terminali (axo-axonal sinaps) arasındaki iletişimden oluştuğu gösterilmiştir. Astrositler, oligodendrositler ve mikroglialar tarafından da glutamaterjik reseptörlerin bazı tiplerinin eksprese edildiği raporlanmıştır (Gottlieb ve Matute 1997, Pocock ve Kettenmann 2007, Kettenmann vd 2011, De Cavallo vd 2020). Glutamat reseptörleri nöronal plastisite, bellek, öğrenme ve çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların fizyoloji ve patolojilerinde belirtilmiştir (Bygrave vd 2016, Carle'n vd 2012, Chapman 1998, Jones vd 2014, Kullman vd 2000, Martel vd 2012). Yaklaşık 900 amino asitten oluşan iki ana tipte glutamaterjik reseptör tanımlanmıştır: Metabotropik ve iyonotropik (Hollmann ve Hainemann 1994).

2.1.2.2. Metabotropik glutamat reseptörleri

G-protein eşli reseptörler olan mGluR'ler üç farklı fonksiyonel sınıfta (Grup1-3) sekiz farklı formda tanımlanmıştır. İlişkili genler tarafından kodlanan proteinlerin yedi transmembran domaini gösterilmiştir (Vinson ve Conn 2012). mGluR'lerin N-terminal ekstraselüler domaini, glutamatın bağlandığı Venüs flytrap domaini (VFD) ve sisteinden zengin domaini tanımlanmıştır. VFD'ler arasında boşluk olan iki lobdan oluşmaktadır ve glutamatın bu boşluğa girerek birine ya da ikisine de bağlanmasıyla dimerizasyon

gerçekleşmektedir ve konformasyonel değişiklikler indüklenmektedir (Jingami vd 2003). VFD dimerinin üç farklı konformasyonundan bahsedilmiştir: açık-açık, açık-kapalı, kapalı-kapalı. Açık-açık konformasyon inaktif ve antagonistler ile stabilize olmaktadır; açık-kapalı konformasyonun VFD'nin birine glutamatın bağlanması ile indüklendiği; kapalı-kapalı konformasyonun ise glutamatın her iki VFD'ye de bağlanması ile indüklendiği belirtilmiştir. Açık-kapalı ve kapalı-kapalı konformasyonların aktif reseptör konformasyonları olduğu gösterilmiştir. Glutamata ek olarak kalsiyum (Ca^{2+}) ve magnezyum (Mg^{2+}) gibi katyonların da VFD'lere bağlanabildiği raporlanmıştır. Ca^{2+} ya da Mg^{2+} 'nin VFD'ye bağlanmalarının glutamat ile reseptörün tam aktivasyonu için gerekliliği belirtilmiştir. Ca^{2+} 'nin, glutamat yokluğunda da mGluR'lerin allosterik bağlanma alanına bağlanarak reseptör aktivasyonu oluşturabileceği gösterilmiştir (Francesconi ve Duvoisin 2004, Kunishima vd 2000). Sitoplazmik C-terminal domaininin reseptör sinyalizasyonunu, trafiğini ve G protein eşleşmesini regüle ettiği belirtilmiştir. C-terminal domaini protein fosforilasyonu ve protein-protein etkileşimleri için majör hedef olarak gösterilmiştir (Masu vd 1991).

Sekans homolojisi, ikincil haberci eşleşmesi ve farmakolojik özellikleri temelinde mGluR'ler üç farklı alt aileye ayrılmıştır: Grup 1 (mGlu1 ve mGlu5) reseptörlerinin $G_{q/11}$ kenetli olduğu ve fosfolipaz C stimülasyonu ile inositol 1,4,5-trifosfat (I_3P) ve diaçil gliserol (DAG) oluşumuna katıldığı raporlanmıştır. Reseptörüne bağlanması sonrasında I_3P düz endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesine neden olduğu; DAG ve Ca^{2+} 'nin ise protein kinaz (PK) C (PKC) aktivasyonu ve intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunda artış oluşturdukları gösterilmiştir (Aramori ve Nakanishi 1992). Grup2 (mGlu 2 ve mGlu3) ve Grup 3'ün (mGlu4,6,7,8) $G_{i/o}$ kenetli olduğu, adenil siklaz inhibisyonu sonucunda siklik adenosin monofosfat inhibisyonuna ve protein kinaz A inaktivasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Niswender ve Conn 2010). mGluR'lerin alt tiplerine göre lokalizasyonlarında ve dağılımlarındaki farklılaşmalar gösterilmiştir. Beyinde mGluR6 (retinada eksprese edilmektedir) haricindeki çoğu mGluR'lerin eksprese edildiği; glial hücrelerde mGluR3 ve mGluR5 gibi bazı mGluR'lerin bulunduğu raporlanmıştır (Aronica vd 2003, Schools ve Kimelberg 1999). Grup I reseptörlerin genellikle postsinaptik alanda iyonotropik reseptörleri çevreleyecek şekilde buldukları ve depolarizasyonları ile sinaptik uyarılabilirliği modüle ettikleri gösterilmiştir. Grup II ve III reseptörlerin tercihen presinaptik akson terminallerinde eksprese edildiği ve nörotransmitter salıverilmesini kontrol ettikleri belirtilmiştir. Grup II reseptörlerin glutamat salıverilen alanlardan uzakta, Grup III reseptörlerin ise presinaptik aktif alanlarda (active zone) lokalize oldukları raporlanmıştır (Ribeiro vd 2017, Pinheiro ve Mulle 2008, Shigemoto vd 1997).

Grup I mGluR'lerin olfaktör bulb, Cx, thalamus, hipotalamus, striatum, amigdala, Hc ve lateral septum gibi beyin bölgelerinde ekspresyonu gösterilmiştir (Romano vd 1995, Shigemoto vd 1992). Dominant olarak postsinaptik yerleşim göstermelerine rağmen, mGluR1 ve mGluR5'in nörotransmitter salıverilmesini artırıcı ya da azaltıcı etkide davranabilecekleri presinaptik alanda da görülebileceği belirtilmiştir (Niswender ve Conn 2010, Peterlik vd 2016). Her iki reseptörün de NMDAR'ye fiziksel ve fonksiyonel olarak bağlılığı ve NMDAR fonksiyonunu moleküler ve hücresele düzeylerde modüle ettiği araştırmalarda gösterilmiştir (Awad vd 2000, Benquet vd 2002). mGluR5 postsinaptik densite proteini 95 (PSD95), Homer gibi çeşitli intraselüler mekanizmalar aracılığıyla indirekt fiziksel ve pozitif geri bildirim (feed-back linkage) ile NMDAR'lerle olan etkileşimleri belirtilmiştir. mGluR1 ve mGluR5 aktivasyonu sonucunda PKC aktivasyonu ve intraselüler Ca^{2+} artışının NMDAR akımlarının potansiyasyonuna neden oldukları ve NMDAR'lerin indirekt agonisti gibi davrandıkları gösterilmiştir (Awad vd 2000, Fujii vd 2004). Grup I mGluR ile yönlendirilen nöronal uyarılabilirlik ve NMDAR fonksiyonu HC ve striatum gibi sosyal davranış regülasyonu ilişkili beyin bölgelerinde de belirtilmiştir (Benquet vd 2002, Jin vd 2013). Değişmiş NMDAR fonksiyonunun bozulmuş sosyal davranışın çeşitli modelleri ile bağlantısı belirtilmiştir (Chung vd 2018, Kim vd 2009) ve NMDAR'lerin mGluR tarafından modülasyonunun sosyal bozuklukların tedavisi için potansiyel stratejiler sunduğu düşünülmektedir. mGluR1 ve mGluR5 fonksiyonunun farmakolojik blokajı şizofreni, otizm ve depresyon gibi sosyal bozukluklar ilişkili nöropsikiyatrik durumların tedavisinde önerilmektedir (Lindermann vd 2015). mGluR5 antagonisti olan 3-(3-klorofenil)-1-(1-metil-4-oxo-5H-imidazol-2-yl)üre'nin (fenobam) otistik Eif4ebp2 çıkarılmış (knock-out) faredeki sosyal etkileşim bozukluğunda iyileşme oluşturduğu gösterilmiştir (Aguilar-Valles vd 2015).

Grup II mGluR'leri pfCx, anterior singulat Cx, talamus, amigdala ve Hc'deki ekspresyonları gösterilmiştir. Grup II mGluR'lerin oto- ve hetero-reseptör olarak fonksiyon gösterdikleri presinaptik yerleşimde buldukları ve glutamat ile diğer nörotransmitterlerin salıverilmesini inhibe ettikleri raporlanmıştır. Ayrıca Grup II mGluR'lerin postsinaptik yerleşimde ya da glial olarak da görülebilecekleri belirtilmiştir (Petrulia vd 1996). Grup II mGluR'lerinin selektif agonisti (-)-2-Oxa-4-aminobisiklo[3.1.0]heksan-4,6-dikarboksilik asitin (LY379268) prefrontal ve hipokampal nöronlarda sırasıyla Akt/GSK-3 β sinyalizasyon yolağı ve Src kinaz aktivasyonu ile postsinaptik NMDAR fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Petrulia vd 1996, Trépanier vd 2013).

Retinada eksprese olan mGluR6 haricindeki Grup III mGluR'leri çeşitli beyin bölgelerinde ekspresyonu gösterilmiştir. mGluR4 olfaktör bulb, Cx, talamus, Hc ve bazal ganglida (Corti vd 2002), mGluR7'nin olfaktör bulb, Cx, talamus, Hc, amigdala ve

hipotalamusta (Kinoshita vd 1998), mGluR8'in olfaktör bulb, Cx ve Hc'de eksprese edildiği belirlenmiştir (Shigemoto vd 1997).

2.1.2.3. İyonotropik Glutamat Reseptörleri

Agonist bağlanması reseptörü konformasyonel değişikliğe uğratarak katyon kanalının açılma olasılığını arttırdığı belirtilmiştir. Selektif agonistlerine göre isimlendirilmiş üç farklı iyonotropik glutamat reseptörü belirtilmiştir: NMDA, AMPA ve kainat (KA). Glutamat afinitesi reseptörler arasında farklılık göstermektedir (Meguro vd 1992, Monyer vd 1992).

2.1.2.3.1. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit reseptörü

AMPA'leri glutamat aracılı hızlı eksitator sinaptik transmisyon aracılığı eden heteromerik reseptörlerdir ve dört farklı subüniteden (GluA1-4) oluşmaktadır (Sommer vd 1991, Hollmann ve Heinemann 1994). Sinapslardaki birikimlerinin LTP oluşumundaki ve esnasındaki artmış transmisyon için önemi belirtilmiştir (Shepherd vd 2007). AMPAR'leri dendritik bölgelerde sinaptik olmayan çeşitli kompartmanlarda bulunabilmektedir: Dendritin intraselüler alanında, dikende intraselüler olarak, dendritik yüzeyde ya da diken yüzeyinde fakat sinaps dışında (Petralia ve Wenthold 1992). AMPAR'lerin yüzeyden lateral difüzyon ile ya da intraselüler kompartmanlardan egzozitoz ile sinaptik alana ulaştıkları belirtilmiştir (Passafaro vd 2001, Yang vd 2008a). LTP sırasında AMPAR'lerin lateral hareketinin ve egzozitozunun da görüldüğü fakat zamansal, mekansal olarak ayrıldıkları ve farklı fonksiyonlarda oldukları bulunmuştur. Reseptörlerin sinaptik olmayan diken yüzeyinden lateral hareketinin sinapstaki reseptör sayısını arttırdığı; dendritte görülen reseptör egzozitozunun ise reseptörlerin ileriki plastisite esnasında kullanılacak lokal ekstrasinaptik havuzun yenilenmesi görevinde olduğu gösterilmiştir. LTP esnasında sinapsa çoğunlukla diken yüzeyinden orijin alan GluR1 içeren AMPAR'lerin hareket ettiği raporlanmıştır (Makino ve Malinow 2009).

GluR2 altünitesini içermeyen AMPAR'ler sodyum, potasyum ve Ca^{2+} geçirgenliği, GLUR2 varlığında ise çoğunlukla kanalın Ca^{2+} geçirgenliğinin önlenildiği belirtilmiştir (Hsu vd 2010). Ca^{2+} geçirgen AMPAR'leri sinaptik transmisyon, plastisite ve nörolojik hastalıklar gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli görülmektedir (Washburn vd 1997, Kwak ve Weiss 2006). Ayrıca gelişimde (Lawrence and Trussell 2000) ve aktivite bağımlı sinaptik plastisitede (Liu ve Cull-Candy 2000) önemli fonksiyonları gösterilmiştir. SSS gelişiminin erken evrelerinde GluR2 AMPAR'lerin düşük düzeydeki ekspresyonu, dolayısıyla yüksek Ca^{2+} geçirgenliği raporlanmıştır

(Durand ve Zukin 1993, Monyer vd 1994). Sıçan kortikal piramidal nöronlarında sinaptik AMPAR'lerin GluR2 içermeyenden, GluR2 içerene değişiminin P13 ve P21 arasında gerçekleştiği belirtilmiştir (Kumar vd 2002).

Gelişen kortikal sinapslardaki AMPAR'lerin NR2B içeren NMDAR'ler tarafından negatif regülasyonu belirtilmiştir. NR2B sinyalizasyonunun gelişmekte olan sinaptik alanlarda düşük düzey AMPAR akımı sağladığı ve NR2B'nin genetik olarak çıkartılması sonucunda AMPAR aracılı sinaptik akım ile AMPAR alt ünitelerinde artış gösterilmiştir (Hall vd 2007).

2.1.2.3.2 Kainat Reseptörleri

İyonotropik KAR sinyalizasyonunun glutamaterjik aktivasyonunun, membrandan katyonlarının akışına izin vererek depolarizasyon ve nöral aktivasyon oluşturduğu belirtilmiştir. KAR'ler farklı genler (GRIK1-5) tarafından kodlanan beş farklı subünitenin (GluK1-5) homomerik ya da heteromerik oluşumlar şeklinde görülmektedir. KAR'ler yüksek ve düşük afiniteli olma durumlarına göre iki alt aileye ayrılmıştır: GluK1-3'ün düşük afiniteli altüniteler olduğu, homomerik reseptörleri oluşturabildikleri ve aktivasyonlarının glutamat ya da KA'nın yüksek konsantrasyonlarını gerektirdiği gösterilmiştir. GluK4 ve GluK5 aktivasyonlarının düşük düzey agonist ile gerçekleşebilen yüksek afiniteli alt ailenin üyesi olduğu ve hücre membranına ulaşmaları için herhangi bir düşük afiniteli altünite ile heteromerizasyonlarının gerekliliği belirtilmiştir (Fernandes vd 2009, Hampson vd 1987, London ve Coyle 1979). KAR'ler SSS'de eksprese edilirken (Lerma vd 2001), GluK4'ün birincil olarak Hc'nin Cornu Amnoris (CA) 3 ve dentat gyrus (DG) bölgelerindeki piramidal hücrelerde eksprese edildiği ve GluK2 ile birlikte post ve presinaptik yerleşimde olduğu gösterilmiştir (Arora vd 2018, Darstein vd 2003). GluK4 knock-out farede mossy fiber yolağında pre- ve post-sinaptik sinyalizasyon bozuklukları, hiperaktivite, PPI ve spasyal bellekte bozukluk (Lowry vd 2013) gösterilmiştir. GluK2 ve GluK5 altünitelerinin prinsipal hücrelerde ve farklı tipteki internöronlarda eksprese edildiği, diğer altünitelerin ekspresyonlarının ise hücre tipi, sinapslar ve gelişimsel evrelere göre değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (Paternain vd 2000). Gelişim esnasında yaygın ekspresyonda olan GluK1 içeren KAR'lerin erişkinlikte genellikle GluK2 ile beraber heteromerik reseptör olarak internöronlarda eksprese edildiği gösterilmiştir (Muller vd 2000, Paternain vd 2000, Vesikansa vd 2007). CA1 internöronlarındaki GluK2/5 içeren KAR'lerinin somadaki ve GluK1/2 ya da GluK1/5 içerenlerin ise presinaptik alanlardaki ekspresyonları belirtilmiştir (Christensen vd 2004). GluK3'ün DG'nin granüler hücrelerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (Pinheiro vd 2007). Mossy fiber-CA3 LTP'nin Ca²⁺ geçiren

KAR'leri gerektirdiği (Lauri vd 2003) ve GluK1 inhibisyonu sonucunda presinaptik LTP'de bozukluk olduğu (Bortolotto vd 1999) araştırma sonuçlarına yansımıştır. KAR'lerin CA3-CA1 sinapslarında NMDAR ile başlatılan LTP'deki regülatör etkisini, AMPAR'lerin membrana egzozitozu için metabotropik yolların aktivasyonu ile sağladığı belirtilmiştir (Petrovic vd 2017).

2.1.2.3.3 N-metil-d-aspartat reseptörleri

Üç NMDAR altünite ailesi tanımlanmıştır: GluN1/NR1 (GRIN1 geni tarafından kodlanan), GluN2A-2D/NR2A-2D (GRIN2A-D tarafından kodlanan) ve GluN3A-B/NR3A-3B (GRIN3A-B tarafından kodlanan) (Hollmann ve Heinemann 1994, Moriyoshi vd 1991). NMDAR'lerin çoğunun heteromerik yapısı ve beyindeki farklı dağılımları gösterilmiştir. GluN1'in SSS'de yoğun olarak ekspresyonu, dört GluN2 altünitesinin ise gelişimsel olarak değişebilen farklı ekspresyon düzeyleri raporlanmıştır. GluN2A'nın önbeyin ve serebellumda, GluN2B'nin önbeyinde, GluN2C'nin serebellumda, GluN2D'nin orta ve ard beyinde, GluN3A'nın spinal kord ve Cx'te, GluN3B'nin spinal kord, pons ve medulladaki motor nöronlarda yoğun olarak eksprese edildiği gösterilmiştir (Monyer vd 1994, Sheng vd 1994). NMDA reseptörlerinde iyon kanalının açılma olasılığını belirleyen en az altı adet endojen ligand bağlanma alanı tanımlanmıştır: İki farklı agonisti (glutamat, glisin) tanıyan alanlar, poliamin regülatör alanı, agonist bağlanan reseptörden iyon akışını inhibe eden Mg^{2+} , çinko ve hidrojen için ayrı tanıma alanları (Hollmann ve Heinemann 1994, Monyer vd 1994, Moriyoshi vd 1991).

NMDAR'lerin tetramerik yapıda olduğu ve sıklıkla diheteromerik yapıda iki GluN1, iki GluN2 altünitesi içerdiği gösterilmiştir. Ayrıca triheteromerik yapıda, GluN2 altünitelerinden birinin GluN3 altünitesi ile yer değiştirebileceği ya da GLUN1/GluN2A/GluN2B triheteromerleri gibi bir çok kompozisyon oluşabileceği raporlanmıştır (Chazot ve Stephenson 1997, Luo vd 1997). Triheteromerik NMDAR'lerin diheteromeriklere göre agoniste hassasiyet, deaktivasyon kinetiği ve kanal aktivitesi ilişkili farklı fonksiyonel özellikleri gösterilmiştir (Stroebel vd 2018). Triheteromerin glisin ve glutamat hassasiyetinin, diheteromerlerin (2A/2A ile 2B/2B) arasında olduğu gösterilmiştir. Glisin hassasiyeti GluN1 ilişkilidir ve triheteromer GluN1/2B diheteromerine daha yakın eğri göstermektedir. Triheteromerin glisin hassasiyeti GluN2B, glutamata hassasiyeti ise GluN2A subünitesi ile ilişkili olarak belirtilmiştir. GluN2A fenotipinin glutamat deaktivasyon kinetiğine katılmasından dolayı triheteromerdeki GluN2A altünitesinin aktivite parametreleri için dominant rolü belirtilmiştir (Stroebel vd 2014). Dolayısıyla triheteromerin GluN1/2B diheteromerinden

daha hızlı deaktivasyonu ve bu deaktivasyonun neredeyse GluN1/2A kadar hızlı olduğu raporlanmıştır (Stroebel vd 2018).

Gelişimsel olarak ilk üç postnatal haftada NMDA aracılı ekstatör postsinaptik akım (EPSC) decay kinetiklerinin değiştiği belirtilmiştir (Stroebel vd 2018). Bu durum GluN2B'nin GluN2A ile değişimiyle tutarlı görülmüştür ve decay kinetiklerindeki yavaşlamanın postnatal gün (PNG) 40'tan önce görülmediği raporlanmıştır. Bunun nedeni olarak GluN2C ekspresyonunun henüz artmamış olması belirtilmiştir. GluN2C'nin düşük Mg^{2+} hassasiyeti nedeniyle decay kinetiğinde azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir (Paoletti 2011). GluN1/2A/2C triheteromeri için hızlı deaktivasyon kinetiği (2A nedenli) ve düşük/orta Mg^{2+} bloğu (2C nedenli) özellikleri önerilmiştir (Stroebel vd 2018).

GluN1/GluN2A/GluN2B triheteromerleri kortikospinal sinapslar (Li vd 2004), bazolateral amigdalanın prinsipal hücre sinapsları (Delaney vd 2013) ve hipokampal CA1 piramidal hücrelerdeki sinapslar (Foster vd 2010) gibi çeşitli sinapslarda bulunmaktadır. Bu triheteromer LTP oluşumu için gerekli efektörlerin spesifik birleştirilmesinin (2B aracılı) ve kesin ihtimallerin belirlenmesinin (2A aracılı hızlı deaktivasyon kinetiği gibi) tek bir reseptör kompleksindeki eşsiz birleşimi olarak belirtilmiştir (Stroebel vd 2018).

Ligand kapılı katyon kanalları olan NMDAR'lerinin aktivasyonları için iki koşulun gerekliliği belirtilmiştir: (1) GluN1 ya da GluN3 altünitesine glisin ya da serin, GluN2 altünitesine glutamat agonistlerinin bağlanması. (2) Membran depolarizasyonu ile Mg^{2+} blokajının kaldırılması (Huettner ve Bean 1988). Reseptör aktivasyonu ile kanal Ca^{2+} , sodyum ve potasyuma geçirgenlik göstermektedir. Olgun kortikal prinsipal nöronlarda, NMDAR'ler glutamaterjik ekstatör nörotransmisyonadaki fonksiyonu ve sinaptik plastisite indüksiyonu ile öğrenme ve bellek oluşumlarındaki önemli davranımları gösterilmiştir (Martin vd 2000). Olgunlaşmamış glutamaterjik nöronlardaki NMDAR'lerin içsel (intrinsic) uyarılabilirliği kontrol ederek dendritik olgunlaşma ve uygun sinaps oluşumunu da sağladıkları raporlanmıştır (Hou ve Zhang 2017).

Cx ve Hc NR2A ve NR2B altünitelerinin yoğunluk gösterdiği ve her iki reseptörün de güçlü Mg^{2+} bağıllığı ile karakterize olduğu belirtilmiştir. Kanalin açık kalma süresini uzatan NR2B'nin olgunlaşmamış beyinde ve postnatal gelişimde yoğun olarak, yetişkinlikte ise Cx ve Hc'de oldukça az eksprese edildiği gösterilmiştir. Kanalin açık kalma süresini kısaltan NR2A'nın ise postnatal gelişimde az eksprese edildiği, erişkinlikte ise dominant olmaya başladığı belirtilmiştir (Liu vd 2004, Matta vd 2011, McKay vd 2018, Monyer vd 1994, Sheng vd 1994, Wang vd 2005). Erken gelişim sürecinde NR2B yokluğunun ölümcül sonuçlara neden olabileceği ve NMDAR'ler aracılı transmisyonun tamamen kaybolabileceğini belirten araştırmada, NR2B aracılı

sinyalizasyonun özellikle gelişen kortikal sinapslardaki uygun AMPAR regülasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir (Wang vd 2005). NMDAR'lerin NR2 altünite kompozisyonlarındaki aktivite bağımlı değişiminin indüksiyonu için mGluR5 ve NMDAR'lerin birlikte aktive olmasındaki gereklilik önerilmiştir. mGluR1 ya da yeni protein sentezinin, alt ünite değişimi için gerekli olmadığını gösterildiği araştırmada, mGluR5 çıkarılmış (knock-out) farede alt tip değişiminde bozukluk bulunmuştur (Matta vd 2011). NR2B'nin NR2A ile değişimindeki mekanizma olarak NR2B'nin sitoplazmik C-terminalinde merkezlenen ve kalsiyum/kalmodilin ilişkili kinaz 2 (CAMKII) alfanın (CAMKII α) NR2B etkileşim alanına bağlanarak başlattığı fosforilasyon olayları önerilmiştir (Luissier vd 2015). Bu mekanizmanın araştırıldığı başka bir araştırma da ise NR2A:NR2B oranındaki değişimin esas olarak NR2A ekspresyon düzeyindeki artıştan kaynaklandığı gösterilmiştir (McKay vd 2018). NMDAR alt tip kompozisyonlarının sitoplazmik C-terminal domainleri üzerinden NMDAR sinyalizasyonunu plastisite, biliş ve eksitotoksiteye doğru etkileyebileceği belirtilmiştir (Martel vd 2012). Plastisite ilişkili araştırmada NR2A LTP üretiminde, NR2B ise LTD oluşumunda gerekli reseptör altüniteleri olarak belirtilmiştir (Liu vd 2004). NR2A:NR2B oranının yüksek olması hızlı deaktivasyon zamanı ve desensitizasyondan hızlı kurtulma göstergesi olarak raporlanmıştır (Liu vd 2004, Vicini vd 1998). AMPA ve NMDAR'lerin Hc dorsoventral eksenini boyunca, altünite kompozisyonlarındaki değişimin 35-45 günlük sıçanlarda araştırıldığı çalışmada, AMPAR ve NMDAR'lerin ventral Hc'de (vHc) daha az eksprese oldukları gösterilmiştir. Dorsal Hc'de (dHc), vHc'ye kıyasla NR2A, NR2B mRNA ve protein düzeylerinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Her iki bölgede de NR2A ekspresyonunun NR2B'ye göre daha fazla olduğu ve bu farkın dHc'de daha fazla görüldüğü raporlanmıştır. Aynı çalışmada vHc'de NR2A:2B oranında azalma ve elektrofizyolojik deney ile de vHC'de ekstatör postsinaptik potansiyelin (EPSP) daha az decay zamanı gösterilmiştir. Bu sonuçların NMDAR bağımlı LTP üretiminde vHC'nin düşük yetisi ilişkili olabileceği önerilmiştir (Pandis vd 2006). NR2 alt tipleri ekspresyonundaki disregülasyonun Hc bağımlı öğrenme ve bellekte bozukluk yaratabileceği ve bu durumun da NR2 alt ünitelerinin plastisitedeki gerekliliğinin göstergesi olduğu önerilmiştir (Sakimura vd 1995, Von Engelhardt vd 2008).

Reseptör ile indüklenen yanıtların reseptörlerin lokalizasyonu tarafından belirlendiği önerilmiştir: Sinaptik NMDAR'lerin (özellikle NR2A) nöroprotektif, homeostatik sinyalizasyonu ve sinaptik potansiyasyonu indüklediği belirtilmiştir. Ekstrasinaptik NMDAR'lerin (özellikle NR2B) ise sinaptik depresyonu ve hücre ölüm sinyalizasyonunu modüle ettiği önerilmiştir. Ayrıca NMDAR'lerin sinaptik alandan ekstrasinaptik alana, lateral difüzyon ile hızlı şekilde hareket ettiği gösterilmiştir (Tovar

ve Westbrook 2002). Sinaptik ve ekstrasinaptik NMDAR aktivitelerindeki denge değişikliklerinin nöropsikiyatrik hastalıklardaki NMDAR fonksiyon bozukluklarına neden olabileceği önerilmiştir (Balu ve Coyle 2015, Bhardwaj vd 2015, Brandon ve Sawa 2016, Seillier ve Giuffrida 2009). NR2B'nin dominant olarak ekstrasinaptik alanlardaki lokalizasyonu ve ekstrasinaptik glutamat yayılmasını başlatabileceği gösterilmiştir. Ekstrasinaptik reseptör stimülasyonunun nöronal apoptozu indükleyen spesifik sinyallerin aktivasyonu ile sonuçlanabileceği raporlanmıştır. Fizyolojik koşullarda kanaldan Ca^{2+} girişinin NMDAR'ye parsiyel inhibisyon oluşturabileceği belirtilmiştir. Bunu Ca^{2+} bağımlı inaktivasyon ile gerçekleştirebileceği ve bu sayede intrasellüler Ca^{2+} 'nın aşırı yüklenmesini engelleyebileceği önerilmiştir. Patolojik koşullarda ise NMDAR'lerdeki negatif Ca^{2+} geribildirimiminin etkisiz hale gelebileceği ve Ca^{2+} 'nın aşırı yüklenmesi sonucunda nöronların geri dönüşsüz ölümünü indükleyebilecek çeşitli intrasellüler kaskadların tetiklenebileceği gösterilmiştir (Rozov ve Burnashev 2016).

2.1.2.4. Şizofreni ve glutamaterjik yaklaşım

Şizofreni etiyojisi ilişkili araştırmalar çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin, NMDAR'ler tarafından yönlendirilen glutamaterjik sistemi etkilediğini ve sonucunda gelişimsel olarak limbik sistemde NMDAR hipofonksiyonu oluştuğunu önermektedir (Bhardwaj vd 2015, Brandon ve Sawa 2016, Namba vd 2011, Ripke ve He 2014). NMDAR hipofonksiyonunun striatal hiperdopaminerjiye neden olabileceği durumu birincil mekanizma olarak araştırılmaktadır (Nakazawa ve Sapkota, 2020). Negatif ve kognitif semptomların temelindeki patofizyoloji günümüzde araştırılmaya devam edilmektedir. Bir çok araştırmada limbik beyin bölgelerindeki NMDAR hipofonksiyonunun şizofreni ile ilişkili moleküler, hücresel ve davranışsal anormalliklerin nedenlerinden biri olabileceğini gösterilmiştir (Balu ve Coyle 2015, Guo vd 2009, Seillier ve Giuffrida 2009, Valenzuela-Harrington vd 2007).

Disasosiyatif anestezi olarak geliştirilen NMDAR antagonistleri ketaminin (ya da MK-801) ve fensiklidinin sağlıklı bireylerde psikotik, negatif ve kognitif semptomları indüklediği gösterilmiştir (Allen ve Young 1978, Enomoto vd 2007, Jentsch ve Roth 1999, Morris vd 2005, Seillier ve Giuffrida 2009). MK 801'in genç (adolescent) sıçanlarda pfCx'te hızlı ateşlenen (fast spiking) internöronlardaki ve piramidal nöronlardaki AMPA ve NMDA reseptörlerinde farklılaşmaları indüklediği bulunmuştur (Homayoun ve Moghaddam 2007, Huettner ve Bean 1988, Rotaru vd 2011). Neonatal dönemde (P6-8) MK-801 uygulanması sonucunda gençlik döneminde ilk-diken oluşum süresinde (latens) azalma oluştuğu görülmüştür ve nedeni olarak Kv1.1 içeren potasyum kanallarının azalmış ekspresyonu belirtilmiştir. Aynı araştırmada kontrol

farelerde hızlı ateşlenen internöronlardaki NMDA akımının %35'inin NR2B aracılı gerçekleştiği, MK-801 uygulaması yapılanlarda ise bu oranın %90'a yükseldiği raporlanmıştır. MK-801 uygulamasının NR2B ekspresyonunda artış oluşturduğu ve sonucunda hızlı ateşlenen internöronlara glutamaterjik girdinin arttığı belirtilmiştir. Ayrıca neokortikal hızlı ateşlenen internöronlara gelen talamokortikal sinapslarda NR2B aracılı NMDA akımında artış ve hızlı ateşlenen internöronların olgunlaşmasında bozukluk raporlanmıştır (Jones vd 2014). NMDAR nonkompetatif antagonisti olan dizosilfinin neonatal uygulaması sonucunda erişkin farelerde pfCx'te kesilmiş kaspaz-3 ekspresyonunda artış ve GABAerjik internöronlar ile piramidal nöronlarda azalma arasında ilişki gösterilmiştir. Aynı zamanda bu moleküler değişiklikler ile turarlı olarak anksiyete benzeri davranışlar raporlanmıştır. Kaspaz-3 ekspresyonundaki artış, NMDAR antagonistlerinin beyindeki hücre ölümünü indüklemesinin kanıtı olarak önerilmiştir (Coleman vd 2009). Neonatal gelişimde önbeyin ve Hc'deki PV⁺ internöronlardaki NR1 subünitesindeki azalma sonucunda sıçanların gençlik döneminden sonra PV ve GAD67'nin azalmış düzeyleri ile beraber şizofreni benzeri semptomlar görülmüştür, fakat gençlik dönemi sonrasında NR1 alt ünitesinin silinmesi sonucunda bahsedilen değişiklikler raporlanmamıştır (Nakao vd 2018). Limbik döngülerde glutamaterjik hipofonksiyon özellikle PV içeren GABA internöronlarındaki NMDAR'lerin hipofonksiyonları olarak belirtilmiştir (Beasley ve Reymond 1997, Coleman vd 2009, Carle'n vd 2012, Homayoun ve Moghaddam 2007, Jones vd 2014).

Kortikolimbotalamik döngünün lokal GABAerjik internöronlar tarafından regülasyonu gösterilmiştir. Kortikal piramidal nöron çıktılarının GABAerjik internöronlar tarafından koordine edildiği ve baskılandığı raporlanmıştır. Piramidal nöronlar tarafından aktive olan GABAerjik internöronların piramidal nöronlara inhibitör geri bildirimde bulunduğu belirtilmiştir. Bu hücrelerdeki bozukluğun piramidal nöron efferent aktivitesinde disinhibisyona ve kortikolimbik döngüdeki ateşlenme oranında koordinasyon bozukluğuna neden olabileceği gösterilmiştir (Jones vd 2014). İnternöron inhibisyonu ve piramidal nöron disinhibisyonunun birlikteliği sonucunda NMDA fonksiyonunda artma ile kortikal eksitasyon oluşması nedeniyle piramidal nöronların inhibitör kontrolünün bozularak, pfCx bağımlı kognitif fonksiyonlarda bozukluk yarattığı raporlanmıştır (Homayoun ve Moghaddam 2007). Kortikal piramidal nöronların ventral VTA mezolimbik DAerjik nöronlara, GABAerjik internöronlar aracılığıyla etki ettiği gösterilmiştir. Kortikal piramidal nöronlardaki hipofonksiyon sonucunda VTA'daki GABAerjik nörona olan iletide azalma ve mezolimbik DAerjik nöron üzerindeki inhibitör etkide azalma gerçekleştiği bulunmuştur. Bunun sonucunda ise nAcc'ye olan mezolimbik yolakta hiperaktivasyon olduğu ve pozitif semptomlara neden olduğu raporlanmıştır. pfCx'ten VTA'ya projekte olan glutamaterjik nöronların mezokortikal

DAerjik nöronlar üzerindeki direk innervasyonu ve dopaminerjik nöronların pfCx'e geri projeksiyonu gösterilmiştir. pfCx'teki glutamaterjik nöronlarda hipofonksiyon oluşması durumunda VTA'daki mezokortikal DAerjik nöronlar üzerindeki uyarıcı etkide azalma gerçekleştiği ve bu hipoaktivasyon sonucunda negatif semptomlar ile kognitif fonksiyonda bozukluklar olduğu belirtilmiştir (Goldman-Rakic vd 2004, Howes ve Kapur 2009, Laruelle vd 2003).

PV içeren hücrelerdeki NMDAR'nin silinmesi sonucunda gamma osilasyonlarının dinlenme durum ekspresyonlarında artış ve kognitif görevlerin yerine getirilmesinde önemli etkide olan gamma indüksiyonunda bozukluk bulunmuştur (Carle'n vd 2012). Glutamaterjik transmisyonun disinhibisyonu sonucunda piramidal nöronlardaki NMDAR olmayan reseptörlerin stimülasyonlarında artış ve ekatotoksik olaylar kaskadı gelişmesi ile şizofrenideki negatif semptomlar, kognitif bozukluklar neden olduğu önerilmiştir (Carle'n vd 2012, Coleman vd 2009, Jones vd 2014). Şizofren dlpfCx'teki azalmış PV ekspresyonu ve işler bellek ile dikkat süreçlerindeki nöral etkileşimlerin senkronizasyonunda belirtilen gamma bant osilasyonlarında anormallik gösterilmiştir (Beasley ve Reymond 1997, Jackson vd 2004). Kortikal ve hipokampal GABAerjik internöronlarda Grin1 altünitesinin iki farklı gelişim evresinde (2. ve 8. postnatal haftalarda) %50 oranında silinmesi ile oluşturulmuş iki farklı fare modelinin kullanıldığı araştırmada, amfetamin ile indüklenen DA artışı sonucunda şizofreni patofizyolojisinde gözlenen nAcc'de hiperaktivasyon, medial pfCx'te (mpfCx) hipoaktivasyon raporlanmıştır. Fakat bu etkilerin fare modelinin erişkinlikte oluşturulması sonucunda bulunmadığı ve NMDAR hipofonksiyonuna ikincil olarak oluşan DAerjik fonksiyon değişikliklerinin gelişimsel döneme (yaşa) bağlı etkide gerçekleştiği önerilmiştir (Nakao vd 2018). PV pozitif GABAerjik internöronlardaki NMDAR hipofonksiyonunun geçerliliğinin Grin1^{ΔPV} fare modeli kullanılarak analiz edildiği araştırmada, MK-801 uygulaması sonrasında bu modelin şizofreni benzeri davranışlardan korunmadığı, aksine MK-801 uygulanan kontrol farelere kıyasla artmış spasyal işler bellek ve motor koordinasyon bozuklukları, sakroz tercihinde azalma ve stereotipi ile katalepsiye artış bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından PV nöronlarındaki NMDAR'lerin non-kompetatif antagonist ilaçlar için birincil hedef olmadığı belirtilmiştir ve şizofreninin psikotik ve kognitif semptomlarının merkezinde PV nöronlarındaki NMDAR'lerin hipofonksiyonu olduğu hipotezine karşı sonuçlar raporlamıştır. Bu fare modelinin şizofreni modeli olamayacağı ve daha kompleks yaklaşımlar ile NMDAR hipofonksiyonu ilişkili birden fazla bilinmez hedeflenerek bunlar arasındaki etkileşimin açıklanmaya çalışılmasının gerekliliği vurgulamıştır (Bygrave vd 2016). Farklı bir araştırmada mGluR5 pozitif allosterik modülatörlerinin (PAM) şizofreni semptomlarının her üçü için de hedef olduğu belirtilmiştir (Kahn vd 2015). Şizofreni için mGluR5 PAM

ilaç keşfi, NMDAR hipofonksiyonuna dayandırılmıştır. Dolayısıyla postsinaptik hücredeki NMDAR'lerin mGluR5 reseptörleri ile arasındaki yapısal ve fonksiyonel bağlantının, NMDAR-aracılı akımların fizyolojik düzeylerine geri döndürülebilmesi için mGluR5 reseptörlerinin aktivasyonunun gerekliliği önerilmiştir (Balu vd 2016, Rook vd 2015).

Duygu ile bilişdeki önemi belirtilen 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin beyindeki lokalizasyonunun araştırıldığı çalışmada her iki reseptörün kortikal piramidal nöronlarda güçlü şekilde eksprese olduğu, Hc piramidal nöronlarda 5-HT_{1A} reseptör ekspresyonunun güçlü, 5-HT_{2A} reseptörünün ise orta düzeyde olduğu bulunmuştur. DG'de ise 5-HT_{1A} reseptörünün zayıf eksprese olduğu, 5-HT_{2A} reseptörünün ise eksprese olmadığı araştırma bulgularına yansımıştır (Burnet vd 1995). Birincil olarak pfCx'teki piramidal nöronlarda eksprese edilen ve NMDAR aktivitesinde regülatör etkide olan 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin şizofren bireylerin pfCx'inde, sırasıyla, artmış ve azalmış düzeyleri bulunmuştur (Burnet vd 1995, Schreiber ve De Vry 1993). Ayrıca NMDAR'lerin 5-HT_{1A} reseptörleri tarafından regülasyonunun 5-HT_{2A/C} reseptörleri aktivasyonu ile modifiye edildiği gösterilmiştir (Yuen vd 2008). Farklı bir araştırmada şizofren bireylerde Hc'de 5-HT_{1B} mRNA ekspresyonunun artmış, 5-HT_{2A} mRNA ekspresyonunun azalmış düzeyleri bulunmuştur. Her iki durumun da GABAerjik aktivasyonda azalmaya neden olarak glutamaterjik efferentlerde disinhibisyon oluşturması sonucunda NMDAR hipofonksiyonu gerçekleştirebileceği belirtilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkan araştırmacılar serotonerjik reseptörlerin ekspresyon değişikliklerine ikincil olarak glutamaterjik çıktılarının artabileceğini önermiştir (Lo'pez-Figueroa vd 2004).

Şizofreni gelişme riskindeki artış ile ilişkili genlerin büyük kısmı NMDAR'lerin ya da reseptör ile etkileşen proteinlerin ve sinyal transdüksiyon kaskadlarının fonksiyonlarını etkilemektedir (Campo vd 2009, Harrison ve Law 2006, Mei ve Nave 2014, Seshadri vd 2015). Şizofreni etiolojisinde belirtilen genlerden olan dysbindin, neuregulin, reelin ve disrupted in schizophrenia 1'in NMDAR fonksiyonunu çeşitli mekanizmalar ile etkilediği gösterilmiştir: Dysbindin proteininin şizofrenide azalmış düzeyleri raporlanmıştır ve NMDAR hipofonksiyonu, inhibitör transmisyonda bozukluk, pfCx'te hiper-uyarılabirlik, spasyal ve işler bellek ile öğrenme ilişkili bozuklukların gelişimindeki etkileri raporlanmıştır (Brandon ve Sawa 2011, Millar vd 2000). Hipokampal hücre kültürü ile yapılan araştırmada reelin'in GABAerjik nöronlar tarafından sentezlendiği ve salıverildiği gösterilmiştir ve salıverilmesindeki sürekliliğin NMDAR alt ünite kompozisyonlarının sağlıklı şekilde sağlanabilmesi için gerekli olduğu belirtilmiştir. Reelin ekspresyonunun bloke edilmesi sonucunda NR2A:NR2B oranında farklılaşma raporlanmıştır (Campo vd 2009). Dysbindin ve neuregulin postsinaptik

densite formasyonunu ve fonksiyonunu regüle etmektedir. Bu etkileri postsinaptik membran ile etkileşerek, nörotransmisyon ve NMDAR'ler için yapısal ve fonksiyonel regülatör elementler sağlayan, PSD'ler ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Seshadri vd 2015).

2.2. İmmun Aktivasyon

İnflamasyonun temel fonksiyonu olarak konağın/bireyin homeostazisinin, hasardan kurtarılarak tekrar sağlanması belirtilmiştir. İmmun sistemin organizmaların sağlığını için iki önemli fonksiyon içerdiği önerilmiştir: Doku homeostazisinin sağlanması ve patojenlere karşı doku savunmasının sağlanması (Bluthe vd 1994, Vargas-Caraveo vd 2020).

İmmun reaksiyonların doğuştan gelen (innate) ve adaptif immün sistem yanıtlarından oluştuğu belirtilmiştir. Doğuştan gelen immün sistem reseptörlerinin genomda kodlandığı ve hızlı yanıtlar oluşturduğu, ayrıca nötrofil, makrofaj, mast hücreleri, doğal öldürücü (natural killer) hücreler gibi sirküle olan efektör hücreleri içerdiği raporlanmıştır (Bluthe vd 1994, Hanisch 2002). Doğuştan gelen immün sistemin temel görevinin patojenlerin hızlı şekilde elimine edilerek antijen spesifik T ve B lenfositlerin stimülasyonu ile adaptif immün sistemi başlatmak olduğu vurgulanmıştır. Adaptif immün sistemin patojenlere göre şekil alabildiği ve doğuştan gelen immün sisteme göre daha yavaş/geç yanıt oluşturduğu fakat daha uzun süreli koruma sağladığı belirtilmiştir. Yardımcı T (Th) hücrelerin adaptif immün yanıtı yönlendirmesindeki önemi gösterilmiştir: Naiv Th hücrelerin belirli tipteki sitokinlere yanıt olarak Tip 1 Th (Th1) ve Tip 2 Th'ye (Th2) olgunlaştığı raporlanmıştır (Bowdish vd 2007, Schwarz vd 2001, Vargas-Caraveo vd 2020).

Sitokinlerin küçük glikoproteinler olduğu ve immün yanıt esnasında çeşitli immün ve nöronal hücreler arasındaki iletişim sinyallerine aracılık ettikleri belirtilmiştir. Sitokinlerin periferik immünokomplement hücreler, nöronlar ve glialar tarafından üretildiği raporlanmıştır (Bluthe vd 1994, Oskvig vd 2012, Pierre vd 2016, Romeo vd 2001, Trépanier vd 2016). Ayrıca sitokinlerin, dinlenme durumundaki mikrogliaları aktive ederek mikroglialardan da proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesini tetiklediği gösterilmiştir. Mikrogliaların, nöronal hücreler ile aralarındaki çift taraflı iletişim nedeniyle nörogenez, aksonogenez, sinaptogenez, myelinasyon ve nöronal ağ oluşumunu içeren süreçlerdeki önemli davranışları belirtilmiştir (Oskvig vd 2012, Pierre vd 2016, Trépanier vd 2016). Dolayısıyla mikrogliaların, nöronal sağlık ve patoloji ilişkili iki farklı kritik önemde davranabildikleri gösterilmiştir: (1) Hücrel

tamir/yenilenme için nörotrofik faktörlerin saliverilmesi ile enfeksiyon ve hücre atıklarının temizlenmesi amacıyla beyindeki immun hücreleri bir araya toplama davranımları; (2) Kronik ve uzamış aktivasyonları sonucunda proinflamatuvar faktörlerin saliverilmesi ile nöropatolojik durumlara neden olabilen davranımları (Hanisch 2002, Oskvig vd 2012, Trépanier vd 2016). Mikrogliaların yetişkin serebral dokusunda IL-1 β etkisi altında poliferasyonlarının devam ettiği bulunmuştur (Pierre vd 2016).

Periferel immun sistem ve mikrogliaların farklı yollar ile iletişim sağladığı önerilmiştir: Nöral yolak ve humoral yolak (Dantzer vd 2008). Nöral yolda periferel olarak üretilen patojen ilişkili moleküllerin ve sitokinlerin vagus gibi primer afferent sinirleri aktive ettiği (Bluthe vd 1994, Romeo vd 2001), humoral yolda ise koroid pleksus ve sirküventriküler organlar düzeyinden beyne ulaşan sirküle patojen ilişkili molekülleri içerdiği gösterilmiştir (Quan vd 1998). Sirküventriküler organlar kan-beyin bariyeri (KBB) içermedikleri için, sitokinlerin beyne difüzyon ile ulaştığı belirtilmiştir. Patojen ilişkili moleküllerin sirküventriküler organlarda TLR eksprese eden makrofaj benzeri hücreler ile etkileşimleri sonucunda, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve saliverilmesini indükleyebildikleri gösterilmiştir (Vitkovic vd 2000). Sirküventriküler organlarda çeşitli TLR-4 agonistlerinin nöroinflamatuvar yanıt etkilerinin incelendiği araştırmada, *Escherichia coli* LPS'nin area postrema (4. ventrikül) ve subfornikal organda (3. ventrikül) nükleer faktör-kappa B'nin (Nf-kB) translokasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Vargas-Caraveo vd 2020).

Homeostatik denge kaybı sonucunda mikrogliaların hızlı yanıt oluşturdıkları gösterilmiştir ve bu reaksiyon morfolojik değişiklik ile sonuçlanan mikroglial aktivasyon olarak tanımlanmıştır. Aktive olan mikroglialardan çemokinler, sitokinler, reaktif oksijen metabolitlerinin saliverildiği raporlanmıştır (Hanisch 2002). Mikroglial reaktivitenin tonik inhibisyon ve aktif stimülasyon şeklinde oluşabildiği gösterilmiştir. Tonik inhibisyonun reseptör-ligand eşleşmesi şeklinde görülebildiği; inhibitör sinyalizasyonun ise SSS immun aktivite yokluğunda ve belirlenemeyen hasar ilişkili sinyallerin yokluğundaki hücresel bütünlük kaybına hızlı yanıt sağladığı belirtilmiştir (Hanisch ve Kettenmann, 2007). Mikroglial aktivasyon stimülasyonunun bakteri, virüs, anormal düzeylerdeki adozin trifosfat ve glutamat gibi patojen ve hasar ilişkili moleküler paternler tarafından başlatılabileceği (Hanisch ve Kettenmann 2007, Nakamura 2002) ve mikroglia bağlayıcı TLR1-9 gibi patern algılayıcı reseptörler ile belirlenebileceği gösterilmiştir (Bsibsi vd 2002, Mishra vd 2006).

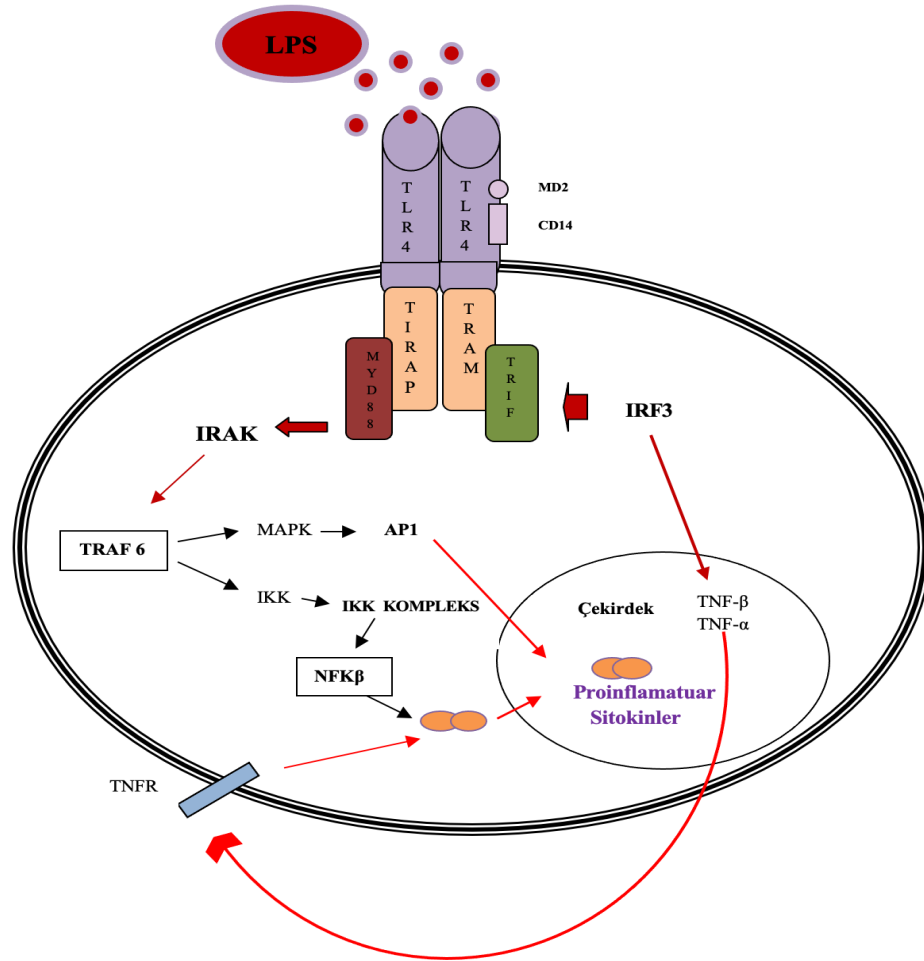
Gelişen beyinde mikrogliaların amoeboid fogositler gibi davranarak fonksiyonel olmayan sinaptik birleşmelerin ve anormal hücrelerin eliminasyonu ile nöronal ağ oluşumundaki fonksiyonu belirtilmiştir. Gestasyonel immun aktivasyonun fetal mikrogliaların aktivasyonuna neden olarak sitokin ya da nörotoksik maddelerin

saliverilmesi ile sonuçlanabileceği ve dolayısıyla nörogelişimsel süreçlerde etki oluşturabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu hücrelerdeki değişmiş reaksiyon paternlerinin uzun süreli fonksiyonel etkiler oluşturabileceği belirtilmiştir (Bowdish vd 2007, O'Loughlin vd 2017, Oskvig vd 2012).

2.2.1. Şizofreni ve immün aktivasyon

Şizofren postmortem beyin dokularında inflamasyon ilişkili genlerin ekspresyonlarında artış (García-Alvarez vd 2018, Saetre vd 2007) mikroglial aktivasyon ve mikroglial hücrelerde artış (Bayer vd 1999), periferik ve santral sikotin düzeylerinde artış (Miller vd 2011, Smith ve Maes 1995) gibi immün sistem değişiklikleri bir çok araştırma bulgularında belirtilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda sistemik maternal immün aktivasyona maruz kalan gebelerin çocuklarında, erişkinlik döneminde şizofreni oluşma riskinde artış bulunmuştur (Brown vd 2004). Prenatal ve erken postnatal dönemlerde de indüklenen çeşitli şizofreni hayvan modellerinde erişkin sıçanlarda Hc'de oluşan mikroglial aktivasyonun PPI (Deslauriers vd 2013, Giovanoli vd 2016) ve kognitif bozukluklar (Arsenault vd 2014, Giovanoli vd 2016, Koenig vd 2005) ile ilişkisi gösterilmiştir. İmmün aktivasyon ile oluşturulan şizofreni benzeri davranışsal fenotiplerde antipsikotik clozapin (Ribeiro vd 2013) ve antibiyotik minosiklin (Giovanoli vd 2016) tedavisi ile iyileşme sağlandığı bulunmuştur. Sitokinlerin çeşitli mekanizmalar ile periferden SSS'ye geçebildiği belirtilmiştir: KBB'nin hasarı, sirkumventriküler organlardan difüzyon, doymuş (saturable) transport (Banks vd 1989, Osburg vd 2002). Th1 sitokinlerinin azalmış, Th2 sitokinlerinin ise artmış düzeylerinin belirtildiği çalışmada şizofrenide Th1/Th2 oranında bozukluk önerilmiştir (Schwarz vd 2001). Maternal proinflamatuvar sitokinlerin çeşitli yollar ile fetal SSS'ye geçebileceği gösterilmiştir (Jonakait 2007). Beyin gelişiminde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin prenatal dönemde olduğu önerilmiştir. Bu temeldeki nörogelişimsel hayvan modelleri prenatal dönemde zararlı maddeye (bakteriyel endotoksin LPS, viral enfeksiyon [poly (I:C)] vb.) ya da çevresel duruma (prenatal stres, kronik stres, sosyal izolasyon vb.) maruz bırakma ile oluşturulmuştur. Bu hayvan modellerinin yapısal, yüzeysel geçerliliklerinin şizofreni epidemiyolojisine dayandığı vurgulanmıştır (Lewis ve Levitt 2002, Koenig vd 2005, Grayson ve Guidotti 2013). Bu faktörlerin ikili etken uygulaması ile (prenatal ve çocukluk/ergenlik dönemlerinde maruz kalınan çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonları) hastalık patofizyolojisinin ve etiyolojisinin daha iyi yansıtılabileceği belirtilmiştir (Davis vd 2014, Deslauriers vd 2013, Feigenson vd 2014, Giovanoli vd 2016, Monte vd 2017).

LPS'nin açıl zincir bölgesinin TLR-4 tarafından algılanarak (**Şekil 2.2.1.1**) miyoloid farklılaşma birincil yanıtı 88 (MyD88) gibi adaptör proteinler üzerinden intrasellüler sinyal transdüksiyon kaskadını başlattığı ve Nf-kB'nin nükleer translokasyonu sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarını indüklediği gösterilmiştir (O'Loughlin vd 2017, Pierre vd 2016, Vaure vd 2014). Şizofren bireylerden alınan postmortem pfCx'te TLR4 ve MyD88'in artmış ekspresyonları raporlanmıştır (Garcia-Bueno vd 2016). Postmortem dokuda yapılan farklı bir araştırmada ise TLR-4, MyD88 ve inhibitör-kappa-B-alfa protein düzeylerinin serebellumda artmış, pfCx'te ise azalmış düzeyleri bulunmuştur. Ayrıca TLR-4 ve MyD88'in azalmış düzeylerinin Nf-kB düzeyindeki artış ile korele olduğu gösterilmiştir. Aynı araştırmada Nf-kB'nin artmış ekspresyonunun devam eden inflamasyondaki tamamlayıcı (compensatory) mekanizma olarak TLR-4 ve MyD88 düzeyinde downregülasyon oluşturmuş olabileceği önerilmiştir (MacDowell vd 2017). Maternal LPS uygulamasının fetal beyindeki sitokin artışını, maternal serum ve amniotik sıvı ile fetal beyne transfer olarak (fetal olarak oluşmadığı) gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Oskvig vd 2012). Tümör nekroz faktörü alfa ($TNF\alpha$) eksik farede LPS ya da $TNF\alpha$ 'nın sistemik olarak uygulanması sonucunda vahşi tip sıçanlarda proinflamatuvar faktörlerin ($IL-1\beta$, Nf-kB gibi) ekspresyonunda artış ve $TNF\alpha$ 'nın SSS'de on ay boyunca yüksek düzeyde kaldığı raporlanmıştır. Ayrıca $TNF\alpha$ eksik farede nöroinflamasyon görülmesi nedeniyle $TNF\alpha$ 'nın periferden SSS'ne inflamasyon transferi için gerekli olduğu belirtilmiştir (Qin vd 2007). Şizofreninin nörogelişimsel hayvan modeli olarak prenatal LPS uygulaması sonrasında sıçanlara PNG90'da şizofreni benzeri davranışsal ve moleküler değişiklikler bulunmuştur: PPI'da bozukluk, lokosyon artışı, MK-801 hassasiyeti, DA'nın frontal Cx'te azalmış, striatumda ise artmış düzeyleri ile sitokin ekspresyonlarında ($IL-1\beta$, $TNF\alpha$, IL-6, IL-2) artış raporlanmıştır. Ayrıca bu sıçanlara chlorpromazine ve clozapine uygulaması sonucunda PPI bozukluğunda azalma, sitokin artışında modülasyon; chlorpromazine ile T ve B lenfositlerin, clozapine ile B lenfositlerin aktivitelerindeki normalleşme gösterilmiştir (Basta-Kaim 2011, 2012). Farklı bir araştırmada ise prenatal LPS uygulamasının sıçanlarda hiperaktivite, PPI, ve obje tanıma belleğinde bozukluk, kortikal ve limbik bölgelerdeki miyelinizasyonda azalma ve mpfCx'te, Hc ile entorinal Cx'teki PV-pozitif hücre ekspresyonunda azalma raporlanmıştır (Wischhof 2015).



Şekil 2.2.1.1: LPS yolağı: LPS uygulaması sonucunda aktive olan TLR-4 reseptörleri aracılığıyla çeşitli sinyal transdüksiyon kaskadları tetiklenerek transkripsiyon faktörlerinin (NF- κ B, IRF3 vb.) aktivasyonuna neden olmaktadır ve bu duruma yanıt olarak proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonları indüklenmektedir. **LPS:** Lipopolisakkarid, **TLR-4:** Tool Benzeri Reseptör -4, **MyD88:** Miyoid farklılaşma birincil yanıtı 88, **TRAM:** Tool reseptör ilişkili protein,

2.3. Stres

Stres şizofreni (Bayer vd 1999, Deslauriers vd 2013, Giovanoli vd 2016, Maynard vd 2001), depresyon (Czéh vd 2015) gibi nöropsikiyatrik bozuklukların gelişimi için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Akut stresin hızlı normalize olan kısa süreli etkilere neden olduğu, kronik stresin ise çeşitli beyin bölgelerinde fonksiyonel ve yapısal değişimler oluşturarak emosyonel ve davranışsal farklılıklar ile sonuçlandığı önerilmiştir (Lo'pez-Figueroa vd 2004, Yuen vd 2012).

Tüm duysal sistemlerden gelen stresör ilişkili bilgilerin beyne iletildiği ve beyinde nöral ve nöroendokrin sistemlerin integrasyonu ile organizmada en az hasar oluşturacak şekilde adaptif yanıt oluşturulduğu belirtilmiştir. Stresörlerin beyin sapı ve/veya önbeyin limbik yapılarında aktivasyon oluşumu ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Beyin sapının hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı ve otonom sinir sistemi (OSS) ile

yanıt oluşturabileceği önerilmiştir. Bunu hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki hipofizyotropik nöronlara ya da preganglionik otonomik nöronlara direk projeksiyonu ile gerçekteşirdiği gösterilmiştir. Önbeyin limbik bölgelerinin HPA aksı ya da OSS ile direk bağlantıları olmadığı için, otonomik ya da nöroendokrin hipotalamik çekirdekdeki nöronlarla sinaps oluşturmalarındaki gereklilik belirtilmiştir (Bradley ve Dinan 2010, Czéh 2015). Stres içeren psikojenik ve sistemik uyarının amigdala, Hc ve pfCx'i içeren çeşitli limbik sistem yapılarında işlendiği ve limbik bölgelerin de HPA aksının aktivasyonunu etkileyebileceği belirtilmiştir. Amigdalanın farklı çekirdekleri aracılığıyla otonomik ve nöroendokrin stres yanıtlarındaki modülatör etkisi gösterilmiştir: Santral çekirdeğin homeostatik hasar ve sistemik stresörler ile aktive olduğu fakat psikojenik stresör sonrasında aktive olmadığı ve otonomik yanıtla katılmadığı raporlanmıştır. Medial ve bazolateral amigdaloid çekirdeklerin ise psikolojik stresörler tarafından aktive olarak, paraventriküler çekirdeğe projekte olan nöronlar ile HPA aksı yanıtlarına aracılık ettiği belirtilmiştir (Popoli vd 2012).

Stres yanıtının çoğunlukla kortikosteroidlerin salıverilmesi tarafından yönlendirilen adaptif yanıt oluşturduğu ve bu nedenle stres sonrasında kortikosteron salıverilmesinde artış oluşabileceği önerilmiştir (Oster vd 2017). Hipokampal stimölasyon sonucunda insan ve sıçanlarda glukokortikoid düzeylerinde azalma, hipokampal hasarın ise glukokortikoid düzeyinde artış ile sonuçlandığı ve artış yanıtının daha çok psikojenik stres sonucunda oluştuğu gösterilmiştir (Herman vd 2003). mpfCx bölgesindeki prelimbik ve infralimbik alanlarda farklı stres yanıtlarının modüle edildiği önerilmiştir. Psikojenik stresörler sonrasında prelimbik alanın tercihen HPA aksını inhibe ederek (Lo'pez-Figueroa vd 2004), infralimbik alanın ise OSS ve HPA aksını stimüle ederek (Radley vd 2006) yanıt oluşturduğu gösterilmiştir.

Stresin nörodejenerasyon gibi beyinde çeşitli değişiklikleri indükleyerek kognitif ve emosyonel bozukluklara neden olabileceği araştırmalarda gösterilmiştir (Czéh vd 2015, Hawley vd 2012, Luine vd 1996). Kronik kısıtlama stresinin CA3 piramidal nöronlarda atrofik değişikliklere neden olduğu (Watanabe vd 1992), hipokampal CA3 ve CA4 nöronlarında ise ölümü indüklediği (Mizoguchi vd 1992) raporlanmıştır. Benzer etkilerin yüksek doz kortikosteron uygulaması ile stres uygulanmamış sıçanlarda da oluştuğu gösterilmiştir (Sapolsky vd 1985, 1996).

Erken yaşamda maruz kalınan sıkıntıların, nörogeleşimsel anomaliler ve stres yanıtındaki değişikliklerin erişkinlik boyunca da varlığını sürdürebileceği önerilmiştir. İnsan ve hayvan modelleri ile yapılan araştırmalarda stresin sirküle glukokortikoidlerde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Chiba vd 2012, Miller vd 2011). Ergenlik dönemindeki beyin gelişimi, fiziksel değişimler ve HPA aksı fonksiyonundaki farklılaşmaların bireyleri stresin etkisine karşı hassaslaştırdığı belirtilmiştir (Feigenson

vd 2014, Giovanoli vd 2016, Monte vd 2017). İnsanda 13 yaşından büyük ergenlerde sosyal strese yanıt olarak kortizol düzeyinde daha fazla artış bulunmuştur. Kemirgenlerde ise kronik (Hinwood vd 2012, Martín-Hernández vd 2018, Mizoguchi vd 2000, Peterlik vd 2016) ve tekrarlayan (Sadler ve Bailey 2016) kısıtlama stresinin juvenil hayvanlarda erişkinlere kıyasla daha fazla kortikosteron salınımını indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca kronik (Hawley vd 2012) veya tekrarlayan tahmin edilebilir (Luine vd 1996, Sadler ve Bailey 2016) stres uygulamasının stres ile başa çıkma davranışını destekleyebileceği bulunmuştur: 13 günlük tekrarlayan kısıtlama stresinin, stres uygulamasından 10-13 gün sonra değerlendirilen spasyal bellekte iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Luine vd 1996). Hc'nin dorsal ve ventral bölgelerinde kronik tahmin edilemeyen stresinin araştırıldığı çalışmada Hc'nin dual olarak stres yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir: Strese dirençli olan dorsal bölgede davranışsal adaptasyonun geliştirilerek (stresten kaçma gibi) spasyal uzun süreli bellekte iyileşme ile sonuçlanabileceği; nörogenezin olumsuz etkilendiği vHc'de ise emosyonel yanıtlarda kötüleşmeye neden olabileceği gösterilmiştir (Hawley vd 2012).

2.3.1. Şizofreni ve stres

Stresörlerin pfCx, Hc, amigdala gibi limbik sistem ilişkili bölgelerde fonksiyon bozukluklarını tetikleyerek şizofrenideki kognitif bozuklukların gelişimine neden olabileceği önerilmiştir. Psikojenik stresin HPA aksında aktivasyon başlatarak plazma glukokortikoid hormonlarının salgılanmasında artışa neden olduğu raporlanmıştır: Şizofrenide artmış kortizol düzeyleri (Bradley ve Dinan 2010) ve postmortem beyin dokularında glukokortikoid reseptör (GR) ekspresyonlarında azalma (Webster vd 2002), sistemik HPA aksı bileşenlerindeki hiperaktivite gibi (Oster vd 2017) HPA aksı regülasyonunda bozukluklar bulunmuştur. Kronik sosyal stres ile oluşturulmuş fare modelinde periferal ve VTA-nAcc DA yolağında immun aktivasyon raporlanmıştır. Aynı çalışmada VTA-nAcc DA yolağı fonksiyonunda ve nAcc DA ilişkili ödül yönelimli (reward-directed) davranışta (ödül beklentisi, ödül değerlendirmesi ve eforal motivasyon) azalma gösterilmiştir (Bergamini vd 2018).

Mikroglialının stresin etkisini modüle ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Hinwood vd 2012). Kemirgen pfCx'te kronik stresin mikroglial hiper-ramifikasyonu ve astroglial atrofiyi arttırdığı belirtilmiştir (Tynan vd 2013).

Nörogelişimsel bozuklukların genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonları (çevre; gen; çevre) ile oluştuğu belirtilmiştir: Şizofreninin ikili etken hipotezinde genetik bozukluk, maternal stres ya da enfeksiyon gibi birincil bir etkenin beyin gelişimini olumsuz etkileyerek, sonraki yaşamda karşılaşılan stres ya da immun

aktivasyon gibi ikinci bir etkene karşı bireyde hassasiyet oluşturabileceği ve şizofreni gelişme riskinde artışa neden olabileceği belirtilmiştir (Bayer vd 1999, Deslauriers vd 2013, Giovanoli vd 2013, Maynard vd 2001). Maternal poly(I:C) ve juvenil kısıtlama stresinin ikili etken olarak uygulanması ile oluşturulan şizofreni hayvan modelinde her iki etkenin birlikte uygulanması sonucunda tek başına poly(I:C) uygulamasından daha fazla D2R mRNA ve protein düzeylerinin pfcx ve striatumda artmış, GAD67'nin Cx'te azalmış düzeyleri ve PPI'da bozulma raporlanmıştır (Deslauriers vd 2013). Farklı bir araştırmada maternal poly(I:C) ve juvenil tahmin edilemeyen strese maruz bırakılan farelerde her iki faktörün beraber uygulanması sonucunda PPI'da bozulma, DA agonistlerine hassasiyeti içeren şizofreni ilişkili davranışlar görülmüştür. Prenatal immun aktivasyon ve juvenil stresin ikili uygulaması sonucunda erişkin farede IL-1 β düzeyinde artış olduğu raporlanmıştır. Aynı araştırmada stresin prenatal immun aktivasyondan bağımsız olarak anksiyete benzeri davranışı indüklediği raporlanmıştır (Giovanoli vd 2016). Close Homolog of L1 (CHL1) geni çıkarılmış farelere ikinci etken olarak kronik stres uygulanan araştırmada ise latent inhibisyon (LI) değerlendirilmiştir: Vahşi tip, CHL1 çıkartılmış ve heterozigot farelerde LI ilişkili normal sonuçlar elde edildiği, kronik stres uygulaması sonucunda ise CHL1 knock-out ve heterozigot farelerde LI'da bozukluk olduğu raporlanmıştır. Aynı araştırmada c-fos pozitif hücreler ile nöronal aktivasyon incelenmiştir: Prelimbik, infralimbik ve nAcc'nin shell alanlarının stresten etkilendiği; vHc ve bazolateral amigdala'daki nöronal aktivitenin ise birbirlerinden bağımsız şekilde genotip ve stresten etkilendiği, nAcc core alanının ise stres ve genotip etkileşiminden etkilendiği bulunmuştur (Buhusi vd 2017). Bu sonuçlar şizofreni modellemesi için ikili etken uygulamasının etkinliğini ve gerekliliğini vurgulamaktadır.

2.4. Biliş İlişkili Beyin Yapıları ve Mekanizmaları

Fizyolojik koşullarda kognitif fonksiyon regülasyonuna çeşitli beyin alanlarının ve mekanizmalarının katıldığı önerilmiştir. Bu mekanizmalar öğrenme ve bellek ilişkili olarak daha çok Hc'de tanımlanmıştır: Hc sinapslarındaki nörotransmisyon temelinde incelenmiştir ve LTP, LTD içeren Hebbian sinaptik plastisite (Valtcheva ve Venance 2016) kapsamında belirtilmiştir. Bilgi depolanmasını sağlayan LTP ve LTD'nin üç özelliği belirtilmiştir: (1) *Girdi/sinaps spesifik* (input/synaps spesifik) özelliği, sinaptik hedefe olan bir ya da birkaç girdinin tetanusunun (yüksek frekanstaki uyarı) tek bir tetanis olarak gözlenmesi şeklinde tanımlanmıştır. (2) *Kooperatiflik* (cooperativity)

özelliği LTP'nin oluşabilmesi için girdilerin eşik değeri aşmasının gerekliliği şeklinde belirtilmiştir. (3) *Asosiyativite* (associativity) özelliğinin ilk iki özelliğin uzantısı olduğu ve zayıf bir tetanusun bağımsız bir girdideki diğer bir güçlü tetanus ile eşleşmesi durumunda LTP'yi indükleyebilecek eşiği aşabileceği belirtilmiştir. Bu özellik sıklıkla asosiyatif öğrenme ile eşleştirilmektedir (Citri ve Malenka 2008).

Tetanusun LTP oluşumunu sağladığı ve EPSP amplitüdünde uzun süreli artış oluşturduğu önerilmiştir. LTP'nin sinaptik plastisitenin tek formu olmadığı, farklı süreçlerin de sinaptik transmisyonu güçlendirebileceği belirtilmiştir. Farklı hücrel ve moleküler mekanizmalar ile sinaptik plastisitenin oluşabileceği fakat bu süreçlerin önemli ortak benzerlikler içerdiği gösterilmiştir: Tüm LTP formlarının yolaktaki potansiyalize olan sinaptik aktivite tarafından indüklendiği belirtilmiştir. LTP'nin çeşitli formlarının farklı reseptör ve iyon kanalları kullandığı gösterilmiştir: Farklı formdaki LTP'lerin farklı ikincil haberci yolları ile presinaptik hücrelerdeki transmitter salıverilmesinde ya da postsinaptik hücredeki glutamat hassasiyetinde değişiklik oluşturabileceği bulunmuştur (Morgan ve Teyler 2001, Remondes ve Schuman 2003, Zalutsky ve Nicoll 1990). Örneğin schaffer kollateralleri, mossy fiber ve CA1'e olan entorinal girdilerdeki LTP mekanizmalarındaki farklılıklar LTP indüksiyonundaki postsinaptik NMDAR fonksiyonunun incelenmesiyle gösterilmiştir: CA1 piramidal hücreleri ile olan schaffer kollateralleri arasında indüklenen LTP'nin, NMDAR antagonisti 2-amino-5-fosfonik valerik asit (APV) ile bloklanabildiği gösterilmiştir (Morgan ve Teyler 2001). Fakat APV'nin CA1 nöronlarına olan entorinal sinapsın kısmi inhibisyonunu gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Remondes ve Schuman 2003). APV'nin CA3 piramidal nöronları ile olan mossy fiber sinapslarındaki LTP'de ise hiç etkisi olmadığı raporlanmıştır (Zalutsky ve Nicoll 1990).

Neonatal evrede (PNG0-21) amigdala ve Hc gelişiminin hızlı olması nedeniyle nöral ve fonksiyonel gelişimin önemine dikkat çekilmiştir. Prepubertal dönemde (PNG21-30) kortikal bölgelerin ve limbik sistemin yapısal ve fonksiyonel olarak olgunlaşmaya başladığı ve juvenil sıçanlarda (PNG30-60) bu olgunlaşmanın devam ettiği belirtilmiştir (Ulrich-Lai ve Herman 2009). Hc'yi içeren medial temporal lobun ve anterior singulatu içeren mpfCx'in spasyal bilginin başarılı kodlanması ve geri çağırılması için gerekliliği gösterilmiştir (Dickerson vd 2014). Bu alanlardaki nöronların işler bellek görevleri esnasında teta ritminde senkronize olarak ateşlendiği raporlanmıştır (Morgan ve Teyler 2001).

2.4.1. Prefrontal korteks

Yürütücü işlevler, karar verme, davranışsal planlama gibi yüksek düzey kognitif ve emosyonel süreçlerin yürütüldüğü kritik beyin bölgesi olan pfCx'in, dikkat regülasyonu ile limbik ve diğer subkortikal alanlardan gelen bilgilerin entegrasyonundaki fonksiyonu da gösterilmiştir (Arnsten 2009, Barbas vd 2003, Carr ve Sesack 2000, De Saint Blanquat vd 2013, Goldman-Rakic vd 2004). pfCx'e polisinaptik ve monosinaptik projeksiyonların ulaştığı fakat innervasyonun büyük bölümünü Hc'den gelen güçlü monosinaptik glutamaterjik afferentlerin oluşturduğu belirtilmiştir. vHc/subikulumdan forniks ile mpfCx'in prelimbik, infralimbik ve singulat alanlarına olan projeksiyonların kortikal tabakaların tümünde sonlanabildikleri raporlanmıştır. pfCx'ten Hc'ye olan geri projeksiyonun indirek olarak talamusun reuniens çekirdeğinden gerçekleştiği belirtilmiştir. pfCx'teki kortikal tabakaların, glutamaterjik piramidal hücrelerin ve GABAerjik internöronların pre-post-natal periyod boyunca gelişmeye devam ettiği ve gelişimsel hasarlarının erişkinlikte nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabilecek hücresel yapılarda ve bağlantılarda değişiklikler ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (Barbas vd 2003, Carr ve Sesack 2000, Degenetais vd 2003).

Monosinaptik afferentlerin biliş, emosyon, stres regülasyonu, ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklar ile ilişkisi raporlanmıştır. vHc'nin tek uyarı ile stimülasyonu sonrasında pfCx piramidal nöronlarında EPSP ve sonrasında inhibitör postsinaptik potansiyallerin oluştuğu gösterilmiştir. Hc-pfCx yolağında hipokampal terminaller, GABAerjik internöronlar ve piramidal nöronlar arasında üçlü döngü oluştuğu raporlanmıştır. Bu döngünün kısa ve uzun süreli plastisite oluşumunda ve nöropsikiyatrik bozuklukların gelişiminde fonksiyon gösterdiği raporlanmıştır (Degenetais vd 2003, Takita vd 2013).

Glutamaterjik piramidal nöronları içeren Hc-pfCx yolağındaki eksitasyonda NMDAR'lerin de etkisinin olduğu fakat AMPAR'lerin fonksiyonunun dominant olduğu belirtilmiştir (Wang vd 2013, Yuen vd 2012). pfCx derin tabakalarına ulaşan DAerjik girdilerin çoğunun VTA'dan projekte olduğu raporlanmıştır. Mezokortikal DAerjik nörotransmisyonun pfCx'teki inhibitör etkisi nedeniyle, ekstatör etkideki Hc-pfCx yolağında modülatör davranım gösterdiği belirtilmiştir. DA düzeyi ile Hc-pfCx yolağındaki LTP arasında korelasyon bulunmuştur. Ayrıca D1 reseptörünün siklik adozin monofosfat-PKA yolağı üzerinden NMDAR bağımlı LTP'deki etkisi de belirtilmiştir (Carr ve Sesack 2000, Goldman-Rakic vd 2004, Howes ve Kapur 2009, Mizoguchi vd 2000, Seguela vd 1988). Hc-pfCx yolağındaki bir diğer etkinin de lokus serülüs Hc tetanik stimülasyonu ile birlikteliği sonucunda, pfCx LTP'sinde artış oluştuğu

bulunmuştur (Lim vd 2010, Yuen vd 2008). Beyin sapı ve bazal önbeyinden gelen kolinerjik girdilerin de özellikle muskarinik reseptörler aracılığıyla LTP ve LTD modülasyonuna katıldığı belirtilmiştir (Teles-Grilo Ruivo vd 2017, Wang ve Yuan 2009, Yang vd 2013).

dlpfCx'in işler bellek, düşünce ve anlamlandırma için gerekli beyin bölgesi olduğu ve lezyonlarının işler bellek ilişkili yetilerde bozukluklar ile sonuçlandığı bulunmuştur. Diğer beyin bölgelerinin aksine dlpfCx tabaka III'teki glutamaterjik sinapslarda NR2B eksprese eden NMDAR'lerin yoğun düzeyleri ve ekstrasinaptik alandakilerin ise yoğunluğunun az olduğu raporlanmıştır. Fizyolojik koşullarda delay hücre ateşlenmesinin NR2A ve NR2B'nin her ikisini de içeren NMDAR'lerin ateşlenmesine bağlı olduğu ve AMPAR'lerin hücre ateşlenmesindeki etkisinin çok az olduğu bulunmuştur (Wang vd 2013). Delay hücre ateşlenmesi için gerekli olan Mg^{2+} bloğunun kaldırılmasının $\alpha 7nAChR$ kolinerjik stimülasyonu ile gerçekleştiği raporlanmıştır (Yang vd 2013).

Duysal motor asosiyasyon Cx'i ile pfCx arasındaki projeksiyonların düşünce, dikkat ve hedefe yönelik davranış oluşumuna katıldıkları önerilmiştir. Ayrıca pfCx'in kaudat, talamus, Hc'ye direkt projeksiyonu; serebellar Cx'e ise pons aracılığıyla projekte olduğu belirtilmiştir (Goldman-Rakic 1996). mpcfCx ve orbital pfCx'in amigdala, nAcc ve hipotalamusa olan projeksiyonları ile içsel durum ve emosyon regülasyonunu gerçekleştirdikleri raporlanmıştır (Price vd 1996). pfCx'in beyin sapında lokalize monoamin hücrelere olan projeksiyonlarının uyanıklık (arousal) regülasyonuna katıldığı belirtilmiştir (Barbas vd 2003).

2.4.2. Hipokampüs

Hc'nin kognitif süreçlerde, emosyonel davranışta gelişim boyunca önemli davranımı ve HPA aksı regülasyonuna katıldığı belirtilmiştir. Erişkin hipokampal nörogenezin biliş ve öğrenme regülasyonundaki önemi çeşitli araştırma sonuçlarında raporlanmıştır (Dorey vd 2012, Jinno 2011, O'Reilly vd 2015, Spalding vd 2013).

Hipokampal sinaptik döngüyü oluşturan tri-sinaptik yolakta entorinal Cx'in *direkt yolak* ile CA1'e projeksiyonu ya da *perforant yolak* ile DG'ye bilgi gönderdiği ve DG granüler hücrelerinin ekstatör *mossy fiber yolağı* ile CA3 piramidal nöronlara projeksiyonu; piramidal nöronların da *shaffer kollaterallerini* oluşturarak CA1'e projekte olduğu ve oradan da subikuluma projeksiyonların iletildiği tanımlanmıştır (Dolorfo ve Amaral 1998, Ishizuka vd 1990). Üç yolakta oluşan LTP'nin farklı moleküler mekanizmaları olduğu ve Schaffer kollaterallerindeki LTP'nin öğrenme ve bellek ile

direkt ilişkili mekanizma olduğu belirtilmiştir. Özetle mossy fiber yolağındaki tetanusun presinaptik terminallere Ca^{2+} girişi ile indüklendiği ve sonucundaki kalsiyum/kalmodilin ilişkili adenil siklaz kompleksinin aktivasyonu ile siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretiminin arttırdığı ve PKA'nın aktive olduğu belirtilmiştir (Zalutsky ve Nicoll 1990). Direkt yolakta oluşan LTP'nin NMDAR'leri (tetanusun 100 Hz olması durumunda) ya da L-tipi Ca^{2+} kanalları ile (tetanusun 200 Hz olması durumunda) gerçekleştiği belirtilmiştir (Remondes ve Schuman 2003). Schaffer kollateralleri yolağındaki terminallerden saliverilen glutamatın CA1 nöronlarının postsinaptik membrandaki AMPA ve NMDA reseptörlerini aktive ettiği ve AMPAR aracılı oluşan EPSP ile NMDAR'lerin Mg^{2+} bloğunun kaldırıldığı belirtilmiştir (Morgan ve Teyler 2001). NMDAR'lerden gerçekleşen Ca^{2+} akışı nedeniyle postsinaptik hücredeki intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonunun artması ve sonucunda PKC, CAMKII ile tirozin kinazları içeren sinyalizasyon yollarının aktivasyonu raporlanmıştır. Sinyalizasyon yolları ile hem postsinaptik hücrenin glutamata olan yanıtında artış, hem de presinaptik terminallerden glutamat saliverilmesinde artış oluşabileceği gösterilmiştir. Schaffer kollaterallerinin CA1 nöronları ile oluşturduğu LTP'nin öğrenme ve bellek mekanizmasında belirtilen her üç özelliği kapsadığı gösterilmiştir (Siegelbaum ve Kandel 2013).

Hipokampal formasyonun dorso-ventral eksenini boyunca farklı anatomik ve transkripsiyonel belirteçlerin doğumdan itibaren bulunduğu ve erişkin benzeri fonksiyonel farklılıklar gösterdikleri raporlanmıştır (O'Reilly vd 2015). Farklı başlıklar temelinde yapılan araştırmalar birbirleri ile tutarlı şekilde dHc ve vHc'nin fonksiyonel olarak da farklı davrandığını önermektedir. Hc'nin dorsal ve ventral bölgelerinin extra-hipokampal yapılar ile bağlantılarının da peptiderjik innervasyon temelindeki farklılığı gösterilmiştir. vHc ile amygdala ve entorinal Cx arasında; dHc ile fornix ve oksipitoparietal Cx arasında bağlantılar tanımlanmıştır (Roberts vd 1984). Kronik stres sonrasında her iki hipokampal bölgede GABAerjik internöronların yoğunluğunun incelendiği araştırmada dHc'de, vHc'ye göre daha fazla azalma bulunmuştur (Czéh vd 2015). Erişkin nörogenezinde dHc ve vHc'de topografik farklılıkların bulunduğu araştırmada ventral DG'de beyin lipid bağlayan protein (Brain Lipid Binding Protein) pozitif olan radial glialardaki progenitörlerin sayısal yoğunluğunun diğer alt bölgelere göre azaldığı; dorsal DG'de ise doublecortin pozitif olan nöral progenitörlerin ve genç granül hücrelerin sayısal yoğunluğunun diğer alt bölgelere göre fazlaştığı raporlanmıştır (Jinno 2011).

dHc ve vHc'de farklı yollar ilişkili genlerin farklı yoğunluklardaki ekspresyonları ve bu bölgesel farkın PNG9-18 arasında en fazla olduğu saptanmıştır: Maksimal farkın spasyal bellek ve emosyonel davranışın başlangıç dönemi olan PNG18'de olduğu belirtilmiştir. dHc'de transkripsiyon ilişkili cAMP-yanıt elementi bağlayan protein (CREB)

yolağı, inflamasyon (NF- κ B gibi), gelişim ve hücre adezyonu ilişkili yolların gen ekspresyonlarında yoğunluk bulunmuştur. vHc'de ise DAerjik, kolinerjik, GABAerjik, kromafin hücreleri ve protein kinaz A sinyalizasyonu ilişkili gen ekspresyonlarında yoğunluk saptanmıştır. Hastalık ilişkili biyobelirteçlere bakıldığında dHc'nin inflamasyon ve kanser ile, vHc'nin ise şizofreni ve afektif bozukluklar gibi SSS hastalıkları ile ilişkisi önerilmiştir (O'Reilly vd 2015). dHc ve vHc'nin üç farklı gelişimsel evrede (PNC14, 28 ve 45) incelendiği araştırmada, dHc'de glutamaterjik transmisyon, öğrenme, LTP, uzun süreli bellek ilişkili genlerin güçlü şekilde eksprese edildiği bulunmuştur. vHc'de ise kolinerjik ve GABAerjik sinaptik transmisyon, serotonerjik reseptör sinyalizasyonu, morfin ve nikotin bağımlılığı ilişkili genlerin güçlü ekspresyonları gösterilmiştir (Lee vd 2017).

Ergenlik boyunca olgunlaşmaya devam eden limbik sistem ve bileşeni Hc'nin, erişkinlikteki hormonal stres reaktivitesinin modülasyonunda aktif rol aldığı belirtilmiştir (McEwen vd 2016). Hc'de kortikosteroid reseptörlerinin yüksek konsantrasyonları ve hipokampal eksendeki dağılımlarının farklılaştığı gösterilmiştir: dHc'nin düşük afiniteli GR, vHc'nin ise yüksek afinitedeki mineralokortikoid reseptörlerini (MR) yoğun olarak içerdiği raporlanmıştır. Her iki reseptörün de hipokampal ağlar üzerindeki farklı modülasyonu belirtilmiştir: GR'nin ağ aktivitesini normalize ettiği (çoğunlukla baskılayıcı olarak), MR'nin ise ağların ekstabilesini ve stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir (Joels vd 2008). GR'nin stres yanıtını zamana bağlı şekilde oluşturduğu bulunmuştur: Akut stres uygulamasından 15 dakika sonra dHc'deki düşük kortikosteron seviyesinin MR'leri aktive ettiği, GR'lerin ise 60 dakika sonra kortikosteron düzeyi yükseldiğinde dHc'de, 105 dakika sonra ise vHc'de aktiflendiği gösterilmiştir (Dorey vd 2012). Kronik stres uygulanan sıçanlarda dHc'nin vHc'ye göre daha fazla etkilendiği bulunmuştur. Aynı araştırmada her iki Hc'nin alt bölgelerinde GABAerjik internöronların yoğunluğu immunohistokimyasal olarak araştırılmıştır ve kronik stresin Hc'de genel bir azalma oluşturmak yerine spesifik tipteki GABAerjik internöronlarda, belirli altbölgelerde azalma oluşturduğu bulunmuştur: PV-pozitif ve kalretinin-pozitif nöronların dHc'nin tüm alt bölgelerinde azaldığı fakat vHc'de ise sadece CA1 alt bölgesinde azaldığı görülmüştür. Nöropeptik Y-pozitif nöronların ise vHc'de daha fazla azaldığı sonuçlara yansımıştır (Czéh vd 2015).

Erişkinlik boyunca DG'nin subgranüler alanında nöral progenitör hücreler tarafından yeni nöronların üretildiği raporlanmıştır. İnsanda her gün yaklaşık 1400 yeni granüler hücrenin DG'ye eklendiği belirtilmiştir (Spalding vd 2013). Kemirgenlerde yeni oluşan hücrelerin doğumdan 6-8 hafta sonra olgunlaştığı ve gelişimleri esnasında sinaptik plastisitede artış periyoduna girildiği gösterilmiştir (Ge vd 2007). Emosyonel durumun DG'deki nörogenezi etkiliyor olması nedeniyle, nörogenezin psikiyatrik

bozukluklar ve biliş üzerindeki etkisi önerilmiştir. Bu etkilerin Hc döngüleri aracılığıyla gerçekleşebileceği belirtilmiştir (Gould vd 2000, Dranovsky ve Hen 2006).

2.4.2.1. Dorsal hipokampus döngüleri

Dorsal CA1 ve dorsal subikulum kompleksinden, anterior singulat Cx'in retrosplenial alanına olan projeksiyonlar ile spasyal bilginin sağlandığı belirtilmiştir (Vogt ve Miller 1983). Bu alanların vizyospasyal bilginin çevresel keşfini gerçekleştirerek kognitif işlemede görev aldıkları gösterilmiştir (Frankland vd 2004, Harker ve Whishaw 2004, Maguire vd 2006) ve lezyonları sonucunda spasyal bellekte bozukluklar raporlanmıştır (Bygrave vd 2016, De Saint Blanquat vd 2013, Teles-Grilo Ruivo vd 2017). Dorsal subikular kompleksin forniks ile navigasyon ilişkili nöronları içeren medial ve lateral mamiller çekirdeklere (Taube 2007) ve anterior talamik komplekse projeksiyonları raporlanmıştır (Swanson ve Cowan 1975). Bu subkortikal yapıların ise dHc'ye ve retrosplenial alana projeksiyonları belirtilmiştir (Risold vd 1997). Bu nöral ağın navigasyon sistemi için en önemli bilişsel haritayı oluşturduğu ve öğrenilmiş çevredeki davranışların uygun oryantasyonda olması ve yürütülmesi için imkân sağladığı belirtilmiştir (Taube vd 2007). Dorsal CA1 ve CA3'ün septal çekirdeğin kaudal ve rostral bölümlerinin dorsa-medial alanına olan projeksiyonları önerilmiştir. Bu alanlardan da istemli lokomotor hareket esnasında aktive olan hipokampal teta ritminin oluşumunu ve kontrolünü sağlayan medial septal kompleks ve supramamiller çekirdeğe projeksiyonlar belirtilmiştir (Stewart ve Fox 1990). Dorsal subikulum ve lateral, medial entorinal Cx'in lateral bandlarının nAcc'nin rostralateraline ve rostral caudoputamene projeksiyonları gösterilmiştir. Buradan direkt ya da indirekt olarak substantia innominata/globus pallidus üzerinden VTA (Swanson ve Kalivas 2000) ve substantia nigra pars retikularisi innerve eden projeksiyonların iletildiği belirtilmiştir (Mogenson vd 1983). Tüm yapıların kaudal hipotalamusun mamiller cismi ile beraber keşifsel davranışın temelindeki kaudal davranış kolonunu oluşturduğu önerilmiştir (Swanson 2000). Keşif davranışının VTA'nın lokomosyon (Swanson ve Kalivas 2000), substantia nigra pars retikularisin hareketin oryantasyonu (Mogenson vd 1983), mamiller cismin spasyal yönelme davranımları ile gerçekleştiği belirtilmiştir (Swanson 2000). Dorsal CA3'ten septuma ve septumdan da VTA'ya olan projeksiyonlar sonucunda ödül-mekân ilişkilendirilmesinin gerçekleştiği raporlanmıştır (Risold ve Swanson 1996). Ayrıca dorsal CA3 aktivitesinin lateral septumdaki inhibitör projeksiyonları aktive ederek, VTA'daki DAerjik nöronların disinhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Luo vd 2011).

2.4.2.2. Ventral hipokampüs döngüleri

Ventral CA1'in olfaktör bulba direk projeksiyonu ve anterior olfaktör çekirdeğin de priform Cx ve endopriform çekirdeği içeren olfaktör kortikal alanlara olan projeksiyonu belirtilmiştir (Cenquizca ve Swanson, 2006). Bu projeksiyonların olfaktör bulbu hasarını takiben gerçekleşen depresyon benzeri semptomlarda etkili olduğu ve antidepresanlar ile iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (Song ve Leonard 2005). vHc'nin majör çıktısını oluşturan CA1 ve ventral subikulum aktivitesinin yenilik ile oluşan ve stres ile indüklenen VTA'dan DA salınması için gerekliliği belirtilmiştir. vHc'nin mpfCx projeksiyonu ile anksiyete ilişkili davranışı; vHc ve basolateral amigdalanın prelimbik mpfCx'e projeksiyonları ile korku ekspresyonu oluşturulduğu gösterilmiştir (Bergamini vd 2018, Fanselow 2000).

Ventral CA1, ventral subikulum, amigdala ve mpfCx'in nöroendokrin, otonom ve somatik aktivitelerin kontrolünde görev alan hipotalamusun periventriküler ve medial alanlarındaki innervasyonunu lateral septum, medial ve santral amigdala çekirdekleri, stria terminalisin bed çekirdeği üzerinden gerçekleştirdiği belirtilmiştir. Bu aktiviteler ilişkili güçlü emosyonel bileşenleri içeren üç motive davranışa değinilmiştir: (1) beslenme; (2) üreme; (3) korunma (Dong vd 2001, Kishi vd 2000, Petrovich vd 2001). vHc'den bed çekirdeğe olan projeksiyonların psikiyatrik bozukluklar ilişkili nöroendokrin fonksiyon bozukluklarındaki önemi vurgulanmıştır. Bunun nedeni olarak bed çekirdeğin hipotalamik paraventriküler çekirdekdeki kortikotropin salıveren hormon içeren nöronları innerve etmek üzere direk projeksiyon yollayan tek serebral yapı olması belirtilmiştir. Bed çekirdeğin psikolojik stres sonucundaki HPA eksen yanıtının hipokampal regülasyonundaki ve anksiyete oluşumundaki etkisi de belirtilmiştir (Cullinan vd 1993, Dong vd 2001).

Ventral septumdan anterior hipotalamusa olan GABAerjik girdilerin kortikosteron düzeyinde artışa neden olarak anksiyete davranışını açığa çıkardığı belirtilmiştir. Ventral CA1 ve subikulum kompleksinin santral amigdalar çekirdeğe olan projeksiyonunun korku öğrenmesine katıldığı raporlanmıştır. Ayrıca santral ile beraber lateral ve bazolateral amigdalar çekirdeklere olan projeksiyonlarının Pavlovian korku koşullanması için gerekli bileşenler olduğu önerilmiştir (Fanselow 2000).

2.4.3. Şizofreni ve biliş

Şizofrenide kognitif bozuklukların psikoz başlangıcından önce görülebildiği ve yaşam boyu devam ettiği belirtilmiştir (Reichenberg ve Lewis 2010, van Oel vd 2002). Kognitif test performansı esnasında uygulanan görüntüleme çalışmalarında dlpfCx

hipofrontolitesi bulunmuştur. Bu araştırmalarda dlpfCx'teki kognitif bozukluk ile işler bellek, dūřünce bozukluğu ve disorganizasyon semptomları arasında ilişki raporlanmıştır (Andreasen vd 1997, Barch ve Ceaser 2012). şizofreni postmortem dokuları ile yapılan araştırmalarda dlpfCx tabaka III'te hücresel, moleküler ve döngüsel değişiklikler belirtilmiştir. Ayrıca morfolojik çalışmalarda piramidal hücre dendritik diken kaybı görülmüştür ve bu kaybın tabaka V'te oluşmadığı bulunmuştur (Glantz ve Lewis 2000). Görüntüleme çalışmalarında şizofren bireylerde işler bellek görevi esnasında talamus aktivasyonunda azalma (Andrews vd 2006) ve işler bellek bozukluğu ile korele olarak pfCx-talamik bağlantıda azalma (Giraldochica vd 2017) gösterilmiştir. Hayvan modelleri ile yapılan araştırmalarda ise talamus aktivitesindeki azalmanın özellikle tersine öğrenme (reversal learning) ve işler bellek gibi kognitif görevlerdeki bozukluğa neden olduğu raporlanmıştır (Parnaudeau vd 2013). Talamus ve hedefindeki altı kortikal bölge (pfCx, motor, somatosensör, posterior parietal korteksler ve temporal, oksipital loblar) arasındaki fonksiyonel bağlantının kognitif işlevler temelinde incelendiği araştırmada pfCx-talamik bağlantıda azalma ve sensorimotor-talamik bağlantıda artış bulunmuştur. Ayrıca bu değişikliklerin şizofrenideki kognitif bozukluklar ve negatif semptomlar ile ilişkisi gösterilmiştir (Chen vd 2019).

Limbik yapıları ve pfCx'i bağlayan beyaz madde yolları ile şizofreni semptomları arasında bağlantı olduğu raporlanmıştır: Paralimbik ve neokortikal alanları bağlayan singulumun (dlpfCx, singulat gyrus, parahipokampal gyrus ve amigdalayı bağlamaktadır) emosyon, spasyal ortantasyon ve bellek ilişkili fonksiyonları belirtilmiştir ve şizofrenideki kognitif bozukluklar ile ilişkisi raporlanmıştır (Kubicki vd 2003). Uncinate fasikulus (orbito fCx ve Brodmann 10. alan ile anterior temporal alanları bağlamaktadır) eksiklik sendromu olan şizofren bireylerdeki sosyallik azalması ve afektif düzleşme ile ilişkili bulunmuştur (Kitis vd 2012). Kaudal temporal ve inferior parietel korteksleri frontal lob ile bağlayan arcuate fasikulusun şizofrenideki konuşma ve dūřünce bozuklukları ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu etkiyi arcuate fasikulusun Wernicke'nin ve Broca'nın alanlarını da bağlaması nedeniyle oluşturduğu belirtilmiştir (Kubicki vd 2013). Hc ve pfCx'i bağlayan forniks hasarı sonucunda spasyal bellek ve öğrenmede bozuklarının oluştuğu raporlanmıştır (Zhou vd 2008). Prenatal LPS ile oluşturulan şizofreni hayvan modelinin kullanıldığı araştırmada Hc'deki total GAD67 ve PV pozitif nöron sayısında azalma, PPI bozukluğu, sosyal etkileşimde azalma raporlanmıştır (Basta-Kaim vd 2015).

Prenatal stres uygulanan farelerde pfCx ve Hc'de PNG75'te şizofreni ilişkili GAD1, Reln, BDNF gen regülatör promoterlerinde hipermetilasyon, artmış lokomotor aktivite ve sosyal davranışta azalma bulunmuştur. Bu sonuçların şizofren postmortem dokuları ve şizofreni benzeri davranışlar ile turarlı olduğu belirtilmiştir (Dong vd 2016).

2.5. Kinurenin Yolağı

KY %90 periferden orjin aldığı, triptofan degradasyonunun %95'inin bu yolda gerekleŖtiđi (Wolf, 1974) ve nikotinamid adenin dinkleotidin (NAD⁺) KY'de üretildiği belirtilmiŖtir (Bender 1983, Gholson vd 1963, Schwarcz vd 2012, Stone 1993). Esansiyel amino asit triptofanın (TRP) periferde albümine bağlanarak (%90) ve serbest formda (%10) transport edildiği ve sadece serbest formu L-amino asit transporterlar ile KBB'yi aŖabildiđi gsterilmiŖtir (McMenamy ve Oncley, 1958). Beyindeki kinurenin (KYN) kaynığının %60'ının periferden orjin aldığı raporlanmıŖtir ve TRP'nin SSS'deki eŖitli metabolik yolakların öncülü olduğu belirtilmiŖtir: KYN (astrozit, mikroglia, dendritik hücreler, makrofajlar, endotelyal hücreler), serotonin (serotonerjik nöronlar), melatonin, niasin ve protein sentezi (tüm hücrelerdeki). Ayrıca TRP'nin, KY'de nikotinamid asit mononkleotide metabolize olarak NAD⁺ biyosentezine katıldığı gsterilmiŖtir (Bender 1982, Peters 1991, Wolf 1974).

KY TRP'nin, hepatik enzim triptofan 2,3-dioksigenaz (TDO) veIDO ile oksidasyonu sonucunda N-formilkinurenin (NFK) oluŖmaktadır. TDO karaciğerde kortikosteroidler ve TRP ile indüklenmektedir. Sitokinler ve inflamatuvar moleküller (LPS gibi) ile indklenenIDO, makrofaj, mikroglia, nöron ve astrositlerde bulunmaktadır. NFK'nin kinurenin formamidaz ile KYN'ye hidrolizasyonu gerekleŖmektedir. KYN'nin ise  yolda katabolizasyonu oluŖtuđu belirtilmiŖtir: Kinurenin aminotransferaz (KAT 1-5) enzimleri ile KYNA; kinureninaz ile antranilik asit; KMO ile 3-hidroksi kinurenin. Antranilik asit ve 3-hidroksikinurenin, 3-hidroksiantranilik asite (3-HANA) dnŖmektedir. 3-HANA, 3HAAO ile 2-amino-3-karboksimumkonik semialdehide metabolize olmaktadır. Bu ara bileŖenden spontan olarak QA ya da pikolinik karboksilaz ile pikolinik asit (PIC) oluŖmaktadır. Son olarak QA, QPRT ile sitrik asit döngüsüne devam eden NAD⁺a katabolize olmaktadır (Bender 1982, Young 1978).

KY nöroaktif metabolitlerinin (KYNA, QA, 3-hidroksikinurenin, PIC) nörotransmitter sistemlerine etki ederek nrotransmisyonda deđiŖiklikler oluŖturabileceđi eŖitli araŖtırmalarda gsterilmiŖtir (Birch vd 1988, Perkins ve Stone 1982, Schwarcz vd 2013, Stone ve Perkins 1981). Fizyolojik koŖullarda KY metabolitlerinin ve enzimlerinin redoks homeostazisine katılabileceği ve bu dengenin bozulması sonucunda hücresel süreçlerde deđiŖikliđe neden olarak hücre ölümü ile sonuçlanabileceği belirtilmiŖtir. NAD⁺ın oksidatif fosforilasyon ve adenzin trifosfat üretimi; kolesterol, yağ asitleri ve steroidlerin sentezi gibi kritik biyolojik süreçlerde önemli rolde olan pridin dinkleoti olduğu ve birincil fonksiyonunun redoks reaksiyonu

olduğu belirtilmiştir. NAD⁺'ın mitokondride adenozin trifosfat üretimini sağlayan oksidasyon indirgemesi (ör: redoks) için elektronların transferini sağlayan hidrojen alıcısı (akseptörü) gibi davrandığı gösterilmiştir. Adenozin trifosfatın hücrel enerji akışını sağlama fonksiyonunda olduğu, intrasellüler NAD⁺ azalmasının hücrel adenozin trifosfat azalmasına neden olarak hücrel ölümle sonuçlanabileceği belirtilmiştir (Stone 1993). NMDAR aracılı nörotoksite nedeniyle hücre içi Ca²⁺ artışının enzimleri aktive etmesi sonucunda nitrik oksit ve diğer serbest radikallerin düzeylerinde artış oluşturarak DNA'da kırılma gerçekleşebileceği gösterilmiştir (Stone ve Perkins 1981). Buna bağlı olarak NAD⁺ bağımlı DNA tamir enzimi olan Poli (ADP-riboz) polimerazın (PARP) patolojik aktivasyonu, NAD⁺ tükenmesi (depletion) ve enerji deprivasyonuna bağlı hücre ölümü gerçekleşebileceği raporlanmıştır (Braidı vd 2009, Ikai vd 1980, Moffett vd 1994).

Kinurenin, 3-hidroksikinurenin ve TRP'nin KBB'yi geniş notral amino asit taşıyıcılar ile aşabildikleri raporlanmıştır. KYNA ve QA polar yapıları nedeniyle KBB'yi aşamadığı için beyinde lokal olarak sentezlenmektedir (Foster vd 1984a-b, Fukui vd 1991).

2.5.1. Kinurenin yoluğı nöroaktif metabolitleri ve enzimleri

KY nöroaktif metabolitleri olan KYNA (iyonotropik glutamat reseptörleri ve α 7nAChR antagonist; nöroprotektif), QA (NMDAR agonisti; nörotoksik), 3-HANA (serbest radikal üretimi) ve PIC (nöroprotektan) konsantrasyonlarının dengeli olmasının hücrel mekanizmalar için önemi belirtilmiştir. KYNA ve PIC, QA ile indüklenen NMDAR aracılı nörotoksiteye, kolinerjik nöron hasarına karşı koruyucu fonksiyonu raporlanmıştır (Jhamandas vd 1990). KYNA ve QA konsantrasyon oranındaki dengenin, nöronal uyarılabilirliği (ekstabiliteyi) ve sağkalımı etkilediği gösterilmiştir (Forrest vd 2013). 3-HANA, QA-benzeri nörotoksik etkiyi QA'ya dönüşmesinden (Foster 1986) dolayı NMDAR agonizması ile ya da NMDAR bağımsız mekanizmada serbest radikal üretimi ile oluşturabilmektedir (Jhamandas 1990). Beyindeki KY metabolitlerinin fetal gelişim esnasında en yüksek düzeyde, postnatal periyotta azalarak yetişkinlikte en düşük düzeye ulaştığı raporlanmıştır. Erişkinlikte KBB'yi aşamayan QA ve KYNA'nın, fetal ve neonatal beyne, KBB'nin tam olarak olgunlaşmaması nedeniyle, sirkülasyondan geçebildiği belirtilmiştir (Beal vd 1992, Walker vd 1999).

2.5.1.1. Kinurenik asit

KYN'nin KYNA'ya geridönüşsüz transaminasyonunun pridoksal 5'-fosfat (PLP) bağımlı KAT (1-5) enzimi ile astrositlerde katalize olduğu raporlanmıştır. İntrasellüler KYN konsantrasyonuna bağımlı olan KYNA sentezinin %75'inden KATII (AADAT) enziminin sorumlu olduğu belirtilmiştir. Düşük KMO aktivitesinin, KYNA sentezi için kullanılabilir KYN konsantrasyonunu arttırabileceği raporlanmıştır. KYNA'nın yetişkin memeli beyinde nanomolardan, düşük mikromolar düzeylerdeki konsantrasyonlarda değişebildiği ve iyonotropik glutamat reseptörü ile $\alpha 7nAChR$ 'ye (Perkins ve Stone 1982) antagonistik etkisi nedeniyle nöroaktif metabolit olarak düşünülebileceği belirtilmiştir. Glutamat terminallerindeki pre-sinaptik nAChR'lerin ekstrasellüler glutamat üzerindeki regülatör etkisi belirtilmiştir. KYNA'nın, NR1 subünitesindeki sitriknine duyarsız glisin bağlanma bölgesine yüksek afinite gösterdiği ve yüksek dozlarda ise NR2 subünitesindeki glutamat bağlanma alanını bloke ettiği gösterilmiştir (Birch vd 1988, Kessler vd 1989, Moroni vd 1991, Perkins ve Stone 1983, Schwarcz vd 2012). Glisin bağlanma alanına, glisin yokluğunda 8-15 μ M konsantrasyonda, glisin varlığında ise 239 μ M konsantrasyonda kompetatif antagonizma gösterdiği raporlanmıştır (Kessler vd 1989, Moroni vd 1991). KYNA'yı seçici glisinB reseptör antagonistlerinin sağalttığı (substitute), agonistlerinin ise KYNA aktivitesini indüklediği belirtilmiştir (Schwarcz vd 2012). KYNA'nın, AMPAR'ye doz bağımlı etki gösterdiği raporlanmıştır: Düşük konsantrasyonda (nanomolar) AMPAR fasilasyonu; yüksek konsantrasyonda (mikromolar) ise inhibisyonu.

KYNA'nın aril hidrokarbon reseptörüne bağlanarak IL-6 üretimini indüklediği gösterilmiştir (DiNatale vd 2010, Hollingshead vd 2008). KYNA'nın astrositlerde, G protein eşli reseptör 35'e (GPR35) bağlanarak siklik adenzin monofosfat üretimini ve Ca^{2+} akışını etkilediği belirtilmiştir. KYNA'nın GPR35'e ve aril hidrokarbon reseptörüne agonizması nedeniyle nörotransmisyon regülatörü ve immunoregülatör etkide olduğu önerilmiştir (DiNatale vd 2010, Hollingshead vd 2008, Wang vd 2006, Wirthgen vd 2018). KYNA'nın, QA tarafından indüklenen nükleer faktör-benzeri 2 (Nrf2: nuclear factor-like 2) ekspresyonundaki azalmayı, oksidatif dengesizliği ve mitokondrial fonksiyon bozukluğunu engellediği gösterilmiştir (Ferreira vd 2018). LPS ile indüklenmiş TNF α sekresyonunun, KYNA tarafından baskılandığı bulunmuştur (Wang vd 2006).

2.5.1.2. Kinolinik asit

Nanomolar konsantrasyonlarda bulunan serebral QA'nın, 3-HAAO enzim aktivitesi ile 3-HANA'dan lokal olarak mikroglialarda sentezlendiği (Foster vd 1986), QPRT enzimi içeren glial hücrelerdeki katabolizasyonu ve NAD⁺ sentezi için ara metabolit olduğu belirtilmiştir. QPRT enzimi içeren hücrelerin (nöron ve glia) QA eksitoksisitesine karşı savunma sistemi gibi işlev görebileceği ve artmış ekstraselüler QA konsantrasyonu sonucunda fazla QA'nın pasif difüzyon ile hücrelere girerek yıkılabileceği raporlanmıştır (Köhler 1987). QA'nın glutamat ve aspartat gibi kortikal nöronların potent ekstatörü olduğu (Lugo-Huitron vd 2013) ve nöronal ekstasyondaki önemli etkisi, serebral Cx nöronlarında mikroyontofrez uygulaması ile (Stone ve Perkins 1981) gösterilmiştir. Ayrıca düşük etkideki geri alımı nedeniyle sinaptik aralıkta daha uzun süre kalması, QA'nın glutamata kıyasla daha fazla eksitotoksik etki oluşturma nedeni olarak belirtilmiştir (Lugo-Huitron vd 2013). QA'nın, KBB'yi polar yapısı nedeniyle aşamadığı fakat, 11-15 günlük sıçanlarda KBB'nin olgunlaşmamış yapısı nedeniyle QA'nın beyne geçebildiği gösterilmiştir. Ayrıca QA'nın 11-12 günlük sıçanlara intraperitoneal uygulanması ile epileptik nöbetlerin indüklendiği raporlanmıştır (Lapin vd 1991).

QA'nın, bölgesel QPRT enzim yoğunluğu ile orantılı olarak santral sinir sisteminin Hc, striatum, Cx gibi bazı alanlarında etkili, spinal kord gibi alanlarda ise etkisiz olduğu gösterilmiştir (Foster vd 1985, Köhler vd 1987, Schwarcz ve Köhler 1983, Stone ve Perkins 1982). Bu bulgulardan yola çıkılarak iki tip NMDAR'nin varlığı önerilmiştir: Serebellum ve spinal korddaki NMDAR₁, sadece NMDA ile uyarılan ve Cx, Hc, striatumdaki NMDAR₂, NMDA ve QA ile uyarılan (Stone ve Perkins 1982). Beyinde sentezlenen QA'nın çeşitli mekanizmalar ile (intraselüler organellerde depolanarak ya da makromoleküllere bağlanarak) ekstraselüler boşluğa salıverilmesinin kontrolünün sağlandığı belirtilmiştir (Speciale ve Schwarcz 1991).

Makrofaj ve mikroglialarda sentezlenen (Heyes 1996) QA'nın, NMDAR agonizması (De Carvalho 1996, Lugo-Huitron vd 2013, Stone ve Perkins 1981), glutamat salıverilmesinde artışa (Dircio-Bautista vd 2018) neden olurken astrosidik geri alımını inhibe ettiği (Tavares 2002) ve glutamin sentaz enzim inhibisyonu nedeniyle glutamatın glutamine dönüşümünü de azalttığı raporlanmıştır. Ayrıca hücre içerisine Ca²⁺ akışını ve serbest radikallerin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Braidı vd 2009). QA, tüm bu etkilerinden dolayı KY'nin nörotoksik metaboliti olarak belirtilmektedir. QA'nın NMDAR'ye agonistik etki gösterebilmesinin Mg²⁺ yokluğuna ve glisin varlığına bağlı olduğu belirtilmiştir. QA'nın, NR2A ve NR2B alt ünitelerini içeren heteromerlere seçici agonizması (De Carvalho vd 1996), ayrıca mGluR'leri tarafından gerçekleşen

modülasyonu gösterilmiştir (Orlando vd 2001). QA etkisinin NMDAR antagonistleri ile bloklanabileceği raporlanmıştır (Schwarcz vd 2012).

Fizyolojik koşullarda QA'nın, 50 nM düzeyde NAD⁺ için substrat olduğu, fakat 150 nM düzeylerde PARP ve laktat dehidrogenaz aktivasyonlarında artış oluşturması sonucunda sitotoksik özellik gösterdiği bulunmuştur (Braidy vd 2009, Ikai vd 1980, Moffett vd 1994). Patolojik koşullarda QA lipid peroksidasyonunda ve glutamat saliverilmesinde artışı, GABA saliverilmesinde azalmayı, motor bozuklukları ve hücre morfolojisinde değişiklikleri indüklemektedir. QA'nın intrastriatal uygulandığı hayvan modelinde levetiracetam uygulamasının tüm bu değişiklikleri önlediği raporlanmıştır (Dircio-Bautista vd 2018).

Kronik stres uygulaması sonucunda sıçanlarda fCx'teIDO, TNF- α , IL-1 β , KYN, QA düzeylerinde ve ekstotoksite belirteci olan QA:KYNA oranında artış bulunmuştur. Aynı araştırmada antidepresan tedavisi sonucunda QA düzeyinde iyileşme raporlanmıştır. Glutamat düzeyinde değişiklik olmamasına karşın EATT1, NR2A ve NR2B protein ekspresyonlarında azalma gösterilmiştir (Martín-Hernández vd 2018).

Major depresyon ve bipolar hastalarının postmortem beyin dokularındaki anterior singulat Cx'te QA immunoreaktivitesinin incelendiği araştırmada, vaskular monositlerde ve mikroglialarda güçlü QA immunoreaktivitesi bulunmuştur ve bu artışın NMDAR yoğunluklarının fazla olduğu singulat alt bölgelerine özelleştiği gösterilmiştir (Steiner vd 2011).

İnsan primer hücre kültürüne QA uygulanması sonucunda nöronlarda ve astrositlerde anlamlı düzeyde PARP aktivasyonu raporlanmıştır. Aynı araştırmada QA toksisitesinin NMDAR aracılı nitrik oksit üretimi nedeniyle mi gerçekleştiğinin araştırılması için NMDAR antagonisti MK-801 ve nitrik oksid sentaz inhibitörü L-NAME uygulanmıştır ve sonucunda PARP aktivasyon artışı ve NAD⁺ yıkımının önlediği raporlanmıştır (Braidy vd 2009).

Ontogenezin çeşitli evrelerinde QA düzeyinde tek ve kısa süreli artışın, gelişen organizmada farklı gelişimsel anormallikler oluşturabileceği belirtilmiştir (Lapin vd 1991). Influenzanın KYNA düzeyi üzerindeki etkisini taklit etmek amacı ile PNG 7-10 arasında KYN (100mg/kg) uygulanan sıçanlarda PNG10'da QA ve KYNA düzeylerinde artış bulunurken PNG75'te sham grubuna kıyasla fark bulunmamıştır. Neonatal KYN uygulanan sıçanlarda erişkinliklerinde (PNG75) uygulanan sosyal etkileşim ilişkili davranışlarda azalma raporlanmıştır, fakat korku koşullanması ve dikkatsel oryantasyonda fark bulunmamıştır (Iaccarino vd 2013). Bu araştırma KYNA ve QA'nın gelişim sırasındaki değişmiş düzeylerinin, erişkinlikteki davranışları etkileyebileceğini göstermektedir. mpfCx'e QA enjekte edilerek eksitotoksik hasarın fonksiyonel sonuçlarının araştırıldığı çalışmada ise, QA'nın akso-dendritik NMDAR'leri hedef alarak

mPFC nöronlarını ve glutamaterjik Hc-pfCx yolağını etkilediği görülmüştür. Enjeksiyondan yirmi dört saat sonra Hc uyarılabilirliği ve LTP'de güçlenme, iki hafta sonra ise Hc uyarılabilirliğinde azalma ve LTP'de bozukluk raporlanmıştır (Latif-Hernandez vd 2016).

2.5.2. Kinurenin yolağı ve immün aktivasyon

Triptofanın homeostatik resgülasyonunda TDO ekspresyonunun önemi ve inflamasyon ilişkili yanıtlarda TDO etkisinin az olduğu belirtilmiştir. İmmün sistemin antijen-sunan hücrelerinde (antigen-presenting cells [APC]) IDO1 ve IDO2'nin eksprese edildiği ve çeşitli inflamatuvar sinyallere yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. İmmün stimülasyonun (LPS, TNF, IFN- γ uygulamasına yanıt olarak) IDO ekspresyonunu indükleyerek beyin QA ve nöroaktif kinureninlerin artışını gerçekleştirdiği raporlanmıştır (Saito vd 1992).

Santral sinir sisteminde IDO artışı ile QA birikimi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ve QA konsantrasyonunun, inflamasyonun yoğun olduğu beyin bölgelerinde daha fazla olduğu gösterilmiştir (Heyes vd 1992). Hc'deki mikrogliaların pro-inflamatuvar uyarılara olan hassasiyetleri önerilmiştir (Grabert vd 2016). Periferel LPS'nin beyindeki kinurenin metabolitlerinin dengesinde bölge bağımlı değişiklikleri indüklediği ve Hc'de nörotoksik metabolizma yönünde değişen bu dengenin nörodavranışsal bozukluklar ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca hipokampal mikrogliaların hiper-yanıtsal durumunun nörotoksik kinurenin metabolizmasının bölge-spesifik artışı temelindeki neden olabileceği raporlanmıştır (Parrott vd 2016).

KY metabolitlerinin doğal öldürücü hücrelerin fonksiyonlarını baskılayabileceği ve B hücre ölümünü indükleyebileceği belirtilmiştir. Ayrıca Th1 hücrelerinin apoptozuna neden olduğu fakat Th2 hücrelerine etki etmemesi nedeniyle Th1/Th2 hücre dengesinde bozukluk oluşturduğu gösterilmiştir. Kinurenin, 3-hidroksikinurenin ve 3-HAA'nın hücre ölümünü CD4⁺ CD8⁺ T hücrelerinin proliferasyonlarını baskılayarak indüklediği raporlanmıştır (Fallarino vd 2002).

Kinureninin aril hidrokarbon reseptörünün endojen ligandı olduğu ve Treg'leri destekleyerek patojenik T-hücrelerini baskılayabileceği belirtilmiştir (Wang vd 2006). KYNA stimülasyonu sonrasında internalizasyonu gerçekleşen G protein eşli reseptör 35'in immün ve gastrointestinal dokularda yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. KYNA'nın G protein eşli reseptör 35'in endojen ligandı olduğu ve LPS ile indüklenen TNF α üretimini inhibe ettiği raporlanmıştır. Bu etkilerinden dolayı KYNA'nın anti-inflamatuvar etkinlik göstererek immün sistem modülasyonu gerçekleştirdiği

önerilmiştir (Wang vd 2006). Farklı bir araştırmada KMO^{-/-}, IDO1^{-/-} ve kontrol farelerde LPS ile immun aktivasyon oluşturulması ve kinurenin enjeksiyonu uygulanmasının ardından kognitif performans değerlendirilmiştir. Araştırma bulgularında LPS'nin IDO1 üzerinden etki oluşturduğu ve LPS ile indüklenen kognitif bozukluğa KMO bağımlı nörotoksik kinurenin metabolitlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir (Heisler ve O'Connor 2015). Farklı bir araştırmada farede çift doz (0,83 mg/kg) LPS enjeksiyonundan 24, 48, 72 ve 120 saat sonra KY metabolitlerinin araştırıldığı çalışmada, enjeksiyondan 24 saat sonra 250 nM düzeylerindeki QA'nın, 48 saat sonra 150 nM, 120 saat sonra ise 50 nM altına düştüğü raporlanmıştır. Tek doz LPS uygulamasından 24 saat sonra 110 nM olan QA düzeyi 120 saat sonunda 50 nM atına düşmüş, kontrol grubunda ise (salin) yaklaşık 50 nM düzeyinde görülmüştür (Larsson vd 2016). İnflamasyonu olan nörolojik hastalarda, inflamasyon olmayanlara kıyasla serebrospinal sıvı ve beyin QA konsantrasyonunda anlamlı artış bulunmuştur. İnflamasyon bulunan nörolojik hastalıklarda QA'nın, NMDAR aktivasyonu aracılığı ile nörodejenerasyonu tetikleyebileceği önerilmiştir (Heyes vd 1992).

2.5.3. Kinurenin yolağı ve şizofreni

Şizofrenideki anormal glutamaterjik ve nikotirik fonksiyonun, pfCx'teki KYNA artışı sonucunda gerçekleştiği önerilmiştir (Erhardt vd 2004, Schwarcz vd 2001). Kinureninin sistemik uygulanması sonucunda doz bağımlı etkide pfCx'te KYNA düzeyinin arttığı ve ona paralel olarak da glutamat düzeyinin azaldığı bulunmuştur. Aynı çalışmada sistemik kinureninin, galantamin (α 7nAChR agonisti) ile birlikte uygulanmasının ekstrasellüler glutamat düzeyine etkisi araştırılmıştır. Galantaminin KYNA artışı üzerinde değişikliğe neden olmadığı fakat glutamaterjik azalmayı engelleyerek glutamatın bazal düzeyde kalmasını sağladığı bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından pfCx ve diğer beyin bölgelerinde KYNA'nın ekstrasellüler glutamat düzeyine etkisini α 7nAChR'lerin inhibisyonu üzerinden gerçekleştirdiği önerilmiştir (Konradsson-Geuken vd 2010).

Şizofreni hastalığında QA konsantrasyon değişimi ve patolojik etkileri ilişkili araştırma seyrek olup, QA:KYNA oranının azaldığı bulunmuştur (Kegel vd 2014). QA konsantrasyonunda değişiklik şizofreni hayvan modeli ile yapılan çalışma bulgularına yansımamış fakat eksiklik sendromlu (deficit syndrome) şizofreni hastalarının serum örnekleri ile yapılan bir çalışmada anlamlı sonuç elde edilmiştir: Eksiklik sendromlu şizofreni hastalarında, olmayanlara kıyasla daha yüksek QA düzeyleri bulunmuş ve glutamaterjik hipofonksiyonun artmış KYNA düzeylerinden ziyade, QA düzeyi ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca QA düzey artışının, negatif ve kognitif belirtilerin

gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Kanchanatawan vd 2017). KYNA şizofreni hastalığında kognitif (Kozak vd 2014) ve psikotik (Linderholm vd 2016) bozukluklarda etkili olan yolak metaboliti olarak belirtilmiştir. KYNA konsantrasyon düzeyindeki belirleyici enzim olan KAT'ın potent inhibitörü PF-04859989'dur ve şizofreni hastalarında bozulan bilişsel işlevleri düzelttiği, 5 mg/kg dozda beyin KYNA düzeyini %75 oranında azalttığı gösterilmiştir (Linderholm vd 2016). Prenatal dönemde KYNA uygulanan sıçanların, erişkinlikte pfCx KYNA artışı, $\alpha 7nAChR$ mRNA ekspresyonlarında azalma ve dikkat kayması (attentional set shifting) bulunmuştur (Pershing vd 2016). pfCx ve Hc'de yoğun olarak eksprese edilen $\alpha 7nAChR$ kolinerjik transmisyon, glutamat ve dopaminde artış oluşturması nedeniyle pro-kognitif özellikte olduğu belirtilmiştir. Bu özellik ile şizofrenideki kognitif bozuklukların teröpatik hedefi olarak görülmektedir (Mexal vd 2010).

2.6. Şizofreni, İmmun Aktivasyon, Stres, Kinurenin Yolağı ve Biliş İlişkisi

Davranış ve nöral plastisitenin immün mekanizmalar tarafından modülasyonu belirtilmiştir: Fizyolojik nöronal aktiviteler tarafından nöroimmün yanıtların oluşabileceği ve HPA aksı gibi beyin-beden iletişim yollarının aktive olabileceği önerilmiştir. Sonuçta oluşan periferel, hormonal ve nörokimyasal değişikliklerin beyne geribildirimde bulunarak nöroplastisite ve nörogeneze modülatör etkide davranabilecekleri raporlanmıştır (Vuillermot vd 2010, Walker vd 2013). Örneğin uzun süreli bellek formasyonun ve nöral plastisitenin bağlı olduğu konsodilasyonun, glukokortikoidler ve nörotransmitter sistemleri tarafından fasilite olduğu gösterilmiştir. Çeşitli stresli durumların HPA aksı ve nörotransmitter sistemlerinin fazla aktivasyonu ile sonuçlanarak konsodilasyonda bozukluğa neden olabileceği raporlanmıştır (Sadler ve Bailey 2016, Arsenault vd 2014, Oskvig vd 2012, Peterlik vd 2016). İmmün hücre aktivasyonu ile sitokin salıverilmesinin fizyolojik düzeyleri ve uygun zamandaki aktivasyonlarının öğrenme, bellek, nöral plastisite ve nörogenezde faydalı modülatör etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Fakat enfeksiyon (LPS vb), kronik stres gibi beyin immün aktivasyonunun artması ve sitokin fırtınası sonucunda nöral döngülerin hiper-uyarılabirliğinin (hyper-exitability) indüklenebildiği önerilmiştir. Patolojik hiper-uyarılabirliğin kognitif süreçlerde, nörogenezde ve nörodavranışsal plastisitede bozukluğa neden olabileceği araştırmalarda gösterilmiştir (Gądek-Michalska vd 2013, Miller vd 2011, Onufriev vd 2017). Örneğin stres ve inflamasyon içeren durumların IL-1 β düzeyinde artış ile asetilkolin esterazı arttırabileceği ve bunun da kolinerjik transmisyonda azalma ile sonuçlanabileceği bulunmuştur.

Medikal kayıtların incelendiği araştırmada 12.000 gebenin verisi kullanılarak maternal enfeksiyonun çocukta şizofreni oluşma riskini iki kat arttırdığı sonucuna varılmıştır (Penner ve Brown 2007). Farklı bir araştırmada ise sekiz kat risk artışı belirtilmiştir (Byrne vd 2007). Maternal enfeksiyona maruz kalmış ve kalmamış şizofren bireylere uygulanan kognitif test sonucunda maternal enfeksiyona maruz kalmış şizofrenlerde raporlanan bellek bozuklukları maternal enfeksiyona maruz kalmayan şizofrenlerde bulunmamıştır (Brown vd 2009).

Sitokinlerin nöronal uyarılabilirlik, LTP, öğrenme, stres yanıtı, duyu durumu ve uyku üzerindeki regülatif etkisi gösterilmiştir (Bauer vd 2007). LPS ya da stres ile oluşturulmuş hayvan modellerinde, şizofren posmortem beyninden elde edilmiş bulgular ile uyumlu veriler elde edilmiştir: LPS uygulaması sonucunda; sosyal davranış, önceki uyarı sönmesi (PPI), bellek bozuklukları ve anksiyete benzeri davranış (Arsenault vd 2014); DA'nın nAcc'de ve striatumda artmış, fCx ve striatumda azalmış düzeyleri (Ozawa vd 2006, Vuillermot vd 2010) ve mikroglial hücrelerde aktivasyonu (Smith vd 2014) gösterilmiştir. LPS'nin neonatal periyotta uygulanması sonucunda erkek sıçanlarda vHc'de, dişi sıçanlarda ise dHc'de GR mRNA ekspresyonlarında artış bulunmuştur (Kvichansky vd 2018). Nöroinflamasyonun önce dHc'de hızlı olarak geliştiği ve LTP'de bozukluk oluşturduğu, sonrasında vHc'ye yayıldığı gösterilmiştir (Onufriev vd 2017). Ayrıca periferik LPS sonrasında KY nörotoksik metabolitlerinin dHc'de daha fazla arttığı bulunmuştur (Parrott vd 2016). LPS ile indüklenen maternal immün aktivasyonun plasentada IL-1 β , IL-6 ve TNF α 'da, amniyotik sıvıda ise IL-6 ve TNF α 'da artışa neden olduğu raporlanmıştır (Jonakait 2007). Bu bulguları destekleyen farklı bir araştırmada maternal poly(I:C) ile birlikte IL-6 antikoru uygulanan gebe sıçanların yavrularında normal davranış raporlanmıştır (Smith vd 2007).

Mikroglialardan salınan pro-inflamatuar sitokinler, astrosit aracılı glutamat döngüsünde bozukluğa neden olmaktadır. Şizofrenide glutamaterjik sistemlerin azalmış aktiviteleri söz konusudur (Paz vd 2008, Wang vd 2005). Özellikle nörogenez ve sinaptogenez gibi gelişim dönemlerinde glutamaterjik reseptörlere karşı yanıtların değişebildiği belirtilmiştir (Olney 1999). Nöroinflamasyonun plastisiteyi (LTP ve LTD) ve homeostatik mekanizmayı etkileyerek kognitif süreçlerin regülasyonunda ve nörogenezde bozukluklara neden olduğu önerilmiştir (Pandis vd 2006).

Strese maruz bırakma sonucunda glutamaterjik ve GABAerjik genlerin ekspresyonunda azalma (Stevens vd 2013); nöroepigenetik değişiklikler, lokomasyon ve sosyalleşme davranışlarında bozukluk (Dong vd 2016, Lee vd 2007) raporlanmıştır. Hc'nin, stres yanıtı esnasında, HPA aksını inhibe edici fonksiyon gösterebileceği belirtilmiştir. Bu inhibisyon Hc'deki GR, MR, 11beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip1 ekspresyonu ile glukokortikoid geribildirim tarafından sağlandığı gösterilmiştir. HPA

aksında gerçekleşen hiperaktivitenin, glukokortikoid ile indüklenen HPA aksı sinyalizasyonun baskılanmasındaki geribildirim inhibisyonu ve hipotalamik paraventriküler çekirdek ile ekstrapitotalamik nöronlardan kortikolibeyn saliverilmesindeki artış nedenleriyle oluştuğu raporlanmıştır. Sistemik geri bildirim, uzamış stres indüksiyonu nedenli inhibisyonu sonucunda, Hc ve pfCx'teki GR'lerin düzeyinde değişiklik oluştuğu gösterilmiştir (Gadek-Michalska vd 2013). Kortikosteron birikiminin proinflamatuvar durumlar ile yakından ilişkisi önerilmiştir. Stres ile indüklenen sitokin artışının hormonal değişiklikleri indükleyebileceği belirtilmiştir. Uzamış stres yanıtının ve sitokinlerin fazla üretilmesinin HPA aksı hiperaktivitesine neden olarak nöronal plastisiteyi olumsuz etkileyebileceği ve HPA aksının strese ve sitokinlere sensitize olmasına yol açabileceği belirtilmiştir (Pskunov vd 2016). Ayrıca stres ile indüklenen mikroglyal aktivasyonun davranışsal değişiklikler, kognitif fonksiyonda ve emosyonel regülasyonda bozukluklar oluşturabileceği gösterilmiştir (Walker vd 2013). Stresin LTP indüksiyonunda stimülatör ya da inhibitör etkide davranabileceği belirtilmiştir. Bu yanıtın stresörün doğasına, süresine ve yoğunluğuna bağlı olduğunu öneren araştırmada MR ve GR oranının LTP değişikliklerini belirleyebileceği gösterilmiştir (Kudryashova ve Gulyaeva 2017). Stres ve kortikosteroidler, LTP ve LTD'yi Hc'nin septotemporal ekseninde farklı etkilemektedir. Bazal koşullarda dHc'de, vHc'ye göre daha fazla LTP oluşturulduğu belirtilmiştir. Bu durumun akut stres sonucunda tersine döndüğu görülmüştür: vHc'de daha fazla LTP oluşumu, dHc'de ise LTP'de azalma (Maggio ve Segel 2007a-b, 2009). Kronik stres sonucunda ise kognitif bozukluklar, anksiyete ve vHc'deki LTD'de artış oluştuğu raporlanmıştır. dHc'de hacim ve CA3 apikal dendrit uzunluklarında azalma, vHc'de ise CA3 apikal dendritlerde ve hacimde artış raporlanmıştır (Pinto vd 2015). Stresin katekolaminler tarafından da modüle edilen dlpfCx mikrodöngülerinin fazla stimüle olmasına neden olarak, nöronal ateşlenmede de inhibisyon oluşturacağı gösterilmiştir. Stres esnasında NE ve DA'nın yüksek düzeylerinin, pfCx'i kapalı konuma getirdiği ve alışkanlık yanıtlarını yönlendiren pirimat döngülerin davranışı kontrol etmesine neden olduğu önerilmiştir (Arnsten 2009).

Beyinde KY'nin temel olarak glial oluşu ve doğuştan gelen immun yanıt oluşturmadaki görevi belirtilmiştir (Carlin vd 1989).IDO enzim inhibisyonu ile ksenobiyotik poliferasyonunu azalttığı ve immun toleransı indüklediği raporlanmıştır.IDO1'in sitokinler tarafından pozitif regülasyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu nedenle immunité ve beyin arasında önemli rol alarak perifer ve SSS arasındaki dengenin sağlanmasıdaki önemi çeşitli araştırma bulgularında belirtilmiştir (Munn vd 1998).Fizyolojik koşullarda beyindeki sentezi az olan veIDO artışı ile korele olan KYN düzeyinde, stres ve inflamatuvar aktivasyon sonucunda artış gösterilmiştir (Heisler ve O'Connor 2015, Heyes vd 1992, Parrott vd 2016, Saito vd 1992).KMO sentezi ile

tetiklenen ve QA sentezi ile sonuçlanmasından dolayı nörotoksik olarak nitelendirilen yolağın, fizyolojik koşullardaki aktivasyonunun az olduğu belirtilmiştir. Fakat inflamatuvar koşulların proinflamatuvar sitokinleri indüklemesi sonucunda upregülasyonu gerçekleşen KMO enzimi tarafından QA düzeyindeki artışın dominant olduğu raporlanmıştır. KMO inhibisyonunun sinaptik sağkalımı sağladığı, nöroprotektif metabolitlerde artış, biliş ve plastisitede ilerleme oluşturduğu gösterilmiştir (De Carvalho vd 1996, Larsson vd 2016, Lugo-Huitron vd 2013, Saito vd 1992, Steiner vd 2011).

İmmun aktivasyon ve stres ile indüklenen moleküler mekanizmaların (stres hormonları ve sitokinleri gibi) TDO2 ve IDO1 enzimlerinde artışa neden olması ile KYN sentezinde artış ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir. KYN'nin KBB'yi aşarak beyindeki KY metabolizmasını aktiflediği ve nöroaktif metabolitlerin sentezindeki regülasyonu bozarak da glutamaterjik nörotransmisyonunda değişiklik (artış ya da azalma) oluşturabileceği önerilmiştir. Glutamaterjik sinyalizasyondaki bozuklukların ise kognitif, emosyonel ve davranışsal anomaliler gibi şizofreni benzeri fenotiplerin oluşumu ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir (Heisler ve O'Connor 2015, Heyes vd 1992, Kozak vd 2014, Linderholm vd 2016, Parrott vd 2016, Steiner vd 2011).

2.7. Hipotezler

1. Maternal inflamasyon sonucunda Hc'deki *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonunda artma ya da azalma gerçekleşerek şizofrenideki negatif ve kognitif semptomlar oluşur.
2. İmmun aktivasyon ve *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonunda değişiklik sonucunda kognitif süreçlerde ve nörogenezde etkili olan hipokampus moleküler bileşenlerinin (NR2A, NR2B) ekspresyonlarında değişiklik oluşur ve şizofreni spektrumu oluşumuna katkı sağlar.
3. *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonunda değişiklik glutamaterjik sinyalizasyona ve şizofreni ilişkili davranışlara etkisi gelişimsel olarak değişir.
4. Prenatal dönemdeki immum aktivasyon sonrasında, juvenil sıçanların maruz kaldığı ikincil bir etken (kronik stres gibi) KY'nin tekrar aktiflenmesiyle glutamaterjik reseptörlerin ekspresyonunda daha fazla ve uzun süreli değişikliğe neden olarak sosyal ve kognitif süreçlerde daha fazla bozukluk yaratır: Bu süreçlerin oluşumunda *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonunda değişikliğin etkisi vardır.
5. Maternal LPS ve kronik stresin birlikte ya da ayrı uygulamaları sonucunda erkek ve dişide farklı yanıtlar oluşur: KY enzimleri ve NMDAR ekspresyonları cinsiyetler arasında farklılaşır ve sonucundaki davranışsal çıktılar erkek ve dişide farklı görülür.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

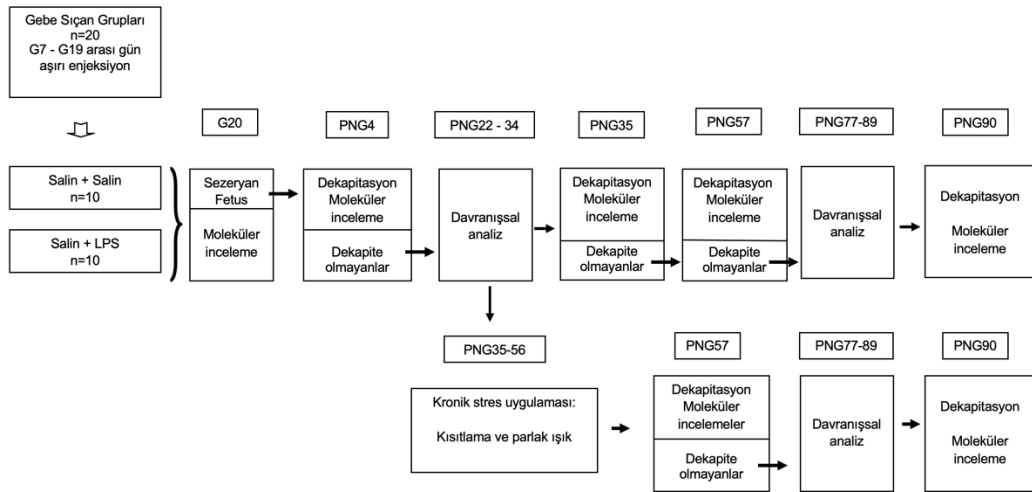
3.1. Deney Hayvanları

Gebe sıçan elde etmek üzere; 4-5 aylık, 200-250 g ağırlığında Wistar Albino sıçanlar (Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı) çiftleşmeleri için kafeslere yerleştirilmiştir. Dişi sıçanların östrus döngüsünü görüntülemek üzere günlük smear bakılmıştır ve sperm tespit günü gebelik başlangıcından bir önceki gün (G0) olarak belirlenmiştir. Gebe olduğu tespit edilen sıçanlar iki farklı grup dahilinde (Salin ve LPS) kafeslere yerleştirilmiştir: Sosyal izolasyon etkisini önlemek için gebe sıçanlar 2 ya da 3'erli olacak şekilde barındırılmıştır ve doğumdan 2 gün önce bireysel barınacakları kafeslere yerleştirilmiştir. Gebe sıçanlar, grupları dahilinde belirtilen uygulamalar (enjeksiyon, dekapitasyon) haricinde rahatsız edilmemiştir. Tez çalışmasına cinsiyet karşılaştırması yapabilmek için, her iki cinsiyetteki sıçanlar da dahil edilmiştir. Davranış testleri ve moleküler analizlerde kullanılacak olan yavrular PNG21'de annelerinden ayrılmıştır, cinsiyetlerine ve gruplarına göre en fazla dört yavru barınacak şekilde kafeslere yerleştirilmiştir. Tüm gruplardaki juvenil sıçanların bir kısmına davranış testleri ardından kronik stres (parlak ışık ve kısıtlama) uygulanmıştır. Beş gelişim evresinde moleküler (G20, PNG4, PNG35, PNG57, PNG90) ve iki gelişim evresinde (PNG 22-34; PNG 77-89) davranışsal incelemeler yapılmıştır. Moleküler analizlerin yapıldığı gelişimsel dönemlerin seçilme nedeni şu şekildedir: G20: Son LPS uygulamasından 24 saat sonra oluşan moleküler değişikliklerin analizi için; PNG4: Neonataldan infanta geçişin başlangıcı olması nedeniyle; PNG35: Stres uygulamasının diğer sıçanlar için başladığı gün ve juvenile dönem olduğu için; PNG57: Stres bitiminden 24 saat sonra oluşan moleküler değişiklikleri araştırmak için; PNG90: Erişkin dönem davranış testlerinin bitiminde 24 saat sonra, şizofreni başlangıç belirtileri benzeri davranışsal çıktılar ile moleküler değişiklikleri araştırmak için seçilmiştir. Aynı anneden doğan yavrular anne etkisini azaltmak için farklı gelişim ve uygulama gruplarına dağıtılmıştır. Davranış testleri öncesinde dişi sıçanlarda ilave stres oluşturmamak için östrus döngüsü kontrol edilmemiştir. Tüm uygulamalar ilişkili zaman çizelgesi **Şekil 3.1.1**'de

özetlenmiştir.

Tüm sıçanlar standart deney koşullarında, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde (aydınlık zamanı: sabah 07:00; akşam 19:00) 22 ± 2 °C sabit ısıda, yemek ve su erişimlerinde kısıtlama olmadan talaş içeren kafeslerde barındırılmıştır. Oluşabilecek ek stres faktörlerini ve immun aktivasyonu önleyebilmek için tüm sıçanların barındıkları kafesler 2 günde bir herhangi bir kirlilik veya koku içermeyecek şekilde dezenfekte edilmiştir. Ayrıca sıçanlar gürültüden arındırılmış izole odalarda barındırılmıştır ve sıçanların tüm işlemleri araştırmacı tarafından uygulanmıştır.

Tüm deney protokolleri “Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu” tarafından 02/08/2018 tarihinde 60758568-020/51724 sayılı belge ile onaylanmıştır.



Şekil 3.1.1: Yöntem zaman çizelgesi: G: Gestasyon; C/s: Sezeryan; PNG: Postnatal Gün; LPS: Lipopolisakkarid.

3.1.1. Enjeksiyon uygulamaları

Gebe sıçanlara grupları dâhilinde Escherichia coli LPS çözündürülerek (Serotip 026:B6, Sigma) 1mg/kg dozda salinde çözündürülerek veya benzer ölçülerde salin G7 ve G19 arasında (ikinci trimesterde), iki günde bir defa 1ml/kg final hacimde intraperitoneal (Şekil 3.2) olarak uygulanmıştır (Basta-Kaim vd 2011, 2012). Düşük doz (0,005 mg/kg) LPS uygulamasının plasental duvarı geçemediği ve fetal beyinde sitokin artışı oluşturmadığı belirtilmiştir (Ashdown vd 2006).

3.1.2. Kronik stres uygulaması

Postnatal 35. ve 56. günler arasında uygulanmıştır (Şekil 3.1.2.1). Her iki gruptaki juvenil sıçanların bir kısmı davranış testlerinin bitiminden 24 saat sonra

(PNG35) kronik stres uygulamasına alınmıştır. Bedenlerinin tam sığabilecekleri ölçülerde üzerinde hava delikleri içeren şeffaf plastik kaplar içerisine alınan sıçanlar 22 gün boyunca günde 3 kere, 45 dakika süresince parlak ışığa (1000 lux) maruz bırakılmıştır. Sıçanların bir kısmı stres uygulamasından 24 saat sonra (PNG57) dekapite edilmiştir ya da erişkinlikteki davranış testleri başlayana kadar (PNG77) rahatsız edilmemiştir.



Şekil 3.1.2.1: Stres uygulaması.

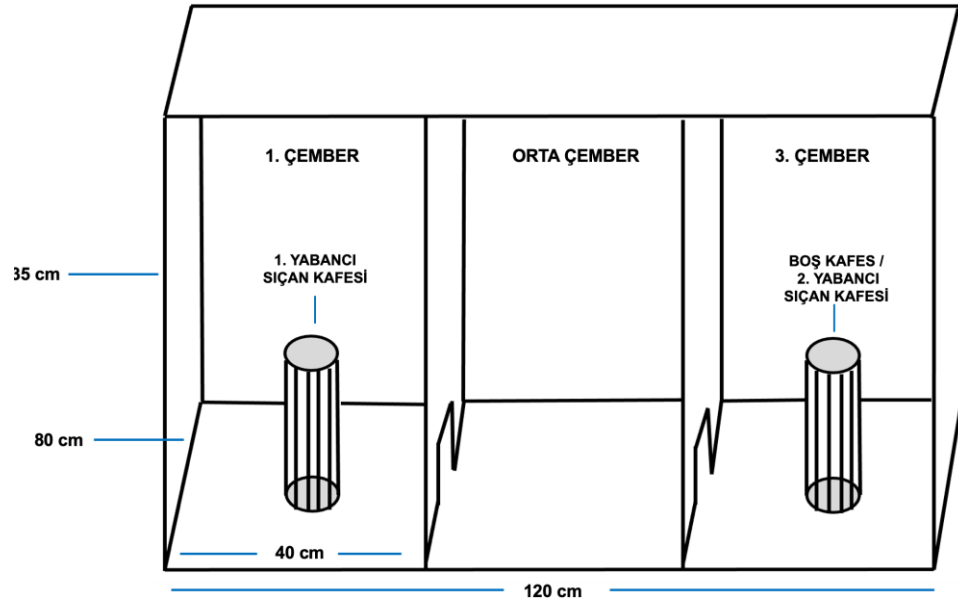
3.2. Davranış Testleri

Davranış testleri postnatal 22.-34. ve 77.-89. günler arasında uygulanmıştır. Tüm testlerdeki her bireysel uygulama sonrasında platformlar %70 etanol ile silinmiştir. Sıçanlar uygulamalardan 30 dakika önce testin uygulanacağı odaya getirilmiştir ve ortama uyumları sağlanmıştır.

3.2.1. Üç-Çember sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi testi

Sıçanlara postnatal 22.-23. ve postnatal 77.-78. günlerde sosyal davranış ve yenilik tercihi değerlendirmesi için Üç-Çember sosyal etkileşim ve sosyal yenilik testi uygulanmıştır (Nadler vd 2004). Test alanı olarak yerden 50 cm yüksekliğe yerleştirilmiş pleksiglas alan kullanılmıştır (120x80x35(H)). Test alanı üç eşit kompartmandan oluşan (80x40cmx35(h)) ve aralarında geçiş yeri olan (Saydam) pleksiglas parçalardan oluşmaktadır. Orta kompartmanın sağ ve solundaki kompartmanlar uyarı sıçanlarının (yabancı sıçan sırasıyla 1 ve 2) içerisine bırakıldıkları birer kafes içermektedir. Orta kompartmanın (orta çember) solunda kalan alan 1. Çember, sağında kalan alan ise 3. çember olarak tanımlanmıştır (**Şekil 3.2.1.1**).

Parametreler deney sırasında araştırmacı tarafından test için özel oluşturulmuş program ile kaydedilmiştir. Bu program deney sıçanının giriş yaptığı çemberleri ve temasta bulunduğu kafesleri ayrıca her ikisinin süresini işaretlemeyi içermektedir. Bu analiz programı ile kaydedilen verilerin kontrolü, video kayıtları ve kayıtlı verilerin eş zamanlı incelenmesi ile sağlanmıştır.



Şekil 3.2.1.1: Üç-Çember sosyal etkileşim ve yenilik tercihi test aparatı şematik olarak gösterilmiştir.

Testin Uygulanması:

Alıştırma (Habituation): Tüm sıçanlar testten 24 saat önce merkeze arkaları dönük olacak şekilde orta çembere bırakılmıştır ve 10 dakika süresince test aparatında serbestçe dolaşmalarına izin verilmiştir.

Test: Alıştırma aşamasından 24 saat sonra 20 dakika aralıklar ile iki aşamalı test uygulanmıştır:

Test 1 - Sosyallik Görevi: 1. çemberdeki kafese deney sıçanının daha önce etkileşime geçmediği benzer yaş ve aynı cinsiyetteki bir sıçan (1. yabancı) bırakılmıştır. Üçüncü çemberdeki kafes ise boş bırakılmıştır. Deney sıçanının orta kompartmana bırakılması ile test başlatılmış ve sıçanın davranışları 10 dakika boyunca kayıt edilmiştir.

Test 2 - Sosyal Yenilik Tercihi Görevi: İlk testten 20 dakika sonra uygulanmıştır. Birinci çemberdeki kafese önceki testte kullanılan uyarı sıçanı (1. yabancı) bırakılmıştır, üçüncü çemberdeki kafese ise deney sıçanının önceden etkileşime geçmediği, benzer yaş ve aynı cinsiyetteki yeni bir sıçan (2. yabancı) bırakılmıştır (**Şekil 3.2.1.2, Şekil**

3.2.1.3). Deney sıçanının orta çembere bırakılması ile test başlatılmıştır ve sıçanın tüm davranışları 10 dakika boyunca kayıt altına alınmıştır.



Şekil 3.2.1.2: Üç-Çember sosyal etkileşim ve yenilik tercihi test aparatı.



Şekil 3.2.1.3: Üç-Çember Sosyal etkileşim ve yenilik tercihi testi için uygulama örneği.

Değerlendirilen Parametreler:

Çemberlere giriş sayısı.

Çemberlerde bulunma süresi.

Kafes(ler) ya da içerisindeki uyarı sıçanı(ları) ile etkileşim sayısı.

Kafes(ler) ya da içerisindeki uyarı sıçanı(ları) ile etkileşim süresi.

Kafes(ler) ya da içerisindeki sıçan(lar) ile etkileşimin değerlendirilmesinde esas alınan husus: Deney sıçanının, başını kafesin en az 2 cm yaklaştırması, kafesin ya da içerisindeki sıçanın deney sıçanının görüş açısı içerisinde olması.

3.2.2. Açık alan testi

Açık alan testi postnatal 25 ve postnatal 80 günlük sıçanlarda lokomotor aktivitenin belirlenmesi için kullanılmıştır (Al-Khatib vd 1986, Tan vd 2018). Sıçanların bireysel olarak açık alan test aparatı merkezine bırakılmaları ardından (**Şekil 3.2.2.1**) beş dakika boyunca videoya kaydı alınmıştır. Veriler aktivitemetre ile kaydedilmiştir. Değerlendirmeye alınan davranışsal parametreler: Kat edilen uzaklık (toplam alan); ambulasyon; stereotipi ve hareket içermeyen aktiviteler (dinlenme). Parametreler açık alan içerisinde farklı davranışsal aktiviteleri tarayabilen otomatik aktivitemetre (May Act 508, 42×42×42 cm; Commat Ltd, Ankara, Turkey) ile değerlendirilmiştir.



Şekil 3.2.2.1: Açık alan test aparatı ve uygulama örneği.

3.2.3. Barnes labirenti

Test postnatal 27.-34. ve postnatal 82.-89. günlerde sıçanlarda Hc hasarına hassas spasyal öğrenme ve belleğin değerlendirilmesi için kullanılmıştır (Hsu vd 2015, Rosenfeld ve Ferguson 2014). Aparat 20 eşit delik (10 cm çap), delikler arasında 6,9 cm mesafe içeren, daire şeklindeki platformdan (122 cm çapta; 100 cm yükseklikte) oluşmaktadır (**Şekil 3.2.3.1**). Platformun çevresine farklı renkte ve geometrik şekilde 4 adet ipucu yerleştirilmiştir. Hedef deliğin altına kaçış kutusu yerleştirilmiştir. Koku ipuçlarını en aza indirgeyebilmek için hedef delik alıştırmaya ya da denemeye alınacak her bir ardışık sıçan için değiştirilmiştir. Parametreler deney sırasında araştırmacı tarafından labirent için özel oluşturulmuş program ile kaydedilmiştir. Bu program deney sıçanının temasta bulunduğu delikleri işaretlemeyi ve geçen süreyi içermektedir. Bu analiz programı ile kaydedilen verilerin kontrolü video kayıtları ve kayıtlı verilerin eş zamanlı incelenmesi ile sağlanmıştır.

Alıştırma: Sıçanlar labirentin ortasındaki silindire, hedef deliğin tam zıttındaki yöne yüzleri dönük olarak yerleştirilmiştir ve silindirin kaldırılmasıyla alıştırma başlatılmıştır (**Şekil 3.2.3.2**). Silindire yerleştirilmeleri ile beraber uyaran olarak parlak ışık (1000 lux) ve beyaz ses (84 db, metal müzik) uygulanmıştır. Uyarılar, sıçanların kaçış kutusuna girmesi ardından kapatılmıştır. Kaçış kutusuna 180 saniye olan test bitme süresinden önce giren sıçanlar kafeslerine geri bırakılmıştır. Eğer sıçan 180 saniye içerisinde kaçış kutusuna girmemiş ise, nazikçe hedef deliğe yönlendirilmiştir ve kaçış kutusunda 60 saniye bekletildikten sonra kendi kafesine geri bırakılmıştır.

Deneme (Trial): Toplamda 5 gün 10 dakika ara ile ikişer deneme uygulanmıştır. İlk deneme, alıştırma aşaması bitiminde platformun temizlenmesinden hemen sonra uygulanmıştır. Deneme aşaması, alıştırma aşaması ile hedef delik lokasyonu haricinde aynı uygulamaları içermektedir (**Şekil 3.2.3.3**). Alıştırma döneminde kullanılan hedef delik, deneme aşamasında 180 °C değiştirilmiştir (ör: alıştırmada hedef delik 1 numara ise, denemede ve sonrası için 11 numaralı delik kullanılmıştır).

Hedefe Yönelik Deneme (Probe Trial): Spasyal bellek deneme (öğrenme) aşamasının bitiminden 72 saat sonra değerlendirilmiştir. Protokol alıştırma ve deneme aşamasından iki yönüyle farklılık göstermektedir: Hedef delik kapatılmıştır (**Şekil 3.2.3.4**) (altında kaçış kutusu bulunmamaktadır) ve denemenin bitiş süresi 90 saniye olarak belirlenmiştir.

Değerlendirilen parametreler:

Hedef deliği bularak kaçış kutusuna girme süreleri (latens).

Hata sayıları: Kaçış kutusuna girene kadar ya da hedef deliği bulana kadarki (probe trial için) süreçte yanlış deliği koklamak, hedefte olmayan delik üzerinden geçmek hata olarak kaydedilmiştir. Deneme aşamasında hedef deliği koklaması fakat kaçış kutusuna girmemesi hata olarak sayılmamıştır.

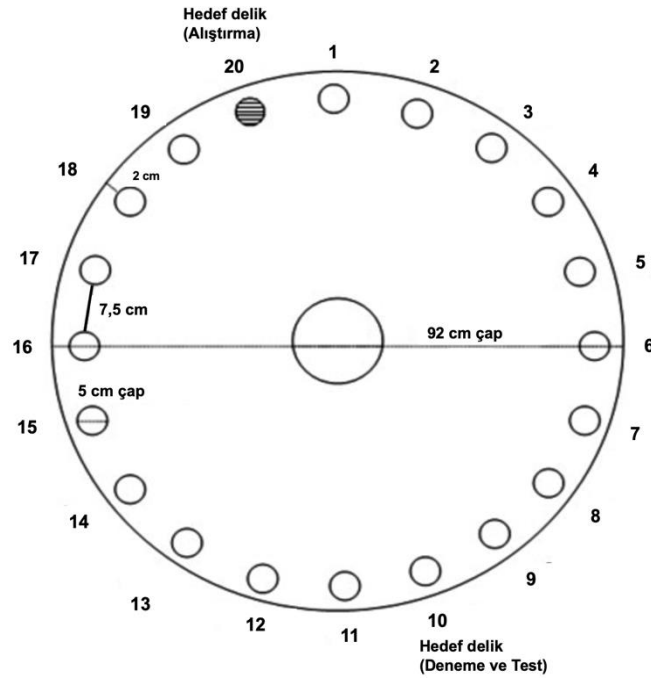
Arama stratejileri (gelişigüzel [random], seri, uzamsal, karışık):

Gelişigüzel (Random): Sıçanların benzer, ardışık olmayan veya en fazla iki ardışık deliğe uğramaları (Ör: delik 1-6-12-20-4-8 vb.).

Seri: Sıçanların en az üç tane ardışık deliğe uğramaları (Ör: 4-5-6-7-8 ya da 15-11-18-19-20 -1).

Spasyal: Sıçanların direkt ya da hedef deliğin sağ ve/veya sol tarafındaki ardışık komşu iki deliğe uğramaları veya hedef deliğe ulaşmadan önce en fazla iki yanlış deliğe uğramaları.

Karışık: Gelişigüzel ve seri arama stratejilerinin ikisinin de kullanılması.



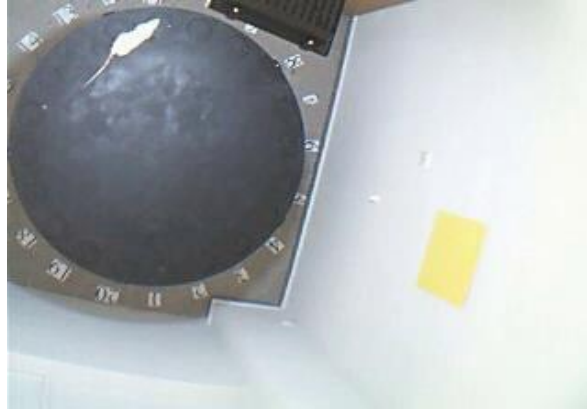
Şekil 3.2.3.1: Barnes labirenti şematik olarak gösterilmiştir. Labirent dairesel platformdan oluşmaktadır (92 cm çap) ve yerden 100 cm yüksektedir. Birbirlerinden eşit uzaklıkta (7,5 cm) olan 20 eşit delik (5 cm çap) içermektedir ve her delik dış kenardan 2 cm uzaklıktadır. Delikler 1'den 20'ye kadar numaralandırılmıştır. Platform çizimi Sunyer ve Patir (2007) adapte edilmiştir.



Şekil 3.2.3.2: Barnes labirenti başlangıcı: Test başlamadan önce sıçanın merkezde 10 saniye bekletilmesi.



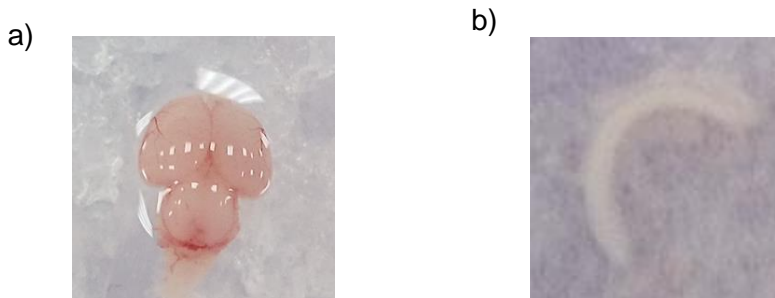
Şekil 3.2.3.3: Barnes labirenti deneme uygulama örneği: Sıçanın hedef deliği bularak kaçış kutusuna girmesi.



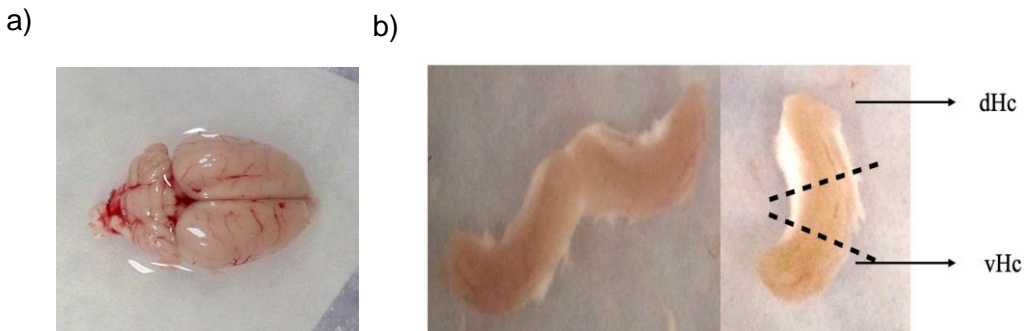
Şekil 3.2.3.4: Barnes labirenti hedefe yönelik deneme uygulama örneği: Sıçanın hedef deliği bulması.

3.3. Hipokampüs çıkartılması ve doku homojenizasyonu

Moleküler analizlerde kullanılan dHc ve vHc sıçanların ilişkili gelişimsel dönemlerdeki (**Şekil 3.3.1**, **Şekil 3.3.2**) giyotin ile dekapitasyonları sonrasında, buz üzerinde buz soğukluğundaki fosfat tamponlu salin (PBS: pH 7,4) içerisinde çıkartılmıştır.



Şekil 3.3.1: G20'de çıkarılan fetus beyni: a) tüm beyin ve b) hipokampüs



Şekil 3.3.2: PNG90'da çıkarılan erişkin sıçan beyni: a) tüm beyin ve b) hipokampüs: dHc ve vHc ayrımı.

Gestasyon 20. gündeki gebe sıçanlara sevofluran vaporizer (Blease Datum, İngiltere) kullanılarak sevofluran (başlangıç %3-4, devam %2-3,5 dozda) ile inhalasyon anestezisi uygulanmıştır ve uteruslar PBS⁺⁺ (pH7.4, 37°C) içerisine çıkartılmıştır (**Şekil 3.3.3**). Fetuslar uterustan birer birer ayrıştırılmıştır (**Şekil 3.3.4**) ve ilişkili dokular çıkartılmıştır. Sıçanlardan çıkartılan dokuların bir kısmı nitrojende soğutulmuş izopentanda dondurulmuştur.



Şekil 3.3.3: 20. gebelik günü sezeryan uygulaması ve çıkartılan uterus.



Şekil 3.3.4: 20. embriyonik gündeki sıçan.

Westernblot ve RT-PCR analizlerinde kullanılacak dokular genezol (GZR100, Geneaid) içerisine alınmıştır ve doku ile 1:1 hacimde eklenen bilyeler (2mm) ile Bullet Blender'da (Storm 24, Next Advance, USA) homojenize edilmiştir. Tüm örnekler moleküler incelemelerde kullanılana kadar -80°C'de saklanmıştır. dHc ve vHc LPS uygulaması sonucunda mikroglial aktivasyonun yoğun olarak görüldüğü, QA nörotoksitesine hassas olduğu ve negatif, kognitif semptomlar ile ilişkileri nedeniyle seçilmiştir.

3.4. Moleküler Analizler

Homojenatlarda faz ayrımı gerçekleştirmek üzere genezol protokolünde belirtilen yöntemde kloroform (102445, Merc) eklenmiştir ve 14000g'de 15 dakika 4°C'de santrifüj (Hettich Universal 320R, Almanya) uygulanmıştır. RNA izolasyonu için üstteki şeffaf faz (supernatan, RNA içeren) ayrı bir ependorfa alınmıştır. Faz ayrımı sonrasındaki arafaz ve çökelti (pellet) protein izolasyonu için kullanılmıştır. Guanidin hidroklorid (1324, Neofroxx; Einhausen, Deutschland), etanol absolute (4146082, Carlo Erba), izopropanol (961.023.2500, Isolab) ve protokolda belirtilen diğer kimyasallar kullanılarak RNA ve protein izolasyonları üretici firmanın protokolünde belirtilen yöntemde performe edilmiştir. Kullanılana kadar RNA örnekleri -80 °C'de, protein örnekleri ise -20 °C'de saklanmıştır.

3.4.1. Wester blot Analizi

İlişkili beyin yapılarında NR2A, NR2B protein ekspresyonları sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel (SDS-PAGE) elektroforez yöntemi ile analiz edilmiştir. Örnekler 10µg konsantrasyonunda yüklenmiştir.

3.4.1.1. Protein düzeyinin belirlenmesi

Protein miktarlarının dHc ve vHc için belirlenmesinde bikinkoninik asid (BCA) protein belirleme kiti (Thermo Fisher, 23225) kullanılmıştır: Standartlar üçerli, örnekler ikişerli tekrarda mikropalakaya yüklenmiştir. Kitin A ve B reaktifleri 50:1 oranda karıştırılmış ve 200 µl hacimde standartları ve örnekleri içeren kuyucuklara eklenmiştir. Mikropalaka 30 saniye çalkalayıcıda karıştırılmıştır ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilmesi ardından oda ısısında soğuması için beklenmiştir. Örneklerin absorbans değerleri 570 nm'de, mikropalate okuyucuda (ELX800, Bio Tek) ölçülmüştür. Okumanın sonucundaki optik dansiteler excell dosyasına aktarılarak boş standartların ortalama

değeri tüm sonuçların ortalamalarından çıkartılarak düzeltilmiştir. Düzeltilmiş standartların değerleri ile excell dosyasında linear standart eğri çıkartılmıştır. Eğriden elde edilen denklem ($y=ax+b$) ile örneklerin protein konsantrasyonları belirlenmiştir: Eğrinin verdiği denklemde y değeri absorbans, x değeri ise protein konsantrasyonunu (μg) ifade etmektedir. Örneklerin düzeltilmiş absorbans değerleri “y” değeri yerine yerleştirilerek hesaplama yapılmıştır. Eğrinin doğruluğu R^2 değeri ile kontrol edilmiştir.

3.4.1.2. Jellerin Hazırlanması

Paketleyici ve ayırıcı jeller (%4-10) **Tablo 3.4.1.2.1**'de belirtilen içerikte hazırlanmıştır. Kaset içerisine sabitlenmiş camların arasına önce ayırıcı jel dökülmüştür ve üst kısmına izopropanol eklenerek 40 dakika polimerize olması için beklenmiştir. Polimerizasyon gerçekleştikten sonra izopropanol dökülmüştür, hazırlanan paketleyici jel ayırıcı jelin üzerine yüklenmiştir ve kuyucuk oluşturmak için tarak yerleştirilmiştir. Paketleyici jelin polimerize olması (40-50 dakika) ardından kaset tank içerisine yerleştirilmiştir.

Tablo 3.4.1.2.1: Ayırıcı ve paketleyici jel hazırlanmasında kullanılan kimyasallar ve hacimleri belirtilmiştir.

Jel İçeriği	Ayırıcı Jel (%10) (ml)	Paketleyici Jel (%4) (ml)
dH ₂ O	3.8	0.75
Akrilamid/Bis-akrilamid*	3.4	2.5
1.5M Tris (pH8.8)	2.6	-
0.5M Tris (6.8)	-	1.25
%10 SDS	0.1	0.1
%10 APS	0.1	0.025
TEMED	0.01	0.005

* Akrilamid/Bis-akrilamid solüsyon içeriği: 29,2g akrilamid; 0,8 g bis-akrilamid, 100 ml final hacim.

3.4.1.3. Protein örneklerinin hazırlanması

Proteinler yükleme öncesinde denatüre edilmiştir: 2X Laemmli örnek dilüsyon solüsyonu (161-0737, BioRad) protein örneğine 1:1 oranda eklenmiştir ve örnekler hacimsel olarak su ile eşitlenmiştir. Örnekler thermal cycler (BioCycler TC-S, HVD Life Sciences) ile 5 dakika, 99°C'de denatüre edilmiştir.

3.4.1.4. Yürütme Aşaması

Tank ve kaset içerisine elektroforez yürütme solüsyonu (**Tablo 3.4.1.4.1**) dökülmüştür. Örnekler (10 µg) ve protein ladder (5 µl, ab116028) jele yüklenmiştir, ardından vertikal elektroforez cihazında (CVS-10D, Cleaver Scientific) yürütülmüştür (120 V, 20 mA, 80 dakika).

Tablo 3.4.1.4.1: Yürütme ve Transfer aşamalarında kullanılan solüsyon içerikleri belirtilmiştir.

Solüsyon İçeriği	Yürütme	Transfer
	Solüsyon (10 X)	Solüsyonu (1X)
dH ₂ O	1 L	1 L
Tris Baz	30,30 g	5,82 g
Glisin	144,10 g	2,93 g
SDS	10 g	%0,07
Methanol	-	%2,5

Yürütme solüsyonu 10X stok solüsyon şeklinde hazırlanmıştır. 10X'lik solüsyondan 100 ml alınmıştır ve 900 ml dH₂O eklenerek 1X solüsyon hazırlanmıştır.

3.4.1.5. Transfer

Proteinlerin jelden poli-viniliden florür membrana (1212644, GVS) yarı kuru blotlama sisteminde (SD20, Clever Scientific) transferi gerçekleştirilmiştir (20V, 580 mA, 50-70 dakika). Poli-viniliden florür membran 1 dakika metanolde aktiveleştirildikten sonra kısa süre distile suda bekletilmiştir ve sonrasında transfer solüsyonuna (**Tablo 3.4.1.4.1**) alınmıştır. Jel membranın üzerinde olacak şekilde altışar adet filtre kağıdının arasında (altlarında 6, üstlerinde 6) blotlama sistemine yerleştirilmiştir. Transfer aşamasında kullanılan tüm materyaller transfer solüsyonunda ıslatılmıştır.

3.4.1.6. Antikor uygulamaları

Transfer sonrasında membranlar tween-20 içeren PBS (PBST) (%0,05) içerisinde %3 sığır serum albumin (BSA: 10735078001, BSAV-RO) içeren bloklama solüsyonunda 60-90 dakika, oda ısısında inkübe (Duomax 1030, Heidolph) edilmiştir. Ardından primer antikor içeren solüsyonda (PBST içerisinde %1 BSA) gece boyu (14-16 saat) 4 °C'de çalkalanarak (MR-1 Mini-Rocker, Biosan) inkübe edilmiştir. Primer antikor sonrasında membranlar 3 kere 5 dakika PBST ile yıkanmıştır ve sekonder antikorda (60-90 dk) oda ısısında inkübe (Duomax 1030, Heidolph) edilmiştir. Membranlara NR2A (1:500, rabbit poliklonal, E-AB-62088, USA), NR2B (1:500, rabbit poliklonal, E-AB-15807, USA) primer antikorları ve HRP konjuge sekonder antikor (1:2500, anti-rabbit IgG, CST7074, Hollanda) uygulanmıştır. β-Actin (13E5) (1:1000,

rabbit monoklonal, CST4970, Hollanda) veya GAPDH (1:1000, rabbit monoklonal, CST14C10, Hollanda) yükleme kontrolü olarak kullanılmıştır.

3.4.1.7. Görüntüleme

Sekonder antikor sonrasında membranlar 3 kere 5 dakika PBST ile yıkanmıştır. Farklı bir kap içerisine alınan membranın üzerine 1:1 oranda karıştırılan ECL western blotlama substuratu (32106, Thermo Scientific) dökülmüştür ve 1 dakika karanlık ortamda bekletilmiştir. Ardından C-Digit Blot tarayıcı (LI-COR, USA) ile kemilüminesan görüntüleme yapılmıştır.

3.4.1.8. Protein miktarlarının hesaplanması

Protein konsantrasyonları Image studio programı kullanılarak ve normalizasyon yapılması ardından gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Image studio programında belirlenen ışımaya sinyalleri excell dosyasına aktarılmıştır. Yükleme kontrollerinden (β -Actin ya da GAPDH) elde edilen sinyaller her membran için kuyucuk normalizasyon faktörünün belirlenmesinde kullanılmıştır. Kuyucuk normalizasyon faktörü: Her kuyucuktaki yükleme kontrol sinyalinin o membrandaki en büyük sinyale bölünmesi ile elde edilmiştir. Hedef protein sinyallerinin normalizasyonu, her sinyalin kendi kuyucuğundan hesaplanan normalizasyon faktörüne bölünmesi ile elde edilmiştir (Aldridge vd 2008). Normalize edilmiş sinyallerden, her kuyucuğun kendi kontrol genine bölünmesi sonrasında kat sayı değişimi hesaplanmıştır. Gruplar arasında kat sayı değişim ortalamaları karşılaştırılmıştır.

3.4.2. Eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)

Sıçanların vHc ve dHc RNA örneklerindeki *Haa*, *Aadat* mRNA ekspresyon düzeyleri PikoReal RT-PCR sistemi (Thermo Fisher Scientific, İngiltere) ile belirlenmiştir.

3.4.2.1. RNA konsantrasyonu ve saflığının belirlenmesi

RNA örneklerinin konsantrasyonu Nano Drop 1000 (Thermo Fisher) cihazına 1 μ l yüklenerek belirlenmiştir. Nanodrop verilerindeki RNA miktarları (ng/ μ l) excell dosyasında aktarılmıştır ve 1 μ g içeren hacim (μ l) için hesaplama yapılmıştır. RNA kalitesi (saflığı) 260/280 nm'deki absorbands değer ölçümü ile kontrol edilmiştir

3.4.2.2. cDNA sentezi

Örneklerden 1 µg total RNA alınmıştır ve VitaScript™ FirstStrand cDNA Sentez kiti (PCCSKU1301, Procomcure Biotech, Avusturya) ile üreticinin belirttiği yöntemde cDNA'ya geri transkripsiyonu 20 µl reaksiyon hacminde gerçekleştirilmiştir. Kontrol için ters transkriptaz içermeyen örnekler de hazırlanmıştır.

3.4.2.3. RT-PCR için reaksiyon hazırlanması

Hedef ve referans genlerin primerleri (Oligomer, Türkiye) 0,1 nM konsantrasyona dilüe edildikten sonra, 5µl Magic SYBR Mix (PCCSKU1108, Procomcure Biotech, Avusturya) ve nükleaz içermeyen su (9 µl ye tamamlayacak hacimde) ile yüklenecek örnek sayısına göre hesaplanarak karıştırılmıştır. Hazırlanan karışım ikili tekrarda pikoplate'e (SPL0961, Thermo Fisher Scientific, İngiltere) yüklenmiştir ve ardından cDNA örnekleri yaklaşık 50 ng/µl (1µl cDNA) kuyucuklara eklenerek 10µl final hacimde reaksiyon hazırlanmıştır. Pikoplate sealing film (ASF-0020, Thermo Fisher Scientific, İngiltere) ile kaplanması ardından PikoReal RT-PCR sisteminde (Thermo Fisher Scientific, İngiltere) performe edilmiştir. Hazırlanan reaksiyonlarda primer dizilimleri **Tablo 3.4.2.3.1**'de belirtilen hedef genler *Haa0*, *Aadat* ve referans gen Actin-beta'nın (*Actb*) mRNA ekspresyon düzeyleri ölçülmüştür.

Tablo 3.4.2.3.1: RT-PCR reaksiyonunda kullanılan primer dizilimleri.

Gen	Anlamlı Primer	Ters anlamlı Primer	Referans
<i>Aadat</i>	AGGTTCTCACTGCAACGAG	AGGAGCCAGGGAGATGATGT	Martín-Hernández vd (2019)
<i>Haa0</i>	GGCACATCCCTAAGCCTGTT	GCCACAGCCACACATCTACA	Martín-Hernández vd (2019)
<i>Actb</i>	CCCATCTATGAGGGTTACGC	TTTAATGTACGCACGATTTTC	Luo vd (2022)

3.4.2.4. mRNA ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi

İlişkili ekspresyon düzeyleri $2^{-\Delta\Delta C_t}$ metodu (Schmittgen ve Livak 2008) kullanılarak belirlenmiştir. Her örnek ikili tekrarda yüklenmiştir. Her kuyucuk için floresan belirlemesinin eşiği geçtiği nokta, C_t değerleri, alınmıştır. Her örneğin erime eğrisine bakılmıştır ve erime eğrisi uygun olan C_t değerleri kullanılmıştır. Hedef primer ve referans primer (β -Actin) arasındaki fark, ΔC_t , her bir örnek için hesaplanmıştır (ΔC_t örnek = C_t hedef gen - C_t referans gen). Kontrol grubunun (Salin) ΔC_t ortalaması alınmıştır ve deney gruplarındaki örneklerin ΔC_t değerleri ile arasındaki fark, $\Delta\Delta C_t$, hesaplanmıştır. Ekspresyondaki kat sayı farkı, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ her örnek için hesaplanmıştır. Her grubun $2^{-\Delta\Delta C_t}$ değerlerinin ortalaması alınmıştır ve istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arasında davranış testlerindeki aktiviteler ve moleküler analizlerdeki ekspresyon farklılıkları için sürekli değişkenler (sayısal değerler: Açık alan testi ve Üç-çember sosyal etkileşim ve yenilik tercihi testlerindeki tüm parametreler, Barnes labirenti hata sayısı, hedef deliği bulma süresi ve hedef kadran yüzdesi parametreleri) ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler (Barnes labirenti arama stratejisi verileri) yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup (Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları) farklılıkların karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Bağımlı grup (Barnes labirentinde her denemeyi içeren tekrarlayan sayısal verilerin grup içinde karşılaştırılması) farklılıklarının incelenmesinde ise Friedman Testi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş iki örnek testi) kullanılmıştır. Tüm incelemelerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DAVRANIŞ TESTLERİ:

4.1.1. Juvenil sıçanlara uygulanan davranış testleri

4.1.1.1. Üç-Çember sosyal etkileşim ve yenilik tercihi testi

4.1.1.1.1. Sosyal etkileşim testi

Sosyal etkileşim testi istatistiksel değerleri Salin ve LPS gruplarındaki dişi ve erkek sıçanlar için **Tablo 4.1.1.1.1.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.1.1.1: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil sıçanların "Üç-Çember Sosyal Etkileşim" testi parametreleri için istatistiksel sonuçları belirtilmiştir.

SOSYAL ETKİLEŞİM TESTİ p DEĞERLERİ						
DEĞİŞKEN	ZAMAN		TOPLAM SÜRE		TOPLAM SAYI	
	ERKEK	DİŞİ	ERKEK	DİŞİ	ERKEK	DİŞİ
1. ÇEMBER	0,717	0,016*	0,193	0,068	0,673	0,218 †
3. ÇEMBER	0,116	0,991	0,757	0,192	0,186	0,774
ORTA ÇEMBER	-	-	0,204	0,035*	0,585	0,173
1. YABANCI	0,609	0,031*	0,005 * †	0,542 †	0,456 †	0,001* †
BOŞ KAFES	0,130	0,814	0,017*	0,810	0,898	0,201 †

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Normal dağılıma göre Mann-Whitney U Testi ya da t-test kullanılmıştır. Salin ve LPS grubundaki erkek ve dişi sıçanlar gruplar arasında hem cinsleri ile karşılaştırılmıştır.

† t-test kullanıldığını belirtmektedir.

Erkek Sıçanlar

Salin ve LPS grupları ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.1.1.1.2**'de; toplam süre **Tablo 4.1.1.1.1.3**'te; toplam sayı **Tablo 4.1.1.1.1.4**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.1.1.2: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

ZAMAN (saniye)						
DEĞİŞKEN	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	33	43,88 ± 7,87	26 (1 - 168)	31	80,71 ± 21,56	20 (3 - 531)
3. ÇEMBER	33	127,7 ± 31,9	18 (1 - 601)	31	179,94 ± 34,62	106 (1 - 601)
1. YABANCI	33	42,79 ± 7,6	28 (1 - 168)	31	82,26 ± 21,58	20 (6 - 533)
BOŞ KAFES	33	149,36 ± 33,69	21 (2 - 601)	31	194,35 ± 33,5	127 (1 - 601)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Tablo 4.1.1.1.1.3: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye)						
DEĞİŞKEN	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	33	405 ± 12,04	403 (267 - 535)	31	360,23 ± 18,07	386 (65 - 477)
3. ÇEMBER	33	107,88 ± 11,92	111 (0 - 277)	31	120,26 ± 14,38	109 (0 - 305)
ORTA ÇEMBER	33	67,67 ± 7,74	63 (12 - 202)	31	100,9 ± 15,37	66 (14 - 403)
1. YABANCI	33	214,36 ± 9,9	215 (114 - 357)	31	168,52 ± 12,3 *	181 (45 - 285)
BOŞ KAFES	33	23,91 ± 3,28	26 (0 - 80)	31	38 ± 4,45 *	38 (0 - 97)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

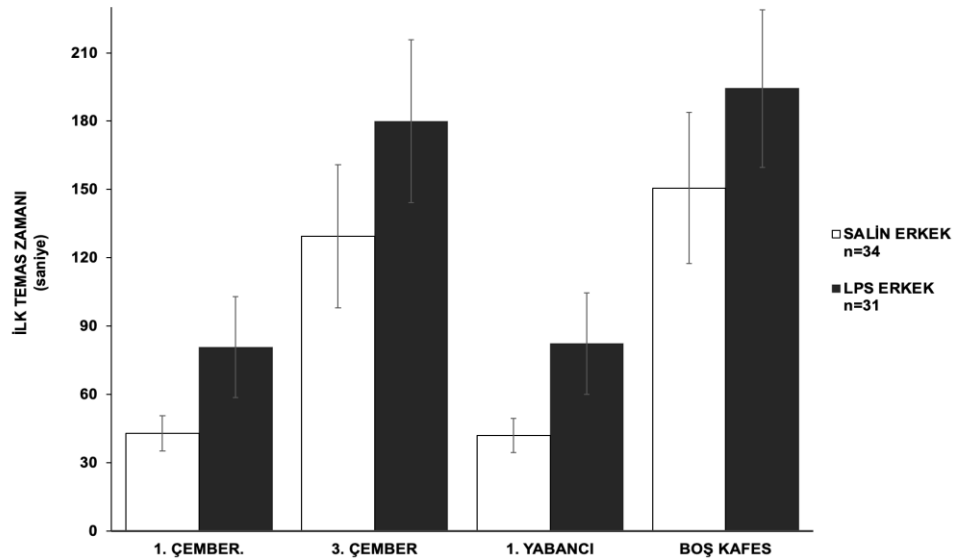
Tablo 4.1.1.1.1.4: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas etme sayısı (toplam sayı) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SAYI						
DEĞİŞKEN	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	33	5,55 ± 0,44	5 (2 - 15)	31	5,45 ± 0,39	6 (1 - 9)
3. ÇEMBER	33	4,33 ± 0,42	4 (0 - 10)	31	3,55 ± 0,47	4 (0 - 10)
ORTA ÇEMBER	33	9,88 ± 0,81	9 (3 - 26)	31	8,94 ± 0,82	8 (1 - 19)
1. YABANCI	33	24,76 ± 1,08	24 (13 - 36)	31	23,55 ± 1,19	25 (7 - 36)
BOŞ KAFES	33	8,12 ± 1,12	7 (0 - 28)	31	7,68 ± 0,78	7 (0 - 17)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

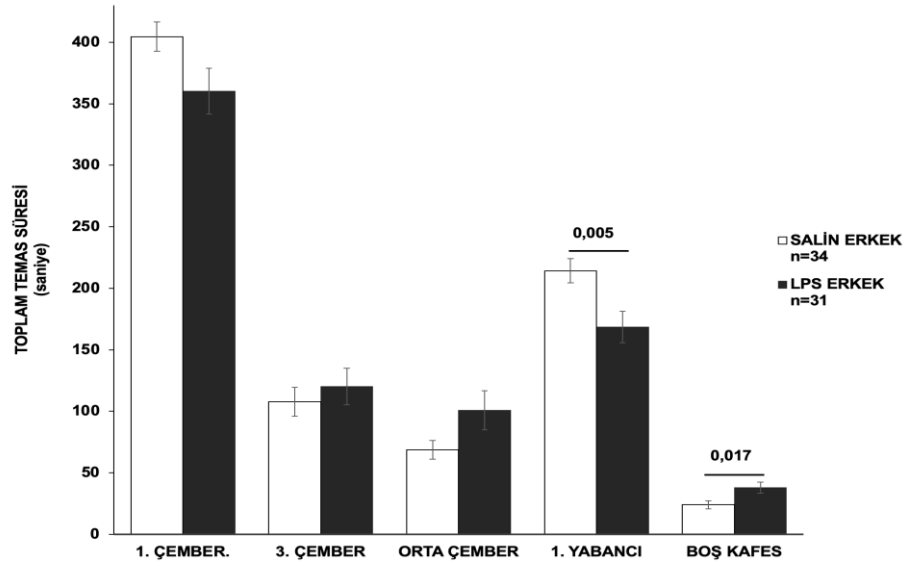
Erkek sıçanlarda maternal LPS uygulamasının sosyal etkileşim üzerindeki etkisi maternal salin uygulaması ile karşılaştırıldığında (Mann-Whitney U) LPS grubunda sosyal etkileşim azalmıştır.

İlk temas zamanı: Salin grubu ile karşılaştırıldığında LPS grubunun çemberler ve kafesler ile ilk temasına kadar geçen zaman (latens) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, LPS grubunun çemberler, 1. yabancı ve boş kafes ile ilk temasına kadar geçen süre Salin grubuna göre artmıştır (**Şekil 4.1.1.1.1**).



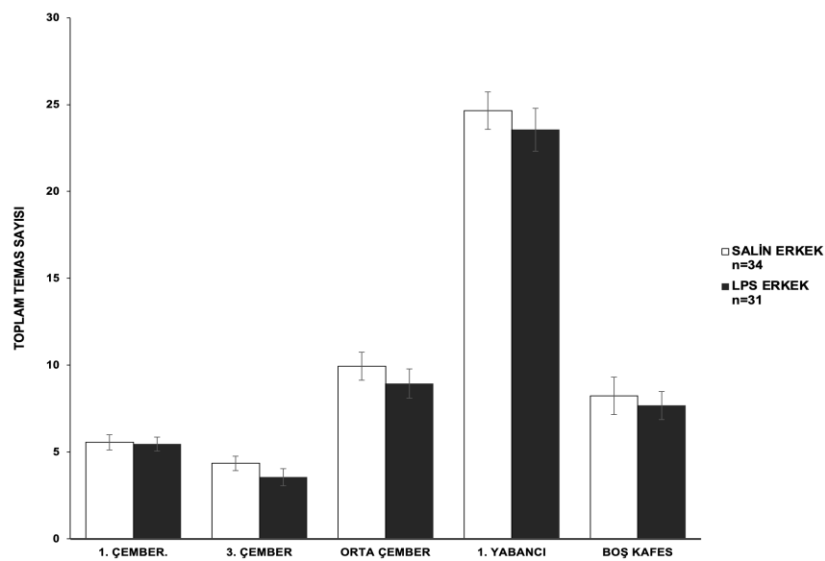
Şekil 4.1.1.1.1.1: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanına ait veriler gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: Salin grubuna göre LPS grubunda toplam temas süresi 1. yabancı sıçan ile azalmıştır ($p=0,005$), boş kafes ile artmıştır ($p=0,017$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da LPS grubu sıçanlarının sosyalite içeren 1. çemberde geçirdiği toplam süre azalmıştır, sosyal olmayan 3. çemberde ve orta çemberde geçirdiği toplam süre ise artmıştır (**Şekil 4.1.1.1.1.2**).



Şekil 4.1.1.1.1.2: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresine ait veriler gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: Çemberlere girme ve kafesler ile toplam temas sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur, fakat LPS grubunun çemberler, 1. yabancı ve boş kafes ile temas sayısı azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.1.3**).



Şekil 4.1.1.1.1.3: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresine ait veriler gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi sıçanlar

Salin ve LPS grupları ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Zaman 4.1.1.1.1.5'te; toplam süre 4.1.1.1.1.6'te; toplam sayı 4.1.1.1.1.7'da belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.1.1.5: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

ZAMAN (saniye)						
DEĞİŞKEN	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	32	112,97 ± 28,05	58 (1 - 601)	42	52,43 ± 15,79 *	10 (1 - 542)
3. ÇEMBER	32	141,59 ± 32,51	27,5 (1 - 601)	42	121,88 ± 23,98	65,5 (1 - 601)
1. YABANCI	32	116,66 ± 27,83	62 (1 - 601)	42	58,31 ± 15,66 *	18 (1 - 542)
BOŞ KAFES	32	161,66 ± 32,58	87 (2 - 601)	42	141,29 ± 26,01	91,5 (2 - 601)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.1.1.1.6: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye)						
DEĞİŞKEN	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	32	356,09 ± 23,2	367 (0 - 554)	42	410 ± 17,59	426,5 (58 - 599)
3. ÇEMBER	32	139,78 ± 21,45	112,5 (0 - 528)	42	111,88 ± 15,65	87 (0 - 500)
ORTA ÇEMBER	32	91,31 ± 13,47	83 (9 - 327)	42	54,07 ± 5,15 *	46 (1 - 142)
1. YABANCI	32	194 ± 14,99	196,5 (0 - 360)	42	206,14 ± 12,93	208 (37 - 381)
BOŞ KAFES	32	28,59 ± 3,66	27,5 (0 - 84)	42	34,1 ± 4,89	25 (0 - 130)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

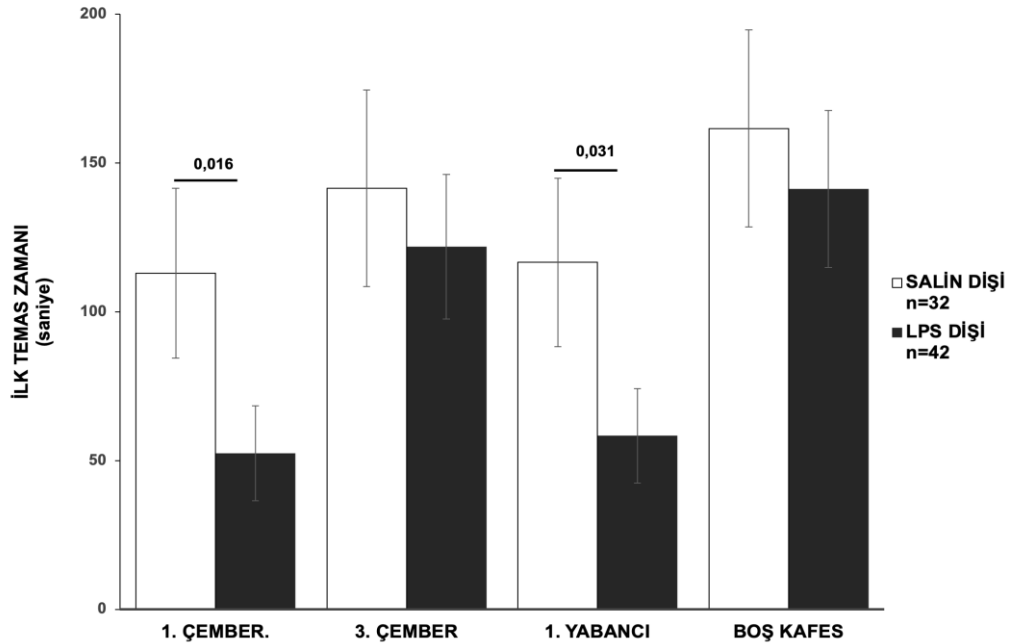
Tablo 4.1.1.1.1.7: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas etme sayısı (toplam sayı) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SAYI						
DEĞİŞKEN	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	32	4,75 ± 0,48	4,5 (0 - 10)	42	5,48 ± 0,34	5 (1 - 11)
3. ÇEMBER	32	3,94 ± 0,44	3 (0 - 9)	42	4,14 ± 0,41	4 (0 - 13)
ORTA ÇEMBER	32	8,38 ± 0,87	7,5 (2 - 21)	42	9,69 ± 0,66	9,5 (1 - 24)
1. YABANCI	32	20,31 ± 1,4	20 (0 - 35)	42	26,95 ± 1,37 *	26,5 (6 - 50)
BOŞ KAFES	32	8,03 ± 1	7 (0 - 21)	42	9,86 ± 1	9 (0 - 25)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

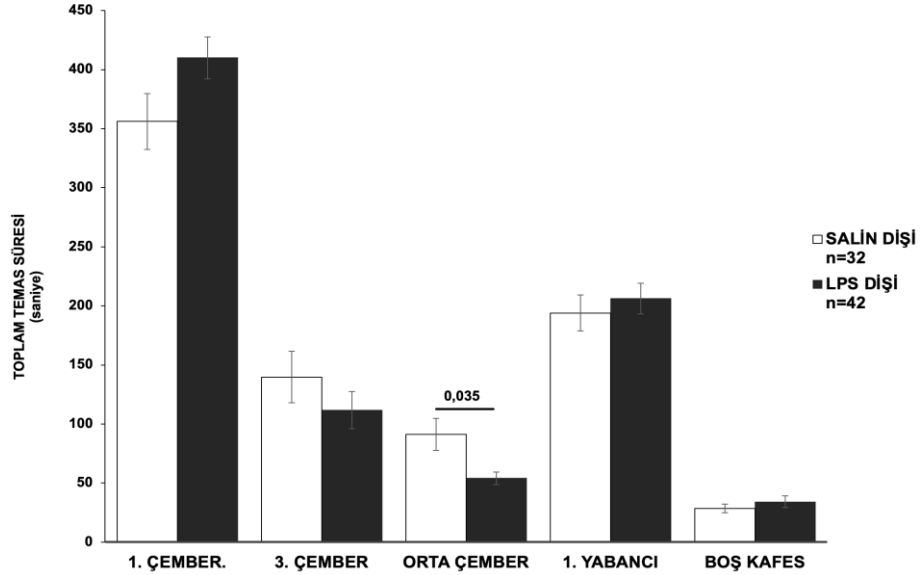
Dişi sıçanlarda maternal LPS uygulamasının sosyal etkileşim üzerindeki etkisi maternal Salin grubu ile karşılaştırıldığında (Mann-Whitney U) LPS grubunda sosyal etkileşim artmıştır.

İlk temas zamanı: Salin grubu ile karşılaştırıldığında LPS grubunun 1. çember ($p=0,016$) ve 1. yabancı sıçanın kafesi ($p=0,031$) ile ilk temas zamanı istatistiksel anlamlılığa azalmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 3. çember ve boş kafes ile ilk temas zamanı LPS grubunda azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.1.4**).



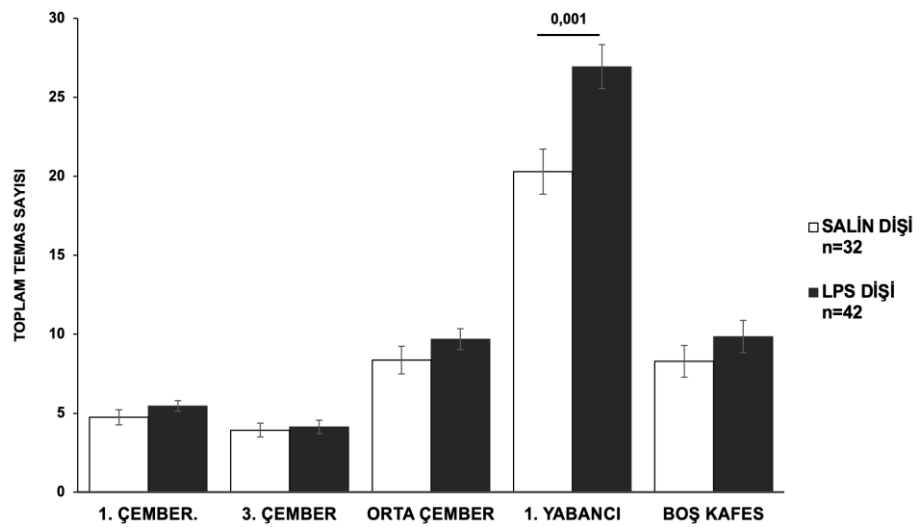
Şekil 4.1.1.1.1.4: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresine ait veriler gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: LPS grubunun orta çemberde geçirdiği toplam süre istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,035$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da LPS grubunun 1. çemberde geçirdiği, 1. yabancı sıçan ve boş kafes ile temas ettiği toplam süre artmıştır, 3. çemberde geçirdiği toplam süre ise azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.5**).



Şekil 4.1.1.1.5: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresine ait veriler gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: LPS grubunun 1. yabancı sıçanı içeren kafes ile toplam temas sayısı istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,001$). LPS grubunun çemberler ve boş kafes ile temas sayısı da artmıştır, fakat bu artış istatistiksel anlamlılıkta bulunmamıştır (**Şekil 4.1.1.1.6**).



Şekil 4.1.1.1.6: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresine ait veriler gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Sosyal etkileşim testi istatistiksel değerleri Salin ve LPS gruplarındaki cinsiyet karşılaştırması için **Tablo 4.1.1.1.1.8**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.1.1.8: Üç-Çember sosyal etkileşim testi parametrelerindeki cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

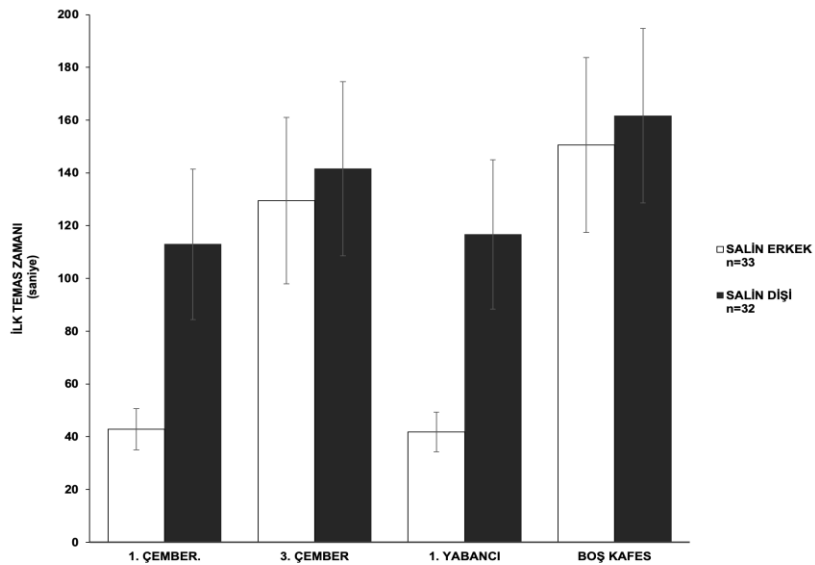
SOSYAL ETKİLEŞİM TESTİ CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p DEĞERLERİ						
DEĞİŞKEN	ZAMAN		TOPLAM SÜRE		TOPLAM SAYI	
	SALİN	LPS	SALİN	LPS	SALİN	LPS
1. ÇEMBER	0,160	0,045*	0,162	0,044*	0,300	0,942
3. ÇEMBER	0,618	0,243	0,405	0,387	0,495	0,336
ORTA ÇEMBER	-	-	0,205	0,004*	0,184	0,638
1. YABANCI	0,066	0,221	0,259 [†]	0,230	0,014* [†]	0,077 [†]
BOŞ KAFES	0,529	0,199	0,318	0,234	0,916	0,110 [†]

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Normal dağılıma göre Mann-Whitney U Testi ya da t-test kullanılmıştır. Salin ve LPS grubundaki erkek ve dişi sıçanlar gruplar içinde cinsiyetler arasında karşılaştırılmıştır.

[†] t-test kullanıldığını belirtmektedir.

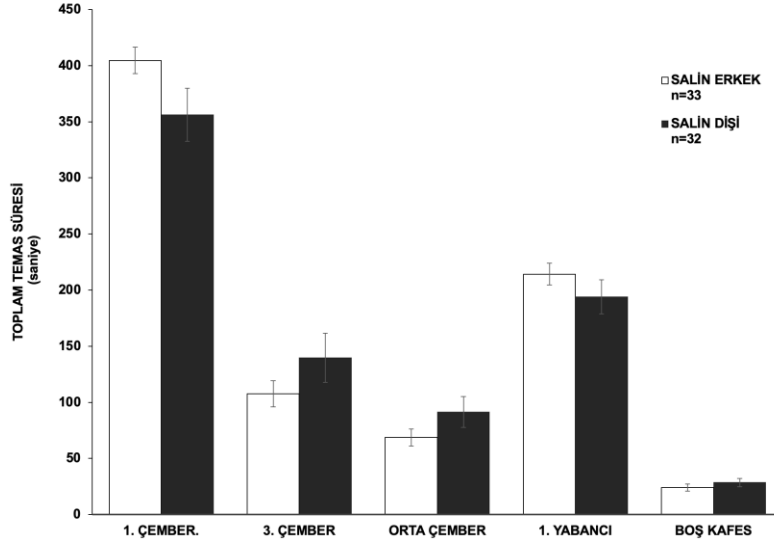
Salin grubu: Maternal Salin grubunda sosyal etkileşim cinsiyetler arasında incelendiği zaman erkek sıçanların, dişilere kıyasla, daha fazla sosyal etkileşimde bulunduğu görülmüştür.

İlk temas zamanı: İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da dişi sıçanların çemberlere ilk girme zamanı ve kafesler ile ilk temas zamanı erkeklerle kıyasla artmıştır (Şekil 4.1.1.1.1.7).



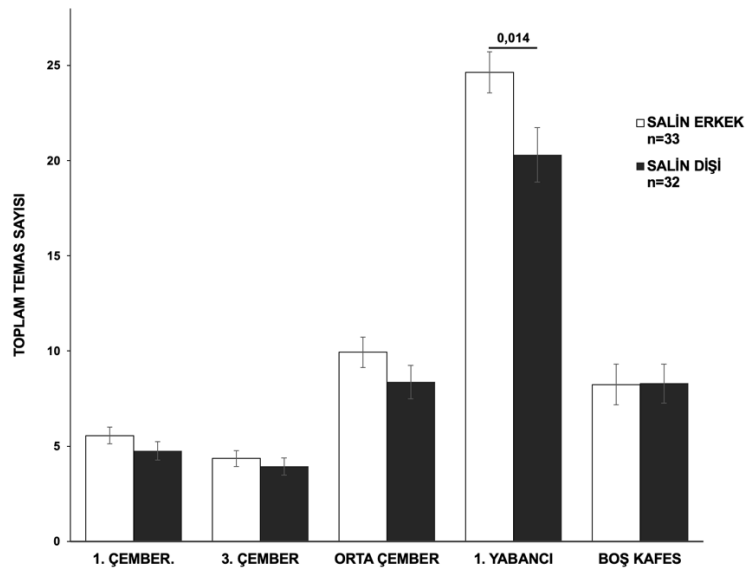
Şekil 4.1.1.1.1.7: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: Dişi sıçanların sosyal olan 1. çemberde bulunma ve 1. yabancı ile toplam temas etme süresi erkeklere göre azalmıştır, sosyallik içermeyen orta çember ve 3. çemderde bulunma ve boş kafes ile temas süresi ise artmıştır (**Şekil 4.1.1.1.8**).



Şekil 4.1.1.1.8: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

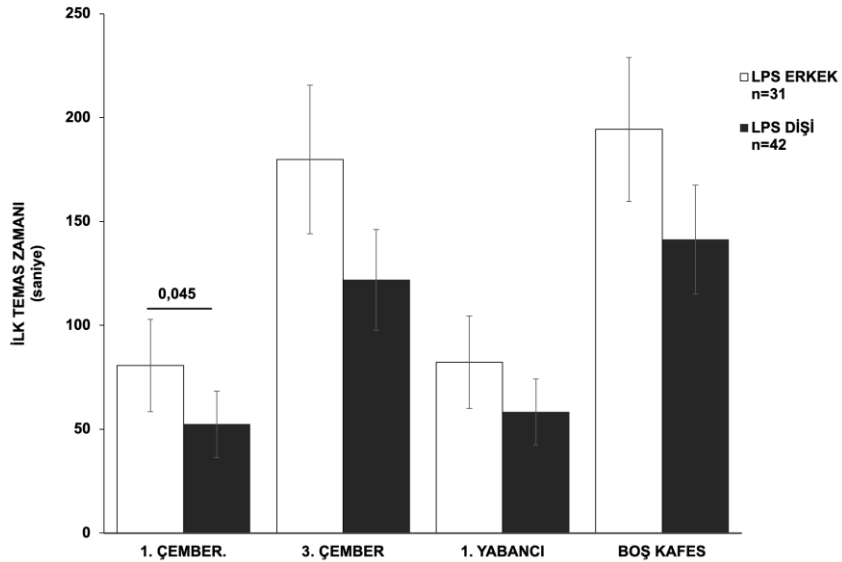
Toplam temas sayısı: Erkek sıçanlara göre dişi sıçanların 1. yabancı ile temas sayısı istatistiksel anlamlılıkta ($p=0,014$) azalmıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da çemberlere girme ve boş kafes ile temas sayısı erkeklere göre azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.9**).



Şekil 4.1.1.1.9: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

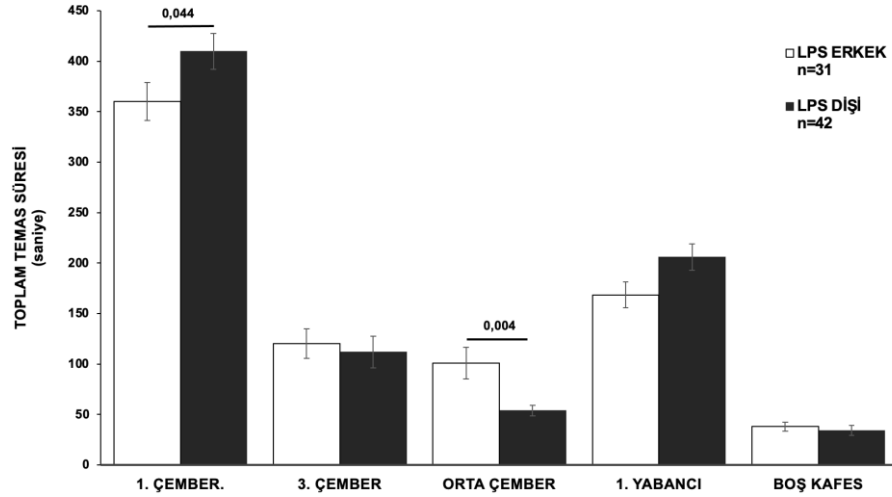
LPS grubu: Maternal LPS uygulamasının sosyal etkileşim üzerindeki etkisi cinsiyetler arasında incelendiğinde sosyal etkileşimin erkek sıçanlarda azaldığı bulunmuştur.

İlk temas zamanı: Dişi sıçanların 1. çembere ilk girme zamanı istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,045$). LPS grubundaki dişilerin 3. çember, 1. yabancı ve boş kafes ile ilk temas zamanı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.1.10**).



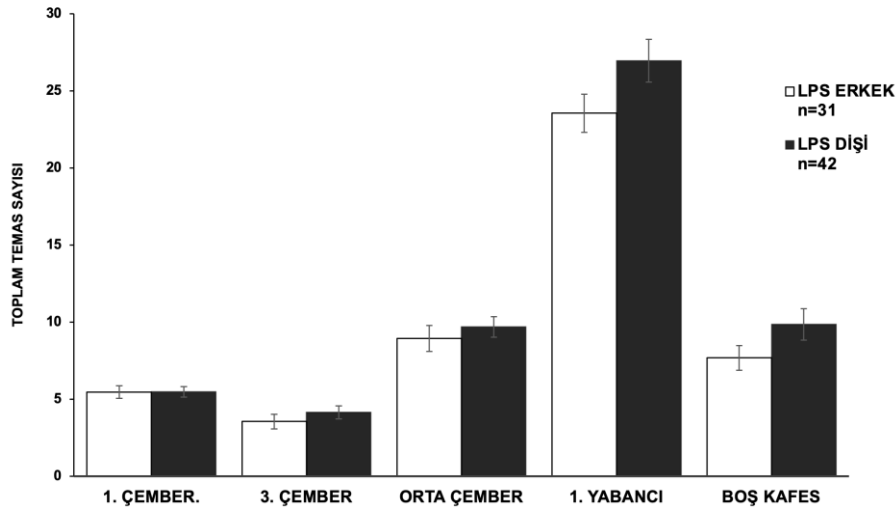
Şekil 4.1.1.1.1.10: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: Dişi sıçanların 1. çemberde geçirdiği toplam süre istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,044$), orta çemberde geçirdikleri süre ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,004$). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da dişi sıçanların 3. çemberde bulunma ve boş kafes ile temas süresi azalmıştır, 1. yabancı ile temas süresi artmıştır (**Şekil 4.1.1.1.1.11**).



Şekil 4.1.1.1.11: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: Cinsiyetler karşılaştırıldığında toplam temas sayısı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur, fakat genel olarak bakıldığında dişi sıçanların temas sayıları artmıştır (**Şekil 4.1.1.1.12**).



Şekil 4.1.1.1.12: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri belirtilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.1.1.1.2. Sosyal yenilik tercihi testi

Sosyal yenilik tercihi testi istatistiksel değerleri Salin ve LPS gruplarındaki dişi ve erkek sıçanlar için **Tablo 4.1.1.1.2.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.1.2.1: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil sıçanların "Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercihi" testi parametreleri için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

SOSYAL YENİLİK TERCİHİ TESTİ p DEĞERLERİ						
DEĞİŞKEN	ZAMAN		TOPLAM SÜRE		TOPLAM SAYI	
	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI
1. ÇEMBER	0,349	0,534	0,001* †	0,974 †	0,073	0,645 †
3. ÇEMBER	0,303	0,046*	0,056 †	0,128	0,004* †	0,830
ORTA ÇEMBER	-	-	0,022*	0,005*	0,021* †	0,715 †
1. YABANCI	0,510	0,582	0,038* †	0,593	0,013* †	0,129 †
2. YABANCI	0,356	0,058	0,049*	0,066 †	0,039* †	0,030*

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Normal dağılıma göre Mann-Whitney U Testi ya da t-test kullanılmıştır. Salin ve LPS grubundaki erkek ve dişi sıçanlar grupları arasında hem cinsleri ile karşılaştırılmıştır.

† t-test kullanıldığını belirtmektedir.

Erkek Sıçanlar

Salin ve LPS grupları ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.1.1.2.2**'de; toplam süre **Tablo 4.1.1.1.2.3**'de; toplam sayı **Tablo 4.1.1.1.2.4**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.1.2.2: Juvenil erkek sıçanların "Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercihi" testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

ZAMAN (saniye)						
DEĞİŞKEN	n	SALIN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	42	68,21 ± 12,66	24,5 (4 - 380)	40	55,83 ± 16,09	23,5 (1 - 601)
3. ÇEMBER	42	55 ± 13,85	22 (1 - 494)	40	125,1 ± 27,57	42 (1 - 601)
1. YABANCI	42	70,4 ± 12,65	29 (4 - 381)	40	58,05 ± 15,9	26,5 (2 - 601)
2. YABANCI	42	59,33 ± 13,78	25,5 (2 - 494)	40	126,05 ± 27,46	44,5 (2 - 601)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Tablo 4.1.1.1.2.3: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas etme süresi (toplam süre) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye)						
DEĞİŞKEN	n	SALIN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	42	207,88 ± 11,88	205,5 (46 - 377)	40	287,83 ± 19,75 *	283,5 (0 - 581)
3. ÇEMBER	42	264,17 ± 16,02	273,5 (15 - 526)	40	217,83 ± 17,69	217 (0 - 408)
ORTA ÇEMBER	42	95,19 ± 11,07	80 (19 - 385)	40	72,95 ± 14,75 *	51 (3 - 601)
1. YABANCI	42	94,64 ± 6,69	92 (10 - 216)	40	121,13 ± 10,77 *	114,5 (0 - 328)
2. YABANCI	42	135,14 ± 10,34	124,5 (2 - 354)	40	104,9 ± 11,37 *	96 (0 - 267)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.1.1.2.4: Juvenil erkek sıçanların “Üç-Çember sosyal yenilik tercihi” testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas etme sayısı (toplam sayı) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

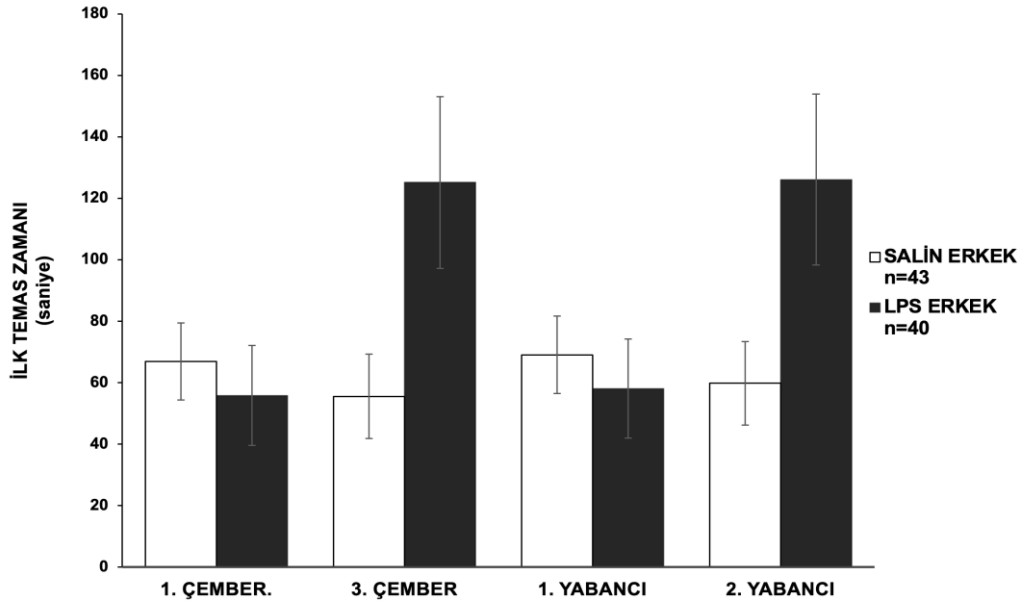
TOPLAM SAYI						
DEĞİŞKEN	n	SALIN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	42	6,5 ± 0,4	6 (3 - 14)	40	5,43 ± 0,42	5 (0 - 12)
3. ÇEMBER	42	6,57 ± 0,4	7 (2 - 12)	40	4,88 ± 0,4 *	5 (0 - 9)
ORTA ÇEMBER	42	13,12 ± 0,78	14 (3 - 25)	40	10,55 ± 0,76 *	11 (1 - 22)
1. YABANCI	42	14,26 ± 0,88	14,5 (2 - 26)	40	17,9 ± 1,14 *	17 (0 - 34)
2. YABANCI	42	18,86 ± 1,15	18 (2 - 36)	40	15,33 ± 1,22 *	17 (0 - 33)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

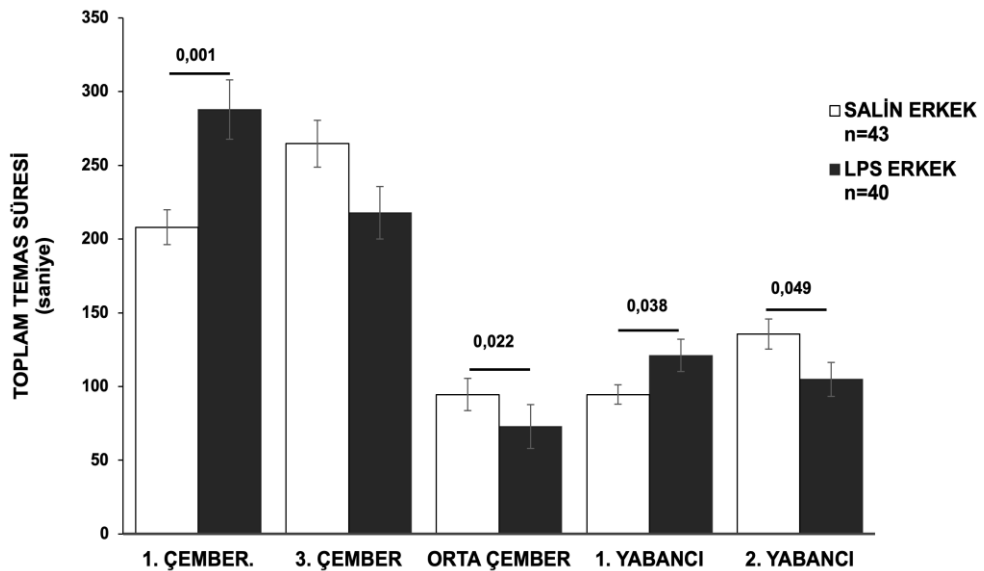
Erkek sıçanlarda maternal LPS uygulamasının sosyal yenilik tercihi üzerindeki etkisi maternal Salin grubu ile karşılaştırıldığında (Mann-Whitney U) LPS grubunda sosyal yenilik tercihinin azaldığı bulunmuştur.

İlk temas zamanı: LPS grubunun yeni karşılaştıkları 2. yabancı sıçanı içeren 3. çembere ilk girme ve 2. yabancı sıçan ile ilk temasına kadar geçen zaman, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmıştır. Ayrıca LPS grubunun tanıdıkları sıçanı içeren 1. çembere ilk girme ve 1. yabancı ile ilk temasına kadar geçen zaman azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.1**).



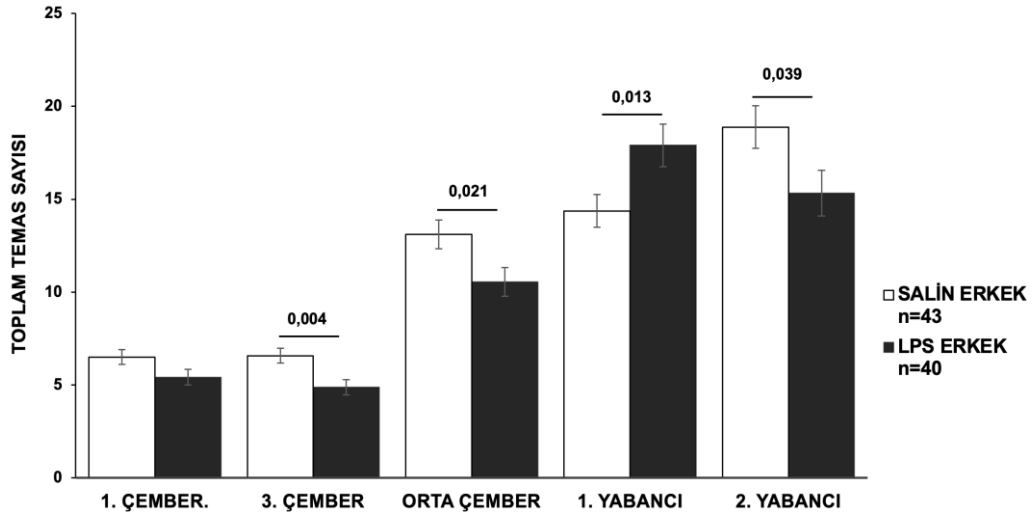
Şekil 4.1.1.1.2.1: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: LPS grubunda 1. çemberde bulunma ($p=0,001$) ve 1. yabancı ile ($p=0,038$) toplam temas süreleri istatistiksel anlamlılıkta artmıştır. Orta çemberde bulunma ($p=0,022$) ve 2. yabancı ($p=0,049$) ile temas süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 3. çemberde bulunma süresi LPS grubunda azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.2**).



Şekil 4.1.1.1.2.2: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: LPS grubunun 3. çembere ($p=0,004$) ve orta çembere ($p=0,021$) girme ve 2. yabancı ile temas ($p=0,039$) sayıları istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır, 1. yabancı ile toplam temas sayısı ise istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,013$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da LPS grubunun 1. çembere girme sayısı azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.3**).



Şekil 4.1.1.1.2.3: Juvenil erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi Sıçanlar

Salin ve LPS grupları ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.1.1.2.5**'te; toplam süre **Tablo 4.1.1.1.2.6**'da; toplam sayı **Tablo 4.1.1.1.2.7**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.1.2.5: Juvenil dişi sıçanların "Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercihi" testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresine ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

DEĞİŞKEN	ZAMAN (saniye)					
	SALIN			LPS		
	n	A.O \pm S.E	Med (min - maks)	n	A.O \pm S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	32	38,13 \pm 7,95	19 (1 - 191)	42	57,86 \pm 12,36	35,5 (1 - 352)
3. ÇEMBER	32	104,63 \pm 25,05	61,5 (1 - 601)	42	58,26 \pm 14,82 *	12 (1 - 520)
1. YABANCI	32	39,47 \pm 7,92	20 (1 - 191)	42	59,26 \pm 12,3	37 (1 - 353)
2. YABANCI	32	107,41 \pm 25,32	63,5 (1 - 601)	42	60,21 \pm 14,75	16 (1 - 520)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p<0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.1.1.2.6: Juvenil dişi sıçanların “Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercihi” testindeki toplam temas etme süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye)						
DEĞİŞKEN	n	SALIN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	32	276,13 ± 19,7	272 (134 - 554)	42	273,19 ± 20,51	262 (45 - 576)
3. ÇEMBE	32	211,66 ± 15,88	222,5 (0 - 349)	42	251,86 ± 19,28	237,5 (13 - 511)
ORTA ÇEMBER	32	84,47 ± 9,11	70 (15 - 222)	42	52,69 ± 5,02 *	51 (3 - 139)
1. YABANCI	32	125,94 ± 12,54	124,5 (20 - 383)	42	122,05 ± 12,12	108,5 (14 - 340)
2. YABANCI	32	103,06 ± 11,9	83 (0 - 235)	42	138,36 ± 14,71	135 (2 - 387)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.1.1.2.7: Juvenil dişi sıçanların “Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercihi” testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

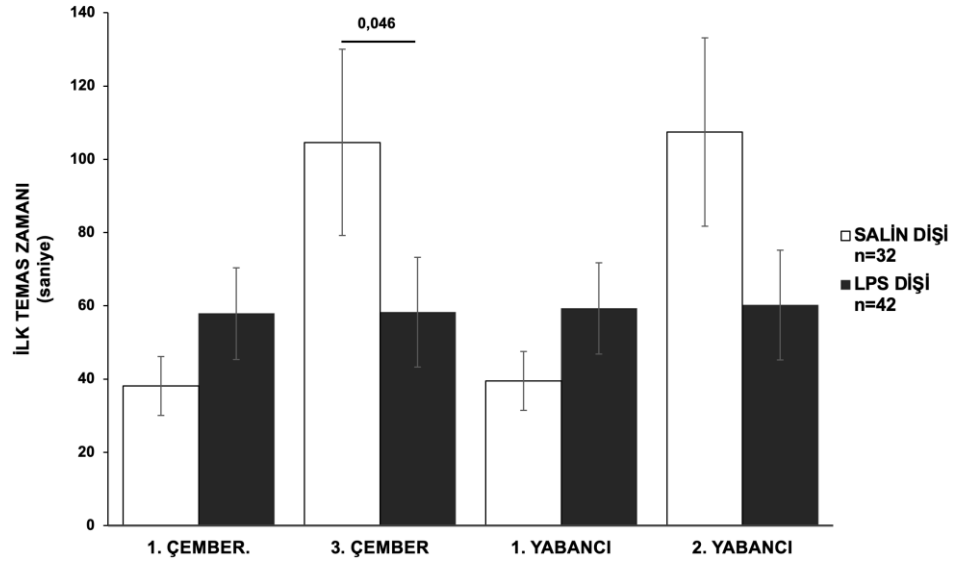
TOPLAM SAYI						
DEĞİŞKEN	n	SALIN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	32	6,06 ± 0,44	6 (1 - 12)	42	5,79 ± 0,4	5,5 (1 - 12)
3. ÇEMBER	32	5,59 ± 0,5	5 (0 - 12)	42	5,98 ± 0,56	5 (1 - 23)
ORTA ÇEMBER	32	11,47 ± 0,87	12 (1 - 21)	42	11,9 ± 0,81	12 (2 - 28)
1. YABANCI	32	15,44 ± 0,99	15,5 (5 - 26)	42	18,29 ± 1,43	17 (4 - 37)
2. YABANCI	32	14,53 ± 1,35	13,5 (0 - 30)	42	20,1 ± 1,79 *	20,5 (2 - 65)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

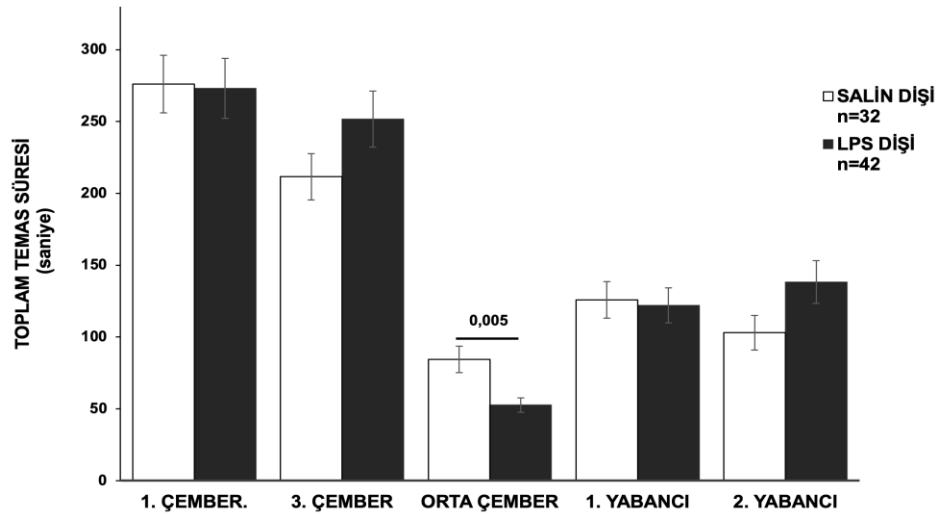
Dişi sıçanlarda maternal LPS uygulamasının sosyal yenilik tercihi üzerindeki etkisi maternal Salin grubu ile karşılaştırıldığında (Mann-Whitney U) LPS grubunda sosyal yenilik tercihinin arttığı görülmüştür.

İlk temas zamanı: LPS grubu sıçanlarının 3. çembere ilk girme zamanı istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,046$). İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da LPS grubunun 2. yabancı ile ilk temas zamanı azalmıştır, 1. çembere ilk girme ve 1. yabancı ile ilk temas zamanı ise artmıştır (Şekil 4.1.1.1.2.4).



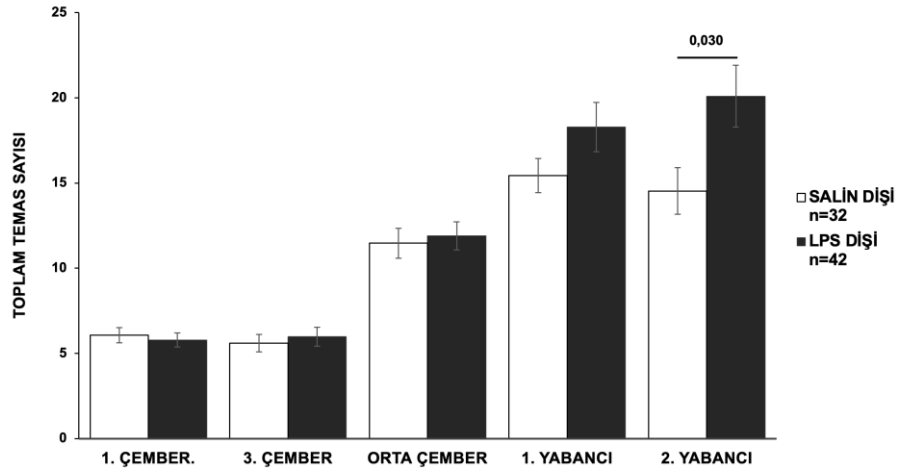
Şekil 4.1.1.1.2.4: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: LPS grubunun orta çemberde geçirdiği toplam süre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,005$). İstatistiksel anlamlılıkta bulunmasa da LPS grubunun 3. çemberde bulunma ve 2. yabancı ile temas süresi artmıştır, 1. çemberde bulunma ve 1. yabancı ile temas süresi ise azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.5**).



Şekil 4.1.1.1.2.5: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: LPS grubunun 2. yabancı ile toplam temas sayısı istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,03$). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da LPS grubunun 3. çember, orta çembere girme ve 1. yabancı ile temas sayısı artmıştır, 1. çembere girme sayısı ise azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.6**).



Şekil 4.1.1.1.2.6: Juvenil dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

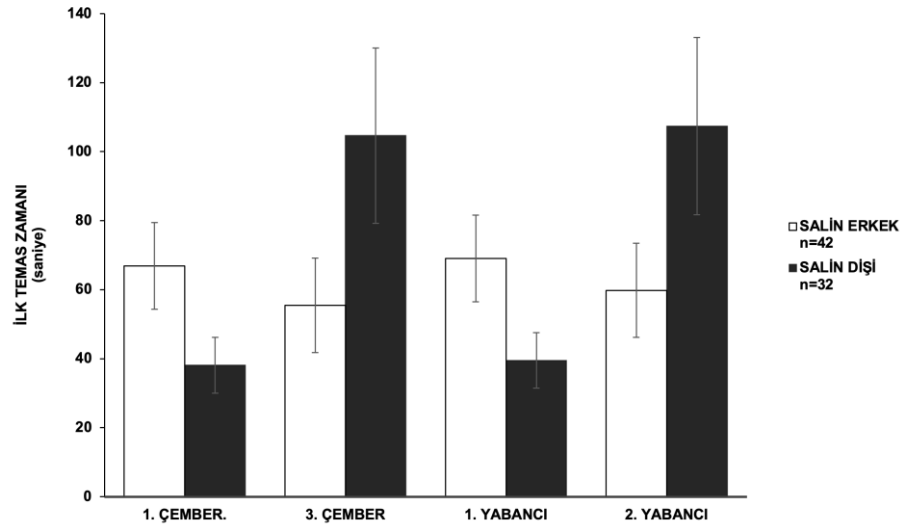
Salin grubu: Sosyal yenilik tercihi cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında (Mann-Whitney U) Salin grubundaki dişi sıçanların, erkeklere kıyasla, sosyal yenilik tercihinin azaldığı bulunmuştur. Grup içi cinsiyet karşılaştırmasına ilişkin istatistiksel anlamlılıklar **Tablo 4.1.1.1.2.8**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.1.2.8: Üç-Çember sosyal yenilik tercihi test parametrelerindeki cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

SOSYAL YENİLİK TERCİHİ TESTİ CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p DEĞERLERİ						
DEĞİŞKEN	ZAMAN		TOPLAM SÜRE		TOPLAM SAYI	
	SALIN	LPS	SALIN	LPS	SALIN	LPS
1. ÇEMBER	0,167	0,875	0,10*	0,609 [†]	0,534	0,536 [†]
3. ÇEMBER	0,07	0,084	0,025* [†]	0,198 [†]	0,126 [†]	0,252
ORTA ÇEMBER	-	-	0,748	0,371	0,164 [†]	0,228 [†]
1. YABANCI	0,167	0,930	0,040*	0,781	0,377 [†]	0,834 [†]
2. YABANCI	0,094	0,125	0,045*	0,078 [†]	0,017* [†]	0,061

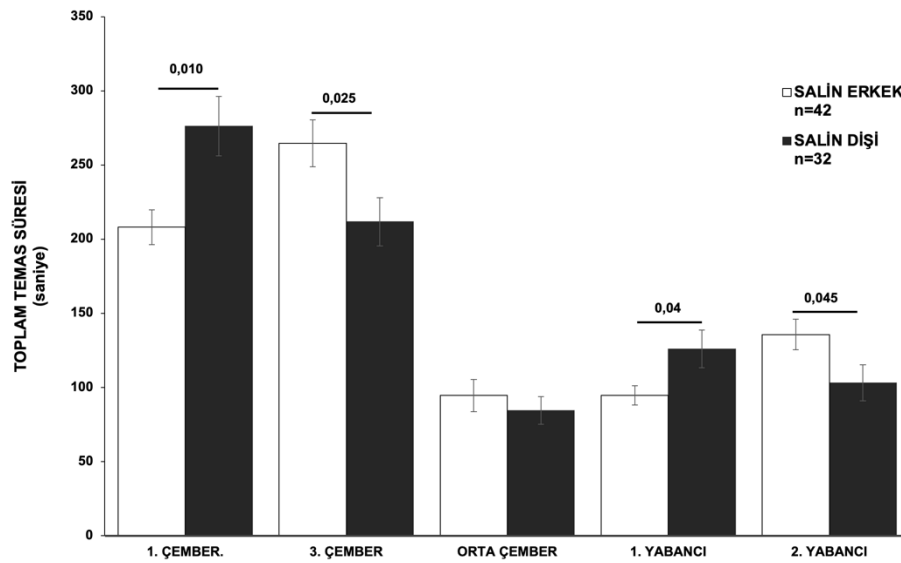
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p<0,05$) verileri belirtmektedir: Normal dağılıma göre Mann-Whitney U Testi ya da t-test kullanılmıştır. Salin ve LPS grubundaki erkek ve dişi sıçanlar gruplar içinde cinsiyetler arasında karşılaştırılmıştır. [†] t-test kullanıldığını belirtmektedir.

İlk temas zamanı: İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da dişi sıçanların 3. çembere ilk girme zamanları ve 2. yabancı ile ilk temas zamanları erkeklere kıyasla artmıştır, 1. çembere ilk girme ve 1. yabancı ile ilk temas zamanları ise azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.7**).



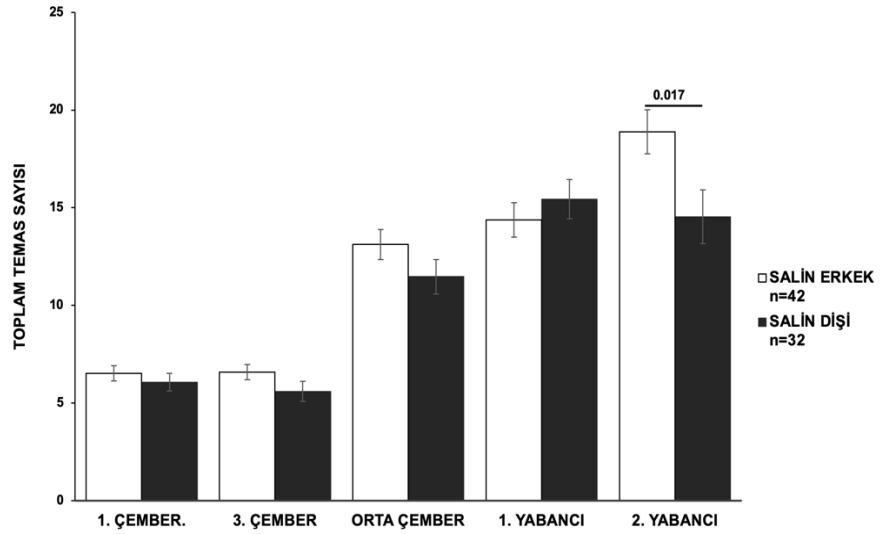
Şekil 4.1.1.1.2.7: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: Dişi sıçanların 1. çemberde bulunma ($p=0,010$) ve 1. yabancı ile temas süresi ($p=0,04$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır; 2. yabancı ile temas ($p=0,045$) ve 3. çemberde bulunma ($p=0,025$) süresi ise azalmıştır. İstatistiksel anlamlılıkta bulunmasa da dişi sıçanların orta çemberde geçirdiği süre azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.8**).



Şekil 4.1.1.1.2.8: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

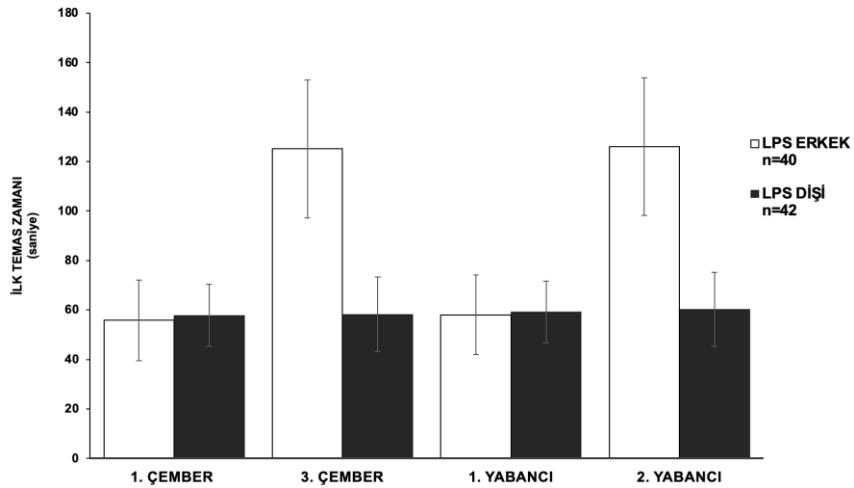
Toplam temas sayısı: İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da dişi sıçanların tüm çemberlere girme sayısı azalmıştır: 3. çembere girme ve 2. yabancı ile temas sayısı azalmıştır, 1. yabancı ile temas sayısı ise artmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.9**).



Şekil 4.1.1.1.2.9: Salin grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

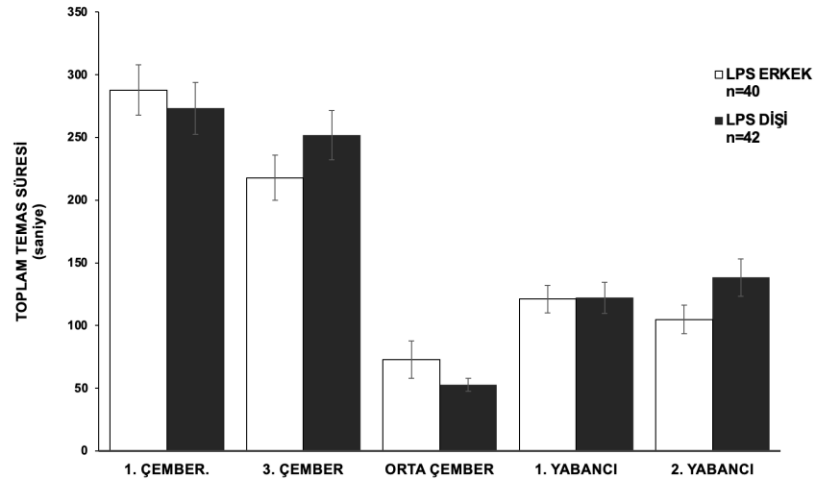
LPS grubu: Cinsiyetler karşılaştırıldığında sosyal yenilik tercihinin LPS grubundaki dişilerde daha fazla olduğu görülmüştür.

İlk temas zamanı: İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da 3. çembere ilk girme ve 2. yabancı ile ilk temas zamanı dişilerde azalmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.10**).



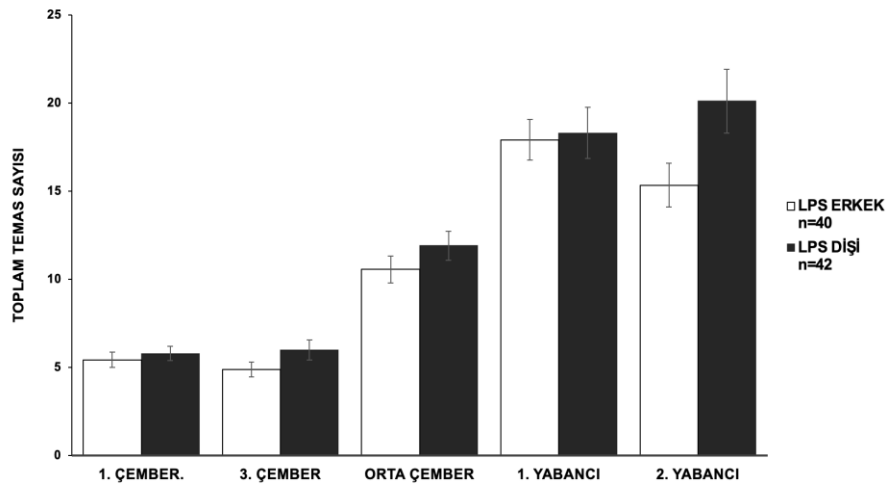
Şekil 4.1.1.1.2.10: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: LPS grubundaki dişilerin 3. çemberde bulunma ve 2. yabancı ile temas süreleri artmıştır, 1. çemberde ve orta çemberde bulunma süreleri ise azalmıştır. Cinsiyetlerin 1. yabancı ile temas süreleri benzerdir (**Şekil 4.1.1.1.2.11**).



Şekil 4.1.1.1.2.11: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: Genel anlamda dişilerin çemberlere girme ve yabancı sıçanlar ile temas sayıları artmıştır (**Şekil 4.1.1.1.2.12**).



Şekil 4.1.1.1.2.12: LPS grubundaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.1.1.2. Açık Alan Testi

Açık alan test sonuçlarının istatistiksel değerleri Salin ve LPS gruplarındaki dişi ve erkek sıçanlar için **Tablo 4.1.1.2.1'**de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.2.1: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil erkek ve dişi sıçanların açık alan test parametrelerine ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

AÇIK ALAN TESTİ p DEĞERLERİ		
DEĞİŞKEN	ERKEK	DIŞI
Stereotipi	0,729	0,129
Ambulasyon	0,000* †	0,731
Hareketsizlik	0,000* †	0,580 †
Mesafe	0,002*	0,265

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Normal dağılıma göre Mann-Whitney U Testi ya da t-test kullanılmıştır. Salin ve LPS grubundaki erkek ve dişi sıçanlar gruplar arasında hem cinsleri ile karşılaştırılmıştır.

† t-test kullanıldığını belirtmektedir.

Erkek Sıçanlar

Salin ve LPS gruplarına ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.1.1.2.2'**de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.2.2: Juvenil erkek sıçanların açık alan test parametreleri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

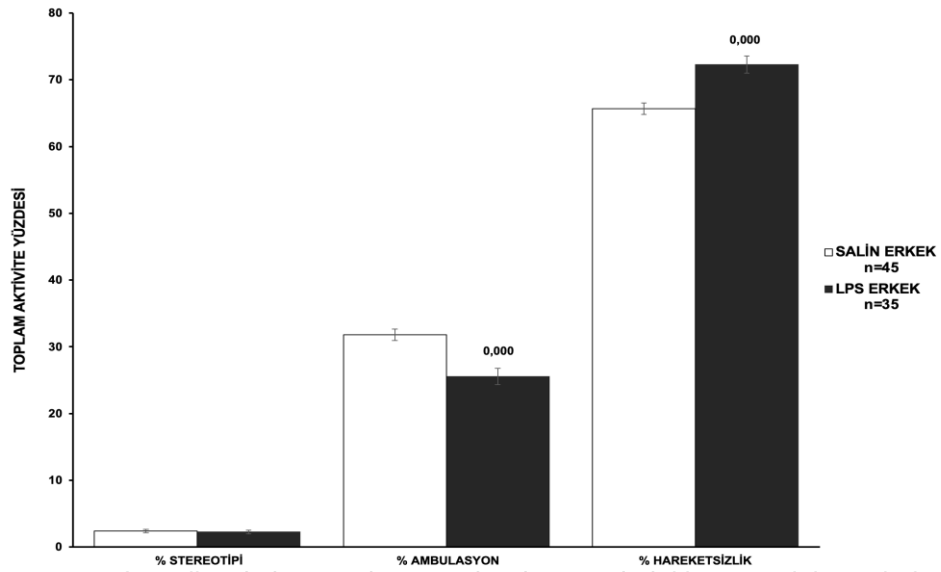
DEĞİŞKEN	SALİN			LPS		
	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
STEREOTİPİ	45	2,4 ± 0,26	2 (0 - 8)	35	2,26 ± 0,26	2 (0 - 7)
AMBULASYON	45	31,69 ± 0,83	31 (21 - 42)	35	25,66 ± 1,25 *	24 (14 - 42)
HAREKETSİZLİK	45	65,87 ± 0,85	65 (56 - 77)	35	72,17 ± 1,29 *	73 (53 - 85)
MESAFE	45	1585,34 ± 47,85	1583,1 (1060,15 - 2205,51)	35	1300,89 ± 75,75 *	1190,96 (728,07 - 2328,45)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

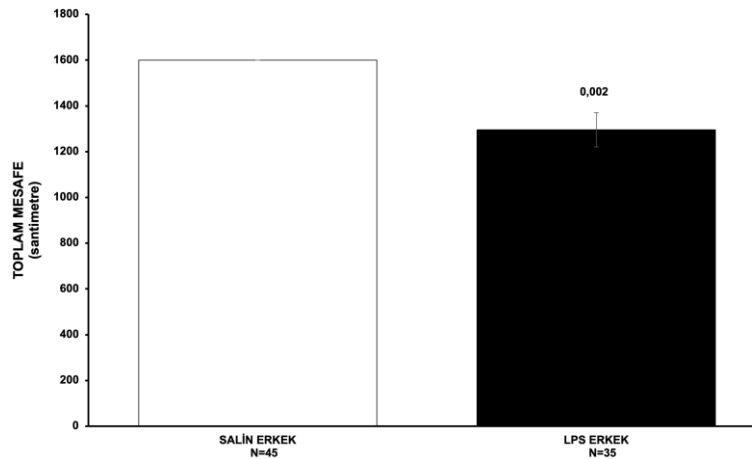
Erkek sıçanlarda maternal LPS uygulamasının lokomotor aktivite üzerindeki etkisi maternal salin uygulaması ile karşılaştırıldığında LPS grubunda hipoaktivite bulunmuştur. LPS grubunda ambulasyon istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p = 0,000$),

hareketsizlik ise istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,000$). Stereotipik davranış gruplar arasında benzerlik göstermiştir (**Şekil 4.1.1.2.1**).



Şekil 4.1.1.2.1: Juvenil erkek sıçanların açık alan testindeki stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerindeki toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Kat edilen toplam mesafe (**Şekil 4.1.1.2.2**) LPS grubunda istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,002$).



Şekil 4.1.1.2.2: Juvenil erkek sıçanların açık alan testindeki toplam katedilen mesafe (santimetre) sonuçları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi Sıçanlar

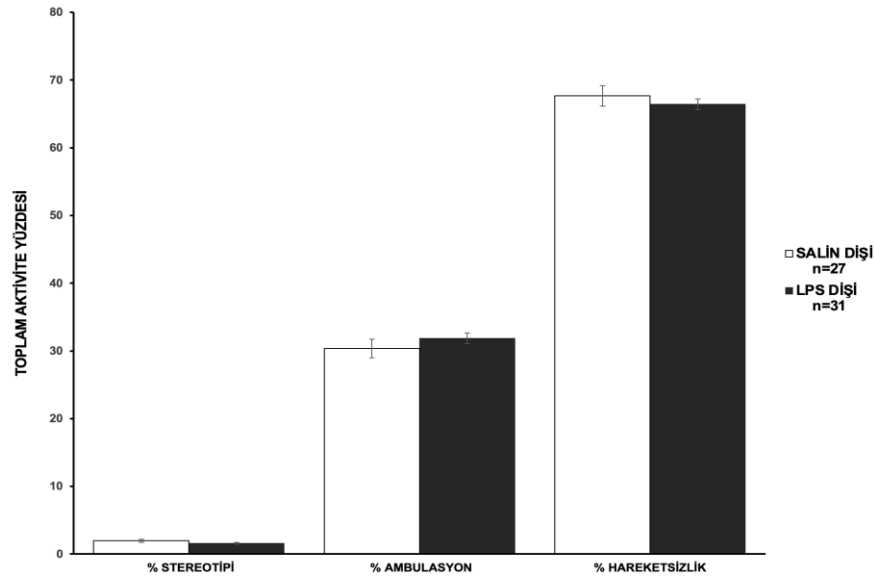
Salin ve LPS grupları için tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.1.1.2.3'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.2.3: Juvenil dişi sıçanların açık alan test parametrelerindeki verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

DEĞİŞKEN	SALİN			LPS		
	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
STEREOTİPI	27	1,96 ± 0,22	2 (0 - 4)	33	1,64 ± 0,13	2 (0 - 3)
AMBULASYON	27	30,67 ± 1,41	30 (18 - 41)	31	31,87 ± 0,78	31 (22 - 41)
HAREKETSİZLİK	27	67,37 ± 1,53	67 (56 - 82)	31	66,45 ± 0,77	66 (57 - 76)
MESAFE	27	1551,06 ± 83,72	1558,36 (877,65 - 2198,58)	31	1674,84 ± 53,56	1647,28 (1155,28 - 2195,42)

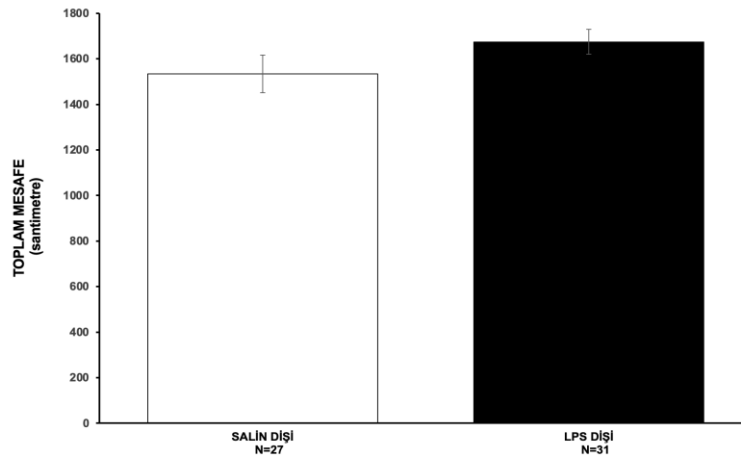
n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Dişi sıçanlarda stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak benzer sonuçlar bulunmuştur (**Şekil 4.1.1.2.3**). İstatistiksel anlamlılıkla olmasa da LPS grubunda ambulasyon artmıştır, hareketsizlik ve stereotipi azalmıştır.



Şekil 4.1.1.2.3: Juvenil dişi sıçanların açık alan testindeki stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerindeki toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Katedilen toplam mesafe gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. LPS grubundakim dişilerde toplam mesafe artmıştır (Şekil 4.1.1.2.4).



Şekil 4.1.1.2.4: Juvenil dişi sıçanların açık alan testindeki toplam katedilen mesafe (santimetre) sonuçları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Açık alan testi istatistiksel değerleri Salin ve LPS gruplarındaki cinsiyet karşılaştırması için Tablo 4.1.1.2.4'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.2.4: Açık alan test verilerinin juvenil sıçanlarda cinsiyet karşılaştırmalarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

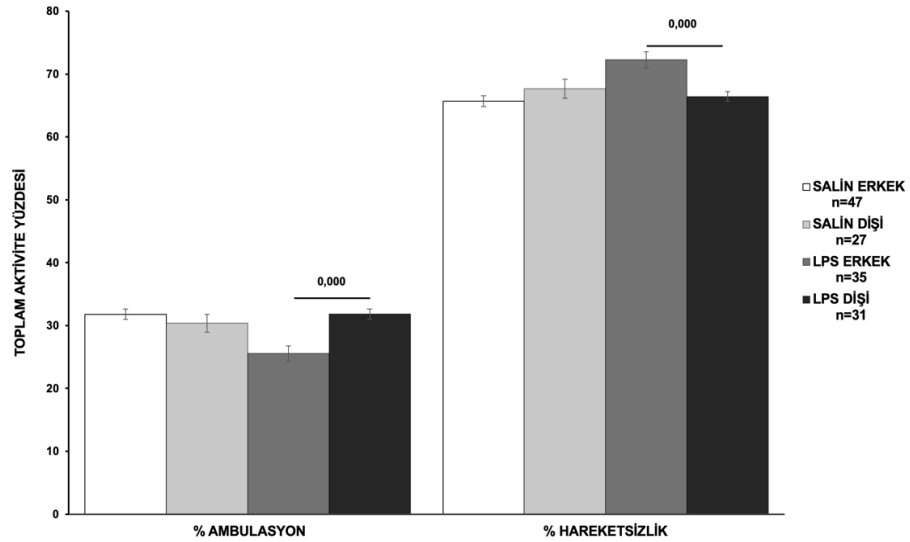
AÇIK ALAN TESTİ CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p Değerleri		
DEĞİŞKEN	SALIN	LPS
STEREOTİPİ	0,613	0,123
AMBULASYON	0,637	0,000* [†]
HAREKETSİZLİK	0,395 [†]	0,000* [†]
MESAFE	0,740	0,000*

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Normal dağılıma göre Mann-Whitney U Testi ya da t-test kullanılmıştır. Salin ve LPS grubundaki erkek ve dişi sıçanlar gruplar içinde cinsiyetler arasında karşılaştırılmıştır.

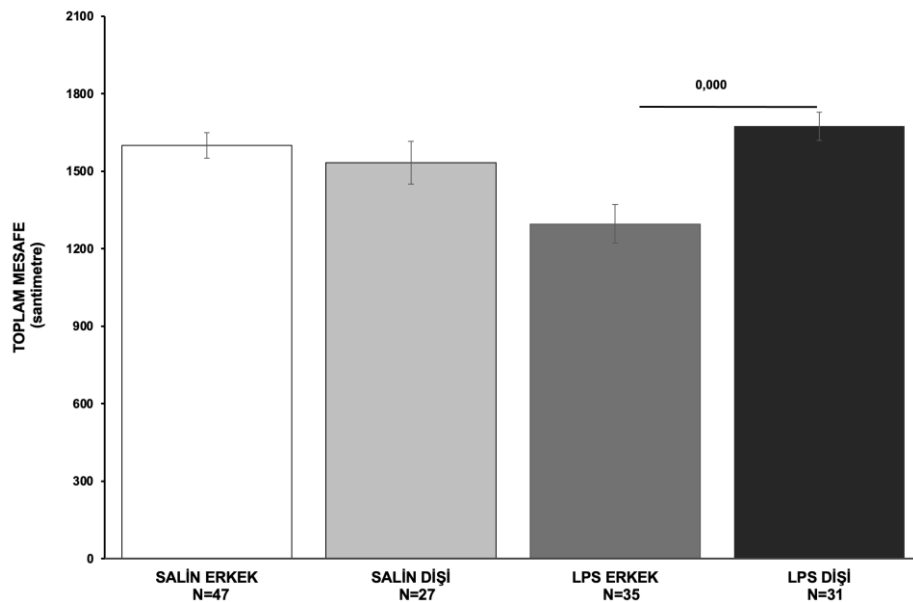
[†] t-test kullanıldığını belirtmektedir.

Salin grubu: Cinsiyetler karşılaştırıldığında hareketsizlik Salin grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere göre istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da ambulasyon (Şekil 4.1.1.2.5) ve mesafe (Şekil 4.1.1.2.6) parametreleri dişi sıçanlarda azalmıştır.

LPS grubu: Lokomotor aktivite cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında lokomotor aktivitenin LPS grubundaki dişi sıçanlarda arttığı bulunmuştur. Dişi sıçanlarda hareketsizlik istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,000$), ambulasyon ($p=0,000$) ise istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (**Şekil 4.1.1.2.5**). Kat edilen mesafe (**Şekil 4.1.1.2.6**) ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde LPS grubunda artmıştır ($p=0,000$).



Şekil 4.1.1.2.5: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil sıçanların açık alan testindeki ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerindeki toplam aktivite yüzdelerinin grup içinde cinsiyete göre karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.1.2.6: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil sıçanların açık alan testindeki toplam katedilen mesafe parametresi için grup içinde cinsiyete göre karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.1.1.3. Barnes labirenti

Barnes labirentinde kaçış kutusunun spasyal lokasyonu tüm gruplar tarafından öğrenilmiştir: Barnes labirentinin tüm denemeleri değerlendirildiğinde (Friedman testi ve bonferroni düzeltmesi) denemeler ilerledikçe sıçanların performanslarında istatistiksel anlamlılıkta iyileşme görülmüştür (**Tablo 4.1.1.3.1**). Tüm denemeler için gruplar arası farkları içeren istatistiksel sonuçlar (Mann-Whitney U) **Tablo 4.1.1.3.2**'de belirtilmiştir.

Barnes labirenti spasyal belleğin ölçüldüğü hedefe yönelik deneme (HYD) verilerinin gruplar arasında karşılaştırılmaları sonucundaki istatistiksel değerler (Mann-Whitney U) Salin ve LPS gruplarındaki dişi ve erkek sıçanlar için **Tablo 4.1.1.3.2**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.3.1: Barnes labirentindeki tüm deneme verilerinin grup içinde karşılaştırılmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

BARNES LABİRENTİ p DEĞERLERİ						
GRUP	LATENS		HATA SAYISI		% KADRAN	
	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi
SALİN	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
LPS	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Friedman Testi ve Bonferroni düzeltmesi sonrasındaki p değerleri belirtilmiştir. Her grubun Barnes labirentindeki 11 denemesi ölçülmüştür.

Tablo 4.1.1.3.2: Salin ve LPS gruplarındaki juvenil erkek ve dişi sıçanların Barnes labirenti parametreleri için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

BARNES LABİRENTİ p DEĞERLERİ						
DENEME #	ZAMAN		HATA SAYISI		% KADRAN	
	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi
T1-1	0,612	0,003*	0,675	0,189	0,264	0,004*
T1-2	0,605	0,285	0,088	0,787	0,167	0,805
T2-1	0,861	0,155	0,576	0,613	0,398	0,390
T2-2	0,586	0,584	0,083	0,417	0,112	0,624
T3-1	0,091	0,252	0,030*	0,692	0,082	0,873
T3-2	0,339	0,484	0,547	0,132	0,635	0,259
T4-1	0,716	0,866	0,510	0,047*	0,642	0,605
T4-2	0,706	0,332	0,400	0,932	0,570	0,590
T5-1	0,438	0,358	0,416	0,980	0,206	0,297
T5-2	0,269	0,516	0,076	0,905	0,011*	0,660
HYD	0,002*	0,438	0,001*	0,498	0,000*	0,938

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U Testi. T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

Erkek Sıçanlar

Salin ve LPS grupları ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Kaçış kutusuna girme zamanı **Tablo 4.1.1.3.3**'te; toplam hata sayısı **Tablo 4.1.1.3.4**'te; hedef kadran yüzdesi **Tablo 4.1.1.3.5**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.3.3: Juvenil erkek sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme zamanı verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

KAÇIŞ KUTUSUNA GİRME ZAMANI (saniye)						
SALİN				LPS		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	37	98,35 ± 11,64	90 (10 - 181)	26	80,69 ± 11,66	66 (18 - 181)
T1-2	37	54,65 ± 8,71	34 (7 - 181)	26	65,85 ± 11,9	36 (3 - 181)
T2-1	37	79,27 ± 10,17	59 (9 - 181)	26	79,42 ± 12,6	59,5 (5 - 181)
T2-2	37	42,68 ± 7,06	24 (2 - 181)	26	56,73 ± 11,02	31 (6 - 181)
T3-1	37	41,32 ± 6,65	29 (3 - 181)	26	63,85 ± 10,63	51 (8 - 181)
T3-2	37	26,51 ± 4,66	16 (3 - 134)	26	40,92 ± 10,35	19 (4 - 181)
T4-1	37	29,43 ± 5,11	20 (4 - 181)	26	42,65 ± 11,3	15 (2 - 181)
T4-2	37	19,08 ± 4,06	13 (2 - 150)	26	33,88 ± 9,72	12 (1 - 181)
T5-1	37	26,78 ± 5,34	18 (3 - 181)	26	30,92 ± 8,48	14,5 (2 - 181)
T5-2	37	16,03 ± 2,5	9 (4 - 58)	26	20,96 ± 4,03	11,5 (2 - 85)
HYD	37	11 ± 1,08	11 (2 - 25)	26	20,38 ± 2,59 *	16,5 (6 - 50)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.1.3.4: Juvenil erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

HATA SAYISI						
SALİN				LPS		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	37	20,59 ± 2,24	21 (1 - 56)	26	22,23 ± 2,45	20,5 (2 - 54)
T1-2	37	8,54 ± 1,59	5 (0 - 39)	26	14,88 ± 2,98	10,5 (0 - 60)
T2-1	37	20,51 ± 3,28	14 (1 - 95)	26	20,23 ± 2,46	22,5 (1 - 40)
T2-2	37	9,62 ± 2,17	5 (0 - 76)	26	16,35 ± 3,4	9 (0 - 64)
T3-1	37	12,57 ± 2,13	8 (0 - 58)	26	18,08 ± 2,35 *	15 (1 - 45)
T3-2	37	7,38 ± 1,25	5 (0 - 28)	26	9,96 ± 2,54	4 (0 - 61)
T4-1	37	7,38 ± 0,93	6 (0 - 21)	26	12,35 ± 2,72	6 (0 - 44)
T4-2	37	4,65 ± 0,85	4 (0 - 28)	26	7,38 ± 1,86	4 (0 - 42)
T5-1	37	8,22 ± 1,7	5 (0 - 43)	26	9,04 ± 1,65	5,5 (1 - 34)
T5-2	37	4,11 ± 0,84	3 (0 - 21)	26	6,23 ± 1,1	4,5 (0 - 17)
HYD	37	4,84 ± 0,74	4 (0 - 19)	26	8,38 ± 0,85 *	8 (1 - 17)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.1.3.5: Juvenil erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

HEDEF KADRAN YÜZDESİ						
SALİN				LPS		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	37	0,3 ± 0,04	0,26 (0 - 1)	26	0,24 ± 0,04	0,21 (0 - 1)
T1-2	37	0,54 ± 0,05	0,5 (0 - 1)	26	0,47 ± 0,06	0,35 (0,07 - 1)
T2-1	37	0,48 ± 0,04	0,4 (0,13 - 1)	26	0,43 ± 0,05	0,34 (0,12 - 1)
T2-2	37	0,63 ± 0,05	0,67 (0,03 - 1)	26	0,5 ± 0,06	0,46 (0,06 - 1)
T3-1	37	0,55 ± 0,04	0,5 (0,14 - 1)	26	0,42 ± 0,04	0,4 (0,04 - 1)
T3-2	37	0,64 ± 0,05	0,63 (0,17 - 1)	26	0,61 ± 0,06	0,63 (0,13 - 1)
T4-1	37	0,63 ± 0,04	0,5 (0,25 - 1)	26	0,59 ± 0,06	0,57 (0,17 - 1)
T4-2	37	0,72 ± 0,05	0,8 (0,11 - 1)	26	0,68 ± 0,05	0,6 (0,2 - 1)
T5-1	37	0,64 ± 0,05	0,6 (0,09 - 1)	26	0,56 ± 0,05	0,54 (0,14 - 1)
T5-2	37	0,81 ± 0,04	1 (0,25 - 1)	26	0,62 ± 0,05 *	0,56 (0,22 - 1)
HYD	37	0,7 ± 0,04	0,75 (0,25 - 1)	26	0,43 ± 0,04 *	0,4 (0,14 - 1)

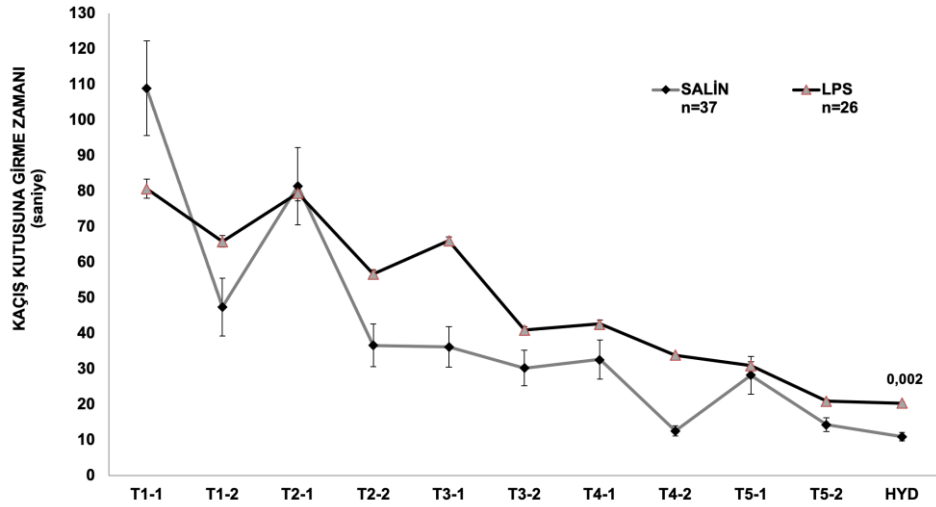
n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

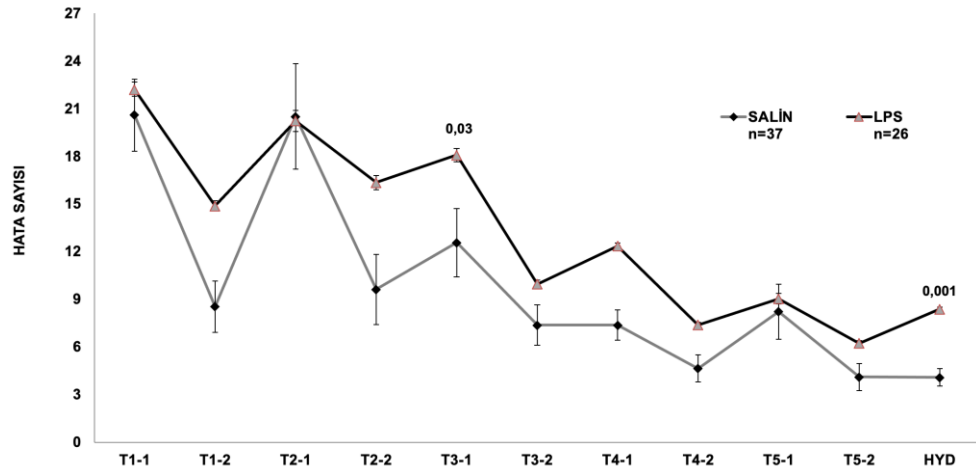
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Spasyal öğrenme (acquisition): Hergün iki denemeyi içeren beş günlük deneme görevlerinde genel olarak LPS grubunun hedef deliği bularak kaçış kutusuna girmek için geçirdiği süre (**Şekil 4.1.1.3.1**) ve hata sayısı (**Şekil 4.1.1.3.2**) artmıştır, hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi (**Şekil 4.1.1.3.3**) ise azalmıştır. Öğrenme aşamasındaki 10 denemede 3. gün 1 denemede hata sayısı LPS grubunda istatistiksel

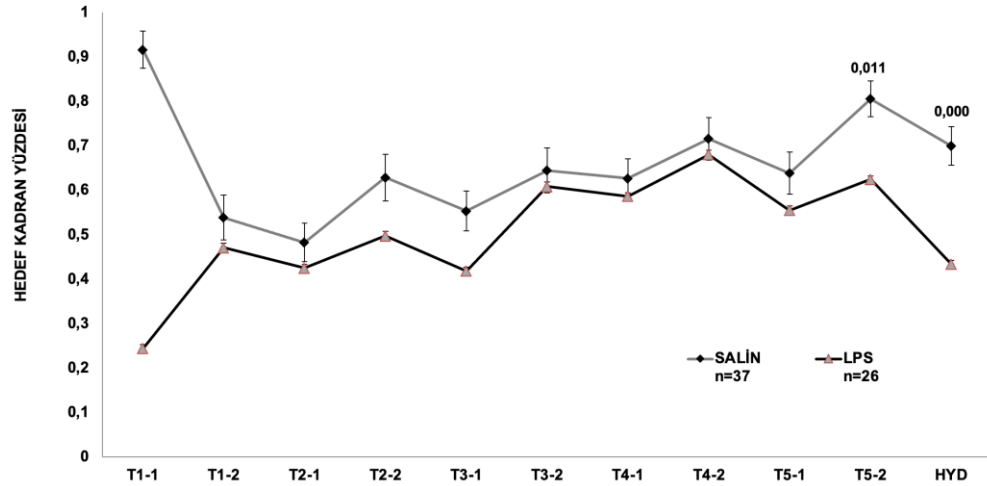
anlamlılıkta artmıştır ($p=0,03$); 5. gün 2. denemede ise hedef kadran yüzdesi LPS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,011$).



Şekil 4.1.1.3.1: Erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

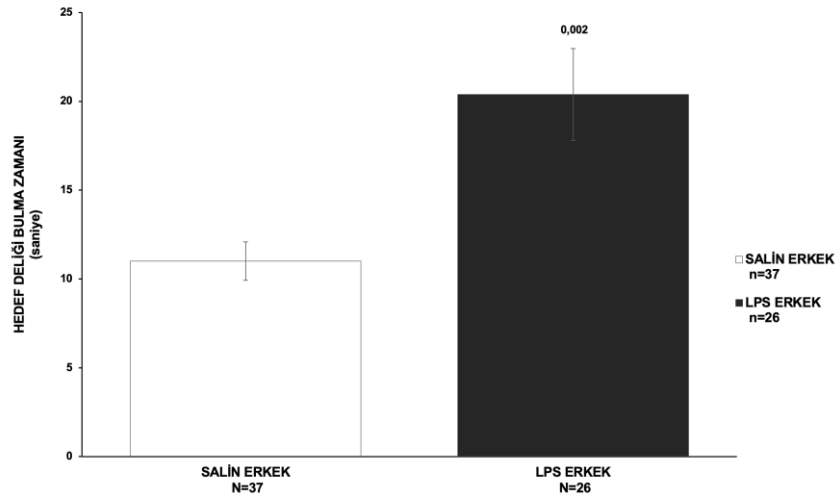


Şekil 4.1.1.3.2: Erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

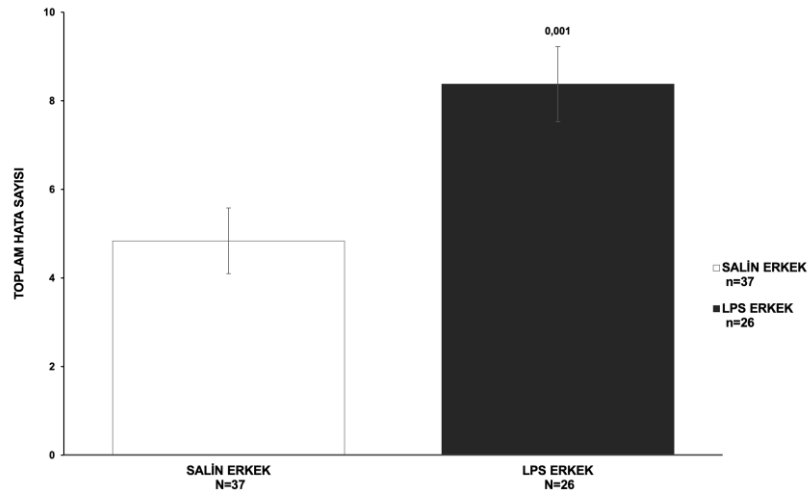


Şekil 4.1.1.3.3: Erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

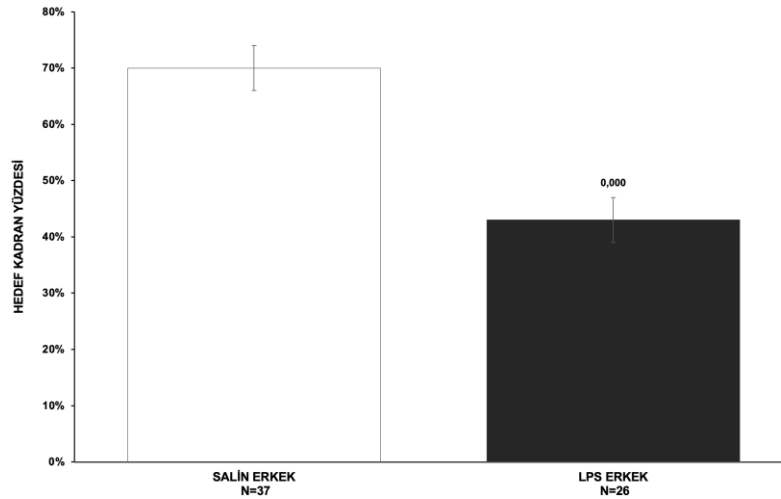
Spasyal bellek (probe trial): Salin grubu ile karşılaştırıldığında LPS grubunda istatistiksel anlamlılıkta spasyal bellekte bozukluk bulunmuştur. Son deneme gününden 72 saat sonra uygulanan hedefe yönelik denemede (HYD [probe trial]) LPS grubunun kaçış kutusuna girmesi için geçen zaman ($p=0,002$: **Şekil 4.1.1.3.4**) ve hata sayısı ($p=0,001$: **Şekil 4.1.1.3.5**) istatistiksel anlamlılıkta artmıştır, hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi (**Şekil 4.1.1.3.6**) istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,000$).



Şekil 4.1.1.3.4: Erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verilerinin karşılaştırması gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.1.3.5: Erkek sıçanların Barnes toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.1.3.6: Erkek sıçanların Barnes labirentinde hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesine ait verilerin karşılaştırması gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Arama stratejisi: Salin ve LPS grubundaki erkek sıçanların tüm denemeler için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri **Tablo 4.1.1.3.6'da** belirtilmiştir. Salin grubundaki erkeklerin öğrenme aşamasındaki denemeler ilerledikçe spasyal arama stratejisini daha çok kullanmaya başladığı görülmüştür. LPS grubundaki erkekler ise denemeler ilerledikçe karışık arama stratejisini daha fazla kullanmıştır. Son denemede Salin grubunun %51,4'ü, Salin grubunun ise %30,8'i spasyal arama stratejisi kullanmıştır. Son deneme karışık arama stratejisini LPS grubu %38,5 oranda, Salin grubu ise %34,3 oranda kullanmıştır.

Hedefe yönelik denemede Salin grubundaki erkeklerin %40'ı spasyal ve %42,9'u karışık arama stratejisini kullanmışlardır. LPS grubundakilerin ise %69,2'si karışık, %19,2'si ise random arama stratejisi kullanmıştır.

Tablo 4.1.1.3.6: Juvenil erkek sıçanların "Barnes Labirenti"nde hedef deliği/kaçış kutusunu bulmak için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri belirtilmiştir.

ARAMA STRATEJİSİ YÜZDELERİ								
DENEME	SERİ		RANDOM		SPASYAL		KARIŞIK	
	SALİN	LPS	SALİN	LPS	SALİN	LPS	SALİN	LPS
T1-1	%20	%19,2	%0	%0	%8,6	%3,8	%71,4	%76,9
T1-2	%14,3	%3,8	%5,7	%3,8	%31,4	%19,2	%48,6	%73,1
T2-1	%11,4	%3,8	%5,7	%0	%11,4	%15,4	%71,4	%80,8
T2-2	%8,6	%0	%11,4	%11,5	%31,4	%19,2	%48,6	%69,2
T3-1	%8,6	%11,5	%11,4	%7,7	%20	%3,8	%60	%76,9
T3-2	%17,1	%15,4	%2,9	%15,4	%37,1	%23,1	%42,9	%46,2
T4-1	%17,1	%11,5	%11,4	%3,8	%28,6	%23,1	%42,9	%61,5
T4-2	%5,7	%30,8	%11,4	%3,8	%45,7	%34,6	%37,1	%30,8
T5-1	%20	%15,4	%8,6	%7,7	%31,4	%23,1	%40	%53,8
T5-2	%5,7	%11,5	%8,6	%19,2	%51,4	%30,8	%34,3	%38,5
HYD	%11,4	%3,8	%5,7	%19,2	%40	%7,7	%42,9	%69,2

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

Dişi Sıçanlar

Salin ve LPS grupları ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Kaçış kutusuna girme zamanı **Tablo 4.1.1.3.7**'de; toplam hata sayısı **Tablo 4.1.1.3.8**'de; hedef kadran yüzdesi **Tablo 4.1.1.3.9**'da belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.3.7: Juvenil dişi sıçanların Barnes Labirentindeki kaçış kutusuna girme/hedef deliği bulma zamanı verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

KAÇIŞ KUTUSUNA GİRME ZAMANI (saniye)						
Deneme #	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	27	112,22 ± 12,71	115 (18 - 181)	28	58,93 ± 8,86 *	43 (9 - 181)
T1-2	27	59,07 ± 9,83	40 (12 - 181)	28	43,89 ± 6,88	40 (4 - 138)
T2-1	27	84,3 ± 10,92	72 (11 - 181)	28	60,75 ± 8,56	48,5 (6 - 181)
T2-2	27	44,44 ± 8,41	26 (7 - 181)	28	39,64 ± 8,24	22 (3 - 181)
T3-1	27	59,93 ± 10,83	35 (3 - 181)	28	49,14 ± 9,51	22,5 (4 - 181)
T3-2	27	20,11 ± 4,03	14 (5 - 116)	28	31,29 ± 7,59	16 (2 - 181)
T4-1	27	24,3 ± 4	19 (3 - 75)	28	23,54 ± 3,6	16,5 (5 - 75)
T4-2	27	14,74 ± 2	12 (2 - 46)	28	11,96 ± 1,65	9 (4 - 40)
T5-1	27	19,74 ± 3,65	15 (1 - 75)	28	16,96 ± 3,62	11,5 (3 - 94)
T5-2	27	15,3 ± 2,4	10 (4 - 54)	28	16,82 ± 3,64	9 (2 - 86)
HYD	27	12,11 ± 1,43	12 (2 - 32)	28	10,71 ± 1,61	7,5 (1 - 34)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

T1-1.....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.1.3.8: Juvenil dişi sıçanların Barnes Labirentindeki hata sayısı verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

HATA SAYISI						
Deneme #	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	27	21,96 ± 1,9	20 (7 - 44)	28	18,71 ± 2,2	16 (4 - 43)
T1-2	27	9,93 ± 1,66	8 (0 - 32)	28	12,21 ± 2,26	10,5 (0 - 42)
T2-1	27	21,33 ± 3,01	18 (1 - 71)	28	18,18 ± 2,31	13,5 (1 - 40)
T2-2	27	11,89 ± 2,75	5 (1 - 53)	28	12,32 ± 2,68	7 (1 - 60)
T3-1	27	15,56 ± 2,63	10 (0 - 50)	28	16,96 ± 2,59	13 (0 - 53)
T3-2	27	6,07 ± 1,51	4 (0 - 38)	28	8,82 ± 2,09	6,5 (0 - 52)
T4-1	27	6,85 ± 1,4	5 (0 - 34)	28	10,07 ± 1,35 *	9,5 (0 - 27)
T4-2	27	4,04 ± 0,62	4 (0 - 13)	28	4,29 ± 0,75	3 (0 - 20)
T5-1	27	5,33 ± 1,22	3 (0 - 28)	28	5,18 ± 1,19	3 (0 - 30)
T5-2	27	4,59 ± 0,84	3 (1 - 18)	28	5,61 ± 1,15	3,5 (0 - 22)
HYD	27	5,41 ± 0,92	5 (0 - 18)	28	4,57 ± 0,86	2 (0 - 16)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

T1-1.....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.1.3.9: Juvenil dişi sıçanların Barnes Labirentindeki hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi verileri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

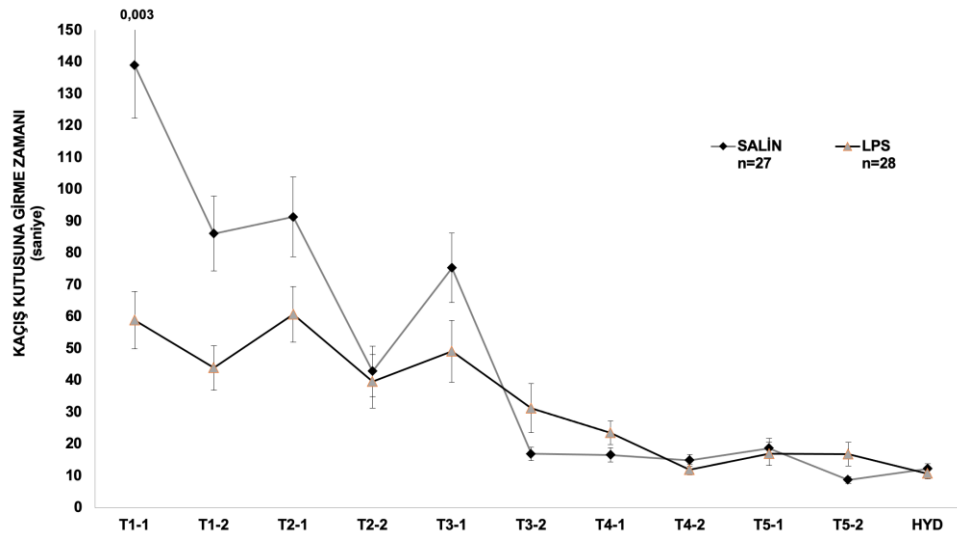
HEDEF KADRAN YÜZDESİ						
Deneme #	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	27	0,19 ± 0,02	0,21 (0 - 0,37)	28	0,29 ± 0,03 *	0,3 (0 - 0,62)
T1-2	27	0,5 ± 0,06	0,34 (0,07 - 1)	28	0,53 ± 0,06	0,37 (0,13 - 1)
T2-1	27	0,37 ± 0,03	0,33 (0,05 - 1)	28	0,43 ± 0,04	0,39 (0,12 - 1)
T2-2	27	0,54 ± 0,05	0,5 (0,22 - 1)	28	0,58 ± 0,05	0,58 (0,16 - 1)
T3-1	27	0,48 ± 0,04	0,43 (0,2 - 1)	28	0,49 ± 0,05	0,41 (0,19 - 1)
T3-2	27	0,68 ± 0,06	0,78 (0,14 - 1)	28	0,58 ± 0,05	0,48 (0,25 - 1)
T4-1	27	0,59 ± 0,06	0,5 (0,17 - 1)	28	0,54 ± 0,05	0,47 (0,15 - 1)
T4-2	27	0,67 ± 0,05	0,67 (0,2 - 1)	28	0,71 ± 0,05	0,75 (0,19 - 1)
T5-1	27	0,69 ± 0,05	0,64 (0,1 - 1)	28	0,78 ± 0,05	1 (0,25 - 1)
T5-2	27	0,73 ± 0,06	1 (0,2 - 1)	28	0,7 ± 0,06	0,78 (0,21 - 1)
HYD	27	0,65 ± 0,06	0,63 (0,18 - 1)	28	0,64 ± 0,05	0,56 (0,21 - 1)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

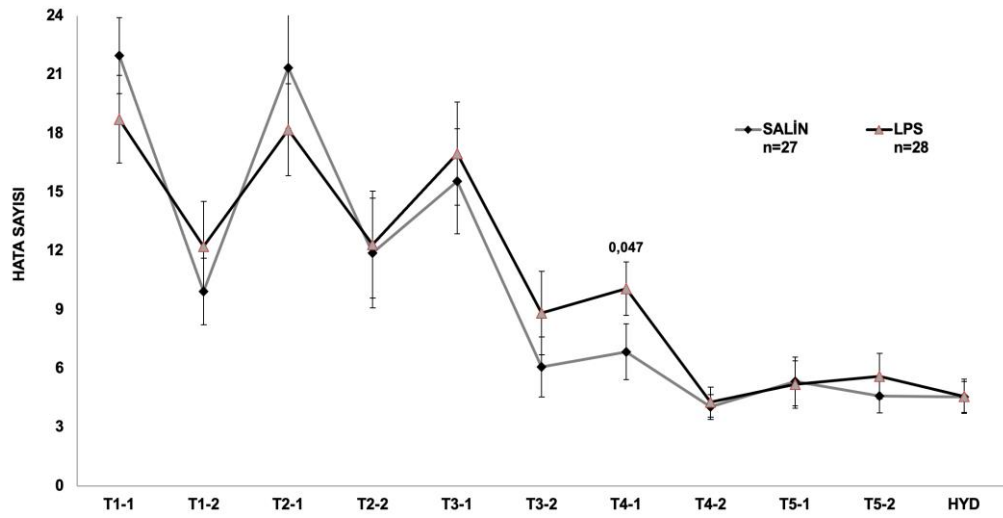
T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

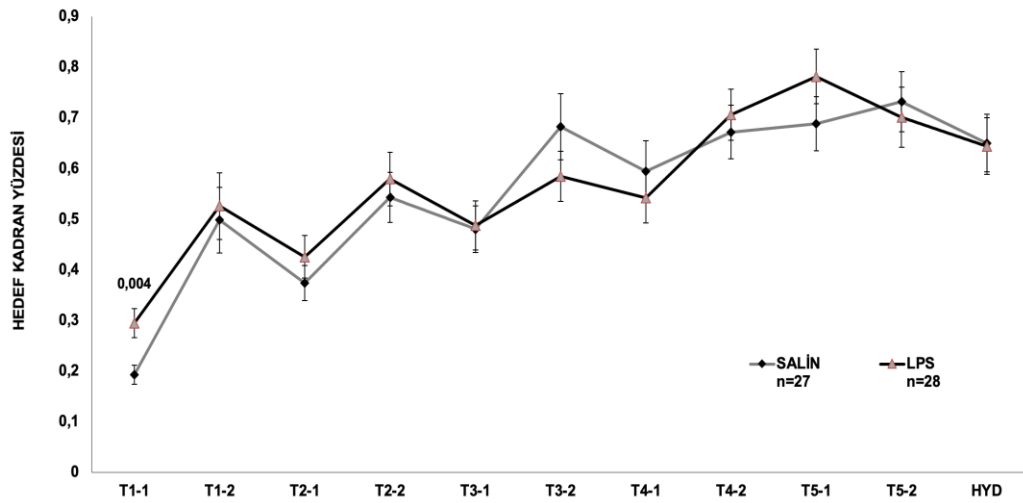
Spasyal öğrenme: Salin ve LPS grupları karşılaştırıldığında 3 deneme haricinde istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır: LPS grubunda kaçış kutusuna girene kadar geçen zaman (**Şekil 4.1.1.3.7**) 1. gün 1. denemede istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,003$), hata sayısı (**Şekil 4.1.1.3.8**) 4. gün 1. denemede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,047$), hedef delik kadranındaki delikler ile temas yüzdesi (**Şekil 4.1.1.3.9**) 1. gün 1. denemede istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,004$).



Şekil 4.1.1.3.7: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

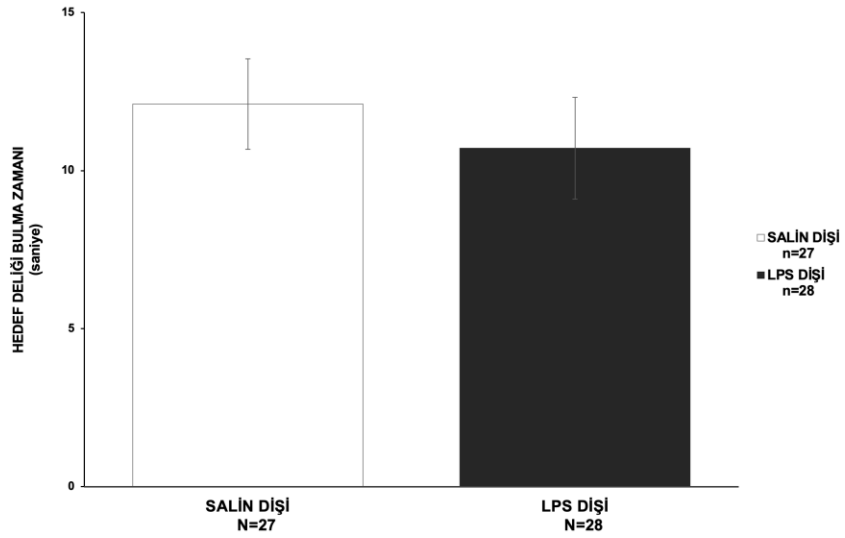


Şekil 4.1.1.3.8: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

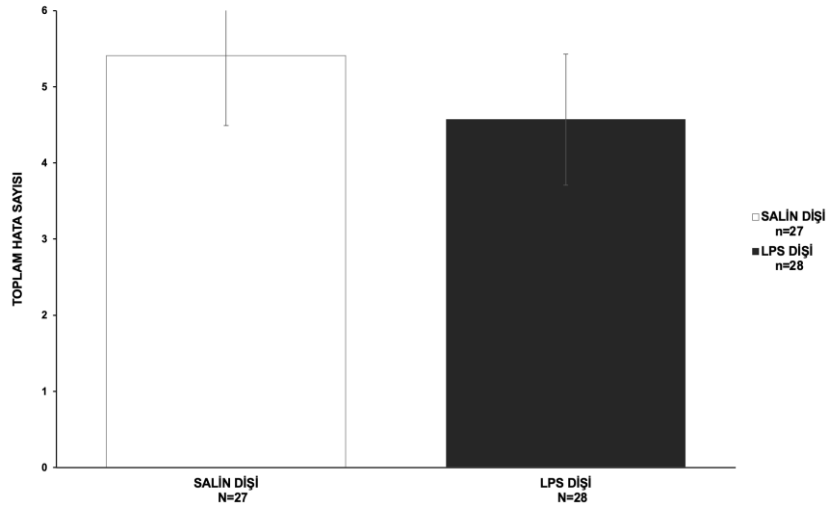


Şekil 4.1.1.3.9: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

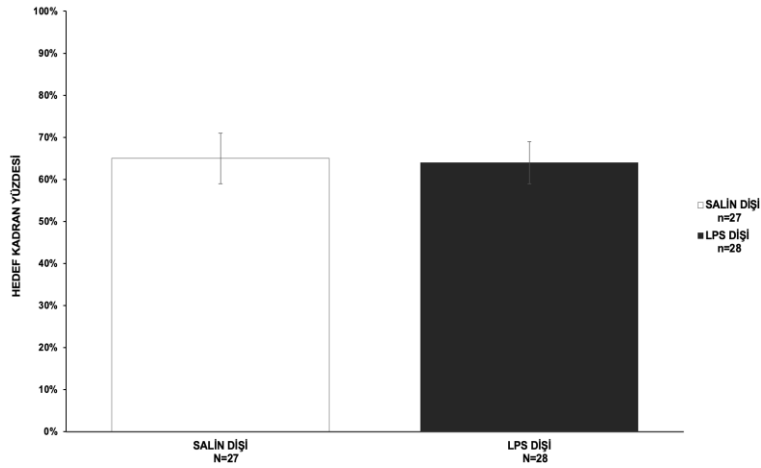
Spasyal bellek: Gruplar arasında HYD'de spasyal bellek performansı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur fakat genel anlamda LPS grubunda spasyal bellek hatırlama performansının daha iyi olduğu görülmüştür: LPS grubunda hedef deliği bulana kadar geçen zaman (**Şekil 4.1.1.3.10**) ve hata sayısı (**Şekil 4.1.1.3.11**) azalmıştır. Hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi ise gruplar arasında benzerdir (**Şekil 4.1.1.3.12**).



Şekil 4.1.1.3.10: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verilerinin karşılaştırması HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.1.3.11: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.1.3.12: Dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi verilerinin karşılaştırması HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Arama stratejisi: Salin ve LPS grubundaki dişi sıçanların tüm denemeler için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri **Tablo 4.1.1.3.10'**da belirtilmiştir. Salin ve LPS grubundaki dişilerin öğrenme aşamasındaki denemeler ilerledikçe arama stratejisinin karışıktan spasyale değiştiği görülmüştür. Son denemede spasyal arama stratejisini Salin grubunun %48,15'i, LPS grubunun ise %46,43 oranında kullanmıştır. Karışık arama stratejisini ise Salin grubu %33,33, LPS grubu ise %32,14 oranında kullanmıştır.

Hedefe yönelik denemede Salin grubundaki dişileri aynı oranında (%37,04) spasyal ve karışık arama stratejisi kullanmıştır. LPS grubu %53,7 oranda spasyal, %42,86 oranda ise karışık arama stratejisi kullanmıştır.

Tablo 4.1.1.3.10: Juvenil dişi sıçanların "Barnes Labirenti"nde hedef deliği/kaçış kutusunu bulmak için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri belirtilmiştir.

ARAMA STRATEJİSİ YÜZDELERİ								
DENEME	SERİ		RANDOM		SPASYAL		KARIŞIK	
	SALİN	LPS	SALİN	LPS	SALİN	LPS	SALİN	LPS
T1-1	%18,52	%21,43	%0,00	%10,71	%0,00	%0,00	%81,48	%67,86
T1-2	%7,41	%3,57	%11,11	%3,57	%25,93	%32,14	%55,56	%60,71
T2-1	%7,41	%3,57	%0,00	%10,71	%11,11	%7,14	%81,48	%78,57
T2-2	%22,22	%17,86	%14,81	%3,57	%14,81	%21,43	%48,15	%57,14
T3-1	%14,81	%10,71	%0,00	%0,00	%14,81	%14,29	%70,37	%75,00
T3-2	%18,52	%17,86	%3,70	%10,71	%51,85	%21,43	%25,93	%50,00
T4-1	%11,11	%14,29	%7,41	%7,14	%33,33	%17,86	%48,15	%60,71
T4-2	%11,11	%10,71	%22,22	%10,71	%40,74	%39,29	%25,93	%39,29
T5-1	%11,11	%3,57	%7,41	%10,71	%48,15	%53,57	%33,33	%32,14
T5-2	%14,81	%7,14	%11,11	%3,57	%48,15	%46,43	%25,93	%42,86
HYD	%3,70	%0,00	%22,22	%3,57	%37,04	%53,57	%37,04	%42,86

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

Cinsiyet karşılaştırması

Grup içi cinsiyet karşılaştırması ilişkili istatistiksel anlamlılıklar **Tablo 4.1.1.3.11**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.1.3.11: Barnes labirenti parametreleri için juvenil sıçanların cinsiyet karşılaştırmasındaki istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

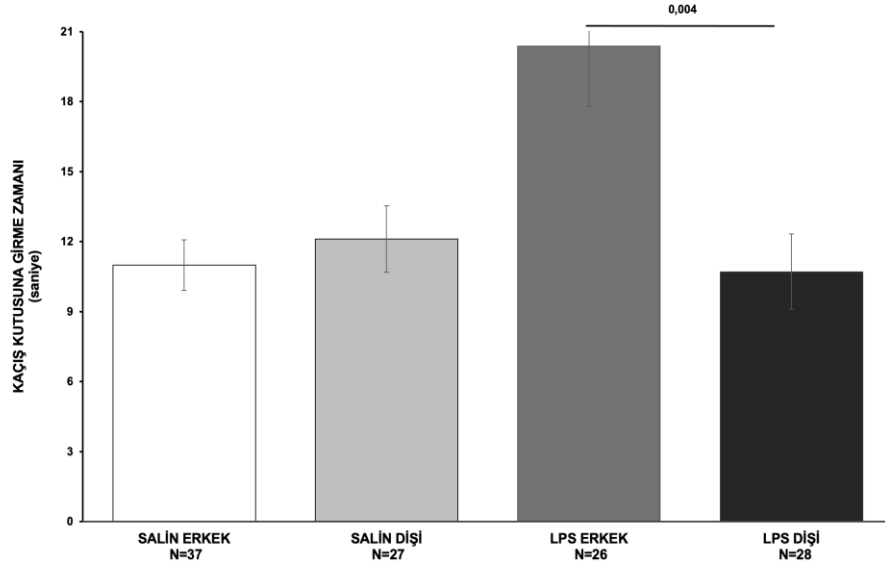
BARNES LABİRENTİ CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p DEĞERLERİ						
DENEME #	ZAMAN		HATA SAYISI		% KADRAN	
	SALİN	LPS	SALİN	LPS	SALİN	LPS
T1-1	0,321	0,179	0,523	0,197	0,063	0,039*
T1-2	0,395	0,315	0,285	0,579	0,370	0,496
T2-1	0,638	0,430	0,509	0,573	0,180	0,472
T2-2	0,978	0,209	0,780	0,440	0,286	0,247
T3-1	0,218	0,299	0,311	0,591	0,272	0,426
T3-2	0,708	0,533	0,432	0,876	0,659	0,821
T4-1	0,488	0,742	0,445	0,633	0,514	0,614
T4-2	0,791	0,131	0,924	0,470	0,486	0,737
T5-1	0,259	0,235	0,339	0,032*	0,507	0,010*
T5-2	0,576	0,290	0,300	0,525	0,469	0,511
HYD	0,619	0,004*	0,657	0,002*	0,481	0,005*

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U Testi. Grup içi cinsiyet karşılaştırmasını içermektedir.

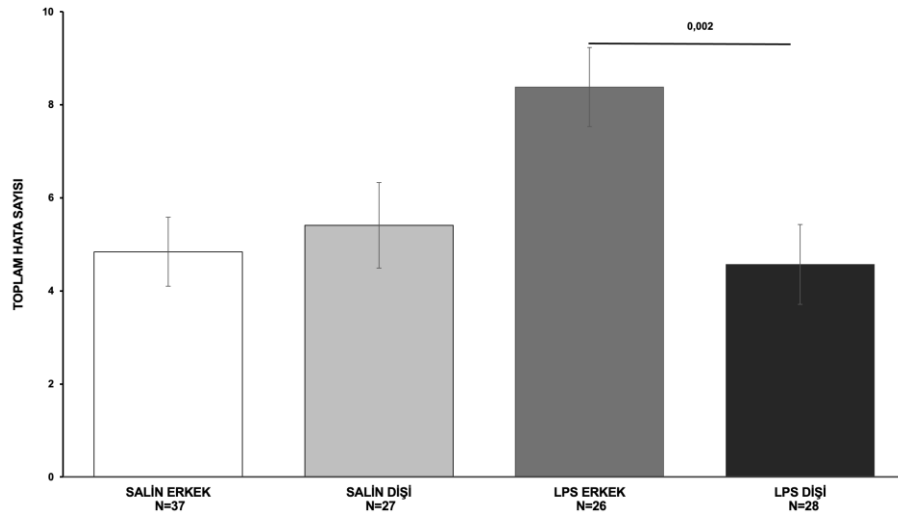
Salin grubu: Spasyal öğrenme ve bellek performansında Salin grubunda cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlılığa fark bulunmamıştır. Genel olarak bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklerin spasyal bellek hatırlama performansının daha iyi olduğu görülmüştür: Salin grubundaki dişilerin kaçış kutusuna girme zamanı (**Şekil 4.1.1.3.13**) ve toplam hata sayısı (**Şekil 4.1.1.3.14**) artmıştır, hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi ise azalmıştır (**Şekil 4.1.1.3.15**).

LPS grubu: Spasyal öğrenmeyi içeren 3 denemede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur: Dişi sıçanlarda hata sayısı 5. Gün 1. denemede azalmıştır ($p=0,032$), hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi 1. gün 1.denemede ($p=0,039$) ve 5. gün 1 denemede ($p=0,01$) istatistiksel anlamlılığa artmıştır.

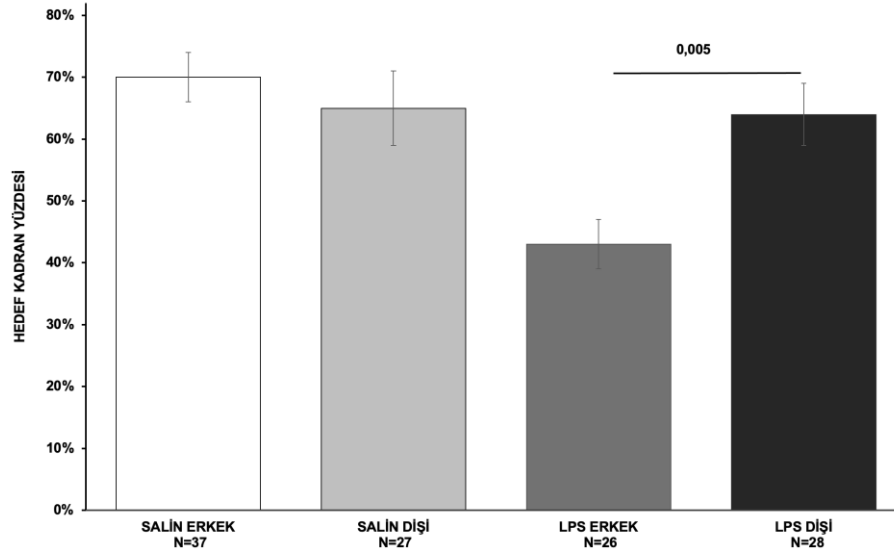
Spasyal belleğin değerlendirildiği HYD'de ise LPS grubunda tüm parametrelerde istatistiksel anlamlılığa cinsiyet farkı bulunmuştur: Erkeklerle kıyasla dişilerin hedef deliği bulma süresi ($p=0,004$: **Şekil 4.1.1.3.13**) ve hata sayısı ($p=0,002$: **Şekil 4.1.1.3.14**) azalmıştır, hedef delik kadrandaki delikler ile temas yüzdesi (**Şekil 4.1.1.3.15**) ise artmıştır ($p=0,005$).



Şekil 4.1.1.3.13: Barnes labirentinde kaçış kutusuna girme zamanı verilerinin cinsiyet karşılaştırması HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.1.3.14: Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin cinsiyet karşılaştırması HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.1.3.15: Barnes labirentindeki hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi verilerinin cinsiyet karşılaştırması HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.1.2. Erişkin sıçanlara uygulanan davranış testleri

4.1.2.1. Üç-Çember sosyal etileşim ve yenilik tercihi testi

4.1.2.1.1. Sosyal etkileşim testi

Sosyal etkileşim testi istatistiksel değerleri tüm gruplardaki dişi ve erkek sıçanlar için **Tablo 4.1.2.1.1.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.1.1.1: Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların "Üç-Çember Sosyal Etkileşim" testi parametreleri için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

SOSYAL ETKİLEŞİM TESTİ p DEĞERLERİ						
DEĞİŞKEN	ZAMAN		TOPLAM SÜRE		TOPLAM SAYI	
	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI
1. ÇEMBER	0,952	0,328	0,002*	0,848	0,278	0,005*
3. ÇEMBER	0,690	0,653	0,253	0,923	0,525	0,430
ORTA ÇEMBER	-	-	0,031*	0,602	0,346	0,038*
1. YABANCI	0,969	0,077	0,135	0,666	0,830	0,022*
BOŞ KAFES	0,760	0,646	0,076	0,859	0,061	0,194

* 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir: Kruskal-Wallis Testi. İstatistiksel anlamlılıkta olan verilere gruplar arasında ikili karşılaştırma ve Bonferoni düzeltmesi uygulanmıştır: Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılıklar ilişkili grafiklerde gösterilmiştir.

Erkek Sıçanlar

Tüm gruplar ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.2.1.1.2**'de; toplam süre **Tablo 4.1.2.1.1.3**'te; toplam sayı **Tablo 4.1.2.1.1.4**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.1.1.2: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

ZAMAN (saniye)						
SALİN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	9	26,44 ± 14,42	11 (1 - 139)	8	16,25 ± 4,02	17,5 (1 - 39)
3. ÇEMBER	9	65,11 ± 28,29	27 (2 - 239)	8	59,13 ± 25,28	34 (2 - 207)
1. YABANCI	9	27,78 ± 14,4	11 (1 - 139)	8	17 ± 4,04	18 (2 - 40)
BOŞ KAFES	9	77,78 ± 27,36	38 (3 - 240)	8	60,63 ± 24,98	35 (4 - 207)
SALİN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	14,57 ± 4,61	15 (2 - 36)	6	15,67 ± 6,88	9,5 (2 - 49)
3. ÇEMBER	7	73,71 ± 36,85	5 (1 - 252)	6	90 ± 31,92	65 (32 - 244)
1. YABANCI	7	15,71 ± 4,53	15 (3 - 36)	6	16 ± 6,82	10,5 (2 - 49)
BOŞ KAFES	7	74,29 ± 36,75	7 (2 - 252)	6	92,67 ± 31,49	67 (34 - 245)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Tablo 4.1.2.1.1.3: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye)						
SALIN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	9	365,44 ± 21	378 (277 - 479)	8	304,63 ± 12,77 * #	302,5 (252 - 368)
3. ÇEMBER	9	123,22 ± 18,88	126 (50 - 212)	8	136,13 ± 9,54	133 (102 - 176)
ORTA ÇEMBER	9	88,67 ± 15,79	64 (29 - 167)	8	128,25 ± 17,29	# 100,5 (87 - 201)
1. YABANCI	9	117,67 ± 10,26	131 (73 - 165)	8	109,75 ± 8,99	104 (75 - 156)
BOŞ KAFES	9	25,56 ± 4,94	28 (8 - 55)	8	34,5 ± 2,1	34,5 (25 - 43)
SALIN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	378,86 ± 40,76	357 (265 - 561)	6	218,17 ± 21,27	224,5 (134 - 290)
3. ÇEMBER	7	128,29 ± 27,4	123 (7 - 229)	6	180,17 ± 23,71	178 (85 - 267)
ORTA ÇEMBER	7	70,71 ± 14	78 (21 - 113)	6	164,5 ± 39,09	134,5 (83 - 347)
1. YABANCI	7	126,71 ± 7,6	118 (110 - 168)	6	90,67 ± 13,02	99,5 (47 - 128)
BOŞ KAFES	7	36,29 ± 12,61	21 (1 - 104)	6	49,83 ± 8,52	47,5 (23 - 87)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* Salin grubuna göre; # Salin+Stres grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

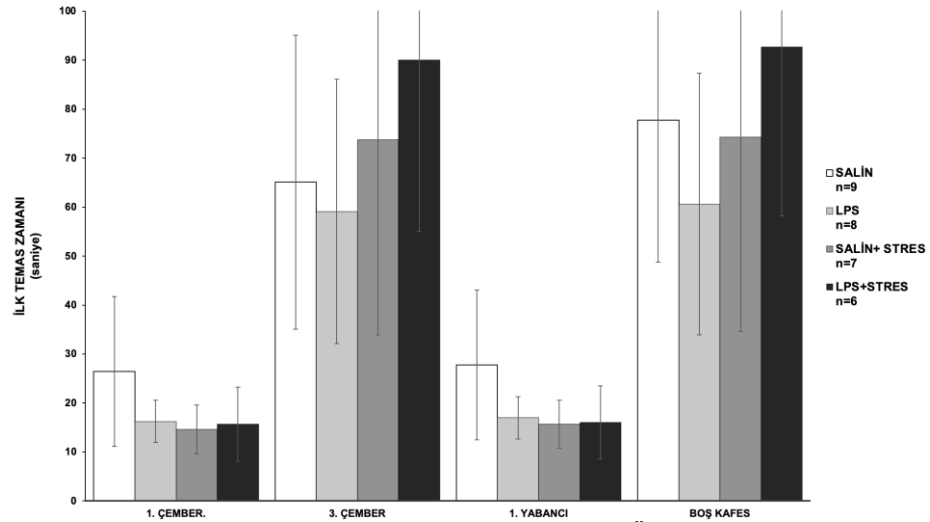
Tablo 4.1.2.1.1.4: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SAYI						
SALİN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	9	8,33 ± 1,34	8 (3 - 14)	8	11,5 ± 2,12	9,5 (4 - 23)
3. ÇEMBER	9	6,67 ± 1,25	6 (3 - 14)	8	9,25 ± 1,51	8,5 (3 - 18)
ORTA ÇEMBER	9	15,33 ± 2,52	15 (6 - 28)	8	20,5 ± 3,3	18,5 (7 - 38)
1. YABANCI	9	28,44 ± 3,92	22 (14 - 48)	8	30,25 ± 3,07	28 (20 - 47)
BOŞ KAFES	9	10,44 ± 1,76	12 (4 - 18)	8	13,88 ± 1,16	13 (8 - 19)
SALİN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	8,43 ± 1,69	10 (2 - 14)	6	13,17 ± 1,87	12,5 (8 - 20)
3. ÇEMBER	7	6,86 ± 1,62	8 (1 - 12)	6	8,83 ± 1,74	8 (4 - 16)
ORTA ÇEMBER	7	15,14 ± 3,22	18 (4 - 25)	6	22,33 ± 3,14	20,5 (13 - 32)
1. YABANCI	7	26,43 ± 4,68	30 (3 - 42)	6	26 ± 3,35	23 (19 - 39)
BOŞ KAFES	7	8,57 ± 3,2	7 (0 - 25)	6	16,33 ± 2,33	17 (8 - 24)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

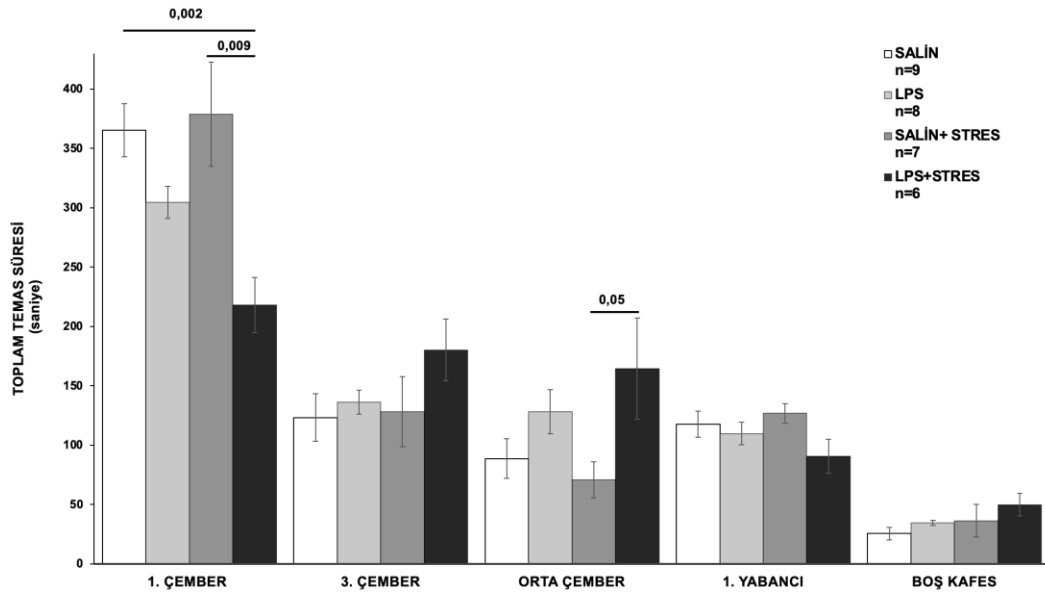
Erişkin erkek sıçanlarda Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis), sosyal etkileşim tüm gruplar için karşılaştırıldığında 1. çemberde ($p=0,002$) ve orta çemberde ($p=0,032$) geçirilen toplam süre parametresinde istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur.

İlk temas zamanı: Çemberlere ve kafeslere ilk girme zamanı (**Şekil 4.1.2.1.1.1**) gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.



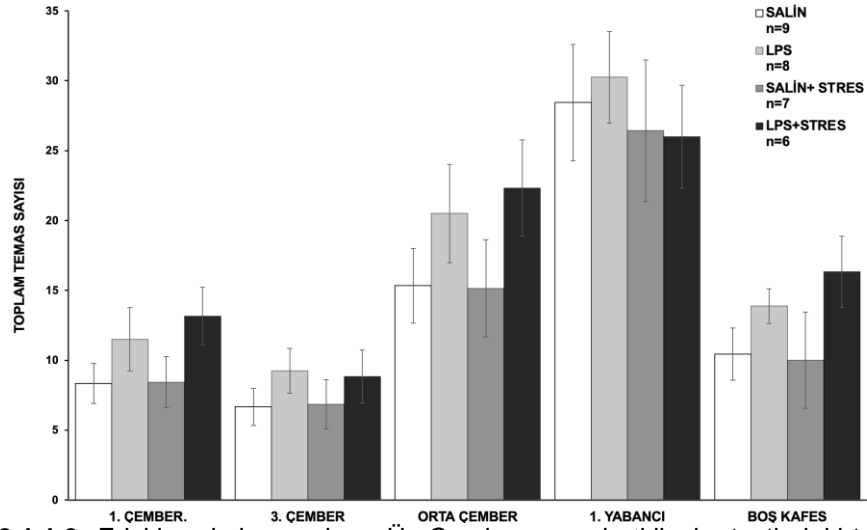
Şekil 4.1.2.1.1.1: Tüm gruptaki erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: İkili karşılaştırma sonucunda LPS+Stres grubunun 1. çemberde geçirdiği toplam süre (**Şekil 4.1.2.1.1.2**) Salin grubuna ($p=0,002$) ve Salin+Stres grubuna ($p=0,009$) göre istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır. Orta çemberde geçirilen toplam süre Salin+Stres grubuna göre LPS+Stres grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,05$). Genel olarak bakıldığında LPS ve LPS+Stres grupları sosyal etkileşim içermeyen 3. çemberde ve orta çemberde daha çok zaman geçirmiştir ve boş kafes ile daha çok temas etmiştir.



Şekil 4.1.2.1.1.2: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresinin gruplar arası karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da LPS ve LPS+Stres gruplarında çemberler ve boş kafes ile temas sayısı artmıştır, 1. yabancı sıçan ile temas sayısı azalmıştır (**Şekil 4.1.2.1.1.3**).



Şekil 4.1.2.1.1.3: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi Sıçanlar

Tüm gruplar ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.2.1.1.5**'te; toplam süre **Tablo 4.1.2.1.1.6**'da; toplam sayı **Tablo 4.1.2.1.1.7**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.1.1.5: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

ZAMAN (saniye)						
SALİN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	10,25 ± 4,29	4 (1 - 33)	10	11,9 ± 4,53	5 (1 - 41)
3. ÇEMBER	8	21,63 ± 8,54	14 (1 - 70)	10	29,6 ± 7,99	36,5 (1 - 66)
1. YABANCI	8	18,63 ± 5,61	16 (2 - 48)	10	12,5 ± 4,4	5 (2 - 41)
BOŞ KAFES	8	33 ± 11,38	21 (2 - 76)	10	38,1 ± 9,26	45,5 (1 - 94)
SALİN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	16 ± 4,83	11 (3 - 39)	9	9,56 ± 5,43	4 (1 - 52)
3. ÇEMBER	7	69,71 ± 39,71	30 (1 - 287)	9	31,44 ± 3,91	34 (11 - 44)
1. YABANCI	7	31,29 ± 8,25	28 (7 - 69)	9	12,11 ± 5,64	4 (1 - 52)
BOŞ KAFES	7	94,14 ± 37,42	64 (2 - 288)	9	48,44 ± 16,15	41 (12 - 173)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Tablo 4.1.2.1.1.6: Erişikin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye)						
SALIN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	311,13 ± 31,72	332,5 (178 - 422)	10	325,2 ± 21,63	328,5 (222 - 439)
3. ÇEMBER	8	142,13 ± 24,22	119,5 (66 - 288)	10	137 ± 12,32	135 (74 - 206)
ORTA ÇEMBER	8	90,63 ± 12,85	76,5 (58 - 168)	10	101,9 ± 10,32	90,5 (54 - 161)
1. YABANCI	8	147,63 ± 13,41	152 (85 - 201)	10	132,9 ± 12,34	125,5 (79 - 192)
BOŞ KAFES	8	66,88 ± 20,65	50 (18 - 200)	10	45,9 ± 7,93	34 (16 - 89)
SALIN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	341,14 ± 34,34	320 (230 - 504)	9	350,44 ± 19,31	352 (270 - 417)
3. ÇEMBER	7	121,71 ± 17,54	128 (55 - 171)	9	120,44 ± 15,73	129 (48 - 189)
ORTA ÇEMBER	7	82,14 ± 15,9	66 (29 - 147)	9	91 ± 8,67	87 (51 - 128)
1. YABANCI	7	129 ± 25,55	121 (51 - 230)	9	150,89 ± 8,57	152 (117 - 188)
BOŞ KAFES	7	70,14 ± 36,93	44 (7 - 288)	9	44,33 ± 6,42	52 (18 - 70)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Tablo 4.1.2.1.1.7: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal etkileşim testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

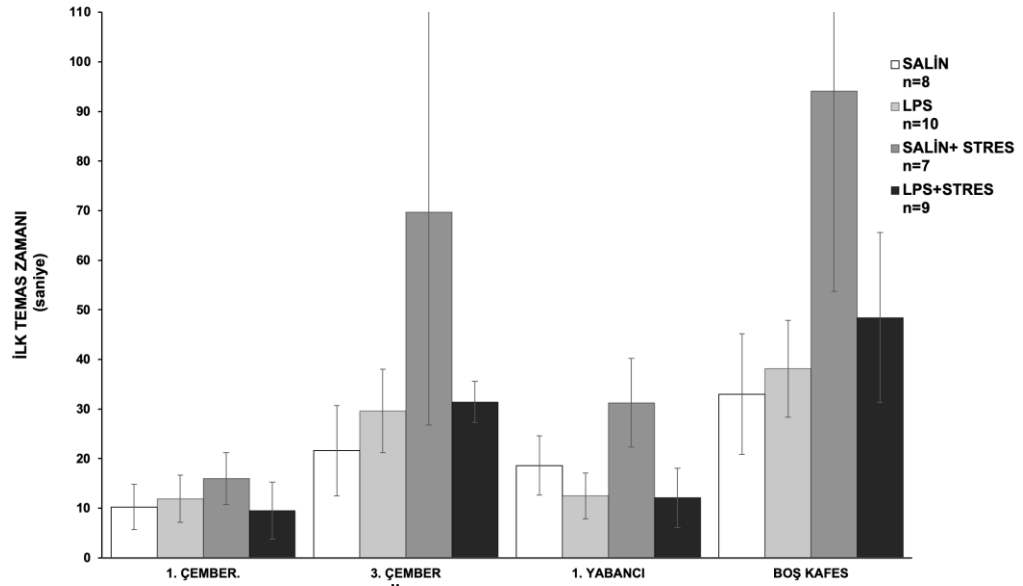
TOPLAM SAYI						
SALİN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	12,5 ± 1,39	11 (8 - 20)	10	14,3 ± 0,94 #	13,5 (11 - 20)
3. ÇEMBER	8	9,38 ± 1,03	10 (3 - 13)	10	11,7 ± 0,94	11,5 (8 - 18)
ORTA ÇEMBER	8	21,88 ± 2,18	21,5 (14 - 34)	10	26,1 ± 1,53 #	25,5 (19 - 34)
1. YABANCI	8	31,63 ± 4,59	31,5 (18 - 57)	10	34,1 ± 1,73 #	35,5 (24 - 40)
BOŞ KAFES	8	12,13 ± 1,6	12 (4 - 17)	10	17,4 ± 1,96	15,5 (12 - 30)
SALİN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	8,43 ± 1,49	7 (3 - 14)	9	16,67 ± 1,28	17 (9 - 22)
3. ÇEMBER	7	8,14 ± 1,79	6 (2 - 13)	9	10,67 ± 0,62	10 (8 - 13)
ORTA ÇEMBER	7	17,29 ± 3,39	14 (6 - 29)	9	27,67 ± 1,69	29 (17 - 35)
1. YABANCI	7	25,43 ± 3,04	26 (10 - 37)	9	38,67 ± 3,03	40 (28 - 55)
BOŞ KAFES	7	12 ± 1,65	10 (7 - 19)	9	13,78 ± 1,82	16 (6 - 22)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Salin+Stres grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

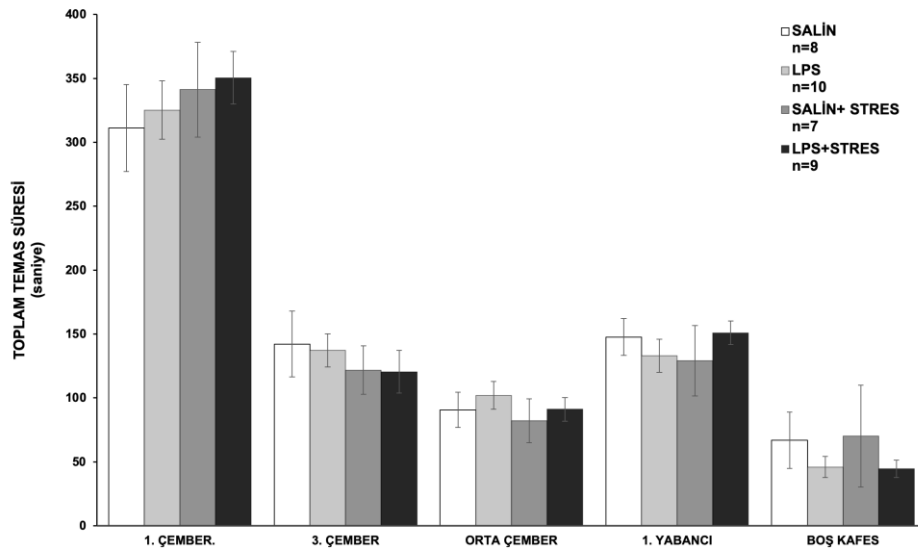
Erişkin dişi sıçanlarda Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında ilk temas zamanı ve toplam temas süresi gruplar arasında benzer bulunmuştur. Toplam temas sayısında ise 1. çember ($p=0,005$), orta çember ($p=0,038$) ve 1. yabancı ($p=0,022$) ile temas sayısında gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur.

İlk temas zamanı: İlk temas zamanında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Şekil 4.1.2.1.1.4**). Genel olarak bakıldığında 1. çembere ilk girme ve 1. yabancı ile ilk temas zamanı LPS+Stres grubunda tüm gruplara göre azalmıştır.



Şekil 4.1.2.1.1.4: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

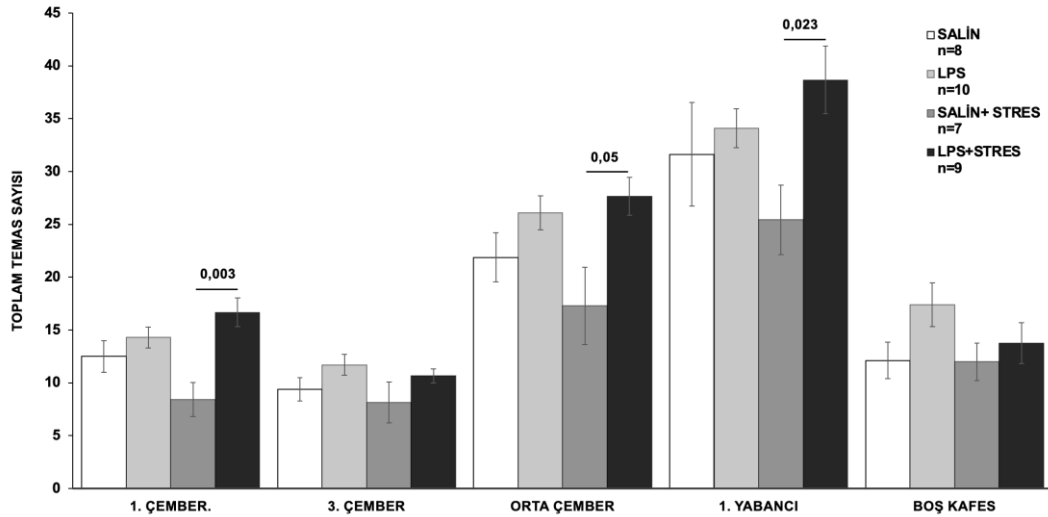
Toplam temas süresi: gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Şekil 4.1.2.1.1.5**). İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da 1. çemberde ve 1. yabancı ile temas halinde geçirilen toplam süre diğer gruplara kıyasla LPS+Stres grubunda artmıştır.



Şekil 4.1.2.1.1.5: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: İkili karşılaştırma sonucunda çemberlere girme ve kafesler ile temas sayısı (**Şekil 4.1.2.1.1.6**) verilerine göre LPS+Stres grubunun Salin+Stres grubuna kıyasla orta çembere girme ($p=0,05$) ve 1. çembere girme ($p=0,003$), 1. yabancı ile temas sayısı ($p=0,023$) istatistiksel anlamlılıkta artmıştır.

Salin+Stres grubunun LPS grubuna göre orta çembere girme sayısı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da azalmıştır.



Şekil 4.1.2.1.1.6: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Salin, LPS ve Salin+Stres gruplarında istatistiksel anlamlılıkta cinsiyet farkı bulunmamıştır. LPS+Stres grubunda çeşitli ölçümlerde istatistiksel anlamlılıkta cinsiyet farkı bulunmuştur.

Tüm gruplardaki cinsiyet karşılaştırmalarının istatistiksel sonuçları her parametre için ayrı şekilde belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.2.1.1.8'de**; toplam süre **Tablo 4.1.2.1.1.9'da**; toplam sayı **Tablo 4.1.2.1.1.10'da** belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.1.1.8: Üç-Çember sosyal etkileşim testi ilk temas zamanı (zaman) parametresindeki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

DEĞİŞKEN	ZAMAN (saniye) CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p Değerleri			
	SALIN	SALIN+STRES	LPS	LPS+STRES
1. ÇEMBER	0,370	0,701	0,211	0,122
3. ÇEMBER	0,385	0,798	0,266	0,013*
1. YABANCI	0,923	0,141	0,228	0,311
BOŞ KAFES	0,247	0,443	0,424	0,039*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi.

Tablo 4.1.2.1.1.9: Üç-Çember sosyal etkileşim testi, toplam temas süresi parametresindeki cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye) CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p Değerleri				
DEĞİŞKEN	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
1. ÇEMBER	0,248	0,482	0,424	0,003*
3. ÇEMBER	0,736	0,949	0,929	0,034*
ORTA ÇEMBER	0,630	0,749	0,142	0,025*
1. YABANCI	0,101	0,949	0,182	0,003*
BOŞ KAFES	0,048*	0,482	0,722	0,906

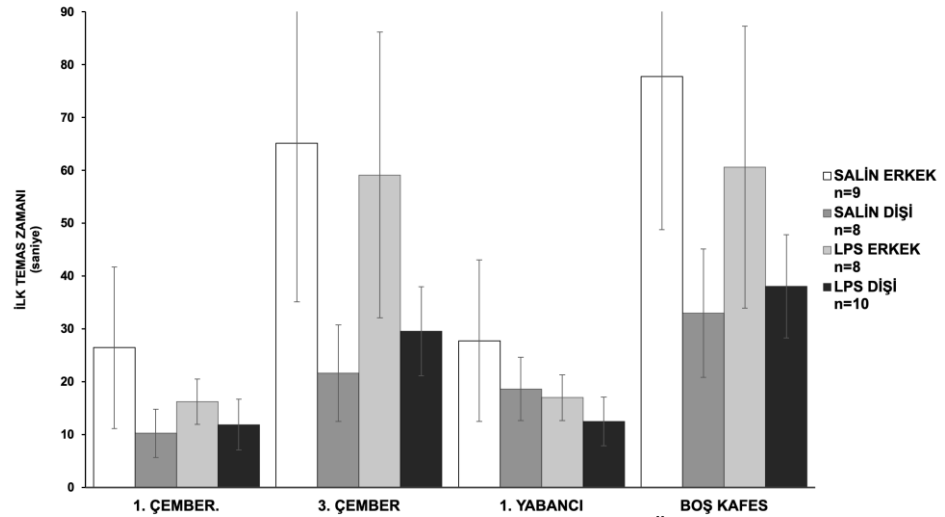
* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi.

Tablo 4.1.2.1.1.10: Üç-Çember sosyal etkileşim testi toplam temas sayısı parametresindeki cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

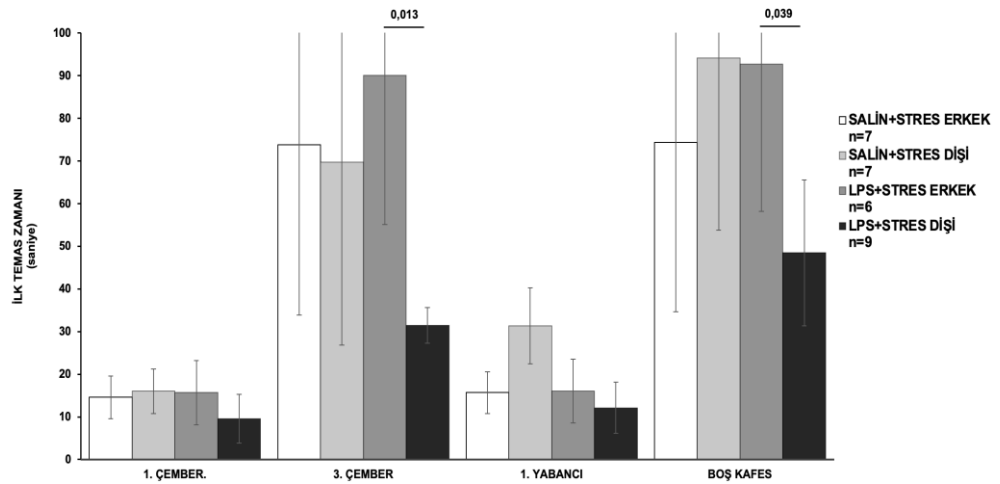
TOPLAM SAYI CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p Değerleri				
DEĞİŞKEN	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
1. ÇEMBER	0,090	0,898	0,153	0,169
3. ÇEMBER	0,145	0,440	0,081	0,210
ORTA ÇEMBER	0,092	0,522	0,099	0,287
1. YABANCI	0,629	0,608	0,153	0,025*
BOŞ KAFES	0,660	0,124	0,365	0,375

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi.

İlk temas zamanı: Salin ve LPS gruplarında ilk temas zamanı cinsiyetler arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (**Şekil 4.1.2.1.1.7**). LPS+Stres grubunda ilk temas zamanı parametresinde, 3. çembere ilk girme zamanı ($p=0,013$) ve boş kafes ile ilk temas zamanı ($p=0,039$) erkeklere kıyasla dişilerde istatistiksel olarak azalmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1. çembere ilk girme ve 1. yabancı ile ilk temas zamanı da LPS+Stres grubundaki erkeklere kıyasla dişilerde azalmıştır. Salin+Stres grubunda ise 1. çembere ilk girme ve 1. yabancı ile ilk temas zamanı erkeklere göre artmıştır (**Şekil 4.1.2.1.1.8**).

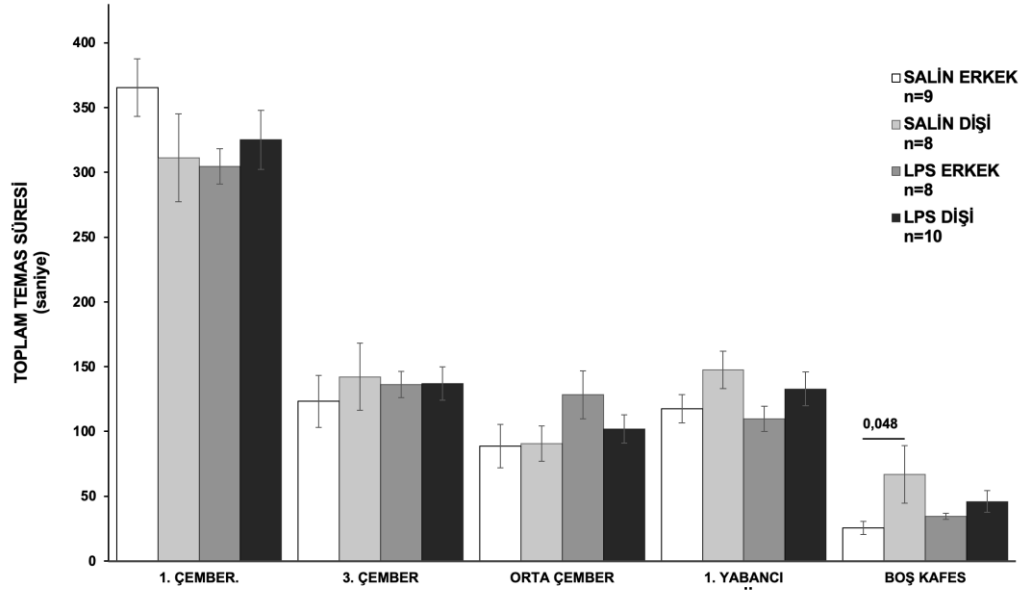


Şekil 4.1.2.1.1.7: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı için cinsiyet karşılaştırmaları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

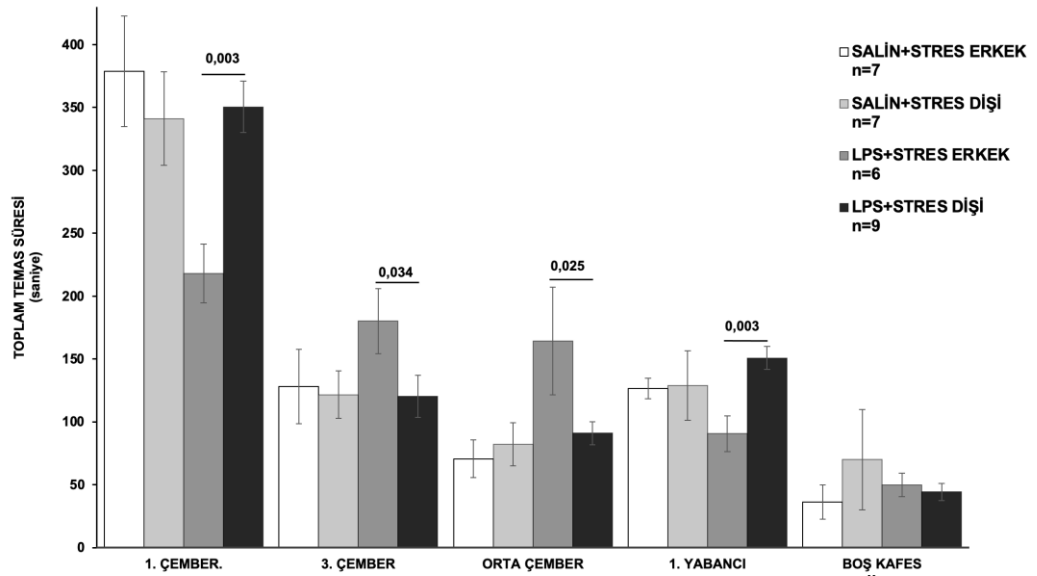


Şekil 4.1.2.1.1.8: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki ilk temas zamanı için cinsiyet karşılaştırmaları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da Salin grubunda erkeklere göre dişilerde 1. çemberde geçirilen süre azalmıştır, fakat 1. yabancı ile geçirilen süre artmıştır. LPS grubunda ise erkeklere kıyasla dişilerde 1. çemberde bulunma ve 1. yabancı ile temas süreleri artmıştır (**Şekil 4.1.2.1.1.9**). LPS+Stres grubundaki erkeklere göre dişilerde 1. çemberde bulunma ($p=0,003$) ve 1. yabancı ile temas ($0,003$) halinde geçen toplam süre istatistiksel anlamlılıkta artmıştır, 3. çemberde ($p=0,034$) ve orta çemberde ($p=0,025$) bulunma süresi ise azalmıştır. Salin+Stres grubunda erkeklere göre dişilerde 1. çemberde bulunma süresi azalmıştır ve 1. yabancı ile temas süresi ise artmıştır (**Şekil 4.1.2.1.1.10**).

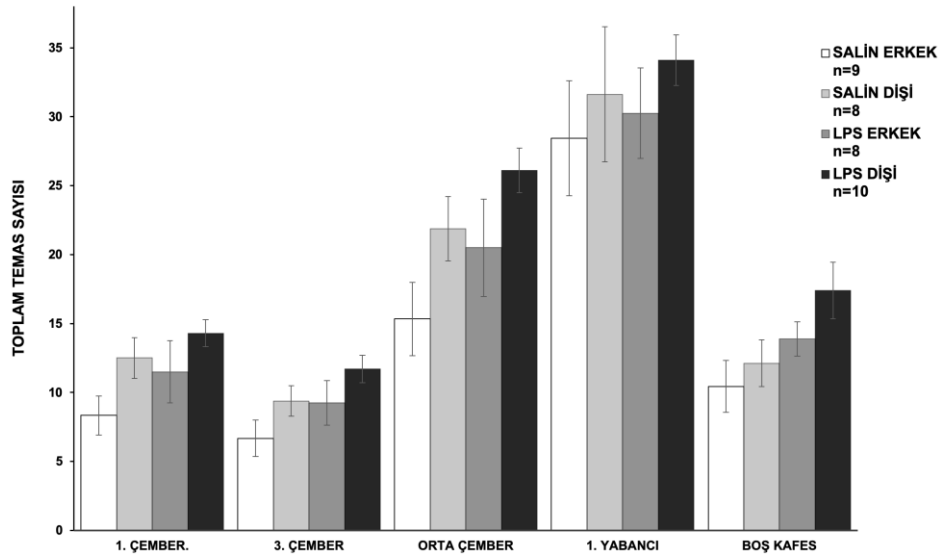


Şekil 4.1.2.1.1.9: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi için cinsiyet karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

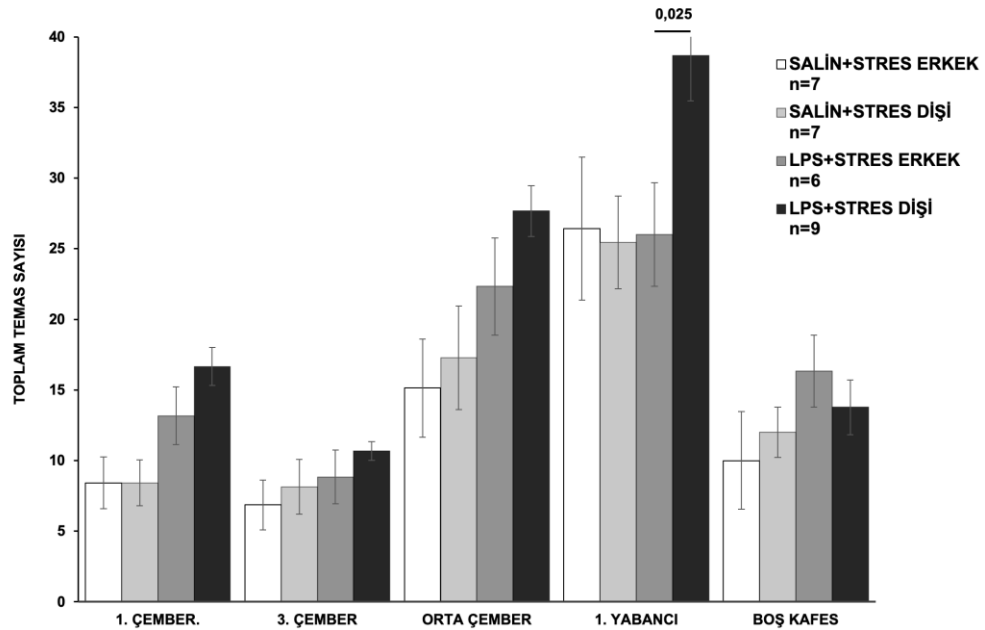


Şekil 4.1.2.1.1.10: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileşim testindeki toplam temas süresi için cinsiyet karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: Salin ve LPS gruplarında erkek sıçanlara göre dişi sıçanların çemberler ve kafesler ile toplam temas sayıları artmıştır. LPS grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere göre 3.çember ve orta çemberlere girme ve boş kafes ile temas sayısı artmıştır, 1. yabancı ile temas sayısı azalmıştır (**Şekil 4.1.2.1.1.11**). LPS+Stres grubundaki dişlerde çemberler ile temas sayısı erkeklere göre artmıştır, 1. yabancı ile istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,025$). Boş kafes ile temas sayısı azalmıştır (**Şekil 4.1.2.1.1.12**).



Ŗekil 4.1.2.1.1.11: Salin ve LPS gruplarındaki eriŖkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileŖim testindeki toplam temas sayısı için cinsiyet karŖılaŖtırma verileri gsterilmiŖtir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiŖtir.



Ŗekil 4.1.2.1.1.12: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki eriŖkin sıçanların Üç-Çember sosyal etkileŖim testindeki toplam temas sayısı için cinsiyet karŖılaŖtırma verileri gsterilmiŖtir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiŖtir.

4.1.2.1.2. Sosyal yenilik tercihi testi

Sosyal yenilik tercihi testi istatistiksel değerleri tüm gruplardaki dişi ve erkek sıçanlar için Tablo 4.1.2.1.2.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.1.2.1: Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların "Üç-Çember Sosyal Yenilik Tercihi" testi parametreleri için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

DEĞİŞKEN	P DEĞERLERİ					
	ZAMAN		TOPLAM SÜRE		TOPLAM SAYI	
	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI
1. ÇEMBER	0,297	0,505	0,770	0,022*	0,250	0,014*
3. ÇEMBER	0,424	0,659	0,043*	0,037*	0,210	0,279
ORTA ÇEMBER	-	-	0,017*	0,185	0,169	0,067
1. YABANCI	0,344	0,666	0,542	0,044*	0,257	0,001*
2. YABANCI	0,855	0,151	0,170	0,049*	0,624	0,790

* 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) fark olduğunu belirtmektedir: Kruskal-Wallis Testi. İstatistiksel anlamlılıkta olan verilere gruplar arasında ikili karşılaştırma ve Bonferoni düzeltmesi uygulanmıştır: Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılıktaki sonuçlar ilişkili grafiklerde belirtilmiştir.

Erkek Sıçanlar

Tüm gruplar ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.2.1.2.2**'de; toplam süre **Tablo 4.1.2.1.2.3**'te; toplam sayı **Tablo 4.1.2.1.2.4**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.1.2.2: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

ZAMAN (saniye)						
DEĞİŞKEN	n	SALİN		LPS		
		A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	47,5 ± 13,2	40,5 (1 - 99)	8	24,38 ± 6,73	25,5 (2 - 57)
3. ÇEMBER	8	11,75 ± 2,85	15 (1 - 21)	8	12,25 ± 3,15	8 (2 - 25)
1. YABANCI	8	45 ± 13,65	28,5 (1 - 100)	8	26,5 ± 6,54	25,5 (2 - 58)
2. YABANCI	8	12,88 ± 2,43	14,5 (2 - 21)	8	16 ± 3,34	17 (3 - 28)
DEĞİŞKEN	n	SALİN+STRES		LPS+STRES		
		A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	20,88 ± 10,27	8,5 (0 - 83)	7	61,14 ± 40,23	21 (1 - 298)
3. ÇEMBER	8	9,25 ± 4,92	5 (1 - 43)	7	15,57 ± 4,53	14 (2 - 37)
1. YABANCI	8	21,25 ± 10,24	9 (1 - 83)	7	61,71 ± 40,12	22 (2 - 298)
2. YABANCI	8	23 ± 11,45	8 (2 - 96)	7	16,43 ± 4,49	15 (3 - 38)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Tablo 4.1.2.1.2.3: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye)						
SALİN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	174,88 ± 34,83	190 (42 - 318)	8	199,25 ± 14,92	211 (125 - 251)
3. ÇEMBER	8	295,75 ± 41,75	253 (185 - 478)	8	188,38 ± 17,72	206 (115 - 245)
ORTA ÇEMBER	8	88,5 ± 13,56	82,5 (43 - 154)	8	171,38 ± 22,28	163,5 (73 - 266)
1. YABANCI	8	41,75 ± 12,02	36 (4 - 108)	8	55,25 ± 7,59	50 (31 - 88)
2. YABANCI	8	95,88 ± 11,25	77 (71 - 160)	8	72 ± 13,16	66,5 (21 - 127)
SALİN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	219,5 ± 33,65	207 (85 - 362)	7	212,57 ± 21,65	248 (125 - 264)
3. ÇEMBER	8	249,5 ± 16,61	253,5 (181 - 308) *	7	199 ± 15,27 *	200 (146 - 273)
ORTA ÇEMBER	8	99,13 ± 18,46	100 (32 - 187) *	7	149,29 ± 19,61	138 (100 - 226)
1. YABANCI	8	56,25 ± 8,36	57,5 (20 - 84)	7	62,57 ± 13,92	64 (26 - 138)
2. YABANCI	8	112,13 ± 12,16	123 (57 - 155)	7	92,57 ± 8,93	99 (59 - 125)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* Salın grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.2.1.2.4: Erişkin erkek sıçanların Üç-Çember Sosyal yenilik tercihi testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SAYI						
SALİN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	11,25 ± 2,59	10 (3 - 22)	8	12,25 ± 1,56	11 (7 - 20)
3. ÇEMBER	8	12 ± 1,72	11 (7 - 19)	8	12,88 ± 0,88	12 (10 - 18)
ORTA ÇEMBER	8	23,38 ± 4,38	21 (11 - 42)	8	25,38 ± 2,4	24 (19 - 39)
1. YABANCI	8	18,5 ± 4,78	15 (5 - 39)	8	23,25 ± 2,1	23,5 (14 - 33)
2. YABANCI	8	25 ± 3,85	20 (15 - 40)	8	27,38 ± 1,59	25,5 (24 - 37)
SALİN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	8	8,13 ± 1,34	8 (4 - 16)	7	11 ± 1,6	12 (3 - 17)
3. ÇEMBER	8	9,25 ± 1,36	9 (3 - 16)	7	11,14 ± 1,18	11 (8 - 17)
ORTA ÇEMBER	8	17,5 ± 2,71	17 (7 - 33)	7	22,71 ± 2,54	23 (12 - 34)
1. YABANCI	8	16,88 ± 1,89	18 (5 - 23)	7	19,71 ± 2,91	20 (5 - 28)
2. YABANCI	8	22,88 ± 2,4	23,5 (12 - 33)	7	25 ± 1,63	25 (18 - 32)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

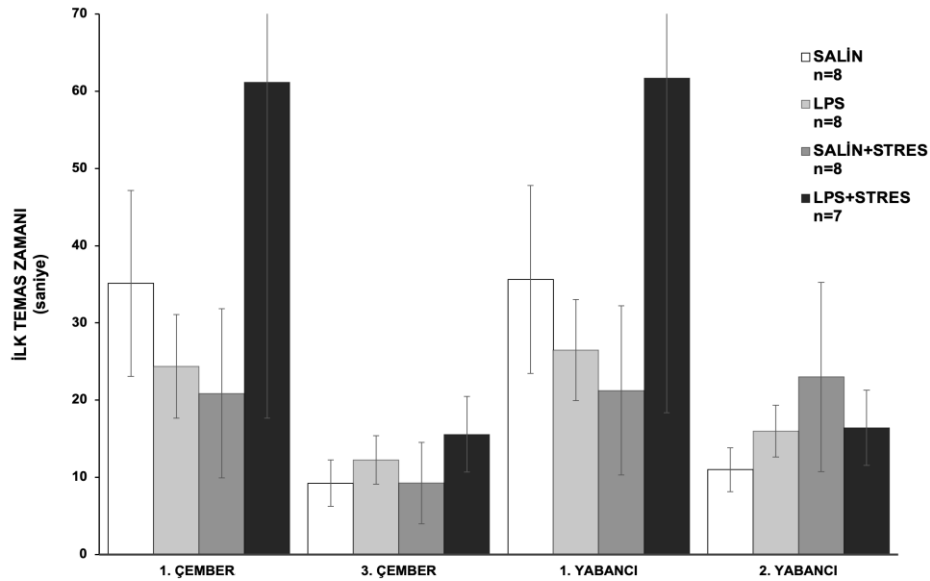
Erişkin erkek sıçanlarda Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis), toplam temas süresinde gruplar arasında 3. çemberde ($p=0,043$) ve orta çemberde ($p=0,017$) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur.

İkili karşılaştırma sonucunda 3. çemberde geçirilen sürenin Salin grubuna göre LPS grubunda ($p=0,05$) ve LPS+Stres grubunda ($p=0,05$) istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur. Orta çemberde geçirilen süre ise Salin grubuna göre LPS grubunda istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,039$).

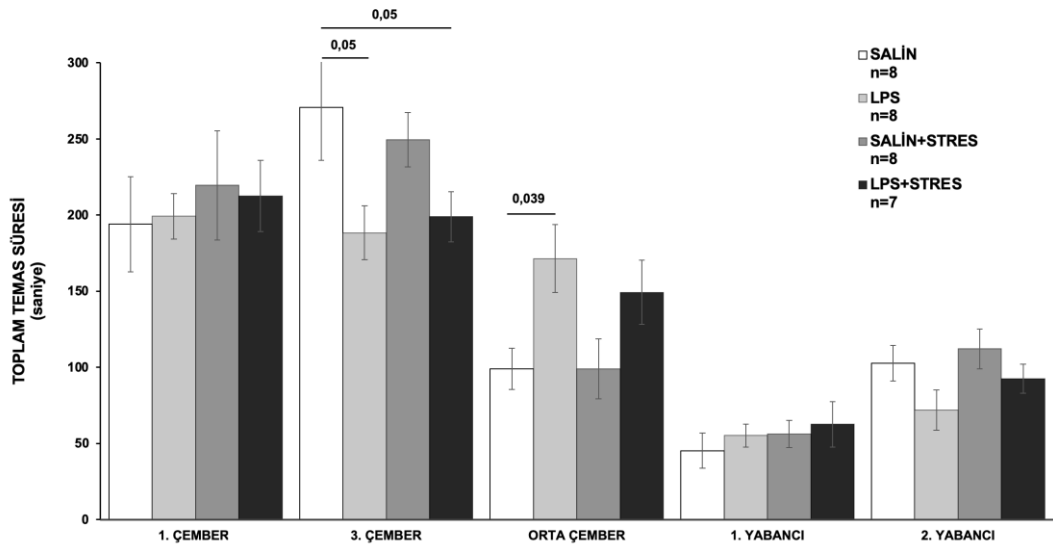
İlk temas zamanında ve toplam temas sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1. ve 3. çemberlere ilk girme, 1. yabancı ile ilk temas zamanı LPS+Stres grubunda diğer gruplara göre artmıştır; Salin+Stres grubunda ise diğer tüm gruplara göre azalmıştır (**Şekil 4.1.2.1.2.1**). 2. yabancı ile ilk temas zamanı Salin+Stres grubunda tüm gruplara göre artmıştır.

Toplam temas süresi Salin+Stres grubunda LPS ve LPS+Stres grubuna göre 3. çemberde artmıştır; 2. yabancı ile toplam temas süresi ise tüm gruplara göre Salin+Stres grubunda artmıştır (**Şekil 4.1.2.1.2.2**). Diğer gruplara kıyasla LPS grubunda 2. yabancı ile temas süresi azalmıştır.

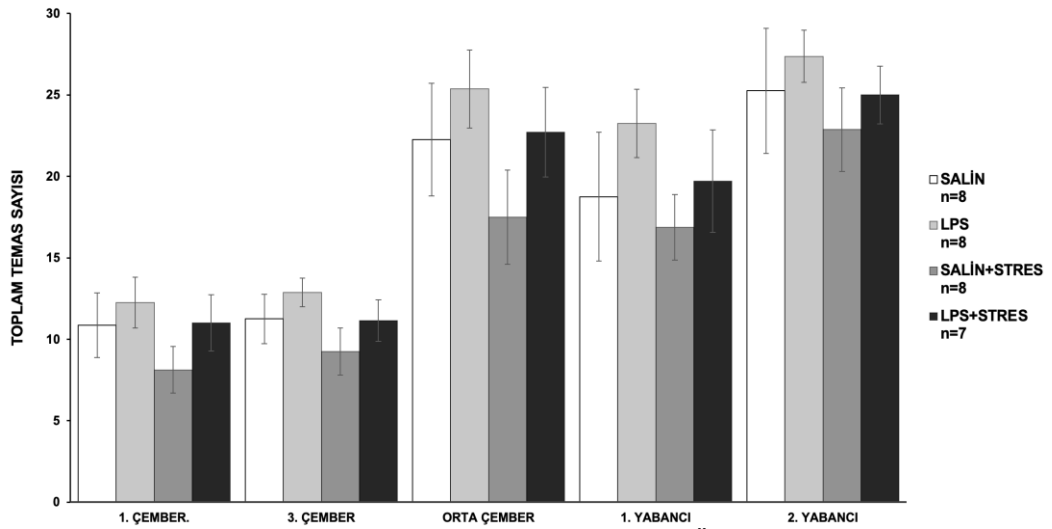
Toplam temas sayısına genel olarak bakıldığında diğer gruplara göre Salin+Stres grubunda çemberlere girme ve yabancılar ile temas sayısının arttığı görülmüştür (**Şekil 4.1.2.1.2.3**).



Şekil 4.1.2.1.2.1: Tüm gruplardaki erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresindeki karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.2.1.2.2: Tüm gruplardaki erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.2.1.2.3: Tüm gruplardaki erişkin erkek sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi Sıçanlar

Tüm gruplar ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.2.1.2.5**'te; toplam süre **Tablo 4.1.2.1.2.6**'da toplam sayı **Tablo 4.1.2.1.2.7**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.1.2.5: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı (zaman) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

ZAMAN (saniye)						
SALİN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	12 ± 6,26	4 (1 - 47)	8	18 ± 3,86	22,5 (1 - 29)
3. ÇEMBER	7	14,57 ± 4,29	16 (3 - 33)	8	17,75 ± 8,21	10 (1 - 67)
1. YABANCI	7	18,43 ± 6,69	8 (5 - 48)	8	18,38 ± 3,77	22,5 (2 - 29)
2. YABANCI	7	16,86 ± 3,93	18 (4 - 33)	8	18,88 ± 8,54	11,5 (1 - 71)
SALİN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	13,86 ± 6,98	5 (0 - 47)	8	10 ± 3,17	8,5 (1 - 28)
3. ÇEMBER	7	32,71 ± 12,97	17 (0 - 82)	8	8,38 ± 2,82	5 (1 - 20)
1. YABANCI	7	24,57 ± 7,21	29 (4 - 47)	8	11,13 ± 2,93	10 (1 - 28)
2. YABANCI	7	43,29 ± 11,54	52 (1 - 82)	8	9,63 ± 3,31	5,5 (1 - 27)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Tablo 4.1.2.1.2.6: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi (toplam süre) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye)						
SALIN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	173,43 ± 13,79	171 (112 - 223)	8	218,13 ± 8,9	220,5 (185 - 255)
3. ÇEMBER	7	267,14 ± 18,1	259 (194 - 326)	8	188,88 ± 13,08	183 (134 - 243)
ORTA ÇEMBER	7	118,14 ± 19,16	93 (80 - 204)	8	152,5 ± 13,59	151,5 (110 - 215)
1. YABANCI	7	58,14 ± 6,68	47 (42 - 83)	8	57,13 ± 5,72	62,5 (26 - 74)
2. YABANCI	7	120,29 ± 12,01	121 (85 - 176)	8	79,13 ± 6,92	82,5 (50 - 111)
SALIN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	230,57 ± 37,75	220 (126 - 436)	8	259,75 ± 19,51 *	269,5 (179 - 324)
3. ÇEMBER	7	216,71 ± 30,61 *	211 (111 - 318)	8	189,13 ± 11,8 *	197,5 (142 - 230)
ORTA ÇEMBER	7	114,71 ± 23,99	114 (36 - 231)	8	107,13 ± 13,6	101,5 (54 - 167)
1. YABANCI	7	77,86 ± 23,93	49 (36 - 209)	8	107,13 ± 13,33 *#	110,5 (47 - 165)
2. YABANCI	7	88,71 ± 21,95	81 (24 - 196)	8	75,63 ± 5,63 *	75 (56 - 98)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* Salin grubuna göre; # Salin+Stres grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki (p<0,05) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.2.1.2.7: Erişkin dişi sıçanların Üç-Çember Sosyal yenilik tercihi testindeki çemberler ve kafesler ile toplam temas sayısı (toplam sayı) parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

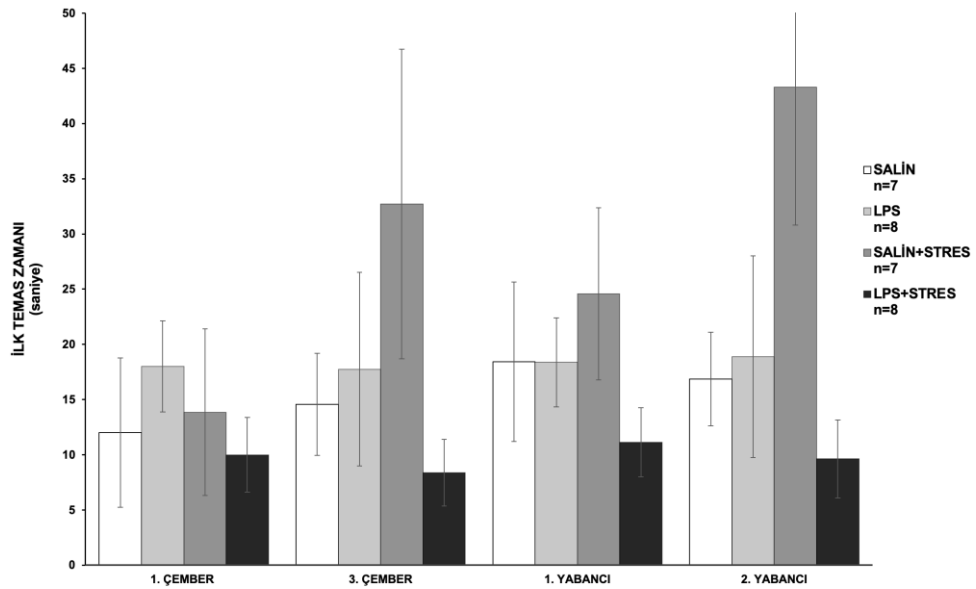
TOPLAM SAYI						
SALIN				LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	10,57 ± 0,87	11 (7 - 13)	8	13,5 ± 1,2	12,5 (11 - 21)
3. ÇEMBER	7	10,43 ± 1,36	11 (5 - 16)	8	12,75 ± 1,28	13 (8 - 18)
ORTA ÇEMBER	7	21,43 ± 2,08	23 (14 - 27)	8	26,38 ± 2,32	25,5 (18 - 38)
1. YABANCI	7	17,71 ± 1,44	17 (15 - 26)	8	23,88 ± 2,29	22 (18 - 38)
2. YABANCI	7	25,86 ± 4,18	26 (15 - 44)	8	24,13 ± 2,32	26 (17 - 35)
SALIN+STRES				LPS+STRES		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
1. ÇEMBER	7	9,29 ± 1,91	7 (3 - 17)	8	15,63 ± 1,02	# 15,5 (12 - 20)
3. ÇEMBER	7	10,29 ± 2,19	10 (4 - 18)	8	13,88 ± 0,85	14,5 (10 - 17)
ORTA ÇEMBER	7	20,14 ± 4,15	16 (8 - 37)	8	29,75 ± 1,44	29,5 (24 - 36)
1. YABANCI	7	19 ± 2,74	17 (11 - 32)	8	35 ± 2,63	*# 33,5 (25 - 51)
2. YABANCI	7	22,86 ± 3,31	17 (14 - 34)	8	27 ± 1,41	27,5 (20 - 33)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

* Salin grubuna göre; # Salin+Stres grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki (p<0,05) verileri belirtmektedir.

Erişkin dişi sıçanlarda Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis), toplam temas süresinde 1. çemberde ($p=0,022$), 1. yabancı ile ($p=0,044$) ve 2. yabancı ile ($p=0,049$) temasta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Toplam sayı parametresinde ise 1. çembere girme sayısı ($p=0,014$) ve 1. yabancı ile temas sayısı ($p=0,001$) gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta farklı bulunmuştur.

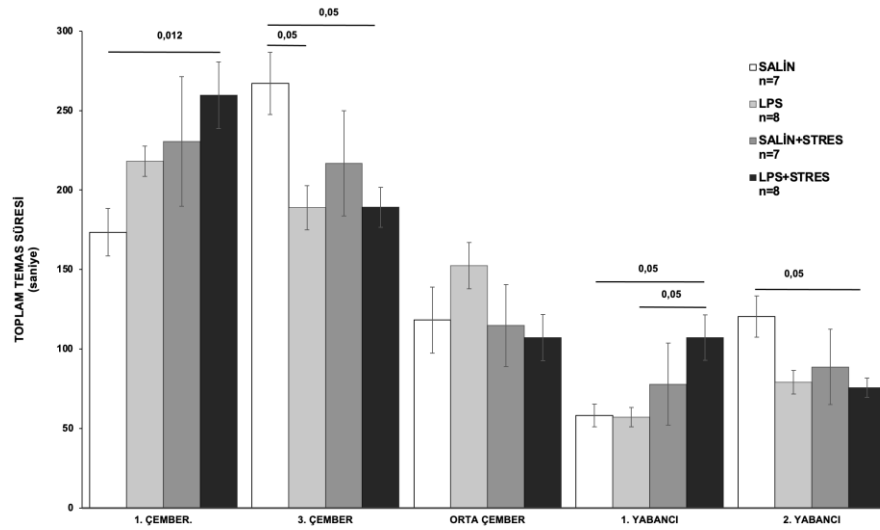
İlk temas zamanı: Gruplar arasında ilk temas zamanı parametresi için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Salin+Stres grubunda 3. çembere ilk girme ve 2. yabancı ile ilk temas zamanı tüm gruplara göre artmıştır. Tüm gruplara göre LPS+Stres grubunun tüm çemberlere ilk girme ve yabancılar ile ilk temas zamanları azalmıştır (**Şekil 4.1.2.1.2.4**).



Şekil 4.1.2.1.2.4: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

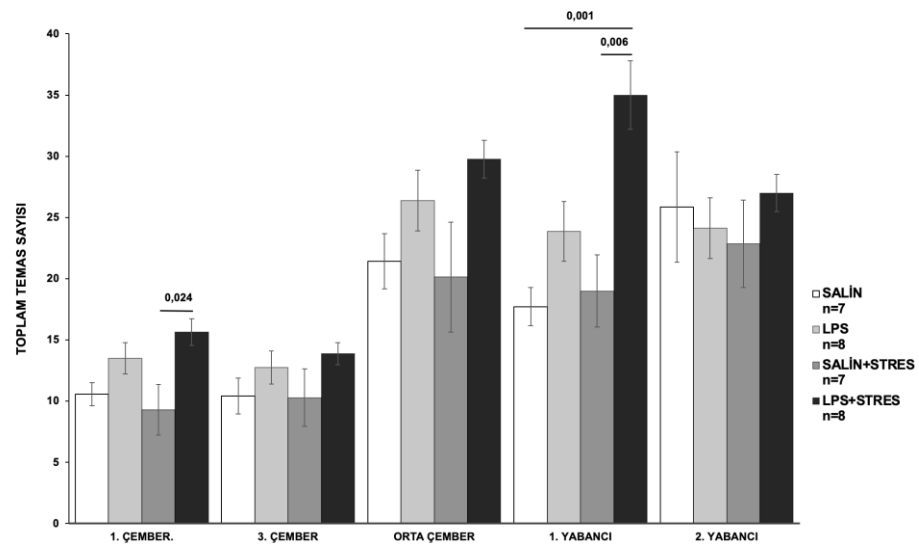
Toplam temas süresi: Gruplar arasındaki toplam temas süresi değişimi ikili karşılaştırma ile incelendiğinde (**Şekil 4.1.2.1.2.5**) 1. çemberde bulunma süresinin Salin grubuna göre LPS+Stres grubunda istatistiksel anlamlılıkta arttığı ($p=0,012$) bulunmuştur. 3. çemberde bulunma süresi Salin grubuna göre LPS ve LPS+Stres gruplarında istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,05$). 1. yabancı ile temas süresi LPS+Stres grubunda Salin grubuna ($p=0,05$) ve LPS grubuna ($p=0,05$) göre istatistiksel anlamlılıkta artmıştır. 2. yabancı ile temas süresi Salin grubuna kıyasla LPS+Stres grubunda istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da 3. çemberde bulunma ve 2. yabancı ile temas süresi

Salin+Stres grubunda Salin grubuna göre azalmıştır, LPS ve LPS+Stres gruplarına göre artmıştır.



Şekil 4.1.2.1.2.5: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: Gruplar arasındaki değişimi ikili karşılaştırma ile incelendiğinde (**Şekil 4.1.2.1.2.6**) 1. çembere girme sayısının LPS+Stres grubunda Salin+Stres grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,024$). 1. yabancı ile temas sayısı LPS+Stres grubunda Salin grubuna ($p=0,001$) ve LPS grubuna ($p=0,006$) göre istatistiksel anlamlılıkta artmıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da 2.yabancı ile temas sayısı LPS+Stres grubunda tüm gruplara kıyasla artmıştır, Salin+Stres grubunda ise diğer gruplara göre azalmıştır.



Şekil 4.1.2.1.2.6: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Sosyal yenilik tercihi testi istatistiksel sonuçları cinsiyet karşılaştırması için her parametre için ayrı şekilde belirtilmiştir: Zaman **Tablo 4.1.2.1.2.8**'de; toplam temas süresi **Tablo 4.1.2.1.2.9**'da, toplam sayı **Tablo 4.1.2.1.2.10**'da belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.1.2.8: Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testi, ilk temas sayısı parametresindeki erişkin sıçanların cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

ZAMAN (saniye) CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p Değerleri				
DEĞİŞKEN	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
1. ÇEMBER	0,042*	0,728	0,400	0,164
3. ÇEMBER	0,523	0,296	0,916	0,164
1. YABANCI	0,164	0,385	0,317	0,182
2. YABANCI	0,223	0,247	0,528	0,164

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. Sonuçlar grup içi cinsiyet karşılaştırmasına aittir.

Tablo 4.1.2.1.2.9: Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testi toplam temas süresi parametresindeki erişkin sıçanların cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

TOPLAM SÜRE (saniye) CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p Değerleri				
DEĞİŞKEN	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
1. ÇEMBER	0,908	0,817	0,462	0,105
3. ÇEMBER	0,728	0,418	0,793	0,862
ORTA ÇEMBER	0,246	0,643	0,563	0,105
1. YABANCI	0,132	0,908	0,636	0,028*
2. YABANCI	0,082	0,203	0,563	0,083

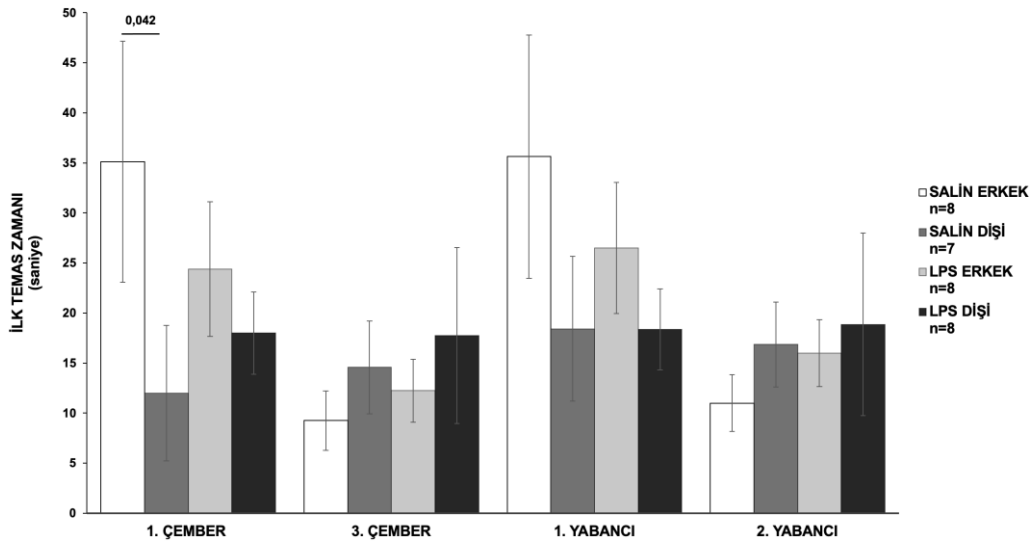
* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. Sonuçlar grup içi cinsiyet karşılaştırmasına aittir.

Tablo 4.1.2.1.2.10: Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testi toplam temas sayısı parametresindeki erişkin sıçanların cinsiyet karşılaştırması için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

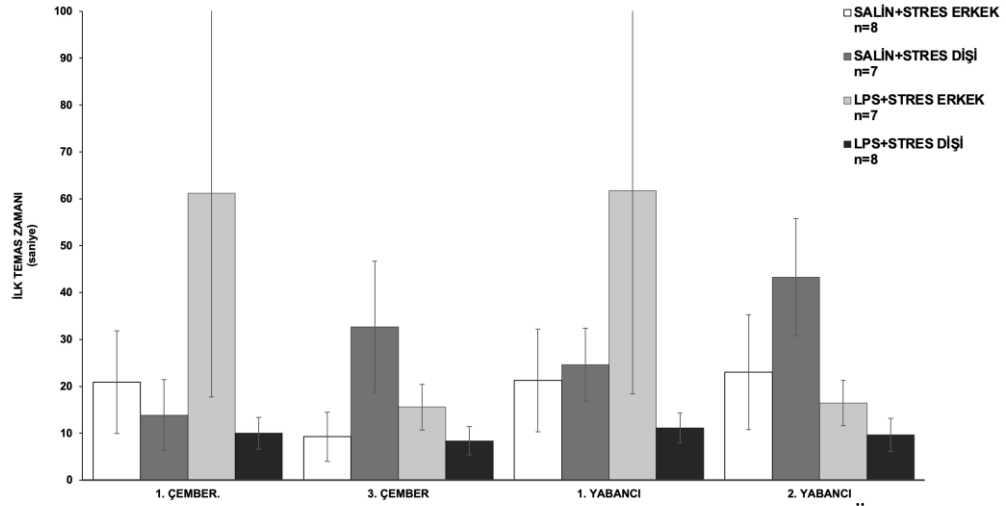
TOPLAM SAYI CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p Değerleri				
DEĞİŞKEN	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
1. ÇEMBER	0,771	0,953	0,398	0,020*
3. ÇEMBER	0,523	0,727	0,915	0,091
ORTA ÇEMBER	0,727	0,907	0,752	0,027*
1. YABANCI	0,600	0,770	0,916	0,003*
2. YABANCI	0,907	0,907	0,634	0,323

* İstatistiksel olarak anlamlı sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. Sonuçlar grup içi cinsiyet karşılaştırmasına aittir.

İlk temas zamanı: Salin grubunda erkeklere göre dişilerin 1.çembere ilk girme zamanı istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,042$). Diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Genel anlamda 3. Çembere ilk girme ve 2. yabancı ile ilk temas zamanları Salin, LPS (**Şekil 4.1.2.1.2.7**) ve Salin+Stres gruplarında erkeklere göre dişilerde artmıştır; LPS+Stres grubunda ise dişilerde azalmıştır (**Şekil 4.1.2.1.2.8**).

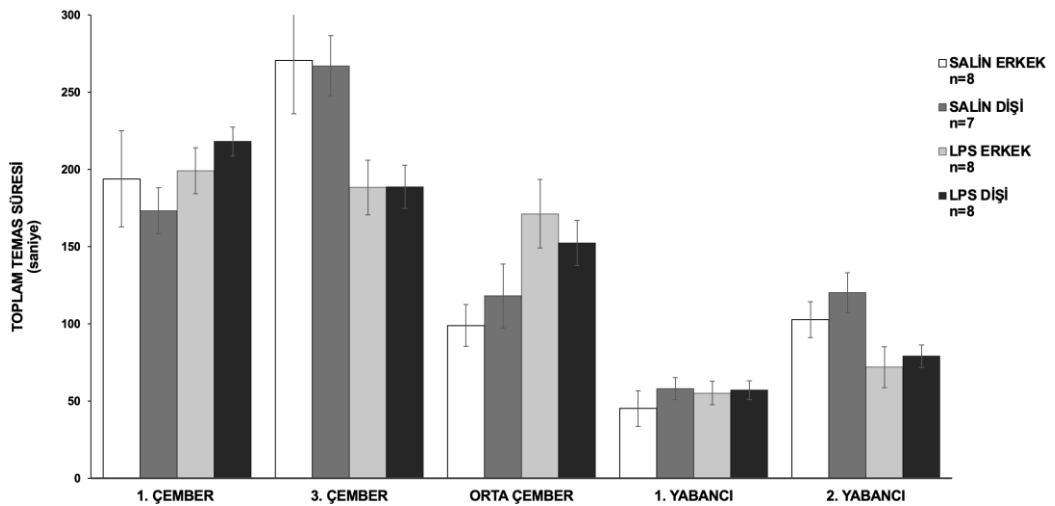


Şekil 4.1.2.1.2.7: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

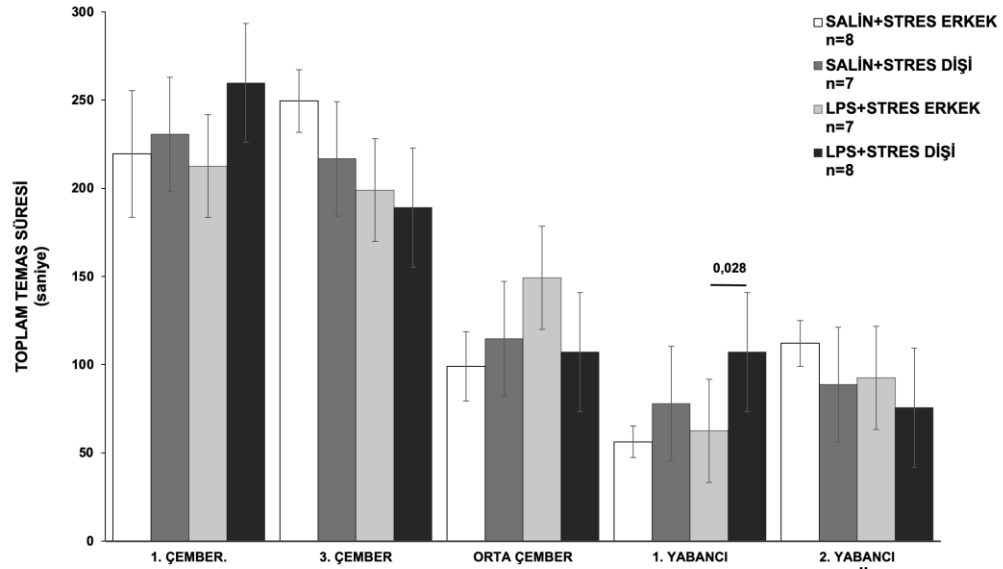


Şekil 4.1.2.1.2.8: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki ilk temas zamanı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas süresi: Salin ve LPS gruplarındaki sıçanlarda cinsiyet farkı bulunmamıştır (**Şekil 4.1.2.1.2.9**). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da 2. yabancı ile toplam temas süresi Salin ve LPS gruplarında erkeklere kıyasla dişilerde artmıştır. 1. yabancı ile temas süresi LPS+Stres grubunda erkeklere göre dişilerde istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,028$). Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarında 3. çemberde bulunma ve 2. yabancı ile temas süreleri erkeklere göre dişilerde azalmıştır (**Şekil 4.1.2.1.2.10**).

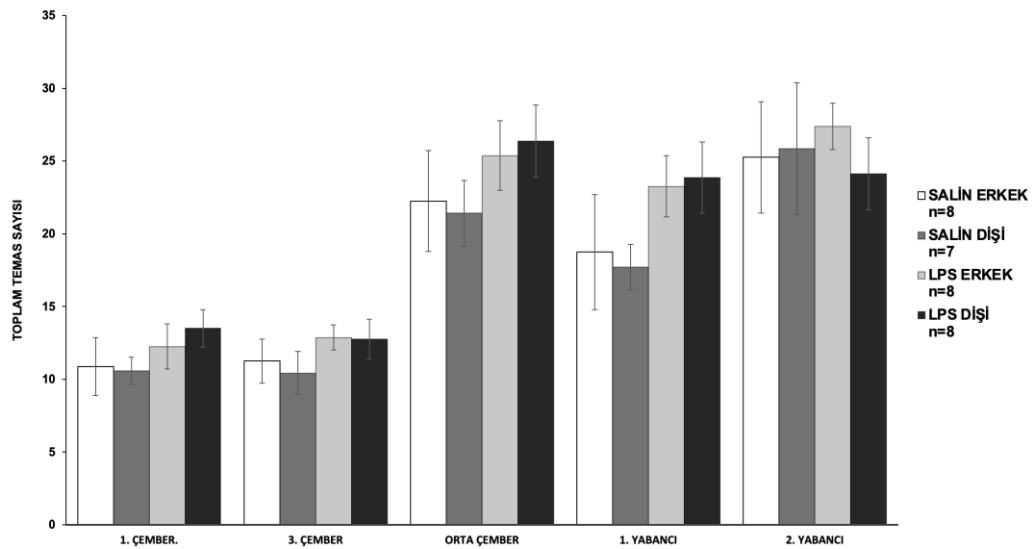


Şekil 4.1.2.1.2.9: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

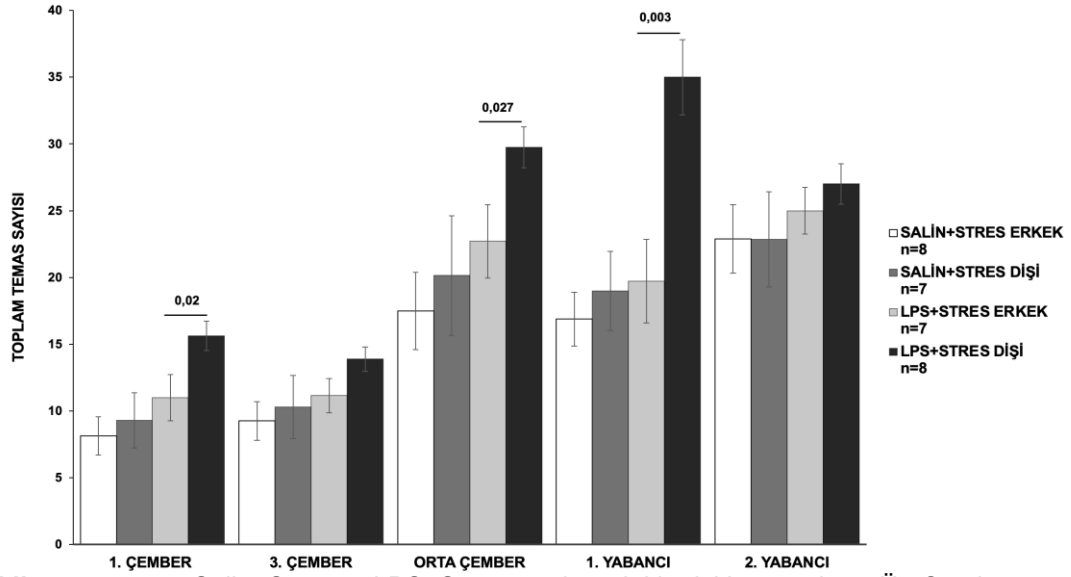


Şekil 4.1.2.1.2.10: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas süresi parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam temas sayısı: İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da Salin grubundaki dişilerde de 3. çembere girme sayısı azalmıştır ve 2. yabancı ile temas sayısı artmıştır. LPS grubunda ise 3. çembere girme ve 2. yabancı ile temas sayısı azalmıştır (**Şekil 4.1.2.1.2.11**). LPS+Stres grubunda erkeklere göre dişilerde 1. çembere ($p=0,02$), orta çembere ($p=0,027$) girme ve 1. yabancı ile temas ($p=0,003$) sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Salin+Stres grubunda çemberlere girme ve 1. yabancı ile temas sayısı dişilerde artmıştır (**Şekil 4.1.2.1.2.12**).



Şekil 4.1.2.1.2.11: Salin ve LPS gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.2.1.2.12: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Üç-Çember sosyal yenilik tercihi testindeki toplam temas sayısı parametresi için karşılaştırma verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.1.2.3. Açık Alan Testi

Açık alan test verilerinin gruplar arasında hemcinsleri ile karşılaştırmaları ile elde edilen istatistiksel değerler Tablo 4.1.2.3.1’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.3.1: Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların açık alan test parametrelerindeki gruplar arası istatistiksel sonuçları belirtilmiştir.

AÇIK ALAN TESTİ p DEĞERLERİ		
DEĞİŞKEN	ERKEK	DIŞI
Stereotipi	0,191	0,065
Ambulasyon	0,020*	0,062
Hareketsizlik	0,033*	0,690
Mesafe	0,002*	0,010*

* 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir: Kruskal-Wallis Testi. İstatistiksel anlamlılıkta olan verilere gruplar arasında ikili karşılaştırması ve bonferoni düzeltmesi uygulanmıştır: Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılıktaki farklar, ilişkili grafiklerde belirtilmiştir.

Erkek Sıçanlar

Gruplara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.1.2.3.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.3.2: Erişkin erkek sıçanların "Açık Alan" testindeki parametreler ilişkili tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

DEĞİŞKEN	SALIN			LPS		
	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
STEREOTİPI	8	16,63 ± 1,44	15 (12 - 22)	8	21,25 ± 1,79	20 (16 - 32)
AMBULASYON	8	24,63 ± 1,28	25 (20 - 29)	8	22,5 ± 1,46 #	24 (14 - 27)
HAREKETSİZLİK	8	59,13 ± 1,59	58,5 (53 - 67)	8	56 ± 2,03 *	57 (48 - 65)
MESAFE	8	1613,61 ± 87,24	1587,86 (1264,71 - 1946,89)	8	1672,86 ± 91,75 * #	1726,82 (1305,5 - 2027,71)

DEĞİŞKEN	SALIN+STRES			LPS+STRES		
	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
STEREOTİPI	7	17,86 ± 1,22	17 (13 - 22)	8	19,63 ± 1,22	20,5 (13 - 23)
AMBULASYON	7	29,14 ± 0,88	29 (26 - 32)	8	26,75 ± 1,59	27,5 (20 - 33)
HAREKETSİZLİK	7	53 ± 1,07	52 (49 - 57)	8	53,25 ± 1,16	53 (49 - 58)
MESAFE	7	2259,53 ± 136,47	2148,31 (1837,13 - 2884,58)	8	2058,8 ± 119,69	2149,96 (1604,45 - 2583,11)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

Stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerinde yüzde, mesafe için santimetre değerleri belirtilmiştir.

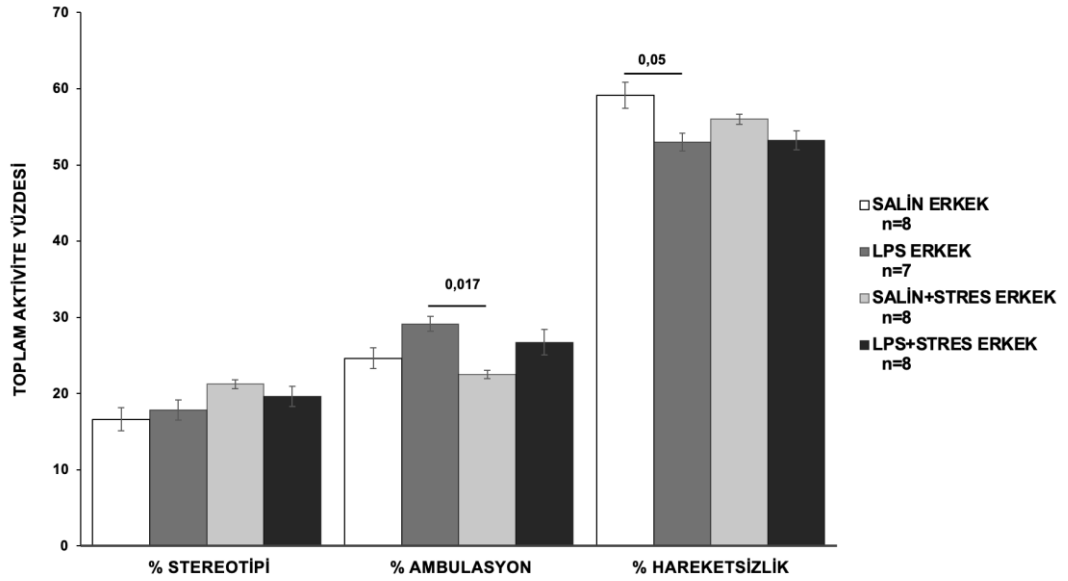
* Salin grubuna göre; # Salin+Stres grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Erişkin erkek sıçanlarda Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) gruplar arasında lokomotor davranışın ambulasyon ($p=0,02$), hareketsizlik ($p=0,033$), mesafe ($p=0,002$) parametrelerinde istatistiksel anlamlılıkta farklılaştığı görülmüştür.

Stereotipik hareket istatistiksel olarak gruplar arasında benzer bulunmuştur. Stereotipinin Salin+Stres grubunda tüm gruplara göre arttığı, Salin ve LPS grubuna göre ise LPS+Stres grubunda arttığı görülmüştür (**Şekil 4.1.2.3.1**).

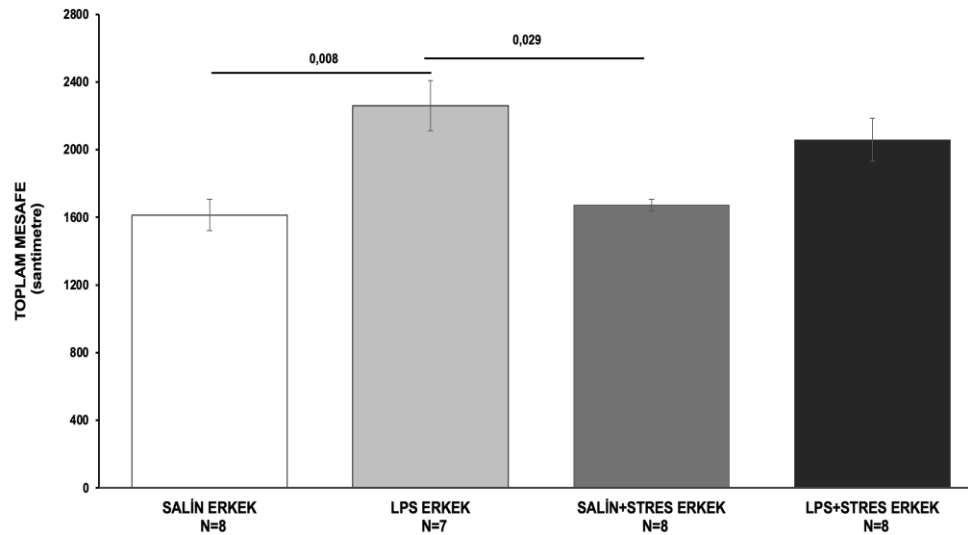
İkili karşılaştırma sonucunda ambulasyonun Salin+Stres grubuna göre LPS grubunda istatistiksel anlamlılıkta arttığı ($p=0,017$) bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da ambulasyonun Salin ve Salin+Stres gruplarına göre LPS+Stres grubunda arttığı görülmüştü (**Şekil 4.1.2.3.1**).

Hareketsizlik yüzdesi Salin grubuna göre LPS grubunda istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da Salin ve Salin+Stres gruplarına göre hareketsizlik yüzdesi azalmıştır. Ayrıca Salin grubuna göre Salin+Stres grubunda hareketsizlik yüzdesi azalmıştır (**Şekil 4.1.2.3.1**).



Şekil 4.1.2.3.1: Erişkin erkek sıçaların açık alan testi stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerini içeren toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam katedilen mesafe LPS grubunda Salin ($p=0,008$) ve Salin+Stres ($p=0,029$) gruplarına göre istatistiksel anlamlılıkta artmıştır. Toplam mesafe istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da LPS+Stres grubunda, Salin ve Salin Stres grubuna göre artmıştır; LPS grubuna göre ise azalmıştır (**Şekil 4.1.2.3.2**).



Şekil 4.1.2.3.2: Erişkin erkek sıçaların açık alan testindeki toplam kat ettikleri mesafe (santimetre) verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi Sıçanlar

Grupların tanımlayıcı bilgileri **Tablo 4.1.2.3.3'te** belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.3.3: Erişkin dişi sıçanların açık alan testindeki parametreleri için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

DEĞİŞKEN	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
STEREOTİPI	7	10,57 ± 0,72	11 (8 - 13)	8	7,75 ± 0,8	8,5 (4 - 10)
AMBULASYON	7	35,71 ± 1,81	37 (27 - 42)	8	38,63 ± 1,44	38 (33 - 44)
HAREKETSİZLİK	7	53,86 ± 1,84	52 (49 - 62)	8	53,5 ± 1,5	54,5 (46 - 58)
MESAFE	7	2469,95 ± 158,16	2530,32 (1736,27 - 3086,04)	8	3082,9 ± 144,8 #	3052,61 (2540,08 - 3647,01)

DEĞİŞKEN	n	SALİN+STRES		n	LPS+STRES	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
STEREOTİPI	7	11,43 ± 1,19	12 (6 - 15)	8	8,65 ± 1,56	8,5 (0,16 - 16)
AMBULASYON	7	31,71 ± 2,34	30 (24 - 43)	8	35 ± 0,76	34,5 (32 - 39)
HAREKETSİZLİK	7	56,71 ± 1,85	55 (51 - 66)	8	54,63 ± 1,67	56 (45 - 60)
MESAFE	7	2277,85 ± 202,45	2128,73 (1842,24 - 3381,54)	8	2633,36 ± 89,36	2689,21 (2268,43 - 3053,12)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala (santimetre); S.E.: standart hata; Med: medyan Stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerinde yüzde, mesafe için santimetre değerleri belirtilmiştir.

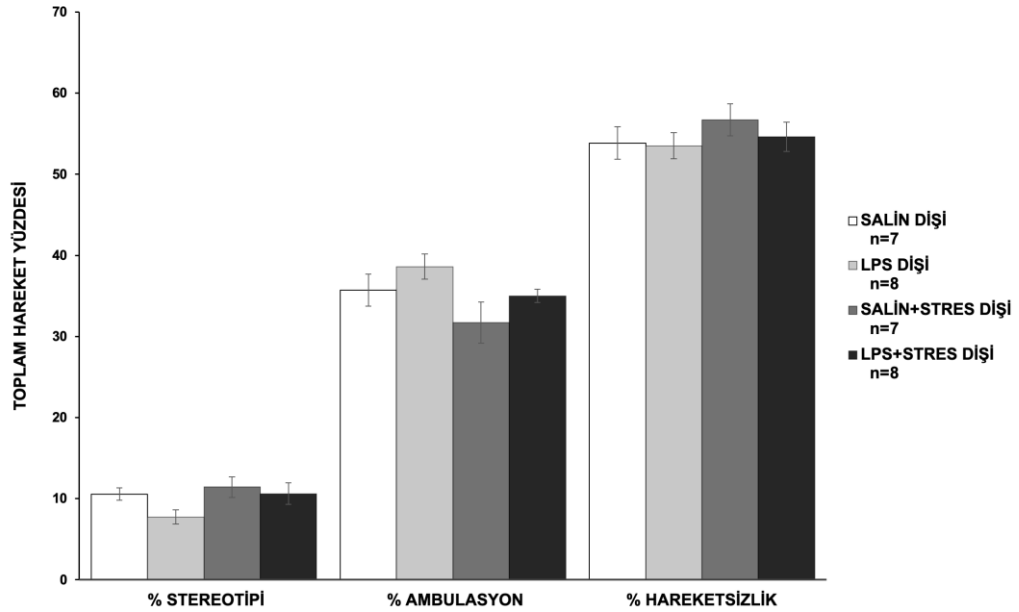
Salin+Stres grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Erişkin dişi sıçanlarda Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında katedilen toplam mesafenin gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta farklılaştığı ($p=0,01$) bulunmuştur.

İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmasa da stereotipik davranış diğer gruplara göre LPS grubunda azalmıştır (**Şekil 4.1.2.3.3**).

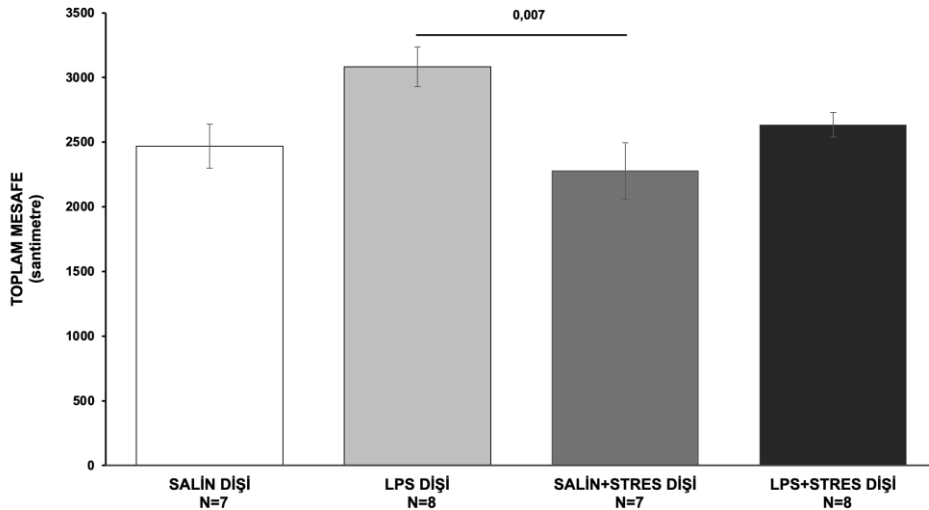
Ambulasyon Salin grubuna göre LPS grubunda artmıştır, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarında ise azalmıştır; Salin+Stres grubuna göre LPS+Stres grubunda ise artmıştır (**Şekil 4.1.2.3.3**).

Hareketsizlik yüzdesi diğer gruplara göre Salin+Stres grubunda artmıştır (**Şekil 4.1.2.3.3**).



Şekil 4.1.2.3.3: Tüm gruplardaki dişi sıçaların stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerini içeren toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

İkili karşılaştırma sonucuna göre toplam mesafe Salin+Stres grubuna kıyasla LPS grubunda istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,007$). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da LPS grubunda toplam mesafenin Salin ve LPS+Stres gruplarında göre de arttığı görülmüştür (**Şekil 4.1.2.3.4**).



Şekil 4.1.2.3.4: Tüm gruplardaki dişi sıçaların toplam kat ettikleri mesafe (santimetre) verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Tüm gruplar için cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar Tablo 4.1.2.3.4'te belirtilmiştir.

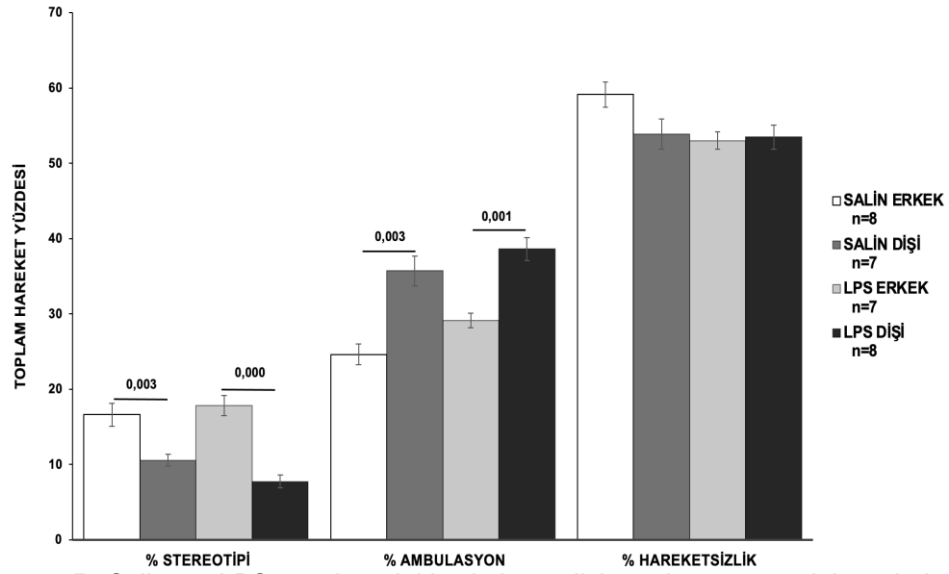
Tablo 4.1.2.3.4: Erişkin sıçanların açık alan test verilerinin cinsiyet karşılaştırmaları için istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

AÇIK ALAN TESTİ CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI p Değerleri				
DEĞİŞKEN	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
STEREOTİPİ	0,003*	0,001*	0,000*	0,001*
AMBULASYON	0,003*	0,004*	0,001*	0,001*
HAREKETSİZLİK	0,056	0,954	0,641	0,314
MESAFE	0,004*	0,005*	0,004*	0,002*

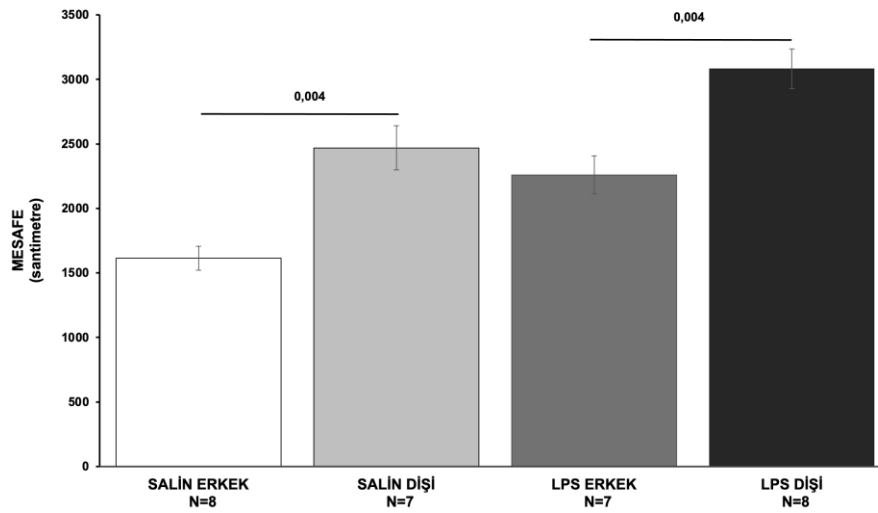
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi.

Salin grubundaki erkekler ile karşılaştırıldığında dişilerde stereotipi istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,003$); ambulasyon ($p=0,003$) istatistiksel anlamlılıkta artmıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da Salin grubundaki dişilerde erkeklere göre hareketsizlik azalmıştır (**Şekil 4.1.2.3.5**). Katedilen toplam mesafe (**Şekil 4.1.2.3.6**) Salin grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere kıyasla istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,004$).

LPS grubundaki erkekler ile karşılaştırıldığında dişilerde stereotipi istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,000$); ambulasyon ($p=0,001$) istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (**Şekil 4.1.2.3.5**). Katedilen toplam mesafe (**Şekil 4.1.2.3.6**) LPS grubundaki dişi sıçanlarda istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,004$).



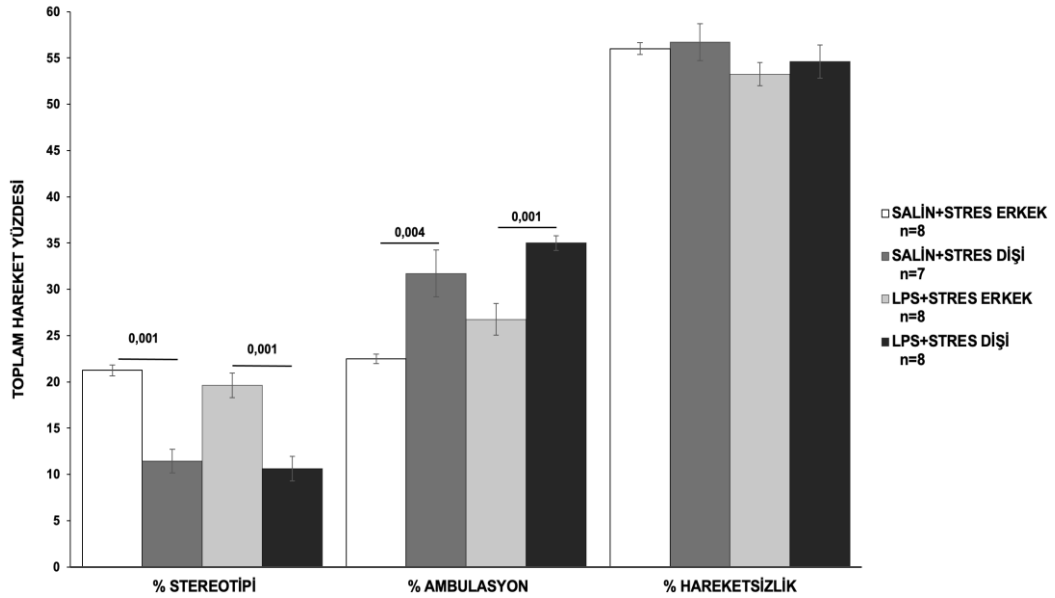
Şekil 4.1.2.3.5: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçaların stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametrelerini içeren toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



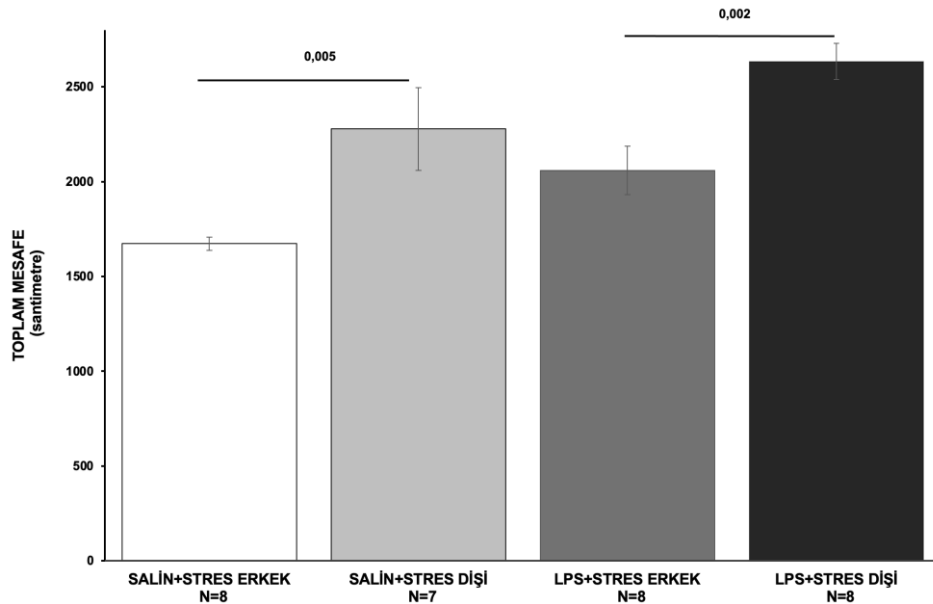
Şekil 4.1.2.3.6: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi toplamda kat ettikleri mesafe (santimetre) gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin+Stres grubundaki erkekler ile karşılaştırıldığında dişilerde stereotipi istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,001$); ambulasyon ($p=0,004$) istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (**Şekil 4.1.2.3.7**). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da Salin+Stres grubundaki dişilerde erkeklere göre hareketsizlik artmıştır. Katedilen toplam mesafe (**Şekil 4.1.2.3.8**). Salin+Stres grubundaki erkeklere göre dişilerde istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,005$).

LPS+Stres grubundaki erkekler ile karşılaştırıldığında dişilerde stereotipi istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,001$); ambulasyon ($p=0,001$) istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (**Şekil 4.1.2.3.7**). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da LPS+Stres grubundaki dişilerde erkekler göre hareketsizlik artmıştır. Katedilen toplam mesafe (**Şekil 4.1.2.3.8**) erkekler göre LPS+Stres grubundaki dişilerde artmıştır ($p=0,002$).



Şekil 4.1.2.3.7: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçaların açık alan testindeki stereotipi, ambulasyon ve hareketsizlik parametreleri için toplam aktivite yüzdeleri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.2.3.8: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçaların açık alan testindeki kat edilen toplam mesafe (santimetre) verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.1.2.4. Barnes Labirenti

Barnes Labirentindeki tüm denemelerin gruplar arasında hemcinsileri ile karşılaştırmasını içeren istatistiksel sonuçlar (Kruskal-Wallis) Tablo 4.1.2.4.1'de belirtilmiştir. Her grubun tüm denemelerinin kendi içinde karşılaştırılmasına ait istatistiksel sonuçlar (Friedman testi) Tablo 4.1.2.4.2'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.4.1: Salin, Salin+Stres, LPS ve LPS+Stres gruplarındaki erişkin sıçanların Barnes labirenti parametreleri için karşılaştırılmaları sonucundaki istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

BARNES LABİRENTİ P DEĞERLERİ						
DENEME #	ZAMAN		HATA SAYISI		% KADRAN	
	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi
T1-1	0,866	0,303	0,935	0,198	0,917	0,212
T1-2	0,612	0,892	0,845	0,513	0,150	0,623
T2-1	0,470	0,896	0,759	0,997	0,206	0,761
T2-2	0,308	0,425	0,501	0,830	0,376	0,770
T3-1	0,690	0,947	0,525	0,206	0,354	0,196
T3-2	0,656	0,122	0,517	0,186	0,225	0,415
T4-1	0,749	0,110	0,929	0,216	0,283	0,074
T4-2	0,399	0,402	0,725	0,930	0,538	0,779
T5-1	0,860	0,254	0,705	0,151	0,784	0,229
T5-2	0,578	0,236	0,850	0,276	0,322	0,517
HYD	0,000*	0,011*	0,004*	0,118	0,005*	0,315

* Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir: Kruskal-Wallis Testi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunması durumunda ikili karşılaştırma ve Bonferroni düzeltmesini içeren p değerleri grupların karşılaştırıldığı grafiklerde belirtilmiştir. T1-1 – T5-2: 10 deneme; HYD: hedefe yönelik deneme.

Tablo 4.1.2.4.2: Erişkin sıçanların Barnes labirentindeki tüm deneme verilerinin grup içi karşılaştırma sonucundaki istatistiksel değerleri belirtilmiştir.

BARNES LABİRENTİ p DEĞERLERİ						
GRUP	LATENS		HATA SAYISI		% KADRAN	
	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi
SALİN	0,000*	0,000*	0,062	0,060	0,242	0,085
SALİN+STRES	0,000*	0,161	0,758	0,588	0,727	0,832
LPS	0,000*	0,004*	0,098	0,010*	0,295	0,192
LPS+STRES	0,003*	0,01*	0,039*	0,076	0,006*	0,004*

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Friedman Testi. Tüm gruplar ve cinsiyetler kendi içlerinde değerlendirilmiştir. Bonferroni düzeltmesi sonrasındaki p değerleri belirtilmiştir.

Erkek Sıçanlar

Tüm gruplar ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Kaçış kutusuna girme zamanı **Tablo 4.1.2.4.3**'te; toplam hata sayısı **Tablo 4.1.2.4.4**'te; hedef kadran yüzdesi **Tablo 4.1.2.4.5**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.4.3: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme/hedef deliği bulma zamanı (saniye) için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

KAÇIŞ KUTUSUNA GİRME ZAMANI (saniye)						
Deneme #	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	8	37,25 ± 8,34	29 (11 - 67)	8	29,38 ± 4,95	30,5 (14 - 50)
T1-2	8	12,38 ± 2,24	11,5 (6 - 27)	8	10,5 ± 1,49	11,5 (3 - 16)
T2-1	8	10,63 ± 3,87	7,5 (4 - 37)	8	15,25 ± 3,69	13 (3 - 37)
T2-2	8	15 ± 4,23	11 (4 - 32)	8	6,63 ± 0,89	6,5 (3 - 11)
T3-1	8	8,75 ± 3,59	5 (2 - 33)	8	13,13 ± 4,98	7 (1 - 43)
T3-2	8	10,38 ± 3,83	5,5 (3 - 33)	8	11,5 ± 3,11	8,5 (2 - 28)
T4-1	8	8,63 ± 2,56	6 (2 - 21)	8	9,13 ± 1,88	7 (4 - 19)
T4-2	8	9,88 ± 3,6	4,5 (2 - 27)	8	7,75 ± 1,58	5,5 (3 - 14)
T5-1	8	9,88 ± 2,88	7 (2 - 26)	8	6,25 ± 1,36	5 (2 - 11)
T5-2	8	4,5 ± 1,16	2,5 (2 - 10)	8	7,5 ± 2,21	6 (2 - 22)
HYD	8	3 ± 1,25	1 (1 - 11)	8	16,5 ± 2,64 *	18 (6 - 27)

SALİN+STRES						
Deneme #	n	SALİN+STRES		n	LPS+STRES	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	8	52,38 ± 19,49	32 (10 - 181)	8	35,75 ± 7,89	27,5 (11 - 62)
T1-2	8	25,5 ± 11,93	13 (5 - 107)	8	11,25 ± 2,91	8,5 (3 - 28)
T2-1	8	15 ± 4,41	12,5 (3 - 42)	8	12,13 ± 1,93	13 (5 - 22)
T2-2	8	12,25 ± 2,02	11,5 (3 - 20)	8	9,13 ± 2,7	7,5 (3 - 27)
T3-1	8	9,88 ± 1,96	9 (2 - 18)	8	8,25 ± 1,36	9 (1 - 13)
T3-2	8	9,63 ± 1,86	10,5 (1 - 17)	8	7,13 ± 1,83	5 (2 - 15)
T4-1	8	6,38 ± 1,34	6 (2 - 12)	8	7,75 ± 2,36	4,5 (2 - 20)
T4-2	8	10 ± 1,31	9 (5 - 16)	8	10,13 ± 4,51	5 (2 - 40)
T5-1	8	9,63 ± 2,96	8 (2 - 25)	8	6,88 ± 1,65	6 (2 - 17)
T5-2	8	5,88 ± 0,81	6 (3 - 10)	8	6,88 ± 1,9	5,5 (1 - 18)
HYD	8	7,88 ± 2,67	5 (2 - 23)	8	22,25 ± 4,52 *	19 (12 - 49)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan
T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.2.4.4: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki hata sayısı parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

HATA SAYISI						
SALİN				LPS		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	8	9,88 ± 3,29	7 (1 - 27)	8	6,63 ± 0,94	7,5 (1 - 9)
T1-2	8	2,88 ± 0,83	2,5 (1 - 8)	8	3,63 ± 0,65	3,5 (0 - 6)
T2-1	8	3 ± 0,73	3 (1 - 7)	8	4,75 ± 1,39	3 (1 - 10)
T2-2	8	4,13 ± 1,56	2,5 (1 - 14)	8	2,5 ± 0,53	2,5 (0 - 4)
T3-1	8	2,38 ± 0,89	1,5 (0 - 8)	8	4,38 ± 1,41	3,5 (0 - 11)
T3-2	8	3,88 ± 1,17	3 (1 - 11)	8	4,5 ± 1,75	2,5 (0 - 13)
T4-1	8	3,63 ± 1,24	3 (0 - 10)	8	4,75 ± 2,02	2,5 (0 - 16)
T4-2	8	4,25 ± 2,06	2,5 (0 - 17)	8	3,63 ± 1,1	3,5 (0 - 9)
T5-1	8	3,75 ± 0,82	4 (0 - 8)	8	2,75 ± 1,1	1,5 (0 - 9)
T5-2	8	1,75 ± 0,7	1 (0 - 4)	8	2,63 ± 0,84	2 (0 - 7)
HYD	8	1 ± 0,73	0 (0 - 6)	8	7,13 ± 1,72 *	5,5 (2 - 16)

SALİN+STRES				LPS+STRES		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	8	8,75 ± 2,94	9,5 (0 - 25)	8	9,13 ± 2,44	7 (2 - 20)
T1-2	8	6,25 ± 2,81	4 (0 - 24)	8	3,25 ± 1,03	2 (0 - 7)
T2-1	8	5,75 ± 2,14	4,5 (0 - 19)	8	4,38 ± 1,13	4 (1 - 11)
T2-2	8	3,75 ± 0,45	3,5 (2 - 6)	8	2,88 ± 0,91	2,5 (0 - 8)
T3-1	8	4 ± 0,76	3,5 (1 - 7)	8	3,75 ± 0,88	4 (0 - 6)
T3-2	8	4,13 ± 1,3	3 (0 - 12)	8	2,13 ± 0,77	1,5 (0 - 7)
T4-1	8	3,13 ± 1,06	2,5 (0 - 9)	8	3,88 ± 0,97	3,5 (1 - 9)
T4-2	8	4,5 ± 1,5	3 (1 - 14)	8	3,13 ± 1,48	1,5 (0 - 12)
T5-1	8	4,13 ± 1,85	1,5 (0 - 14)	8	2,63 ± 1,02	1,5 (0 - 9)
T5-2	8	2,13 ± 0,77	2 (0 - 5)	8	2,25 ± 0,77	1,5 (0 - 7)
HYD	8	3,5 ± 1,31	2,5 (0 - 10)	8	7,5 ± 1,94 *	6,5 (1 - 20)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.2.4.5: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesine ilişkin tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

HEDEF KADRAN YÜZDESİ						
SALİN				LPS		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	8	0,47 ± 0,12	0,35 (0,06 - 1)	8	0,48 ± 0,08	0,4 (0,25 - 1)
T1-2	8	0,85 ± 0,08	1 (0,44 - 1)	8	0,63 ± 0,1	0,58 (0,14 - 1)
T2-1	8	0,82 ± 0,1	1 (0,38 - 1)	8	0,6 ± 0,12	0,47 (0,27 - 1)
T2-2	8	0,63 ± 0,14	0,69 (0,17 - 1)	8	0,67 ± 0,05	0,63 (0,5 - 1)
T3-1	8	0,81 ± 0,11	1 (0,22 - 1)	8	0,58 ± 0,1	0,5 (0,25 - 1)
T3-2	8	0,66 ± 0,11	0,55 (0,25 - 1)	8	0,62 ± 0,12	0,55 (0,21 - 1)
T4-1	8	0,69 ± 0,12	0,75 (0,18 - 1)	8	0,54 ± 0,11	0,46 (0,24 - 1)
T4-2	8	0,71 ± 0,13	0,9 (0,17 - 1)	8	0,72 ± 0,1	0,75 (0,3 - 1)
T5-1	8	0,71 ± 0,1	0,63 (0,22 - 1)	8	0,78 ± 0,09	0,83 (0,3 - 1)
T5-2	8	0,88 ± 0,08	1 (0,4 - 1)	8	0,79 ± 0,09	0,88 (0,33 - 1)
HYD	8	0,95 ± 0,05	1 (0,63 - 1)	8	0,57 ± 0,07 *	0,52 (0,33 - 1)

SALİN+STRES				LPS+STRES		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	8	0,53 ± 0,12	0,46 (0,12 - 1)	8	0,41 ± 0,09	0,42 (0,14 - 0,75)
T1-2	8	0,55 ± 0,11	0,44 (0,12 - 1)	8	0,77 ± 0,1	0,88 (0,38 - 1)
T2-1	8	0,65 ± 0,12	0,65 (0,25 - 1)	8	0,52 ± 0,1	0,45 (0,17 - 1)
T2-2	8	0,49 ± 0,09	0,5 (0,2 - 1)	8	0,71 ± 0,11	0,75 (0,33 - 1)
T3-1	8	0,62 ± 0,1	0,55 (0,29 - 1)	8	0,56 ± 0,12	0,5 (0,2 - 1)
T3-2	8	0,55 ± 0,11	0,5 (0,14 - 1)	8	0,86 ± 0,08	1 (0,38 - 1)
T4-1	8	0,65 ± 0,12	0,58 (0,1 - 1)	8	0,85 ± 0,1	1 (0,29 - 1)
T4-2	8	0,56 ± 0,11	0,49 (0,2 - 1)	8	0,78 ± 0,11	1 (0,23 - 1)
T5-1	8	0,63 ± 0,12	0,58 (0,27 - 1)	8	0,73 ± 0,11	0,88 (0,22 - 1)
T5-2	8	0,71 ± 0,11	0,79 (0,25 - 1)	8	0,92 ± 0,05	1 (0,63 - 1)
HYD	8	0,79 ± 0,09	0,88 (0,45 - 1)	8	0,55 ± 0,08 *	0,53 (0,33 - 1)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

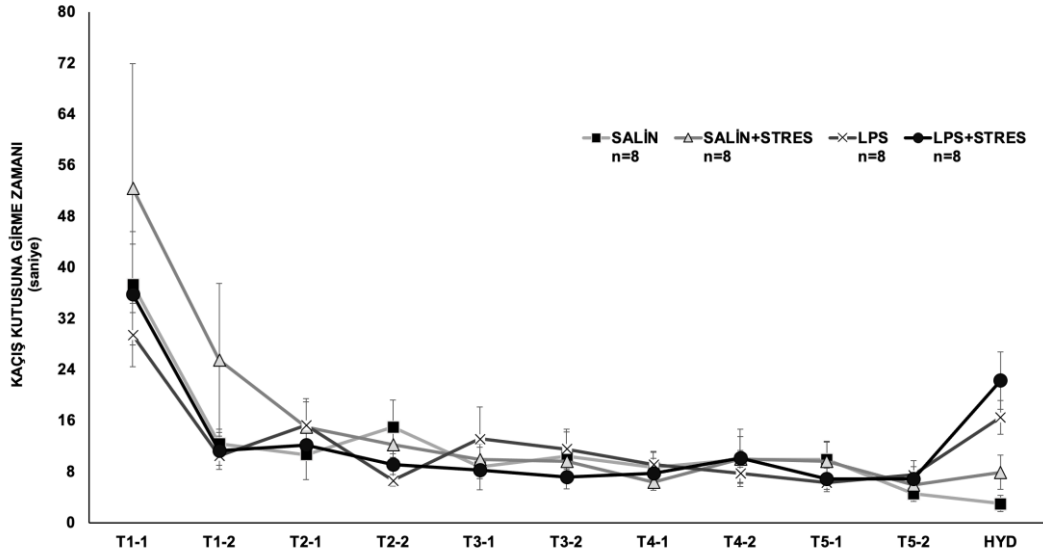
T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

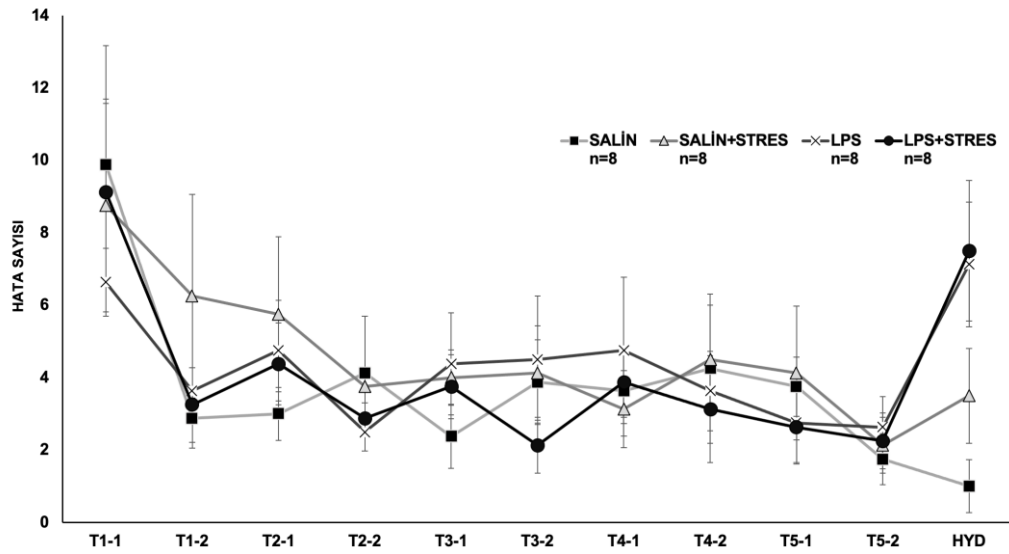
Erişkin erkek sıçanlarda spasyal öğrenme ve bellek süreçleri Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında öğrenmenin benzer olduğu fakat spasyal belleğin gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta farklılaştığı bulunmuştur.

Spasyal öğrenme: Gruplar arasında beş günlük toplam 10 deneme görevinde genel olarak Salin grubuna göre Salin+Stres, LPS ve LPS+Stres gruplarında hedef deliği bulma zamanı (**Şekil 4.1.2.4.1**) ve hata sayısı (**Şekil 4.1.2.4.2**) artmıştır, hedef

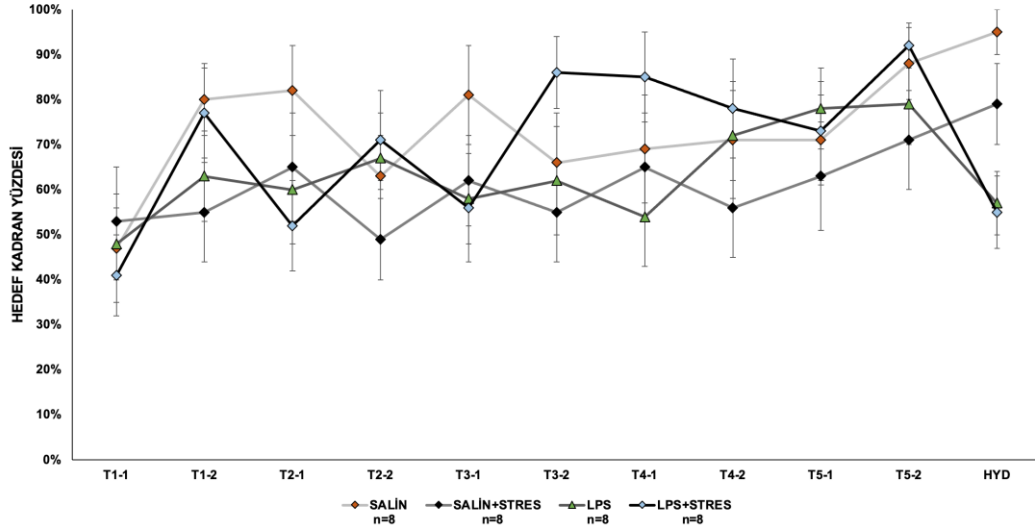
kadrandaki delikler ile olan temasları ise azalmıştır (**Şekil 4.1.2.4.3**). Tüm gruplarda öğrenme gerçekleşmiştir.



Şekil 4.1.2.4.1: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme zamanına ait verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



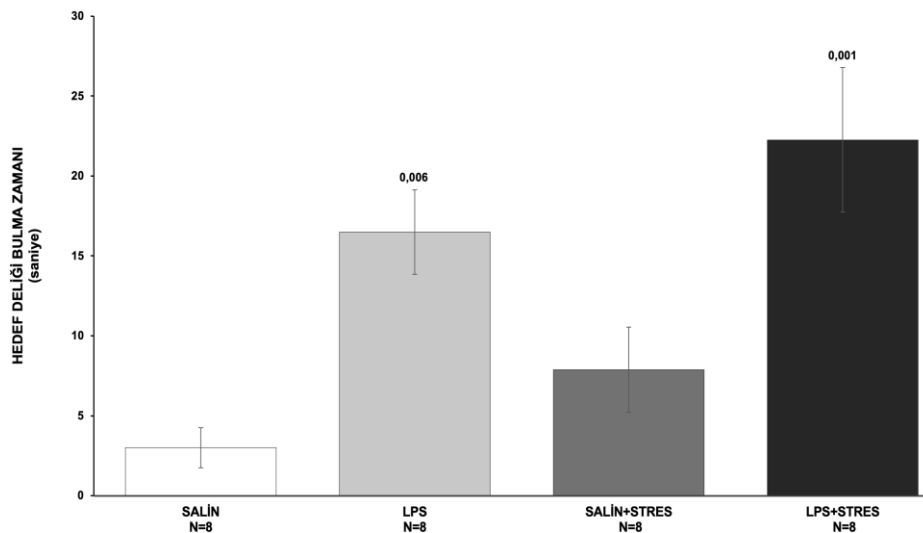
Şekil 4.1.2.4.2: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.2.4.3: Erişkin erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hedef kadrın yüzdesine ait verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

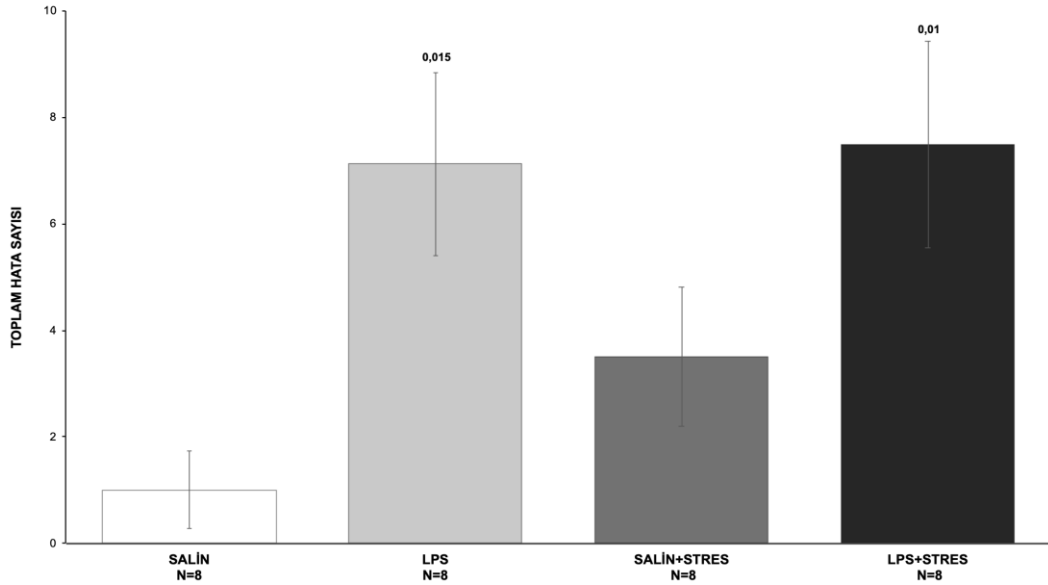
Spasyal belleğin: Son deneme gününden 72 saat sonra uygulanan hedefe yönelik denemede dört grubun hedef deliği bulma zamanı ($p=0,000$), hata sayısı ($p=0,004$), hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi ($p=0,005$) parametrelerinin istatistiksel anlamlılıkta farklılaştığı bulunmuştur.

Anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğu ikili karşılaştırma (bonferroni düzeltmesi ile) ile belirlenmiştir: Salin grubuna göre LPS ($p=0,001$) ve LPS+Stres ($p=0,001$) gruplarında hedef deliği bulma zamanı istatistiksel anlamlılıkta artmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Salin grubuna göre Salin+Stres grubunda, Salin+Stres grubuna göre LPS ve LPS+Stres grubunda, LPS grubuna göre ise LPS+Stres grubunda *hedef deliği bulma zamanı* (Şekil 4.1.2.4.4).



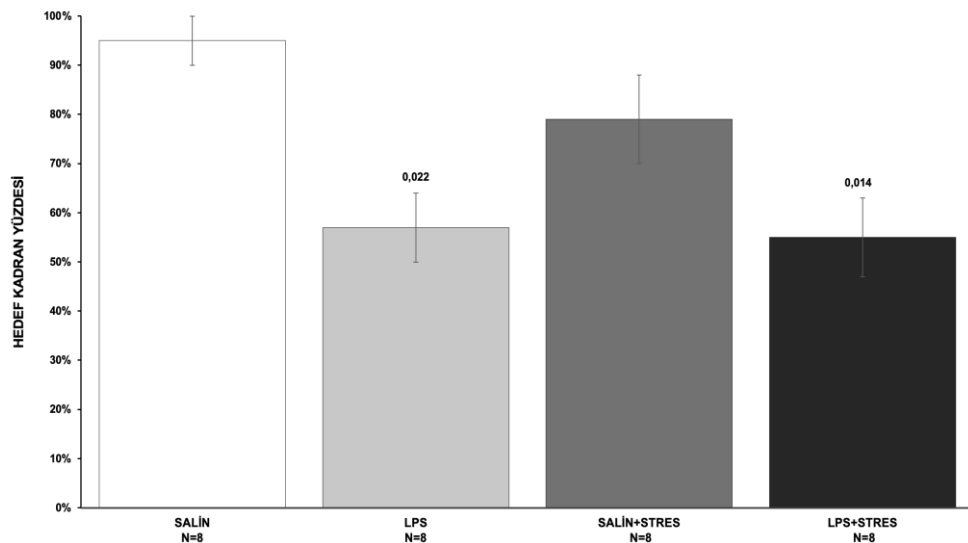
Şekil 4.1.2.4.4: Tüm gruplardaki erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin grubuna göre LPS ($p=0,015$) ve LPS+Stres ($p=0,01$) gruplarında hata sayısı istatistiksel anlamlılıkta artmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Salin grubuna göre Salin+Stres grubunda, Salin+Stres grubuna göre LPS ve LPS+Stres grubunda, LPS grubuna göre ise LPS+Stres grubunda *toplam hata sayısı* artmıştır (Şekil 4.1.2.4.5).



Şekil 4.1.2.4.5: Tüm gruplardaki erkek sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin grubuna göre LPS ($p=0,022$) ve LPS+Stres ($p=0,014$) gruplarında hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi ise istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Salin grubuna göre Salin+Stres grubunda, Salin+Stres grubuna göre LPS ve LPS+Stres grubunda *hedef kadrان yüzdesi* azalmıştır (Şekil 4.1.2.4.6).



Şekil 4.1.2.4.6: Tüm gruplardaki erkek sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrان yüzdesi verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Arama stratejisi: Erişkin erkek sıçanların tüm denemeler için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri gruplara göre **Tablo 4.1.2.4.6**'da belirtilmiştir. Salin grubu öğrenme denemeleri ilerledikçe karışık ve spasyal arama stratejilerini kullanmıştır. Son denemede Salin grubunun %50'si spasyal, diğer %50'si ise karışık arama stratejisini kullanmıştır. LPS grubu denemeler ilerledikçe daha çok karışık arama stratejisini tercih etmiştir. Son denemede LPS grubu aynı oranda (%33,33) spasyal ve karışık arama stratejilerini kullanmıştır. Salin+Stres grubu öğrenme denemeleri ilerledikçe karışık arama stratejisi kullanmıştır, son denemede ise %71,43 oranında spasyal arama stratejisi kullanmıştır. LPS+Stres grubu öğrenme denemelerinde daha çok karışık ve spasyal arama stratejisini kullanmıştır. Son denemde LPS grubu %57,14 oranında spasyal arama stratejisini kullanmıştır.

Hedefe yönelik denemede tüm gruplar en çok karışık arama stratejisini kullanmıştır: Salin grubu %60, LPS grubu %66,67, Salin+Stres grubu %71,43, LPS+Stres grubu %85,71. Spasyal arama stratejisi en fazla %30 oranda Salin grubu tarafından kullanılmıştır, bunu %28,57 ile Salin+Stres grubu, %14,29 ile LPS+Stres grubu takip etmiştir. LPS grubunda spasyal arama stratejisi HYD'de kullanılmamıştır.

Tablo 4.1.2.4.6: Erişkin erkek sıçanların "Barnes Labirenti"nde hedef deliği/kaçış kutusunu bulmak için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri belirtilmiştir.

DENEME	ARAMA STRATEJİSİ YÜZDELERİ															
	SERİ				RANDOM				SPASYAL				KARIŞIK			
	SALİN	LPS	SALİN + STRES	LPS + STRES	SALİN	LPS	SALİN + STRES	LPS + STRES	SALİN	LPS	SALİN + STRES	LPS + STRES	SALİN	LPS	SALİN + STRES	LPS + STRES
T1-1	%30,00	%50,00	%28,57	%28,57	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%10,00	%0,00	%0,00	%0,00	%60,00	%50,00	%71,43	%71,43
T1-2	%40,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%16,67	%0,00	%0,00	%30,00	%0,00	%42,86	%42,86	%30,00	%83,33	%57,14	%57,14
T2-1	%30,00	%0,00	%0,00	%14,29	%10,00	%0,00	%0,00	%0,00	%20,00	%0,00	%0,00	%42,86	%40,00	%100,00	%100,00	%42,86
T2-2	%0,00	%0,00	%14,29	%0,00	%0,00	%16,67	%0,00	%14,29	%30,00	%33,33	%28,57	%14,29	%70,00	%50,00	%57,14	%71,43
T3-1	%20,00	%16,67	%0,00	%28,57	%0,00	%0,00	%28,57	%14,29	%30,00	%0,00	%14,29	%0,00	%50,00	%83,33	%57,14	%57,14
T3-2	%20,00	%16,67	%28,57	%42,86	%0,00	%16,67	%14,29	%14,29	%50,00	%16,67	%28,57	%14,29	%30,00	%50,00	%28,57	%28,57
T4-1	%20,00	%50,00	%42,86	%0,00	%30,00	%0,00	%0,00	%14,29	%20,00	%0,00	%28,57	%28,57	%30,00	%50,00	%28,57	%57,14
T4-2	%10,00	%50,00	%14,29	%42,86	%0,00	%16,67	%28,57	%0,00	%80,00	%0,00	%42,86	%42,86	%10,00	%33,33	%14,29	%14,29
T5-1	%30,00	%16,67	%14,29	%14,29	%0,00	%33,33	%14,29	%0,00	%40,00	%16,67	%14,29	%42,86	%30,00	%33,33	%57,14	%42,86
T5-2	%0,00	%16,67	%14,29	%0,00	%0,00	%16,67	%14,29	%14,29	%50,00	%33,33	%71,43	%57,14	%50,00	%33,33	%0,00	%28,57
HYD	%10,00	%0,00	%0,00	%0,00	%0,00	%33,33	%0,00	%0,00	%30,00	%0,00	%28,57	%14,29	%60,00	%66,67	%71,43	%85,71

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

Dişi Sıçanlar

Tüm gruplar ilişkili tanımlayıcı bilgiler testin her parametresi için ayrı olarak belirtilmiştir: Kaçış kutusuna girme zamanı **Tablo 4.1.2.4.7**'de; toplam hata sayısı **Tablo 4.1.2.4.8**'de; hedef kadran yüzdesi **Tablo 4.1.2.4.9**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.4.7: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme/hedef deliği bulma zamanı (saniye) için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

KAÇIŞ KUTUSUNA GİRME ZAMANI (saniye)						
SALİN				LPS		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	7	74,43 ± 13,89	68 (27 - 128)	8	72 ± 25	36 (11 - 181)
T1-2	7	15,43 ± 4,41	17 (2 - 30)	8	10 ± 1,6	11,5 (4 - 16)
T2-1	7	11,14 ± 1,71	9 (5 - 17)	8	15,75 ± 7,59	7 (1 - 66)
T2-2	7	6,43 ± 1,17	6 (3 - 11)	8	9,25 ± 1,85	9,5 (3 - 20)
T3-1	7	9 ± 1,99	8 (3 - 17)	8	9,75 ± 2,18	8 (3 - 19)
T3-2	7	7,43 ± 1,56	7 (3 - 16)	8	10,88 ± 1,87	9,5 (4 - 18)
T4-1	7	10,29 ± 3,53	9 (2 - 29)	8	10,63 ± 1,68	9 (6 - 19)
T4-2	7	7,14 ± 2,35	4 (2 - 20)	8	9,25 ± 1,44	9 (2 - 16)
T5-1	7	15,29 ± 5,24	7 (2 - 35)	8	5,88 ± 1,04	5 (3 - 11)
T5-2	7	8,14 ± 4,58	4 (1 - 35)	8	4,75 ± 1,25	3 (2 - 12)
HYD	7	1,71 ± 0,36	2 (0 - 3)	8	12,13 ± 3,66	9,5 (4 - 35)

SALİN+STRES				LPS+STRES		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	6	46,17 ± 27,98	14 (6 - 181)	7	56,86 ± 11,48	48 (20 - 113)
T1-2	6	25,33 ± 16,29	11 (3 - 106)	7	13 ± 2,79	12 (4 - 23)
T2-1	6	13,83 ± 4,63	9 (4 - 31)	7	9,43 ± 2	8 (4 - 18)
T2-2	6	5,5 ± 1,95	3 (2 - 13)	7	8 ± 2,43	5 (2 - 21)
T3-1	6	10,33 ± 3,03	8 (2 - 22)	7	10,57 ± 1,86	10 (3 - 18)
T3-2	6	5,17 ± 1,78	4 (1 - 11)	7	10 ± 1,6	9 (5 - 17)
T4-1	6	4,5 ± 1,63	3,5 (1 - 11)	7	11 ± 2,35	8 (6 - 24)
T4-2	6	5,83 ± 1,64	5 (1 - 13)	7	7,29 ± 2,04	6 (2 - 18)
T5-1	6	10,83 ± 1,8	11,5 (6 - 16)	7	7,57 ± 2,01	7 (4 - 19)
T5-2	6	6,67 ± 2,33	4,5 (2 - 15)	7	9,43 ± 1,7	9 (3 - 16)
HYD	6	9,67 ± 2,54	11 (1 - 18) *	7	11,86 ± 4,85	8 (2 - 37)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Tablo 4.1.2.4.8: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki hata sayısı parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

HATA SAYISI						
SALİN				LPS		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	7	18,29 ± 6,21	16 (4 - 44)	8	18,25 ± 7,6	9,5 (4 - 67)
T1-2	7	1,71 ± 0,52	2 (0 - 3)	8	2,88 ± 0,95	2 (0 - 8)
T2-1	7	3,86 ± 1,35	2 (1 - 11)	8	8,5 ± 4,76	3 (0 - 40)
T2-2	7	2,86 ± 0,86	2 (1 - 7)	8	4,25 ± 1,18	4 (0 - 11)
T3-1	7	2,86 ± 1,32	2 (0 - 10)	8	2,5 ± 1,04	1,5 (0 - 8)
T3-2	7	3,43 ± 0,78	3 (1 - 6)	8	5,63 ± 1,38	4,5 (2 - 12)
T4-1	7	3,86 ± 1,37	2 (0 - 10)	8	4,88 ± 0,93	5 (1 - 9)
T4-2	7	3 ± 0,98	2 (0 - 7)	8	2,75 ± 0,84	2 (0 - 6)
T5-1	7	7,43 ± 2,57	4 (0 - 18)	8	2,75 ± 0,77	1,5 (1 - 6)
T5-2	7	4,71 ± 2,45	1 (0 - 17)	8	2,38 ± 0,89	1,5 (0 - 7)
HYD	7	1,29 ± 0,36	1 (0 - 3)	8	5,38 ± 1,87	3,5 (2 - 18)

SALİN+STRES				LPS+STRES		
Deneme #	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	6	6,5 ± 3,06	3,5 (0 - 19)	7	16,57 ± 3,4	12 (8 - 31)
T1-2	6	4,67 ± 2,55	2 (0 - 17)	7	3,57 ± 0,81	5 (1 - 6)
T2-1	6	4,33 ± 1,5	2,5 (1 - 9)	7	4,14 ± 1,34	3 (1 - 10)
T2-2	6	3,17 ± 1,25	1,5 (1 - 8)	7	3,86 ± 1,6	2 (0 - 10)
T3-1	6	4,17 ± 2,02	2,5 (1 - 14)	7	5 ± 0,93	5 (2 - 9)
T3-2	6	1,83 ± 0,6	1,5 (0 - 4)	7	4,29 ± 1,46	4 (0 - 10)
T4-1	6	1,83 ± 0,7	1,5 (0 - 5)	7	4 ± 1,07	4 (1 - 8)
T4-2	6	3,5 ± 0,96	3,5 (0 - 6)	7	3 ± 0,93	2 (0 - 7)
T5-1	6	5,5 ± 1,15	4 (3 - 10)	7	2,86 ± 1,3	3 (0 - 10)
T5-2	6	2,33 ± 0,84	2 (0 - 6)	7	4,86 ± 0,86	5 (2 - 8)
HYD	6	5,67 ± 1,76	6,5 (0 - 10)	7	5,14 ± 1,94	4 (0 - 12)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan
T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

Tablo 4.1.2.4.9: Tüm gruplardaki erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi parametresi için tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

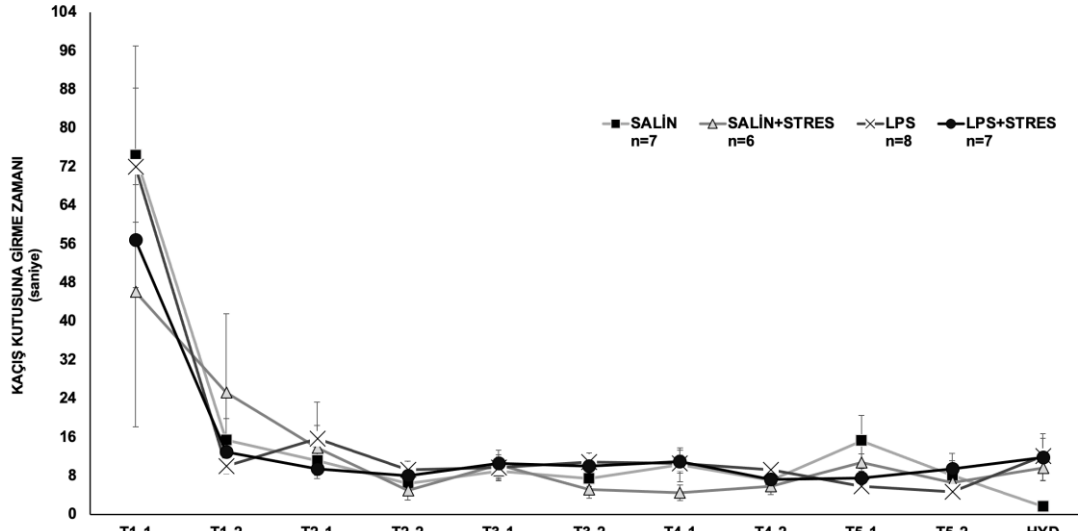
HEDEF KADRAN YÜZDESİ						
Deneme #	n	SALİN		n	LPS	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	7	0,4 ± 0,06	0,35 (0,24 - 0,67)	8	0,36 ± 0,07	0,25 (0,19 - 0,67)
T1-2	7	0,77 ± 0,09	0,75 (0,5 - 1)	8	0,77 ± 0,08	0,8 (0,4 - 1)
T2-1	7	0,59 ± 0,12	0,5 (0,25 - 1)	8	0,73 ± 0,12	0,92 (0,08 - 1)
T2-2	7	0,76 ± 0,09	0,63 (0,5 - 1)	8	0,61 ± 0,1	0,6 (0,25 - 1)
T3-1	7	0,8 ± 0,11	1 (0,27 - 1)	8	0,68 ± 0,1	0,65 (0,33 - 1)
T3-2	7	0,55 ± 0,04	0,5 (0,43 - 0,75)	8	0,58 ± 0,08	0,55 (0,33 - 1)
T4-1	7	0,66 ± 0,1	0,67 (0,27 - 1)	8	0,49 ± 0,1	0,5 (0,17 - 1)
T4-2	7	0,65 ± 0,14	0,67 (0,13 - 1)	8	0,63 ± 0,11	0,55 (0,25 - 1)
T5-1	7	0,56 ± 0,11	0,6 (0,25 - 1)	8	0,79 ± 0,11	1 (0,29 - 1)
T5-2	7	0,72 ± 0,14	1 (0,28 - 1)	8	0,73 ± 0,12	0,88 (0,13 - 1)
HYD	7	0,87 ± 0,1	1 (0,33 - 1)	8	0,59 ± 0,08	0,53 (0,33 - 1)

SALİN+STRES						
Deneme #	n	SALİN+STRES		n	LPS+STRES	
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)
T1-1	6	0,63 ± 0,13	0,58 (0,21 - 1)	7	0,34 ± 0,04	0,33 (0,21 - 0,5)
T1-2	6	3,39 ± 2,66	1 (0,33 - 16,67)	7	0,62 ± 0,1	0,5 (0,33 - 1)
T2-1	6	0,64 ± 0,12	0,58 (0,3 - 1)	7	0,64 ± 0,1	0,6 (0,36 - 1)
T2-2	6	0,73 ± 0,17	1 (0,14 - 1)	7	0,72 ± 0,12	0,83 (0,27 - 1)
T3-1	6	0,69 ± 0,16	0,88 (0,2 - 1)	7	0,47 ± 0,04	0,5 (0,33 - 0,6)
T3-2	6	0,78 ± 0,11	0,88 (0,33 - 1)	7	0,64 ± 0,1	0,56 (0,4 - 1)
T4-1	6	0,81 ± 0,12	1 (0,33 - 1)	7	0,38 ± 0,07	0,4 (0,13 - 0,67)
T4-2	6	0,65 ± 0,14	0,68 (0,14 - 1)	7	0,77 ± 0,08	0,67 (0,5 - 1)
T5-1	6	0,58 ± 0,11	0,48 (0,33 - 1)	7	0,8 ± 0,08	0,75 (0,5 - 1)
T5-2	6	0,85 ± 0,1	1 (0,43 - 1)	7	0,6 ± 0,08	0,5 (0,33 - 1)
HYD	6	0,61 ± 0,13	0,5 (0,25 - 1)	7	0,65 ± 0,13	0,57 (0,29 - 1)

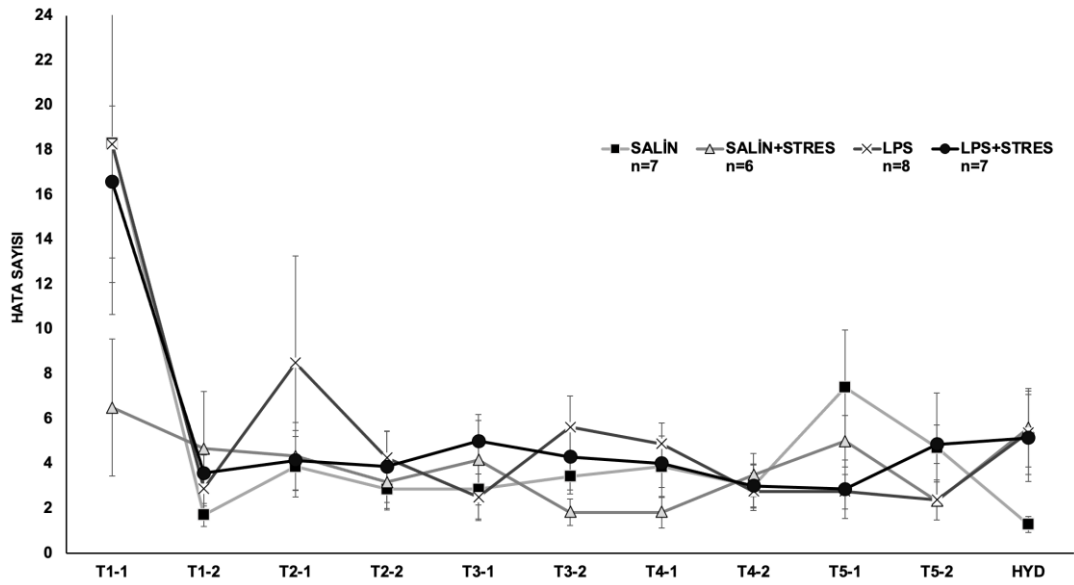
n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

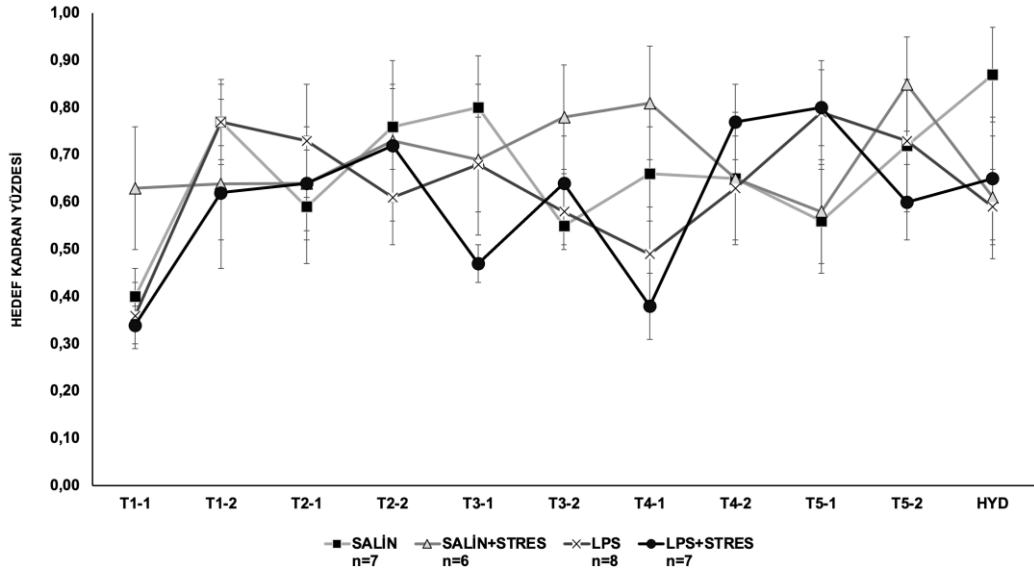
Spasyal öğrenme: Erişkin dişi sıçanlarda spasyal öğrenme ilişkili denemelerde Salin, Salin+Stres, LPS, LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm gruplardaki dişi sıçanların tüm denemelerdeki kaçış kutusuna girme zamanı (**Şekil 4.1.2.4.7**), hata sayısı (**Şekil 4.1.2.4.8**), hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdeleri (**Şekil 4.1.2.4.9**) benzerlik göstermiştir.



Şekil 4.1.2.4.7: Erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki kaçış kutusuna girme zamanı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

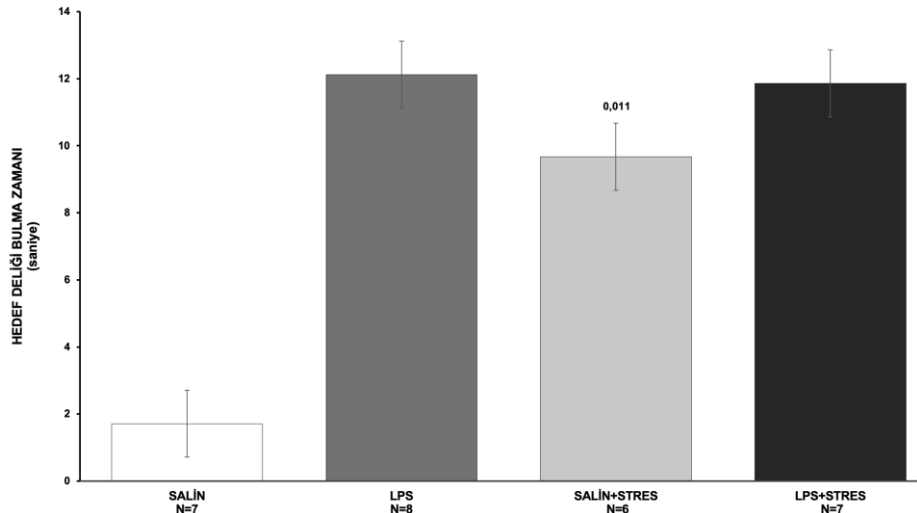


Şekil 4.1.2.4.8: Erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



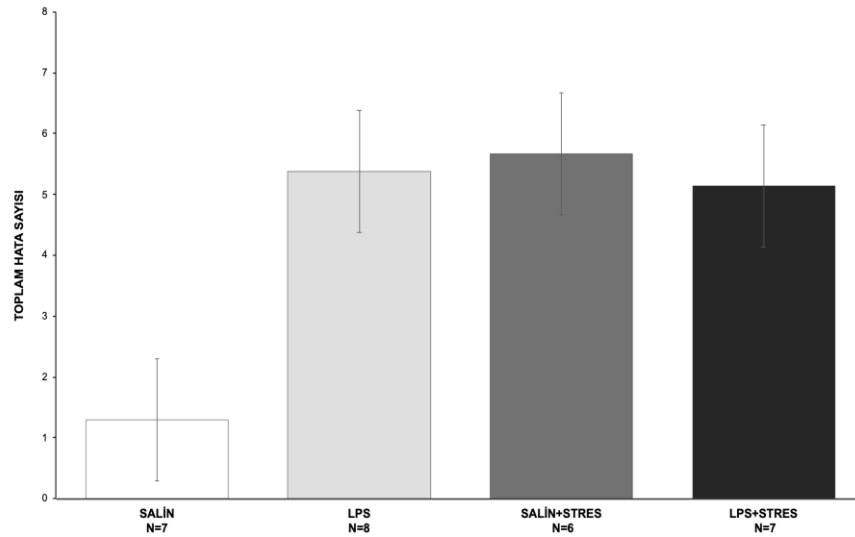
Şekil 4.1.2.4.9: Erişkin dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verilerinin karşılaştırması tüm denemeler ve HYD için gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Spasyal bellek: Hedefe yönelik denemede gruplar arasında hedef deliği bulma zamanı parametresinde istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,011$). İkili karşılaştırma sonucunda hedef deliği bulma zamanının Salin grubuna göre Salin+Stres grubunda istatistiksel anlamlılıkta arttığı ($p=0,011$) bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da Salin grubuna göre LPS ve LPS+Stres gruplarında hedef deliği bulma zamanı artmıştır (**Şekil 4.1.2.4.10**).



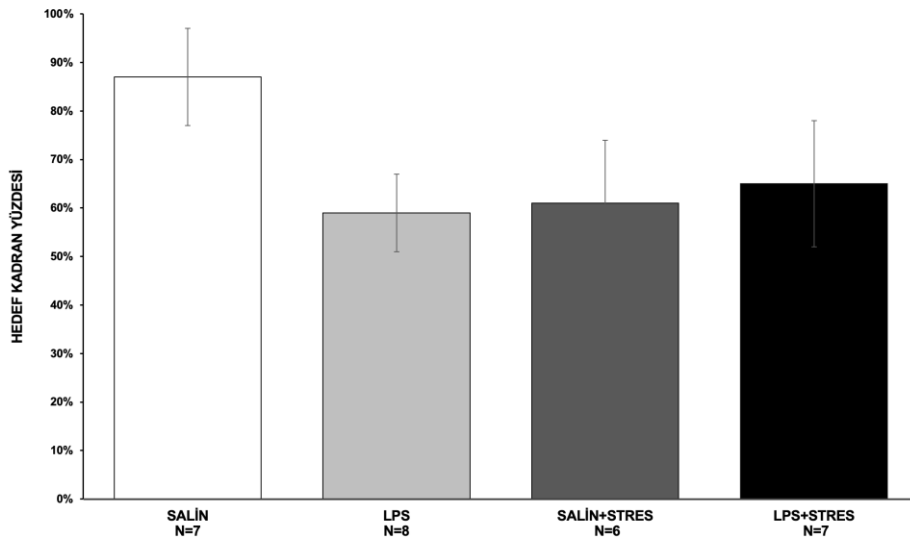
Şekil 4.1.2.4.10: Tüm gruplardaki dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedefe yönelik denemede kaçış kutusuna ilk girme zamanına ait veriler gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Hata sayısı ve hedef kadradaki delikler ile temas yüzdesi istatistiksel olarak gruplar arasında benzer bulunmuştur. Genel olarak Salin grubuna göre diğer gruplarda hata sayısı artmıştır (**Şekil 4.1.2.4.11**).



Şekil 4.1.2.4.11: Tüm gruplardaki dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedefe yönelik denemedeki toplam hata sayısı verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Hedef kadran yüzdesi ise Salin grubuna göre diğer gruplarda azalmıştır (**Şekil 4.1.2.4.12**).



Şekil 4.1.2.4.12: Tüm gruplardaki dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedefe yönelik denemedeki hedef kadran yüzdesi verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Arama stratejisi: Erişkin dişi sıçanların tüm denemeler için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri gruplara göre **Tablo 4.1.2.4.10'**da belirtilmiştir. Salin grubu öğrenme denemeleri ilerledikçe karışık ve spasyal arama stratejilerini kullanmıştır. Son denemede Salin grubunun %40'si spasyal, diğer %40'si ise random arama stratejisini kullanmıştır. LPS grubu denemeler ilerledikçe daha çok karışık arama stratejisini tercih etmiştir. Son denemede LPS grubu %62,5 oranda karışık arama stratejisini

kullanmıştır. Salin+Stres grubu öğrenme denemeleri ilerledikçe spasyal ve karışık arama stratejilerini kullanmıştır, son denemede ise %66,7 oranında karışık arama stratejisi kullanmıştır. LPS+Stres grubu öğrenme denemelerinde daha çok karışık ve spasyal arama stratejisini kullanmıştır. Son denemde LPS grubu %40 oranda spasyal ve karışık arama stratejisini kullanmıştır.

Hedefe yönelik denemede spasyal arama stratejisini, LPS+Stres grubundaki sıçanların %80'i kullanmıştır, diğer %20 ise karışık arama stratejisini kullanmıştır. Salin+Stres grubu %33,3, LPS grubu %25 oranında spasyal arama stratejisi kullanmıştır. Salin grubundaki hiçbir sıçan spasyal arama stratejisini kullanmamıştır, %60'ı karışık, %40'ı ise seri arama stratejisini kullanmıştır. LPS grubunda %75, Salin+Stres grubunda ise %66,7 oranda karışık arama stratejisi kullanılmıştır.

Tablo 4.1.2.4.10: Erişkin dişi sıçanların “Barnes Labirenti”nde hedef deliği/kaçış kutusunu bulmak için kullandıkları arama stratejisi yüzdeleri belirtilmiştir.

ARAMA STRATEJİSİ YÜZDELERİ																
DENEME	SERİ				RANDOM				SPASYAL				KARIŞIK			
	SALİN	LPS	SALİN + STRES	LPS + STRES	SALİN	LPS	SALİN + STRES	LPS + STRES	SALİN	LPS	SALİN + STRES	LPS + STRES	SALİN	LPS	SALİN + STRES	LPS + STRES
T1-1	%20,0	%0,0	%50,0	%20,0	%0,0	%12,5	%0,0	%20,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%80,0	%87,5	%50,0	%60,0
T1-2	%0,0	%0,0	%33,3	%20,0	%20,0	%0,0	%33,3	%0,0	%60,0	%50,0	%16,7	%40,0	%20,0	%50,0	%16,7	%40,0
T2-1	%20,0	%12,5	%0,0	%0,0	%0,0	%12,5	%0,0	%20,0	%0,0	%0,0	%0,0	%20,0	%80,0	%75,0	%100,0	%60,0
T2-2	%40,0	%25,0	%33,3	%20,0	%0,0	%0,0	%16,7	%20,0	%20,0	%12,5	%0,0	%20,0	%40,0	%62,5	%50,0	%40,0
T3-1	%20,0	%12,5	%16,7	%20,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%20,0	%12,5	%16,7	%0,0	%60,0	%75,0	%66,7	%80,0
T3-2	%0,0	%12,5	%16,7	%20,0	%0,0	%12,5	%0,0	%0,0	%60,0	%12,5	%50,0	%40,0	%40,0	%62,5	%33,3	%40,0
T4-1	%20,0	%25,0	%16,7	%20,0	%20,0	%0,0	%0,0	%0,0	%40,0	%12,5	%50,0	%20,0	%20,0	%62,5	%33,3	%60,0
T4-2	%20,0	%25,0	%16,7	%0,0	%40,0	%0,0	%16,7	%20,0	%20,0	%37,5	%50,0	%40,0	%20,0	%37,5	%16,7	%40,0
T5-1	%0,0	%12,5	%33,3	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%20,0	%50,0	%33,3	%80,0	%80,0	%37,5	%33,3	%20,0
T5-2	%0,0	%12,5	%16,7	%20,0	%40,0	%0,0	%0,0	%0,0	%40,0	%25,0	%16,7	%40,0	%20,0	%62,5	%66,7	%40,0
HYD	%40,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%25,0	%33,3	%80,0	%60,0	%75,0	%66,7	%20,0

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

Cinsiyet karşılaştırması

Cinsiyetler karşılaştırmalarına ait istatistiksel sonuçlar her parametre için ayrı olarak belirtilmiştir: Hedef deliği bulma zamanı **Tablo 4.1.2.4.11**'de, hata sayısı **Tablo 4.1.2.4.12**'de, hedef kadran yüzdesi **Tablo 4.1.2.4.13**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.2.4.11: Barnes Labirenti hedef deliği bulma zamanı (zaman) parametresi için grup içi cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

ZAMAN				
DENEME #	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
T1-1	0,09	0,244	0,674	0,082
T1-2	0,728	0,518	1,000	0,561
T2-1	0,322	0,846	0,317	0,384
T2-2	0,242	0,043*	0,246	0,727
T3-1	0,415	0,896	1,000	0,353
T3-2	0,682	0,090	0,751	0,201
T4-1	0,727	0,242	0,339	0,181
T4-2	0,682	0,038*	0,494	0,861
T5-1	0,486	0,514	0,958	0,815
T5-2	0,905	0,743	0,223	0,223
HYD	1,000	0,559	0,140	0,049*

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Mann-Whitney U testi.

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

Tablo 4.1.2.4.12: Barnes Labirenti hata sayısı parametresi için grup içi cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

HATA SAYISI				
DENEME #	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
T1-1	0,164	0,744	0,598	0,049*
T1-2	0,340	0,690	0,424	0,953
T2-1	0,723	0,948	0,874	0,683
T2-2	0,719	0,296	0,216	0,907
T3-1	0,906	0,433	0,288	0,406
T3-2	0,953	0,170	0,316	0,376
T4-1	0,907	0,393	0,340	0,953
T4-2	1,000	0,948	0,630	0,597
T5-1	0,482	0,269	0,626	1,000
T5-2	0,462	0,792	0,747	0,035*
HYD	0,122	0,397	0,366	0,295

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Mann-Whitney U testi.

T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

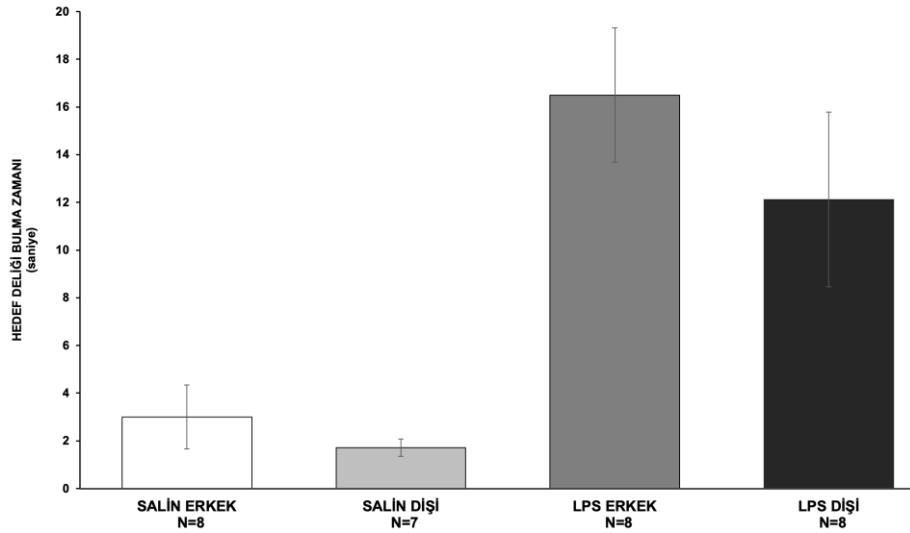
Tablo 4.1.2.4.13: Barnes Labirenti hedef kadran yüzdesi parametresi için grup içi cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

HEDEF KADRAN YÜZDESİ				
DENEME #	SALİN	SALİN+STRES	LPS	LPS+STRES
T1-1	1,000	0,601	0,188	0,728
T1-2	0,529	0,288	0,360	0,322
T2-1	0,112	0,895	0,442	0,268
T2-2	0,464	0,353	0,485	0,807
T3-1	0,948	0,741	0,521	0,954
T3-2	0,635	0,165	0,958	0,143
T4-1	1,000	0,406	0,750	0,012*
T4-2	0,714	0,601	0,553	0,900
T5-1	0,479	0,948	0,816	0,759
T5-2	0,335	0,335	0,778	0,008*
HYD	0,457	0,201	1,000	0,726

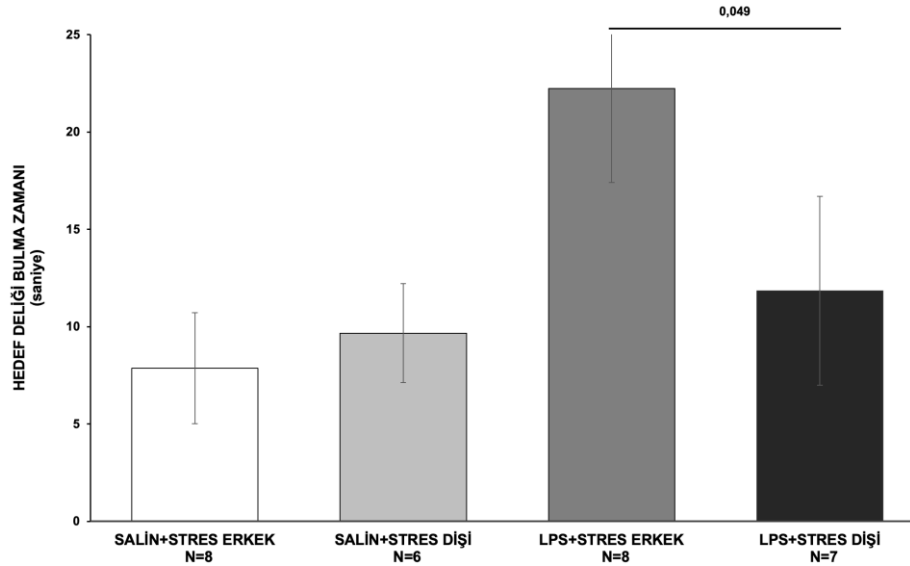
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. T1-1....T5-2: Her gün 2 tane olan ve 5 gün süren 10 denemenin numaralandırmasıdır (Örneğin, T1-1: 1. deneme günü 1. deneme). HYD: Hedefe yönelik deneme.

Spasyal öğrenme ilişkili deneme görevlerinde grup içi cinsiyet farklılıklarına bakıldığında Salin ve LPS gruplarının benzer performans gösterdiği bulunmuştur. Salin+Stres grubunda kaçış kutusuna girme süresi 2. gün 2 denemede ($p=0,043$) ve 4. Gün 2. denemede dişi sıçanlarda erkeklere kıyasla azalmıştır ($p=0,038$). LPS+Stres grubunda erkeklere kıyasla dişi sıçanlarda hedef deliği bulma süresi 4. gün 2. denemede ($p=0,049$) azalmıştır, hata sayısı 1. gün 1. denemede ($p=0,049$) ve 5. gün 2. denemede ($p=0,035$) artmıştır; hedef kadrandaki delikler ile temas yüzdesi ise 4. gün 1. denemede ($p=0,012$) ve 5. gün 2. denemede ($p=0,008$) azalmıştır.

Hedefe yönelik denemede cinsiyetler karşılaştırıldığında hedef deliği bulma zamanı Salin ve LPS gruplarında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (**Şekil 4.1.2.4.13**). Salin+Stres grubunda da hedef deliği bulma zamanı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur, LPS+Stres grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**Şekil 4.1.2.4.14**): Zaman erkeklere göre dişi sıçanlarda azalmıştır ($p=0,049$).

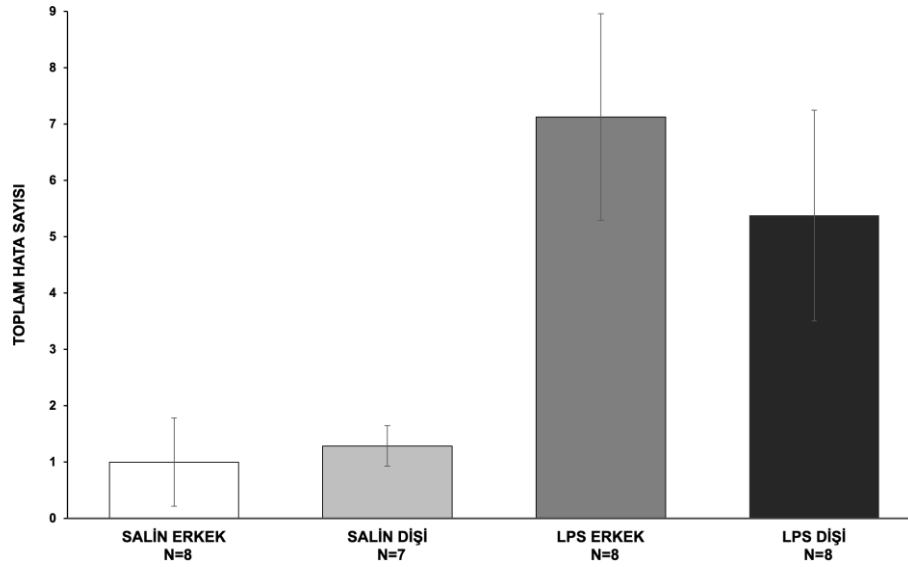


Şekil 4.1.2.4.13: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef deliği bulma zamanı (saniye) verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

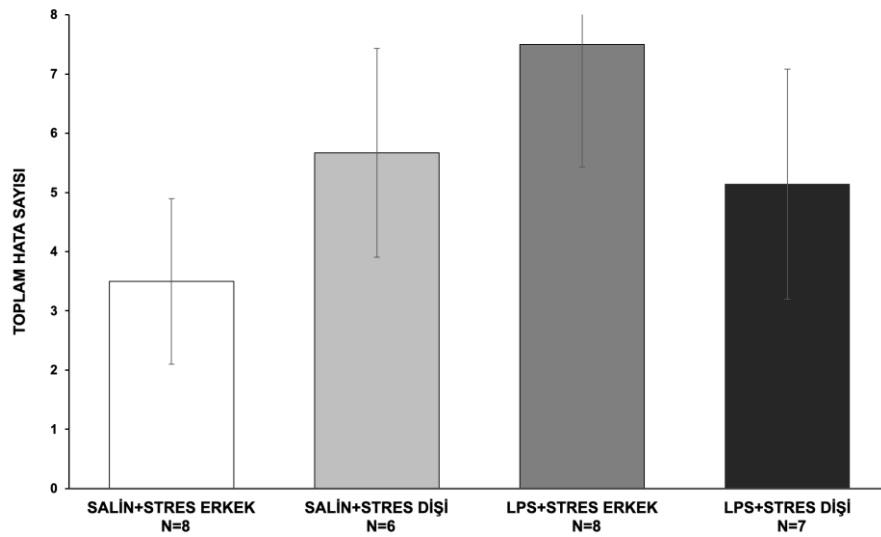


Şekil 4.1.2.4.14: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki kaçış hedef deliği bulma zamanı (saniye) verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Toplam hata sayısı parametresinde hiçbir grupta istatistiksel anlamlılıkta cinsiyet farkı bulunmamıştır. Fakat hata sayısı erkek sıçanlara göre dişilerde Salin grubunda artmıştır, LPS grubunda azalmıştır (**Şekil 4.1.2.4.15**), Salin+Stres grubunda artmıştır ve LPS+Stres grubunda ise azalmıştır (**Şekil 4.1.2.4.16**).

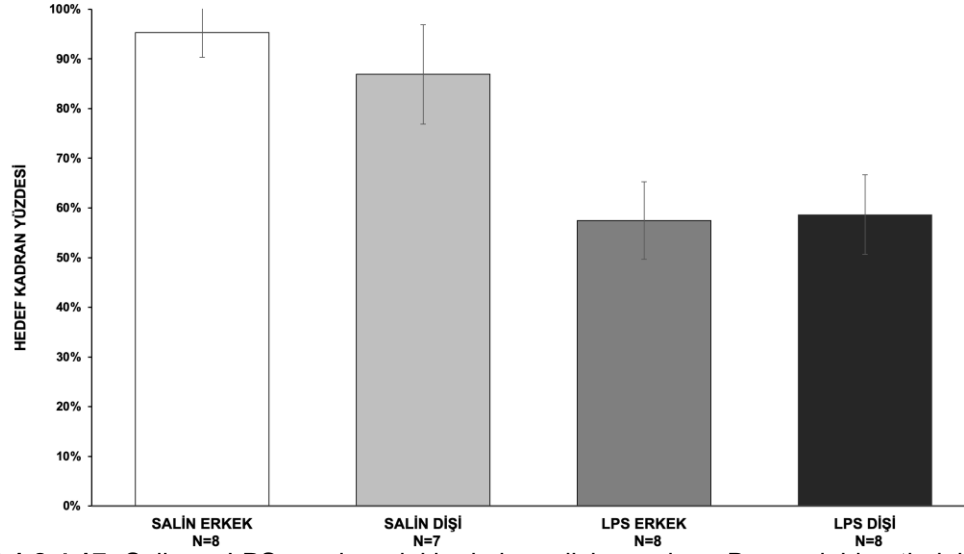


Şekil 4.1.2.4.15: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

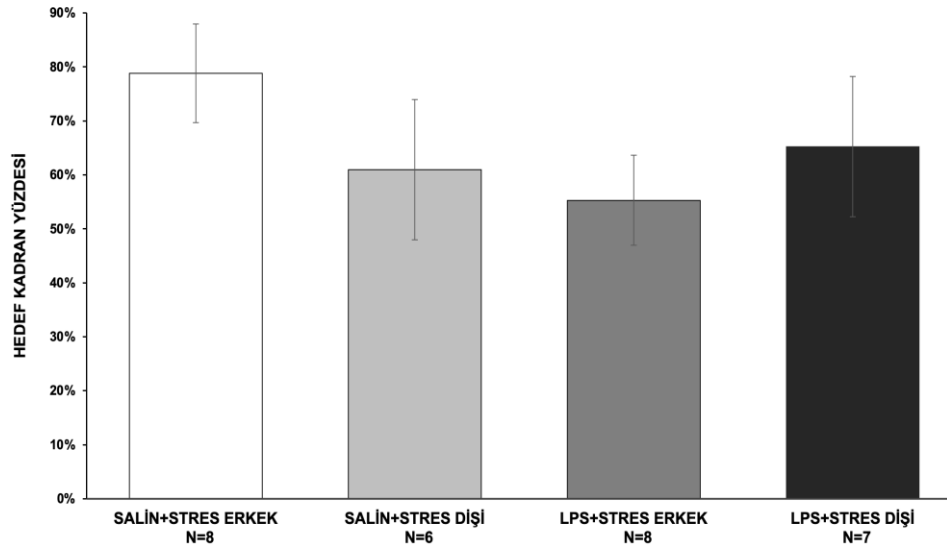


Şekil 4.1.2.4.16: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki toplam hata sayısı verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Hedef kadrındaki delikler ile temas yüzdesi parametresi için hiçbir grupta istatistiksel anlamlılıkta cinsiyet farkı bulunmamıştır. Fakat hedef kadrın yüzdesi erkek sıçanlara göre dişilerde Salin grubunda artmıştır, LPS grubunda azalmıştır (**Şekil 4.1.2.4.17**), Salin+Stres grubunda artmıştır ve LPS+Stres grubunda ise azalmıştır (**Şekil 4.1.2.4.18**).



Şekil 4.1.2.4.17: Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadradaki delikler ile temas yüzdesi verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.1.2.4.18: Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanların Barnes labirentindeki hedef kadradaki delikler ile temas yüzdesi verileri gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.2. Moleküler Analizler

4.2.1. Western blot

Western blot yöntemi ile PNG4, PNG35, PNG57 ve PNG90 gelişim dönemlerindeki erkek ve dişi sıçanlarda, NR2A ve NR2B protein ekspresyon düzeyleri dHc ve vHc'de araştırılmıştır.

4.2.1.1. Postnatal 4. gün

PNG4'teki erkek ve dişi sıçanlar için NR2A, NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel sonuçlar (Mann Whitney U) **Tablo 4.2.1.1.1'de** belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.1.1: Postnatal 4. gündeki erkek ve dişi sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG4 p DEĞERLERİ				
DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS	
Reseptör Alt Tipi	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI
NR2A	0,009*	0,439	0,029*	0,195
NR2B	0,028*	0,439	0,016*	0,022*
NR2A:NR2B	0,631	1,000	1,000	0,013*

*İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) veriler belirtilmiştir: Mann-Whitney U testi. NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel değerler, Salin ve LPS gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

Erkek sıçanlar

Erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.2.1.1.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.1.2: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

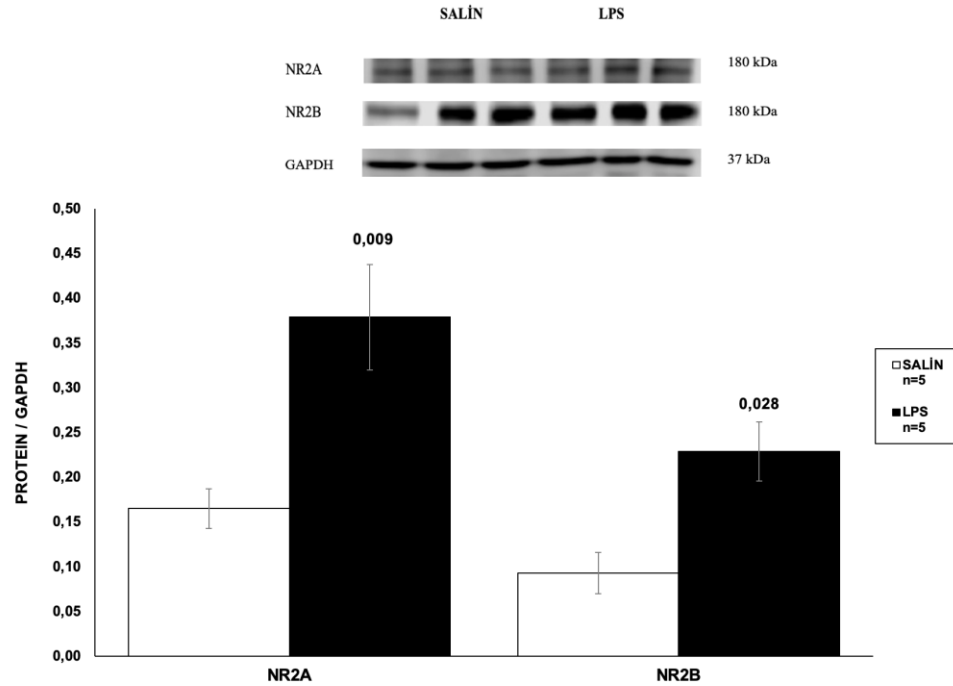
PNG4 ERKEK SIÇANLAR							
		SALİN			LPS		
	DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
dHc	NR2A	5	0,2067 ± 0,046	0,18(0,11 - 0,42)	6	0,35 ± 0,57 *	0,32 (0,2 - 0,61)
	NR2B	5	0,215 ± 0,032	0,095 (0,05 - 0,25)	6	0,213 ± 0,031 *	0,19 (0,14 - 0,32)
	NR2A:NR2B	6	2,30 ± 0,459	2,06 (1,14 - 3,88)	6	1,87 ± 0,278	1,99 (0,61 - 2,45)
vHc	NR2A	4	0,168 ± 0,062	0,125 (0,07 - 0,35)	4	0,42 ± 0,036 *	0,415 (0,35 - 0,51)
	NR2B	5	0,046 ± 0,010	0,04 (0,02 - 0,08)	5	0,092 ± 0,009 *	0,1 (0,06 - 0,11)
	NR2A:NR2B	4	4,16 ± 1,96	4,5 (0,08 - 7,56)	4	5,03 ± 0,682	4,48 (4,12 - 7,06)

PNG4: Postnatal 4. gün; n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

dHc: Dorsal hipokampüs, vHc: ventral hipokampüs

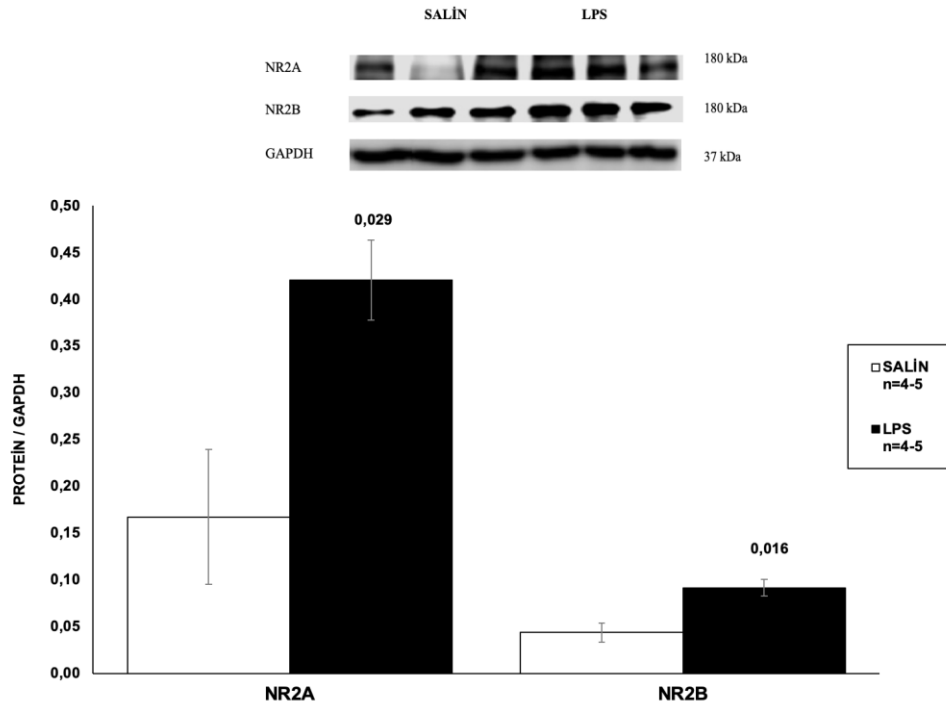
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Erkek sıçanlarda Salin grubu ile karşılaştırıldığında maternal LPS uygulamasının dHc'de NR2A ($p=0,009$) ve NR2B ($p=0,028$) protein ekspresyonlarında istatistiksel anlamlılıkta artış oluşturmuştur (**Şekil 4.2.1.1.1**).



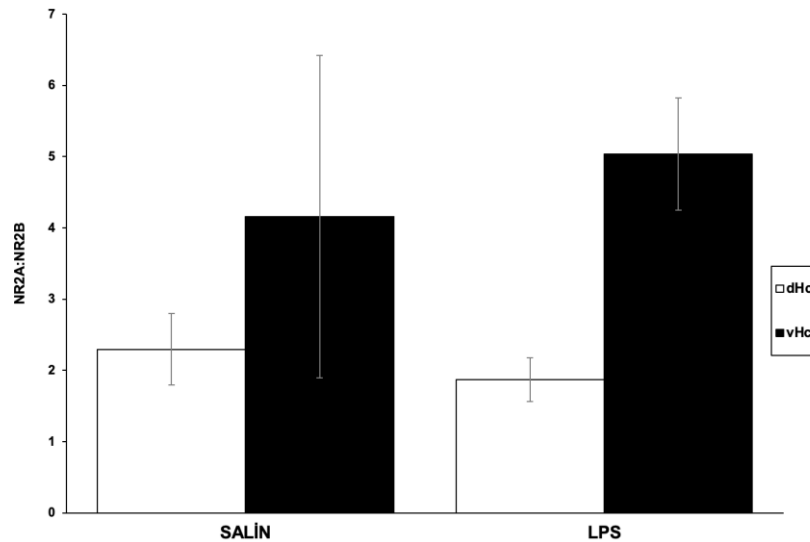
Şekil 4.2.1.1.1: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Salin grubuna göre LPS grubunda vHc'de NR2A ($p=0,029$) ve NR2B ($p=0,016$) protein ekspresyonları istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (**Şekil 4.2.1.1.2**).



Şekil 4.2.1.1.2: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Her iki hipokampus bölgesinde de istatistiksel anlamlılıkta olmasa da Salin grubuna göre LPS grubunda NR2A:NR2B oranı dHc'de azalmıştır, vHc'de ise artmıştır (**Şekil 4.2.1.1.3**).



Şekil 4.2.1.1.3: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B oranı protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi sıçanlar

Dişi sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.2.1.1.3'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.1.3: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

PNG4 DIŞI SIÇANLAR							
		SALİN			LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	NR2A	2	0,2150 ± 0,035	0,215 (0,18 - 0,25)	2	0,245 ± 0,045	0,245 (0,2 - 0,29)
	NR2B	2	0,13 ± 0,02	0,13 (0,11 - 0,15)	2	0,145 ± 0,025	0,145 (0,12 - 0,17)
	NR2A:NR2B	2	1,91 ± 0,73	1,91 (1,18 - 2,64)	2	1,94 ± 0,11	1,94 (1,83 - 2,05)
vHc	NR2A	6	0,133 ± 0,03	0,095 (0,08 - 0,27)	6	0,08 ± 0,010	0,085 (0,04 - 0,11)
	NR2B	6	0,14 ± 0,022	0,14 (0,08 - 0,2)	6	0,06 ± 0,015	0,06 (0,01 - 0,11)
	NR2A:NR2B	6	0,74 ± 0,088	0,70 (0,51 - 1,01)	6	1,96 ± 0,653 *	1,41 (0,97 - 5,16)

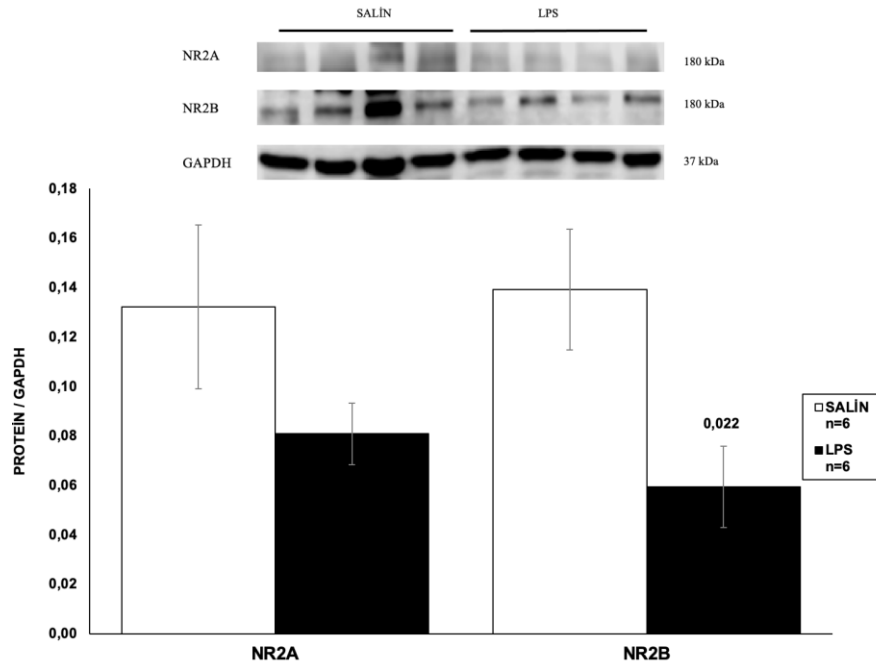
PNG4: Postnatal 4. gün; n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

dHc: Dorsal hipokampüs, vHc: Ventral hipokampüs

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

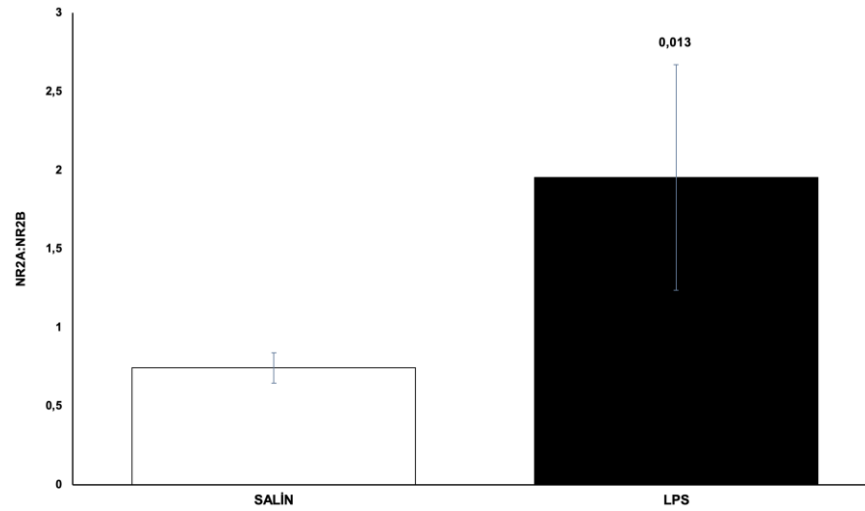
Salin grubuna göre LPS grubunda istatistiksel anlamlılıkta olmasa da dHc'de NR2A ve NR2B protein ekspresyonu artmıştır. Her iki gruptan da 6 örnek ile protein analizi yapılmıştır fakat her gruptan 2 sıçanın dHc örneğinden sonuç alınabilmiştir. Bu nedenle dHc sonucuna ilişkin şekil eklenmemiştir ve NR2A:NR2B oranını incelenmemiştir.

Salin grubuna kıyasla LPS grubundaki dişilerde vHc'de NR2B protein ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,022$). İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da NR2A protein ekspresyonu da azalmıştır (**Şekil 4.2.1.1.4**).



Şekil 4.2.1.1.4: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

NR2A:NR2B oranı vHc'de (**Şekil 4.2.1.1.5**) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,013$).



Şekil 4.2.1.1.5: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

PNG4'teki cinsiyet karşılaştırması için NR2A, NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel sonuçlar (Mann-Whitney U) Tablo 4.2.1.1.4'te belirtilmiştir.

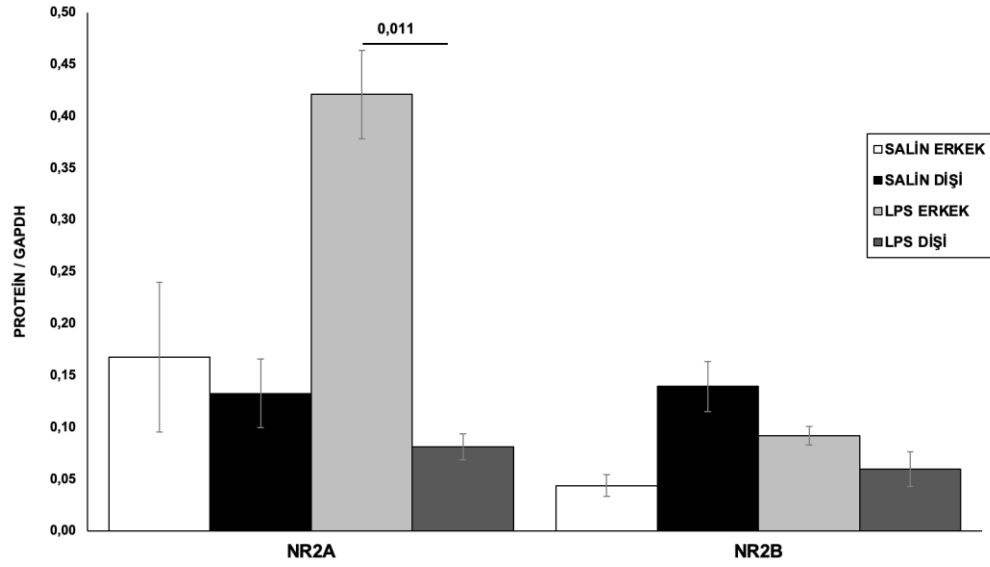
Tablo 4.2.1.1.4: Postnatal 4. gündeki sıçanların protein ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG4 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
DORSAL HİPOKAMPÜS				VENTRAL HİPOKAMPÜS		
GRUP	NR2A	NR2B	NR2A:NR2B	NR2A	NR2B	NR2A:NR2B
SALİN	0,505	0,502	0,739	0,669	0,010*	0,201
LPS	0,229	0,317	0,739	0,011*	0,118	0,055

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel değerler Salin ve LPS gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyet karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

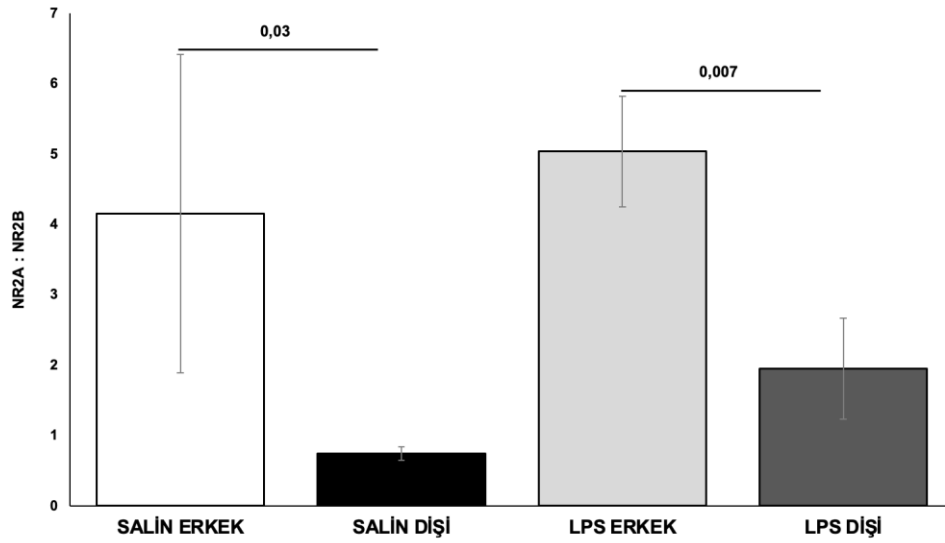
Salin grubunda istatistiksel anlamlılıkta olmasa da erkek sıçanlara kıyasla dişi sıçanlarda vHc'de NR2A protein ekspresyonu azalmıştır, NR2B ise artmıştır (**Şekil 4.2.1.1.6**).

LPS grubundaki dişilerde ise vHc'de NR2A protein ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p = 0,011$). NR2B protein ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta olmasa da azalmıştır (**Şekil 4.2.1.1.6**).



Şekil 4.2.1.1.6: Postnatal 4. günde erkek ve dişi sıçanlar için vHc'deki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Erkeklerle kıyasla dişilerde vHc bölgesinde NR2A:NR2B oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da azalmıştır (**Şekil 4.2.1.1.7**).



Şekil 4.2.1.1.7: Postnatal 4. günde erkek ve dişi sıçanlar için vHc'deki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.2.1.2. Postnatal 35. gün

PNG35'teki erkek ve dişi sıçanlar için NR2A, NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel sonuçlar (Mann Whitney U) **Tablo 4.2.1.2.1'de** belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.2.1: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG35 p DEĞERLERİ				
Reseptör Alt Tipi	DORSAL HİPOKAMPÜS		VENTRAL HİPOKAMPÜS	
	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi
NR2A	0,045*	1,000	0,018*	0,020*
NR2B	0,035*	0,149	0,008*	0,019*
NR2A:NR2B	0,584	0,034*	0,226	0,021*

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Mann-Whitney U Testi. NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel değerler, Salin ve LPS gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

Erkek sıçanlar

Erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.2.1.2.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.2.2: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

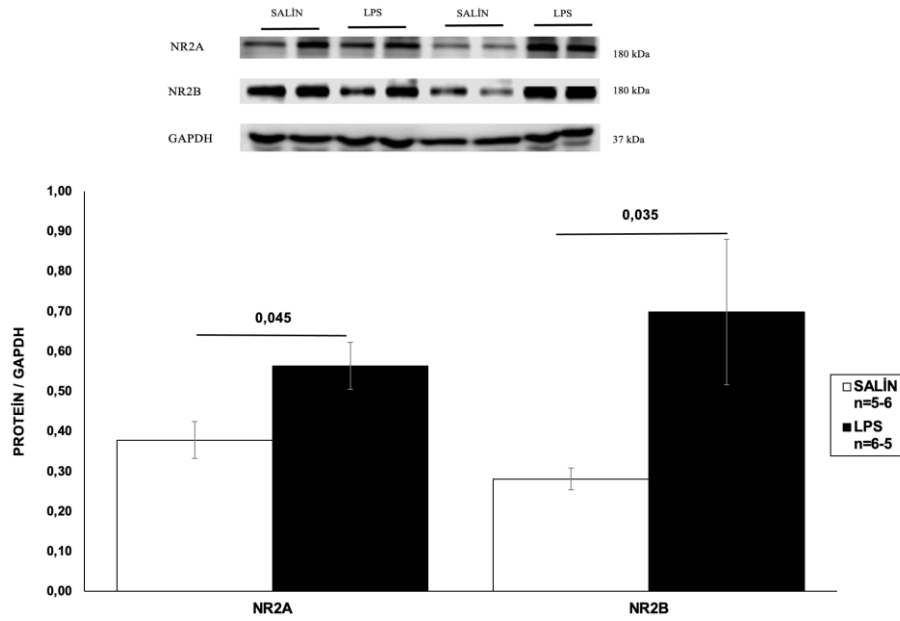
PNG35 ERKEK SIÇANLAR								
DEĞİŞKEN	n	SALİN		LPS		n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
		A.O ± S.E	Med (min - maks)	A.O ± S.E	Med (min - maks)			
dHc	NR2A	5	0,407 ± 0,047	0,36 (0,31 - 0,55)	6	0,565 ± 0,58 *	0,555 (0,36 - 0,73)	
	NR2B	6	0,282 ± 0,024	0,295 (0,21 - 0,35)	5	0,698 ± 0,162 *	0,65 (0,29 - 1,23)	
	NR2A:NR2B	6	1,45 ± 0,039	1,44 (1,33 - 1,62)	5	1,81 ± 0,645	1,31 (0,67 - 4,27)	
vHc	NR2A	7	0,292 ± 0,062	0,22 (0,17 - 0,64)	7	0,65 ± 0,133 *	0,45 (0,32 - 1,14)	
	NR2B	6	0,235 ± 0,031	0,24 (0,12 - 0,34)	6	0,93 ± 0,23 *	0,87 (0,28 - 1,65)	
	NR2A:NR2B	8	0,764 ± 0,142	0,7 (0,4 - 1,64)	8	0,96 ± 0,135	0,925 (0,48 - 1,62)	

PNG35: Postnatal 35. gün; n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

dHc: Dorsal hipokampüs, vHc: ventral hipokampüs

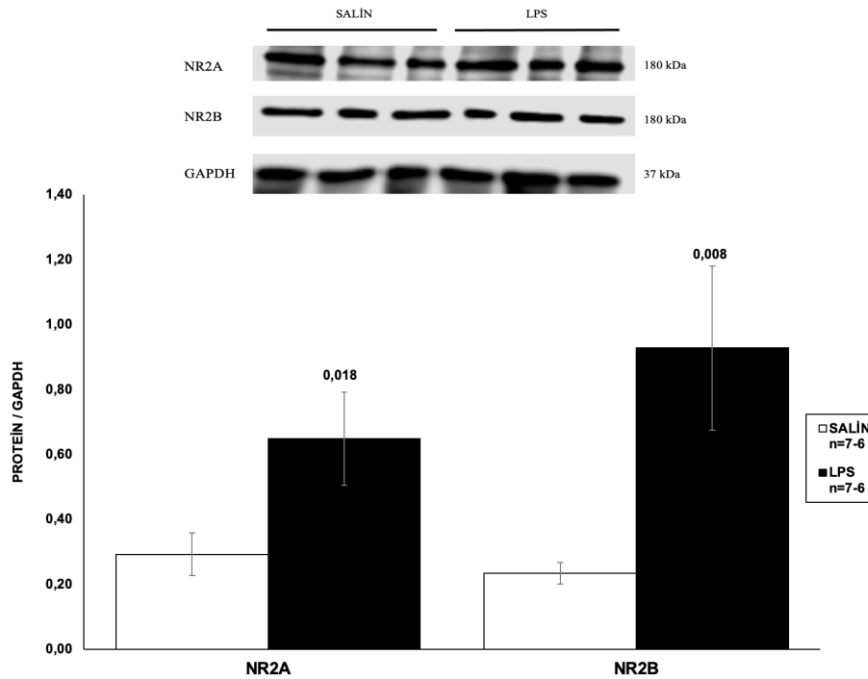
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Erkek sıçanlarda Salin grubu ile karşılaştırıldığında LPS grubunda dHc NR2A ($p=0,045$) ve NR2B ($p=0,035$) protein ekspresyonları istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (Şekil 4.2.1.2.1).



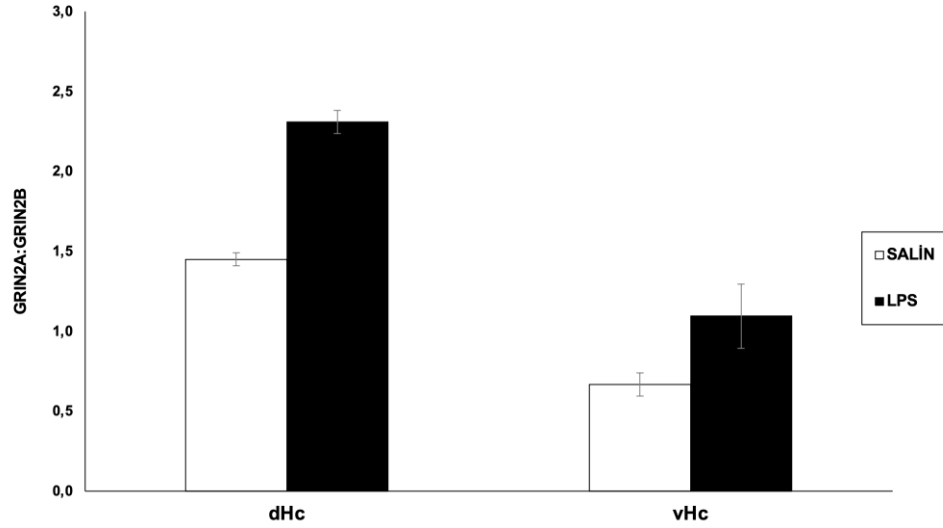
Şekil 4.2.1.2.1: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin grubuna göre LPS grubunda vHc'de NR2A ($p=0,018$) ve NR2B ($p=0,008$) protein ekspresyonları istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (Şekil 4.2.1.2.2).



Şekil 4.2.1.2.2: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Her iki hipokampus bölgesinde de istatistiksel anlamlılıkta olmasa da Salin grubuna göre LPS grubunda NR2A:NR2B oranı artmıştır (**Şekil 4.2.1.2.3**).



Şekil 4.2.1.2.3: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Dişi sıçanlar

Dişi sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.1.2.3**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.2.3: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlardaki protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

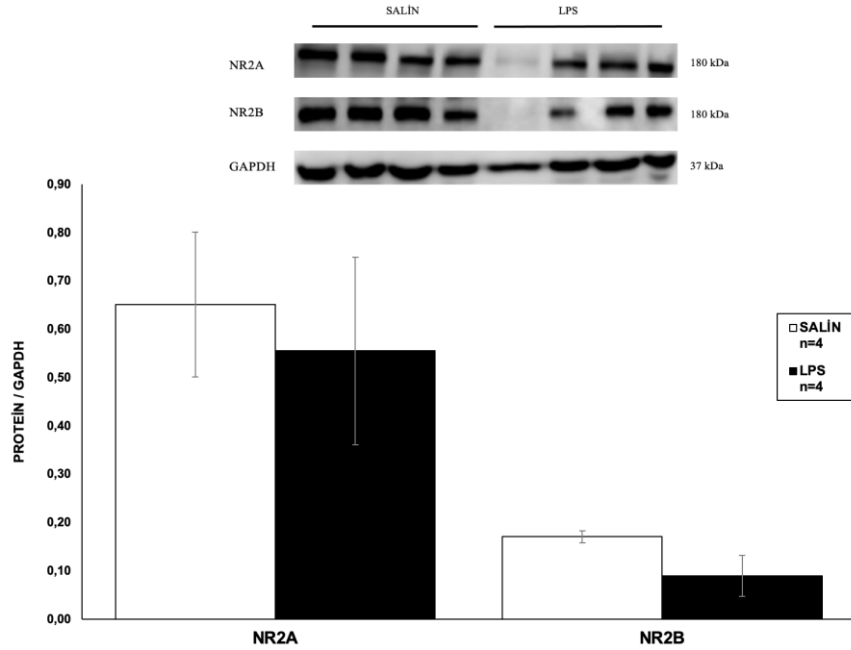
PNG35 DİŞİ SİÇANLAR							
		SALİN			LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	NR2A	4	0,653 ± 0,13	0,64 (0,41 - 0,92)	4	0,56 ± 0,168	0,585 (0,12 - 0,94)
	NR2B	4	0,17 ± 0,011	0,165 (0,15 - 0,20)	4	0,088 ± 0,037	0,085 (0,00 - 0,18)
	NR2A:NR2B	4	2,58 ± 0,19	2,73 (2,01 - 2,87)	3	4,29 ± 0,66 *	3,81 (3,46 - 5,60)
vHc	NR2A	4	0,175 ± 0,006	0,175 (0,16 - 19)	4	0,1 ± 0,03	0,11 (0,03 - 0,15)
	NR2B	4	0,07 ± 0,004	0,07 (0,06 - 0,08)	4	0,008 ± 0,005	0,005 (0,00 - 0,02)
	NR2A:NR2B	4	2,60 ± 0,153	2,60 (2,27 - 2,95)	4	43,99 ± 18,38 *	45,9 (4,83 - 79,34)

PNG35: Postnatal 35. gün; n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan

dHc: Dorsal hipokampus, vHc: ventral hipokampus

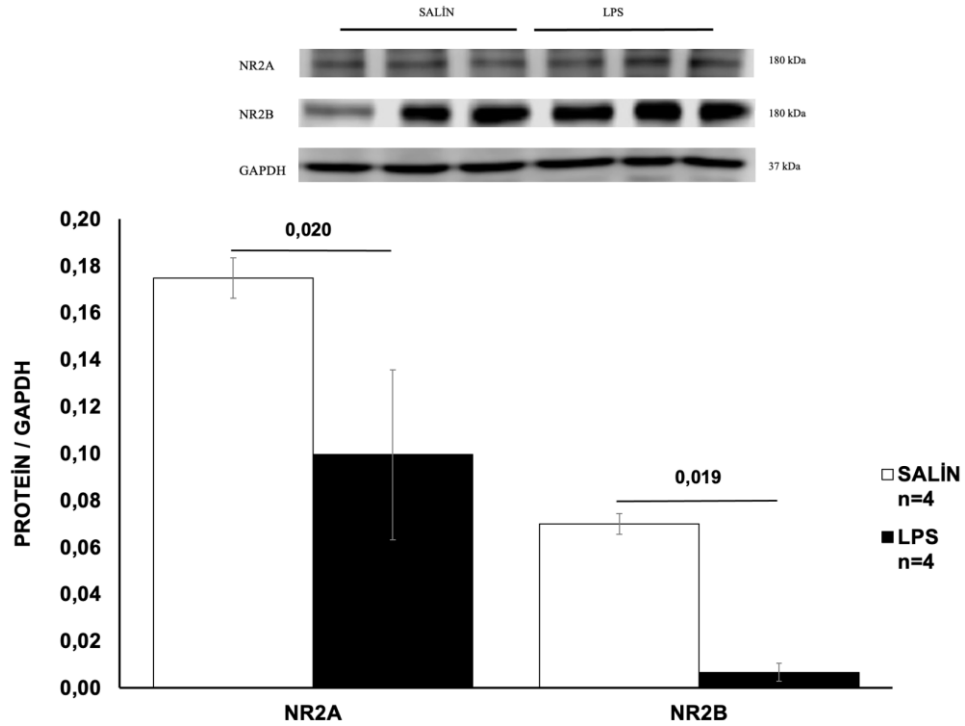
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Dişi sıçanlarda Salin grubuna göre LPS grubunda istatistiksel anlamlılıkta olmasa da dHc'de NR2A ve NR2B protein ekspresyonları azalmıştır (**Şekil 4.2.1.2.4**).



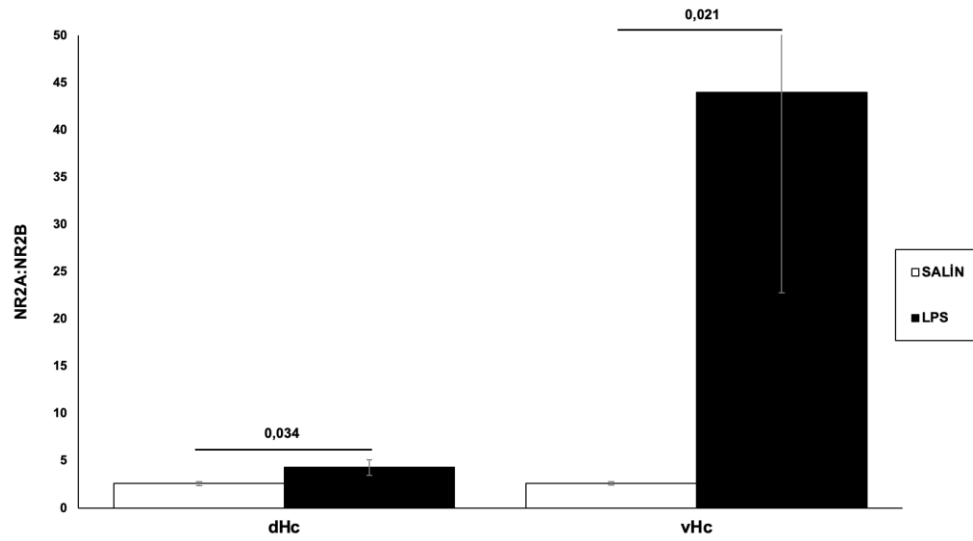
Şekil 4.2.1.2.4: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

LPS grubunda Salin grubuna göre, vHc'de NR2A ($p=0,020$) ve NR2B ($p=0,019$) protein ekspresyonları istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır (**Şekil 4.2.1.2.5**)



Şekil 4.2.1.2.5: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

LPS grubunda Salin grununa göre NR2A:NR2B oranı dHc ($p=0,034$) ve vHc'de ($p=0,021$) istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (**Şekil 4.2.1.2.6**).



Şekil 4.2.1.2.6: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

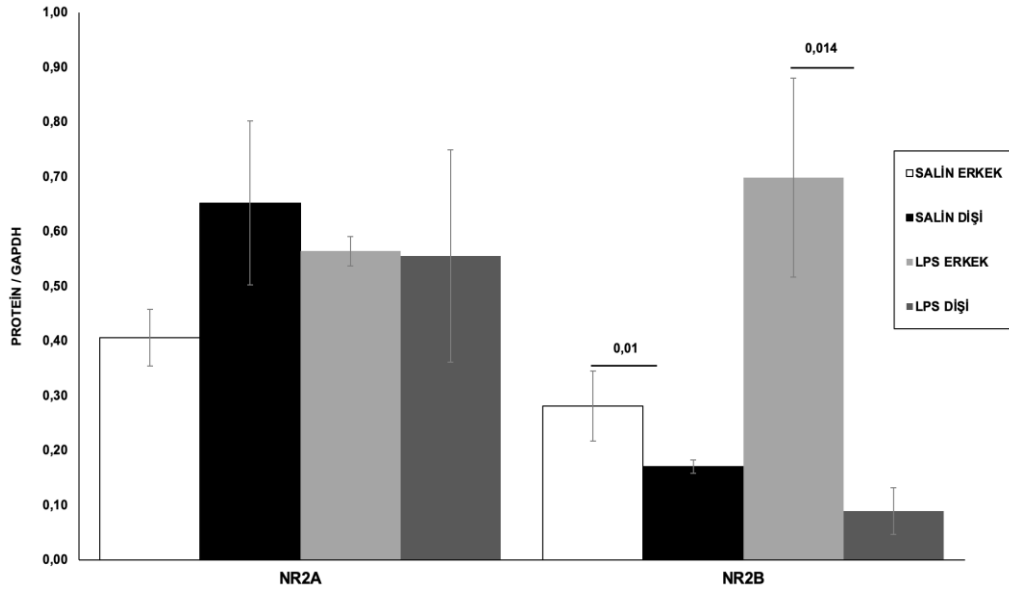
PNG35'teki cinsiyet karşılaştırması için NR2A, NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel sonuçlar (Mann Whitney U) **Tablo 4.2.1.2.4'te** belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.2.4: Postnatal 35. gündeki sıçanların protein ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG35 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
GRUP	DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS		
	NR2A	NR2B	NR2A:NR2B	NR2A	NR2B	NR2A:NR2B
SALIN	0,086	0,010*	0,011*	0,029*	0,010*	0,007*
LPS	1,000	0,014*	0,101	0,008*	0,010*	0,006*

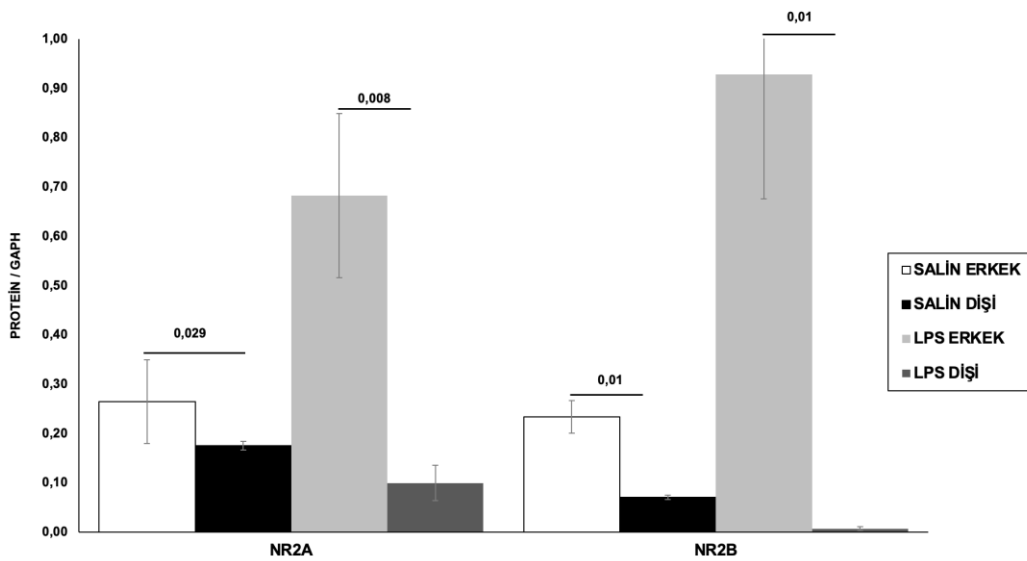
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p<0,05$) verileri belirtmektedir: Mann-Whitney Testi. NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel değerler Salin ve LPS gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyetlerin karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

Salin grubunda erkeklere göre dişilerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da dHc'de NR2A protein ekspresyonu artmıştır, LPS grubundaki dişilerde ise azalmıştır. Erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda Salin ($p=0,01$) ve LPS ($p=0,014$) gruplarında NR2B ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır (**Şekil 4.2.1.2.7**).



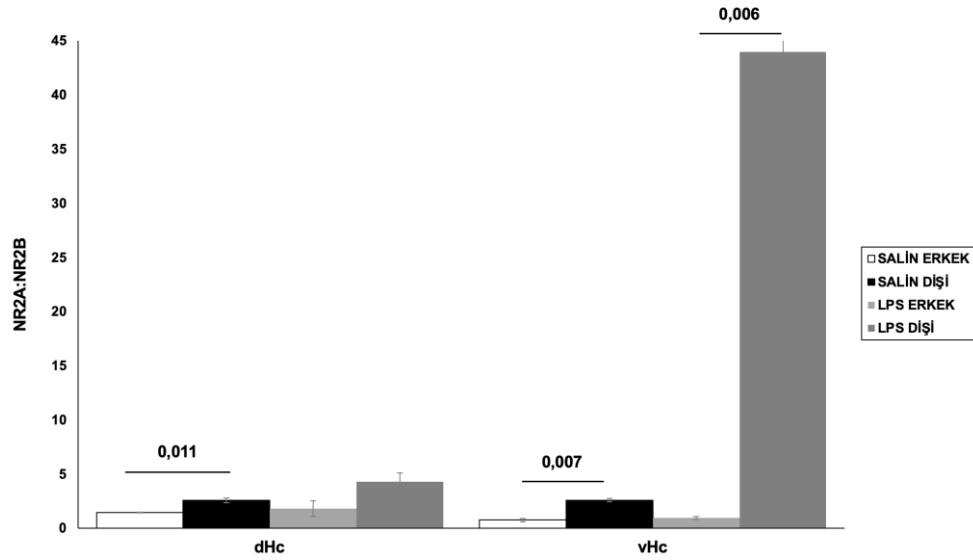
Şekil 4.2.1.2.7: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Erkek sıçanlar ile kıyaslandığında dişi sıçanlarda vHc'de Salin ($p=0,029$) ve LPS ($p=0,008$) gruplarında NR2A ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır. Dişi sıçanlardaki NR2B ekspresyonu erkek sıçanlara göre Salin ($p=0,01$) ve LPS ($p=0,01$) gruplarının ikisinde de istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır (**Şekil 4.2.1.2.8**).



Şekil 4.2.1.2.8: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin grubundaki dişi sıçanlarda dHc'deki NR2A:NR2B oranı erkeklere göre istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,011$). İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da LPS grubundaki dişilerde de erkeklere göre NR2A:NR2B oranı artmıştır. Erkek sıçanlara kıyasla dişi sıçanlarda vHc'deki NR2A:NR2B oranı Salin grubunda ($p=0,007$) ve LPS grubunda ($p=0,006$) istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (**Şekil 4.2.1.2.9**).



Şekil 4.2.1.2.9: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.2.1.3. Postnatal 57. gün

PNG57'deki erkek ve dişi sıçanlar için NR2A, NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel sonuçlar (Kruskal-Wallis) **Tablo 4.2.1.3.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.3.1: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanların protein ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

Reseptör Alt Tipi	PNG57 p DEĞERLERİ			
	DORSAL HİPOKAMPÜS		VENTRAL HİPOKAMPÜS	
	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI
NR2A	0,105	0,218	0,048*	0,367
NR2B	0,105	0,194	0,042*	0,125
NR2A:NR2B	0,08	0,493	0,493	0,261

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p<0,05$) verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis testi. NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel değerler, Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

İstatistiksel anlamlılıktaki sonuçlara ikili karşılaştırma ve Bonferroni testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırma sonuçlarındaki istatistiksel anlamlılıklar ilişkili şekillerde gösterilmiştir.

Erkek sıçanlar

Erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.1.3.2'**de belirtilmiştir.

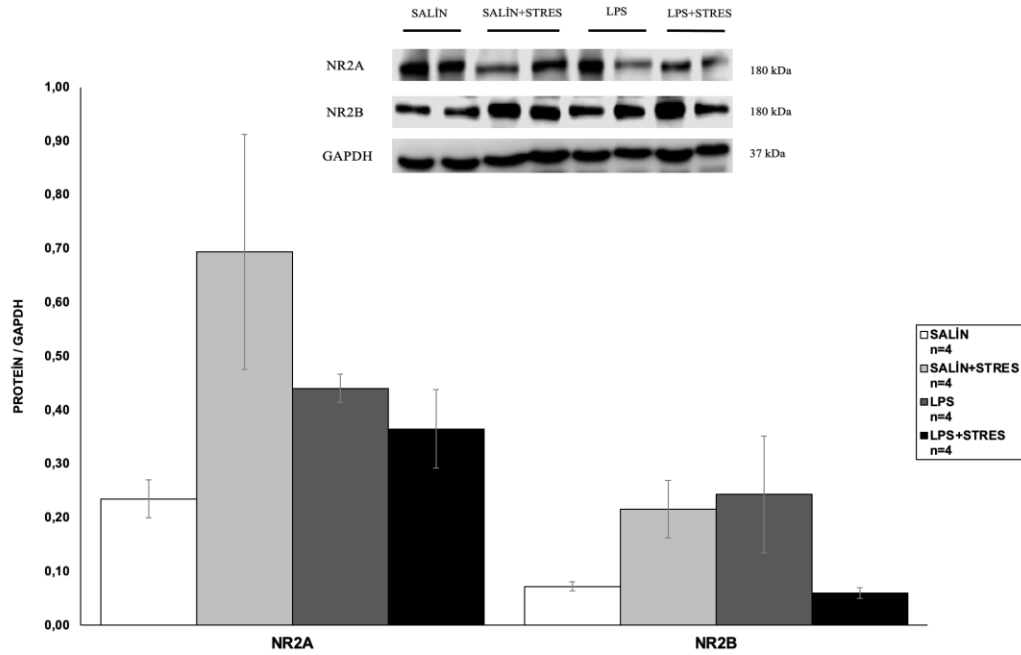
Tablo 4.2.1.3.2: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanların protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

PNG57 ERKEK SIÇANLAR							
SALIN				LPS			
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	NR2A	4	0,235 ± 0,030	0,235 (0,17 - 0,30)	4	0,44 ± 0,23	0,43 (0,40 - 0,50)
	NR2B	4	0,07 ± 0,007	0,065 (0,06 - 0,09)	4	0,243 ± 0,093	0,25 (0,03 - 0,44)
	NR2A:NR2B	4	3,96 ± 0,23	3,8 (3,62 - 4,63)	4	6,06 ± 3,66	2,66 (1,92 - 17,01)
vHc	NR2A	5	0,286 ± 0,064	0,22 (0,15 - 0,45)	4	0,38 ± 0,115	0,43 (0,07 - 0,59)
	NR2B	4	0,048 ± 0,018	0,036 (0,02 - 0,1)	4	0,28 ± 0,093	0,31 (0,04 - 0,47)
	NR2A:NR2B	5	4,26 ± 1,184	5,31 (1,12 - 6,69)	4	2,38 ± 0,7	1,99 (1,16 - 4,38)
SALIN + STRES				LPS + STRES			
dHc	NR2A	4	0,695 ± 0,190	0,74 (0,19 - 1,11)	4	0,41 ± 0,061	0,43 (0,25 - 0,53)
	NR2B	4	0,215 ± 0,047	0,245 (0,08 - 0,29)	4	0,06 ± 0,007	0,055 (0,05 - 0,08)
	NR2A:NR2B	4	3,29 ± 0,344	3,2 (2,65 - 4,11)	4	12,77 ± 6,62	7,33 (4,22 - 32,19)
vHc	NR2A	5	0,578 ± 0,047	0,64 (0,42 - 0,66) *	5	0,334 ± 0,048	0,32 (0,20 - 0,48)
	NR2B	5	0,396 ± 0,074	0,35 (0,24 - 0,68) *	4	0,37 ± 0,054 *	0,35 (0,27 - 0,51)
	NR2A:NR2B	5	2,59 ± 1,035	2,04 (1,06 - 6,64)	5	1,634 ± 0,427	1,34 (0,61 - 3,09)

n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan
dHc: Dorsal hipokampus, vHc: ventral hipokampus

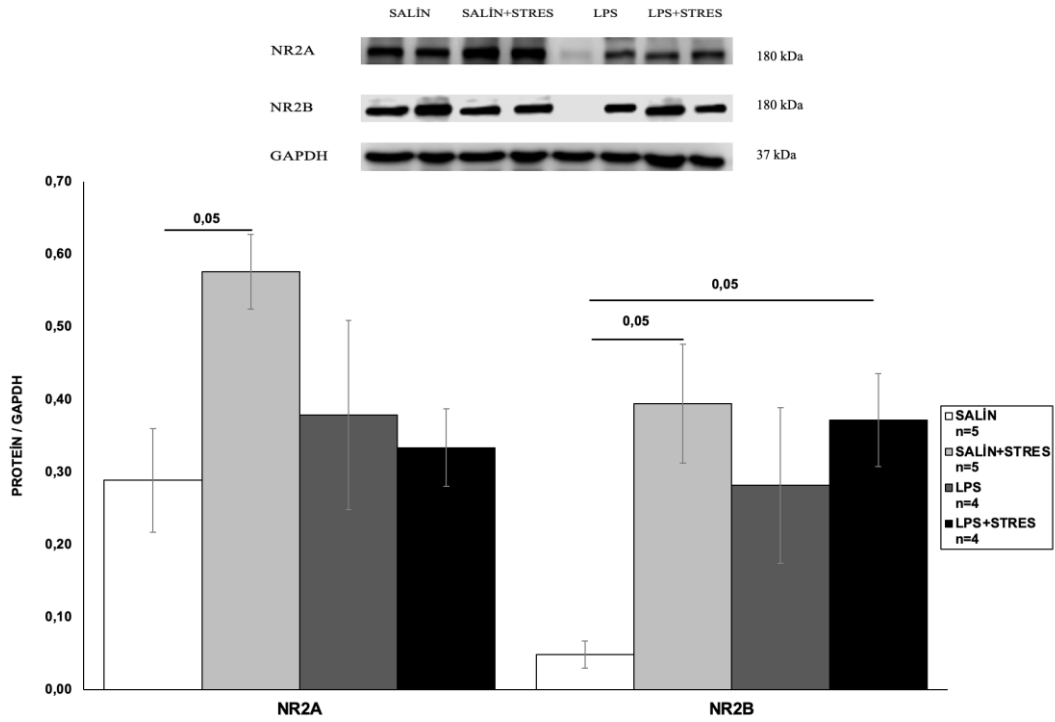
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki (p<0,05) verileri belirtmektedir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında dHc'de NR2A ve NR2B protein ekspresyonlarında istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. NR2A ekspresyonu diğer gruplara göre Salin+Stres grubunda artmıştır; LPS grubunda Salin ve LPS+Stres grubuna göre artmıştır; LPS+Stres grubunda ise Salin grubuna göre artmıştır (**Şekil 4.2.1.3.1**).



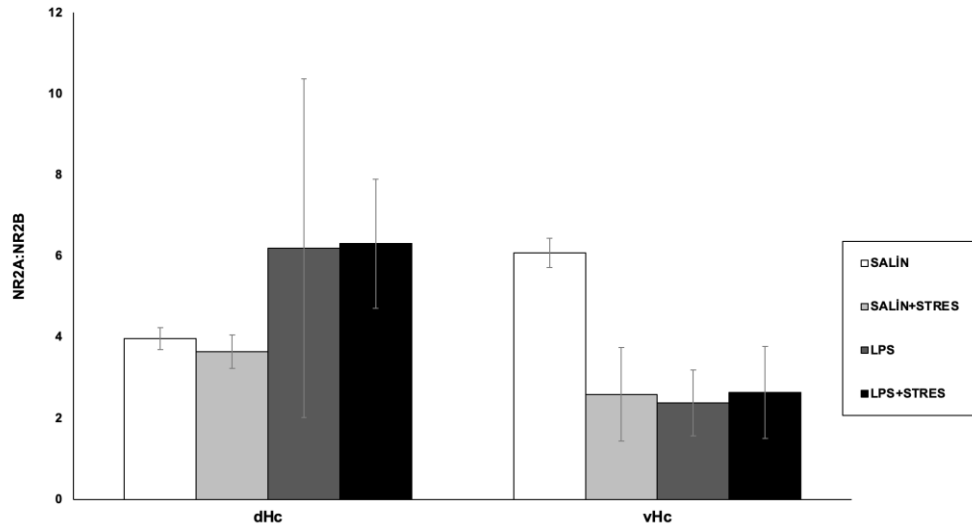
Şekil 4.2.1.3.1: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında vHc'de NR2A ($p=0,048$) ve NR2B ($p=0,042$) protein ekspresyonlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. İkili karşılaştırma ve Bonferroni düzeltmesi sonrasında Salin grubuna göre Salin+Stres grubunda NR2A ekspresyonunun istatistiksel anlamlılıkta arttığı ($p=0,05$); NR2B ekspresyonunun ise Salin grubuna göre Salin+Stres ($p=0,05$) ve LPS+Stres ($p=0,05$) gruplarında istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur (**Şekil 4.2.1.3.2**).



Şekil 4.2.1.3.2: Postnatal 57. günde erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Tüm gruplar karşılaştırıldığında dHc ve vHc'de NR2A:NR2B oranında istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. NR2A:NR2B oranı dHc'de LPS ve LPS+Stres gruplarında Salin ve Salin+Stres gruplarına göre artmıştır; vHc'de ise Salin grubuna göre diğer 3 grupta da azalmıştır (**Şekil 4.2.1.3.3**).



Şekil 4.2.1.3.3: Postnatal 57. günde erkek sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi sıçanlar

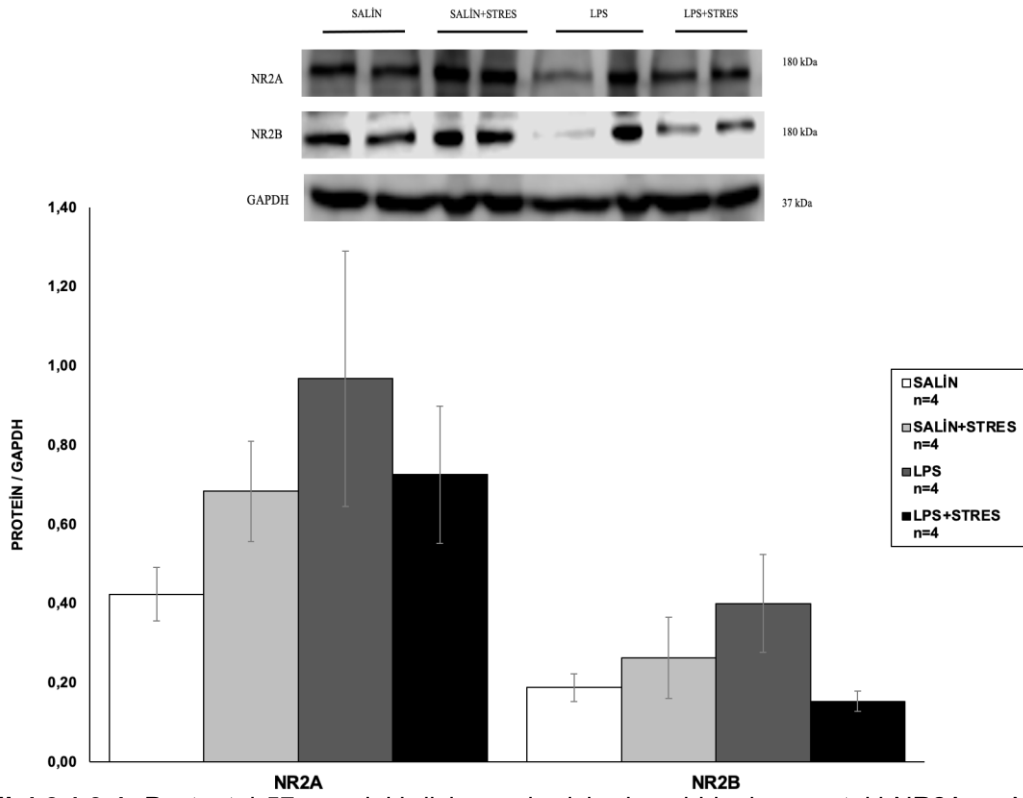
Dişi sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.2.1.3.3'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.3.3: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanların protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

PNG57 DİŞİ SİÇANLAR							
SALİN				LPS			
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	NR2A	4	0,425 ± 0,059	0,4 (0,33 - 0,57)	4	0,968 ± 0,278	0,99 (0,32 - 1,57)
	NR2B	4	0,188 ± 0,031	0,175 (0,13 - 0,27)	4	0,403 ± 0,107	0,37 (0,18 - 0,69)
	NR2A:NR2B	5	4,23 ± 0,95	3,77 (2,21 - 7,29)	4	2,87 ± 0,891	2,46 (1,27 - 5,29)
vHc	NR2A	5	0,464 ± 0,153	0,3 (0,19 - 1,04)	5	0,38 ± 0,063	0,4 (0,23 - 0,52)
	NR2B	5	0,148 ± 0,048	0,1 (0,03 - 0,28)	4	0,445 ± 0,115	0,505 (0,12 - 0,65)
	NR2A:NR2B	4	1,58 ± 0,233	1,5 (1,15 - 2,13)	5	1,32 ± 0,443	0,94 (0,24 - 2,8)
SALİN + STRES				LPS + STRES			
dHc	NR2A	4	0,685 ± 0,11	0,625 (0,49 - 1)	4	0,723 ± 0,151	0,695 (0,40 - 1,10)
	NR2B	4	0,263 ± 0,088	0,235 (0,10 - 0,48)	4	0,153 ± 0,21	0,155 (0,10 - 0,20)
	NR2A:NR2B	3	2,96 ± 0,980	2,07 (1,90 - 4,92)	4	3,47 ± 0,55	3,78 (1,95 - 4,38)
vHc	NR2A	5	0,302 ± 0,042	0,32 (0,20 - 0,43)	3	0,527 ± 0,087	0,46 (0,42 - 0,70)
	NR2B	4	0,308 ± 0,073	0,295 (0,15 - 0,49)	3	0,173 ± 0,043	0,17 (0,10 - 0,25)
	NR2A:NR2B	5	1,14 ± 0,197	1,19 (0,47 - 1,58)	3	2,3 ± 0,59	2,22 (1,32 - 3,36)

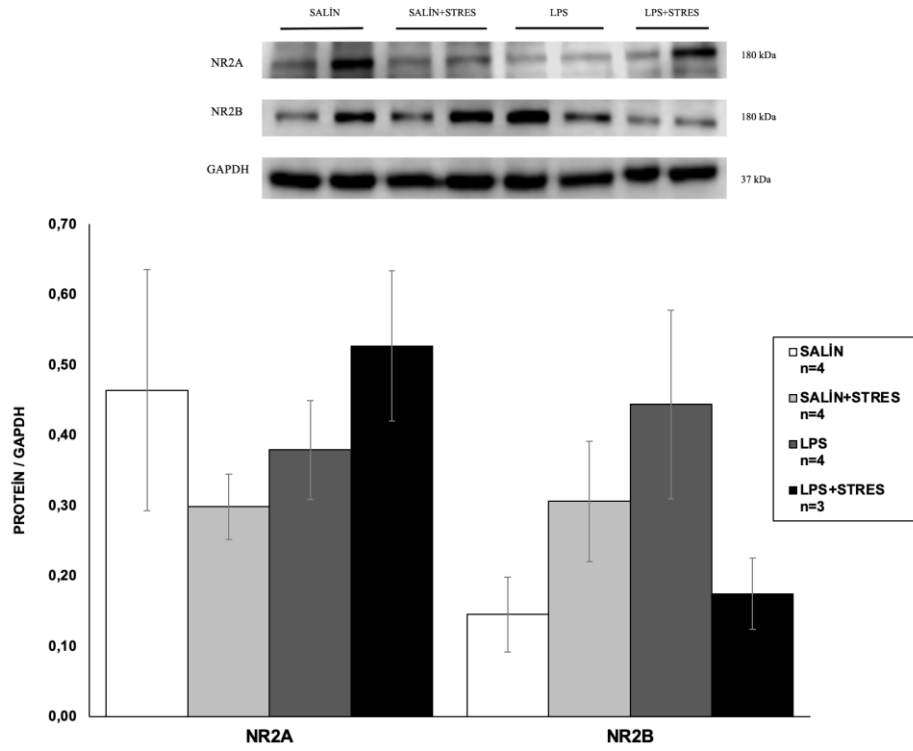
n: sıçan sayısı; A.O.: aritmetik ortalamala; S.E.: standart hata; Med: medyan
dHc: Dorsal hipokampüs, vHc: ventral hipokampüs

Dişi sıçanlarda NR2A ve NR2B protein ekspresyonları dHc ve vHc'de gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Dişi sıçanlarda dHc'de NR2A ve NR2B protein ekspresyonları LPS grubunda diğer tüm gruplara göre artmıştır (**Şekil 4.2.1.3.4**).



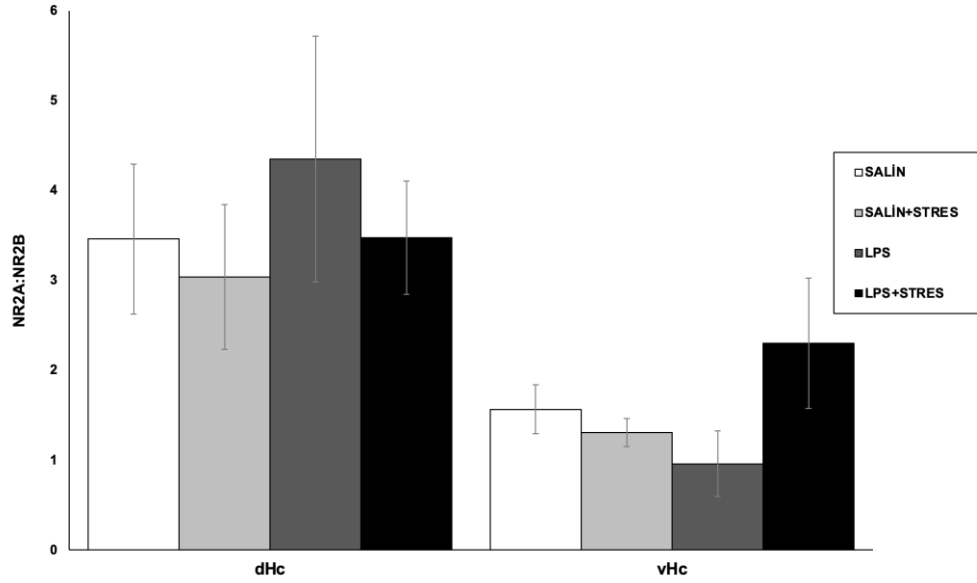
Şekil 4.2.1.3.4: Postnatal 57. günde dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi sıçanlar için vHc NR2A ekspresyonu Salin grubuna göre Salin+Stres ve LPS gruplarında azalmıştır, LPS+Stres grubunda ise artmıştır. NR2B ekspresyonu ise LPS grubunda diğer tüm gruplara göre, Salin+Stres grubunda ise Salin ve LPS+Stres gruplarına göre artmıştır (**Şekil 4.2.1.3.5**).



Şekil 4.2.1.3.5: Postnatal 57. günde dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Grupların NR2A:NR2B oranı karşılaştırıldığında her iki hipokampus bölgesinde de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Diğer gruplara kıyasla NR2A:NR2B oranı dHc'de LPS grubunda artmıştır, vHc'de ise LPS+Stres grubunda artmıştır (**Şekil 4.2.1.3.6**).



Şekil 4.2.1.3.6: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanlar için dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

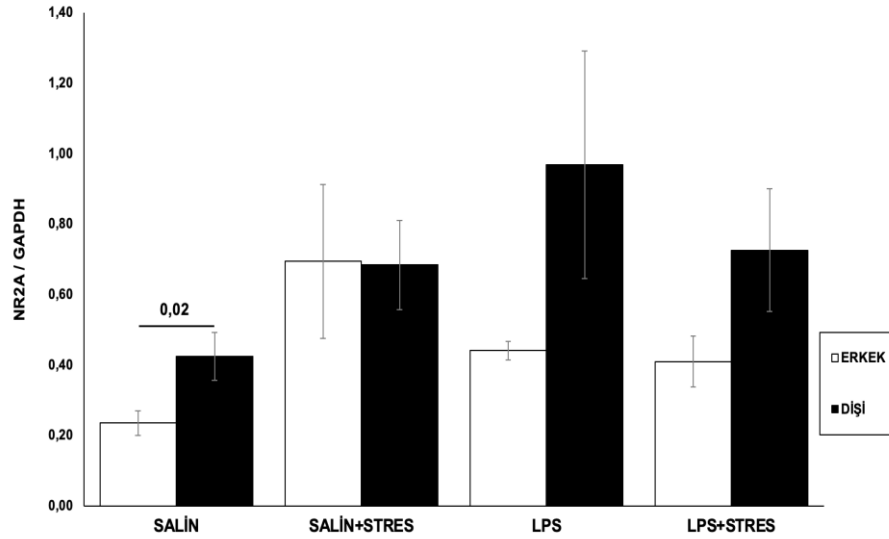
PNG57'deki cinsiyet karşılaştırması için NR2A, NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel sonuçlar (Mann Whitney U) **Tablo 4.2.1.3.4**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.3.4: Postnatal 57. gündeki sıçanların protein ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG57 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
GRUP	DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS		
	NR2A	NR2B	NR2A:NR2B	NR2A	NR2B	NR2A:NR2B
SALİN	0,020*	0,020*	1,000	0,251	0,138	0,327
LPS	0,248	0,386	0,386	0,902	0,248	0,176
SALİN+STRES	0,561	0,564	0,480	0,016*	0,381	0,175
LPS+STRES	0,083	0,020*	0,043*	0,101	0,034*	0,287

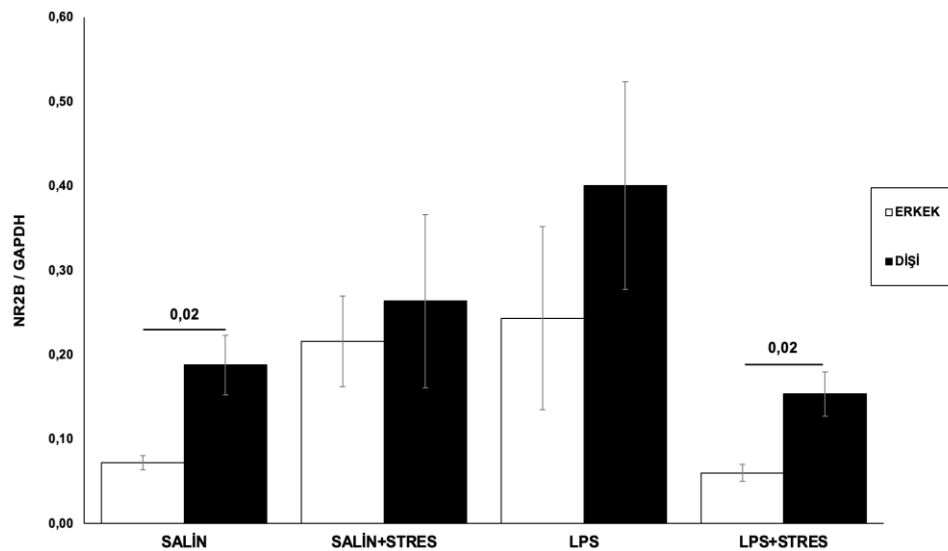
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel değerler Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyetlerin karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

Erkek sıçanlar ile karşılaştırıldıklarında dişi sıçanlarda NR2A protein ekspresyonu dHc'de Salin grubunda istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,02$). İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da NR2A protein ekspresyonu Salin+Stres grubundaki dişilerde azalmıştır; LPS ve LPS+Stres grubundaki dişilerde ise artmıştır (**Şekil 4.2.1.3.7**).



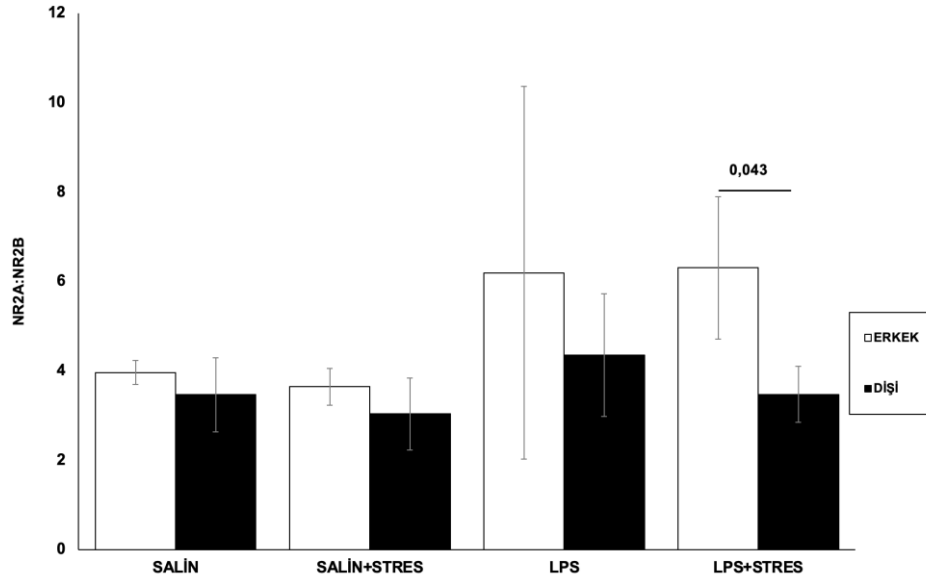
Şekil 4.2.1.3.7: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A protein ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Erkek sıçanlara kıyasla dişi sıçanlarda dHc'deki NR2B protein ekspresyonu Salin ($p=0,02$) ve LPS+Stres ($p=0,02$) gruplarında istatistiksel anlamlılıkta artmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da Salin ve LPS gruplarında da NR2B ekspresyonu artmıştır (**Şekil 4.2.1.3.8**).



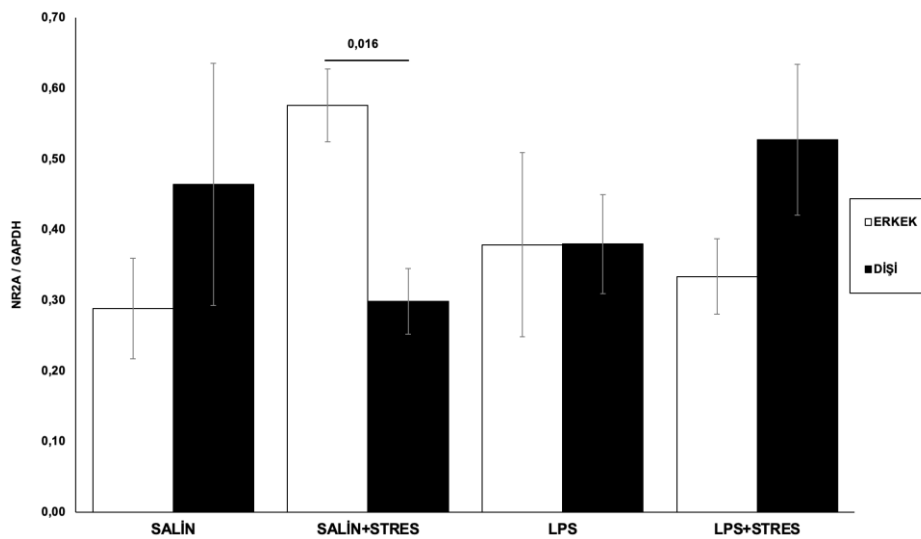
Şekil 4.2.1.3.8: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2B protein ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Tüm gruplardaki cinsiyetler karşılaştırıldığında dHc'de NR2A:NR2B oranı LPS+Stres grubundaki dişilerde erkeklere göre istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,043$). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da diğer gruplardaki dişi sıçanlarda da erkeklere göre azalmıştır (**Şekil 4.2.1.3.9**).



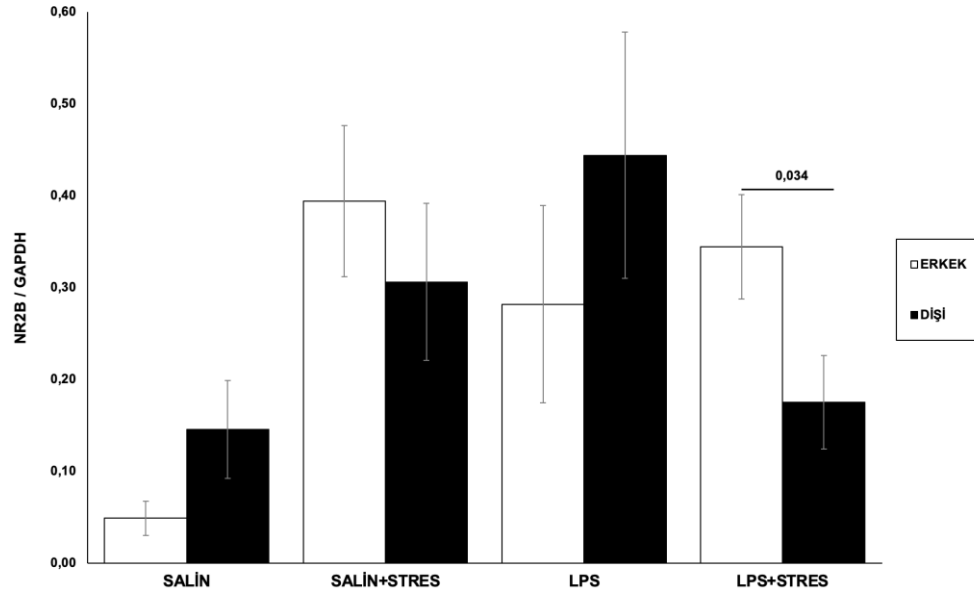
Şekil 4.2.1.3.9: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Erkek sıçanlara göre dişi sıçanların vHc bölgesinde Salin+Stres grubunda NR2A protein ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,016$). İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da dişi sıçanlarda erkeklere kıyasla NR2A ekspresyonu Salin ve LPS+Stres gruplarında artmıştır (**Şekil 4.2.1.3.10**).



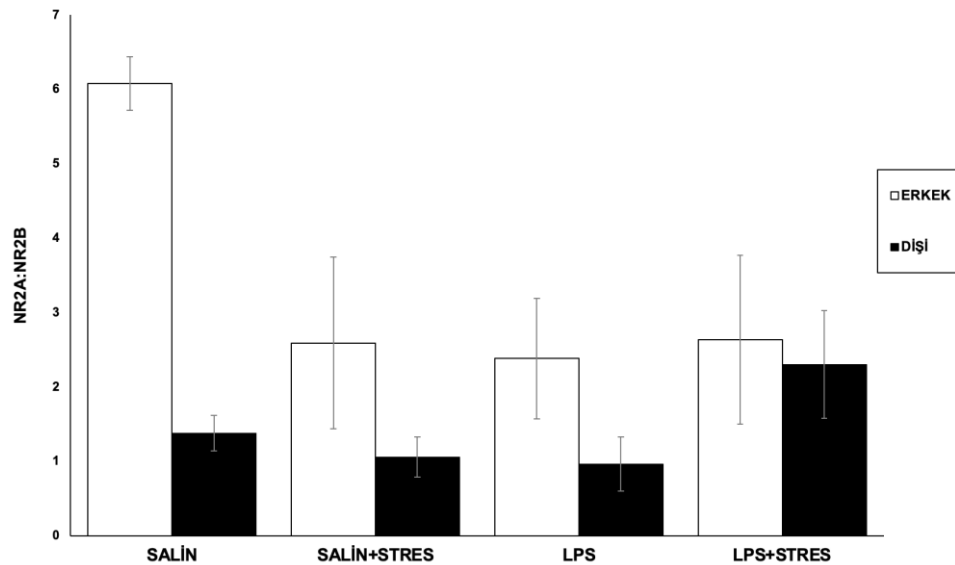
Şekil 4.2.1.3.10: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A protein ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Erkek sıçanlara göre LPS+Stres grubundaki dişi sıçanlarda NR2B protein ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,034$). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da erkeklere göre dişi sıçanlarda NR2B ekspresyonu vHc'de Salin ve LPS gruplarında artmıştır, Salin+Stres grubunda ise azalmıştır (**Şekil 4.2.1.3.11**).



Şekil 4.2.1.3.11: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2B protein ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da erkeklere göre dişi sıçanlarda NR2A:NR2B oranı vHc'de tüm gruplarda azalmıştır (**Şekil 4.2.1.3.12**).



Şekil 4.2.1.3.12: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.2.1.4. Postnatal 90. gün

PNG90'daki erkek ve dişi sıçanlar için NR2A, NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel sonuçlar (Kruskal-Wallis) **Tablo 4.2.1.4.1'de** belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.4.1: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanların protein ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG90 p DEĞERLERİ				
Reseptör Alt Tipi	DORSAL HİPOKAMPÜS		VENTRAL HİPOKAMPÜS	
	ERKEK	DİŞİ	ERKEK	DİŞİ
NR2A	0,026*	0,019*	0,004*	0,592
NR2B	0,045*	0,257	0,013*	0,131
NR2A:NR2B	0,235	0,901	0,236	0,257

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis testi. İstatistiksel anlamlılıktaki sonuçlara ikili karşılaştırma ve Bonferroni testi uygulanmıştır. İkili karşılaştırma sonuçlarındaki istatistiksel anlamlılıklar, ilişkili şekillerde gösterilmiştir. NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel değerler Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

Erkek sıçanlar

Erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.2.1.4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.4.2: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanların protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

DEĞİŞKEN	n	SALİN		n	LPS		
		A.O ± S.E	Med (min - maks)		A.O ± S.E	Med (min - maks)	
NR2A	6	0,288 ± 0,53	0,265 (0,14 - 0,53)	6	0,43 ± 0,094	0,4 (0,18 - 0,68)	
dHc	NR2B	5	0,056 ± 0,011	0,05 (0,03 - 0,09)	5	0,08 ± 0,025	0,05 (0,03 - 0,15)
	NR2A:NR2B	5	4,12 ± 0,995	4,16 (1,66 - 7,38)	6	5,22 ± 1,57	5,01 (0,73 - 11,54)
	NR2A	6	0,452 ± 0,092	0,465 (0,21 - 0,74)	6	0,39 ± 0,07	0,38 (0,19 - 0,63)
vHc	NR2B	6	0,053 ± 0,008	0,055 (0,03 - 0,08)	6	0,15 ± 0,04	0,15 (0,02 - 0,25)
	NR2A:NR2B	6	6,08 ± 1,87	4,95 (1,58 - 12,5)	4	2,10 ± 0,043	1,89 (1,48 - 3,13)
		SALİN + STRES		LPS + STRES			
	NR2A	6	0,375 ± 0,070	0,31 (0,22 - 0,61)	6	0,78 ± 0,126 *	0,86 (0,65 - 1,02)
dHc	NR2B	4	0,08 ± 0,014	0,07 (0,06 - 0,12)	4	0,18 ± 0,035 *	0,17 (0,12 - 0,25)
	NR2A:NR2B	4	1,56 ± 0,481	1,16 (0,92 - 2,99)	5	3,13 ± 1,21	1,89 (1,19 - 6,93)
	NR2A	6	0,33 ± 0,102	0,19 (0,12 - 0,66)	6	0,95 ± 0,065 #	0,96 (0,73 - 1,12)
vHc	NR2B	6	0,09 ± 0,017	0,09 (0,04 - 0,14)	6	0,18 ± 0,036 *	0,17 (0,09 - 0,33)
	NR2A:NR2B	6	10,20 ± 3,63	8,16 (1,67 - 23,81)	6	4,38 ± 1,148	3,61 (1,85 - 8,94)

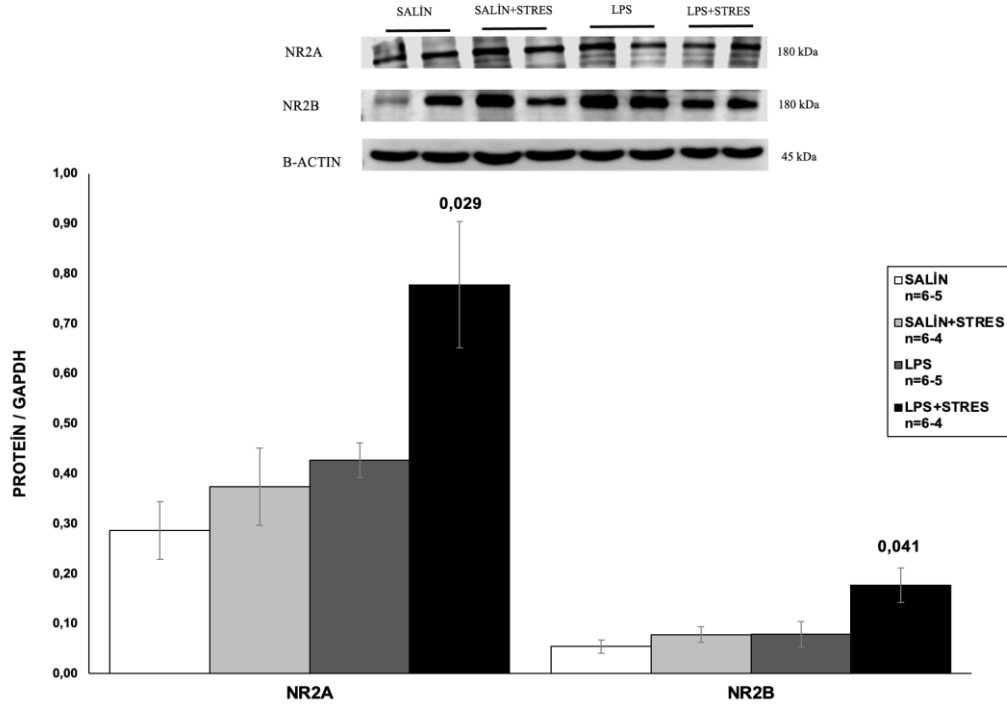
n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan

dHc: Dorsal hipokampus; vHc: Ventral hipokampus

* Salin grubuna göre; # Salin+Stres grubuna, † LPS grubuna göre göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki (p<0,05) verileri belirtmektedir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında dHc (p=0,026) ve vHc'de (p=0,045) NR2A protein ekspresyonunun gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkta farklılaştığı bulunmuştur. NR2B protein ekspresyonunun da dHc (p=0,045) ve vHc'de (p=0,013) istatistiksel anlamlılıkta değiştiği bulunmuştur.

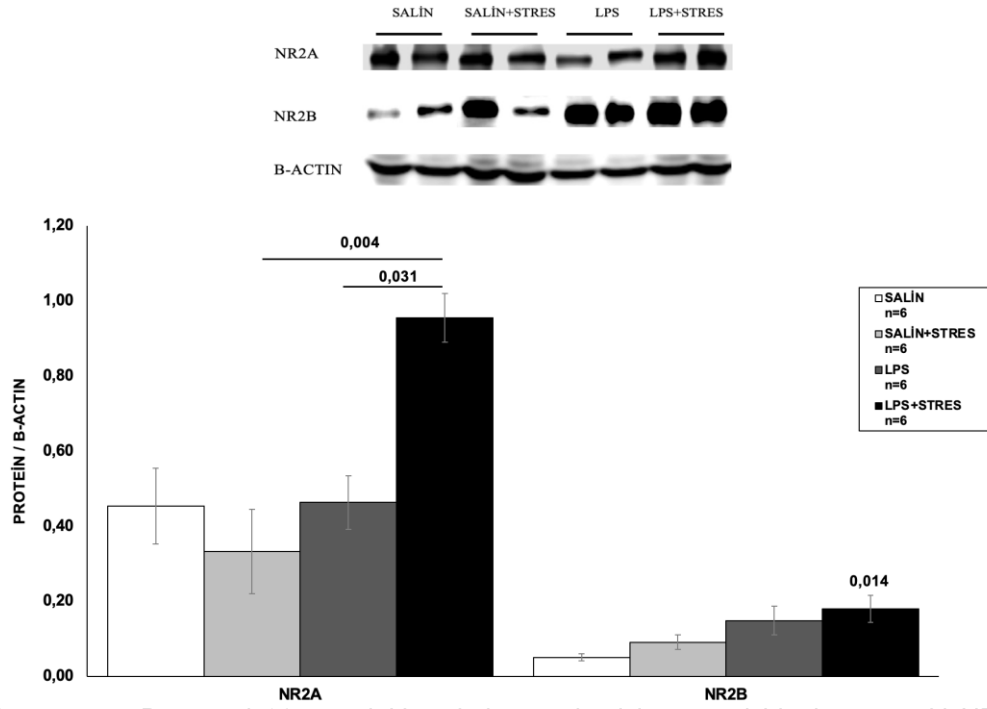
İkili karşılaştırma sonrasında dHc'de Salin grubuna göre LPS+Stres grubunda NR2A (p=0,029) ve NR2B (p=0,041) protein ekspresyonlarının istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur (Şekil 4.2.1.4.1).



Şekil 4.2.1.4.1: Postnatal 90. günde erkek sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Şekilde belirtilen sıçan sayılarının (n) ilki NR2A ikincisi NR2B ölçümlerinde kullanılanları ifade etmektedir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Tüm gruplar karşılaştırıldığında NR2A:NR2B oranında dHc'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, Salin+Stres grubunda diğer gruplara göre azalmıştır.

İkili karşılaştırma sonrasında vHc'de NR2A ekspresyonunun LPS+Stres grubunda Salin+Stres ($p=0,004$) ve LPS ($p=0,031$) gruplarına göre arttığı bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da NR2A ekspresyonu Salin+Stres grubunda diğer tüm gruplara göre azalmıştır. Salin grubuna göre LPS+Stres grubunda NR2B ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,014$). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da diğer tüm gruplara göre NR2A ve NR2B ekspresyonu LPS+Stres grubunda artmıştır (**Şekil 4.2.1.4.2**).



Şekil 4.2.1.4.2: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Tüm gruplar karşılaştırıldığında NR2A:NR2B oranında vHc'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, Salin grubuna kıyasla diğer tüm gruplarda NR2A:NR2B oranı azalmıştır.

Dişi sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.1.4.3**'te belirtilmiştir.

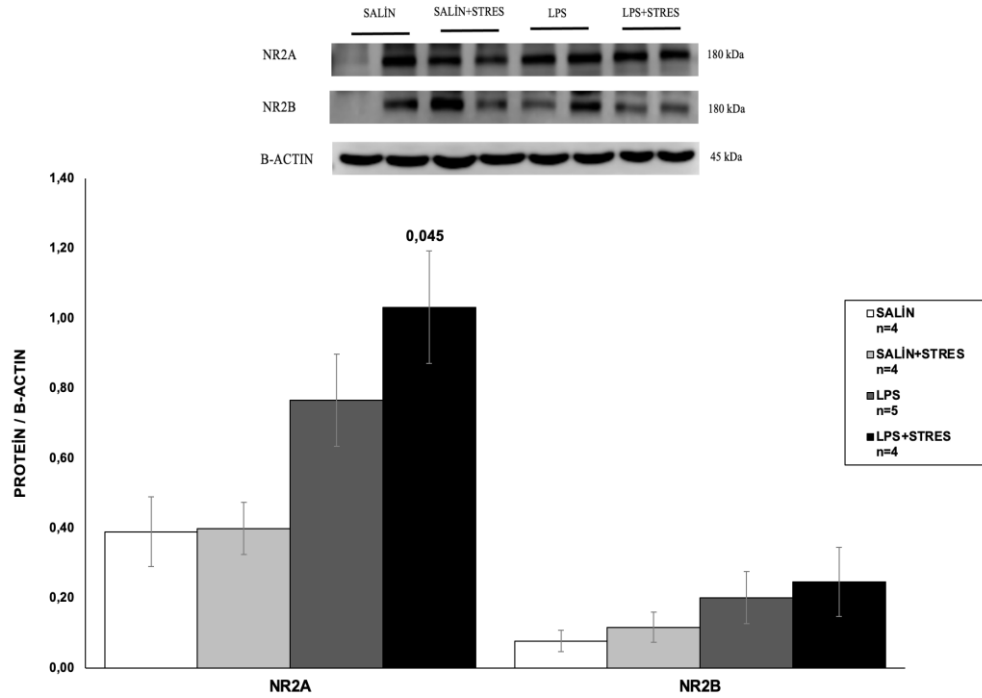
Tablo 4.2.1.4.3: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanların protein ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

PNG90 DIŞI SIÇANLAR							
		SALİN			LPS		
DEĞİŞKEN	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	NR2A	4	0,39 ± 0,087	0,385 (0,24 - 0,55)	4	0,77 ± 0,132	0,82 (0,47 - 0,96)
	NR2B	4	0,075 ± 0,025	0,095 (0,00 - 0,11)	4	0,20 ± 0,074	0,19 (0,05 - 0,36)
	NR2A:NR2B	3	4073 ± 1,21	3,53 (2,29 - 6,39)	4	4,09 ± 0,956	4 (2,53 - 5,84)
vHc	NR2A	4	0,355 ± 0,172	0,27 (0,04 - 0,84)	4	0,39 ± 0,05	0,39 (0,32 - 0,47)
	NR2B	4	0,128 ± 0,054	0,125 (0,01 - 0,25)	4	0,22 ± 0,04	0,24 (0,13 - 0,27)
	NR2A:NR2B	4	2,005 ± 0,210	2,09 (1,42 - 2,42)	4	1,52 ± 0,19	1,50 (1,16 - 1,92)
		SALİN + STRES			LPS + STRES		
dHc	NR2A	4	0,4 ± 0,066	0,36 (0,29 - 0,59)	4	1,03 ± 0,16 *	0,97 (0,80 - 1,39)
	NR2B	4	0,115 ± 0,039	0,095 (0,05 - 0,22)	4	0,25 ± 0,099	0,21 (0,10 - 0,46)
	NR2A:NR2B	4	5,03 ± 1,60	3,14 (1,43 - 8,43)	4	4,56 ± 0,286	4,5 (4,14 - 5,10)
vHc	NR2A	4	0,328 ± 0,146	0,245 (0,08 - 0,74)	4	0,41 ± 0,08	0,36 (0,31 - 0,61)
	NR2B	4	0,098 ± 0,043	0,1 (0,01 - 0,18)	4	0,22 ± 0,04	0,23 (0,13 - 0,30)
	NR2A:NR2B	4	4,40 ± 1,67	4,27 (0,93 - 8,14)	4	1,49 ± 0,07	1,49 (1,34 - 1,64)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

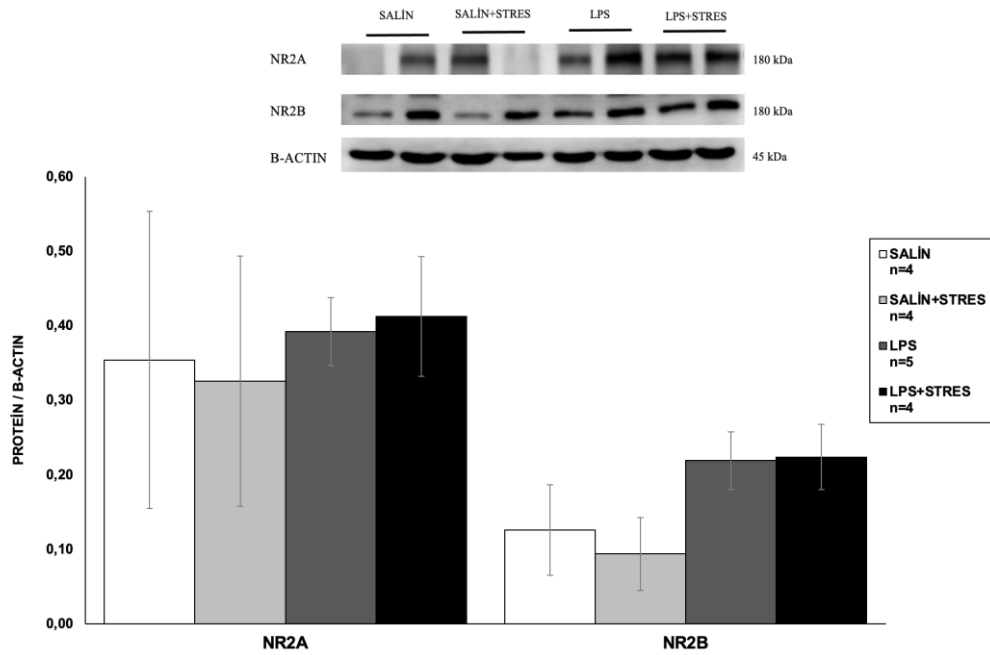
* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları arasında dHc NR2A ekspresyonunda istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,019$). İkili karşılaştırma sonrasında NR2A protein ekspresyonunun Salin grubuna kıyasla LPS+Stres grubunda istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,045$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da NR2A ekspresyonu LPS grubunda Salin ve Salin+Stres grubuna göre artmıştır, LPS+Stres grubuna göre azalmıştır. Tüm gruplar karşılaştırıldığında dHc'deki NR2B ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. LPS+Stres grubunda diğer tüm gruplara göre NR2B ekspresyonu artmıştır, LPS grubunda ise Salin ve Salin+Stres gruplarına göre artmıştır (**Şekil 4.2.1.4.3**).



Şekil 4.2.1.4.3: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları arasında vHc NR2A ve NR2B protein ekspresyonları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Genel olarak bakıldığında LPS ve LPS+Stres gruplarında NR2A ve NR2B protein ekspresyonları diğer gruplara göre artmıştır (**Şekil 4.2.1.4.4**).



Şekil 4.2.1.4.4: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanlarda dorsal ve ventral hipokampüsteki NR2A ve NR2B protein ekspresyonları gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında dHc ve vHc'deki NR2:NR2B oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. NR2A:NR2B oranının dHc'de LPS+Stres grubunda, vHc'de ise Salin+Stres grubunda diğer gruplara göre artmıştır.

Cinsiyet karşılaştırması

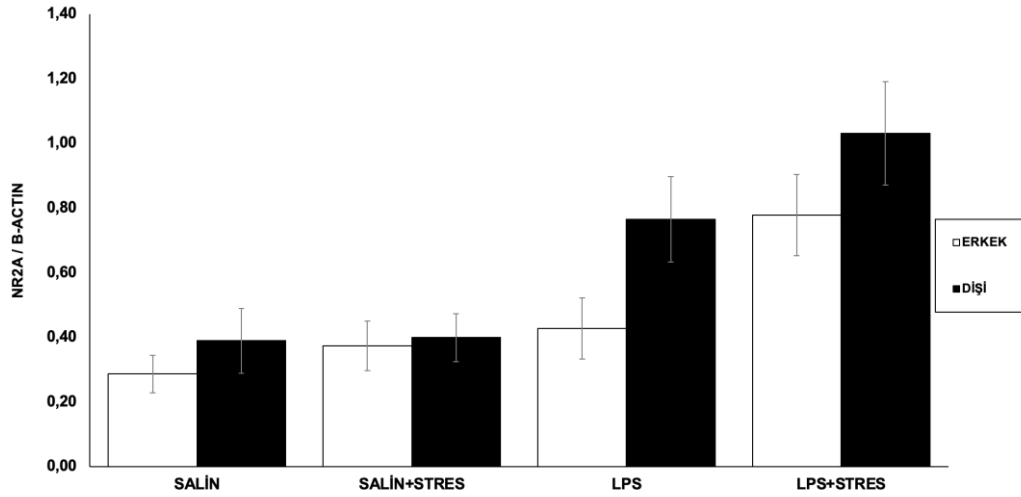
PNG90'daki cinsiyet karşılaştırması için NR2A, NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel sonuçlar (Mann Whitney U) **Tablo 4.2.1.4.4**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.4.4: Postnatal 90. sıçanların protein ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

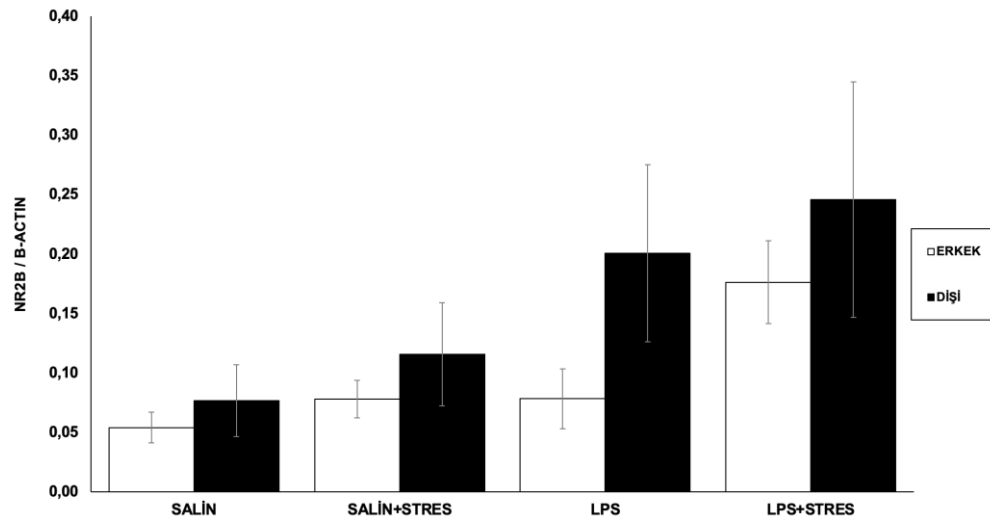
PNG90 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
GRUP	DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS		
	NR2A	NR2B	NR2A:NR2B	NR2A	NR2B	NR2A:NR2B
SALİN	0,453	0,268	0,881	0,593	0,334	0,109
LPS	0,055	0,065	0,670	0,915	0,134	0,248
SALİN+STRES	0,522	0,767	0,083	0,831	0,915	0,286
LPS+STRES	0,394	1,000	0,140	0,011*	0,394	0,010*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve NR2A:NR2B oranına ait istatistiksel değerler Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyetlerin karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

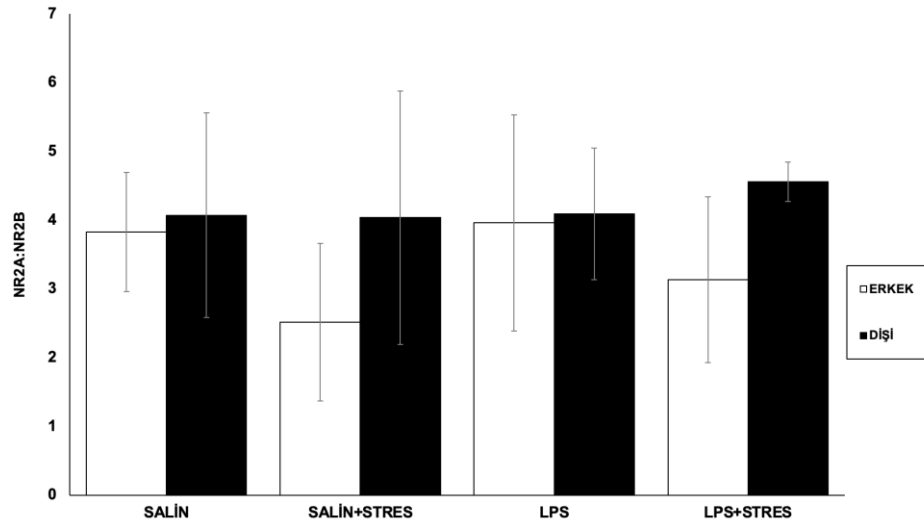
Tüm gruplardaki cinsiyet farklılıkları incelendiğinde dHc'de NR2A, NR2B protein ekspresyonlarında ve NR2A:NR2B oranında istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da tüm gruplardaki dişi sıçanlarda NR2A (**Şekil 4.2.1.4.5**) ve NR2B (**Şekil 4.2.1.4.6**) protein ekspresyonlarında artmıştır. Bu artış LPS ve LPS+Stres gruplarında daha belirgindir. Tüm gruplardaki erkeklere göre dişilerde NR2A:NR2B oranı artmıştır (**Şekil 4.2.1.4.7**).



Şekil 4.2.1.4.5: Postnatal 90. günde erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A protein ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

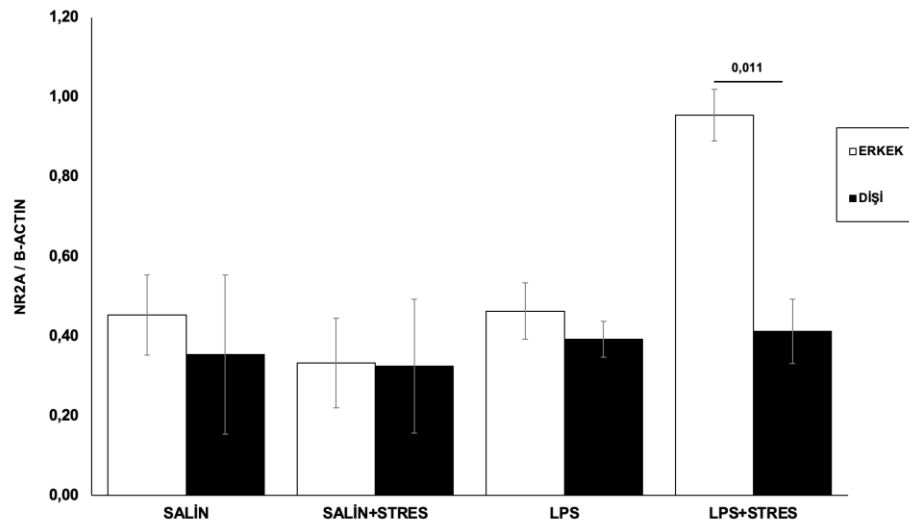


Şekil 4.2.1.4.6: Postnatal 90. günde erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2B protein ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

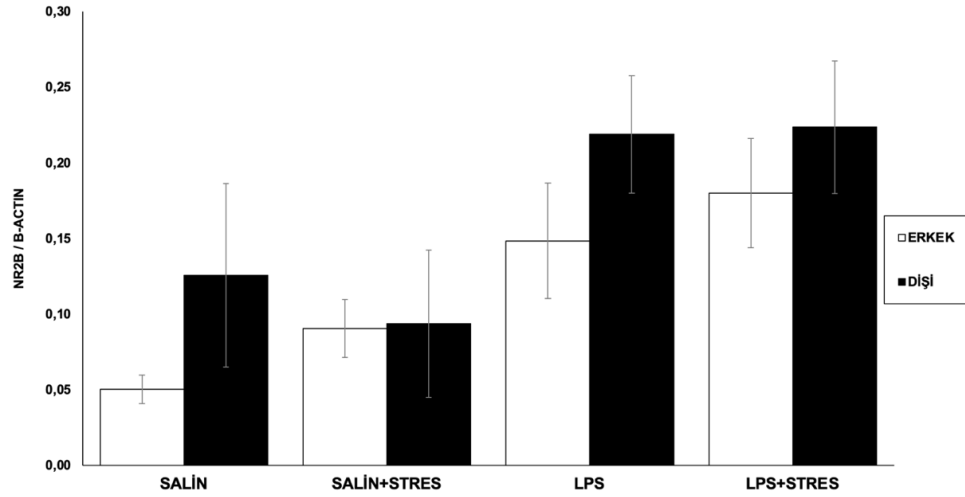


Şekil 4.2.1.4.7: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için dorsal hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Tüm gruplardaki cinsiyetler karşılaştırıldığında vHc'de NR2A ekspresyonunun LPS+Stres grubundaki dişilerde, erkeklere göre istatistiksel anlamlılıkta azaldığı ($p=0,011$) bulunmuştur (**Şekil 4.2.1.4.8**). Cinsiyetler arasında vHc'deki NR2B ekspresyonu istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa tüm gruplarda erkeklere göre dişilerde NR2B ekspresyonu artmıştır (**Şekil 4.2.1.4.9**).

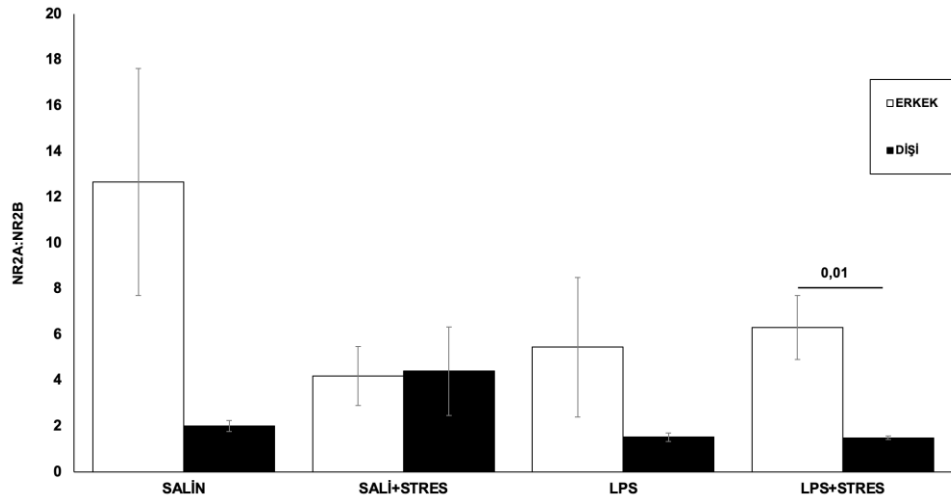


Şekil 4.2.1.4.8: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A protein ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.2.1.4.9: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2B protein ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Tüm gruplarda NR2A:NR2B oranı cinsiyetlere göre incelendiğinde, LPS+Stres grubunda erkeklere göre dişilerde NR2A:NR2B oranının istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur ($p=0,01$). Genel olarak bakıldığında istatistiksel anlamlılıkta olmasa da Salin+Stres grubundaki dişilerde NR2A:NR2B oranı artmıştır, Salin ve LPS grubundaki dişilerde ise azalmıştır (**Şekil 4.2.1.4.10**).



Şekil 4.2.1.4.10: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanlar için ventral hipokampüsteki NR2A:NR2B oranı gösterilmiştir. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.2.1.5. Protein Ekspresyonlarının Gelişimsel Karşılaştırılması

4.2.1.5.1. Erkek sıçanlar

Dorsal hipokampus

Erkek sıçanların grupları dahilinde, dHc'deki gelişimsel protein ekspresyonlarının aritmetik ortalamaları ve istatistiksel sonuçları NR2A protein ekspresyonu için **Tablo 4.2.1.5.1.1**'de, NR2B protein ekspresyonu için **Tablo 4.2.1.5.1.2**'de ve NR2A:NR2B oranı için **Tablo 4.2.1.5.1.3**'te belirtilmiştir.

Salin grubu: Erkek sıçanlarda NR2A protein ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskall-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta değiştiği bulunmuştur ($p=0,018$). İkili karşılaştırma sonucunda NR2A ekspresyonunun PNG4'e göre PNG35'te istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,015$).

Salin grubundaki erkeklerde NR2B protein ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmiştir ($p=0,004$). İkili karşılaştırma sonucunda NR2B protein ekspresyonunun PNG35'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur ($p=0,004$).

Salin grubunda NR2A:NR2B oranının gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değiştiği bulunmuştur ($p=0,009$). İkili karşılaştırma sonucunda PNG35'e göre PNG57'de ($p=0,044$), PNG35'e göre PNG90'da ($p=0,031$) istatistiksel anlamlılıkta arttığı görülmüştür.

LPS grubu: İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da PNG4'e göre diğer gelişimsel dönemlerde NR2A protein ekspresyonu artmıştır.

LPS grubundaki erkeklerde NR2B protein ekspresyonunun istatistiksel anlamlılıkta değiştiği bulunmuştur ($p=0,007$). İkili karşılaştırma sonucunda NR2B protein ekspresyonunun PNG35'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur ($p=0,003$).

LPS grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG4 ve PNG35'e kıyasla PNG57 ve PNG90'da artmıştır.

Salin+Stres grubu: İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da PNG57'ye kıyasla PNG90'da NR2A protein ekspresyonu azalmıştır.

Salin+Stres grubundaki erkeklerde istatistiksel anlamlılıkta olmasa da NR2B protein ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da azalmıştır.

Salin+Stres grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da azalmıştır.

LPS+Stres grubu: NR2A ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır.

LPS+Stres grubunda NR2B protein ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (p=0,029).

LPS+Stres grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da azalmıştır.

Tablo 4.2.1.5.1.1: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2A protein ekspresyonu.

ERKEK	NR2A DORSAL HİPOKAMPÜS				p
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	
SALİN	0,2067	0,4067	0,2350	0,2883	0,018*
LPS	0,3517	0,5650	0,4400	0,4267	0,165
SALİN+STRES	-	-	0,6950	0,3750	0,257
LPS+STRES	-	-	0,4100	0,7767	0,067

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.5.1.2: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2B protein ekspresyonu.

ERKEK	NR2B DORSAL HİPOKAMPÜS				p
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	
SALİN	0,1200	0,2817	0,0700	0,0560	0,004*
LPS	0,2133	0,6980	0,2425	0,0780	0,007*
SALİN+STRES	-	-	0,2150	0,0800	0,057
LPS+STRES	-	-	0,0600	0,1775	0,029*

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.5.1.3: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2A:NR2B oranı.

ERKEK	NR2A:NR2B DORSAL HİPOKAMPÜS				p
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	
SALİN	2,2967	1,4517	3,9600	4,1180	0,009*
LPS	1,8700	1,8140	6,0600	5,2233	0,216
SALİN+STRES	-	-	3,2900	1,5600	0,114
LPS+STRES	-	-	12,7650	3,1340	0,063

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Ventral hipokampus

Erkek sıçanların grupları dahilinde, vHc'deki gelişimsel protein ekspresyonlarının aritmetik ortalamaları ve istatistiksel sonuçları NR2A protein ekspresyonu için **Tablo 4.2.1.5.1.4**'te, NR2B protein ekspresyonu için **Tablo 4.2.1.5.1.5**'te ve NR2A:NR2B oranı için **Tablo 4.2.1.5.1.6**'da belirtilmiştir.

Salin grubu: Erkek sıçanlarda istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG90'da diğer gelişimsel dönemlere göre NR2A protein ekspresyonu artmıştır.

Salin grubundaki erkeklerde NR2B protein ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmiştir ($p=0,005$). İkili karşılaştırma sonucunda NR2B protein ekspresyonunun PNG35'e göre PNG57'de azaldığı ($p=0,021$), PNG4 ve PNG35'te arttığı ($p=0,024$), PNG35'e göre ve PNG90'da azaldığı ($p=0,047$) bulunmuştur.

Salin grubunda NR2A:NR2B oranının gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değiştiği bulunmuştur ($p=0,011$). İkili karşılaştırma sonucunda NR2A:NR2B oranının PNG35'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta arttığı görülmüştür ($p=0,011$).

LPS grubu: İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da NR2A protein ekspresyonu PNG4'e göre PNG35'te artmıştır, PNG57 ve PNG90'da azalmıştır.

LPS grubundaki erkeklerde NR2B protein ekspresyonunun gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değiştiği bulunmuştur ($p=0,004$). İkili karşılaştırma sonucunda NR2B ekspresyonunun PNG4'e göre PNG35'te istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,004$).

LPS grubunda NR2A:NR2B oranının istatistiksel anlamlılıkta değişmiştir ($p=0,003$). İkili karşılaştırma sonucunda PNG4'e göre PNG35'te istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,002$).

Salin+Stres grubu: İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da PNG57'ye kıyasla PNG90'da NR2A protein ekspresyonu azalmıştır.

Salin+Stres grubundaki erkeklerde NR2B protein ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,004$).

Salin+Stres grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da artmıştır.

LPS+Stres grubu: NR2A ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,004$).

LPS+Stres grubunda NR2B protein ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,038$).

LPS+Stres grubunda NR2A:NR2B oranı PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,030$).

Tablo 4.2.1.5.1.4: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2A protein ekspresyonu.

ERKEK	NR2A VENTRAL HİPOKAMPÜS				p
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	
SALİN	0,1675	0,2929	0,2860	0,4517	0,108
LPS	0,4225	0,6500	0,3800	0,3850	0,665
SALİN+STRES	-	-	0,5780	0,3317	0,247
LPS+STRES	-	-	0,3340	0,9550	0,004*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U testi.

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.5.1.5: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2B protein ekspresyonu.

ERKEK	NR2B VENTRAL HİPOKAMPÜS				
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90
SALİN	0,0460	0,2350	0,0475	0,0533	0,005*
LPS	0,0920	0,9283	0,2800	0,1500	0,004*
SALİN+STRES	-	-	0,3960	0,0900	0,004*
LPS+STRES	-	-	0,3700	0,1817	0,038*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır. p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.5.1.6: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2A:NR2B oranı.

ERKEK	NR2A:NR2B VENTRAL HİPOKAMPÜS				
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90
SALİN	4,1575	0,7638	4,2600	6,0750	0,011*
LPS	5,0325	0,9600	2,3775	2,1000	0,003*
SALİN+STRES	-	-	2,5900	10,1950	0,126
LPS+STRES	-	-	1,6340	4,3817	0,030*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır. p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

4.2.1.5.2. Dişi sıçanlar

Dorsal hipokampüs

Dişi sıçanların grupları dahilinde, dHc'deki gelişimsel protein ekspresyonlarının aritmetik ortalamaları ve istatistiksel sonuçları NR2A protein ekspresyonu için **Tablo 4.2.1.5.2.1**'de, NR2B protein ekspresyonu için **Tablo 4.2.1.5.2.2**'de ve NR2A:NR2B oranı için **Tablo 4.2.1.5.2.3**'te belirtilmiştir.

Salin grubu: Dişi sıçanlarda NR2A protein ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskall-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG4'e göre PNG35'te artmıştır; PNG35'e göre PNG57 ve PNG90'da azalmıştır.

Salin grubundaki dişilerde NR2B protein ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmiştir ($p=0,027$). İkili karşılaştırma sonucunda NR2B protein ekspresyonunun PNG35'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azaldığı görülmüştür ($p=0,05$).

Salin grubunda NR2A:NR2B oranının istatistiksel anlamlılıkta olmasa da diğer gelişimsel dönemlerde PNG4'e göre arttığı görülmüştür.

LPS grubu: İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da PNG4'e göre diğer gelişimsel dönemlerde NR2A protein ekspresyonu artmıştır. En fazla NR2A ekspresyonu PNG57'de görülmüştür.

LPS grubundaki dişilerde NR2B protein ekspresyonunda istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG4'e göre PNG35'te azalmıştır; PNG57'de diğer tüm gelişimsel dönemlere göre artmıştır; PNG90'da ise PNG57'ye göre azalmıştır.

LPS grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG4'e kıyasla diğer gelişimsel dönemlerde artmıştır.

Salin+Stres grubu: İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da PNG57'ye kıyasla PNG90'da NR2A protein ekspresyonu azalmıştır.

Salin+Stres grubundaki dişilerde istatistiksel anlamlılıkta olmasa da NR2B protein ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da azalmıştır.

Salin+Stres grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da artmıştır.

LPS+Stres grubu: NR2A ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır.

LPS+Stres grubunda NR2B protein ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır.

LPS+Stres grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da artmıştır.

Tablo 4.2.1.5.2.1: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2A protein ekspresyonu.

Dişi	NR2A				p
	DORSAL HİPOKAMPÜS				
GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90	
SALİN	0,2150	0,6525	0,4250	0,3900	0,156
LPS	0,2450	0,5575	0,9675	0,7675	0,172
SALİN+STRES	-	-	0,6850	0,4000	0,057
LPS+STRES	-	-	0,7225	1,0300	0,200

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır. p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.5.2.2: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2B protein ekspresyonu.

Dişi	NR2B				p
	DORSAL HİPOKAMPÜS				
GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90	
SALİN	0,1300	0,1700	0,1875	0,0750	0,027*
LPS	0,1450	0,0875	0,4025	0,1975	0,080
SALİN+STRES	-	-	0,2625	0,1150	0,200
LPS+STRES	-	-	0,1525	0,2450	0,686

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır. p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.5.2.3: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel NR2A:NR2B oranı.

Dişi	NR2A:NR2B				p
	DORSAL HIPOKAMPÜS				
GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90	
SALİN	1,9100	2,5825	4,2300	4,0700	0,379
LPS	1,9400	4,2900	2,8700	4,0900	0,195
SALİN+STRES	-	-	2,9633	4,0350	1,000
LPS+STRES	-	-	3,4700	4,5575	0,114

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Ventral hipokampus

Dişi sıçanların grupları dahilinde, vHc'deki gelişimsel protein ekspresyonlarının aritmetik ortalamaları ve istatistiksel sonuçları NR2A protein ekspresyonu için **Tablo 4.2.1.5.2.4**'te, NR2B protein ekspresyonu için **Tablo 4.2.1.5.2.5**'te ve NR2A:NR2B oranı için **Tablo 4.2.1.5.2.6**'da belirtilmiştir.

Salin grubu: Dişi sıçanlarda NR2A protein ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta değiştiği bulunmuştur ($p=0,040$). İkili karşılaştırma sonucunda NR2A protein ekspresyonunun PNG4'e göre PNG57'de istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,036$).

Salin grubundaki dişilerde NR2B protein ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG4'e göre PNG35'te azalmıştır; PNG57'de PNG35'e göre artmıştır; PNG90'da ise PNG4 ve PNG57'ye göre azalmıştır, PNG35'e göre ise artmıştır.

Salin grubunda NR2A:NR2B oranının istatistiksel anlamlılıkta değiştiği bulunmuştur ($p=0,002$). İkili karşılaştırma sonucunda PNG4'e göre PNG35'te istatistiksel anlamlılıkta arttığı görülmüştür ($p=0,001$).

LPS grubu: NR2A protein ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmiştir ($p=0,004$). İkili karşılaştırma sonucunda İkili karşılaştırma sonucunda PNG4'e göre PNG57'de ($p=0,023$) ve PNG90'da arttığı ($p=0,041$) bulunmuştur.

LPS grubundaki dişilerde gelişimsel olarak NR2B protein ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta değişmiştir ($p=0,002$). İkili karşılaştırma sonucunda PNG35'e göre PNG57'de ($p=0,005$) ve PNG90'da ($p=0,029$) istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur.

LPS grubunda NR2A:NR2B oranının istatistiksel anlamlılıkta gelişimsel olarak değiştiği bulunmuştur ($p=0,026$). İkili karşılaştırma sonucunda PNG35'e göre PNG57'de istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur ($p=0,021$).

Salin+Stres grubu: İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da PNG57'ye kıyasla PNG90'da NR2A protein ekspresyonu artmıştır.

Salin+Stres grubundaki dişilerde istatistiksel anlamlılıkta olmasa da NR2B protein ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da azalmıştır.

Salin+Stres grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da artmıştır.

LPS+Stres grubu: NR2A ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da azalmıştır.

LPS+Stres grubunda NR2B protein ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır.

LPS+Stres grubunda NR2A:NR2B oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da azalmıştır.

Tablo 4.2.1.5.2.4: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2A protein ekspresyonu.

Dişi	NR2A VENTRAL HİPOKAMPÜS				p
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	
SALİN	0,1333	0,1750	0,4640	0,3550	0,040*
LPS	0,0800	0,1000	0,3800	0,3925	0,004*
SALİN+STRES	-	-	0,3020	0,3275	0,556
LPS+STRES	-	-	0,5267	0,4125	0,229

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır. p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.1.5.2.5: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2B protein ekspresyonu.

Dişi	NR2B VENTRAL HIPOKAMPÜS				p
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	
SALİN	0,1400	0,0700	0,1480	0,1275	0,242
LPS	0,0600	0,0075	0,4450	0,2175	0,002*
SALİN+STRES	-	-	0,3075	0,0975	0,114
LPS+STRES	-	-	0,1733	0,2250	0,400

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır. p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

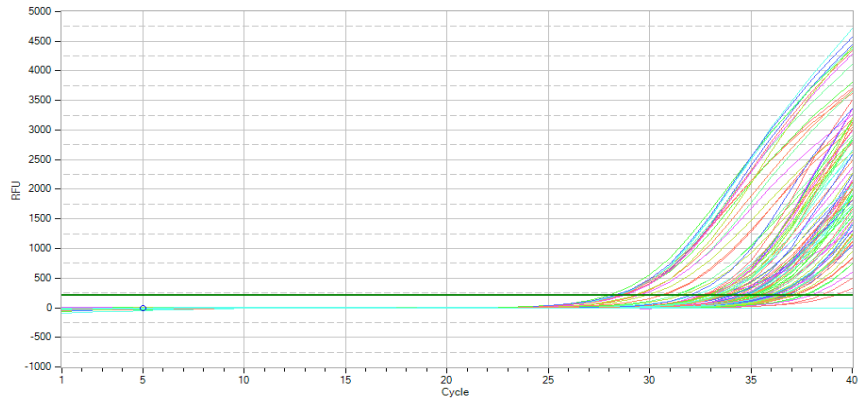
Tablo 4.2.1.5.2.6: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel NR2A:NR2B oranı.

Dişi	NR2A:NR2B VENTRAL HIPOKAMPÜS				p
	GRUP	PNG4	PNG35	PNG57	
SALİN	0,7433	2,6025	1,5675	2,0050	0,002*
LPS	1,9550	43,9925	1,3280	1,5175	0,026*
SALİN+STRES	-	-	1,1400	4,4000	0,190
LPS+STRES	-	-	2,3000	1,4900	0,629

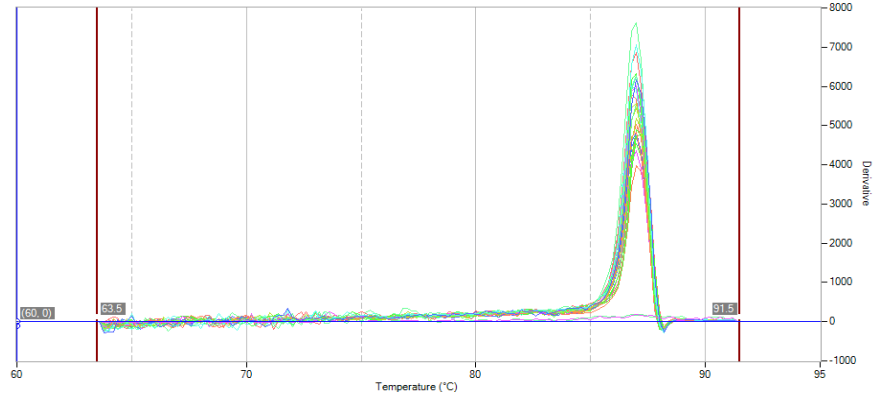
* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır. p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

4.2.2. Eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

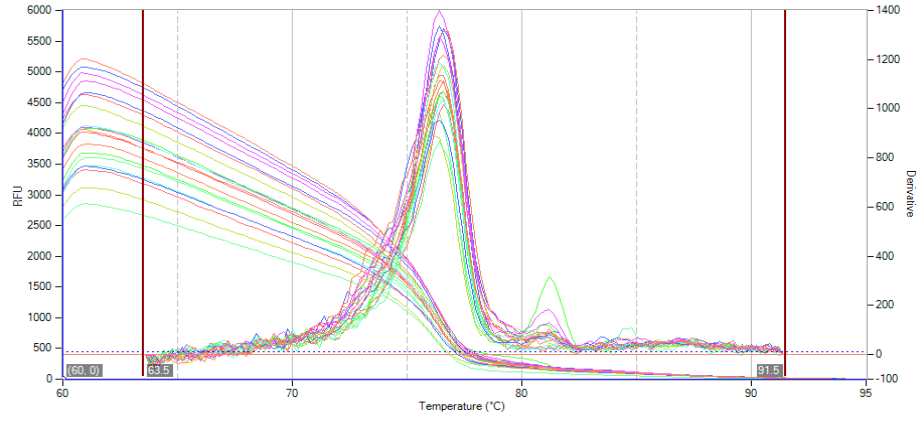
RT-PCR yöntemi ile G20, PNG4, PNG35, PNG57 ve PNG90 gelişim dönemlerindeki erkek ve dişi sıçanlarda, *Haa* ve *Aadat* mRNA ekspresyon düzeyleri dHc ve vHc'de araştırılmıştır. Reaksiyon bitiminde reaksiyon eğrisi (**Şekil 4.2.2.1**), her hedef gen için ayrı olacak şekilde erime eğrileri (**Şekil 4.2.2.2**; **Şekil 4.2.2.3**; **Şekil 4.2.2.4**) değerlendirilerek veriler kullanılmıştır. Kontaminasyon yokluğuna bakmak için ters transkriptaz içermeyen (NRT) ve örnek içermeyen (NTC) kontroller ile her hedef gen için ayrı reaksiyonlar kurulmuştur (**Şekil 4.2.2.5**).



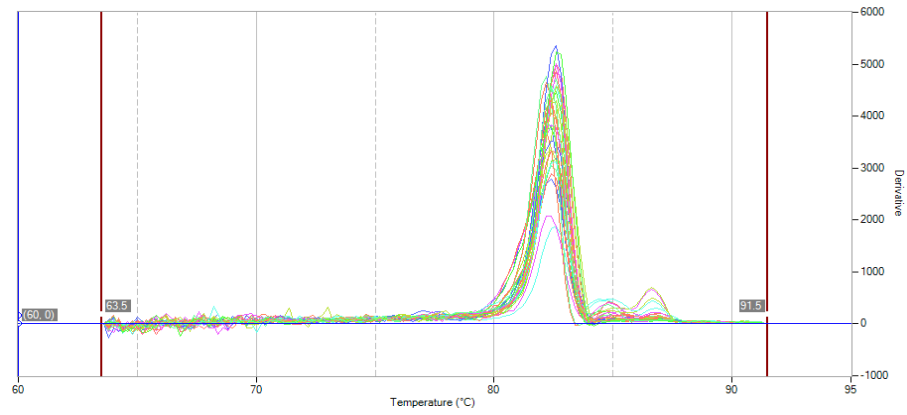
Şekil 4.2.2.1: Reaksiyon eğrisine örnek verilmiştir.



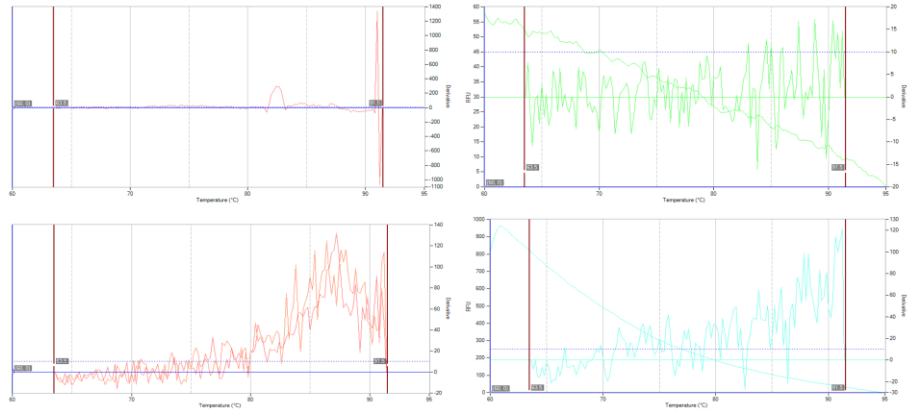
Şekil 4.2.2.2: *Actb* mRNA ekspresyon düzeyi ölçümü erime eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 4.2.2.3: *Haao* mRNA ekspresyon düzeyi ölçümü erime eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 4.2.2.4: *Aadat* mRNA ekspresyon düzeyi ölçümü erime eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 4.2.2.5: Kalite kontrolü için kullanılan NRT (ters transkriptaz içermeyen) ve NTC (şablon/örnek içermeyen) erime eğrisi için örnekler gösterilmiştir.

4.2.2.1. Gestasyonel 20. gün

Salin ve LPS gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların hemcinsleri ile gruplar arasında karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.1.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.1.1: Gestasyonel 20. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

Enzim	G20 p DEĞERLERİ			
	DORSAL HİPOKAMPÜS		VENTRAL HİPOKAMPÜS	
	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi
<i>Hao</i>	0,327	0,083	0,050*	0,827
<i>Aadat</i>	0,021*	1,000	0,077	0,827
<i>Hao:Aadat</i>	0,157	0,083	1,000	0,827

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin ve LPS gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

Erkek Sıçanlar

Salin ve LPS gruplarındaki erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.1.2**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.1.2: Gestasyonel 20. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

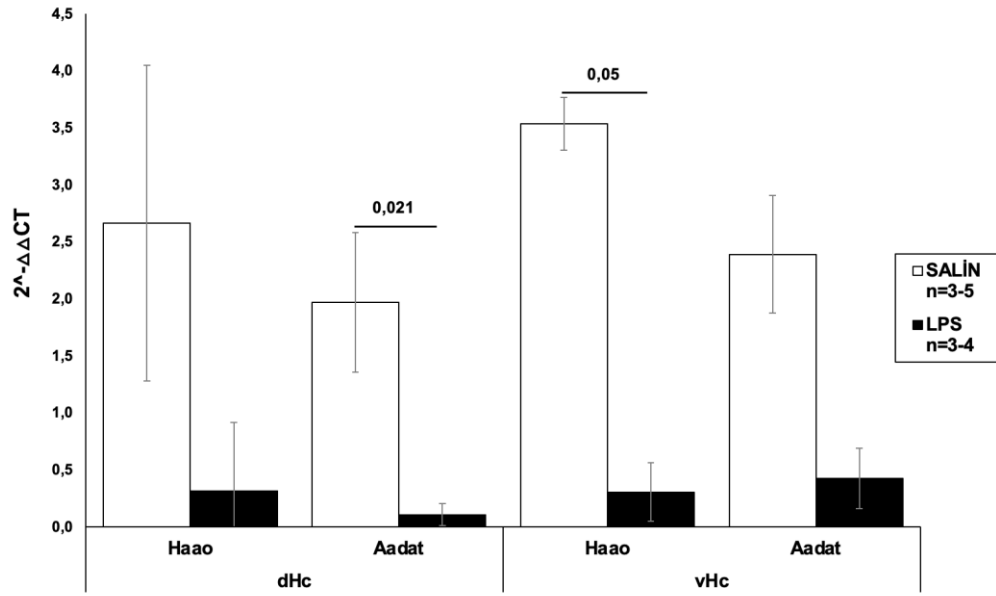
ENZİM	n	G20 ERKEK SIÇANLAR					
		SALİN			LPS		
		A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	<i>Hao</i>	5	2,664 ± 1,38	0,89 (0,09 - 6,72)	4	0,847 ± 0,60	0,35 (0,07 - 2,62)
	<i>Aadat</i>	4	1,9725 ± 0,61	1,96 (0,76 - 3,21)	4	0,212 ± 0,10*	0,195 (0 - 0,46)
	<i>Hao:Aadat</i>	4	0,7875 ± 0,37	0,5 (0,28 - 1,87)	3	12,38 ± 5,98	16,47 (0,6 - 20,07)
vHc	<i>Hao</i>	3	3,533 ± 0,23	3,56 (3,12 - 3,92)	3	1,08 ± 0,26*	0,96 (0,71 - 1,57)
	<i>Aadat</i>	3	2,39 ± 0,51	2,33 (1,53 - 3,31)	4	1,025 ± 0,26	1,075 (0,36 - 1,59)
	<i>Hao:Aadat</i>	4	1,267 ± 0,39	1,38 (0,27 - 2,04)	3	1,263 ± 0,62	1,76 (0,03 - 2)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Salin grubu erkek sıçanlarına göre LPS grubunda dHc'de *Aadat* mRNA ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,021$), istatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Haa0* mRNA düzeyi de azalmıştır (**Şekil 4.2.2.1.1**).

LPS grubunda vHc'de *Haa0* mRNA ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,05$), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da *Aadat* mRNA düzeyi de azalmıştır (**Şekil 4.2.2.1.1**).



Şekil 4.2.2.1.1: Gestasyonel 20. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney grubu verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol 2^{-ΔΔCT} *Haa0* dHc: 2.664, vHc: 3.533; *Aadat* dHc: 1.97, vHc: 2.39). Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Dişi Sıçanlar

Salin ve LPS gruplarındaki dişi sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.1.3**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.1.3: Gestasyonel 20. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

G20 Dişi Sıçanlar							
		SALİN			LPS		
ENZİM	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	<i>Hao</i>	4	1,0175 ± 0,45	0,7 (0,35 - 2,32)	4	0,26 ± 0,16	0,145 (0,01 - 0,74)
	<i>Aadat</i>	4	2,18 ± 1,87	0,36 (0,21 - 7,79)	4	2,315 ± 1,96	0,525 (0,03 - 8,18)
	<i>Hao:Aadat</i>	4	1,44 ± 0,44	1,525 (0,3 - 2,41)	4	0,29 ± 0,09	0,29 (0,09 - 0,49)
vHc	<i>Hao</i>	3	3,70 ± 3,20	0,91 (0,11 - 10,07)	3	3,83 ± 2,44	2,73 (0,27 - 8,5)
	<i>Aadat</i>	3	1,56 ± 1,03	0,65 (0,42 - 3,61)	3	1,13 ± 0,33	1,3 (0,49 - 1,6)
	<i>Hao:Aadat</i>	3	1,71 ± 0,79	2,16 (0,17 - 2,79)	3	2,66 ± 1,40	2,1 (0,56 - 5,31)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

Salin ve LPS grupları *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları dHc ve vHc'de istatistiksel olarak benzerdir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da LPS grubundaki dişilerde *Hao* dHc'de, *Aadat* ise vHc'de Salin grubuna göre azalmıştır.

Cinsiyet Karşılaştırması

Salin ve LPS gruplarındaki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.1.4**'te belirtilmiştir.

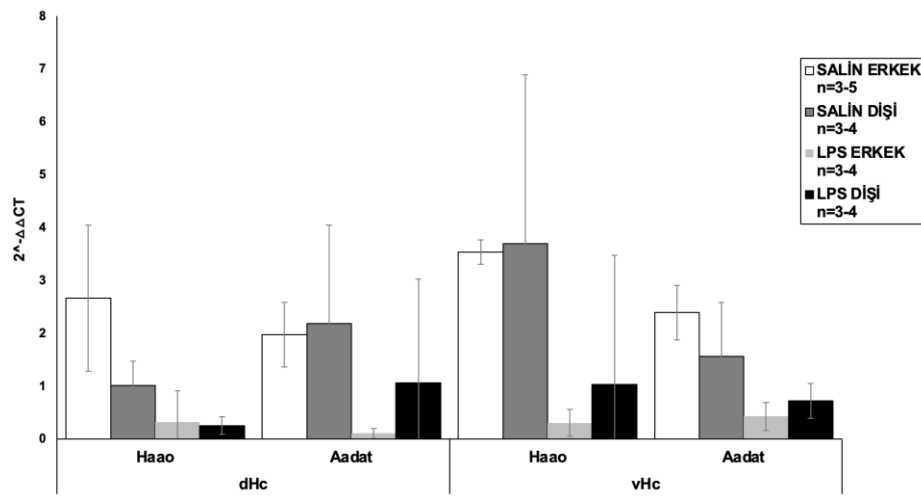
Tablo 4.2.2.1.4: Gestasyonel 20. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

G20 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS			
GRUP	<i>Hao</i>	<i>Aadat</i>	<i>Hao:Aadat</i>	<i>Hao</i>	<i>Aadat</i>	<i>Hao:Aadat</i>
SALİN	0,902	0,248	0,386	0,513	0,513	0,480
LPS	0,564	0,386	0,034*	0,513	0,480	0,275

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin ve LPS gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyetlerin karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

Salin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde cinsiyet farkı bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da dHc'de *Hao* erkek sıçanlara göre dişilerde azalmıştır, *Aadat* ise artmıştır. Salin grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere göre vHc'de *Hao* artmıştır, *Aadat* ise azalmıştır (**Şekil 4.2.2.1.2**).

LPS grubunda cinsiyetler karşılaştırıldığında *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Erkek sıçanlara kıyasla LPS grubundaki dişilerde dHc'de *Hao* azalmıştır, *Aadat* ise artmıştır. Dişi sıçanlarda vHc'de *Hao* ve *Aadat* düzeyleri artmıştır (**Şekil 4.2.2.1.2**).



Şekil 4.2.2.1.2: Gestasyonel 20. gündeki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Dene grubu verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol erkek $2^{-\Delta\Delta CT}$ *Haao* dHc: 2.664, vHc: 3.533; *Aadat* dHc: 1.97, vHc: 2.39; dişi *Haao* dHc: 1.017, vHc: 3.70; *Aadat* dHc: 2.18, vHc: 1.56). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.2.2.2. Postnatal 4. gün

Salin ve LPS gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların hemcinsleri ile gruplar arasında karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.2.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.2.1: Postnatal 4. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

Enzim	PNG4 p DEĞERLERİ			
	DORSAL HİPOKAMPÜS		VENTRAL HİPOKAMPÜS	
	ERKEK	DİŞİ	ERKEK	DİŞİ
<i>Hao</i>	0,034*	0,513	0,248	0,184
<i>Aadat</i>	0,297	0,480	0,327	0,268
<i>Hao:Aadat</i>	0,077	0,827	0,480	1,000

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin ve LPS gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

Erkek sıçanlar

Salin ve LPS gruplarındaki erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.2.2**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.2.2: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

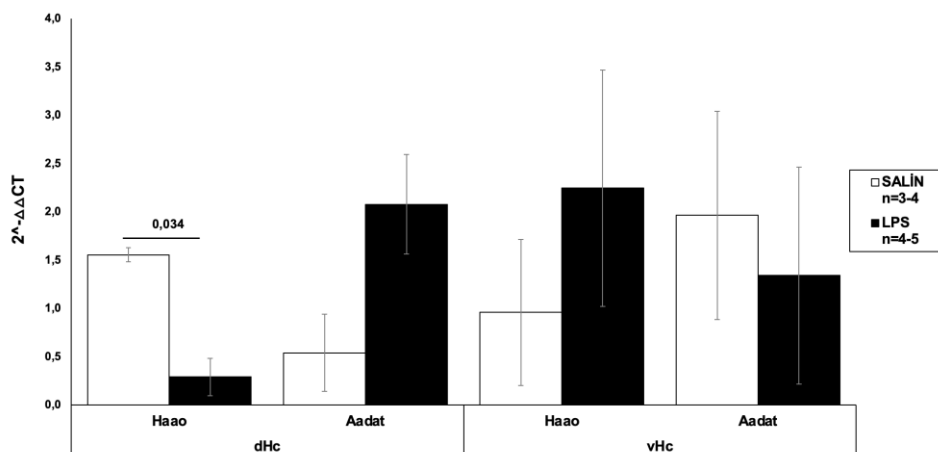
ENZİM	n	PNG4 ERKEK SIÇANLAR					
		SALİN			LPS		
		A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	<i>Hao</i>	3	1,55 ± 0,074	1,49 (1,47 - 1,7)	4	0,45 ± 0,19*	0,32 (0,14 - 1,01)
	<i>Aadat</i>	3	0,54 ± 0,40	0,22 (0,06 - 1,33)	5	1,11 ± 0,52	0,56 (0,16 - 2,88)
	<i>Hao:Aadat</i>	3	11,55 ± 7,64	6,9 (1,28 - 26,48)	4	0,97 ± 0,38	0,905 (0,25 - 1,83)
vHc	<i>Hao</i>	4	0,96 ± 0,76	0,285 (0,05 - 3,21)	4	2,15 ± 1,22	1,35 (0,26 - 5,63)
	<i>Aadat</i>	4	1,96 ± 1,078	1,63 (0 - 4,59)	5	2,63 ± 1,12	1,48 (0,49 - 5,58)
	<i>Hao:Aadat</i>	3	2,62 ± 2,60	0,05 (0 - 7,82)	4	1,55 ± 0,88	0,815 (0,42 - 4,14)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampus; vHc: Ventral hipokampus

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

LPS grubundaki erkek sıçanlarda dHc'de Salin grubuna kıyasla LPS grubunda *Hao* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,034$). İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Aadat* ekspresyonu artmıştır (**Şekil 4.2.2.2.1**).

Salin grubuna göre LPS grubunda *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu vHc'de artmıştır, fakat bu artış istatistiksel anlamlılıkta değildir (**Şekil 4.2.2.2.1**).



Şekil 4.2.2.2.1: Postnatal 4. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney grubu verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu *Hao* dHc: 1.55, vHc: 0.96; *Aadat* dHc: 0.54, vHc:1.96). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Gruplar için belirtilen sıçan sayılarının (n) ilki dHc, ikincisi vHc içindir.

Dişi sıçanlar

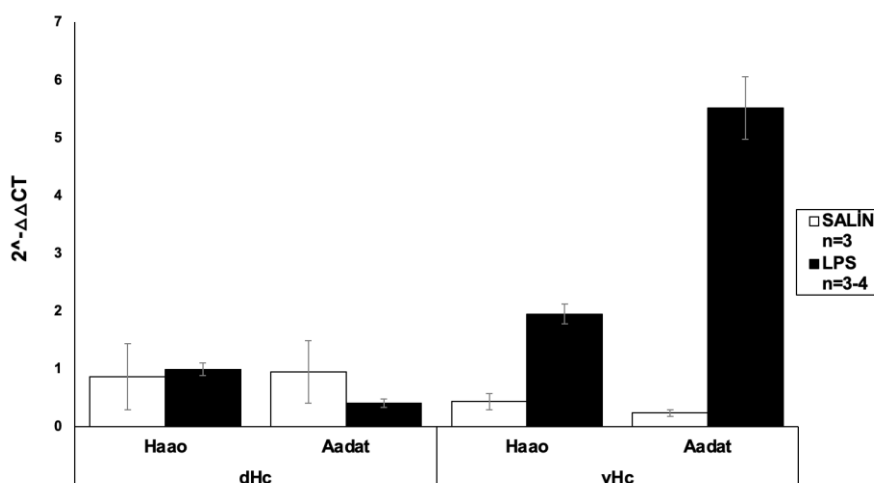
Salin ve LPS gruplarındaki dişi sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.2.3**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.2.3: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

PNG4 DİŞİ SİÇANLAR							
ENZİM	n	SALIN		n	LPS		
		A.O \pm S.E	Med (min - maks)		A.O \pm S.E	Med (min - maks)	
dHc	<i>Hao</i>	3	0,86 \pm 0,58	0,43 (0,15 - 2)	3	0,85 \pm 0,11	0,86 (0,65 - 1,04)
	<i>Aadat</i>	3	0,94 \pm 0,54	0,48 (0,32 - 2,02)	4	0,38 \pm 0,07	0,385 (0,23 - 0,51)
	<i>Hao:Aadat</i>	3	2,634 \pm 0,84	2,37 (1,34 - 4,2)	3	2,69 \pm 0,32	2,85 (2,08 - 3,14)
vHc	<i>Hao</i>	3	0,43 \pm 0,14	0,5 (0,16 - 0,63)	3	0,84 \pm 0,18	0,92 (0,5 - 1,09)
	<i>Aadat</i>	3	0,23 \pm 0,06	0,29 (0,12 - 0,29)	3	1,29 \pm 0,54	1,64 (0,23 - 1,99)
	<i>Hao:Aadat</i>	4	1,37 \pm 0,43	1,535 (0,19 - 2,21)	4	1,26 \pm 0,42	1,18 (0,46 - 2,23)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

Salin ve LPS grubundaki dişilerde *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da dHc'de *Aadat*, vHc'de ise *Hao* ve *Aadat* ekspresyonları artmıştır (**şekil 4.2.2.2.2**).



şekil 4.2.2.2.2: Postnatal 4. gündeki dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney grubu verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu *Hao* dHc: 0.86; vHc: 0.43; *Aadat* dHc: 0.94; vHc: 0.23). Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Salin ve LPS gruplarındaki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.2.4**'te belirtilmiştir.

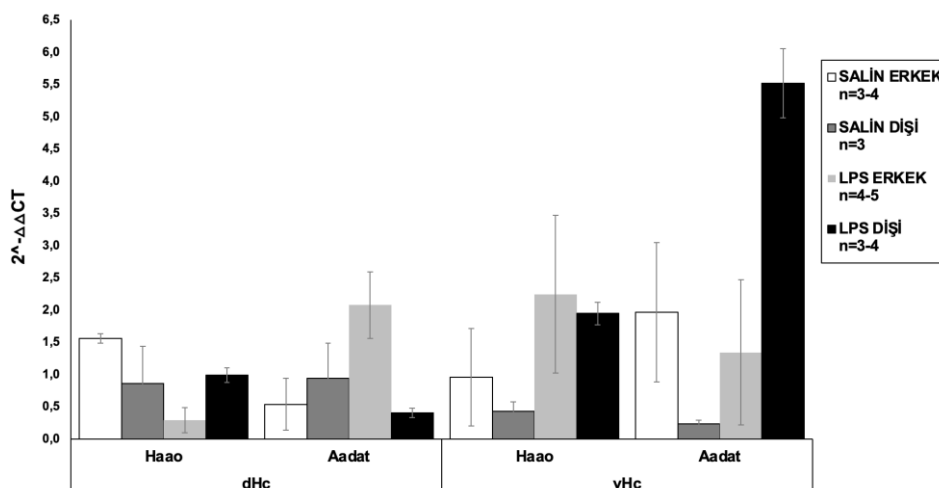
Tablo 4.2.2.2.4: Postnatal 4. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG4 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
GRUP	DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS		
	<i>Hao</i>	<i>Aadat</i>	<i>Hao:Aadat</i>	<i>Hao</i>	<i>Aadat</i>	<i>Hao:Aadat</i>
SALİN	0,513	0,275	0,513	0,480	0,285	0,480
LPS	0,157	0,327	0,034*	0,724	0,655	0,773

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin ve LPS gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyetlerin karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

Salin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde cinsiyet farkı bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da dHc'de *Hao* erkek sıçanlara göre dişilerde azalmıştır, *KAT-II* ise artmıştır. Salin grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere göre vHc'de *Hao* ve *Aadat* azalmıştır (Şekil 4.2.2.2.3).

LPS grubunda cinsiyetler karşılaştırıldığında *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Erkek sıçanlara kıyasla LPS grubundaki dişilerde dHc'de *Hao* artmıştır, *Aadat* ise azalmıştır. Dişi sıçanlarda vHc'de *Hao* ve *Aadat* düzeyleri azalmıştır (Şekil 4.2.2.2.3).



Şekil 4.2.2.2.3: Postnatal 4. gündeki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Deney grubu verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu erkek *Hao* dHc: 1.55, vHc: 0.96; *Aadat* dHc: 0.54, vHc:1.96; dişi *Hao* dHc: 0.86; vHc: 0.43; *Aadat* dHc: 0.94; vHc: 0.23). Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

4.2.2.3. Postnatal 35. gün

Salin ve LPS gruplarındaki dişi ve erkek sıçanların hemcinsleri ile gruplar arasında karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.3.1'de** belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.3.1: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

Enzim	PNG35 p DEĞERLERİ			
	DORSAL HİPOKAMPÜS		VENTRAL HİPOKAMPÜS	
	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI
<i>Hao</i>	0,034*	0,858	0,017*	0,077
<i>Aadat</i>	0,174	0,858	0,004*	0,042*
<i>Hao:Aadat</i>	0,055	0,858	0,011*	1,000

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin ve LPS gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

Erkek sıçanlar

Salin ve LPS gruplarındaki erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.3.2**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.3.2: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

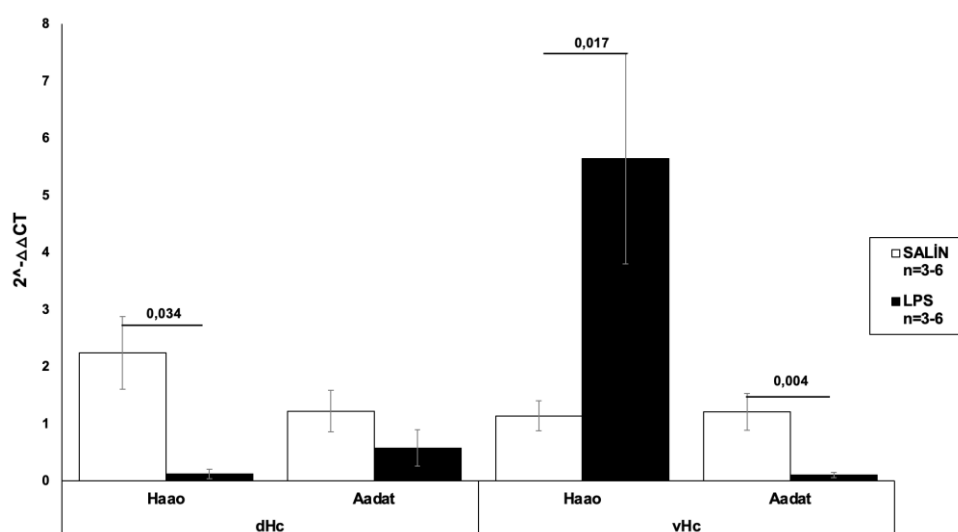
PNG35 ERKEK SIÇANLAR							
		SALİN			LPS		
	ENZİM	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
dHc	<i>Haao</i>	3	2,24 ± 0,64	2,39 (1,07 - 3,26)	4	0,27 ± 0,086*	0,22 (0,13 - 0,52)
	<i>Aadat</i>	5	1,22 ± 0,36	1,34 (0,42 - 2,44)	3	0,71 ± 0,32	0,42 (0,36 - 1,34)
	<i>Haao:Aadat</i>	4	1,52 ± 0,45	1,535 (0,42 - 2,58)	6	0,41 ± 0,087	0,44 (0,02 - 0,61)
vHc	<i>Haao</i>	6	1,14 ± 0,26	0,985 (0,48 - 2,16)	5	6,43 ± 1,84*	8,74 (1,94 - 9,77)
	<i>Aadat</i>	6	1,21 ± 0,32	1,195 (0,37 - 2,61)	6	0,13 ± 0,044*	0,09 (0,02 - 0,27)
	<i>Haao:Aadat</i>	6	1,80 ± 0,90	0,615 (0,36 - 5,77)	4	103,53 ± 45,51*	107,97 (15,49 - 182,7)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

LPS grubundaki erkek sıçanlarda Salin grubuna kıyasla *Haao* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,034$). İstatistiksel anlamlılıkla olmasa da *Aadat* ekspresyonu da azalmıştır (**Şekil 4.2.2.3.1**).

Salin grubuna göre LPS grubunda *Haao* mRNA ekspresyonu vHc'de (**Şekil 4.2.2.3.1**) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,017$), *Aadat* mRNA ekspresyonu ise istatistiksel anlamlılıkla azalmıştır ($p=0,004$).



Şekil 4.2.2.3.1: Postnatal 35. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney grubu verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu *Haao* dHc: 2.24, vHc: 1.14; *Aadat* dHc: 1.22, vHc: 1.21). Sonuçlar aritmetik ortalamaya ± standart hata olarak verilmiştir.

Dişi sıçanlar

Salin ve LPS gruplarındaki erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.3.3**'te belirtilmiştir.

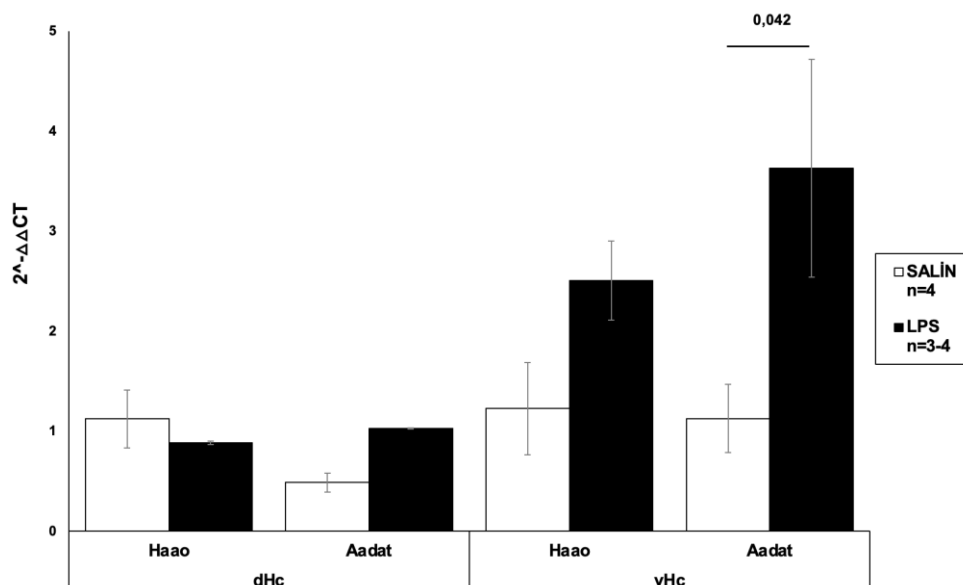
Tablo 4.2.2.3.3: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

PNG35 DIŞI SIÇANLAR							
		SALİN			LPS		
	ENZİM	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
dHc	<i>Hao</i>	4	1,13 ± 0,29	1,095 (0,46 - 1,85)	3	0,99 ± 0,02	1 (0,96 - 1,02)
	<i>Aadat</i>	4	0,49 ± 0,09	0,47 (0,28 - 0,73)	3	0,5 ± 0,01	0,5 (0,49 - 0,51)
	<i>Hao:Aadat</i>	4	3,02 ± 1,31	2,385 (0,62 - 6,7)	3	1,99 ± 0,06	2 (1,88 - 2,08)
vHc	<i>Hao</i>	4	1,23 ± 0,46	0,935 (0,53 - 2,51)	3	3,08 ± 0,40	3,28 (2,31 - 3,64)
	<i>Aadat</i>	4	1,13 ± 0,34	0,9 (0,58 - 2,13)	4	4,09 ± 1,09*	3,995 (1,64 - 6,74)
	<i>Hao:Aadat</i>	4	1,24 ± 0,52	0,785 (0,61 - 2,78)	3	1,20 ± 0,44	1,12 (0,49 - 2)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

Salin grubuna göre LPS grubundaki dişilerde dHc'de istatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları azalmıştır (**Şekil 4.2.2.3.2**).

LPS grubunda vHc'de *Aadat* ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,042$), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa *Hao* ekspresyonu artmıştır (**Şekil 4.2.2.3.2**).



Şekil 4.2.2.3.2: Postnatal 35. gündeki dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney grubu verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu *Hao* dHc: 1.13, vHc: 1.23; *Aadat* dHc: 0.49, vHc: 1.13). Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Salin ve LPS gruplarındaki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.3.4**'te belirtilmiştir.

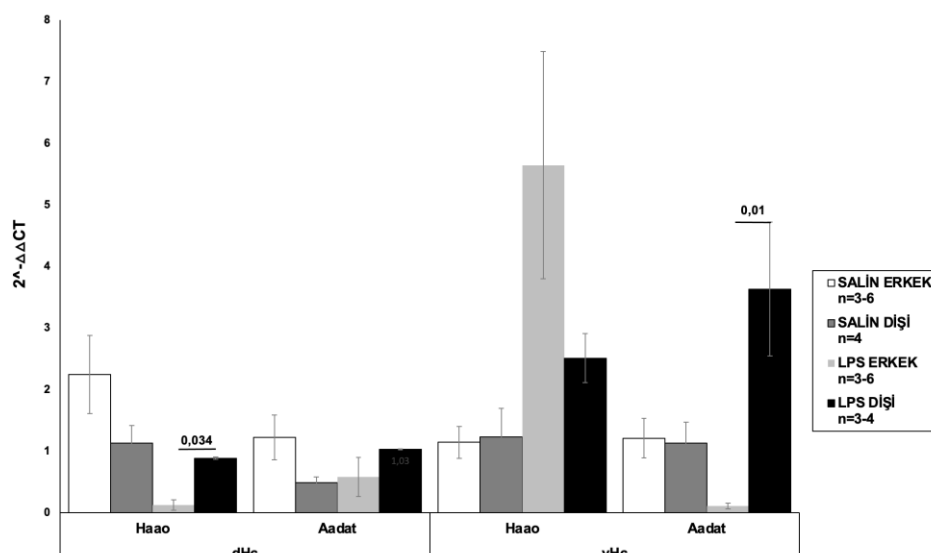
Tablo 4.2.2.3.4: Postnatal 35. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG35 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
GRUP	DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS		
	<i>Hao</i>	<i>Aadat</i>	<i>Hao:Aadat</i>	<i>Hao</i>	<i>Aadat</i>	<i>Hao:Aadat</i>
SALIN	0,157	0,142	0,248	1,000	0,831	0,670
LPS	0,034*	0,513	0,020*	0,651	0,010*	0,034*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin ve LPS gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyetlerin karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

Salin grubunda erkek ve dişi sıçanlarda *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları her iki hipokampal alanda da istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılığa olmasa da *Hao* ve *Aadat* ekspresyonları dHc'de, dişi sıçanlarda erkeklere göre azalmıştır. Erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda vHc'de *Hao* ekspresyonu artmıştır, *Aadat* ekspresyonu ise azalmıştır (**Şekil 4.2.2.3.3**).

LPS grubundaki cinsiyet farklılıkları incelendiğinde erkeklere kıyasla dişi sıçanlarda *Hao* mRNA ekspresyonunun dHc'de istatistiksel anlamlılığa arttığı ($p=0,034$) bulunmuştur (**Şekil 4.2.2.3.3**). İstatistiksel anlamlılığa olmasa da *Aadat* ekspresyonu dişi sıçanlarda erkeklere göre azalmıştır. Erkeklere göre dişi sıçanlarda vHc'de istatistiksel anlamlılığa olmasa da *Hao* mRNA ekspresyonu azalmıştır, *Aadat* ekspresyonu ise (**Şekil 4.2.2.3.3**) istatistiksel anlamlılığa artmıştır ($p=0,01$).



Şekil 4.2.2.3.3: Postnatal 35. gündeki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Deney grubu verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu erkek *Haao* dHc: 2.24, vHc: 1.14; *Aadat* dHc: 1.22, vHc: 1.21; dişi *Haao* dHc: 1.13, vHc: 1.23; *Aadat* dHc: 0.49, vHc: 1.13). Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

4.2.2.4. Postnatal 57. gün

Tüm gruplardaki dişi ve erkek sıçanların hemcinsleri ile gruplar arasında karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.4.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.4.1: Postnatal 57. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

Enzim	PNG57 p DEĞERLERİ			
	DORSAL HİPOKAMPÜS		VENTRAL HİPOKAMPÜS	
	ERKEK	Dişi	ERKEK	Dişi
<i>Haao</i>	0,133	0,031*	0,027*	0,657
<i>Aadat</i>	0,046*	0,056	0,727	0,278
<i>Haao:Aadat</i>	0,279	0,146	0,206	0,137

* İstatistiksel olarak anlamlı sonuçları belirtmektedir: Kruskal-Wallis testi. İstatistiksel olarak anlamlı olan verilere ikili karşılaştırma sonrasında Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır ve anlamlılıklar ilişkili şekillerde belirtilmiştir. *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

Erkek sıçanlar

Tüm gruplardaki erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.4.2'de** belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.4.2: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

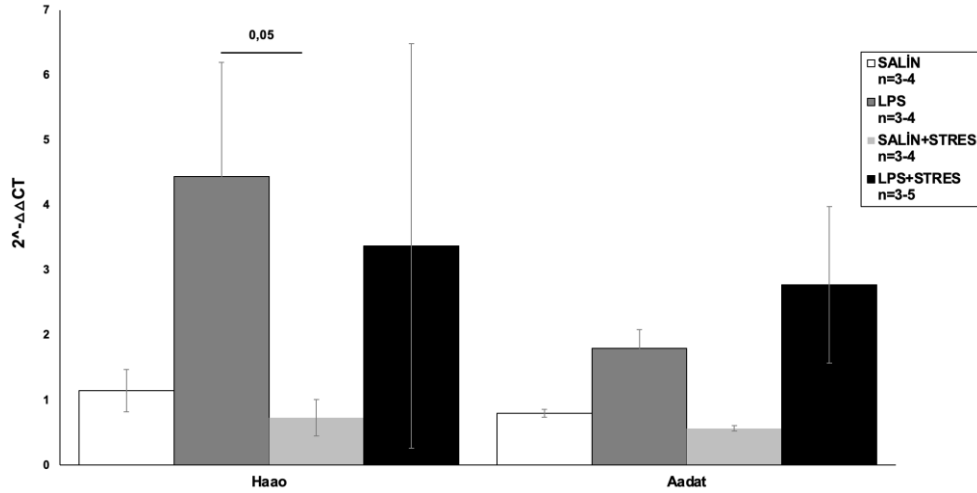
PNG57 ERKEK SIÇANLAR								
ENZİM	n	SALİN		LPS		n	A.O ± S.E	Med (min - maks)
		A.O ± S.E	Med (min - maks)	A.O ± S.E	Med (min - maks)			
dHc	<i>Haa0</i>	4	1,15 ± 0,33	1,095 (0,51 - 1,89)	3	5,10 ± 1,76 [#]	3,98 (2,77 - 8,54)	
	<i>Aadat</i>	3	0,80 ± 0,061	0,84 (0,68 - 0,88)	4	1,44 ± 0,29	1,44 (0,75 - 2,13)	
	<i>Haa0:Aadat</i>	3	1,20 ± 0,504	0,83 (0,58 - 2,2)	3	2,89 ± 0,58	2,57 (2,08 - 4,01)	
vHc	<i>Haa0</i>	3	0,66 ± 0,42	0,27 (0,2 - 1,5)	3	0,53 ± 0,27 [#]	0,32 (0,21 - 1,07)	
	<i>Aadat</i>	4	1,45 ± 0,73	0,935 (0,36 - 3,55)	3	0,68 ± 0,21	0,86 (0,26 - 0,91)	
	<i>Haa0:Aadat</i>	3	0,89 ± 0,75	0,22 (0,06 - 2,39)	3	10,42 ± 9,67	1,27 (0,23 - 29,75)	
SALİN + STRES				LPS + STRES				
dHc	<i>Haa0</i>	4	0,84 ± 0,28	0,89 (0,25 - 1,32)	3	3,87 ± 3,11	1,41 (0,15 - 10,05)	
	<i>Aadat</i>	4	0,45 ± 0,041	0,43 (0,38 - 0,57)	3	2,22 ± 1,21	1,63 (0,49 - 4,54)	
	<i>Haa0:Aadat</i>	4	1,80 ± 0,56	1,775 (0,57 - 3,07)	3	1,13 ± 0,42	0,87 (0,31 - 2,21)	
vHc	<i>Haa0</i>	4	11,00 ± 2,15	10,195 (7,06 - 16,55)*	5	3,31 ± 1,27	4,7 (0,04 - 6,04)	
	<i>Aadat</i>	4	0,70 ± 0,19	0,665 (0,26 - 1,2)	5	0,65 ± 0,23	0,43 (0,18 - 1,39)	
	<i>Haa0:Aadat</i>	4	19,59 ± 4,91	22,035 (6,8 - 27,47)	5	12,78 ± 5,67	12,34 (0,03 - 26,82)	

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

* Salin grubuna göre; [#] Salin+Stres grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki (p<0,05) verileri belirtmektedir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) *Haa0* mRNA ekspresyonunda dHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur (p=0,046). İkili karşılaştırma sonucunda Salin+Stres grubuna göre LPS grubunda *Haa0*'nun istatistiksel anlamlılıkta arttığı (p=0,05) görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Haa0* ekspresyonu LPS grubunda Salin ve LPS+Stres gruplarına göre de artmıştır, ayrıca LPS+Stres grubunda Salin+Stres grubuna göre artmıştır (**Şekil 4.2.2.4.1**).

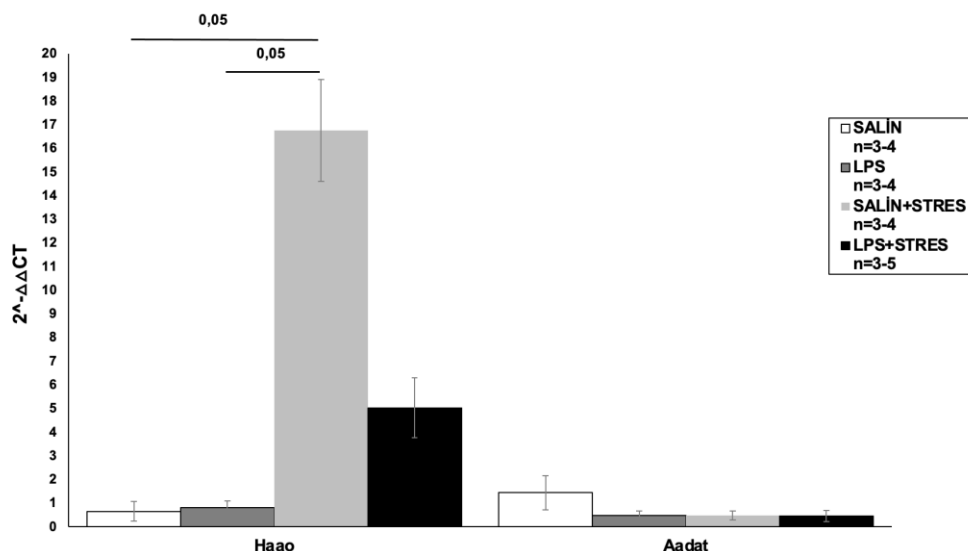
Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) *Aadat* mRNA ekspresyonunda dHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. Fakat *Aadat* ekspresyonunun LPS+Stres grubunda diğer gruplara göre arttığı, Salin+Stres gruplarında ise diğer gruplara göre azaldığı bulunmuştur (**Şekil 4.2.2.4.1**).



Şekil 4.2.2.4.1: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu dHc *Haao*: 1.15, *Aadat*: 0.80). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında *Haao* mRNA ekspresyonunda vHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,027$). İkili karşılaştırma sonucunda Salin ve LPS gruplarına kıyasla Salin+Stres grubunda *Haao*'nun istatistiksel anlamlılıkta arttığı ($p=0,05$) bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Haao* ekspresyonu LPS+Stres grubunda Salin ve LPS gruplarına göre artmıştır, Salin+Stres grubuna göre ise azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.2**).

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında *Aadat* mRNA ekspresyonunda vHc'de istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Fakat *Aadat* ekspresyonu Salin grubuna göre diğer 3 grupta da azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.2**).



Şekil 4.2.2.4.2: Postnatal 57. gündeki erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu vHc *Haao*: 0.66, *Aadat*: 1.45). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi sıçanlar

Tüm gruplardaki dişi sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.4.3**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.4.3: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

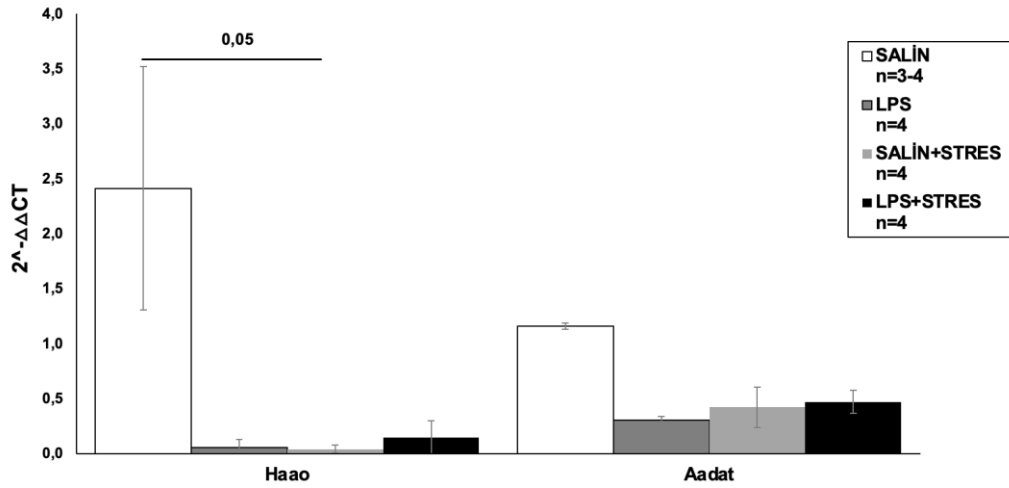
PNG57 DIŞI SIÇANLAR							
SALİN				LPS			
ENZİM	n	A.O \pm S.E	Med (min - maks)	n	A.O \pm S.E	Med (min - maks)	
dHc	<i>Haao</i>	3	2,41 \pm 1,11	2,43 (0,49 - 4,32)	4	0,14 \pm 0,07	0,07 (0,05 - 0,35)
	<i>Aadat</i>	3	1,16 \pm 0,03	1,13 (1,13 - 1,22)	4	0,36 \pm 0,03	0,375 (0,27 - 0,41)
	<i>Haao:Aadat</i>	3	2,13 \pm 0,99	2,16 (0,4 - 3,82)	4	0,37 \pm 0,17	0,25 (0,11 - 0,85)
vHc	<i>Haao</i>	4	5,44 \pm 3,65	3,045 (0,09 - 15,58)	4	8,67 \pm 3,58	8,555 (1,23 - 16,35)
	<i>Aadat</i>	4	3,21 \pm 2,76	0,47 (0,4 - 11,48)	4	0,83 \pm 0,30	0,74 (0,2 - 1,62)
	<i>Haao:Aadat</i>	4	3,28 \pm 2,67	0,82 (0,23 - 11,24)	4	25,16 \pm 18,94	8,65 (2,04 - 81,29)
SALİN + STRES				LPS + STRES			
dHc	<i>Haao</i>	4	0,1 \pm 0,04*	0,085 (0,03 - 0,2)	4	0,35 \pm 0,15	0,255 (0,12 - 0,78)
	<i>Aadat</i>	4	0,49 \pm 0,18	0,405 (0,18 - 0,97)	4	0,55 \pm 0,10	0,53 (0,31 - 0,82)
	<i>Haao:Aadat</i>	4	0,35 \pm 0,24	0,125 (0,08 - 1,08)	4	0,69 \pm 0,28	0,585 (0,15 - 1,44)
vHc	<i>Haao</i>	4	2,4 \pm 1,34	2,28 (0,02 - 5,05)	4	2,98 \pm 0,87	3,54 (0,54 - 4,28)
	<i>Aadat</i>	3	0,85 \pm 0,09	0,87 (0,68 - 1)	4	0,45 \pm 0,04	0,455 (0,36 - 0,51)
	<i>Haao:Aadat</i>	3	2,53 \pm 2,44	0,16 (0,02 - 7,41)	3	8,84 \pm 0,67	8,43 (7,94 - 10,16)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalama; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampus; vHc: Ventral hipokampus

* İstatistiksel olarak anlamlı düzeydeki ($p < 0,05$) verileri belirtmektedir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) *Haa0* mRNA ekspresyonunda dHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,031$). İkili karşılaştırma sonucunda Salin grubuna göre Salin+Stres grubunda *Haa0*'nun istatistiksel anlamlılıkta azaldığı ($p=0,05$) görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Haa0* ekspresyonu LPS+Stres grubunda Salin ve LPS gruplarına göre de artmıştır, ayrıca LPS+Stres grubunda Salin grubuna göre azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.3**).

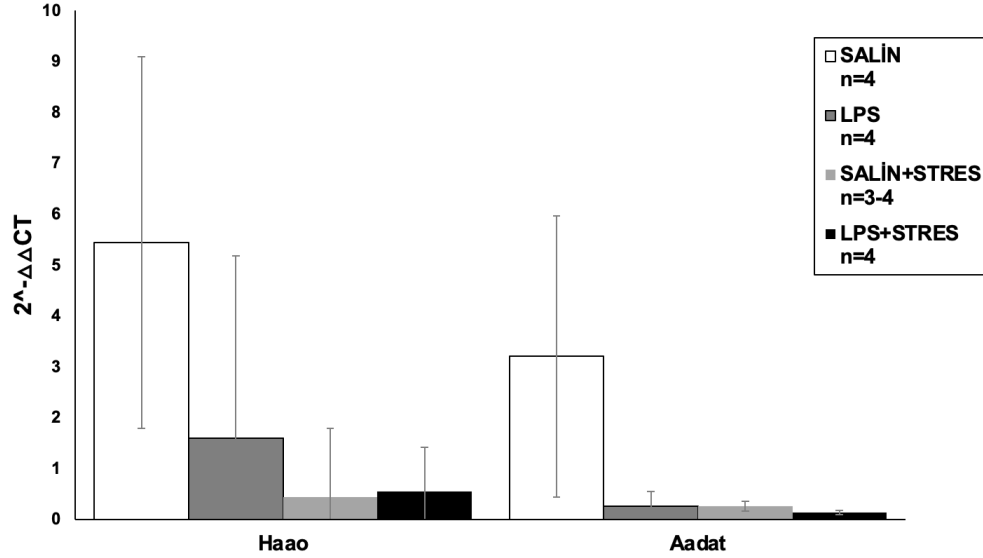
Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında *Aadat* mRNA ekspresyonunda dHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. *Aadat* ekspresyonu LPS+Stres grubunda Salin grubuna göre azalmıştır, diğer gruplara göre artmıştır. Ayrıca Salin grubuna göre diğer tüm gruplarda *Aadat* mRNA ekspresyonu azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.3**).



Şekil 4.2.2.4.3: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu dHc *Haa0*: 2.41, *Aadat*: 5.44). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında *Haa0* mRNA ekspresyonu vHc'de istatistiksel olarak benzer düzeyde bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Haa0* ekspresyonu LPS grubunda diğer tüm gruplara göre artmıştır, Salin+Stres grubunda ise tüm gruplara göre azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.4**).

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında *Aadat* mRNA ekspresyonunda vHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. Fakat *Aadat* ekspresyonu Salin grubuna göre diğer 3 grupta da azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.4**).



Şekil 4.2.2.4.4: Postnatal 57. gündeki dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu vHc *Haao*: 1.16, *Aadat*: 3.21). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Tüm gruplardaki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.4.4'**te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.4.4: Postnatal 57. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

PNG57 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
GRUP	DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS		
	<i>Haao</i>	<i>Aadat</i>	<i>Haoo:Aadat</i>	<i>Haoo</i>	<i>Aadat</i>	<i>Haoo:Aadat</i>
SALİN	0,480	0,046*	0,827	1,000	0,773	0,289
LPS	0,034*	0,020*	0,034*	0,034*	1,000	0,289
SALİN+STRES	0,021*	1,000	0,043*	0,021*	0,480	0,077
LPS+STRES	0,157	0,289	0,480	0,624	1,000	0,655

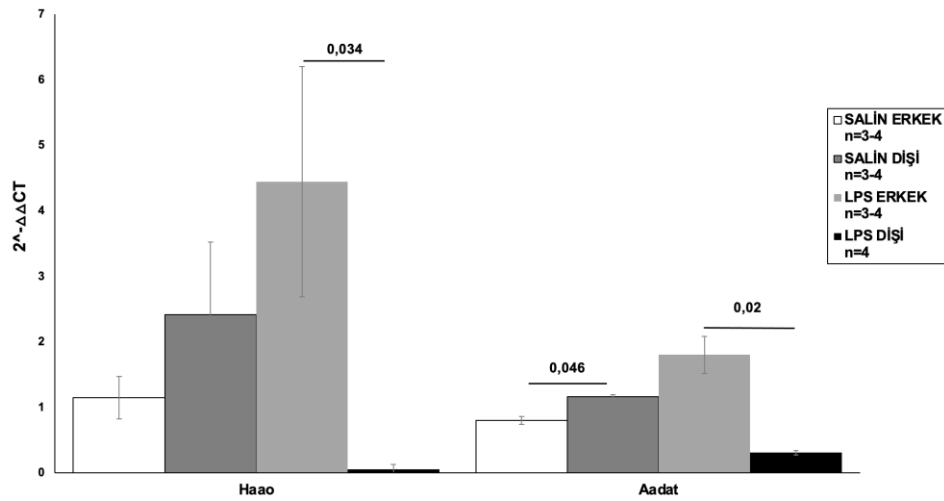
* İstatistiksel olarak anlamlı sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi.

Haao ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyetlerin karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

Dorsal Hipokampüs

Salin grubundaki erkek ve dişi sıçanlardaki *Haa* ve *Aadat* mRNA ekspresyon farklılıkları dHc'de incelendiğinde (**Şekil 4.2.2.4.5**), *Haa*'nın istatistiksel olarak benzer olduğu bulunmuştur. Erkek sıçanlara göre dişilerde *Aadat* mRNA ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,046$).

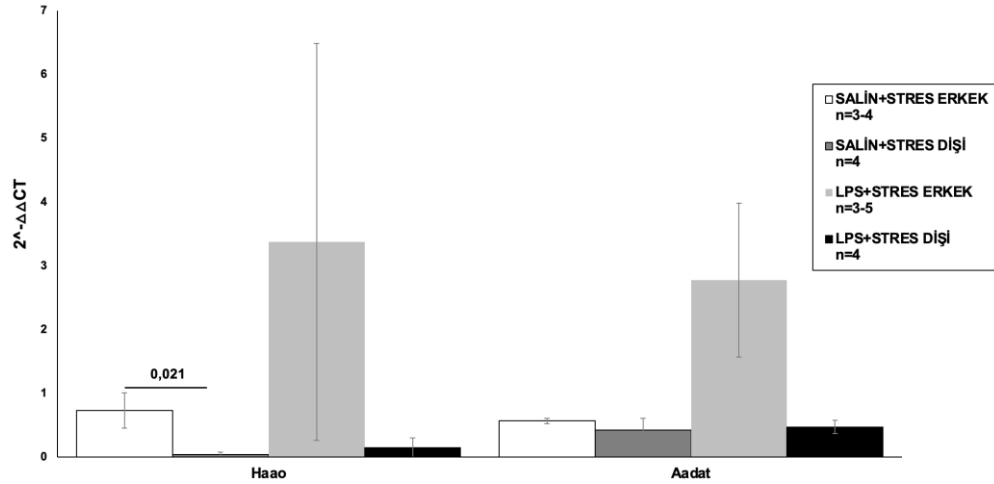
LPS grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere kıyasla *Haa* ($p=0,034$) ve *Aadat* ($p=0,02$) mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.5**).



Şekil 4.2.2.4.5: Postnatal 57. gündeki Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki *Haa* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir (Kontrol grubu erkek dHc *Haa*: 1.15, *Aadat*: 0.80, dişi dHc *Haa*: 2.41, *Aadat*: 5.44). Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Salin+Stres grubunda erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda *Haa* istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,021$). Salin+Stres grubundaki erkek ve dişi sıçanlarda *Aadat* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (**Şekil 4.2.2.4.6**).

LPS+Stres grubunda *Haa* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu cinsiyetler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklere göre dişilerde *Haa* ve *Aadat* ekspresyonları azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.6**).

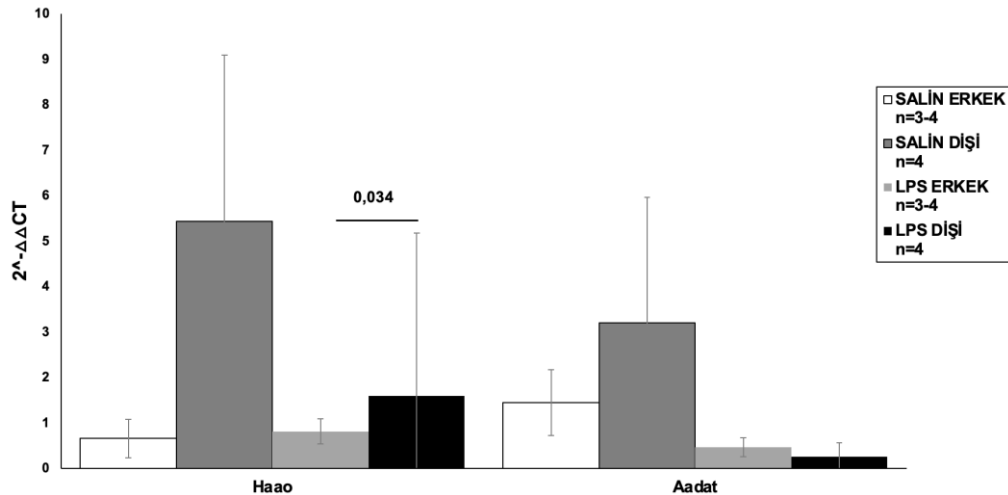


Şekil 4.2.2.4.6: Postnatal 57. gündeki Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu erkek dHc *Haao*: 1.15, *Aadat*: 0.80, dişi dHc *Haao*: 2.41, *Aadat*: 5.44). Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Ventral Hipokampus

Salin grubunda *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet farklılıkları vHc'de incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılığa olmasa da her iki enzim de erkeklere göre dişi sıçanlarda artmıştır (**Şekil 4.2.2.4.7**).

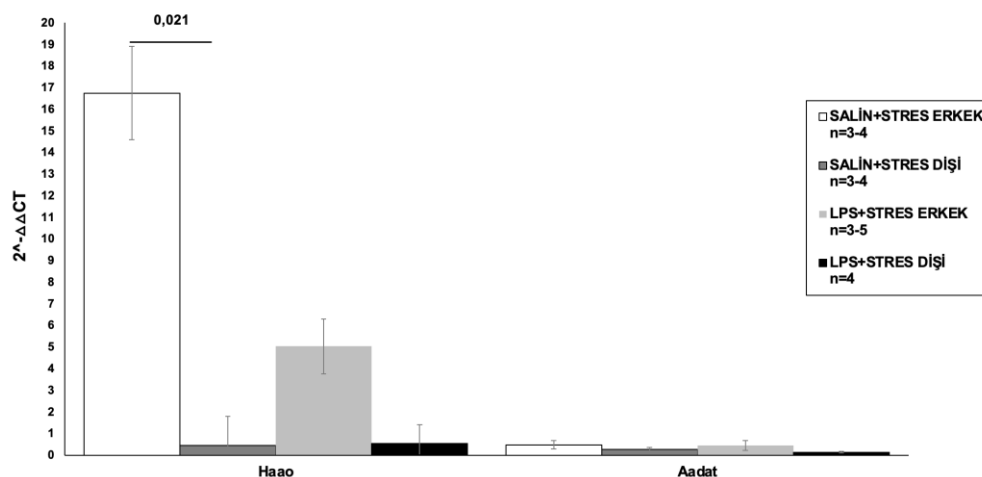
LPS grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere kıyasla *Haao* istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,034$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Aadat* mRNA ekspresyonu dişi sıçanlarda daha fazladır (**Şekil 4.2.2.4.7**).



Şekil 4.2.2.4.7: Postnatal 57. gündeki Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu erkek vHc *Haao*: 0.66, *Aadat*: 1.45; dişi vHc *Haao*: 1.16, *Aadat*: 3.21). Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Salin+Stres grubunda erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda *Hao* istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,021$). Salin+Stres grubundaki erkek ve dişi sıçanlarda *Aadat* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (**Şekil 4.2.2.4.8**).

Cinsiyetler karşılaştırıldığında LPS+Stres grubunda *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da erkeklere göre dişilerde *Hao* ve *Aadat* ekspresyonları azalmıştır (**Şekil 4.2.2.4.8**).



Şekil 4.2.2.4.8: Postnatal 57. gündeki Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir (Kontrol grubu erkek vHc *Hao*: 0.66, *Aadat*: 1.45; dişi vHc *Hao*: 1.16, *Aadat*: 3.21). Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

4.2.2.5. Postnatal 90. gün

Tüm gruplardaki dişi ve erkek sıçanların hemcinsleri ile gruplar arasında karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.5.1**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.5.1: Postnatal 90. gündeki erkek ve dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

Enzim	PNG90 p DEĞERLERİ			
	DORSAL HİPOKAMPÜS		VENTRAL HİPOKAMPÜS	
	ERKEK	DIŞI	ERKEK	DIŞI
<i>Hao</i>	0,003*	0,042*	0,017*	0,086
<i>Aadat</i>	0,034*	0,041*	0,125	0,008*
<i>Hao:Aadat</i>	0,012*	0,792	0,487	0,072

* İstatistiksel olarak anlamlı sonuçları belirtmektedir: Kruskal- Wallis testi. İstatistiksel olarak anlamlı olan verilere ikili karşılaştırma sonrasında Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır ve anlamlılıklar ilişkili grafiklerde belirtilmiştir.

Hao ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki hemcinslerin karşılaştırılmasına göre belirtilmiştir.

Erkek sıçanlar

Tüm gruplardaki erkek sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.5.2**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.5.2: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

PNG90 ERKEK SIÇANLAR							
SALİN				LPS			
ENZİM	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	<i>Haa</i>	3	1,03 ± 0,52	0,73 (0,33 - 2,04)	6	0,04 ± 0,01#	0,03 (0,01 - 0,09)
	<i>Aadat</i>	4	1,31 ± 0,64	0,69 (0,65 - 3,22)	4	0,57 ± 0,07#	0,55 (0,41 - 0,76)
	<i>Haa:Aadat</i>	3	1,26 ± 0,89	0,51 (0,23 - 3,03)	4	0,07 ± 0,02	0,055 (0,04 - 0,11)
vHc	<i>Haa</i>	3	3,74 ± 1,12	4,56 (1,52 - 5,13)	5	0,32 ± 0,06*	0,26 (0,2 - 0,55)
	<i>Aadat</i>	3	1,43 ± 0,16	1,31 (1,22 - 1,75)	5	0,54 ± 0,14	0,59 (0,13 - 0,93)
	<i>Haa:Aadat</i>	2	1,93 ± 0,69	1,925 (1,24 - 2,61)	5	0,78 ± 0,22	0,74 (0,28 - 1,49)
SALİN + STRES				LPS + STRES			
dHc	<i>Haa</i>	4	2,11 ± 0,50	1,69 (1,44 - 3,61)	6	0,08 ± 0,02	0,075 (0,04 - 0,14)
	<i>Aadat</i>	4	4,50 ± 0,35	3,03 (0,97 - 10,95)	4	0,61 ± 0,06	0,635 (0,46 - 0,72)
	<i>Haa:Aadat</i>	4	1,39 ± 0,82	0,83 (0,16 - 3,73)	4	0,17 ± 0,04	0,135 (0,11 - 0,3)
vHc	<i>Haa</i>	4	0,43 ± 0,09	0,475 (0,19 - 0,59)	4	0,85 ± 0,18	0,835 (0,53 - 1,21)
	<i>Aadat</i>	5	0,74 ± 0,23	0,61 (0,2 - 1,39)	6	0,91 ± 0,25	0,915 (0,14 - 1,99)
	<i>Haa:Aadat</i>	4	1,10 ± 0,53	0,65 (0,42 - 2,68)	4	0,76 ± 0,19	0,58 (0,54 - 1,33)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan

dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

* Salin grubuna göre; # Salin+Stres grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki (p<0,05) verileri belirtmektedir.

Dorsal hipokampüs

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) dHc'de *Haa* mRNA ekspresyonunda istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur (p=0,003). İkili karşılaştırma sonucunda LPS grubuna göre Salin+Stres grubunda *Haa*'nın istatistiksel anlamlılıkta arttığı (p=0,005) görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Haa* ekspresyonu Salin+Stres grubunda Salin ve LPS+Stres gruplarına göre artmıştır (**Şekil 4.2.2.5.1**).

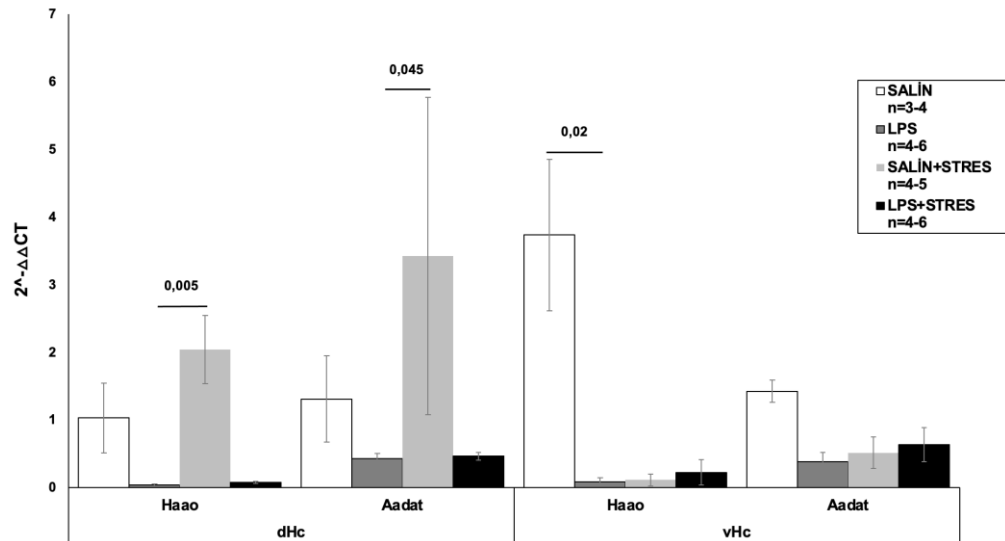
Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) *Aadat* mRNA ekspresyonunda dHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur (p=0,034). İkili karşılaştırma sonucunda Salin+Stres grubunda LPS grubuna göre *Aadat* ekspresyonunun istatistiksel anlamlılıkta arttığı (p=0,045) görülmüştür.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Aadat* ekspresyonu Salin+Stres grubunda Salin ve LPS+Stres gruplarına göre artmıştır (**Şekil 4.2.2.5.1**).

Ventral hipokampüs

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) vHc'de *Hao* mRNA ekspresyonunda istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,017$). İkili karşılaştırma sonucunda Salin grubuna göre LPS grubunda *Hao*'nun istatistiksel anlamlılıkta azaldığı ($p=0,020$) görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Hao* ekspresyonu Salin grubuna göre diğer tüm gruplarda azalmıştır, LPS+Stres grubunda LPS ve Salin+Stres gruplarına göre artmıştır (**Şekil 4.2.2.5.1**).

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) *Aadat* mRNA ekspresyonunda dHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Aadat* mRNA ekspresyonu Salin grubuna göre diğer tüm gruplarda azalmıştır, LPS+Stres grubunda LPS ve Salin+Stres gruplarına göre artmıştır (**Şekil 4.2.2.5.1**).



Şekil 4.2.2.5.1: Postnatal 90. gündeki erkek sıçanlarda, dorsal ve ventral hipokampüsteki *Hao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu dHc *Hao*: 1.03, *Aadat*: 1.31; vHc *Hao*: 3.74, *Aadat*: 1.43). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Dişi sıçanlar

Tüm gruplardaki dişi sıçanlara ait tanımlayıcı bilgiler **Tablo 4.2.2.5.3**'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.5.3: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanların mRNA ekspresyonlarına ait tanımlayıcı bilgiler belirtilmiştir.

PNG90 DIŞI SİÇANLAR							
ENZİM	n	SALİN			LPS		
		A.O ± S.E	Med (min - maks)	n	A.O ± S.E	Med (min - maks)	
dHc	<i>Haa0</i>	3	1,3 ± 0,20	1,47 (0,9 - 1,53)	3	2,47 ± 0,19	2,3 (2,26 - 2,86)
	<i>Aadat</i>	4	1,23 ± 0,50	0,81 (0,58 - 2,7)	4	1,50 ± 0,65	1,4 (0,17 - 3,01)
	<i>Haa0:Aadat</i>	4	1,21 ± 0,41	1,055 (0,53 - 2,2)	3	0,73 ± 0,21	0,75 (0,36 - 1,08)
vHc	<i>Haa0</i>	3	1,46 ± 0,87	0,81 (0,39 - 3,17)	3	18,88 ± 4,58	20,42 (10,28 - 25,93)
	<i>Aadat</i>	4	1,27 ± 0,47	1,105 (0,35 - 2,53)	3	0,04 ± 0,02	0,02 (0,02 - 0,08)
	<i>Haa0:Aadat</i>	3	1,12 ± 0,08	1,13 (0,98 - 1,26)	3	745,03 ± 338,99	968,2 (79,02 - 1187,87)
SALİN + STRES				LPS + STRES			
dHc	<i>Haa0</i>	4	1,63 ± 0,68	1,22 (0,47 - 3,59)	3	0,3 ± 0,10 [†]	0,36 (0,1 - 0,44)
	<i>Aadat</i>	4	5,15 ± 2,92	2,745 (1,35 - 13,77)	4	0,36 ± 0,12 [#]	0,345 (0,12 - 0,62)
	<i>Haa0:Aadat</i>	4	0,56 ± 0,22	0,58 (0,09 - 0,98)	3	0,66 ± 0,09	0,58 (0,56 - 0,84)
vHc	<i>Haa0</i>	3	48,41 ± 26,02	53,14 (1,16 - 90,93)	3	4,66 ± 0,95	3,99 (3,45 - 6,53)
	<i>Aadat</i>	3	9,49 ± 2,53	11,77 (4,43 - 12,27)	4	0,2 ± 0,09 [#]	0,115 (0,09 - 0,48)
	<i>Haa0:Aadat</i>	3	72,86 ± 62,83	20,52 (0,09 - 197,97)	3	28,29 ± 9,48	25,27 (13,59 - 46,02)

n: Sıçan sayısı; A.O.: Aritmetik ortalamala; S.E.: Standart hata; Med: Medyan
dHc: Dorsal hipokampüs; vHc: Ventral hipokampüs

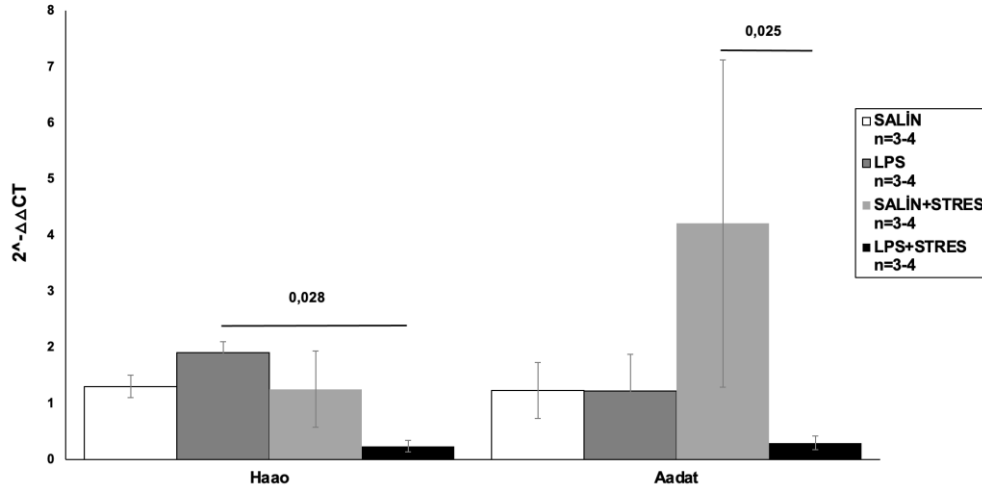
[#] Salin+Stres grubuna göre, [†] LPS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeydeki (p<0,05) verileri belirtmektedir.

Dorsal Hipokampüs

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) dHc'de *Haa0* mRNA ekspresyonunda istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur (p=0,042). İkili karşılaştırma sonucunda LPS grubuna göre LPS+Stres grubunda *Haa0*'nun istatistiksel anlamlılıkta azaldığı (p=0,028) görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Haa0* ekspresyonu LPS grubunda diğer gruplara göre artmıştır, LPS+Stres grubunda ise diğer gruplara göre azalmıştır (**Şekil 4.2.2.5.2**).

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) *Aadat* mRNA ekspresyonunda dHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur (p=0,041). İkili karşılaştırma sonucunda Salin+Stres grubuna göre LPS+Stres grubunda *Aadat* ekspresyonunun istatistiksel anlamlılıkta azaldığı (p=0,025)

görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Aadat* ekspresyonu Salin+Stres grubunda diğer gruplara göre artmıştır, LPS+Stres grubunda ise diğer gruplara göre azalmıştır (Şekil 4.2.2.5.2).

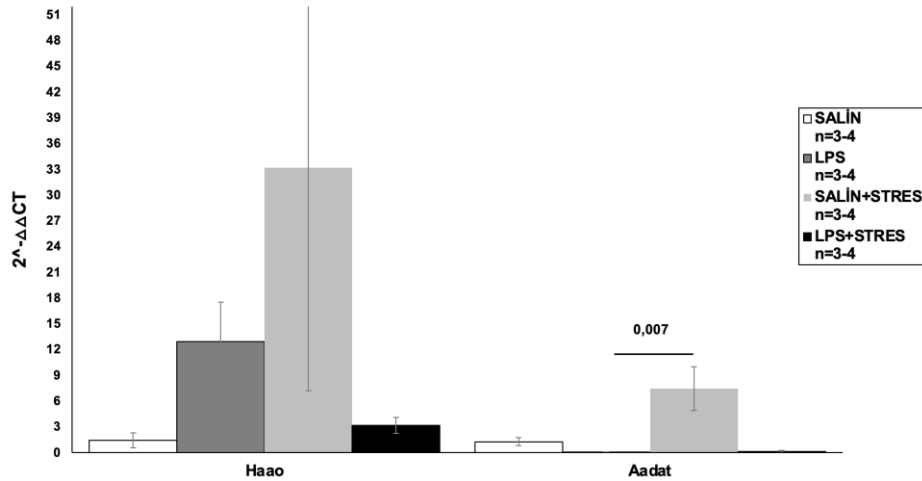


Şekil 4.2.2.5.2: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu dHc *Haao*: 1.3, *Aadat*: 1.23). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Ventral Hipokampus

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) vHc'de *Haao* mRNA ekspresyonunda istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Haao* ekspresyonu Salin grubuna göre tüm diğer gruplarda artmıştır (Şekil 4.2.2.5.3).

Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres grupları karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) *Aadat* mRNA ekspresyonunda vHc'de istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,008$). İkili karşılaştırma sonucunda Salin+Stres grubuna göre LPS grubunda *Aadat* ekspresyonunun istatistiksel anlamlılıkta arttığı ($p=0,007$) görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da *Aadat* ekspresyonu Salin+Stres grubunda diğer gruplara göre artmıştır, LPS grubunda ise diğer gruplara göre azalmıştır (Şekil 4.2.2.5.3).



Şekil 4.2.2.5.3: Postnatal 90. gündeki dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu vHc *Haao*: 1.46, *Aadat*: 1.27). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Cinsiyet karşılaştırması

Tüm gruplardaki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırma sonuçlarına ait istatistiksel sonuçlar **Tablo 4.2.2.5.4**'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.5.4: Postnatal 90. gündeki sıçanların mRNA ekspresyonlarındaki cinsiyet karşılaştırmasına ait istatistiksel sonuçlar belirtilmiştir.

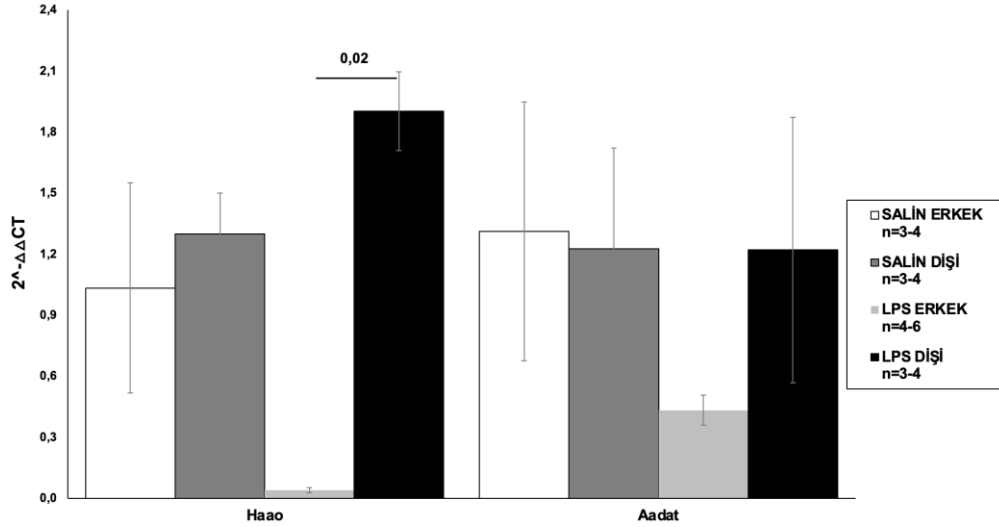
PNG90 CİNSİYET KARŞILAŞTIRMASI						
p DEĞERLERİ						
GRUP	DORSAL HİPOKAMPÜS			VENTRAL HİPOKAMPÜS		
	<i>Haao</i>	<i>Aadat</i>	<i>Haoo:Aadat</i>	<i>Haoo</i>	<i>Aadat</i>	<i>Haoo:Aadat</i>
SALİN	0,513	1,000	0,480	0,127	0,724	0,248
LPS	0,020*	0,386	0,034*	0,025*	0,024*	0,025*
SALİN+STRES	0,146	0,564	0,386	0,034*	0,025*	0,480
LPS+STRES	0,070	0,149	0,034*	0,034*	0,024*	0,034*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) sonuçları belirtmektedir: Mann-Whitney U testi. *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonuna ait istatistiksel değerler, Salin, LPS, Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki sıçanların grup içinde, cinsiyet karşılaştırmasına göre belirtilmiştir.

Dorsal Hipokampüs

Salin grubundaki erkek ve dişi sıçanlardaki *Haa* ve *Aadat* mRNA ekspresyon farklılıkları dHc'de incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda *Haa* mRNA ekspresyonu artmıştır, *Aadat* mRNA ekspresyonu ise azalmıştır (**Şekil 4.2.2.5.4**).

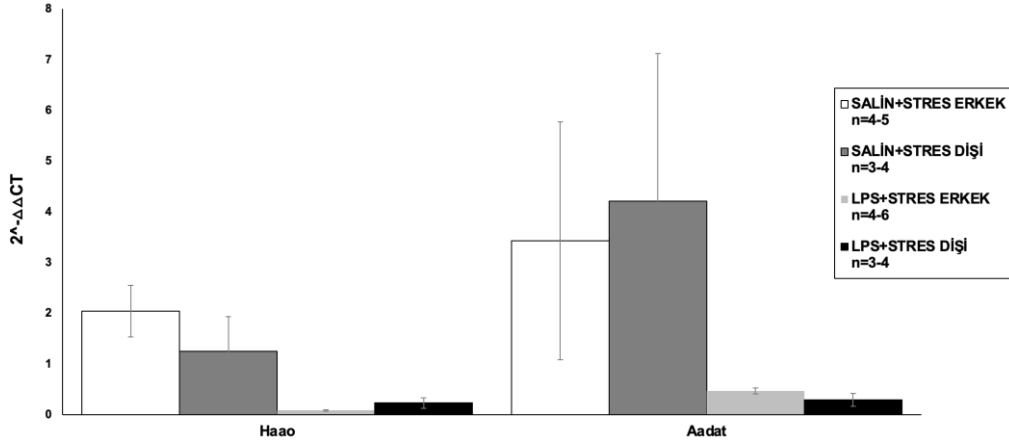
LPS grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere kıyasla *Haa* mRNA ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,02$), ve *Aadat* mRNA ekspresyonu ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da artmıştır (**Şekil 4.2.2.5.4**).



Şekil 4.2.2.5.4: Postnatal 90. gündeki Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki *Haa* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu erkek dHc *Haa*: 1.03, *Aadat*: 1.31; dişi dHc *Haa*: 1.3, *Aadat*: 1.23). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin+Stres grubunda erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda *Haa* mRNA ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta olmasa da azalmıştır, *Aadat* mRNA ekspresyonu ise istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır (**Şekil 4.2.2.5.5**).

LPS+Stres grubunda *Haa* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu cinsiyetler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklere göre dişilerde *Haa* mRNA ekspresyonu artmıştır, *Aadat* mRNA ekspresyonu ise azalmıştır (**Şekil 4.2.2.5.5**).

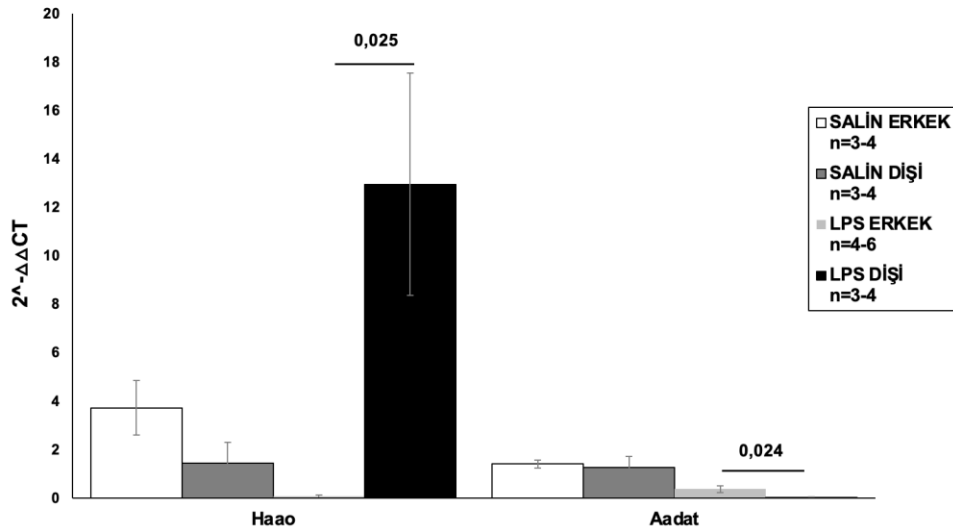


Şekil 4.2.2.5.5: Postnatal 90. gündeki Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, dorsal hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu erkek dHc *Haao*: 1.03, *Aadat*: 1.31; dişi dHc *Haao*: 1.3, *Aadat*: 1.23). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Ventral hipokampus

Salin grubundaki erkek ve dişi sıçanlardaki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyon farklılıkları vHc'de incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu azalmıştır (**Şekil 4.2.2.5.6**).

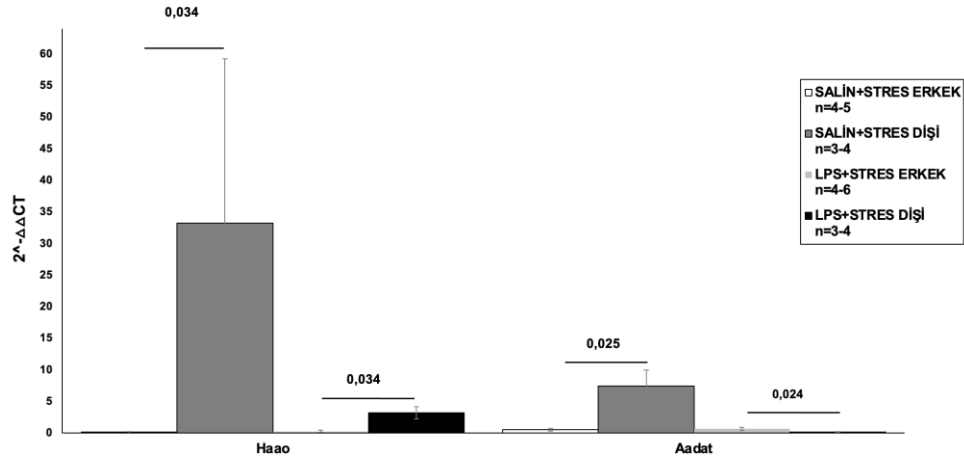
LPS grubundaki dişi sıçanlarda erkeklere kıyasla (**Şekil 4.2.2.5.6**) *Haao* mRNA ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,025$), ve *Aadat* mRNA ekspresyonu ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,024$).



Şekil 4.2.2.5.6: Postnatal 90. gündeki Salin ve LPS gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki *Haao* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu erkek vHc *Haao*: 3.74, *Aadat*: 1.43; dişi vHc *Haao*: 1.46, *Aadat*: 1.27). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Salin+Stres grubunda erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda *Haa0* ($p=0,034$) ve *Aadat* ($p=0,025$) mRNA ekspresyonu istatistiksel anlamlılıkta artmıştır (**Şekil 4.2.2.5.7**).

LPS+Stres grubunda erkeklere göre dişi sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde *Haa0* ($p=0,034$) mRNA ekspresyonu artmıştır ve *Aadat* ($p=0,024$) mRNA ekspresyonu ise azalmıştır (**Şekil 4.2.2.5.7**).



Şekil 4.2.2.5.7: Postnatal 90. gündeki Salin+Stres ve LPS+Stres gruplarındaki erkek ve dişi sıçanlarda, ventral hipokampüsteki *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonu için cinsiyet karşılaştırması gösterilmiştir. Deney gruplarının verileri Salin (kontrol) grubuna göre oranlanmıştır (Kontrol grubu erkek vHc *Haa0*: 3.74, *Aadat*: 1.43; dişi vHc *Haa0*: 1.46, *Aadat*: 1.27). Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

4.2.2.6. mRNA ekspresyonlarının gelişimsel karşılaştırılması

4.2.2.6.1. Erkek sıçanlar

Dorsal hipokampüs

Erkek sıçanların grupları dahilinde, dHc'deki gelişimsel mRNA ekspresyonlarının aritmetik ortalamaları ve istatistiksel sonuçları *Haa0* için **Tablo 4.2.2.6.1.1**'de *Aadat* için **Tablo 4.2.2.6.1.2**'de ve *Haa0:Aadat* oranı için **Tablo 4.2.2.6.1.3**'te belirtilmiştir.

Salin grubu: Erkek sıçanlarda *Haa0* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Haa0* mRNA ekspresyonu G20'de diğer yaş gruplarına göre daha fazla eksprese olmuştur.

Salin grubundaki erkeklerde *Aadat* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Aadat* mRNA ekspresyonu G20'de diğer yaş gruplarına göre artmıştır.

Salin grubunda *Haa0:Aadat* oranı gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Haa0:Aadat* oranı PNG4'te diğer yaş gruplarına göre artmıştır.

LPS grubu: Erkek sıçanlarda *Haa0* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskall-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,004$) İkili karşılaştırma sonucunda *Haa0* mRNA ekspresyonunun PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,002$).

LPS grubundaki erkeklerde *Aadat* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'de diğer yaş gruplarına göre daha fazla eksprese olmuştur.

LPS grubunda *Haa0:Aadat* oranı gelişimsel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p=0,008$). İkili karşılaştırma sonucunda *Haa0* mRNA ekspresyonunun G20'ye göre PNG90'da ($p=0,032$), PNG57'ye göre PNG90'da ($p=0,028$) istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur.

Salin+Stres grubu: PNG57'ye kıyasla PNG90'da *Haa0* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,021$).

Salin+Stres grubundaki erkeklerde *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,020$).

Salin+Stres grubunda *Haa0:Aadat* oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da azalmıştır.

LPS+Stres grubu: PNG57'ye kıyasla PNG90'da *Haa0* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,020$).

LPS+Stres grubunda *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da azalmıştır.

LPS+Stres grubunda *Haa0:Aadat* oranı PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,034$).

Tablo 4.2.2.6.1.1: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel *Hao* mRNA ekspresyonu.

ERKEK	<i>Hao</i> DORSAL HİPOKAMPÜS					
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90
SALİN	2,664	1,553	2,24	1,1475	1,033	0,704
LPS	0,848	0,448	0,273	5,097	0,042	0,004*
SALİN+STRES	-	-	-	0,838	2,108	0,021*
LPS+STRES	-	-	-	3,87	0,083	0,020*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.6.1.2: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel *Aadat* mRNA ekspresyonu.

ERKEK	<i>Aadat</i> DORSAL HİPOKAMPÜS					
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90
SALİN	1,972	0,537	1,222	0,8	1,313	0,382
LPS	0,213	1,114	0,707	1,440	0,568	0,077
SALİN+STRES	-	-	-	0,453	4,495	0,020*
LPS+STRES	-	-	-	2,22	0,613	0,289

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.6.1.3: Erkek sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel *Hao:Aadat* oranı.

ERKEK	<i>Hao:Aadat</i> DORSAL HİPOKAMPÜS					
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90
SALİN	0,787	11,55	1,5175	1,203	1,257	0,296
LPS	12,38	0,97	0,41	2,89	0,07	0,008*
SALİN+STRES	-	-	-	1,798	1,388	0,564
LPS+STRES	-	-	-	1,13	0,17	0,034*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Ventral hipokampus

Erkek sıçanların grupları dahilinde, vHc'deki gelişimsel mRNA ekspresyonlarının aritmetik ortalamaları ve istatistiksel sonuçları *Haa0* için **Tablo 4.2.2.6.1.4**'de *Aadat* için **Tablo 4.2.2.6.1.5**'de ve *Haa0:Aadat* oranı için **Tablo 4.2.2.6.1.6**'te belirtilmiştir.

Salin grubu: Erkek sıçanlarda *Haa0* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskall-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,031$). İkili karşılaştırma sonucunda *Haa0* mRNA ekspresyonunun PNG4'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur ($p=0,05$).

Salin grubundaki erkeklerde *Aadat* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG4'te diğer yaş gruplarına göre artmıştır.

Salin grubunda *Haa0:Aadat* oranı gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Haa0:Aadat* oranı PNG35'te diğer yaş gruplarına göre artmıştır.

LPS grubu: Erkek sıçanlarda *Haa0* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskall-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,013$). İkili karşılaştırma sonucunda *Haa0* mRNA ekspresyonunun PNG35'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur ($p=0,008$).

LPS grubundaki erkeklerde *Aadat* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p=0,009$). İkili karşılaştırma sonucunda *Aadat* mRNA ekspresyonunun G20'ye göre PNG35'te ($p=0,045$), PNG4'e göre PNG35'te ($p=0,010$) istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur.

LPS grubunda *Haa0:Aadat* oranı gelişimsel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Haa0:Aadat* oranı PNG35'te diğer yaş gruplarına göre daha fazla eksprese olmuştur.

Salin+Stres grubu: PNG57'ye kıyasla PNG90'da *Haa0* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,021$).

Salin+Stres grubundaki erkeklerde *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır.

Salin+Stres grubunda *Haa0:Aadat* oranı PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azalmıştır ($p=0,021$).

LPS+Stres grubu: PNG57'ye kıyasla PNG90'da *Haa* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da azalmıştır.

LPS+Stres grubunda *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da azalmıştır.

LPS+Stres grubunda *Haa:Aadat* oranı PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır.

Tablo 4.2.2.6.1.4: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel *Haa* mRNA ekspresyonu.

ERKEK	<i>Haa</i> VENTRAL HİPOKAMPÜS					
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90
SALİN	3,533	0,958	1,140	0,657	3,737	0,031*
LPS	1,08	2,148	6,432	0,533	0,318	0,013*
SALİN+STRES	-	-	-	11	0,433	0,021*
LPS+STRES	-	-	-	1,13	0,17	0,624

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.6.1.5: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel *Aadat* mRNA ekspresyonu.

ERKEK	<i>Aadat</i> VENTRAL HİPOKAMPÜS					
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90
SALİN	2,39	1,963	1,21	1,445	1,427	0,599
LPS	1,025	2,630	0,128	0,677	0,544	0,009*
SALİN+STRES	-	-	-	0,698	0,736	0,902
LPS+STRES	-	-	-	3,306	0,853	0,715

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.6.1.6: Erkek sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel *Hao:Aadat* oranı.

ERKEK	<i>Hao:Aadat</i> VENTRAL HIPOKAMPÜS					
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90
SALİN	1,2675	2,623	1,803	0,89	1,925	0,699
LPS	1,263	1,548	103,533	10,417	0,782	0,063
SALİN+STRES	-	-	-	19,585	1,1	0,021*
LPS+STRES	-	-	-	0,65	0,908	0,624

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

4.2.2.6.2. Dişi sıçanlar

Dorsal hipokampus

Dişi sıçanların grupları dahilinde, dHc'deki gelişimsel mRNA ekspresyonlarının aritmetik ortalamaları ve istatistiksel sonuçları *Hao* için **Tablo 4.2.2.6.2.1**'de Aadat için **Tablo 4.2.2.6.2.2**'de ve *Hao:Aadat* oranı için **Tablo 4.2.2.6.2.3**'te belirtilmiştir.

Salin grubu: Dişi sıçanlarda *Hao* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Hao* mRNA ekspresyonu PNG57'de diğer yaş gruplarına göre daha fazla eksprese olmuştur.

Salin grubundaki dişilerde *Aadat* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Aadat* mRNA ekspresyonu G20'de diğer yaş gruplarına göre daha fazla eksprese olmuştur.

Salin grubunda *Hao:Aadat* oranı gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Hao:Aadat* oranı PNG35'te diğer yaş gruplarına göre artmıştır.

LPS grubu: Dişi sıçanlarda *Hao* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskal-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,010$) İkili karşılaştırma sonucunda *Hao* mRNA ekspresyonunun PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,019$).

LPS grubundaki dişilerde *Aadat* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıktaki olmasa da *Aadat* mRNA ekspresyonu G20'de diğer yaş gruplarına göre artmıştır.

LPS grubunda *Haa0:Aadat* oranı gelişimsel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p=0,013$). İkili karşılaştırma sonucunda G20'ye göre PNG4'te arttığı ($p=0,049$), PNG4'e göre PNG57'de azaldığı ($p=0,049$) bulunmuştur.

Salin+Stres grubu: PNG57'ye kıyasla PNG90'da *Haa0* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p=0,020$).

Salin+Stres grubundaki dişilerde *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıktaki artmıştır ($p=0,021$).

Salin+Stres grubunda *Haa0:Aadat* oranı istatistiksel anlamlılıktaki olmasa da PNG57'ye göre PNG90'da artmıştır.

LPS+Stres grubu: PNG57'ye kıyasla PNG90'da *Haa0* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da azalmıştır.

LPS+Stres grubunda *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıktaki olmasa da azalmıştır.

LPS+Stres grubunda *Haa0:Aadat* oranı PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıktaki olmasa da azalmıştır.

Tablo 4.2.2.6.2.1: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel *Haa0* mRNA ekspresyonu.

Dişi	<i>Haa0</i> DORSAL HİPOKAMPÜS						
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90	p
SALİN		1,018	0,860	1,125	2,413	1,300	0,481
LPS		0,260	0,850	0,993	0,135	2,473	0,010*
SALİN+STRES		-	-	-	0,1	1,625	0,020*
LPS+STRES		-	-	-	0,353	0,3	0,724

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.6.2.2: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel *Aadat* mRNA ekspresyonu.

Dişi	<i>Aadat</i> DORSAL HİPOKAMPÜS					p	
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57		PNG90
SALİN		2,18	0,94	0,488	1,16	1,225	0,481
LPS		2,315	0,378	0,5	0,358	1,495	0,625
SALİN+STRES		-	-	-	0,49	5,153	0,021*
LPS+STRES		-	-	-	0,548	0,358	0,386

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskall-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.6.2.3: Dişi sıçanlarda dorsal hipokampüsteki gelişimsel *Hao:Aadat* oranı.

Dişi	<i>Hao:Aadat</i> DORSAL HİPOKAMPÜS					p	
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57		PNG90
SALİN		1,440	2,637	3,023	2,127	1,210	0,553
LPS		0,290	2,690	1,987	0,365	0,730	0,013*
SALİN+STRES		-	-	-	0,353	0,558	0,564
LPS+STRES		-	-	-	0,69	0,66	0,724

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskall-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Ventral hipokampüs

Dişi sıçanların grupları dahilinde, dHc'deki gelişimsel mRNA ekspresyonlarının aritmetik ortalamaları ve istatistiksel sonuçları *Hao* için **Tablo 4.2.2.6.2.4**'te *Aadat* için **Tablo 4.2.2.6.2.5**'te ve *Hao:Aadat* oranı için **Tablo 4.2.2.6.2.6**'da belirtilmiştir.

Salin grubu: Dişi sıçanlarda *Hao* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskall-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Hao* mRNA ekspresyonu PNG57'de diğer yaş gruplarına göre artmıştır.

Salin grubundaki dişilerde *Aadat* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'de diğer yaş gruplarına göre daha fazla eksprese olmuştur.

Salin grubunda *Hao:Aadat* oranı gelişimsel olarak istatistiksel anlamlılıkta değişmemiştir. İstatistiksel anlamlılıkta olmasa da *Hao:Aadat* oranı PNG57'de diğer yaş gruplarına göre artmıştır.

LPS grubu: Dişi sıçanlarda *Hao* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak karşılaştırıldığında (Kruskall-Wallis) istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmuştur ($p=0,042$) İkili karşılaştırma sonucunda *Hao* mRNA ekspresyonunun PNG4'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,036$).

LPS grubundaki dişilerde *Aadat* mRNA ekspresyonu gelişimsel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p=0,015$). İkili karşılaştırma sonucunda *Aadat* mRNA ekspresyonunun PNG35'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta azaldığı bulunmuştur ($p=0,007$).

LPS grubunda *Hao:Aadat* oranı gelişimsel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiştir ($p=0,027$). İkili karşılaştırma sonucunda *Hao* mRNA ekspresyonunun PNG4'e göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta arttığı bulunmuştur ($p=0,05$).

Salin+Stres grubu: PNG57'ye kıyasla PNG90'da *Hao* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da artmıştır.

Salin+Stres grubundaki dişilerde *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,05$).

Salin+Stres grubunda *Hao:Aadat* oranı PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da artmıştır.

LPS+Stres grubu: PNG57'ye kıyasla PNG90'da *Hao* mRNA ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da artmıştır.

LPS+Stres grubunda *Aadat* mRNA ekspresyonu PNG57'ye kıyasla PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta olmasa da azalmıştır.

LPS+Stres grubunda *Hao:Aadat* oranı PNG57'ye göre PNG90'da istatistiksel anlamlılıkta artmıştır ($p=0,05$).

Tablo 4.2.2.6.2.4: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel *Hao* mRNA ekspresyonu.

DİŞİ	<i>Hao</i> VENTRAL HİPOKAMPÜS						
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90	p
SALİN		3,697	0,430	1,228	5,440	1,457	0,889
LPS		3,833	0,837	3,077	8,673	18,877	0,042*
SALİN+STRES		-	-	-	2,408	48,41	0,157
LPS+STRES		-	-	-	2,975	4,657	0,480

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.6.2.5: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel *Aadat* mRNA ekspresyonu.

DİŞİ	<i>Aadat</i> VENTRAL HİPOKAMPÜS						
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90	p
SALİN		1,56	0,233	1,128	3,205	1,273	0,100
LPS		1,130	1,287	4,093	0,825	0,040	0,015*
SALİN+STRES		-	-	-	0,85	9,49	0,050*
LPS+STRES		-	-	-	0,445	0,2	0,081

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2.6.2.6: Dişi sıçanlarda ventral hipokampüsteki gelişimsel *Hao:Aadat* oranı.

DİŞİ	<i>Hao:Aadat</i> VENTRAL HİPOKAMPÜS						
	GRUP	G20	PNG4	PNG35	PNG57	PNG90	p
SALİN		1,707	1,368	1,240	3,278	1,123	0,975
LPS		2,657	1,263	1,203	25,158	745,03	0,027*
SALİN+STRES		-	-	-	2,53	72,86	0,275
LPS+STRES		-	-	-	8,843	28,293	0,050*

* İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) düzeydeki verileri belirtmektedir: Kruskal-Wallis/Man-Whitney U

Gelişimsel dönemler için belirtilen veriler aritmetik ortalamalardır.

p değerleri gelişimsel dönemlerin grup içi karşılaştırmaları için belirtilmiştir.

5. TARTIŞMA

Şizofreni dahil, psikiyatrik bozuluklarda immun reaksiyon, inflamasyon ve stres gibi etkenlerin rolü araştırmalar ile desteklenmektedir (Chamera vd 2020, Deslauriers vd 2013, 2014, Giovanoli vd 2016, Monte vd 2017). Fakat immun aktivasyon ve stresin (ayrı veya birlikte) hangi mekanizmalar ile şizofrenideki nörotransmisyon değişliklerini oluşturduğu tam olarak bilinmemektedir.

Sosyal bozukluklar şizofrenideki temel davranışsal özelliklerdendir ve negatif semptomlar arasında yer almaktadır. Ayrıca ilaçlar ile tam anlamda tedavi edilemediği ve hastalık süresince görüldüğü belirtilmiştir (Cannon vd 2003). Bu tezde şizofreni semptomlarından biri olan sosyal bozukluk 3-Çember sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihi testleri kullanılarak şizofreni sıçan modelinde test edilmiştir. Bu çalışma LPS uygulanan juvenil dişi sıçanlarda sosyal etkileşimdeki artma bulguları açasından Braun ve ekibinin (2019) bulguları ile uyumludur fakat juvenil erkek sıçanlarda fark bulunmaması ile ters düşmektedir. Farklı bir araştırmada bu tez bulguları ile uyumlu olarak juvenil erkek sıçanlarda sosyal bozukluk bulunmuştur (Talukdar vd 2020). Talukdar ve ekibinin (2020) çalışmasında juvenil dişi sıçanlarda da sosyal bozukluk bulunması bu tez sonuçları ile ters düşmektedir. Ayrıca literatürde maternal LPS uygulanan sıçanlarda, PNG50-51'de sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihinin azaldığı (Cies'lik vd 2020); PNG40 ve PNG60'ta dişi ve erkek sıçanlarda sosyal etkileşimde fark bulunmadığı (Batinic vd 2016) bulguları ile bu tez bulguları ters düşmektedir.

Bu çalışmadaki açık alan test sonuçları LPS grubundaki juvenil erkek sıçanlarda aktivite azalması ve dişi sıçanlarda fark bulunmaması bulguları açasından literatürdeki araştırmalara (Goh vd 2020, Talukdar vd 2020, Wischhof vd 2015) ters düşmektedir. Talukdar ve ekibinin (2020) araştırmasında LPS ve PolyI:C uygulanan sıçanlarda açık alan testinde PNG39-44 ölçülmesi sonucunda her iki grupta da Salin grubuna kıyasla fark bulunmamıştır. Bu farklılıklar LPS uygulama protokolü ve davranış testi için seçilen gelişim zamanından kaynaklanabilir. Wischhof ve ekibinin (2015) çalışmasında LPS uygulanan erkek ve dişi sıçanlarda PNG33 ve PNG60'ta her iki

cinsiyette de hiperaktivite bulunmuştur. Goh ve ekibinin araştırmasında maternal Polyl:C uygulanan juvenil dişi sıçanlarda fark bulunmaması ile bu tez bulguları ile uyumludur.

Şizofren bireylerdeki bilişsel bozuklukların modellenmesinde çeşitli davranış testleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada bilişsel süreçler Barnes labirenti ile, juvenil ve erişkin dişi ve erkek sıçanlarda hipokampüse bağlı öğrenme ve hatırlama işlevleri için araştırılmıştır. Bu tezde juvenil sıçanlarda öğrenmenin tüm gruplarda gerçekleştiği bulgusu ile Kolmogorova ve ekibinin (2019) araştırma sonuçları uyumludur. Bu tez LPS grubundaki erkeklerde spasyal bellek bozukluğu bulgusu doğrultusunda literatürdeki bazı araştırmaların sonuçlarına ters düşmektedir; dişilerdeki bellek performansında fark bulunmadığı bulgusu açısından ise uyumludur (Batinic´ vd 2016, Kolmogorova vd 2019).

Bu çalışmada LPS grubundaki erişkin erkek sıçanlarda sosyal etkileşimin azalması bulgusu doğrultusunda Braun ve ekibinin (2019) sonuçları ile uyumludur, fakat sosyal yenilik tercihinin erişkin dönemde dişilerde arttığı bulgusu ile bu tez bulguları ters düşmektedir. Bu tezde sosyal etkileşim LPS+Stres grubundaki erişkin dişi sıçanlarda artmıştır, sosyal yenilik tercihi LPS ve LPS+Stres gruplarında azalmıştır. Bu bulgular ile Ketner ve ekibinin (2016) LPS grubundaki erkek ve dişi sıçanlarda sosyal etkileşimin azaldığı yönündeki bulguları ters düşmektedir. Maternal LPS ve polyl:C uygulamalarının karşılaştırıldığı araştırmada her iki yöntemin de benzer inflamatuvar yanıtlara neden olduğu raporlanmıştır (Talukdar vd 2020). Talukdar ve ekibinin (2020) erişkin dişi ve erkek sıçanlarda sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihinin azaldığı yönündeki bulguları ile bu tez bulgularının ters düştüğü parametreler vardır. Bu çalışmada ikili etken uygulanan (LPS+Stres) erkek sıçanlarda sosyal etkileşim, hem kontrol (Salin) grubu hem de stres (Salin+Stres) grubuna göre azalmıştır. Bu bulgu ile literatürde belirtilen ikili etken uygulamasının şizofreni bozukluğunun modellenmesinde gerçeğe yakınlık için gerekliliği önerisi (Chamera vd 2020, Deslauriers vd 2013 ve 2014, Giovanoli vd 2016, Monte vd 2017) uyumludur.

Yeni çevreye yanıt olarak kemirgenlerde VTA'da DA düzeyinin ve VTA nACC arasındaki fonksiyonel bağlantının arttığı ve bunun da sosyal keşfi arttırdığı fakat obje keşfini arttırmadığı belirtilmiştir (Bariselli vd 2018). Bu tez bulgularındaki sosyal etkileşimin dişilerde artmış olması östrojenin DA üzerindeki modülatör etkisi (Klinger vd 2019) temelindeki, sosyal uyaran ile etkileşimin artmasında rol alan VTA ve/veya substantia nigra DA düzeyindeki artıştan kaynaklanıyor olabilir. DA nöronlarına olan glutamaterjik sinapsların çeşitli sinaptik plastisite formları oluşturarak deneyime yanıt

olarak sosyal etkileşim modülasyonuna katılabileceği belirtilmiştir. VTA DA nöronlarına olan ekstatör transmiyondaki bozukluk sonucunda ise sosyal etkileşimin bozulabileceği önerilmiştir (Bariselli vd 2018).

Ayrıca bu tezde bulunan erkek ve dişi sıçanlardaki farklı sosyal etkileşimin nedeni LPS'nin cinsiyetler arasında farklı düzeyde sitokin ekspresyonu ile sonuçlanması olabilir. Braun ve ekibi (2019) maternal LPS uygulaması sonrasında erkekte TNF α , dişide ise CXCL10 (C-X-C motif kemokin ligand 10) düzeylerinde artış raporlamıştır. Bu tezde juvenil erkek sıçanlarda raporlanan sosyal etkileşimdeki bozulmanın, erişkinlikte de devam ediyor olması, maternal immun aktivasyonun glutamaterjik ve Dopaminerjik nörotransmiyonda uzun süreli değişiklik oluşturduğunu önermektedir. Ayrıca VTA DA nöronlarının interpedinküler çekirdeğe olan çıktılarının, tanınan sosyal uyarana olan ilgide artma ile sonuçlandığı belirtilmiştir (Molas vd 2017). Bu tezde maternal immun aktivasyon sonucunda juvenil ve erişkin erkek sıçanlarda bulunan sosyal yenilik tercihinde azalma ve tanınan sıçana olan artan ilgi interpedinküler çekirdeğe olan projeksiyonlardaki artış nedeni olabilir. Korteks bağlantısallığında önemli olan Satb2⁺ ve inhibitör, ekstatör denge regülasyonunda görevli Parvalbumin içeren nöronların erkek korteksinde artmış yoğunluğunun LPS sonrasında azaldığı, fakat bazal koşullarda erkeğe kıyasla dişideki az yoğunluklarının, LPS uygulaması ile değişmediği raporlanmıştır (Braun vd 2019). Bu tezde bulunan sosyal etkileşimdeki cinsiyet farkı Satb2⁺ ve Parvalbumin içeren nöronlardaki cinsiyet seçici değişikliklerden kaynaklanabilir.

Bu tezde LPS grubundaki erişkin erkek ve dişi sıçanlara uygulanan açık alan testi sonucundaki hiperaktivite bulgusu açısından uyumlu (Wischhof vd 2015) ve ters düşen (Shaw vd 2020, Talukdar vd 2020) araştırmalar vardır. Bu tezde LPS+Stres grubunda lokomotor davranımda her iki cinsiyette de fark bulunmamıştır. Bu bulgu ile uyumlu olan Goh ve ekibinin (2020) araştırmasında maternal PolyI:C uygulaması sonrasında ikincil etken olarak juvenil izolasyon stresi uygulanmıştır: izolasyon stresi uygulanan erkek sıçanlarda lokomotor aktivite artmıştır fakat PolyI:C ve izolasyon stresinin ikili uygulandığı modelde fark bulunmamıştır. Dong ve ekibinin araştırmasında (2016) ise prenatal stres uygulaması sonrasında erişkin erkek sıçanlarda hiperaktivite bulunmuştur. Hiperaktivitenin şizofrenide düzeyleri değişmiş olan genlerdeki DNA metilasyon artışı sonucunda gerçekleşebileceği önerilmiştir (Dong vd 2016). Prenatal stres ve LPS farklı sinyal transdüksiyon kaskadları ile olsa da benzer sitokin ekspresyon artışına neden olmaktadır (Arsenault vd 2014, Dong vd 2016, Lee vd 2007, Stevens vd 2013). Dolayısıyla bu tezde, LPS grubundaki erişkin sıçanlarda bulunan hiperaktivitenin nedeni glutamaterjik sinyalizasyonda önemli olan

ve şizofrenide değişmiş düzeyleri gösterilen genlerdeki metilasyon artışı olabilir. Shaw ve ekibi (2020) tekrarlayan kronik stres ve tekrarlayan LPS uygulanan juvenil farelerin, erişkinliklerinde bulunan lokomotor aktivite artışı her iki cinsiyette de raporlanmıştır. Shaw ve ekibinin (2020) bulguları bu tezin kronik stres uygulanan gruplarda fark bulunmaması ile ters düşmektedir. Bu tezdeki sonuçlar LPS'nin stres etkisinden bağımsız olarak lokomotor aktivite artışı oluşturduğunu, kronik stresin lokomotor aktivitede değişiklik oluşturmadığını önermektedir. Shaw ve ekibinin (2020) araştırması ile mevcut tez bulgularındaki farklılığın nedeni, kullanılan kemirgenlerdeki farklılık ve davranış testinin gelişimsel olarak farklı zamanlarda uygulanması olabilir.

Lokomotor davranıştaki değişiklik hayvan şizofreni modellerinde sıklıkla araştırılmıştır (Basta-Kaim vd 2012, Dong vd 2016, Goh 2020, Lee vd 2007, Wischhof vd 2015). Spontan lokomotor davranışın az çalışmada incelendiği ve "Açık alan testi" ile spontan lokomotor aktivite ölçümünün, dopaminerjik ve glutamaterjik aktivitedeki değişim ilişkili bilgi sağladığı belirtilmiştir (Goh vd 2020, Wischhof vd 2015). Bu tez bulgularında juvenil (PNG25) ve erişkin sıçanlara (PNG80) uygulanan açık alan test sonucundaki motor davranışın iki gelişimsel dönem için LPS grubunda her iki cinsiyette de farklı olduğu görülmüştür. Bu bulgular prenatal LPS'nin erken gelişimdeki dopaminerjik aktivitede değişiklik oluşturabileceğini önermektedir. Bu tez bulguları Wischhof ve ekibinin (2015) raporladığı Salin grubundaki dişilerde erkeklere göre hiperaktivite, LPS grubunda ise fark bulunmadığı bulguları ile ters düşmektedir. Tez bulguları ile literatürdeki farklılıklar LPS uygulama protokolünden ve açık alan testinin uygulandığı gelişimsel zaman farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Dişilerdeki artmış lokomotor aktivitenin, östrojenin DA üzerindeki modülatör etkisi, özellikle striatum ve nAcc'ten DA salıverilmesinde artış oluşturmasından dolayı olabileceği önerilmiştir (Beatty ve Holzer 1978, Wischhof vd 2015).

Bu çalışmada erişkin erkek ve dişi sıçanlara uygulanan Barnes labirenti sonucunda spasyal öğrenme tüm gruplarda öğrenme gerçekleşmiştir. Erişkin erkek sıçanlarda maternal LPS ve LPS+Stres gruplarında spasyal bellek performansında bozukluk bulunmuştur. Tezin bu bulguları Harré ve ekibinin (2008) bulguları ile uyumludur. Tez bulguları Braun ve ekibinin (2019) araştırmasında raporlanan LPS grubundaki dişi farelerde spasyal bilişte fark bulunmaması ve spasyal bellekte erkek farelerde fark bulunması açısından uyumludur, fakat erkek farelerde öğrenme performansında bozukluk bulgusu ile ters düşmektedir. Literatürde 21 günlük kısıtlama stresi uygulanan (Hu vd 2016, Yağci vd 2019) ve erişkin dönemde kortikosteroid uygulaması ile stres etkisinin oluşturulmasını içeren (Darcet vd 2014) araştırmalar sonucunda, erkek fare ve sıçanlarda spasyal öğrenmede bozukluk bulunması ile bu tez

bulguları ters düşmektedir. Erişkin dişi sıçanlarda ise yalnızca Salin+Stres grubunda spasyal hatırlama belleğinde bozukluk bulgusu diğer araştırmalarda raporlanan performansta iyileşme (Luine 2002, Yagi vd 2019) ve bir diğerinde raporlanan dişide fark bulunmaması (Hu vd 2016) bulgularına ters düşmektedir.

Bu tezde cinsiyet farklılıkları incelendiğinde LPS grubundaki juvenil ve erişkin dişilerin Barnes labirentindeki performansı erkeklere göre artmıştır. LPS+Stres grubundaki erişkin dişilerde ise erkeklere göre performansta artış görülmüştür. Bu çalışmada erkek sıçanlarda kronik stresin tek başına uygulanması sonucunda spasyal bellek ilişkili değişiklik bulunmaması dişi sıçanlarda ise sadece kronik stres uygulanan grupta spasyal bellek bozukluğu bulunması stres ilişkili bellek performansının erkek ve dişide değiştiğini göstermektedir. Bu tez bulguları Romeo ve ekibinin (2016) araştırmasında belirtilen testosteron ve östrojenin belirli koşullarda farklı stres yanıtını oluşturabileceği sonucu ile uyumludur (Romeo vd 2016). Dişi sıçanlarda prenatal LPS'nin tek başına ya da ikincil etken olarak kronik stres ile birlikte uygulandığı gruplarda fark bulunmaması temelindeki neden, LPS'nin immun sistem aktivasyonu oluşturması ile indüklenen sitokinlerin, HPA aksını stimüle etmesi sonucunda üretilen immun baskılayıcı glukokortikoidlerin (Sternberg vd 1989) stresin etkilerini bazı yönleriyle engellemesi olabilir. Kronik kısıtlama stresi uygulanan bir araştırmada erkek ve dişi sıçanlarda nörotransmiyon ilişkili farklı sonuçlar raporlanmıştır: Erkeklerde PFC ve amigdalada Dopaminerjik aktivite azalması bulunmuştur fakat dişide görülmemiştir. Ayrıca hipokampüste dişi sıçanlarda 5HT ve NE düzeyi artmıştır, erkeklerde ise GABA düzeyi artmıştır ve 8-kollu radial labirentte dişilerin performansında iyileşme bulunurken erkeklerin performansında kötüleşme raporlanmıştır (Luine 2002). Farklı bir araştırmada ise sirküle GR'lerin erişkin dişilerde DG'deki hipokampal nörogenezde olumlu etkisi raporlanmıştır (Tanapat vd 1999). Kronik stres sonrasında erkek sıçanlarda hipokampüsteki CA3 bölgesinde apikal dendritik dallanmada ve dendrit uzunluklarında azalma, dişilerde ise bazal dendritik dal ayrım noktaları sayısında azalma bulunmuştur. Bu atrofının glukokortikoid düzeyleri ve NMDAR ekstatör girdilerindeki artıştan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Galea vd 1997). Bu tez bulgularındaki cinsiyet farklılıklarının kaynağı cinsiyetlere göre değişen glukokortikoid etkileri olabilir.

Sinaptik potansiyasyonda önemi belirtilen sinaptik NR2A ve özellikle sinaptik depresyon ile eksitotoksisite modülatörü NR2B aktivite dengesindeki değişikliklerin nöropsikiyatrik hastalıklardaki NMDAR değişiklikleri ile sonuçlanabileceği önerilmiştir (Bhardwaj vd 2015, Brandon ve Sawa 2016). Ayrıca prenatal gelişimde dominant rolde olan NR2B ve postnatal olgunlaşmada ekspresyonu başlayan NR2A'nın gelişimsel önemi belirtilmiştir (Liu vd 2004, Wang vd 2005, McKay vd 2018, Stroebel vd 2018). Literatürdeki bu araştırmalar ile bu tez bulguları şu yönleriyle uyumludur: Bu çalışmada

LPS grubundaki neonatal (PNG4), juvenil (PNG35) erkek sıçanlarda NR2A ve NR2B protein ekspresyonlarının dHc ve vHc'de artması ile birlikte Barnes labirenti ve Üç-çember sosyal etkileşim testlerindeki bulgular, NMDAR'lerde oluşan denge değişimi sonucunda Hc bağımlı kognitif (Sakimura vd 1995, Von Engelhardt vd 2008) ve emosyonel (Wang vd 2011) süreçlerde bozukluk oluşabileceği önerilerini destekleyen niteliktedir. Ayrıca dişi sıçanlarda NMDAR ekspresyonu ve davranışsal test sonuçları erkek sıçanlardan elde edilenlere zıt bulunmuştur: LPS grubundaki dişi sıçanlarda PNG4'te dHc'de NR2B, PNG35'te vHc'te NR2A ile NR2B protein ekspresyonlarında azalma ile birlikte sosyal etkileşim ve yenilik tercihinde artma bulunmuştur. Dişi sıçanlarda bulunan glutamaterjik reseptör ekspresyonlarındaki azalma ve davranışsal iyileşme, erkek sıçanlarda görülen davranışsal bozuklukların glutamaterjik reseptörlerdeki artıştan kaynaklandığını önermektedir. Bu tez bulguları ile uyumlu olarak özellikle NR2B sinyalizasyonunun gelişmekte olan kortikal sinapslardaki uygun AMPAR regülasyonu ve uygun düzeyde sinaptik protein translasyonu için gerekliliği raporlanmıştır (Wang vd 2011). NR2B'nin özellikle ekstrasinaptik alanlardaki lokalizasyonu ve glutamat yayılmasını başlatarak nöronal apoptozu Ca^{2+} 'nin aşırı yüklenmesi ile indükleyebileceği önerilmiştir (Rozov ve Burnashev 2016). Buna ek olarak hücreye Ca^{2+} girmesi ile aktive olan CAMKII'nin sinaptik alanlara transferi ardından, NMDAR'ler ile etkileşime geçmesi sonucunda oluşan NMDAR/CAMKII kompleksinin NMDAR'lerin sinaptik lokalizasyonunu etkilediği belirtilmiştir. CAMKII'nin NR2B ile etkileşimi sonucunda ise AMPAR fosforilasyonunu, protein sinyalizasyonu ve translasyonunu etkilenebileceği önerilmiştir (Wang vd 2011). Connors ve ekibinin (2014) araştırmasında maternal LPS uygulanan erkek sıçanlarda maternal Salin uygulanan kontrollerine göre spasyal bellekte bozukluk ve NR2B protein ekspresyonunda azalma raporlanan sıçanların bir kısmına zenginleştirilmiş çevre uygulaması yapılmıştır. Standart bakım koşulları uygulanan maternal LPS grubuna göre, zenginleştirilmiş çevre uygulanan maternal Salin grubunda NR2B protein ekspresyonunda azalma raporlanmıştır. Spasyal bozukluk raporlanmayan maternal Salin grubundaki NR2B protein azalmasının maternal LPS grubundan daha az olması nedeniyle araştırmacılar NR2B'nin spasyal bozukluk temelinde olmayabileceğini önermiştir. Ayrıca LPS grubundaki erkek sıçanlarda hipokampal glutamat düzeyinde artış, dişilerde ise fark bulunmadığı raporlanmıştır. Bu tez bulgularında Connors ve ekibinin (2014) bulgularından farklı olarak bilişsel bozukluk ile birlikte NR2B ve NR2A protein ekspresyonlarında artış bulunmuştur.

Bu tezde kronik stres sonrasında (PNG57) sadece vHc'de Stres grubundaki erkeklerde NR2A ve NR2B protein ekspresyonları artmıştır, LPS+Stres grubunda ise NR2B protein ekspresyonu artmıştır. Erişkin erkek sıçanlarda ise sadece LPS+Stres gruplarında NR2A ve NR2B protein ekspresyonları her iki hipokampal bölgede de artmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda prenatal LPS uygulamasının NMDAR protein ekspresyon değişikliği üzerindeki etkisini PNG35'te de koruduğu ve gençlik döneminde maruz kalınan ikincil bir çevresel etken ile erişkinlikte (PNG90) de NMDAR ekspresyonunda artış oluşturmaya devam ettiği gösterilmiştir. Tezin bu sonuçları şizofreninin kompleks oluşumunun, ikili etken hayvan modelleri kullanılarak daha iyi modellenebileceğini raporlayan araştırmalar (Chamera vd 2020, Deslauriers vd 2014, Giovanoli vd 2013, Monte vd 2017) ile uyumludur. Tek başına kronik stresin etkisi stres bitiminden 24 saat sonra incelendiğinde, stresin etkisinin özellikle vHc'de olduğu bulgusu doğrultusunda bu tez literatür ile uyumludur (Lee vd 2017, O'Reilley vd 2015). Bu tezde NR2A ve NR2B protein ekspresyon artışı ile birlikte erişkin erkeklerde LPS+Stres grubunda sosyal, bilişsel bozukluklar ve LPS grubunda lokomotor harekette artış raporlanmıştır. Rahman ve ekibinin araştırmasında (2017) maternal immun aktivasyonun farklı gelişimsel zamanlarda uygulandığı sıçanlarda, hipokampüsteki NR2A ve NR2B reseptörleri erkek ve dişi sıçanlarda iki farklı yaşta (PNG63 ve PNG91) araştırılmıştır: Sadece erkek sıçanlarda NR2A ekspresyonunda artış raporlanmıştır. Bu artışın maternal immun aktivasyonun oluşturulduğu gestasyonel zamandan bağımsız olduğu ve NR2B düzeyinde fark bulunmadığı belirtilmiştir. Araştırmacılar tarafından immun sistem aktivasyonuna yanıt olarak beyinde NR2A ekspresyonunun artabileceği belirtilmiştir ve bu artışın hangi gelişimsel dönemlerde gerçekleştiğinin araştırılması önerilmiştir. Bu tez bulguları NR2A protein artışı açısından Rahman ve ekibinin (2017) araştırması ile uyumludur. Ayrıca bu tez farklı gelişimsel zamanlarda NR2A ile birlikte NR2B reseptör ekspresyonlarının incelenmesi ile Rahman ve ekibinin (2017) araştırmasına katkı sağlamaktadır.

Neonatal dönemde (PNG5) uygulanan LPS enjeksiyonunun, erişkin dönemde Morris su tankı testinde, öğrenme fazında kontrol grubuna göre fark oluşturmadığı fakat, spasyal bellekte kontrole göre bozukluk oluşturduğu raporlanmıştır (Harré vd 2008). Bu tez projesi Harré ve ekibinin (2008) spasyal biliş ilişkili bulguları ile tutarlıdır. Ayrıca araştırmacılar tarafından NMDAR'lerin hipokampüsteki mRNA düzeyleri ile spasyal kognisyonu ilişkilendiren bulgularına, bu tez bulguları protein ekspresyonu düzeyinde katkı sağlamaktadır: Harré ve ekibinin (2008) farklı gelişimsel dönemlerde uygulanan LPS enjeksiyonu sonrasındaki akut (2 saat sonra) ve kronik (PNG 144) etkileri inceledikleri araştırmada PNG5'te uygulanan LPS'den 2 saat sonra hipokampal

NR2A mRNA ekspresyonunda fark bulunmamıştır; NR2B ekspresyonunda ise artış raporlanmıştır. Kronik etki araştırıldığında ise erişkin dönemde NR2A ve NR2B mRNA ekspresyonunda fark bulunmamıştır. PNG14'teki LPS enjeksiyonundan 2 saat sonra NR2B mRNA ekspresyonu azalmıştır, erişkinlikte ise NR2A ve NR2B reseptörlerinde artış raporlanmıştır. Bu sonuçlar ile bu tez bulguları neonatal dönemde NR2B ekspresyonundaki artma ile tutarlıdır fakat diğer bulgular açısından farklılaşmaktadır. Araştırma sonuçlarındaki bu farklılıklar LPS uygulama protokolü ve analiz yöntemi nedeni olabilir: Araştırmacılar glutamaterjik reseptörleri mRNA düzeyinde analiz etmişlerdir, bu tezde ise protein ekspresyon düzeyi araştırılmıştır. Ayrıca hipokampal glutamaterjik reseptörlerin analiz zamanları iki çalışmada değişmektedir. İki araştırmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde kritik gelişimsel dönemlerde maruz kalınan immun aktivasyonun ileriki yaşamda da moleküler ve/veya davranışsal değişikliklere neden olabileceği önerilmektedir. Ayrıca LPS dozunun ve maruz kalınan gelişimsel dönemin akut ve kronik etkilerinin farklı sonuçlar oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Bu tezde LPS grubundaki dişilerde NR2A ve NR2B protein ekspresyonları ve davranış testlerindeki sonuçlar erkek sıçanlardan elde edilenler ile zıt bulunmuştur. Tezin bu sonuçlarını destekleyen araştırmalarda (Häfner vd 1993, Mizuno ve Giese 2010, Wang vd 2018, Yagi ve Galea 2019) şizofrenide cinsiyet farkının önemi belirtilmiştir ve östrojenin şizofreni semptomlarının yoğunluğunda ve erken başlangıcında koruyucu etkide olduğu önerilmiştir: Östrojen düzeyi ile korele şekilde semptomların azaldığı ya da arttığı raporlanmıştır. Östrojen düzeyinin davranış testlerindeki denemeler ile değişmediği fakat bellek formasyonunu modüle ettiği belirtilmiştir. Östrojenin davranışsal denemeler öncesindeki bellek formasyonunu sinaptik güçlendirme ve sinaps sayısı regülasyonu ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca yüksek düzeydeki östrojen fazla dendritik diken ile korele bulunmuştur. Östrojenin dendritik diken formasyonunu NMDAR ile östrojen reseptörleri aktivasyonu ile gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Mizuno ve Giese 2010, Yagi ve Galea 2019). Ayrıca şizofreninin erkeklerde daha fazla görüldüğü ve başlangıcının daha erken olduğu belirtilmiştir (Häfner vd 1993, Wang vd 2018). Cinsiyet farklılıkları temelinde gonadal hormonların yapısal ve fonksiyonel plastisiteyi modüle ettiği literatürde belirtilmiştir: Estradiolün dişi sıçanlarda CA1 bölgesinde dendritik diken yoğunluğunu ve sinapsları, NMDAR aracılı sinaptik girdiye artmış hassasiyeti içeren mekanizma ile arttırdığı gösterilmiştir (Woolley ve McEwen 1992, Woolley vd 1997). Beyinde lokal olarak, nöronlarda bulunan aromataz tarafından endojen kolesterolden ve androjenlerden, sentezlenen östrojenin nöral döngülerin fonksiyonunu ve yapısını etkileyebileceği

önerilmiştir. Dişi sıçanlarda aromataz inhibitörü formestane ile lokal östrojenin inhibe edilmesi, erkek benzeri nöral ve davranışsal fenotipler ile sonuçlanmıştır. Aynı araştırmada aromataz mRNA düzeyi her iki cinsten de ölçülmüştür ve dişilerde daha fazla olduğu bulunmuştur (Wei vd 2014). Farklı bir araştırmada östrojenin glukokortikoid ekspresyonunu azalttığı, testosteronun ise strese yanıt olarak hipokampüsteki glukokortikoid ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir. Glukokortikoid bağlayıcı globulin (CBG) serbest kortikosteroidin doku dağılımını regüle eden glikoprotein olarak belirtilmiştir. Plazmada sirküle kortikosteronun CBG'ye bağlandığı ve bu proteinin dişilerdeki serum düzeyinin erkeklerden daha fazla olduğu bulunmuştur. Dişilerdeki yüksek CBG düzeyinin kortikosteroidin etkilerini önleyebileceği önerilmiştir (Romero vd 2013). Bu tezdeki juvenil dönemdeki moleküler ve davranışsal cinsiyet farklılıkları gonadal hormonların immun yanıt regülasyonundaki farklı etkilerini önermektedir.

Bu tezde, Salin grubunda her iki hipokampal alanda da NR2A'nın NR2B'den daha yoğun protein ekspresyonu bulunması açısından Pandis ve ekibinin (2006) araştırması ile uyumludur: Erkek sıçanlarda NR2A, NR2B mRNA ve protein ekspresyonlarının vHc'ye göre dHc'de daha yoğun görüldüğü ve genel olarak NR2A'nın NR2B'den daha fazla eksprese edildiği raporlanmıştır (Pandis vd 2006). Ayrıca kronik stres uygulanan erkek sıçanlarda NR2A ve NR2B reseptörlerinin erişkinlikte de (PNG90) vHc'deki artmış düzeyini koruduğu bulgusu ve dişi sıçanlarda bu uzamış etkinin görülmemesi, stresin her iki cinsten farklı moleküler mekanizmalar ile sonuçlandığını önermektedir. Bu tez bulgularında cinsiyetler arasında birbirine ters sonuçlar elde edilmesi açısından Wei ve ekibinin (2014) araştırması ile uyumludur. Fakat bu tez bulguları ile ters olarak Wei ve ekibinin araştırmasında uygulanan tekrarlayan stres, erkek sıçanlarda glukokortikoid aktivasyonu oluşturarak AMPAR ve NR1, NR2A ve NR2B azalması ile sonuçlanmıştır.

Aktive olan KY'nin NMDAR'lerin fizyolojik ve patolojik aktivitesini düzenleyebileceği belirtilmiştir. Maternal dönemdeki immun aktivasyonun, QA ve KYNA konsantrasyonunu değiştirerek, NMDAR aktivasyonunu modüle etmesi sonucunda nörogenez, migrasyon ve nöral ağ modifiye edebileceği önerilmiştir (Larsson vd 2016, Parrot vd 2016). Erişkinlikte KBB'yi aşamayan QA ve KYNA'nın fetal ve neonatal beyne sirkülasyondan geçebileceği belirtilmiştir (Notarangelo ve Schwarcz 2016). Gelişen beyinde KY metabolitlerindeki konsantrasyonun çevresel uyarıya (immun aktivasyon, stres gibi) yanıt olarak değişebileceği ve bunların da gelişmekte olan beyni nöropsikiyatrik semptomların gelişmesi yönünde etkileyebileceği önerilmiştir (Forrest vd 2013, Notarangelo ve Schwarcz 2016).

Embriyonik gün 18'de farelere maternal kinurenin uygulanması ardından 90 dakika sonra farelerde maternal plazmada, plasentada ve fetal beyinde kinurenin, KYNA ve 3HK konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur (Goeden vd 2016). Farklı bir araştırmada ise immün aktivasyon ve stres sonrasında proinflamatuvar sitokinlerin artması ile triptofanın KYN'ye oksidasyon sonrasındaki hirolizasyonu ile KY'nin aktive olabileceği gösterilmiştir. Mikroglial ya da astrosidik olan ve farklı moleküler sonuçlar oluşturan KY'nin iki kolundaki dengenin önemi araştırmalarda belirtilmiştir (Cherian vd 2014, Forrest vd 2013, Pizar vd 2014). Ayrıca çeşitli farmakolojik manipülasyonlar ile KY'deki enzimlerin inhibisyonu ile yolağın aktivite yönünün değişebileceği gösterilmiştir: *Haa* ekspresyonu ve QA konsantrasyon artışındaki yolağın başlangıcı olan *KMO* inhibisyonu sonrasında, KY'nin KYNA sentezinde artış doğrultusunda yön değiştirdiği gösterilmiştir (Forrest vd 2013, Pizar vd 2014). Ayrıca *Aadat* inhibisyonu ile KYNA konsantrasyonunun azaldığı, glutamaterjik transmisyonun arttığı ve kognitif performansın iyileştiği raporlanmıştır (Cherian vd 2014, Kozak vd 2014, Wu vd 2014, Linderholm 2015).

KY enzimlerinin inhibisyonu sonrasında raporlanan yolak aktivasyonunun yön değiştirmesi ile ilgili literatüre tez bulguları şu şekilde katkı sağlamıştır: Bu tez bulgularında KY'nin iki farklı yolağındaki aktivitenin gelişimsel dönemlere ve cinsiyete göre değişebileceği ve her iki yolakta birlikte aktivite artışı ya da azalması olabileceği görülmüştür. Stres ve LPS'nin mikroglial aktivasyon oluşturmaları sonucunda, QA üretiminin gerçekleştiği yolağın aktivitesinde artışa neden olabilecekleri önerilmiştir (Larsson vd 2016, Martín-Hernández vd 2018, Parrott vd 2016, Saito vd 1992). Tez projesinde literatüre katkı sağlayacak şekilde *Haa* ve *Aadat* enzimlerinin mRNA ekspresyonlarının gelişimsel dönemlerde ve hipokampal bölgeler arasında farklılaştığı bulunmuştur: Maternal LPS uygulaması bitiminden bir gün sonra (G20) LPS grubundaki erkek sıçanlarda dHc'de *Aadat*, vHc'de ise *Haa* mRNA ekspresyonunda azalma raporlanmıştır ve genel anlamda her iki enzimin de iki hipokampal alanda birden azaldığı görülmüştür. Tezdeki bu bulgular ile, Goeden ve ekibinin (2016) fetal beyinde QA ve KYNA sentez yollarının her ikisinin de aktiflendiği yönündeki bulguları uyumludur.

Periferal KY'nin beyindeki KY aktivasyonunu, KBB'yi aşabilen periferal kinureninin stimülasyonu ile ya da inflamasyon esnasında artan KBB geçirgenliği sonucundaki korumanın azalması ile gerçekletirebileceği belirtilmiştir. Şizofreni postmortem beyin dokusunda (Kindler vd 2019, Schwarcz vd 2001) ve hayvan modellerinde (Kozak vd 2014, Linderholm vd 2016, Réus vd 2018) immün aktivasyon ile KY ilişkisi gösterilmiştir. QA'nın sentez enzimi olan *Haa* ve yıkıcı enzimi QPRT'nin beyindeki bölgesel dağılımlarının farklılık gösterdiği belirtilmiştir (Köhler vd 1987, Stone

ve Perkins 1982, Schwarcz ve Köhler 1983). Gelişim süresince değişen QA ve KYNA konsantrasyonunun erişkinlikteki davranışı etkileyebileceği literatürde önerilmiştir (Iaccarino vd 2013, Lapin vd 1991, Parrot vd 2016). Kinureninin PNG7-10 arasında intraperitoneal enjeksiyonu sonrasında PNG10'da tüm beyinde (serebellum hariç) QA ve KYNA konsantrasyonunda artış bulunmuştur. PNG70'te ise QA ve KYNA konsantrasyonunda kontrol grubuna göre fark raporlanmamıştır, fakat sosyal ve lokomotor aktivitede azalma bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda araştırmacılar tarafından literatürde belirtilen ve şizofren bireylerde raporlanmış olan KYNA artışının, erken gelişim dönemindeki artıştan kaynaklanmadığı önerilmiştir (Iaccarino vd 2013). Bu tez projesi dHc ve vHc'deki KY'de juvenil ve erişkin sıçanlarda farklı aktivite bulunması ile Iaccarino ve ekibinin (2013) araştırma bulgularına katkı sağlamaktadır. Ayrıca tez bulguları aynı ekibin sosyal ve lokomotor aktivitede azalma sonucu ile erişkin dönem için uyumludur. Bu tezde Iaccarino ve ekibinin (2013) araştırmasından farklı olarak tüm beyin yerine dHc ve vHc'de QA ve KYNA üretiminden sorumlu olan enzimlerin mRNA düzeyleri ölçülmüştür. Farklı protokoller ile KY aktive edilmiş olsa da yolağın farklı gelişim dönemlerindeki değişmiş yanıtları ve erişkin dönemdeki davranışsal çıktıları açısından iki araştırma uyumludur.

Bu tez sonuçları LPS grubundaki erkek sıçanlarda juvenil dönemin aksine PNG 57'de, dHc'de *Haa* mRNA ekspresyonunda azalma raporlanmıştır. Dişi sıçanlarda ise dHc'de Stres grubunda *Haa* azalmıştır. Parrott ve ekibinin (2016) araştırmasında immun aktivasyon sonrasında KY'nin nörotoksik etkisine, dHc'nin daha hassas olabileceği ve *Haa*'nın immun aktivasyon sonrasındaki etkiler üzerinde önemi olabileceği bulgusu ile bu tez bulguları uyumludur. Buna ek olarak Parrott ve ekibinin araştırmasına bu tez şu bulgusu katkı sağlamaktadır: immun aktivasyon sonucunda vHc'de de farklı gelişimsel zamanlarda enzim ekspresyonlarında artma ya da azalma oluşabilir ve enzim regülasyonundaki bozukluk her iki hipokampal alanda da stres uygulaması sonrasında değişebilir. Ayrıca LPS grubunda PNG57'de cinsiyet farkı araştırıldığında dişilere göre erkek sıçanlarda *Haa* mRNA ekspresyonu artışı maternal immun aktivasyonun KY'yi erkek ve dişilerde farklı etkilediğini göstermektedir. Kronik stres uygulamasından 24 saat sonra vHc'de Salin+Stres grubunda Salin ve LPS gruplarına göre *Haa*'nın artmış ekspresyonu, stresin özellikle vHc'deki nörotoksik yolda etki oluşturduğunu göstermektedir. Kronik stresin vHc'deki enzim aktivitesi üzerindeki bu akut etkisi, PNG90'da görülmemiştir. Fakat LPS grubunda *Haa* aktivitesinde azalma bulunması maternal dönemde maruz kalınan immun aktivasyonun KY regülasyonunda bozukluk oluşturarak erişkin dönemde de etkisini sürdürebileceğini önermektedir. Akut stresin KY enzimlerine olan etkisinin farklı beyin bölgelerinde araştırıldığı çalışmada hipokampüste enzimlerin mRNA ekspresyonlarında değişiklik

raporlanmamıştır: Özellikle QA üretimini destekleyen yolaktaki enzimlerin amigdalada artmış, mpfCx'te ise azalmış ekspresyonları bulunmuştur (Vecchiarelli vd 2016). Vecchiarelli ve ekibi (2016) araştırmalarında hipokampus bölgesel olarak değil bütün olarak incelemiştir, ayrıca 120 dakikalık akut kısıtlama stresi uygulamışlardır. Bu tezde Vecchiarelli ve ekibinin (2016) araştırmasındaki *Haa0* mRNA ekspresyonu açısından farklı sonuçlar yöntemsel farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Erkek sıçanlar tüm parametreler için birlikte değerlendirildiğinde maternal LPS uygulamasının KY aktivasyonuna neden olduğu ve NR2A, NR2B protein ekspresyonlarında erkeklerde artma dişilerde ise azalma yönünde değişiklik oluşturduğu bulunmuştur. Tez bulguları KY aktivasyonunun NMDAR sinyalizasyon değişikliklerine neden olarak, şizofreni ilişkili davranışsal değişiklikleri oluşturabileceğini önermektedir. Ayrıca ikili etken uygulanan LPS+Stres grubunda PNG57 ve PNG90'da moleküler değişiklikler tek etken uygulanan gruplara göre daha fazla görülmüştür ve özellikle negatif ve kognitif semptomlar ilişkili erişkin sıçanlardaki davranışsal çıktılarda daha fazla kötüleşme ile sonuçlanmıştır. Bu bulgular şizofreni spektrumunun modellenmesinde iki etken hipotezinin gerekliliğini öneren literatürü destekler niteliktedir. Ayrıca bu tezde incelenmeyen ara gelişimsel dönemlerdeki moleküler ve davranışsal çıktılarının araştırılmasının önemini belirtmektedir. Dişi sıçanlarda juvenil dönemde bulunmayan fakat erişkin dönemde görülmeye başlayan davranışsal kötüleşmeler şizofreninin kadınlardaki geç başlangıcını düşündürülebilir.

Literatürde KY, NMDAR'lerin fizyolojik ve patolojik aktivitesinin regülasyonu için önerilmiştir. Maternal dönemdeki immun aktivasyonun QA ve KYNA konsantrasyonunu değiştirerek NMDAR aktivasyonunu modüle edebileceği belirtilmiştir (Braidy 2009, Martín-Hernández vd 2018, Steiner vd 2011). Değişen NMDAR aktivasyonunun nörogenez, migrasyon ve nöral ağ modifikasyonundaki değişikliği, erken gelişimdeki nöral oluşuma ve entegrasyona olan etkileri nedeniyle oluşturabileceği önerilmiştir (Lapin vd 1991, Latif-Hernandez vd 2016). Tezde kullanılan maternal LPS uygulaması ileIDO, juvenil dönemdeki stres uygulaması ile de TDO enzimlerinin aktivasyonları sonucunda KY'nin indüklenmesi hedeflenmiştir. İmmun aktivasyon ve stres uygulamalarına yanıt olarak oluşan KY aktivasyonunun beyin gelişimine olan etkileri NR2A ve NR2B ile açıklanarak literatüre katkı sağlanmıştır.

Bu tez araştırmasının birtakım sınırlılıkları vardır: Oluşturulan immun aktivasyon anne sıçanlarda ve yavrularda immun belirteçler ve kortikosteron düzeyleri ile değerlendirilmemiştir. Ayrıca triptofan degradasyonunda birincil roldekiIDO ve TDO enzimlerinin ve bu enzimlerin tetikleyicisi olan sitokinlerin ekspresyonlarına bakılmamıştır. Ayrıca immun aktivasyonun ve stresin dişi ve erkekte oluşturduğu

değişiklikler glukokortikoid reseptörleri ve steroid hormonları gibi belirteçler ile belirlenmemiştir. Parametrelerin ve gelişimsel dönemlerin fazla olması nedeniyle sıçan sayısı aza indirgenmiştir. Bu tez bulgularından yola çıkarak KY'nin NMDAR sinyalizasyon modülasyonu ile şizofreni ilişkili negatif ve kognitif bozuklukların oluşumuna neden olabileceği ve NMDAR sinyalizasyon yollarındaki moleküllerin (kinaz ekspresyonları gibi) incelenmesinin şizofreni ilişkili mekanizmaların daha iyi anlaşılması için ayrıntılı araştırılmasının gerekliliği önerilmektedir. Ayrıca protein ekspresyonları araştırılan NR2A ve NR2B'nin mRNA ekspresyonlarının da araştırılmamış olması bu tezin kısıtlılıkları arasındadır. KY nöroaktif metabolitleri olan QA ve KYNA konsantrasyonları ve glutamat düzeyinin belirlenmemiş olması bu tezin en önemli sınırlılıklarındandır. Tez bulguları QA, KYNA ve glutamat düzeylerinin farklı gelişimsel dönemlerde belirlenmesi ve NMDAR reseptörleri ile ilişkilendirmesi ile, şizofreni ilişkili davranışsal değişiklikleri oluşturan mekanizmaların daha iyi açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Şizofrenide cinsiyet farklılıklarının moleküler ve davranışsal düzeyde anlaşılabilmesi için prelinik araştırmalarda dişilerin de çalışılması önerilmiştir (Batinic vd 2016, Ketner vd 2016, Braun vd 2019). Bu tez sonuçlarına göre her iki cinsiyetteki moleküler ve davranışsal bulgular değerlendirildiğinde, immun aktivasyon ve stresin cinsiyete göre değişen süreçlerde KY aktivasyonu oluşturarak NMDAR sinyalizasyonunu modüle etmesi sonucunda şizofreni ilişkili negatif ve kognitif bozukluklara neden olabileceği önerilmektedir.

6. SONUÇLAR

Sonuçlar erkek sıçanlar için Tablo 6.1'de, dişi sıçanlar için Tablo 6.2'de özetlenmiştir.

- 1) Maternal LPS ile nörogelişimsel şizofreni modeli oluşturulmuştur. Davranış testlerinde şizofreni spektrumu başlangıç semptomlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir.
- 2) Juvenil sıçanlarda uygulanan davranış testleri sonucunda LPS grubundaki erkek sıçanlarda sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihinin kontrol grubuna kıyasla azaldığı bulunmuştur. LPS grubundaki dişi sıçanlarda ise sosyal etkileşim ve sosyal yenilik tercihinin kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur.
- 3) Juvenil sıçanlarda lokomotor hareketin kontrol grubuna göre LPS grubundaki erkeklerde azaldığı bulunmuştur. Dişi sıçanlarda ise gruplar benzer performans göstermiştir.
- 4) LPS grubundaki juvenil erkek sıçanlarda spasyal hatırlama belleğinde bozukluk bulunmuştur, spasyal öğrenme her iki grupta da gerçekleşmiştir. LPS grubundaki dişilerde ise spasyal öğrenme her iki grupta da gerçekleşmiştir, spasyal hatırlama belleği ise gruplar arasında benzer bulunmuştur.
- 5) Neonatal (PNG4) ve juvenil (PNG35) erkek sıçanlarda NR2A ve NR2B protein ekspresyonları araştırılmıştır: Kontrol grubuna göre LPS grubunda her iki hipokampal bölgede de NR2A ve NR2B protein ekspresyonları artmıştır. Dişi sıçanlarda ise kontrol grubuna göre LPS grubunda PNG4'te ve PNG35'te vHc'de azalmıştır.

6) Kontrol grubuna göre LPS grubundaki erkeklerde: G20'de dHc'de *Aadat*, vHc'de ise *Haa0* mRNA ekspresyonu azalmıştır; PNG4'te dHc'de *Haa0* mRNA ekspresyonu azalmıştır; PNG35'te dHc'de *Haa0* ekspresyonu azalmıştır, vHc'de ise *Haa0* ekspresyonu artmıştır *Aadat* ekspresyonu ise azalmıştır.

7) Maternal LPS sonrasında ikincil etken olarak juvenil kronik stres uygulanmıştır. Davranış testleri sonucunda şizofreni benzeri davranışsal değişiklikler bulunmuştur: Maternal LPS uygulamasına kıyasla LPS ve kronik stres uygulanan gruptaki erkeklerde davranış testlerinde kötüleşme bulunmuştur.

8) Erişkin erkek sıçanlarda sosyal etkileşim LPS+Stres grubunda Salin ve Salin+Stres gruplarına göre azalmıştır, LPS grunda ise istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmamıştır. Dişi sıçanlarda ise sosyal etkileşimde gruplar benzer performans sergilemiştir, fakat çemberlere girme ve kafesler ile temas sayıları LPS+Stres grubundaki dişilerde Salin+Stres grubuna göre artmıştır. Bu artış sosyal etkileşimden lokomotor aktivite artışını belirtmektedir.

9) Sosyal yenilik tercihi erişkin erkek ve dişi sıçanlarda kontrol grubuna göre LPS ve LPS+Stres grubundaki sıçanlarda azalmıştır.

10) Locomotor davranım Salin ve Salin+Stres gruplarına göre LPS grubundaki erişkin erkek sıçanlarda artmıştır. Dişi sıçanlarda ise Salin+Stres grubuna göre LPS grubunda lokomotor davranımın arttığı bulunmuştur.

11) Kognitif süreçlerde öğrenmenin tüm gruplarda gerçekleştiği bulunmuştur. Fakat spasyal hatırlama belleğinde Salin grubuna göre LPS ve LPS+Stres gruplarında bozukluk bulunmuştur. LPS+Stres grubunun hatırlama belleği performansındaki bozukluğun LPS grubundan daha kötü olduğu görülmüştür. Dişi sıçanlarda spasyal hatırlama bellek performansı Salin+Stres grubunda Salin grubuna göre kötüleşmiştir.

12) PNG57'de erkek sıçanlarda dHc'de Salin+Stres grubunda NR2A protein ekspresyonu artmıştır, vHc'de ise Salin+Stres ve LPS+Stres NR2B protein ekspresyonu artmıştır. Dişi sıçanlarda ise fark bulunmamıştır.

13) PNG57'de erkek sıçanlarda dHc'de LPS grubunda, vHc'de ise Salin+Stres grubunda *Haa0* mRNA ekspresyonu artmıştır. Dişi sıçanlarda ise dHc'de Salin+Stres grubunda *Haa0* mRNA ekspresyonu azalmıştır, vHc'de fark bulunmamıştır.

14) PNG90'da erkek sıçanlarda sadece LPS+Stres grubunda dHc ve vHc'de NR2A ve NR2B protein ekspresyonları artmıştır. Dişi sıçanlarda ise dHc'de LPS+Stres grubunda NR2A protein ekspresyonu artmıştır, vHc'de ise fark bulunmamıştır.

15) PNG90'da erkek sıçanlarda dHc'de Salin+Stres grubunda *Haa0* ve *Aadat* mRNA ekspresyonları artmıştır, vHc'de LPS grubunda *Haa0* mRNA ekspresyonu azalmıştır. Dişi sıçanlarda ise dHc'de LPS+Stres grubunda LPS'ye göre *Haa0*, Salin+Stres grubuna göre *Aadat* mRNA ekspresyonu azalmıştır. vHc'de LPS grubuna göre Salin+Stres grubunda *Aadat* mRNA ekspresyonu artmıştır.

16) Juvenil erkek sıçanlarda KY aktivasyonu ve NMDAR'lerindeki artış ile paralel olarak sosyal etkileşim, biliş ve lokomotor harekette bozukluk bulunmuştur. Dişi sıçanlarda ise KY aktivasyonu bulunmamıştır, NMDAR'lerin ise erkek sıçanların aksine azaldığı ve sosyal etkileşimin arttığı bulunmuştur, biliş ve lokomotor harekette fark bulunmamıştır.

17) Stres sonrasında erkek sıçanlarda PNG57'de stres uygulanmayan sıçanlarda KY ve NMDAR'lerde fark bulunmamıştır. Stres uygulanan sıçanlarda KY ve NMDAR'lerde artış bulunmuştur. Dişi sıçanlarda da stres uygulanmayanlarda herhangi bir fark bulunmazken, yalnızca Salin+Stres grubunda dHc'de *Haa0* mRNA ekspresyonunda azalma görülmüştür.

18) Erkek sıçanlarda PNG90'da sadece Salin+Stres ve LPS gruplarında KY aktivasyonu görülmüştür ve NMDAR'lerinde yalnızca LPS+Stres grubunda artış bulunmuştur. Sosyal etkileşim ve biliş NMDAR'lerdeki artış ile paralel olarak en fazla LPS+Stres grubunda bozulmuştur, lokomasyon ise yalnızca LPS grubunda artmıştır. Stres uygulanmayan dişi sıçanlarda PNG90'da KY ve NMDAR'lerde fark bulunmazken, Stres ve LPS+Stres gruplarında KY aktivasyonu ile beraber yalnızca LPS+Stres grubunda NR2A ekspresyonunda artış bulunmuştur. LPS+Stres grubunda KY enzimlerindeki azalma ile NR2A'daki artış sosyal etkileşimde artma ve sosyal yenilik tercihinde azalma ile birlikte görülmüştür. Salin+Stres grubunda *Aadat* ekspresyonundaki artma ile bilişte bozukluk bulunmuştur. LPS grubunda KY ve NMDAR'de değişiklik bulunmamasına karşın sosyal yenilik tercihinde azalma ve

lokomosyonda artma görülmüştür.

19) Bu tez bulguları ile şizofreni spektrumu gelişiminin anlaşılmasına bazı yönleriyle moleküler ve davranışsal olarak katkı sağlanmıştır: KY'deki değişikliklerin NMDAR'ler ve davranışsal çıktılar ile ilişkili olabileceği yönündeki araştırmalar farklı gelişim dönemleri için desteklenmiştir. Ayrıca tez bulguları KY aktivasyonunun daha fazla gelişimsel evrede incelenerek NMDAR'lerdeki ve davranışsal çıktılardaki değişiklik oluşumuna hangi sinaylasyon yolları ile katıldığına araştırılmasındaki önemini vurgulamaktadır.

20) Genel olarak bakıldığında erkek ve dişilerde ters bulgulara ulaşılmıştır. Ayrıca dişilerde erkeklere göre daha geç bulunan moleküler ve davranışsal değişiklikler şizofreninin kadınlarda erkeklere göre geç başlangıçlı görülmesi ile tutarlıdır. Preklinik şizofreni araştırmalarında cinsiyet farkının gelişimsel olarak incelendiği az çalışma bulunmaktadır. Bu tez şizofreni spektrumundaki moleküler ve davranışsal süreçlerin cinsiyetler arasındaki değişimine bir yönüyle katkı sağlamıştır.

Tablo 6.1: Erkek sıçanların davranışsal ve moleküler sonuçlarının özeti belirtilmiştir.

ERKEK	DAVRANIŞ				MOLEKÜLER					
	SOSYAL ETKİLEŞİM	SOSYAL YENİLİK TERCİHİ	LOKOMOTOR HAREKET	KOGNİSYON		NR2A	NR2B	3-HAAO	KAT II	
JUVENİL	↓	↓	↓	↓	G20	dHc	-	-	—	↓
						vHc			↓	—
					PNG4	dHc	↑	↑	↓	—
						vHc	↑	↑	—	—
					PNG35	dHc	↑	↑	↓	—
						vHc	↑	↑	↑	↓
PNG57	STRES (-)	dHc	—	—	↑	—				
	vHc	—	—	—	—					
STRES (+)	dHc	—	—	—	—					
	vHc	↑	↑	↑	—					
ERİŞKİN	↓	↓	↑	↓	LPS+STRES	LPS+STRES	LPS	LPS+STRES	LPS+STRES	LPS+STRES
	vHc	—	—	↓	—					
	STRES (+)	dHc	↑	↑	↑	↑				
vHc		↑	↑	—	—					

↑ ve ↓ : Kontrol grubunda artma ve azalma. ↑ ve ↓ : LPS grubunda artma ve azalma. — : Fark yok. - : yapılmadı.

Davranış tetlerinde erişkin sıçanların hangi grupta(larda) değişiklik bulunduğu ok işareti altında belirtilmiştir.

Tablo 6.2: Dişi sıçanların davranışsal ve moleküler sonuçlarının özeti belirtilmiştir.

Dişi	DAVRANIŞ				MOLEKÜLER						
	SOSYAL ETKİLEŞİM	SOSYAL YENİLİK TERCİHİ	LOKOMOTOR HAREKET	KOGNİSYON		NR2A	NR2B	3-HAAO	KAT II		
JUVENİL	↑	↑	—	—	G20	dHc	-	-	—	—	
						vHc	—	—	—	—	
					PNG4	dHc	—	—	—	—	
						vHc	—	↓	—	—	
					PNG35	dHc	—	—	—	—	
						vHc	↓	↓	—	↑	
					PNG57	STRES (-)	dHc	—	—	—	—
						vHc	—	—	—	—	
					PNG57	STRES (+)	dHc	—	—	↓	—
						vHc	—	—	—	—	
ERİŞKİN	↑	↓	↑	↓	PNG90	STRES (-)	dHc	—	—	—	
						vHc	—	—	—	—	
					STRES (+)	dHc	↑	—	↓	↓	
						vHc	—	—	—	↑	

↑ ve ↓: Kontrol grubunda artma ve azalma. ↑ ve ↓: LPS grubunda artma ve azalma. —: Fark yok. -: yapılmadı.

Erişkin sıçanların davranış tetlerinde hangi grupta(larda) değişiklik bulunduğu ok işareti altında belirtilmiştir.

7. KAYNAKLAR

Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 761–767.

Aguilar-Valles A, Matta-Camacho E, Khoutorsky A et al. Inhibition of group I metabotropic glutamate receptors reverses autistic-like phenotypes caused by deficiency of the translation repressor eIF4E binding protein 2. *J Neurosci* 2015; 35: 11125–11132.

Aldridge GM, Podrebarac DM, Greenough WT, and Waller IJ. The use of total protein stains as loading controls: an alternative to high-abundance single protein controls in semi-quantitative immunoblotting. *J Neurosci Meth* 2008; 172(2): 250-54.

Al-Khatib IMH et. al. Activity of some atypical antidepressants on five model of muricide in rat. *Asia Pacific Journal of Pharmacology* 1986; 79-85.

Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1978; 135(9): 1081–1084.

Amaral AU et al. Induction of Neuroinflammatory Response and Histopathological Alterations Caused by Quinolinic Acid Administration in the Striatum of Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficient Mice. *Neurotox Res* 2018; 33(3): 593-606.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 (DSM-5)th ed. *American Psychiatric Association*, Washington, DC, 2013.

Andreasen NC, O’Leary DS, Flaum M, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997; 349:1730–1734.

Andrews J, Wang L, Csernansky J G, Gado M H & Barch DM. Abnormalities of thalamic activation and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 463-469.

Antonova E et al. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 2004; 70(2-3): 117-45.

Aramori I, Nakanishi S. Signal transduction and pharmacological characteristics of a metabotropic glutamate receptor, mGluR1, in transfected CHO cells. *Neuron* 1992; 8: 757-765.

Arime Y et. al. Effects of background mutations and single nucleotide polymorphisms (SNPs) on the Disc1 L100P behavioral phenotype associated with schizophrenia in mice. **Behavioral and Brain Functions** 2014; 10: 45.

Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. **Nat Rev Neurosci** 2009; 10: 410-422.

Aronica E, Gorter JA, Ijlst-Keizers H, Rozemuller AJ, et al. Expression and functional role of mGluR3 and mGluR5 in human astrocytes and glioma cells: opposite regulation of glutamate transporter proteins. **The European journal of neuroscience** 2003; 17: 2106-2118.

Arora V, Pecoraro V, Aller MI, Roman C, Paternain AV and Lerma J. Increased Grik4 Gene Dosage Causes Imbalanced Circuit Output and Human Disease-Related Behaviors. **Cell Rep** 2018; 23: 3827-3838.

Arsenault D, St-Amour I, Cisbani G, Rousseau L. and Cicchetti F. "The different effects of LPS and poly I:C prenatal immune challenges on the behavior, development and inflammatory responses in pregnant mice and their offspring". **Brain Behav Immun** 2014; 38: 77-90.

Ashdown H et. al. The role of cytokins in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. **Molecular Psychiatry** 2006; 11: 47-55.

Awad H, Hubert GW, Smith Y, Lively AI, Conn PJ. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. **J Neurosci** 2000; 20: 7871-7879.

Balu DT and Coyle JT. The NMDA receptor 'glycine modulatory site' in schizophrenia: D- serine, glycine, and beyond. **Curr Opin Pharmacol** 2015; 20: 109-115.

Balu DT et al. An mGlu5-positive allosteric modulator rescues the neuroplasticity deficits in a genetic model of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology** 2016; 41(8): 2052-61.

Banks WA, Kastin AJ, Durham DA. Bidirectional transport of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier. **Brain Res Bull** 1989; 23: 433-7.

Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. **BMC Neurosci** 2003; 4: 25.

Bariselli S et al. Role of VTA dopamine neurons and neuroligin 3 in sociability traits related to nonfamiliar conspecific interaction. **Nature Communications** 2018; 9: 3173.

Basta-Kaim A et. al. Prenatal lipopolisaccharide treatment enhances MK-801-induced psychotomimetic effects in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior** 2011; 98: 241-249.

Basta-Kaim A et. al. Maternal immune activation leads to age related behavioral and immunological changes in male rat offspring – the effect of antipsychotic drugs. **Pharmacological Reports** 2012; 64: 1400-1410.

Basta-Kaim A et. al. Prenatal administration of lipopolisaccaride induces sex-dependent changes in glutamic acid decarboxylase and parvalbumin in the adult rat brain. **Neuroscience** 2015; 287: 78-92.

Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. **Trends Cognit Sci** 2012; 16: 27-34.

Batinic´ B et al. Lipopolysaccharide exposure during late embryogenesis results in diminished locomotor activity and amphetamine response in females and spatial cognition impairment in males in adult, but not adolescent rat offspring. **Behavioural Brain Research** 2016; 299: 72-80.

Bauer S, Kerr BJ, Patterson PH. The neuropoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. **Nat Rev Neurosci** 2007; 8:221-32.

Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. **Neurosci Lett** 1999; 271: 126-128.

Beasley CL, Reynolds GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. **Schizophr Res** 1997; 24: 349-355.

Beatty WW and Holzer GA. Sex Differences in Stereotyped Behavior in The Rat. **Pharmacology Biochemistry & Behaviour** 1978; 9: 777-783.

Bender DA. Biochemistry of tryptophan in health and disease. **Mol Aspects Med** 1983; 6:1-97.

Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. **Neuropsychopharmacology** 2001; 25: 1-27.

Benquet P, Gee CE, Gerber U. Two distinct signaling pathways upregulate NMDA receptor responses via two distinct metabotropic glutamate receptor subtypes. **J Neurosci** 2002; 22: 9679-9686.

Bergamini G et.al. Chronic social stress induces peripheral and central immune activation, blunted mesolimbic dopamine function, and reduced reward-directed behaviour in mice. **Neurobiology of Stress** 2018; 8: 42-56.

Bhardwaj SK, Ryan RT, Wong TP and Srivastava LK. Loss of dysbindin-1, a risk gene for schizophrenia, leads to impaired group 1 metabotropic glutamate receptor function in mice. **Front Behav Neurosci** 2015; 9:72.

Bickel S, Javitt DC. Neurophysiological and neurochemical animal models of schizophrenia: focus on glutamate. **Behav Brain Res** 2009; 204(2): 352-362.

Birch PJ. Kynurenic acid antagonises response to NMDA via an action at the strychnine-insensitive glycine receptor. **Journal of Pharmacology** 1988; 154: 85-87.

Bleich A, Brown SL, Kahn R, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. **Schizophr Bull** 1988; 14(2): 297-315.

Bluthe RM, Walter V, Parnet P, Laye S, Lestage J, Verrier D, et al. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. **CR Acad Sci III** 1994; 317: 499-503.

Borgwardt SJ et al. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. **Biol Psychiatry** 2007; 61(10): 1148-56.

Bortolotto ZA, Clarke VRJ, Delany CM, Parry MC, Smolders I, Vignes M, Ho KH, Miu P, Brinton BT, Fantaske R et al. Kainate receptors are involved in synaptic plasticity. **Nature** 1999; 402: 297.

Bowdish DME, Loffredo MS, Mukhopadhyay S, Mantovani A, Gordon S. Macrophage receptors implicated in the “adaptive” form of innate immunity. **Microbes Infect** 2007; 9: 1680-1687.

Bradley AJ, Dinan TG. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. **J Psychopharmacol** 2010; 24: 91-118.

Braidy N et al. Mechanism for Quinolinic Acid Cytotoxicity in Human Astrocytes and Neurons. **Neurotox Res** 2009; 16: 77-86.

Brambilla P et al. Schizophrenia severity, social functioning and hippocampal neuroanatomy: three-dimensional mapping study. **Br J Psychiatry** 2013; 202(1): 50-5.

Brandon NJ and Sawa A. Linking neurodevelopmental and synaptic theories of mental illness through DISC1. **Nat Rev Neurosci** 2016; 12: 707-722.

Braun AE et al. “Females Are Not Just ‘Protected’ Males”: Sex- Specific Vulnerabilities in Placenta and Brain after Prenatal Immune Disruption. **eNeuro** 2019; 6(6): 1-25.

Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, et al. Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? an *in vivo* quantitative [123I]epidepride spet study of amisulpride-treated patients. **Am J Psychiatry** 2003; 160: 1413-20.

Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry** 2004; 61: 774-80.

Brown AS, Deicken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Penner JD, Kochetkova A, Kern D, Schaefer CA. Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. **Schizophr Res** 2009; 108(1-3): 285-7.

Bsibsi M, Ravid R, Gveric D, van Noort JM. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. **J Neuropathol Exp Neurol** 2002; 61: 1013-1021.

Buhusi M, Obray D et al. Chronic mild stress impairs latent inhibition and induces region-specific neural activation in CHL1-deficient mice, a mouse model of schizophrenia. **Behavioural Brain Research** 2017; 333: 1-8.

Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ. The distribution of 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNA in human brain. **Brain Research** 1995; 676: 157-168

Bygrave AM et. al. Knockout of NMDA-receptors from parvalbumin interneurons sensitizes to schizophrenia-related deficits induced by MK-801. **Transl Psychiatry** 2016; 6: e778.

Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. **Schiz Res** 2007; 97: 51-9.

Campo CG, Sinagra M, Verrier D, Manzoni OJ, Chavis P. Reelin Secreted by GABAergic Neurons Regulates Glutamate Receptor Homeostasis. **PLoS ONE** 2009; 4(5): e5505.

Cannon TD et. al. Early and Late Neurodevelopmental Influences in the Prodrome to Schizophrenia: Contributions of Genes, Environment, and Their Interactions. **Schizophrenia Bulletin** 2003; 29(4): 653-669.

Carle' n M. et al. 2012. A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior. **Molecular Psychiatry** 2012; 17: 537–548.

Carlin JM, Ozaki Y, Byrne GI, Brown RR, Borden EC. Interferons and indoleamine 2,3-dioxygenase: role in antimicrobial and antitumor effects. **Experientia** 1989; 45: 535-541.

Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. **J Neurosci** 2000; 20: 3864-3873.

Cenquizca LA, Swanson LW. Analysis of direct hippocampal cortical field CA1 axonal projections to diencephalon in the rat. **J Comp Neurol** 2006; 497: 101-114.

Chamera K et al. Maternal Immune Activation Sensitizes Male Offspring Rats to Lipopolysaccharide-Induced Microglial Deficits Involving the Dysfunction of CD200–CD200R and CX3CL1–CX3CR1 Systems. **Cells** 2020; 9: 1676.

Chapman AG. Glutamate receptors in epilepsy. **Prog Brain Res** 1998; 116: 371-383.

Chazot PL, Stephenson FA. Molecular dissection of native mammalian forebrain NMDA receptors containing the NR1 C2 exon: direct demonstration of NMDA receptors comprising NR1, NR2A, and NR2B subunits within the same complex. **J Neurochem** 1997; 69: 2138-2144.

Chen P et. al. Association between thalamocortical Functional Connectivity Abnormalities and Cognitive Deficits in Schizophrenia. **Scientific Reports** 2019; 9: 2952.

Cherian AK et al. A systemically-available kynurenine aminotransferase II (Aadat) inhibitor restores nicotine-evoked glutamatergic activity in the cortex of rats. **Neuropharmacology** 82 2014; 41: 48.

Christensen JK, Paternain A V., Selak S, Ahring PK & Lerma J. A mosaic of functional kainate receptors in hippocampal interneurons. **J Neurosci** 2004; 24: 8986-8993.

Chuang JY et. al. Brain structural signatures of negative symptoms in depression and schizophrenia. **Frontiers in Psychiatry** 2014; 5:116.

Chung C et al. Early correction of N-methyl-D-aspartate receptor function improves autistic-like social behaviors in adult Shank2^{-/-} mice. **Biol Psychiatry** 2018; 85: 534-543.

Cieslik M et al. Maternal Immune Activation Induces Neuroinflammation and Cortical Synaptic Deficits in the Adolescent Rat Offspring. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 4097.

Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (1): 18-41.

Coleman Jr LG, Jarskogb LF, Moyc SS and Crews FT. Deficits in adult prefrontal cortex neurons and behavior following early postnatal NMDA antagonist treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 93(3): 322-330.

Collins SA et. al. MDMA-induced loss of parvalbumin in interneurons within the dentate gyrus is mediated by 5HT2A and NMDA receptors. *European Journal of Pharmacology* 2015; 761: 95-100.

Connors EJ et al. Environmental enrichment mitigates the sex-specific effects of gestational inflammation on social engagement and the hypothalamic pituitary adrenal axis-feedback system. *Brain, Behavior, and Immunity* 2014; 42: 178-190.

Corti C, Aldegheri L, Somogyi P, Ferraguti F. Distribution and synaptic localisation of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4) in the rodent CNS. *Neuroscience* 2002; 110: 403-420.

Cullinan WE, Herman JP, Watson SJ. Ventral subicular interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence for a relay in the bed nucleus of the stria terminalis. *J Comp Neurol* 1993; 332: 1-20.

Czéh B et al. Chronic stress reduces the number of GABAergic interneurons in the adult rat hippocampus, dorsal-ventral and region-specific differences. *Hippocampus* 2015; 25: 393-405.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56.

Darcet F et al. Learning and memory impairments in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014; 8: 136.

Darstein M et al. Distribution of Kainate Receptor Subunits at Hippocampal Mossy Fiber Synapses. *J Neurosci* 2003; 23: 8013-8019.

Davis J et al. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48: 512-529.

De Carvalho LP et. al. The Endogenous Agonist Quinolinic Acid and the Non Endogenous homoquinolinic acid discriminate between NMDAR2 Receptor Subunits. *Neurochem Int* 1996; 28(4): 445-452.

De Cavallo D et. al. Neuroprotective effects of mGluR5 activation through the PI3K/Akt pathway and the molecular switch of AMPA receptors. *Neuropharmacology* 2020; 162: 107810.

Degenetais E, Thierry AM, Glowinski J, Gioanni Y. Synaptic influence of hippocampus on pyramidal cells of the rat prefrontal cortex: an *in vivo* intracellular recording study. *Cereb. Cortex* 2003; 13(7): 782-792.

Delaney AJ, Sedlak PL, Autuori E, Power JM, Sah P. Synaptic NMDA receptors in basolateral amygdala principal neurons are triheteromeric proteins: physiological role of GluN2B subunits. **J Neurophysiol** 2013; 109: 1391-1402.

De Saint Blanquat P et. al. Differential Role of the Dorsal Hippocampus, Ventro-intermediate Hippocampus, and Medial Prefrontal Cortex in updating the Value of a Spatial Goal. **HIPPOCAMPUS** 2013; 23: 342-351.

Deslauriers J et. al. Combination of prenatal immune challenge and restraint stress affects prepulse inhibition and dopaminergic/GABAergic markers. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry** 2013; 45: 156-164.

Deslauriers J et. al. Preventive effect of α -lipoic acid on prepulse inhibition deficits in a juvenile two-hit model of schizophrenia. **Neuroscience** 2014; 272:261-70.

Dickerson DD, Overeem KA, Wolff AR et al. Association of aberrant neural synchrony and altered GAD67 expression following exposure to maternal immune activation, a risk factor for schizophrenia. **Transl Psychiatry** 2014; 4: e418.

DiNatale et. al. Kynurenic Acid Is a Potent Endogenous Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand that Synergistically Induces Interleukin-6 in the Presence of Inflammatory Signaling. **Toxicological Sciences** 2010; 115(1): 89-97.

Dircio-Bautista M et. al. The Antiepileptic Drug Levetiracetam Protects Against Quinolinic Acid-Induced Toxicity in the Rat Striatum. **Neurotox Res** 2018; 33: 837-845.

Dolorfo CL, Amaral DG. Entorhinal cortex of the rat: organization of intrinsic connections. **J Comp Neurol** 1998; 398: 49-82.

Dong E, Tueting P, Matrisciano F, Grayson DR, Guidotti A. Behavioral and molecular neuroepigenetic alterations in prenatally stressed mice: relevance for the study of chromatin remodeling properties of antipsychotic drugs. **Transl Psychiatry** 2016; 6, e711.

Dong HW, Petrovich GD, Swanson LW. Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. **Brain Res Rev** 2001; 38: 192-246.

Dorey R et al. Stress-Induced Memory Retrieval Impairments: Different Time-Course Involvement of Corticosterone and Glucocorticoid Receptors in Dorsal and Ventral Hippocampus. **Neuropsychopharmacology** 2012; 37: 2870-2880.

Dostal CR et al. Glial and tissue-specific regulation of Kynurenine Pathway dioxygenases by acute stress of mice. **Neurobiology of Stress** 2017; 7(1): 15.

Dranovsky A, and Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. **Biol Psychiatry** 2006; 59: 1136-1143.

Durand GM, Zukin RS. Developmental regulation of messenger-RNAs encoding rat-brain kainate/AMPA receptors: a northern analysis study. **J Neurochem** 1993; 61: 2239-2246.

Enomoto T, Noda Y, Nabeshima T. Phencyclidine and genetic animal models of schizophrenia developed in relation to the glutamate hypothesis. **Methods Find Exp Clin Pharmacol** 2007; 29: 291-301.

- Erhardt S, Schwieler L, Emanuelsson C, Geyer M. Endogenous kynurenic acid disrupts prepulse inhibition. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 255-260.
- Fallarino F, Grohmann U, Vacca C, Bianchi R, Orabona C, Spreca A, et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ* 2002; 10: 1069-77.
- Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 2000; 110: 73-81.
- Farber NB, Hanslick J, Kirby C, McWilliams L, Olney JW. Serotonergic agents that activate 5HT_{2A} receptors prevent NMDA antagonist neurotoxicity. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 57-62.
- Feigenson KA et al. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014; 38: 72-93.
- Fernandes HB et al. High-Affinity Kainate Receptor Subunits Are Necessary for Ionotropic but Not Metabotropic Signaling. *Neuron* 2009; 63: 818-829.
- Ferreira FS et al. Kynurenic acid restores Nrf2 levels and prevents quinolinic acid-induced toxicity in rat striatal slices. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 8538-8549.
- Forrest CM et al. Prenatal inhibition of the tryptophan–kynurenine pathway alters synaptic plasticity and protein expression in the rat hippocampus. *Brain Research* 2013; 1504: 1-15.
- Ford JM. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology* 1999; 36(6): 667-82.
- Foster AC et al. Kynurenic Acid Blocks Neurotoxicity And Seizures Induced In Rats By The Related Brain Metabolite Quinolinic Acid. *Neuroscience Letters* 1984a; 48: 273-278.
- Foster AC et al. Studies on the Disposition of Quinolinic Acid after Intracerebral or Systemic Administration in the Rat. *Experimental Neurology* 1984b; 84: 428-440.
- Foster AC et al. Quinolinic Acid Phosphoribosyltransferase in Rat Brain. *J Neurochem* 1985; 44(2): 446-454.
- Foster AC et al. Synthesis of Quinolinic Acid by 3-Hydroxyanthranilic Acid Oxygenase in Rat Brain Tissue In Vitro. *J Neurochem* 1986; 47(1): 23-40.
- Foster KA et al. Distinct roles of NR2A and NR2B cytoplasmic tails in long-term potentiation. *J Neurosci* 2010; 30: 2676-2685.
- Francesconi A, Duvoisin RM. Divalent cations modulate the activity of metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci Res* 2004; 75: 472-479.
- Frankland PW, Bontempi B, Talton LE, Kaczmarek L, Silva AJ. The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science* 2004; 304: 881-883.

- Fujii S et al. A chemical LTP induced by co-activation of metabotropic and *N*-methyl-D-aspartate glutamate receptors in hippocampal CA1 neurons. **Brain Res** 2004; 999: 20-28.
- Fukui S et. al. Blood-Brain Barrier Transport of Kynurenines: Implications for Brain Synthesis and Metabolism. **J Neurochem** 1991; 56(6): 2007-2017.
- Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. **Pharmacol Rep** 2013; 65: 1655-1662.
- Galea LAM et al. Sex differences in dendritic atrophy of ca3 pyramidal neurons in response to chronic restraint stress. **Neuroscience** 1997; 81(3): 689–697.
- García-A-Ívarez L et. al. Regulation of inflammatory pathways in schizophrenia: A comparative study with bipolar disorder and healthy controls. **European Psychiatry** 2018; 47: 50-59.
- Garcia-Bueno B et al. Evidence of activation of the Toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. **J Psychiatry Neurosci** 2016; 41: E46-55.
- Ge S, Yang C H, Hsu K S, Ming G L, and Song H A. Critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. **Neuron** 2007; 54: 559-566.
- Gholson et.al. The Enzymatic Conversion of Quinolinate to Nicotinic Acid Mononucleotide in Mammalian Liver. **The Journal of Biological Chemistry** 1964; 239 (4):1208-1214.
- Gibney SM et al. Inhibition of stress-induced hepatic tryptophan 2, 3-dioxygenase exhibits antidepressant activity in an animal model of depressive behavior. **Int J Neuropsychopharmacol** 2014; 17: 917–928.
- Giovanoli S et al. Stress in Puberty Unmasks Latent Neuropathological Consequences of Prenatal Immune Activation in Mice. **Science** 2013; 339: 1095.
- Giovanoli S et al. Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia. **Transl Psychiatry** 2016; 6: e772.
- Giraldochica M, Rogers B P, Damon S M, Landman B A & Woodward ND. Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia. **Biological Psychiatry** 2017; 83: 509-517.
- Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry** 2000; 57:65-73.
- Goeden et al. Prenatal dynamics of kynurenine pathway metabolism in mice. **Dev Neurosci** 2017; 39(6): 519–528.
- Goh J-Y et al. Gestational poly(I:C) attenuates, not exacerbates, the behavioral, cytokine and mTOR changes caused by isolation rearing in a rat ‘dual-hit’ model for neurodevelopmental disorders. **Brain Behav Immun** 2020; 89:100-117.
- Goldman-Rakic PS et al. Targeting the dopamine D(1) receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. **Psychopharmacology (Berl)** 2004; 174: 3-16.

Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc B* 1996; 351: 1445-1453.

Gottlieb M, Matute C. Expression of ionotropic glutamate receptor subunits in glial cells of the hippocampal CA1 area following transient forebrain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 290-300

Gould E, Tanapat P, Rydel T, and Hastings N. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 715–720.

Grabert K, Michael T, Karavolos MH, Clohisey S, Baillie JK, Stevens MP et al. Microglial brain region-dependent diversity and selective regional sensitivities to aging. *Nat Neurosci* 2016; 19: 504–516.

Grayson DR, Guidotti A. The dynamics of DNA methylation in schizophrenia and related psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 138–166.

Guidotti A et al. Epigenetic GABAergic Targets in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuropharmacology* 2011; 60(0): 1007-1016.

Gulyas AI, Miles R, Sik A, Toth K, Tamamaki N, and Freund TF. Hippocampal pyramidal cells excite inhibitory neurons through a single release site. *Nature* 1993; 366: 683–687.

Guo X et. al. Reduced Expression of the NMDA Receptor-Interacting Protein SynGAP Causes Behavioral Abnormalities that Model Symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1659-1672.

Gur RE et al. Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(12): 1356-66.

Gur RE and Gur RC. Functional magnetizing resonance imaging in schizophrenia. *Dialogus Clin Neurosci*. 2010; 12(3): 333-43.

Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 80-86.

Hall BJ, Ripley B, and Ghosh A. NR2B Signaling Regulates the Development of Synaptic AMPA Receptor. *Current J Neurosci* 2007; 27(49): 13446 -13456

Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 2002; 40: 140-155.

Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1387-1394.

Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res* 2008; 195(1): 198-213.

Hammer TB, Oranje B, Skimminge A, et al. Structural brain correlates of sensorimotor gating in antipsychotic-naive men with first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2013; 38(1): 34-42.

Hampson DR, Huie D, Wenthold RJ. Solubilization of kainic acid binding sites from rat brain. *J Neurochem* 1987; 49: 1209-1215.

Harker KT, Whishaw IQ. Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats. *Hippocampus* 2004; 14: 224-231.

Harré E-M et al. Neonatal inflammation produces selective behavioural deficits and alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNA in the adult rat brain. *Eur J Neurosci* 2008; 27(3): 644–653.

Harrison FE et al. Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory tasks. *Behav Brain Res.* 2009; 198(1): 247–251.

Harrison PJ & Law AJ. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 132-140.

Hassel B and Dingledine R. Basic Neurochemistry, Eight Edition, Eds. Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL, Academic Press (Elsevier Inc.), USA, 2012, s.343.

Hawley DF, Morch K, Christie BR, Leasure JL. Differential Response of Hippocampal Subregions to Stress and Learning. *PLoS ONE* 2012; 7(12): e53126.

Heisler JM and O'Connor JC. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent neurotoxic kynurenine metabolism mediates inflammation-induced deficit in recognition memory. *Brain Behav Immun* 2015; 50: 115-124.

Herman JP et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2003; 24: 151-180.

Martín-Hernández M et al. Chronic Mild Stress Alters Kynurenine Pathways Changing the Glutamate Neurotransmission in Frontal Cortex of Rats. *Mol Neurobiol* 2019; 56(1): 490-501.

Heyes MP et. al. Quinolinic acid and kynurenine pathway in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 1992; 115: 1249-1273.

Heyes MP et. al. Human microglia convert L-tryptophan into the neurotoxin quinolinic acid. *Biochem J* 1996; 320: 595-597.

Hinwood M, Morandini J, Day TA, Walker FR. Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1442-1454.

Hoening J. The concept of schizophrenia. Kraepelin-Bleuler-Schneider. *Br J Psychiatry* 1983, 142: 547–56.

Hollingshead BD et.al. Inflammatory Signaling and Aryl Hydrocarbon Receptor Mediate Synergistic Induction of Interleukin 6 in MCF-7 Cells. *Cancer Res* 2008; 68(10): 3609-3617.

Hollmann M and Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annual Review of Neuroscience* 1994; 17: 31-108.

Homayoun H and Moghaddam B. NMDA Receptor Hypofunction Opposite Effect on Prefrontal Cortex Interneurons and Pyramidal Neurons. **J Neurosci** 2007; 27 (43): 11496-11500.

Hou G & Zhang ZW. NMDA receptors regulate the development of neuronal intrinsic excitability through cell-autonomous mechanisms. **Frontiers in Cellular Neuroscience** 2017; 11: 353.

Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. **Schizophr Bull** 2009; 35: 549-562.

Hsu CI, Wang TC, Hou SYT, Chin TY, Chang YC: Quantitative study of the developmental changes in calcium-permeable AMPA receptor-expressing neurons in the rat somatosensory cortex. **J Comp Neurol** 2010; 518: 75-91.

Hsu TM et. al. Effects of sucrose and high fructose corn syrup consumption on spatial memory function and hippocampal neuroinflammation in adolescent rats. **Hippocampus** 2015; 25: 227-239.

Hu L et al. Chronic early postnatal scream sound stress induces learning deficits and NMDA receptor changes in the hippocampus of adult mice. **NeuroReport** 2016; 27(6): 397-403.

Huettner JE & Bean BP. Block of N-methyl-d-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: Selective binding to open channels. **Proc Natl Acad Sci USA** 1988; 85: 1307-1311.

Iaccarino HF et al. The Effect of Transient Increases in Kynurenic Acid and Quinolinic Acid Levels Early in Life on Behavior in Adulthood: Implications for Schizophrenia. **Schizophr Res** 2013; 150(0).

Ikai K et. al. 1980. Poly (ADP-ribose) synthesis, a marker of granulocyte differentiation (NAD⁺/chromatin/immunofluorescence/leukocyte/leukemia). **Proc Natl Acad Sci USA** 1980; 77(6): 3682-3685.

Insel TR. Rethinking schizophrenia. **Nature** 2010; 468.

Ishizuka N, Weber J, Amaral DG. Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. **J Comp Neurol** 1990; 295: 580-623.

Izumi J, Washizuka M, Miura N, Hiraga Y, Ikeda Y (1994): Hippocampal serotonin 5-HT_{1A} receptor enhances acetylcholine release in conscious rats. **J Neurochem** 1994; 62: 1804-1808.

Jackson ME, Homayoun H & Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. **Proc Natl Acad Sci USA** 2004; 101: 8467-8472.

Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology** 1999; 20: 201-25.

Jhamandas K et. al. Quinolinic acid-induced cortical cholinergic damage: modulation by tryptophan metabolite. **Brain Research** 1990; 529: 185-191.

Jingami H, Nakanishi S, Morikawa K. Structure of the metabotropic glutamate receptor. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 271-278.

Jin DZ, Guo ML, Xue B, Mao LM, Wang JQ. Differential regulation of CaMKII α interactions with mGluR5 and NMDA receptors by Ca(2+) in neurons. *J Neurochem* 2013; 127: 620-631.

Jinno S. Topographic Differences in Adult Neurogenesis in the Mouse Hippocampus: A Stereology-Based Study Using Endogenous Markers. *Hippocampus* 2011; 21: 467-480.

Jones KS, Corbin JG, Huntsman MM. Neonatal NMDA Receptor Blockade Disrupts Spike Timing and Glutamatergic Synapses in Fast Spiking Interneurons in a NMDA Receptor Hypofunction Model of Schizophrenia. *PLoS ONE* 2014; 9(10): e109303.

Joëls M, Karst H, DeRijk R, de Kloet ER. The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci* 2008; 31: 1-7.

Jonakait GM. The effects of maternal inflammation on neuronal development: possible mechanisms. *Int J Dev Neurosci* 2007; 25:415-25.

Kahn RS et al. (2015) Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15067.

Kanchanatawan B et. al. Deficit, but Not Nondeficit, Schizophrenia Is Characterized by Mucosa-Associated Activation of the Tryptophan Catabolite (TRYCAT) Pathway with Highly Specific Increases in IgA Responses Directed to Picolinic, Xanthurenic, and Quinolinic Acid. *Mol Neurobiol*, 2018; 55(2): 1524-1536.

Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153(4): 466-76.

Karlsgodt KH, Sun D, Cannon TD. Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia. *Curr Dir Psychol Sci* 2010; 19(4): 226–231.

Kegel ME et al. Imbalanced Kynurenine Pathway in Schizophrenia. *International Journal of Tryptophan Research* 2014; 7: 15–22.

Kessler M, Terramani T, Lynch G, Baudry M. A glycine site associated with N-methyl-D-aspartic acid receptors: characterization and identification of a new class of antagonists. *J Neurochem* 1989; 52: 1319–1328.

Kentner AC et al. Environmental enrichment rescues the effects of early life inflammation on markers of synaptic transmission and plasticity. *Brain, Behavior, and Immunity* 2016; 57: 151–160.

Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev* 2011; 91: 461-553.

Kim, MH, Choi J, Yang J, Chung W, Kim JH, Paik SK, Kim K, Han S, Won H, Bae YS et al. Enhanced NMDA receptor-mediated synaptic transmission, enhanced long-term potentiation, and impaired learning and memory in mice lacking IRSp53. *J Neurosci* 2009; 29: 1586-1595.

Kindler J et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 2860-2872.

Kinoshita A, Shigemoto R, Ohishi H, van der Putten H, Mizuno N. Immunohistochemical localization of metabotropic glutamate receptors, mGluR7a and mGluR7b, in the central nervous system of the adult rat and mouse: A light and electron microscopic study. *J Comp Neurol* 1998; 393, 332–352.

Kishi T, Tsumori T, Ono K, Yokota S, Ishino H, Yasui Y. Topographical organization of projections from the subiculum to the hypothalamus in the rat. *J Comp Neurol* 2000; 419:205-222.

Kitis O, Ozalay O, Zengin EB, Haznedaroglu D, Eker MC, Yalvac D *et al.* Reduced left uncinate fasciculus fractional anisotropy in deficit schizophrenia but not in non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66: 34-43.

Koenig JI, Elmer GI, Shepard PD, Lee PR, Mayo C, Joy B *et al.* Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res* 2005; 156: 251-261.

Kolmogorova D *et al.* Pubertal immune stress transiently alters spatial memory processes in adulthood. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 102: 261–272.

Konradsson-Geuken *et al.* Changes In Cortical Kynurenic Acid Bi-Directionally Modulate Prefrontal Glutamate Levels As Assessed By Microdialysis And Rapid Electrochemistry. *Neuroscience* 2010; 169(4): 1848-1859.

Koola MM. Kynurenine pathway and cognitive impairments in schizophrenia: Pharmacogenetics, galantamine and memantine. *Schizophrenia Research: Cognition* 2016; 4: 4-9.

Kozak R *et al.* Reduction of Brain Kynurenic Acid Improves Cognitive Function. *The Journal of Neuroscience* 2014; 34(32):10592-10602.

Köhler C *et al.* Quinolinic acid phosphoribosyltransferase: Preferential glial localization in the rat brain visualized by immunocytochemistry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3491-3495.

Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia, 1919. Robertson GM, *Krieger*, New York, 1971.

Kubicki M, Westin CF, Nestor PG, Wible CG, Frumin M, Maier SE, *et al.* Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1171-1180.

Kubicki M, Shenton ME, Maciejewski PK, Pelavin PE, Hawley KJ, Ballinger T, *et al.* Decreased axial diffusivity within language connections: a possible biomarker of schizophrenia risk. *Schizophr Res* 2013; 148: 67-73.

Kudryashova IV, Gulyaeva NV. “Unpredictable Stress”: ambiguity of stress reactivity in studies of long-term plasticity. *Neurosci Behav Physiol* 2017; 47: 948-959.

Kullmann DM, Asztely F, Walker MC. The role of mammalian ionotropic receptors in synaptic plasticity: LTP, LTD and epilepsy. **Cell Mol Life Sci** 2000; 57: 1551-1561.

Kumar SS, Bacci A, Kharazia V, Huguenard JR: A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. **J Neurosci** 2002; 22: 3005-3015.

Kunishima N, Shimada Y, Tsuji Y, Sato T, Yamamoto M, Kumasaka T, et al. Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor. **Nature** 2000; 407: 971-977.

Kvichansky AA, Volobueva MN, Manolova AO, Bolshakov AP, Gulyaeva NV. The influence of neonatal pro-inflammatory stress on the expression of genes associated with stress in the brains of juvenile rats: Septo-temporal specificity. **Neurochem J** 2018; 12: 180-183.

Kwak S, Weiss JH: Calcium-permeable AMPA channels in neurodegenerative disease and ischemia. **Curr Opin Neurobiol** 2006; 16: 281-287.

Lapin IP, Kozlovsky VL, Kenunen OG. Kynurenine and Serotonin Pathways, 294, Schwarcz R, Young SN, Brown RR, **Plenum Press**, New York, 1991, s.337-343.

Larsson MK ve ark. Repeated LPS Injection induces distinct changes in the kynurenine pathway in mice. **Neurochem Res** 2016; 41:2243-2255.

Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. **Biological psychiatry** 1999; 46:56-72.

Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. **Brain research Brain research reviews** 2000; 31: 371-384.

Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A.. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. **Ann N Y Acad Sci** 2003; 1003: 138-158.

Latif-Hernandez A et. al. Quinolinic acid injection in mouse medial prefrontal cortex affects reversal learning abilities, cortical connectivity and hippocampal synaptic plasticity. **Scientific Reports** 2016; 6: 36489.

Lauri SE, Bortolotto ZA, Nistico R, Bleakman D, Ornstein PL, Lodge D, Isaac J and Collingridge GL. A Role for Ca²⁺ Stores in Kainate Receptor-Dependent Synaptic Facilitation and LTP at Mossy Fiber Synapses in the Hippocampus. **Neuron** 2003; 39: 327-341.

Lawrence JJ, Trussell LO: Long-term specification of AMPA receptor properties after synapse formation. **J Neurosci** 2000; 20: 4864-4870.

Lee AR, Kim JH, Cho E, Kim M and Park M. Dorsal and Ventral Hippocampus Differentiate in Functional Pathways and Differentially Associate with Neurological Disease-Related Genes during Postnatal Development. **Front Mol Neurosci** 2017; 10: 331.

Lee PL et. al. Prenatal Stress Generates Deficits in Rat Social Behavior: Reversal by Oxytocin. **Brain Res** 2007; 1156: 152-167.

- Lerma J, Paternain AV, Rodríguez-Moreno A, López-García JC. Molecular physiology of kainate receptors. *Physiol Rev* 2001; 81: 971-998.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 312-324.
- Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 409-432.
- Li L, Murphy TH, Hayden MR, Raymond LA: Enhanced striatal NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic currents in a mouse model of Huntington disease. *J Neurophysiol* 2004; 92: 2738-2746.
- Li N et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010; 329: 959-964.
- Lim EP, Tan CH, Jay TM, Dawe GS. Locus coeruleus stimulation and noradrenergic modulation of hippocampo-prefrontal cortex long-term potentiation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(9): 1219-1231.
- Lindemann L, Porter RH, Scharf SH et al. Pharmacology of basimglurant (RO4917523, RG7090), a unique mGlu5 negative allosteric modulator in clinical development for depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 353: 213-233.
- Linderholm KR et. al. Inhibition of kynurenine aminotransferase II reduces activity of midbrain dopamine neurons. *Neuropharmacology* 2015; 102: 42-47.
- Liu L. et. al. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science* 2004; 304: 1021-1024.
- Liu SQJ, Cull-Candy SG: Synaptic activity at calcium-permeable AMPA receptors induces a switch in receptor subtype. *Nature* 2000; 405: 454-458.
- London ED, Coyle JT. Specific binding of [3H]kainic acid to receptor sites in rat brain. *Mol Pharmacol* 1979; 15:492–505.
- López-Figueroa A.L et al. Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A Receptor mRNA Expression in Subjects with Major Depression, Bipolar Disorder, and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 225-233.
- Lowry ER et.al. The GluK4 Kainate Receptor Subunit Regulates Memory, Mood, and Excitotoxic Neurodegeneration. *Neuroscience* 2013; 235: 215-225.
- Lugo-Huitrón R et al. Quinolinic acid: an endogenous neurotoxin with multiple targets. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 104024.
- Luine V. Sex differences in chronic stress effects on memory in rats. *Stress* 2002; 5(3): 205-216.
- Luine V, Martinez C, Villegas M, Magarinos AM and McEwen BS. Restraint Stress Reversibly Enhances Spatial Memory Performance. *Physiology & Behavior* 1996; 59(1): 27-32.

Luisser MP et. al. Dynamic regulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors by posttranslational modifications. **J Biol Chem** 2015; 290: 28596-28603.

Luo AH, Tahsili-Fahadan P, Wise RA, Lupica C R and Aston-Jones G. Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal CA3 to ventral tegmental area. **Science** 2011; 333, 353–357.

Luo J, Wang Y, Yasuda RP, Dunah AW, Wolfe BB. The majority of N-methyl-D-aspartate receptor complexes in adult rat cerebral cortex contain at least three different subunits (NR1/NR2A/ NR2B). **Mol Pharmacol** 1997; 51: 79-86.

Luo XQ, Li A, Yang X et al. Paeoniflorin exerts neuroprotective effects by modulating the M1/M2 subset polarization of microglia/macrophages in the hippocampal CA1 region of vascular dementia rats via cannabinoid receptor 2. **Chin Med** 2018; **13**: 14.

MacDowell KS et.al. Differential regulation of the TLR4 signalling pathway in post-mortem prefrontal cortex and cerebellum in chronic schizophrenia: Relationship with SP transcription factors. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry** 2017; 79: 481-492.

Maggio N and Segal M. Striking variations in corticosteroid modulation of long-term potentiation along the septotemporal axis of the hippocampus. **J Neurosci** 2007a; 27: 5757-5765.

Maggio N and Segal M. Unique regulation of long term potentiation in the rat ventral hippocampus. **Hippocampus** 2007b; 17: 10–25.

Maggio N and Segal M. Differential corticosteroid modulation of inhibitory synaptic currents in the dorsal and ventral hippocampus. **J Neurosci** 2009a; 29: 2857-2866.

Maguire EA, Nannery R, Spiers HJ. Navigation around London by a taxi driver with bilateral hippocampal lesions. **Brain** 2006; 129: 2894-2907.

Makino H and Malinow R. AMPA Receptor Incorporation into Synapses during LTP: The Role of Lateral Movement and Exocytosis. **Neuron** 2009; 64: 381-390.

Manuelpillai U et al. Identification of kynurenine pathway enzyme mRNAs and metabolites in human placenta: up-regulation by inflammatory stimuli and with clinical infection. **Am J Obstet Gynecol** 2005; 192: 280-288.

Marinelli M, Cooper DC, Baker LK, White FJ. Impulse activity of midbrain dopamine neurons modulates drug-seeking behavior. **Psychopharmacology (Berl)** 2003; 168: 84-98.

Martel MA et.al. The subtype of GluN2C terminal domain determines the response to excitotoxic insults. **Neuron** 2012; 74: 543-576.

Martín-Hernández D et. al. Chronic Mild Stress Alters Kynurenine Pathways Changing the Glutamate Neurotransmission in Frontal Cortex of Rats. **Mol Neurobiol** 2019; 56(1): 490-501.

Martin SJ, Grimwood PD & Morris RG. Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. **Annual Review of Neuroscience** 2000; 23: 649-711.

Masu M, Tanabe Y, Tsuchida K, Shigemoto R, Nakanishi S. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. **Nature** 1991; 349: 760-765.

Matta JA, Ashby MC, Sanz-Clemente A, Roche KW and Isaac JTR. mGluR5 and NMDA Receptors Drive the Experience- and Activity-Dependent NMDA Receptor NR2B to NR2A Subunit Switch. **Neuron** 2011; 70(2): 339-351.

Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. **Schizophr Bull** 2001; 27: 457-476.

McCullumsmith RE et. al. Cell-specific abnormalities of glutamate transporters in schizophrenia: sick astrocytes and compensating relay neurons? **Molecular Psychiatry** 2016; 21: 823-830.

McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. **Neuropsychopharmacology** 2016; 41: 3–23.

McKay S et. al. The developmental shift of NMDA Receptor composition Proceeds Independently of GluN2 Subunit Specific GluN2 C-Terminal Sequences. **Cell Reports** 2018; 25: 841-851.

McMenamy RH and Oncley JL. The Specific Binding of L-Tryptophan to Serum Albumin. **J Bio Chem** 1958; 233(6): 1436-1447.

Meguro H et al. Functional characterization of a heteromeric NMDA receptor channel expressed from cloned cDNAs. **Nature** 1992; 357: 70-74.

Mei L & Nave KA. Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. **Neuron** 2014; 83: 27-49.

Mexal et al. Differential Regulation of $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Gene (*CHRNA7*) Expression in Schizophrenic Smokers. **J Mol Neurosci** 2010; 40(1-2): 185–195.

Millar JK et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. **Hum Mol Genet** 2000; 9: 1415-1423.

Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. **Biol Psychiatry** 2011; 70: 663-71.

Mishra BB, Mishra PK, Teale JM. Expression and distribution of Toll-like receptors in the brain during murine neurocysticercosis. **J Neuroimmunol** 2006; 181: 46–56.

Mizoguchi K et. al. Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction. **J Neurosci** 2000; 20(4): 1568-1574.

Mizuno K and Giese KP. Towards a molecular understanding of sex differences in memory formation. **Trends in Neurosciences** 2010; 33: 285–291

Moffett JR, Espey MG, Namboodiri MA. Antibodies to quinolinic acid and the determination of its cellular distribution within the rat immune system. **Cell Tissue Res** 1994; 278: 461-9.

Mogenson GJ, Swanson LW, Wu M. Neural projections from nucleus accumbens to globus pallidus, substantia innominata, and lateral preoptic-lateral hypothalamic area: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *J Neurosci* 1983; 3: 189-202.

Molas, S. *et al.* A circuit-based mechanism underlying familiarity signaling and the preference for novelty. *Nature Neuroscience* 2017; 20: 1260-1268.

Monte AS *et al.* Two-hit model of schizophrenia induced by neonatal immune activation and peripubertal stress in rats: Study of sex differences and brain oxidative alterations. *Behavioral Brain Research* 2017; 331: 30-37.

Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, Herb A, Higuchi M, Lomeli H, Burnashev N, Sakmann B and Seeburg PH. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science* 1992; 256: 1217-1221.

Monyer H *et al.* Developmental and Regional Expression in the Rat Brain and Functional Properties of Four NMDA Receptors. *Neuron* 1994; 12: 529-540.

Moret C, Briley M. The possible role of 5-HT(1B/D) receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy [review]. *Eur J Pharmacol* 2000; 404: 1-12.

Morgan SL, Teyler TJ. Electrical stimuli patterned after the theta-rhythm induce multiple forms of LTP. *J Neurophysiol* 2001; 86: 1289-1296.

Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature* 1991; 354: 31-37.

Moroni F, Russi P, Carla V, De Luca G, Politi V. Kynurenine and Serotonin Pathways, 294, Schwarcz R, Young SN, Brown RR, *Plenum Press*, New York, 1991, s.299-308.

Morris BJ, Cochran SM, Pratt JA. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 101-6.

Mosher LM *et al.* Selective activation of D1 dopamine receptors impairs sensorimotor gating in Long–Evans rats. *British Journal of Pharmacology* 2015; 173(13): 2122-34.

Muller C, Sailer A, Swanson GT, Brana C, O’Gorman S, Bettler B & Heinemann SF. Subunit composition of kainate receptors in hippocampal interneurons. *Neuron* 2000; 28: 475-484.

Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B *et al.* Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998; 281: 1191–1193.

Nadler JJ *et al.* Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice. *Genes, Brain and Behavior* 2004; 3: 303–314.

Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophrenia research* 2015; 161: 102-112.

Nakamura Y. Regulating factors for microglial activation. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 945-953.

Nakao K. et. al. Schizophrenia-Like Dopamine Release Abnormalities in a Mouse Model of NMDA Receptor Hypofunction. **Schizophrenia Bulletin** 2019; 45(1): 138–147.

Nakazawa K, Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. **Pharmacology & Therapeutics** 2020; 205: 107426.

Namba T et. al. NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1). **J Neurochem** 2011; 118(1): 34-44.

Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. **Annual review of pharmacology and toxicology** 2010; 50: 295-322.

Notarangelo FM and Schwarcz R. Restraint stress during pregnancy rapidly raises kynurenic acid levels in mouse placenta and fetal brain. **Dev Neurosci** 2016; 38(6): 458–468.

Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia [review]. **J Psychiatr Res** 1999; 33: 523-533.

Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. Is NMDA receptor hypofunction in schizophrenia associated with a primary hyperglutamatergic state? **Arch Gen Psychiatry** 2002; 59: 466-468.

O’Loughlin E et al. Acute in utero exposure to lipopolysaccharide induces inflammation in the pre- and postnatal brain and alters the glial cytoarchitecture in the developing amygdala **Journal of Neuroinflammation** 2017; 14: 212.

Onufriev MV, Uzakov SS, Freiman SV et al. Dorsal and ventral hippocampus differ in their reactivity towards pro-inflammatory stress: corticosterone levels, cytokine expression, and synaptic plasticity. **Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova** 2017; 67: 349-358.

O’Reilly KC, Flatberg A, Islam S, Olsen L C, Kruge IU, Witter MP. Identification of dorsal-ventral hippocampal differentiation in neonatal rats. **Brain Struct Funct** 2015; 220: 2873-2893.

Orlando L R, Alsdorf SA, Penney JB & Young AB. The role of group I and group II metabotropic glutamate receptors in modulation of striatal NMDA and quinolinic acid toxicity. **Exp Neurol** 2001; 167: 196-204.

Osburg B, Peiser C, Domling D, Schomburg L, Ko YT, Voigt K et al. Effect of endotoxin on expression of TNF receptors and transport of TNF-alpha at the blood–brain barrier of the rat. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2002; 283: E899-908.

Oskvig DB et. al. Maternal immune activation by LPS selectively alters specific gene expression profiles of interneuron migration and oxidative stress in the fetus without triggering a fetal immune response. **Brain Behav Immun** 2012; 26(4): 623-634.

Oster H, Challet E, Ott V, et. al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. **Endocr Rev** 2017; 38: 3-45.

- Ozawa K, Hashimoto K, Kishimoto T, et. al. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: A neurodevelopmental animal model of schizophrenia. **Biol Psychiatry** 2006; 59, 546–554.
- Pandis C. et. al. Differential expression of NMDA and AMPA receptor subunits in rat dorsal and ventral hippocampus. **Neuroscience** 2006; 140: 163-175.
- Paoletti P. Molecular basis of NMDA receptor functional diversity. **Eur J Neurosci** 2011; 33: 1351-1365.
- Parnaudeau S et al. Inhibition of mediodorsal thalamus disrupts thalamofrontal connectivity and cognition. **Neuron** 2013; 77: 1151-1162.
- Parrott JM. Neurotoxic kynurenine metabolism is increased in the dorsal hippocampus and drives distinct depressive behaviors during inflammation. **Transl Psychiatry** 2016; 6: e918.
- Passafaro M, Piech V and Sheng M. Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA receptor exocytosis in hippocampal neurons. **Nat Neurosci** 2001; 4, 917–926.
- Paternain A V, Herrera MT, Nieto MA & Lerma J. GluR5 and GluR6 kainate receptor subunits coexist in hippocampal neurons and coassemble to form functional receptors. **J Neurosci** 2000; 20: 196-205.
- Paz RD et. al. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: From basic neuroscience to clinical psychopharmacology. **European Neuropsychopharmacology** 2008; 18: 773-786.
- Penner JD, Brown AS. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. **Expert Rev Neurotherapeut** 2007; 7: 797-805.
- Perkins MN and StoneTW. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. **Brain Research** 1982; 247: 184-187.
- Pershing ML. Prenatal Kynurenine Exposure Results in Age-Dependent Changes in NMDA Receptor Expression and Conditioned Fear Responding. **Psychopharmacology (Berl)** 2016; 233 (21-22): 3725–3735.
- Peterlik D, Flor PJ, Uschold-Schmidt N. The emerging role of metabotropic glutamate receptors in the pathophysiology of chronic stress-related disorders. **Curr Neuropharmacol** 2016; 14: 514–539.
- Peters JC. Kynurenine and Serotonin Pathways, 294, R. Schwarcz, Young SN, Brown RR 01 **Plenum Press**, New York. 1991, s.345.
- Petralia RS, Wang YX, Niedzielski AS, Wenthold RJ. The metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3, show unique postsynaptic, presynaptic and glial localizations. **Neuroscience** 1996; 71: 949-976.
- Petralia RS and Wenthold RJ. Light and electron immunocyto- chemical localization of AMPA-selective glutamate receptors in the rat brain. **J Comp Neurol** 1992; 318: 329-354.

Petrovich GD, Canteras NS, Swanson LW. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. **Brain Res Brain Res Rev** 2001; 38: 247-289.

Petrovic MM, da Silva S, Clement JP, et. al. Metabotropic action of postsynaptic kainate receptors triggers hippocampal long-term potentiation. **Nature Neuroscience** 2017; 20, 529-539.

Pierre WC et al. Neonatal microglia: The cornerstone of brain fate. **Brain Behav Immun** 2016; 59: 333-345.

Pinheiro PS, Mulle C. Presynaptic glutamate receptors: physiological functions and mechanisms of action. **Nature reviews Neuroscience** 2008; 9: 423-436.

Pinheiro PS, Perrais D, Coussen F, et. al. GluR7 is an essential subunit of presynaptic kainate autoreceptors at hippocampal mossy fiber synapses. **Proc Natl Acad Sci USA** 2007; 104: 12181-2186.

Pinto V, Costa JC, Morgado P, et. al. Differential impact of chronic stress along the hippocampal dorsal- ventral axis. **Brain Struct Funct** 2015; 220: 1205-1212.

Pisar M et al. Modified neocortical and cerebellar protein expression and morphology in adult rats following prenatal inhibition of the kynurenine pathway. **Brain research** 2014; 1576:1-17.

Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. **Trends Neurosci** 2007; 30: 527-535.

Popoli et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. **Nature reviews Neuroscience** 2012 (13). www.nature.com/reviews/neuro

Potkin SG et al. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study. **Schizophrenia Bulletin** 2009; 35(1): 19-31.

Price JL, Carmichael ST, Drevets WC. Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex; a substrate for emotional behavior? **Prog Brain Res** 1996; 107: 523-536.

Pskunov A, Stepanichev M, Tishkina A, et al. Chronic combined stress induces selective and long-lasting inflammatory response evoked by changes in corticosterone accumulation and signaling in rat hippocampus. **Metab Brain Dis** 2016; 31: 445-454.

Qin L, Xuefei W, Block ML, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. **Glia** 2007; 55: 453-462.

Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. **Neuroscience** 1998; 83: 281–293.

Radley JJ et al. Repeated Stress Induces Dendritic Spine Loss in the Rat Medial Prefrontal Cortex. **Cerebral Cortex** 2006; 16:313-320.

- Rahman T et al. Effects of immune activation during early or late gestation on N-Methyl-d-aspartate receptor Measures in adult rat Offspring. *Front Psychiatry* 2017; 8: 77.
- Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, et. al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:160-169.
- Remondes M, Schuman EM. Molecular mechanisms contributing the long-lasting synaptic plasticity at the temporoammonic-CA1 synapse. *Learn Mem* 2003; 10: 247-252.
- Réus GZ et al. The inhibition of the kynurenine pathway prevents behavioral disturbances and oxidative stress in the brain of adult rats subjected to an animal model of schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2018; 81: 55-63.
- Reynolds Gp. Receptor mechanisms on the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 340-45.
- Ribeiro BM et al. Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine. *Schizophr Res* 2013; 151(1–3): 12-19.
- Ribeiro FM, Vieira LB, Pires RG, Olmo RP and Ferguson SS. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res* 2017; 115: 179-191.
- Ripke S. et al. Biological insights from 108 schizophrenia- associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-427.
- Risold PY, Swanson LW. Structural evidence for functional domains in the rat hippocampus. *Science* 1996; 272: 1484-1486.
- Risold PY, Thompson RH, Swanson LW. The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 24:197-254.
- Roberts G W, Woodhams PL, Polak JM and Crow TJ. Distribution of neuropeptides in the limbic system of the rat: the hippocampus. *Neuroscience* 1984; 11, 35–77.
- Romano C, Sesma MA, McDonald CT, et. al. Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR5 immunoreactivity in rat brain. *J Comp Neurol* 1995; 355: 455-469.
- Romeo HE, Tio DL, Rahman SU, Chiappelli F, Taylor AN. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to- brain communication: relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *J Neuroimmunol* 2001; 115: 91–100.
- Romeo RD et al. Adolescence and the Ontogeny of the Hormonal Stress Response in Male and Female Rats and Mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 70: 206-216.
- Romero MM et al. Modulation in Wistar rats of blood corticosterone compartmentation by sex and a cafeteria diet. *PLoS ONE* 2013; 8:57342.

Rook JM et al. Biased mGlu5-Positive Allosteric Modulators Provide In Vivo Efficacy without Potentiating mGlu5 Modulation of NMDAR Currents. **Neuron** 2015; 86(4): 1029-1040.

Rosenfeld CS, Ferguson SA. Barnes Maze Testing Strategies with Small and Large Rodent Models. **J Vis Exp** 2014; (84), e51194.

Rotaru DC, Yoshino H, Lewis DA, Ermentrout GB and Gonzalez-Burgos G. Glutamate Receptor Subtypes Mediating Synaptic Activation of Prefrontal Cortex Neurons: Relevance for Schizophrenia. **J Neurosci** 2011; 31(1): 142-156.

Rozov A and Burnashev N. Fast interaction between AMPA and NMDA receptors by intracellular calcium. **Cell Calcium** 2016; 60: 407-414.

Sadler AM and Bailey SJ. Repeated daily restraint stress induces adaptive behavioural changes in both adult and juvenile mice. **Physiol Behav** 2016; 167: 313-323.

Saetre P, Emilsson L, Axelsson E, Kreuger J, Lindholm E, Jazin E. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains. **BMC Psychiatry** 2007; 7: 46.

Saito K, Markey SP, Heyes P. Effects of immune activation on quinolinic acid and neuroactive kynurenines in mouse. **Neuroscience** 1992; 51(1): 25-39.

Sakimura K, Kutsuwada T, Ito I, et al. Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. **Nature** 1995; 373: 151-155.

Saliba SW et al. Neuroprotective effects of intrastriatal injection of rapamycin in a mouse model of excitotoxicity induced by quinolinic acid. **Journal of Neuroinflammation** 2017; 14:25.

Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. **J Neurosci** 1985; 5: 1222-1227.

Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. **Science** 1996; 273: 749-750.

Sathyaikumar KV et al. Impaired Kynurenine Pathway Metabolism in The Prefrontal Cortex of Individuals With Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin** 2011; 37(6): 1147-1156.

Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. **Nat Protoc** 2008; 3: 1101–8.

Schools GP, Kimelberg HK. mGluR3 and mGluR5 are the predominant metabotropic glutamate receptor mRNAs expressed in hippocampal astrocytes acutely isolated from young rats. **Journal of neuroscience research** 1999; 58: 533-543.

Schreiber R and De Vry. **J. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 1993; 17: 87-104.

Schwarz MJ, Muller N, Riedel M, Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. **Med Hypotheses** 2001; 56: 483–6.

Schwarzc R and Köhler C. Differential Vulnerability of the Central Neurons of the Rat to Quinolinic Acid. **Neuroscience Letters** 1983; 38: 85-90.

Schwarcz R et. al. Kynurenines In The Mammalian Brain: When Physiology Meets Pathology. **Nat Rev Neurosci** 2012; 13(7): 465-477.

Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu H-Q, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. **Biol Psychiatry** 2001; 50: 521-530.

Seguela P, Watkins KC, Descarries L. Ultrastructural features of dopamine axon terminals in the anteromedial and the suprarhinal cortex of adult rat. **Brain Res** 1988; 442(1): 11-22.

Seillier A and Giuffrida A. Evaluation of NMDA receptor models of schizophrenia: Divergences in the behavioral effects of sub-chronic PCP and MK-801. **Behavioural Brain Research** 2009; 204: 410-415. S

Seshadri S. et. al. Interneuronal DISC1 regulates NRG1-ErbB4 signalling and excitatory-inhibitory synapse formation in the mature cortex. **Nature Communications** 2015; 6:10118.

Shaw GA et al. Traumatic stress history interacts with sex and chronic peripheral inflammation to alter mitochondrial function of synaptosomes. **Brain, Behavior, and Immunity** <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.021> (05.05.2020).

Sheng M et al. Changing subunit composition of heteromeric NMDA receptors during development of rat cortex. **Nature** 1994; 368: 144-147.

Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. **Neurosci Biobehav Rev** 2012; 36(4): 1342–56.

Shepherd JD and Huganir RL. The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking. **Annu Rev Cell Dev Biol** 2007; 23: 613-643.

Shigemoto R, Kinoshita A, Wada E, Nomura S, et al. Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *The Journal of neuroscience* : **The official journal of the Society for Neuroscience** 1997; 17: 7503-7522.

Shigemoto R, Nakanishi S, Mizuno N. Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR1) in the central nervous system: An in situ hybridization study in adult and developing rat. **J Comp Neurol** 1992; 322: 121-135.

Siegelbaum SA and Kandel ER. Principles of Neural Science, 5, Kandel ER et al, **The McGraw-Hill Companies**, USA, 2013, s1493.s.

Smith PL, Hagberg H, Naylor AS, Mallard C. Neonatal peripheral immune challenge activates microglia and inhibits neurogenesis in the developing murine hippocampus. **Dev Neurosci** 2014; 36: 119–131.

Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. **Med Hypotheses** 1995; 45: 135-41.

Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. **J Neurosci** 2007; 27: 10695-702.

Sommer B, Kohler M, Sprengel R, Seeburg PH: RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. **Cell** 1991; 67: 11-19.

Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. **Neurosci Biobehav Rev** 2005; 29: 627-647.

Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. **Cell** 2013; 153: 1219-1227.

Speciale C and Schwarcz R. Kynurenine and Serotonin Pathways, 294, R. Schwarcz et al, **Plenum Press**, New York, 1991, s583.

Spencer KM, Niznikiewicz MA, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. **BMC Neurosci** 2009; 10:85.

Steiner J et. al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? **Journal of Neuroinflammation** 2011; 8: 94.

Sternberg EM, Young WSI, Bernardini R. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. **Proc Natl Acad Sci USA** 1989; 86: 4771-4775.

Stevens HE, Su T, Yanagawa Y, Vaccarino FM. Prenatal stress delays inhibitory neuron progenitor migration in the developing neocortex. **Psychoneuroendocrinology** 2013; 38: 509-21.

Stewart M, Fox SE. Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? **Trends Neurosci** 1990;13:163–168.

Stroebel D, Carvalho S, Grand T, Zhu S, Paoletti P: Controlling NMDA receptor subunit composition using ectopic retention signals. **J Neurosci** 2014; 34: 16630-16636.

Stroebel D, Casado M and Paoletti P. Triheteromeric NMDA receptors: from structure to synaptic physiology. **Current Opinion in Physiology** 2018; 2: 1-12.

Stone TW and Perkins MN. Quinolinic Acid: A Potent Endogenous excitant At Amino Acid Receptors In Cns. **European Journal of Pharmacology** 1981; 72: 411-412.

Stone TW. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acid. **The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics** 1993; 45(3): 309-379.

Swanson LW. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. **Brain Res** 2000; 886: 113-164.

Swanson LW, Cowan WM. Hippocampo-hypothalamic connections: origin in subicular cortex, not ammon's horn. **Science** 1975; 189: 303-304.

Swanson CJ, Kalivas PW. Regulation of locomotor activity by metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens and ventral tegmental area. **J Pharmacol Exp Ther** 2000; 292: 406-414.

Takita M, Fujiwara SE, Izaki Y. Functional structure of the intermediate and ventral hippocampo- prefrontal pathway in the prefrontal convergent system. **J Physiol Paris** 2013; 107(6): 441-447.

Talukdar PM et al. Maternal Immune Activation Causes Schizophrenia-like Behaviors in the Offspring through Activation of Immune-Inflammatory, Oxidative and Apoptotic Pathways, and Lowered Antioxidant Defenses and Neuroprotection. **Mol Neurobiol** 2020; 57(10): 4345-4361.

Tan R et. al. Effect of varenicline on behavioral deficits in a rat model of Parkinson's disease induced by unilateral 6-hydroxydopamine lesion of substantia nigra. **Behavioural Pharmacology** 2018; 29(4): 327-335.

Tanapat P et al. Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. **J. Neurosci.** 1999; 19: 5792–5801.

Taube JS. The head direction signal: origins and sensory-motor integration. **Annu Rev Neurosci** 2007; 30:181-207.

Tavares RG et. al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. **Neurochemistry International** 2002; 40: 621-627.

Teles-Grilo Ruivo LM et. al. Coordinated Acetylcholine release in Prefrontal Cortex and Hippocampus Is Associated with Arousal and Reward on Distinct Timescales. **Cell Reports** 2017; 18: 905-917.

Torrey EF, Barci BM, Webster MJ et al. Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in post- mortem brains. **Biol Psychiatry** 2005; 57: 252-60.

Tovar KR & Westbrook GL. Mobile NMDA receptors at hippocampal synapses. **Neuron** 2002; 34: 255–264.

Trépanier C, Lei G, Xie YF, MacDonald JF. Group II metabotropic glutamate receptors modify N-methyl-D-aspartate receptors via Src kinase. **Sci Rep** 2013; 3: 926.

Tynan RJ, Beynon SB, Hinwood M, et al. Chronic stress-induced disruption of the astrocyte network is driven by structural atrophy and not loss of astrocytes. **Acta Neuropathol** 2013; 126: 75-91.

Ulrich-Lai YM and Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nat Rev Neurosci** 2009; 10, 397-409.

Uzbay İT. Şizofreni-I, 1, Ceylan E, Çetin M, **Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri AŞ**, İstanbul, 2005, s.154.

Valenzuela-Harrington M, Gruart A and Delgado-García JM. Contribution of NMDA receptor NR2B subunit to synaptic plasticity during associative learning in behaving rats. **Eur J Neurosci** 2007; 25, 830–836.

Valtcheva S and Venance L. Astrocytes gate Hebbian synaptic plasticity in the striatum. **Nature Communications**, www.nature.com/naturecommunications DOI: 10.1038/ncomms13845 (20.12.2016).

Van der Zee EA, Luiten PG. GABAergic neurons of the rat dorsal hippocampus express muscarinic acetylcholine receptors. *Brain Res Bull* 1993; 32: 601-609.

Van Oel CJ, Sitskoorn MM, Cremer MP, Kahn RS. School performance as a premorbid marker for schizophrenia: a twin study. *Schizophr Bull* 2002; 28: 401-414.

Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 1996; 160: 492-494.

Vargas-Caraveo et al. Toll-like receptor 4 agonist and antagonist lipopolysaccharides modify innate immune response in rat brain circumventricular organs. *Journal of Neuroinflammation* 2020; 17:6.

Vaure C and Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Frontiers in Immunology* 2014; 5: 316.

Vecchiarelli HA et al. Acute Psychological Stress Modulates the Expression of Enzymes Involved in the Kynurenine Pathway throughout Corticolimbic Circuits in Adult Male Rats. *Hindawi* 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7215684>

Verma A, Moghaddam B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci* 1996; 16: 373-379.

Vesikansa A, Sakha P, Kuja-Panula J, et. al. Expression of GluK1c underlies the developmental switch in presynaptic kainate receptor function. *Sci Rep* 2012; 2: 310.

Vicini et. al. Functional and pharmacological differences between recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *J Neurophysiol* 1998; 79: 555-566.

Vinson PN and Conn PJ. Metabotropic Glutamate Receptors as Therapeutic Targets for Schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012; 62(3): 1461–1472.

Vitkovic L, Konsman JP, Bockaert J, Dantzer R, Homburger V, Jacque C. Cytokine signals propagate through the brain. *Mol Psychiatry* 2000; 5 :604-615.

Vogt BA, Miller MW. Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices. *J Comp Neurol* 1983; 216: 192-210.

Von Engelhardt J et al. Contribution of hippocampal and extra-hippocampal NR2B-containing NMDA receptors to performance on spatial learning tasks. *Neuron* 2008; 60: 846-860.

Vuillermot S, Weber L, Feldon J and Meyer U. A longitudinal examination of the neurodevelopmental impact of prenatal immune activation in mice reveals primary defects in dopaminergic development relevant to schizophrenia. *J Neurosci* 2010; 30(1): 270-1287.

Walker FR, Nilsson M, Jones K. Acute and chronic stress- induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1262-1276.

Walker DW et al. Kynurenic Acid in Brain and Cerebrospinal Fluid of Fetal, Newborn, and Adult Sheep and Effects of Placental Embolization. *Pediatric Research* 1999; 45: 820-826.

Wang C et al. The role of NMDA receptor upregulation in phencyclidine-induced cortical apoptosis in organotypic culture. *Biochemical Pharmacology* 2005; 69: 1373-1383.

Wang C-C et al. A Critical Role for GluN2B-Containing NMDA Receptors in Cortical Development and Function. *Neuron* 2011; 72: 789-805.

Wang J et.al. Kynurenic Acid as a Ligand for Orphan G Protein-coupled Receptor GPR35. *The Journal Of Biological Chemistry* 2006; 281(31): 22021-22028.

Wang J et al. Regulation of the kynurenine metabolism pathway by Xiaoyao San and the underlying effect in the hippocampus of the depressed rat. *Journal of Ethnopharmacology* 2018; 214: 13–21.

Wang M, Yang Y, Wang CJ, Gamo NJ, Jin LE, Mazer JA, Morrison JH, Wang XJ, Arnsten AF. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron* 2013; 77: 736-749.

Wang L, Yuan LL. Activation of M2 muscarinic receptors leads to sustained suppression of hippocampal transmission in the medial prefrontal cortex. *J Physiol* 2009; 587(21): 5139-5147.

Washburn MS, Numberger M, Zhang S, Dingledine R: Differential dependence on GluR2 expression of three characteristic features of AMPA receptors. *J Neurosci* 1997; 17: 9393-9406.

Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampus CA3 pyramidal neurons. *Brain Res* 1992; 588: 341-344.

Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiat* 2002; 7:985–994, 924.

Wei J et al. Estrogen protects against the detrimental effects of repeated stress on glutamatergic transmission and cognition. *Molecular Psychiatry* 2014; 19: 588-598.

Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 609-615.

Wirthgen E et al. Kynurenic acid: the Janus-faced role of an immunomodulatory tryptophan metabolite and its link to pathological conditions. *Front Immunol* 2018; 8:1957.

Wischhof L, Irrsack E, Osorio C, Koch M. Prenatal LPS-exposure – a neurodevelopmental rat model of schizophrenia – differentially affects cognitive functions, myelination and parvalbumin expression in male and female offspring. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2015; 57: 17-30.

Wockner LF et. al. Brain-specific epigenetic markers of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2015; 5:680.

Wolf H. Studies on Tryptophan Metabolism in Man: The Effect of Hormones and Vitamin B6 on Urinary Excretion of Metabolites of the Kynurenine Pathway: Part 1. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation** 1974; 33(136): 11–87.

Woolley CS, McEwen BS: Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. **J Neurosci** 1992, 12:2549-2554.

Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. **J Neurosci** 1997; 17: 1848–1859.

Wu H-Q et al. Targeting Kynurenine Aminotransferase II in Psychiatric Diseases: Promising Effects of an Orally Active Enzyme Inhibitor. **Schizophrenia Bulletin** 2014; 40(2): 152-158.

Yagi S and Galea LAM. Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. **Neuropsychopharmacology** 2019; 44: 200-213.

Yang Y, Wang XB, Frerking M and Zhou, Q. Delivery of AMPA receptors to perisynaptic sites precedes the full expression of long-term potentiation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 2008a; 11388–11393.

Yang Y, Paspalas CD, Jin LE, Picciotto MR, Arnsten AF, Wang M. Nicotinic alpha7 receptors enhance NMDA cognitive circuits in dorsolateral prefrontal cortex. **Proc Natl Acad Sci USA** 2013; 110: 12078-12083.

Yao L et al. White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. **Prog neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 2013; 45C: 100-6.

Young SN et. al. Importance Of Tryptophan Pyrrolase And Aromatic Amino Acid Decarboxylase In The Catabolism Of Tryptophan. **Biochemical Pharmacology** 1978; 27: 763-767.

Yuen EY, Qian Jiang, Paul Chen, Jian Feng, and Zhen Yan. Activation of 5-HT_{2A/C} Receptors Counteracts 5-HT_{1A} Regulation of N-Methyl-D-aspartate Receptor Channels in Pyramidal Neurons of Prefrontal Cortex. **The Journal Of Biological Chemistry** 2008; 283(25): 17194-17204.

Yuen EY et. al. Repeated Stress Cause Cognitive Impairment by Suppressing Glutamate Receptor Expression and Function in Prefrontal Cortex. **Neuron** 2012; 73(5): 962-977.

Zalutsky RA Nicoll RA. Comparison of two forms of Long-term potentiation in single hippocampal neurons. **Science** 1990; 248: 1619-1624.

Zhang W et. al. Brain Structural Abnormalities in a Group of Never-Medicated Patients With Long-Term Schizophrenia. **Am J Psychiatry** 2015; 172: 995-1003.

Zhou Y, Shu N, Liu Y, Song M, Hao Y, Liu H, et al. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. **Schizophr Res** 2008, 100: 120-132.

8. ÖZGEÇMİŞ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü isteği üzerine baskı olarak verilen tezde belirtilmiştir.

EKLER

Effect of Varenicline on Detrusor Overactivity in Rat Model of Parkinson's Disease Induced by Intranigral 6-Hydroxydopamine

Zeynep Mine Altunay¹, Fatma Rüyal Tan¹, Nermin Bölükbaşı², Funda Fatma Bölükbaşı Hatip³, Izzettin Hatip-Al-Khatib^{3*}

¹Department of Neurosciences, Health Sciences Institute, Pamukkale University, Denizli, Turkey

²Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Demiroğlu Bilim University, Istanbul, Turkey

³Pharmacology Department, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

Email: *ihatip@pau.edu.tr

How to cite this paper: Altunay, Z.M., Tan, F.R., Bölükbaşı, N., Hatip, F.F.B. and Hatip-Al-Khatib, I. (2022) Effect of Varenicline on Detrusor Overactivity in Rat Model of Parkinson's Disease Induced by Intranigral 6-Hydroxydopamine. *Advances in Parkinson's Disease*, 11, 1-10.

<https://doi.org/10.4236/apd.2022.111001>

Received: February 1, 2022

Accepted: February 25, 2022

Published: February 28, 2022

Copyright © 2022 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Background: Parkinson disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by both motor and non-motor symptoms. Bladder dysfunction is the common non-motor symptom of PD, most often presenting with detrusor overactivity (DO). Treatment of DO is currently limited, poorly tolerated and sometimes ineffective. Bladder responses are not only mediated by muscarinic cholinergic receptors (mAChR) but also by nicotinic cholinergic receptors (nAChR). However, nicotinic receptor subtypes and functions in the bladder are not clearly identified. **Purpose:** This study aimed at investigating the effect of varenicline, an alpha7 full agonist and alpha4beta2/alpha3 partial agonist, on detrusor strips in rat PD model induced by substantia nigra injection of 6-hydroxydopamine. **Method:** The detrusor activity was studied in an isolated organ bath system. **Results:** In PD group, the detrusor activity was increased, whereas varenicline decreased the DO. **Conclusion:** Alpha7 nAChR agonists may have therapeutic potential in treatment of bladder overactivity in PD.

Keywords

Nicotinic Cholinergic Receptors, Overactive Bladder, Varenicline, Parkinson Disease, Alpha7 Nicotinic Cholinergic Receptor Agonists

1. Introduction

Although Parkinson's disease (PD) is characterized by motor symptoms, it is also associated with non-motor symptoms. Among the non-motor symptoms,

bladder dysfunction is a common disorder with an incidence 55% - 80% [1] [2] [3]. Recognition of non-motor symptoms is important in the clinical follow-up of PD. In PD, bladder dysfunction can be overactive or obstructive [4] and detrusor overactivity (DO) is frequently encountered in urodynamic evaluations [5].

The data concerning the relationship between the stage of dopaminergic degeneration and bladder dysfunction are still inconsistent [3] [6]. Unlike motor disorders, bladder dysfunction in PD is generally unresponsive to L-DOPA therapy [7]. Anticholinergics which are commonly prescribed as a first-line treatment for overactive bladder [8] may have potential adverse effects [9] [10].

It has been suggested that PD pathology is not only associated with dopaminergic degeneration in the brain, but different neurotransmitters may also play a role in different brain regions [1]. Bladder responses have been modulated both by muscarinic (mostly M3 and M2) receptors [11] and nicotinic cholinergic receptors (nAChRs) (mostly alpha (α) 7, α 3 and beta (β) 4 subtypes) by getting involved in bladder contraction and relaxation [12] [13]. It has been reported that stimulation of α 7 nAChRs may reduce detrusor muscle contractility, as well as cause the release of a soluble factor that inhibits bladder reflexes [14]. Varenicline is an α 7 full agonist and α 4 β 2 / α 3 partial agonist [15]. This study aimed at investigating the effect of varenicline, on isolated detrusor muscle activity in intranigral 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced rat PD model.

2. Methods

2.1. Subjects

Thirty male Sprague-Dawley rats (10 - 12 weeks old, 250 - 260 g) were housed under standard circumstances of a 12-hour light/dark cycle, temperature (21°C - 24°C), humidity (55%), and free access to water and food. All experiments were conducted between 09:00 and 17:00. This study was approved by the Pamukkale University Experimental Animal Ethics Committee and all experimental procedures were performed in accordance with the requirements of the guidelines.

2.2. Stereotaxic Surgery and Experimental Design

The experimental groups were as follows: Group 1: Control (Control + Saline): Saline solution was injected into substantia nigra pars compacta (SNc), Group 2: 6-OHDA (6-OHDA + Saline), Group 3: Varenicline (6-OHDA + Varenicline). The rats were anesthetized with 80 mg/kg intraperitoneal (i.p.) ketamine (Ketalar; Pfizer, Lüleburgaz, Turkey) and 8 mg/kg ip xylazine (Alfazyne; Alfasan Int., B.V., Woerden, Holland, Netherlands). 6-OHDA (8 microg/4 micro L) was injected into right-side SNc according to Paxinos & Watson [16] at the following coordinates (mm): AP: -4.8 from bregma, L: 2.4 from midsagittal line, DV: 8 from skull surface. Desipramin (30 mg/kg) and pargyline (10 mg/kg) were injected i.p. in order to protect the noradrenergic neurons. Induction of 6-OHDA lesion was tested after 3 weeks, using Apomorphine (Sigma-Aldrich Co., St.

Louis, Missouri, USA) 0.5 mg/kg-induced contralateral rotation in separate rats not included in the isolated organ bath studies. All measures were taken to maximize animal refinement; dextromethorphan (5 mg/kg, s.c.), penicillin (100 000 U, i.m.) and sterile saline (2 ml/rat, s.c. twice a day) was injected to each rat for 3 consecutive days after surgery. Varenicline was injected 1 mg/kg i.p. daily for two weeks after stereotaxic surgery (**Figure 1**).

2.3. Isolated Organ Bath Studies

Under deep anesthesia at the end of the sixth week, the bladder was carefully excised through a vertical lower abdominal incision. Full-thickness intact longitudinal strips (almost 2×10 mm) were prepared and mounted under 2 g resting tension in an organ bath, containing 20 mL of Krebs solution (25 mM NaHCO_3 , 1.22 mM KH_2PO_4 , 118.3 mM NaCl, 2.5 mM CaCl_2 , 1.2 mM MgSO_4 , 4.7 mM KCl, and 11.1 mM glucose), gassed with 95% O_2 and 5% CO_2 at 37°C . Isometric tension changes were recorded using isometric force transducer and recorded by 8-channel transducer data acquisition system using a software program (MP35 Biopac Systems, Inc.).

The isolated detrusor muscle was contracted by a single concentration of KCl (120 mmol/L) and cumulative carbachol, final concentration: (10^{-7} - 3×10^{-5} M). The relaxing effect of cumulative oxybutynin (10^{-8} M - 3×10^{-6} M) concentrations were tested in submaximal-carbachol-precontracted detrusor and the inhibition (percent) of the maximum contraction was expressed as the oxybutynin relaxation. Before and after oxybutynin application, amplitude (mg) was measured as the contractions at the peak, and frequency (Hz) were measured as contractions per minute.

3. Statistical Analysis

The data were normally distributed and statistically evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA). When any significance was detected, the Tukey post-hoc multiple comparison test was applied to determine significant differences among the groups. P values < 0.05 were accepted as statistically significant. The data are presented as mean \pm SEM. The analyses were performed using IBM SPSS 21 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) for Windows.

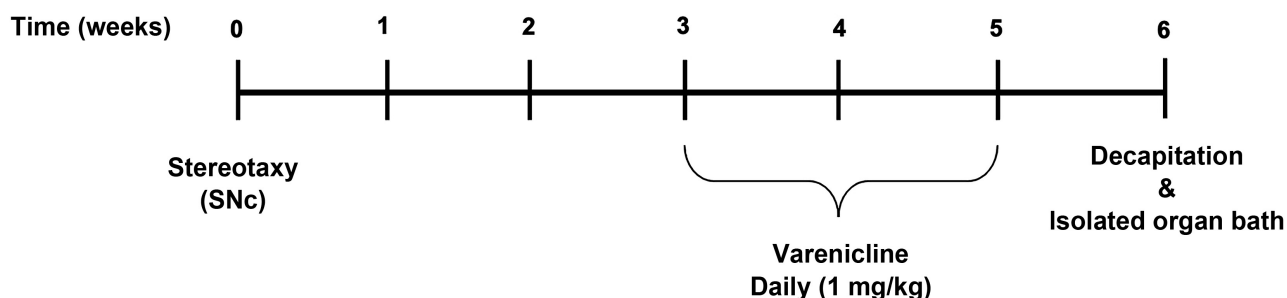


Figure 1. Timeline of the experimental procedures.

4. Results

4.1. Contractile Responses

Carbachol (10^{-7} - 3×10^{-5} M) and KCl (120 mmol/l) induced contractions in detrusor strips of the experimental groups.

One-way ANOVA results showed that there were significant differences in 10^{-6} M ($F_{2,27} = 4.410$; $P = 0.022$), 3×10^{-6} M ($F_{2,27} = 8.551$; $P = 0.001$), 10^{-5} M ($F_{2,27} = 14.705$; $P = 0.000$) and 3×10^{-5} M ($F_{2,27} = 23.259$; $P = 0.001$) concentrations of carbachol between groups. Cumulative contractile response was significantly higher at 10^{-5} M carbachol in 6-OHDA group compared to control ($P = 0.040$). Varenicline at 10^{-6} M ($P = 0.020$), 3×10^{-6} M ($P = 0.001$), 10^{-5} M ($P = 0.000$) and 3×10^{-5} M ($P = 0.001$) doses were lowered the contractility in comparison to 6-OHDA (Figure 2).

Maximal carbachol responses were significantly higher in the 6-OHDA group compared to the control (30%) and varenicline (59%). On the other hand, KCl-induced maximal contractions were significantly ($F_{2,21} = 4.932$; $P = 0.014$) lower (37%) in varenicline group compared 6-OHDA (Table 1).

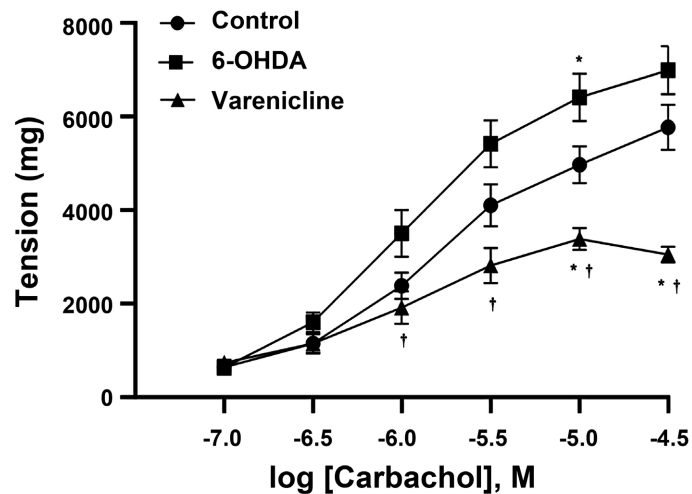


Figure 2. Carbachol-induced cumulative contractile responses of detrusor strips obtained from 3 experimental groups (n = 6 - 10 rats/group). Values represent means \pm SEM. * $P < 0.05$, versus Control. † $P < 0.05$, Varenicline versus 6-OHDA.

Table 1. Carbachol and KCl-induced contractile responses of detrusor strips.

	Carbachol				KCL
	EC50	pD2	E _{max} (mg)	Hill slope	E _{max} (mg)
Control	1.7×10^{-6}	5.77	5771.56 ± 507.92	0.98	2728.76 ± 289.88
6-OHDA	1.05×10^{-6}	5.98	7503.82 ± 482.60^a	1.01	3309.17 ± 322.26
6-OHDA + Varenicline	1.02×10^{-6}	6.07	3051.44 ± 174.40^b	1.49	2076.26 ± 196.38^c

pD2 for carbachol denotes $-\log$ EC50, and E_{max} is the tissue's maximum contractile response. The milligram maximal tension developed in response to a single depolarizing concentration (120 mmol/l) of KCl is defined as KCl-induced contraction. ^a $P = 0.0096$ (6-OHDA vs Control), ^b $P = 0.001$ (Varenicline vs 6-OHDA), ^c $P = 0.0028$ (Varenicline vs 6-OHDA). Values are mean \pm SEM (n = 6 - 10 rats/group).

The hill slope for control and 6-OHDA are close to 1.0. However, in varenicline, the hill slope is above 1.0 (1.49) indicating the positive cooperativity of varenicline to its binding site.

4.2. Relaxant Responses

In carbachol precontracted detrusor strips, significance between -group differences were obtained for oxybutynin at 3×10^{-7} M ($F_{2,21} = 4.053$; $P = 0.032$), 10^{-6} M ($F_{2,21} = 3.827$; $P = 0.038$), 3×10^{-6} M ($F_{2,21} = 6.058$; $P = 0.008$), 10^{-5} M ($F_{2,21} = 10.577$; $P = 0.001$) and 3×10^{-5} M ($F_{2,21} = 12.159$; $P = 0.001$). The relaxant effect of oxybutynin was significantly reduced by 6-OHDA. On the other hand, the relaxant responses at 10^{-7} M ($P = 0.052$), 3×10^{-7} M ($P = 0.046$), 10^{-6} M ($P = 0.036$), 3×10^{-6} M ($P = 0.011$), 10^{-5} M ($P = 0.000$) and 3×10^{-5} M ($P = 0.000$) were found to be reduced in 6-OHDA compared to control. Moreover, in varenicline group, relaxant effects of oxybutynin at doses of 3×10^{-6} M ($P = 0.029$), 10^{-5} M ($P = 0.031$) and 3×10^{-5} M ($P = 0.023$) were significantly higher compared to 6-OHDA (Figure 3).

There were significant group differences in amplitude of phasic contractions. Before oxybutynin ($F_{2,24} = 9.39$; $P = 0.001$), after oxybutynin ($F_{2,24} = 3.762$; $P = 0.038$), and percent decrease in amplitude ($F_{2,24} = 3.910$; $P = 0.034$) were significant. The amplitude of phasic contractions (Figure 4) before oxybutynin in 6-OHDA group were significantly higher than control ($P = 0.008$) and Varenicline ($P = 0.001$) groups. Table 2 shows that oxybutynin reduced the amplitude significantly ($P < 0.001$). However, the effect of oxybutynin was higher than 6-OHDA compared to control and varenicline. On the other hand, oxybutynin also increases the frequency in all groups, but the effect was significant ($P < 0.001$) only in 6-OHDA group. In terms of frequency, no significance was found between groups.

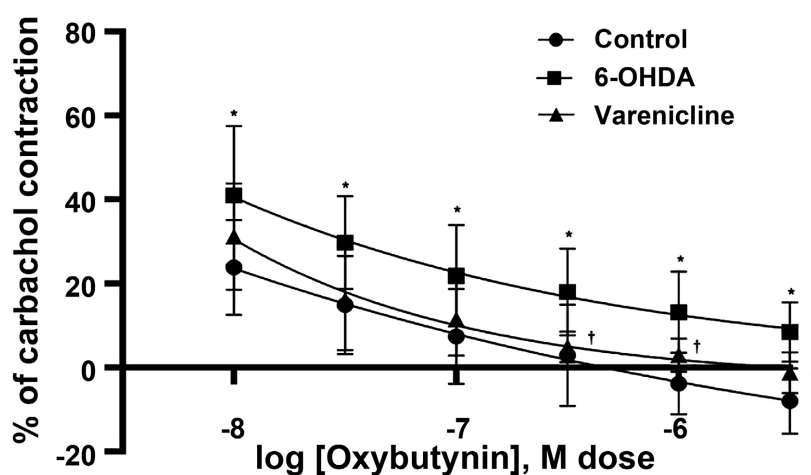
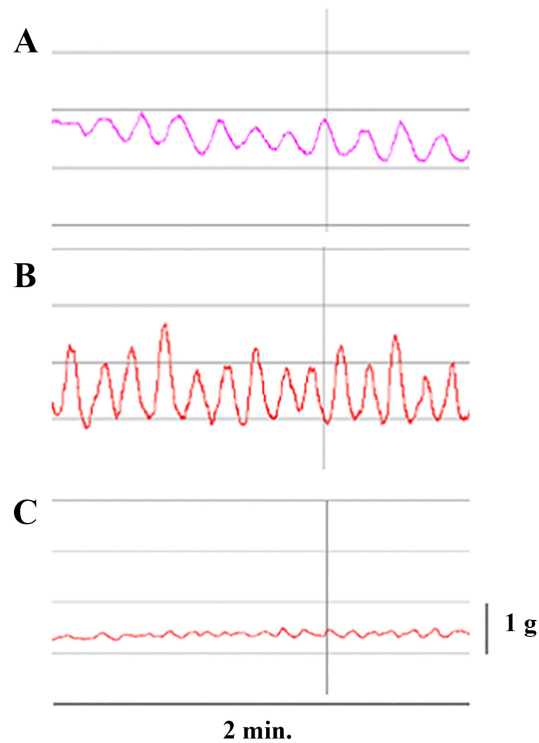


Figure 3. Oxybutynin-induced cumulative relaxant responses of detrusor strips obtained from 3 experimental groups ($n = 8 - 10$ rat/each group), that were precontracted with submaximal carbachol. Values represent means \pm SEM. * $P \leq 0.05$, vs Control. † $P < 0.05$, Varenicline vs 6-OHDA.

Table 2. Comparison of detrusor muscle contractions in terms of amplitude and frequency.

Experimental Groups	Amplitude (mg)			Frequency (Hz)	
	Before Oxy	After Oxy	%Decrease	Before Oxy	After Oxy
Saline (Control)	3654.88 ± 291.53	1257.53 ± 110.17*	63.79 ± 4.24	1.83 ± 0.27	2.22 ± 0.28
6-OHDA + Saline	6218.78 ± 887.57 ^a	1011.87 ± 70.32*	82.16 ± 1.84 ^a	1.76 ± 0.30	2.81 ± 0.27*
6-OHDA + Varenicline	3029.62 ± 392.11 ^b	873.7 ± 129.69*	65.29 ± 8.27	1.86 ± 0.27	2.24 ± 0.35

Oxy: oxybutynin, 6-OHDA: 6-hydroxydopamine. ^aP < 0.05 vs control, ^bP < 0.05 vs 6-OHDA. *P < 0.001 after vs before oxy. Amplitude: mg contractions at the peak; Frequency: Hz contractions per minute. n = 8 - 10 rats/each group.

**Figure 4.** Phasic contractions of detrusor muscle: A: Control, B: 6-OHDA, C: Varenicline.

5. Discussion

Varenicline, which has both agonistic ($\alpha 7$) and partial agonistic ($\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 3$) effects on different subtypes of nAChRs, may have both peripheral and central effects on carbachol-induced contractions on detrusor muscle strips. In this study, rats with Parkinson's disease were given varenicline i.p. for two weeks. Varenicline is actively transferred from the bloodstream to the brain in rats, according to microdialysis studies [17].

Overactive bladder, which is one of the common non-motor symptoms of PD, negatively affects the quality of the patient's life. The causes and treatments for this condition are still controversial. Animal models of PD induced by intranigral injection of 6-OHDA shows similar bladder overactivity as seen in PD patients [18]. This study shows that 6-OHDA increased the contractile responses of detrusor muscle similar to the DO that is clinically observed in PD. Interes-

tingly, our data showed that varenicline decreased the 6-OHDA-induced contractile responses.

The most common muscarinic receptor subtype that mediates detrusor contraction in response to muscarinic agonists is M3 [11], whereas the M2 receptor is not directly involved in normal bladder contraction [19]. Carbachol is a well-known muscarinic agonist and has nicotinic activity particularly in autonomic ganglia. Moreover, carbachol acts via G-protein coupled receptors (GPCR) particularly the Gq leading to generation of inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3), diacylglycerol, and GTPase, RhoA, Rhokinase C and protein kinase C [20]. In the bladder carbachol increases IP3 levels and inhibits cAMP formation [11].

It is noteworthy to mention that carbachol produced more contractility than KCl in this study. This effect is expected because carbachol effect is via G-proteins, and the GPCR agonists are known to induce higher contractility than KCl. KCl-induced contractions are via increasing calcium (Ca^{2+}) influx through voltage-operated Ca^{2+} channels, and consequently activation of Ca^{2+} dependent myosin light chain (MLC) kinase, and increase in MLC phosphorylation [20]. In our study, carbachol and KCl responses were increased in the 6-OHDA group, whereas this effect was decreased by varenicline. However, the effect of varenicline was more evident on carbachol contractility than KCl. Varenicline may probably have an effect on action on enzymes in the phosphatidylinositol signaling pathway.

Both cholinergic, muscarinic and nAChRs receptors are involved in bladder detrusor activity. nAChRs regulate bladder function and are involved in both bladder contraction and relaxation. $\alpha 7$ nAChR is more likely involved in the regulation of detrusor functions [12]. $\alpha 7$ nAChRs could reduce bladder contractility by reducing ATP, increasing nitric oxide synthase and by an undefined urothelium derived inhibiting factor [14] [21] [22]. Accordingly, these $\alpha 7$ nAChR mediated activities could be involved in the effect of varenicline in 6-OHDA induced DO.

Although phasic contractions were observed in all three groups in this study, the amplitudes of these contractions were significantly increased in 6-OHDA group. Varenicline reduced the amplitudes in 6-OHDA group. After oxybutynin, there was no difference among all three groups. Interestingly oxybutynin increased the frequency in all groups but the effect was significantly higher only in 6-OHDA group.

An altered dopamine basal ganglia-frontal circuit is involved in the brain pathology that causes bladder dysfunction, most commonly evident as overactivity [1]. Neuronal nAChRs subtypes are broadly distributed in the brain [23]. The most common subunits are $\alpha 4$, $\alpha 7$, $\beta 2$, and 90% of them are in the $\alpha 4\beta 2$ form [24]. SNc neuronal firing and striatal dopamine activates dopamine-GABAergic direct pathway, inhibits the basal ganglia output nuclei, and also inhibit the micturition reflex. In Parkinson's disease because of this pathway patients may result in DO and increased urinary urgency/frequency [1] [25]. Varenicline may affect

DO via both its $\alpha 7$ full agonistic and $\alpha 4\beta 2$ partial agonistic effect.

6. Conclusion

Pharmacological agents that could selectively activate urothelial $\alpha 7$ receptors may have beneficial effects against DO in PD. Also, pharmacological agents with $\alpha 4\beta 2$ nAChR partial agonistic properties can be effective in neurodegenerative diseases such as PD with a central effect on non-motor symptoms. Results of the present study revealed that varenicline is effective in treating PD related phasic contractions with increased amplitude. Further studies are required to elaborate the molecular mechanisms involved in the therapeutic effect of varenicline in the treatment of DO.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

- [1] Sakakibara, R., Tateno, F., Kishi, M., Tsuyuzaki, Y., Uchiyama, T. and Yamamoto, T. (2012) Pathophysiology of Bladder Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurobiology of Disease*, **46**, 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.002>
- [2] Araki, I. and Kuno, S. (2000) Assessment of Voiding Dysfunction in Parkinson's Disease by the International Prostate Symptom Score. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **68**, 429-433. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.4.429>
- [3] Campos-Sousa, R.N., Quagliato, E., da Silva, B.B., de Carvalho, R.M., Ribeiro, S.C. and de Carvalho, D.F. (2003) Urinary Symptoms in Parkinson's Disease: Prevalence and Associated Factors. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **61**, 359-363. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000300007>
- [4] Winge K., Skau, A.M., Stimpel, H., Nielsen, K.K. and Werdelin, L. (2006) Prevalence of Bladder Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurourology and Urodynamics*, **25**, 116-122. <https://doi.org/10.1002/nau.20193>
- [5] Berger, Y., Blaivas, J.G., DeLaRocha, E.R. and Salinas, J.M. (1987) Urodynamic Findings in Parkinson's Disease. *The Journal of Urology*, **138**, 836-838. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)43390-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)43390-8)
- [6] Sakakibara, R., Shinotoh, H., Uchiyama, T., Sakuma, M., Kashiwado, M., Yoshiyama, M. and Hattori, T. (2001) Questionnaire-Based Assessment of Pelvic Organ Dysfunction in Parkinson's Disease. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, **92**, 76-85. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(01\)00295-8](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00295-8)
- [7] Uchiyama, T., Sakakibara, R., Hattori, T. and Yamanishi, T. (2003) Short-Term Effect of a Single Levodopa Dose on Micturition Disturbance in Parkinson's Disease Patients with the Wearing-Off Phenomenon. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **18**, 573-578. <https://doi.org/10.1002/mds.10403>
- [8] Wein, A.J. and Rackley, R.R. (2006) Overactive Bladder: A Better Understanding of Pathophysiology, Diagnosis and Management. *The Journal of Urology*, **175**, S5-S10. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00313-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00313-7)
- [9] Lertxundi, U., Isla, A., Solinis, M.A., Domingo-Echaburu, S., Hernandez, R., Peral-Aguirreogitia, J. and Medrano, J. (2015) Anticholinergic Burden in Parkinson's Disease Inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **71**, 1271-1277. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1919-7>

- [10] Batla, A., Tayim, N., Pakzad, M. and Panicker, J.N. (2016) Treatment Options for Urogenital Dysfunction in Parkinson's Disease. *Current Treatment Options in Neurology*, **18**, 45. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0427-0>
- [11] Uchiyama, T. and Chess-Williams, R. (2004) Muscarinic Receptor Subtypes of the Bladder and Gastrointestinal Tract. *Journal of Smooth Muscle Research = Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi*, **40**, 237-247. <https://doi.org/10.1540/jsmr.40.237>
- [12] Kim, H.S., Park, W.J., Park, E.Y., Koh, J.S., Hwang, T. and Kim, J. (2015) Role of Nicotinic Acetylcholine Receptor $\alpha 3$ and $\alpha 7$ Subunits in Detrusor Overactivity Induced by Partial Bladder Outlet Obstruction in Rats. *International Neurourology Journal*, **19**, 12-18. <https://doi.org/10.5213/inj.2015.19.1.12>
- [13] Beckel, J.M., Kanai, A., Lee, S.J., de Groat, W.C. and Birder, L.A. (2006) Expression of Functional Nicotinic Acetylcholine Receptors in Rat Urinary Bladder Epithelial Cells. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, **290**, F103-F110. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00098.2005>
- [14] Beckel, J.M. (2009) Expression and Function of Urothelial Nicotinic Acetylcholine Receptors. Thesis, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, 1-193.
- [15] Mihalak, K.B., Carroll, F.I. and Luetje, C.W. (2006) Varenicline Is a Partial Agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a Full Agonist at $\alpha 7$ Neuronal Nicotinic Receptors. *Molecular Pharmacology*, **70**, 801-805. <https://doi.org/10.1124/mol.106.025130>
- [16] Paxinos, G. and Watson, C. (1998) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, San Diego.
- [17] Kurosawa, T., Higuchi, K., Okura, T., Kobayashi, K., Kusuhara, H. and Deguchi, Y. (2017) Involvement of Proton-Coupled Organic Cation Antiporter in Varenicline Transport at Blood-Brain Barrier of Rats and in Human Brain Capillary Endothelial Cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **106**, 2576-2582. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.032>
- [18] Mitra, R., Aronsson, P., Winder, M., Tobin, G., Bergquist, F. and Carlsson, T. (2015) Local Change in Urinary Bladder Contractility Following CNS Dopamine Denervation in the 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **5**, 301-311. <https://doi.org/10.3233/JPD-140509>
- [19] Yamanishi, T., Chapple, C.R. and Chess-Williams, R. (2001) Which Muscarinic Receptor Is Important in the Bladder? *World Journal of Urology*, **19**, 299-306. <https://doi.org/10.1007/s003450100226>
- [20] Ratz, P.H., Berg, K.M., Urban, N.H. and Miner, A.S. (2005) Regulation of Smooth Muscle Calcium Sensitivity: KCl as a Calcium-Sensitizing Stimulus. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **288**, C769-C783. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00529.2004>
- [21] Hawthorn, M.H., Chapple, C.R., Cock, M. and Chess-Williams, R. (2000) Urothelium-Derived Inhibitory Factor(s) Influences on Detrusor Muscle Contractility *in Vitro*. *British Journal of Pharmacology*, **129**, 416-419. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703068>
- [22] Haberberger, R.V., Henrich, M., Lips, K.S. and Kummer, W. (2003) Nicotinic Receptor $\alpha 7$ -Subunits Are Coupled to the Stimulation of Nitric Oxide Synthase in Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. *Histochemistry and Cell Biology*, **120**, 173-181. <https://doi.org/10.1007/s00418-003-0550-3>
- [23] Antoine Taly, A., Corringer, P.J., Denis Guedin, D., Pierre Lestage, P. and Changeux, J.P. (2009) Nicotinic Receptors: Allosteric Transitions and Therapeutic Targets in the Nervous System. *Nature Reviews Drug Discovery*, **8**, 733-750. <https://doi.org/10.1038/nrd2927>

- [24] Clementi, F. and Fumagalli, G. (2015) *General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action* eBook.
- [25] Dalmose, A.L., Bjarkam, C.R., Sørensen, J.C., Djurhuus, J.C. and Jørgensen, T.M. (2004) Effects of High Frequency Deep Brain Stimulation on Urine Storage and Voiding Function in Conscious Minipigs. *Neurourology and Urodynamics*, **23**, 265-272. <https://doi.org/10.1002/nau.20026>



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Etik Kurulu

Sayı :60758568-020/67273
Konu :Başvurunuz hk.

06/11/2020

Sayın Prof. Dr. İzzettin HATİP

İlgi :05/11/2020 tarihli dilekçeniz

"Maternal lipopolisakkarid ile oluşturulmuş şizofreni sıçan modelinde; kinolinik asid, NMDA hipofonksiyonu ve davranışsal fenotiplerin farklı gelişimsel dönemlerde araştırılması" konulu PAUHADYEK-2018/24 no'lu çalışmanız 06.11.2020 tarih ve 2020/07 sayılı toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın adının **"Maternal lipopolisakkarid ve juvenil stres uygulaması ile oluşturulmuş sıçan şizofreni modelinde glutamaterjik reseptörlerin, kinurenin yolak enzimlerinin ve davranışsal değişikliklerin farklı gelişimsel dönemlerde cinsiyete göre araştırılması"** olarak değiştirilmesinin Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna oy birliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Gülçin METE
Başkan