T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN YAŞLI DİŞİ SIÇANLARDA OKSİTOSİNİN ANKSİYETE, KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİLERİ

HELİN DEMİRTAŞ

ORCID: 0000-0002-3802-5532

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR
HAZİRAN 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2020970035

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN YAŞLI DİŞİ SIÇANLARDA OKSİTOSİNİN ANKSİYETE, KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİLERİ

HELİN DEMİRTAŞ

ORCID: 0000-0002-3802-5532

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlkay AKSU

ORCID: 0000-0002-5314-0328

Bu araştırma DEU Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 2710 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR

HAZİRAN 2023

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum ''Kronik Sosyal İzolasyona Maruz Kalan Yaşlı Dişi Sıçanlarda Oksitosinin Anksiyete, Kognitif Fonksiyonlar ve Beyindeki Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkileri'' başlıklı yüksek lisans tezim için elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Helin Demirtaş

Tarih 18.07.23

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecim boyunca konu seçiminde, tez yazım sürecinde ve analizlerde yardımcı olan ve desteğini hissettiren başta değerli danışman hocam olan Doç.Dr.İlkay Aksu'ya daha sonra Prof.Dr.Müge Kiray, Prof.Dr.Ayfer Dayı ve Prof.Dr.Amaç Kiray'a, bu süreçte kazandığım, yüksek lisansın eğlenceli geçmesini sağlayan ve yardımlarını asla esirgemeyen, bana moral veren çok değerli yakın arkadaşım Ayça Arslankıran'a, eğitimim ve çalışmalarım boyunca süren yardımları, bana kattıkları bilgiler ve neredeyse her gün filtre kahve eşliğinde bana sundukları çok kıymetli arkadaşlıklarıyla bu süreci eğlenceli ve değerli kılan Burcu Açıkgöz ve Bahar Dalkıran'a, hayvanlar konusunda ettiği yardımlar ve yaptığı güzel çaylardan ve neşesinden dolayı sevgili abimiz Ferhan Oral'a, çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji ekibinden Başar Koç, Caner Akkaya, Rabia Ilgın ve Güner Çalış'a, bu süreçte bana destek olan çok yakın arkadaşlarıma, varlığıyla beni mutlu eden kedim Çüçük'e, beni yetiştiren ve bu günlere gelmemi sağlayan, her konuda destekleyen çok değerli anneme, babama ve babanneme, kurduğu hayallerin peşinden koşmaya çalıştığı için de küçük Helin'e teşekkürlerimi sunmaktan mutluluk duyarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……...
TABLOLAR DİZİNİ……i
ŞEKİLLER DİZİNİ……..ii
GRAFİKLER DİZİNİ……..iii
SİMGELER VE KISALTMALAR……iv
ÖZET……..v
ABSTRACT……..vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi 1
1.2. Araştırmanın Amacı 3
1.3. Araştırmanın Hipotezleri 3
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Stres…. ..... …….4
2.2.Yaşlılık 4
2.3.Sosyal İzolasyon 5
2.4.Sosyal İzolasyon Modeli 6
2.5.Nöropeptid Oksitosin 7
2.5.1.Oksitosinin Bilişsel Fonksiyonlar ve Davranış Üzerine Etkileri 8
2.5.2. İntranazal Oksitosin 8
2.6. Nörotrofik Faktörler 8
2.6.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) 9
2.6.2. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) 10
2.6.3. Stresin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkileri 10
2.6.4. Oksitosinin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkileri 11

2.7.Öğrenme-Bellek 11
2.7.1. Hipokampus 12
2.7.2. Stres, Öğrenme-Bellek ve Hipokampus İlişkisi 13
2.8. Kognitif Fonksiyonlar 13
2.8.1. Prefrontal Korteks 13
2.8.2. Stres, Kognitif Fonksiyonlar ve Prefrontal Korteks İlişkisi 14
3.GEREÇ VE YÖNTEM 15
3.1.Araştırmanın Tipi 15
3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı 15
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 15
3.4. Çalışma Materyali 15
3.5. Araştırmanın Değişkenleri 16
3.6. Veri Toplama Araçları 17
3.6.1. Çalışma Grupları 18
3.6.2. Sosyal İzolasyon Protokolünün Uygulanması 19
3.6.3. Oksitosin ve Salin Uygulaması 19
3.6.4. Davranış Deneyleri 20
3.6.4.1. Açık Alan Testi 20
3.6.4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi 21
3.6.4.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi 22
3.6.4.4. Morris Su Tankı Testi 22
3.6.4.5. Üç Odalı Sosyal Etkileşim Testi 24
3.6.4.6. Ultrasonik Vokalizasyon 24
3.6.5. Sakrifikasyon ve Dokuların Ayrımı 25
3.6.6 Biyokimyasal Değerlendirme 25
3.6.6.1. BDNF Ölçümü 25

3.6.6.2. VEGF Ölçümü 26
3.6.6.3. Total Protein Ölçümü 26
3.6.7. Histolojik İnceleme 27
3.6.7.1. Doku Takibi Prosedürü 27
3.6.7.2. Krezil Viyole ile Boyama 28
3.7. Araştırma Planı 29
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi 30
3.9. Araştırmanın Kısıtlılıkları 30
3.10.Etik Kurul Onay 30
4.BULGULAR 31
4.1. Hayvanların Vücut Ağırlıkları 31
4.2. Davranış Deneyleri 32
4.2.1. Açık Alan Testi Sonuçları 32
4.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Sonuçları 33
4.2.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları 34
4.2.4. Morris Su Tankı Testi Sonuçları 34
4.2.5. Üç Odalı Sosyal Etkileşim Testi Sonuçları 36
4.2.6. Ultrasonik Vokalizasyon Sonuçları 37
4.3. Biyokimyasal Değerlendirme 39
4.3.1. BDNF Ölçüm Sonuçları 39
4.3.2. VEGF Ölçüm Sonuçları 40
4.4. Histolojik İncelemeler 41
4.4.1. Hipokampus ve Prefrontal Korteksteki Nöron Sayısı 41
5. TARTIŞMA 44
5.1. Sosyal İzolasyon Stresinin ve Oksitosinin Vücut Ağırlığı ve Davranışsal Parametreler Üzerine Etkileri 44

5.2. Sosyal İzolasyon Stresinin ve Oksitosinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri 50

5.3. Sosyal İzolasyon Stresinin ve Oksitosinin Hipokampus ve Prefrontal Korteksteki Nöron Sayısı Üzerine Etkileri 53

6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 55

7. KAYNAKLAR 57

8. EKLER……..70

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Deney Grupları…….15

Tablo 2: Araştırmanın Değişkenleri ……...15

Tablo 3: Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeleri……..16

Tablo 4: Biyokimyasal Değerlendirmede Kullanılan Kitler…….……...…27

Tablo 5: Araştırma Planı…….29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Açık Alan Testi ……19

Şekil 2: Yükseltilmiş Artı Labirent Testi……20

Şekil 3: Porsolt Zorunlu Yüzme Testi…….21

Şekil 4: Morris Su Tankı Testi ……22

Şekil 5: Üç Odalı Sosyal Etkileşim Testi…….23

Şekil 6: Deney Planı……29

Şekil 7: Prefrontal Korteksteki Nöron Görüntülemeleri…….41

Şekil 8: Hipokampusteki Nöron Görüntülemeleri……..42

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Haftalık Ağırlık Ölçümü…….31

Grafik 2: Açık Alan Testi Merkezde Geçirilen Süre ve Katedilen Mesafe…….32

Grafik 3: Yükseltilmiş Artı Labirenti Testi Açık ve Kapalı Kolda Geçirilen Süre….33

Grafik 4: Porsolt Testi Hareketsiz Geçirilen Süre……..34

Grafik 5: Morris Su Tankı Testi Hedef Kadranda Geçirilen Süre …….34

Grafik 6: Morris Su Tankı Testi Öğrenme Grafiği…….34

Grafik 7: Sosyal Etkileşim Testi Sosyal Alan ve Boş Alanda Geçirilen Süre……35

Grafik 8: Sosyal Etkileşim Testi Öncesi Kaydedilen 50 kHz ve 22 kHz Bandındaki USV Sonuçları ……37

Grafik 9: Sosyal Etkileşim Testi Öncesi Kaydedilen USV Çağrı Sayısı ve Çağrı Süresi……...38

Grafik 10: Prefrontal Korteksteki ve Hipokampusteki BDNF Seviyesi …….39

Grafik 11: Prefrontal Korteks ve Hipokampusteki VEGF Seviyesi……...40

Grafik 12: Hipokampus ve Prefrontal Korteksteki Nöron Sayısı……...41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AVP	Arjinin Vazopressin
CA	Cornu Ammonis
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal aksı
K	Kontrol Grubu
LTP	Uzun Süreli Potansiyasyon
MWM	Morris Su Tankı Testi
O	Oksitosin Grubu
Oİ	Oksitosin+Sosyal İzole Grup
Sİ	Sosyal İzole Grup
USV	Ultrasonik Vokalizasyon
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR-1	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü-1
VEGFR-2	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü-2

KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN YAŞLI DİŞİ SIÇANLARDA OKSİTOSİNİN ANKSİYETE, KOGNİTİF FONKSİYONLAR VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Yüksek Lisans Tezi

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Sosyal izolasyon, tüm yaş gruplarında görülmekle beraber özellikle yaşlılıkta yaygındır. Oksitosin, olumlu sosyal etkileşimin etkilerini ve sonuçlarını koordine etmek ile de görevlidir. Bu çalışmanın amacı, sosyal izole edilen yaşlı dişi sıçanlara intranazal oksitosin verilmesinin kognitif fonksiyonlar, davranış değişiklikleri ve hipokampus (HPC) ile prefrontal korteksteki (PFC) Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmada, yirmi sekiz adet yaşlı, dişi, 18-24 aylık Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar dört gruba ayrıldı: kontrol (K), sosyal izole (Sİ), oksitosin izole (Oİ) ve oksitosin sosyal (O). Dört haftalık sosyal izolasyonun son iki haftasında hayvanlara 14 kez intranazal olarak 2 μg/kg oksitosin veya salin uygulandı. Oksitosinin son dozundan sonra, davranışsal fonksiyonları değerlendirmek için davranış deneyleri gerçekleştirildi. PFC ve HPC bölgelerindeki BDNF, VEGF miktarlarını değerlendirmek için ELISA kitleri kullanıldı. Çalışmanın sonucunda PFC ve HPC BDNF ve HPC VEGF miktarının gruplar arasında anlamlı bir fark yaratmadığı bulundu. PFC VEGF miktarı, O ve Oİ grubunda Sİ grubuna göre arttı. Morris su tankı deneyinde, öğrenme testleri sırasında gizli platformu bulmak için harcanan süre tüm gruplarda gün geçtikçe anlamlı şekilde azaldı. PFC ve HPC nöron sayımı yapıldı. HPC nöron sayısı Oİ grubunda, K ve Sİ grubuna göre yüksek bulundu; ayrıca O ile Sİ grubu arasında anlamlı bir fark olduğu sonucuna ulaşıldı. Oksitosin, Sİ sıçanlarda PFC VEGF miktarının artmasını sağladı. Sİ, üç odalı sosyal etkileşim testinde sosyalliği bozulan, boş alanda sosyal alana göre daha çok zaman geçiren tek grup olarak belirlendi. Bu bulgulardan yola çıkarak oksitosinin, stresin yol açtığı kognitif ve

davranışsal değişiklikler üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini söyleyebiliriz. Yaşlı dişi sıçanlar, oksitosin uygulaması ve sosyal izolasyon üzerine daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Sosyal izolasyon, yaşlanma, intranazal oksitosin, kognitif fonksiyon, nörotrofik faktörler

Tezin Sayfa Adedi: 89

Danışman: Doç. Dr. İlkay AKSU

EFFECTS OF OXYTOCIN ON ANXIETY, COGNITIVE FUNCTIONS AND NEUROTROPHIC FACTORS IN THE BRAIN IN AGED FEMALE RATS EXPOSED TO CHRONIC SOCIAL ISOLATION

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Physiology

Master Thesis

ABSTRACT

Social isolation is common in all age groups but is particularly prevalent in old age. Oxytocin is also involved in coordinating the effects and outcomes of positive social interaction. The aim of this study was to investigate the effects of intranasal oxytocin administration to socially isolated old female rats on cognitive functions, behavioral changes and levels of neurotrophic factors in the hippocampus (HPC) and prefrontal cortex (PFC). Twenty-eight female, 18-24 months old Sprague Dawley rats were used in the study. The animals were divided into four groups: control (C), social isolated (SI), oxytocin isolated (OI) and oxytocin social (O). During the last two weeks of four weeks of social isolation, animals were intranasally administered 2 μg /kg oxytocin or saline 14 times. After the last dose of oxytocin, behavioral experiments were performed. ELISA kits were used to evaluate the levels of BDNF and VEGF in the PFC and HPC regions. It was found that VEGF levels in HPC, BDNF levels in PFC and HPC did not significantly differ between the groups. The level of VEGF in PFC increased in the O and OI groups compared to the SI group. In the Morris water maze, during the learning tests, the time spent to find the hidden platform decreased significantly in all groups as the days passed. Neuron counts were performed in the PFC and HPC regions. The number of neurons in HPC was higher in the OI group than in the K and SI groups; it was also concluded that there was a significant difference between the O and SI groups. Oxytocin administration increased the level of VEGF in PFC in SI. SI was the only group whose sociability was impaired in the three chambered sociability test, they spent more time in the empty space than in the social one. Based on these findings, oxytocin may have a protective effects on stress-induced

cognitive and behavioral changes. Further studies on aged female rats, oxytocin administration and social isolation are needed.

Keywords: Social isolation, aging, intranasal oxytocin, cognitive function, neurotrophic factors

Page number: 89

Advisor: Doç. Dr. İlkay AKSU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Sosyal ilişki kavramı, insanlarda hem fiziksel sağlık hem de zihinsel sağlık için kritik bir öneme sahiptir (1). Sosyal kontrol hipotezine göre, sosyal çevre ile etkileşimde olmak bireyin sağlık ile ilişkili olumlu davranışlarını (sağlıklı beslenme, egzersiz, sağlığa zarar veren alışkanlıklardan uzak durma gibi.) etkilemektedir. Bunun yanı sıra çeyrek asırdan uzun bir süredir sosyal izolasyon, psikolojik ve fiziksel sağlıkta bozulmaya neden olabilen stresli bir durum olarak kabul edilmektedir (2). Kronik sosyal izolasyon mortalite ve morbidite ile alakalı önemli bir risk faktörüdür (3). Sosyal izolasyon, tüm yaş gruplarını etkileyebilmekle beraber özellikle yaşlılıkta yaygındır ve toplumda yaşayan yaşlıların ise % 40'ını etkilemektedir (4). Memelilerde yaşlanma genellikle bilişsel işlevlerde azalma ve duygusal tepkilerdeki değişikliklerin meydana gelmesi ile ilişkilendirilir. Yaşlı ve genç sıçanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, yükseltilmiş artı labirent deneyinde yaşlı sıçanların belleğinde meydana gelen bozulmaların genç sıçanlara kıyasla daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (5). Yaşlanmanın bilişsel işlevde neden olduğu düşüş ve çevresel uyaranlara verilen duygusal tepkideki artış göz önüne alındığında, uzun vadeli sosyal izolasyonun, genç hayvanlara kıyasla yaşlı hayvanlarda tanıdık olmayan bir türdeş ile gerçekleşecek sosyal etkileşim üzerinde farklı etkileri olacağı tahmin edilebilir (6).

Hipokampus, memelilerde öğrenme ve bellek merkezi olarak bilinir; stres, egzersiz, çevre koşulları ve nöbet gibi patolojik değişimlere duyarlıdır ve bunlara bağlı olarak hipokampal hacimde ve nörogenezde değişimler gözlenmiştir (7). Nöronların hayatta kalması ve büyümesi için gerekli bir dizi protein izole edilmiş ve incelenmiştir. Nöron büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofinler, nöronal gelişim, büyüme ve hayatta kalma ile ilişkili proteinlerin üretimini teşvik ettikleri nöronal hücre gövdesine retrograd taşıma ile taşınır (8). Beyin kaynaklı nörotrofik faktöre (BDNF) dayanan nörotrofik ve anjiyojenik faktörler ile yetişkin nörogenezi için bir model olarak öne sürülen vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (9). Anksiyolitik etkiye sahip olduğu bilinen BDNF, dopaminerjik, serotonerjik ve diğer nöronların büyümesi ve plastisitesi üzerinde trofik ve modülatör etkilere sahiptir (10). BDNF'nin ayrıca stres ve kaygı ile ilgili davranışları düzenlediği

gösterilmiştir. Akut veya kronik strese maruz kalmak, hipokampusta BDNF ekspresyonunun azalmasına ve ardından anksiyete ile ilgili davranışların artmasına neden olmaktadır (11). Serebral korteks kültürleri üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda dopaminin BDNF tarafından indüklendiği bulunmuştur (12). BDNF ekspresyonunun kaybı dopaminerjik nöronal hücre ölümüne neden olmaktadır (13). Prefrontal korteksten dopamin salınımının da anksiyete ve korkunun düzenlenmesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (14). Depresyon, serum BDNF seviyesini azaltırken bunu yanı sıra sosyal izolasyon hipokampustaki BDNF seviyesini azaltmaktadır (15). Anksiyete ve stres durumunda beyinde seviyesi düşen VEGF ise dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu etkiye sahiptir (16).

Bir nöropeptid olan oksitosin, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde sentezlenir, arka hipofiz bezine projekte olduktan sonra kan dolaşımına salınır. Periferde etkili olan oksitosin doğum ve emzirme süreçlerinde rol oynamaktadır. Paraventriküler oksitosin nöronları, oksitosinin bağlanma davranışlarında bir nörotransmitter olarak rol aldığı hipokampus, amigdala ve hipotalamus gibi birçok beyin bölgesine de projeksiyon yapmaktadır (17). Oksitosin, olumlu sosyal etkileşimin etkilerini ve sonuçlarını koordine etmek ile de görevlidir. Sosyal etkileşim esnasında oksitosin; dokunma, sıcaklık ve koku gibi duyusal uyaranlar ile salınabilmektedir. Pozitif sosyal etkileşim sonucu azalan sempatoadrenal aktiviteye ve artan parasempatik-vagal aktiviteye de oksitosin aracılık etmektedir (18). Endojen olarak salınan veya eksojen olarak uygulanan oksitosin, çoğunlukla olumlu sosyal davranışı ortaya çıkarır. Oksitosin uygulamasının davranışsal etkilerini araştıran birçok çalışmada noninvaziv bir yöntem olan intranazal uygulama kullanılmıştır ve intranazal olarak uygulanan oksitosinin kan beyin bariyerini geçebildiği bilinmektedir (19). Nazal olarak uygulanan peptitlerin davranışsal etkileri, hem insanlarda hem de kemirgenlerde yapılmış birçok çalışmada gösterilmiştir (20). Özellikle oksitosin, sosyoemosyonel davranışlar ve stres ile başa çıkma mekanizmaları üzerine yararlı etkilerinin olması sebebi ile son zamanlarda bilimsel çalışmalara daha çok konu olmaktadır (21).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, sosyal izole edilen yaşlı dişi sıçanlara intranazal oksitosin verilmesinin, kognitif fonksiyonlar, davranış değişiklikleri ve hipokampus ile prefrontal korteksteki nörotrofik faktörlerden BDNF ve VEGF üzerine etkisini araştırmaktır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Araştırmaya ilişkin hipotezler aşağıda belirtilmiştir.

TEZ ADI: Kronik sosyal izolasyona maruz kalan yaşlı dişi sıçanlarda oksitosinin **(Bağımsız Değişken)** anksiyete, kognitif fonksiyonlar ve beyindeki nörotrofik faktörler üzerine etkileri **(Bağımlı Değişken)**

H1: Kronik sosyal izolasyona maruz kalan yaşlı dişi sıçanlarda oksitosinin anksiyete, kognitif fonksiyonlar ve beyindeki nörotrofik faktörler üzerine olumlu etkisi olabilir.

H0: Kronik sosyal izolasyona maruz kalan yaşlı dişi sıçanlarda oksitosinin anksiyete, kognitif fonksiyonlar ve beyindeki nörotrofik faktörler üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stres

Stresin insan sağlığı üzerinde negatif etkiler yarattığı bilinmektedir. Stres, özellikle kadınlarda beyin fonksiyonlarını etkilediği gibi psikiyatrik hastalıklara da zemin hazırlamaktadır (22). Yaşlanmanın bilişsel bozukluklara yol açabildiği bilinmektedir, bunun yanı sıra stres ve bilişsel gerileme de birbiriyle yakından ilişkili iki kavramdır (23). Hipokampusta yüksek miktarda kortikosteroid reseptörü bulunmaktadır. Bu da kronik stresin öğrenme, bellek ve psikiyatrik iyilik halinde etkili olduğu ve hipokampus ile bağlantılı olduğu fikrini desteklemektedir (24). Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA aksı) stresli durumlara adaptasyonda aktif rol oynar. Kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) 1981 yılında Vale'nin grubu tarafından karakterize edilmesi, sinirsel sinyallerin hipofiz-adrenal sistemin aktivasyonuna dönüştürülmesine ilişkin çok sayıda çalışmanın temelini oluşturmuştur. Bu çalışmalar, hipofiz adrenokortikotropin (ACTH) salınımına kortikotropin salgılatıcı hormonun, arjinin vazopressinin (AVP) ve oksitosinin katkı sağladığını ortaya koymuştur (25). HPA aksında meydana gelen negatif değişiklikler, depresyon ve şizofreni de dahil olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta ortaya çıkabilmektedir. Özellikle kronik stres ile depresyon arasında bir ilişki vardır (26). Kronik strese maruz kalmak, nöronal sistemlerde geri dönüşü olmayan hasarlara neden olabilmektedir (27). Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında özellikle kadınların, doğurmaya ve daha fazla sosyal izole kalmaya bağlı olarak kronik strese maruz kalma oranının erkeklere nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunlar, hem fizyolojik hem de psikososyal anlamda etkili stres faktörleridir. Kronik stres, ortalama yaşam süresini ve yaşlanmayı etkilemektedir. Yaşlı kadınların yaşam boyu maruz kaldığı akut ve kronik stresin sağlık üzerine etkileri ile alakalı yeterli çalışma mevcut değildir (24).

2.2.Yaşlılık

Yaşlılar, toplumumuzun en savunmasız ve kırılgan grupları arasında yer almaktadır. Yalnız yaşayan ve bu nedenle sosyal izolasyon riski altında olan yaşlıların sayısı her geçen gün artmaktadır (28). Sosyal izolasyonun ve yalnızlık hissinin yaşlılarda daha sık görülmesinin birtakım sebepleri vardır, bunlardan bazıları ekonomik ve sosyal kaynaklarda azalma meydana gelmesi, akrabalarının veya eşlerinin ölmesi buna bağlı olarak da sosyal çevrenin değişmesidir (29). Sosyal

anlamda aktif olmak sağlıklı yaşlanmanın bir parçasıdır. Depresyon ve anksiyetenin önüne geçebilmek için sosyal olmak elzemdir (30). Yaşam boyu maruz kalınan stres, mental anlamdaki iyilik ile ilişkili olmasından dolayı yaşlanan beyin fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla, akut ve kronik strese maruz kalmanın azaltılması, özellikle yaşlı kadın popülasyonlarında psikiyatrik bozuklukların yaygınlığını azaltmak için yararlı olabilir. Çok az sayıda çalışma tüm yaşam boyunca meydana gelen akut ve kronik stres faktörlerinin kadınlarda bilişsel ve psikiyatrik iyilik haliyle nasıl ilişkili olduğunu incelemiştir (31). Sosyal izolasyona maruz kalan çeşitli yaş gruplarında meydana gelen fiziksel aktivite, fiziksel sağlık ve ruh sağlığındaki değişikliklerin yaşam kalitesindeki değişikliklerle nasıl ilişkili olduğunu açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (32).

2.3. Sosyal İzolasyon

Sosyal izolasyon, bireyin sosyal çevresi ile etkileşiminin ve sosyal temasının minimum olduğu, sosyal çevreye ait hissetmekte ve kaliteli ilişkiler ortaya koymakta yetersiz olduğu bir durum olarak tanımlanmaktadır (33). Sosyal izolasyon, bireylerin fiziksel ve mental sağlığını etkileyen major bir sorundur (34). İnsanlarda sosyal davranışın sağlık üzerinde koruyucu etkileri vardır (35). Kropotkin, sosyal etkileşimin ve karşılıklı yardımlaşmanın hayvan ve insan yaşamında karşılıklı mücadele kadar önemli olduğunu belirtmiştir fakat türün hayatta kalmasını, canlının refahını sağlayan alışkanlıkların ve karakter özelliklerinin gelişimde daha fazla role sahip olmasından kaynaklı olarak sosyal etkileşimin daha büyük bir önemi olabileceğini de vurgulamıştır (36). Sosyal izolasyon, tüm yaş gruplarını etkileyebilmekle beraber özellikle yaşlılıkta yaygındır ve toplumda yaşayan yaşlıların ise %40'ını etkilemektedir (4). Özellikle COVID-19 pandemisi sürecinde alınan önlemlerden en çok etkilenen gruplardan biri de yaşlılardır. Yaşlıların kendilerini karantinaya almaları bu süreçte bir zorunluluk haline gelmiştir. Dolayısıyla enfeksiyonun bulaş riskini önlemek için yaşlıların, arkadaşlarıyla ve aile üyeleriyle etkileşimi en aza indirilmiştir. Sosyal izolasyonun varlığı ve yalnızlık hissi, yaşlıların mental ve fiziksel sağlığını negatif yönde etkilemiştir (37). Sosyal izolasyon ve yalnızlığın nörobiyolojik ve endokrinolojik etkileri, izolasyonla ilişkili olumsuz sağlık davranışları (örneğin artan alkol ve sigara kullanımı, azalan fiziksel aktivite ve sağlıksız beslenme) ve uyku bozuklukları (örneğin daha kısa uyku süresi ve gündüz yorgunluğu) ile birleştiğinde,

özellikle yaşlılar gibi fiziksel ve zihinsel olarak savunmasız popülasyonlarda zararlı etkileri olmak üzere, fiziksel ve zihinsel sağlık bozuklukları riskini arttırabilmektedir (35). Sosyal izolasyonun, yaşlıların büyük bir kısmında bilişsel bozukluklar için önemli bir risk faktörü olduğu, özellikle demans gelişme olasılığını arttırdığı, bunun yanı sıra anlamsal bellek, algısal hız ve görsel uzamsal yeterlilikte azalmalara neden olduğu bilinmektedir (38,39). Kırk yılı aşkın bir süredir, sosyal izolasyonun, insanların fiziksel ve ruhsal sağlığı üzerindeki etkileri sosyal sinirbilimin odak noktası olmuştur (2). Yapılan çalışmalar, yalnızlık ve izolasyonun sağlık üzerindeki farklı etkileriyle ilgilenmektedir. En çok araştırılan sonuçlar, depresyon ve kardiyovasküler sağlıktır (29). Ne yazık ki sosyal izolasyon ve bilişsel işlevsellik arasındaki ilişkinin altında yatan teorik mekanizma tam olarak bilinmemektedir (40).

2.4. Sosyal İzolasyon Modeli

Sosyal izolasyon bir stresördür (41). Stres, depresyon da dahil olmak üzere, çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında rol oynayan önemli bir risk faktörüdür (42). Kronik sosyal izolasyon, mortalite ve morbitide ile ilişkilidir (3). Deneysel hayvan çalışmaları, depresyon gibi birçok duygudurum ve psikiyatrik bozukluğun etiyopatogenezini anlamamıza yardımcı olabilecek çok değerli bilgi kaynakları olarak görülmektedir. Bu mekanizmaları daha iyi anlamak için, hayvanların farklı türde stresli olaylara maruz bırakılmasını içeren depresyon hayvan modelleri geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan stres modellerinden biri, hayvanların sosyal çevrelerinden ayrıldığı ve dolayısıyla diğer bireylerle sosyal etkileşimden yoksun bırakıldığı sosyal izolasyondur. Deneklerin sosyal izolasyona maruz kalma süresi çalışmalarda farklılık göstermektedir. Miachon ve ark. tarafından (1973) yetişkin erkek Wistar sıçanları ile yapılan bir çalışmada sosyal izolasyon süresi 13 hafta olarak belirlenmiştir, çalışma sonucunda bazal kortikostreron seviyesinde azalma gözlenmiştir. Yine üç aylık erkek Wistar sıçanlarıyla yapılan bir çalışmada Gambardella ve ark. denekleri beş haftalık bir sosyal izolasyon sürecine tabi tutmuştur, sonucunda bazal kortikosteron seviyesi artmıştır. Scaccianoce ve ark. tarafından 2006'da erkek, iki aylık Sprague Dawley sıçanlarıyla yapılan bir çalışmada sekiz haftalık sosyal izolasyon protokolü uygulanmıştır, bazal kortikosteron seviyesinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bunlara ek olarak doğum sonrası anneden ayırma da sosyal izolasyon modelleri arasında sayılmaktadır. Weintraub ve ark. tarafından

2010'da yapılan bir çalışmada dişi ve erkek Sprague-Dawley sıçanlar doğum sonrası 30. günde 20 gün boyunca sosyal izole edilmiştir, dişilerin hipokampus BDNF seviyesi anlamlı olarak azalmıştır. Pisu ve ark. tarafından 2016'da dişi ve erkek Sprague Dawley sıçanlarıyla yapılan başka bir çalışmada doğum sonrası 30. günde anneden ayrılarak 30 gün boyunca izole edilen sıçanlarda, erkek sıçanların hipokampus BDNF seviyesi azalırken dişilerinkinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır(43). Hayvan modelleriyle ilgili olarak, akut ve kronik sosyal izolasyonun etkilerinin net olarak ayırt edilebileceği söylenebilir fakat bu etkiler, izolasyona maruz kalma yaşı ve tür farklılıklarına göre değişebilmektedir (44). Yalnızlığın, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin uzun süreli aktivasyonu nedeniyle artan inflamasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (45). HPA aksı düzensizliği ve artmış kortizol seviyesi, genel bilişsel işlevlerin, epizodik belleğin, yürütücü işlevlerin, dilin, uzamsal belleğin, işlem hızının ve sosyal bilişin zayıflamasına katkıda bulunabilmektedir (46).

2.5. Nöropeptid Oksitosin

Bir nöropeptid olan oksitosin (OT), hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerin (PVN) nöronlarında sentezlenmektedir. Sentezlenen oksitosin arka hipofize yansır ve buradan kan dolaşımına salınır. Periferik anlamda etki eden oksitosin, doğumda ve laktasyonda büyük bir öneme sahiptir. PVN'nin oksitosin ile ilişkili nöronları hipokampus, hipotalamus ve amigdala gibi çeşitli beyin bölgelerine projeksiyon yapar. Bundan dolayı oksitosin, davranışlarda görev alan bir nörotransmitter işlevi görmektedir (47). Oksitosin, anksiyete ve seks davranışı da dahil olmak üzere hayvanlar arasında bağlanma veya yakın etkileşim içeren davranışların düzenlenmesindeki etkin rolü ile de bilinmektedir (48,49). Oksitosinin kronik stres anında savunma mekanizmalarının etkisini azalttığı, HPA aksını ve duygusal tepkiyi modüle ettiği söylenebilir. Yapılan hayvan çalışmalarında, oksitosin veya oksitosin reseptörü eksikliği mevcut olan hayvanların, stresli deneyimleri daha az tolere edebildiği gösterilmiştir (50). Oksitosinin, sosyal izolasyonun da dahil olduğu sosyal anlamda yaşanan zorluklara yanıt oluşturmada önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (51).

2.5.1. Oksitosinin Bilişsel Fonksiyonlar ve Davranış Üzerine Etkileri

Oksitosin iyi bilinen bir nöropeptittir ve vazopressin, melatonin, insülin gibi hormonlarla birlikte fizyolojik, davranışsal değişikliklere sebep olmaktadır (52). Stres azaltıcı yönü ve sosyal ilişkilerde sağladığı fayda çalışmalara konu olan, ilgi çeken bir nöropeptid olmasına katkı sağlamıştır. Buna rağmen oksitosinin yaşlı vücudu üzerine etkisi ile alakalı çok az çalışma vardır. Bu nedenle oksitosinin yaşlı bireylerin bellek, öğrenme ve emosyonel davranışları üzerindeki etkisi yeterince bilinmemektedir (53). Hormon ve nöropeptid özelliklerine dayanan oksitosin etkileri; çeşitli fizyolojik üreme süreçlerinin modülasyonu, annelik içgüdüsü, sosyal bağlanma, çiftleşme, empati ve ruh halinin iyileştirilmesi gibi bazı davranışsal etkileri içermektedir (54,55). Oksitosinin hipokampal aktiviteyi ve belleği etkileyebildiği de düşünülmektedir (53).

2.5.2. İntranazal Oksitosin

1906'da Sir Henry H. Dale tarafından keşfinden bu yana oksitosinin (56) beyin bölgelerine nasıl ulaştığı ve kan-beyin bariyerini geçip geçemeyeceği tartışma konusu olmuştur. İntranazal ilaç uygulaması, oksitosinin invaziv ilaç uygulama prosedürlerine başvurmadan gastrointestinal sistem ve kan-beyin bariyerini geçebilmesini hedeflemek için değerli bir araç olarak geliştirilmiştir (20). İntranazal olarak uygulanan peptidlerin insanlarda ve kemirgenlerde yol açtığı davranışsal değişiklikler geniş anlamda incelenmektedir (57). İnsanlarda intranazal olarak uygulandığında oksitosinin nöronal, davranışsal ve fizyolojik parametrelerin değişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (58). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda intrazal ve periferik yoldan verilen oksitosinin insanların sosyal davranışlarında değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (59). Meydana gelen bu değişikliklerin sebebi, verilen oksitosinin "nörohormonal" oksitosin salınımını taklit ederek merkezi sinir sistemine girmesi ya da oksitosin reseptörleri veya yüksek oksitosin konsantrasyonlarında aktive olan vazopressin reseptörleri aracılığıyla davranışı dolaylı olarak etkilemek için periferik olarak hareket etmesi olabilir (60).

2.6. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofinler beyinde, nöron büyümesinden, gelişim sırasında sinapsların olgunlaşmasından ve sinaptik plastisiteden sorumlu önemli bir sinyal molekülü sınıfıdır (61). Bu molekül ailesine, nöron büyüme faktörü (62) , beyin kaynaklı

nörotrofik faktör (63), nörotrofin 3 ve 4 (64) dahildir. Büyüme faktörlerinin presinaptik ve postsinaptik iletimi, nöronlar arasındaki iletimin sağlıklı olması ve beyin gelişimi için kritik bir öneme sahiptir. Sinaptojenik büyüme faktörleri, sinapsların düzgün bir şekilde gelişmesini ve zaman içinde uygun şekilde modüle edilmesini sağlamada kilit bir rol oynar, böylece gerektiğinde çevreye uygun duygusal ve davranışsal tepkiler üretilir. Bu sistemlerin düzensizliği, iç ya da dış uyaranlara karşı uygunsuz duygusal ve davranışsal tepkilere yol açabilir ve bu da işlevsel gerilemeyle ilişkilidir. Sinapsların zaman içinde değişime uğramasının, çevresel değişiklikler devreye girdiğinde hafıza ve öğrenme için negatif anlamda bir etkide bulunması da muhtemeldir (65).

2.6.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

1982 yılında, nörotrofik faktörlerin nörotrofin ailesinin ikinci üyesi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF), dorsal kök hücrelerinin ganglion nöronlarının bir alt popülasyonunun hayatta kalmasında rol oynadığı gösterilmiştir ve ilk olarak domuz beyninden saflaştırılmıştır. (63). Nöral gelişim ve hücre sağ kalımındaki öneminin yanı sıra, BDNF, sinaptik plastisitenin moleküler mekanizmaları için gerekli görünmektedir. Merkezi sinir sistemindeki aktiviteye bağlı temel değişikliklerin, özellikle hipokampus ve neokortekste sinaptik iletimin BDNF modifikasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (66).

BDNF ve reseptörleri, beyinde amigdala ve hipokampus gibi strese verilen yanıta en duyarlı olan bölgelerde lokalize olmuştur. Stres anında hipokampus, prefrontal korteks ve amigdalada meydana gelen değişikliklerin, mevcut olan veya yeni doğmuş nöronların hayatta kalmasını kolaylaştıran bir trofik faktör olan BDNF ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hipokampal atrofi, azalmış BDNF seviyesi ile ilişkilendirilmiş, bu da strese ilişkin öğrenme bozukluklarının veya eksikliklerinin azalmış hipokampal nörogenezle alakalı olabileceği hipotezinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Güncel bilgiler, BDNF seviyesinin stresli bir andan hemen sonra veya kronik strese maruz kalma süresince hızla değişim gösterdiğine işaret etmektedir. Meydana gelen değişikliklerin yalnızca BDNF kaynaklı olmadığı, glukokortikoidlerin ve çeşitli moleküllerin de gen ekspresyonunda rol oynadığı bilinmektedir (67).

BDNF'nin aktiviteye bağlı sinaptik plastisiteye dahil olduğu görüldüğünden beri öğrenme ve hafızadaki rolüne duyulan ilgi artmıştır (68).

2.6.2. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), memeli beyninde VEGF reseptörü 1 (VEGFR-1) ve VEGF reseptörü 2 (VEGFR-2)'ye bağlanan bir nörotrofik faktördür (69). VEGF, anjiyogenezi teşvik eden, aynı zamanda kan damarı geçirgenliğini artıran güçlü ve seçici olduğu varsayılan bir endotelyal hücre mitojenidir. Sinir sisteminde VEGF mRNA, beynin kılcal damar bakımından zengin bölgelerindeki nöronlarda, örneğin hipofiz bezinin pars distalis hücrelerinde ve ayrıca hipoksiden sonra retinadaki glial hücrelerde bulunmuştur (70,71). VEGF, vaskülarizasyon ile ilişkili rollerinin yanı sıra merkezi sinir sistemindeki nöronal hücre göçünde de etkilidir (72). VEGF, çeşitli koşullarda yetişkin nörogenezine dahil edilmiştir. Örneğin, VEGFR-2 sinyali antidepresan tedavileriyle nörogenezin indüklenmesinde rol oynamaktadır (73). Öğrenme ve bellek gibi hipokampüse bağlı süreçleri etkileyen VEGF (74), aynı zamanda sinaptik iletimi de modüle etmektedir (75). VEGF'nin hipokampusteki aşırı ekspresyonu, hipokampal görevlerle ilişkili nörogenezin artmasını sağlamıştır (74).

2.6.3. Stresin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkileri

Literatürde mevcut olan çalışmalar, nörotrofik faktörlerin işlevlerinde meydana gelen değişikliklerin stres veya depresyon ile ilişkisini anlamaya yöneliktir.

Nörotrofik faktörlerde meydana gelen değişikliklerin amigdala, prefrontal korteks, hipokampus gibi limbik sisteme ait yapılarda nöronal atrofi ve hücre kaybına neden olabileceği düşünülmektedir (76). Akut veya kronik strese maruziyetin hipokampusta BDNF ekspresyonunu azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. İmmobilite stresinin (2 saat/gün) beyindeki nörotrofik faktörlerin seviyeleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tek seferlik veya tekrarlayan immobilizasyonun hipokampus BDNF seviyesini anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. BDNF, hipokampal formasyonda önemli rolü olan bir nörotrofik faktördür. Sosyal izolasyon stresinin BDNF seviyesi ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, korkuya bağlı

koşullanma sonrasında altı saat sosyal izole bırakılan deneklerin dentat girus ve hipokampusun CA3 bölgesindeki BDNF mRNA seviyesinde azalma gözlenmiştir (77,78). Ayrıca stresin, başka bir büyüme faktörü olan VEGF'nin ekspresyonunu azalttığı da bilinmektedir. BDNF dışında VEGF, IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1) ve FGF2 (Fibroblast Büyüme Faktörü-2) gibi nörotrofik veya büyüme faktörleri de depresyon patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Büyüme ve nörotrofik faktörlerin ortak etkisi benzer sinyal iletim basamaklarına bağlanan tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu ve yetişkinlerde hipokampaş nörogenezin düzenlenmesidir. VEGF ve reseptörünün ekspresyonunun azalması, yetişkin nörogenezinin stres tarafından negatif anlamda regüle edilmesine neden olabilir (76).

2.6.4. Oksitosinin Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkileri

Anksiyetenin oksitosin tarafından modüle edildiği, amigdalanın strese karşı yanıtının aversif uyaranlara karşı azalması ile gösterilmiştir. Mevcut bulgular eksojen olarak uygulanan oksitosinin uzun süren sosyal izolasyonun neden olduğu fizyolojik ve davranışsal değişiklikleri etkilediğine dikkat çekmektedir (79). Oksitosin, stresi ve anksiyeteyi düzenlemek için nörotransmitterler, nörotrofik faktörler, nörohormonlar, enzimler ve reseptörler ile çeşitli yollarla etkileşime giriyor gibi görünmektedir fakat nörotrofik faktörler üzerindeki etkisi konusunda literatürde yeterli çalışma mevcut değildir (80).

2.7. Öğrenme-Bellek

İnsan beyninin en dikkat çekici özelliklerinden biri, birçoğu yalnızca bir kez gerçekleşen bir dizi deneyimi saklama ve hatırlama yeteneğidir. Öğrenme, yaşantılar sonucu kişinin davranışında ortaya çıkan uzun süreli değişimler olarak tanımlanabilecekken bellek ise öğrenilen bilginin saklanma becerisidir. Klinik çalışmalar bu kapasitenin yani epizodik belleğin, medial temporal lob ve hipokampusa bağlı olduğunu göstermiştir (81). Hipokampusun spasyal bellekte rol oynadığı düşüncesine iki farklı bakış açısı yön vermiştir. Bunlardan ilki 1971'de O'Keefe ve Dostrovsky'nin, hipokampal piramidal hücrelerin uzamsal bilgiyi depolama yeteneğinin olduğunu belirtmesidir (82). İkincisi ise 1973'te Bliss ve Lømo'nun hipokampustaki sinaptik iletimlerin uzun süreli potansiyasyonda (LTP) rol oynadığını keşfetmesidir (83). LTP kısaca hipokampal uyarıcı sinapsların, tetanus olarak

adlandırılan kısa, yüksek frekanslı uyarımının, günlerce sürebilen hızlı ve uzun süreli bir artışa neden olmasıdır (84). LTP, öğrenme ve bellek fonksiyonlarını anlamak için en önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilir. LTP benzeri sinaptik plastisitenin azalmasının depresyon ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (85).

2.7.1. Hipokampus

Hipokampusun fiziksel görünümü ipek böceği, koç boynuzu ya da denizatı gibi birçok şeye benzetilmiştir. Danimarkalı bir anatomist olan Winslow, 1732 yılında hipokampusu tanımlamak için koç boynuzu (ram's horns) terimini önermiştir (86). Rönesans döneminde ise Fransız anatomistlerden Garengeot (1742) ve Flurant (1752) antik mitlerden etkilenerek temporal lobun kavisli iç kısmına yani hipokampusa Latince Ammon boynuzu veya Cornu Ammonis (CA) adını vermişti (87). Denizatına olan benzerliğinden dolayı hipokampus denmeye başlanmıştır. Hipokampus, birlikte hipokampal formasyonu oluşturan birkaç beyin bölgesinden biridir. Hipokampal formasyon, lateral ventrikülün temporal boynuzunun tabanında bulunan şişkin, C şeklinde belirgin bir yapıdır. Hipokampus üç ana alt alandan (CA1-CA3) oluşmaktadır. Hipokampal formasyonu oluşturan diğer bölgeler ise dentat girus, subiküler kompleks ve entorinal korteksten oluşur. Hipokampal oluşum, esas olarak entorinal korteks tarafından hipokampal oluşuma aktarılan çok miktarda yüksek oranda işlenmiş çok modlu duyusal girdi alır. Entorhinal korteks, ilişkisel neokortikal alanlara karşılıklı bir şekilde bağlıdır. Duyusal girdinin hipokampusa entegrasyonu, büyük ölçüde tek yönlü bir içsel hipokampal projeksiyon zinciri ile kurulmaktadır (88).

Nöronal ağlar düzeyinde bakılacak olursa kemirgenlerde, spesifik bir konumu hatırlama esnasında hipokampusun ana hücrelerinden olan konum hücreleri (place cells) aktive olmaktadır (89,90). Bu konumlar arasında ben merkezci görsel alan, sosyal bağlam, kavramsal alan ve uzamsal olmayan boyutlar bulunur, bunların her biri hipokampus boyunca farklı şekilde haritalanabilmektedir (91). Hipokampal nöronlar, uzamsal bağlamın haritalanmasına ek olarak zamansal organizasyonu da haritalamaktadır (92).

Sağlıklı bir yaşlanma sürecinde ise hipokampus volümünde azalmaya bağlı olarak hipokampusa bağlı öğrenme ve bellekte de azalma meydana gelebilmektedir (93).

2.7.2. Stres, Öğrenme-Bellek ve Hipokampus İlişkisi

Stresin genel olarak kognitif işlevlerin, öğrenme ve bellek süreçlerinin güçlü bir modülatörü olduğu konusunda genel anlamda bir fikir birliği vardır (94,95). Kortikosteroid reseptörleri özellikle hipokampusta yoğunlaşmıştır ve bu durum stresin öğrenme bellek üzerindeki etkisini anlamamıza yardımcı olmaktadır (96). Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, glukokortikoidlere kronik maruziyetin hipokampal nöronların atrofiye uğraması ile sonuçlanabileceğini göstermiştir. Ayrıca kronik strese maruz kalmak, uzun süreli potansiyasyonu negatif anlamda etkiler, bu da depresyona ve buna benzer psikiyatrik hastalıklara zemin hazırlar (97).

2.8. Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif fonksiyonlar, bellek, öğrenme, psikomotor hız, dikkat ve sözel işlem de dahil olmak üzere birçok alanda işlevselliği etkiler (98,99). Sözel bellek ve dikkatin psikososyal anlamdaki önemi göz önüne alındığında, bu alanda meydana gelen bir bozukluğun sosyalliği etkileyeceğini öngörmek doğru olacaktır (100). Sosyal izolasyon, insanlarda kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilen önemli bir faktördür (101). Kognitif fonksiyonlarda gerilemeye; atipik çağrışımsal öğrenme, uzamsal bellek eksikliği, yürütücü işlevlerde bozulma ve duygusal işlevlerde eksiklik örnek verilebilir (102).

2.8.1. Prefrontal Korteks

Prefrontal korteks (PFC), diğer beyin bölgeleriyle kurduğu bağlantılar aracılığıyla düşüncelerimizi, eylemlerimizi ve duygularımızı düzenlemekle görevlidir (103). Aynı zamanda PFC, çeşitli ve esnek davranış repertuarlarıyla bilinen ve primatlarda bulunan en karmaşık neokortikal bölgedir. Çeşitli nöronal süreçleri koordine eden, duyusal ve motor sistemlerden, subkortikal yapılardan sürekli veri alan-veren bir bütündür (104).

Akut strese maruz kalma ile karşılaştırıldığında, kronik strese maruz kalma, sıçanların prelimbik PFC'sinde yapısal değişiklikler de dahil olmak üzere kapsamlı değişikliklere yol açmaktadır. (103). PFC'nin nöronal ağlarını oluşturan katman iki ve üç nöronlarının dentrit uzunluklarının ve dallanmalarının kronik stresle azaldığı gözlenmiştir (105,106). Kronik stres aynı zamanda hafızanın esnekliği için gerekli olan PFC ile hipokampus arasındaki plastisiteyi de bozmaktadır (107). Kronik stres,

nörokimyasal değişikliklere de yol açmaktadır (103). Yapılan çalışmalar, prefrontal korteksin kronik stres altında hipokampusa kıyasla nörokimyasal değişimlere daha duyarlı olduğunu, ancak bu değişimlerin hücresel ve moleküler temellerinin hala belirsizliğini koruduğunu göstermektedir (108).

2.8.2. Stres, Kognitif Fonksiyonlar ve Prefrontal Korteks İlişkisi

Sosyal stresörlerin kognitif esnekliği ve işlevsel belleği bozduğu bilinmektedir; bu işlevlerin her ikisi de prefrontal korteks ile ilişkilidir (109,110). Prefrontal korteks ve hipokampus, stresli durumlarda verilen negatif reaksiyonların azaltılmasında görevli olan iki bölgedir (111). Literatürdeki çalışmalar, stresin, özellikle kronik stresin kognitif fonksiyonlar üzerinde negatif etkiler yarattığı düşüncesinde hemfikirdir. Kronik strese maruz kalmanın etkileri çoğunlukla geri dönüştürülebilir, ancak bazen kalıcı bir işlev bozukluğuna neden olabilmektedir (112).

Stresörlerin bilişsel işlev üzerindeki etkileri çeşitli fizyolojik sistemleri içermekle birlikte en önde gelen etkilerden biri, adrenal bezden glukokortikoid hormonların (insanlarda öncelikle kortizol, kemirgenlerde kortikosteron) salınımını ve bunların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini artırmak için hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksının aktivasyonunu içermektedir (113). Uzun süreli veya kronik aralıklı stres altında, glukokortikoidler dendritik dallanma ve yeniden şekillendirme ile sinaptik bağlantıyı değiştirmektedir (114). Kronik stres, hipokampus ve medial prefrontal kortekste dendritlerin kısalmasına ve sinapsların azalmasına yol açar, ayrıca nöronal plastisiteye katkı sağlayan sinyal iletim basamaklarını bozar (115,116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Deneysel nitelikte bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Kasım 2022 ve Mart 2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma deney hayvanları ile yapıldığından araştırmanın evreni ve örneklemi yoktur.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışmada, 28 adet yaşlı, dişi, 18-24 aylık Sprague-Dawley türü sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarından temin edilmiştir. Hayvanlar dört gruba ayrılmıştır. Hayvanlar gruplara rastgele dağıtılmıştır. Hayvan sayısına, etik kurulun verdiği izin doğrultusunda ve literatürdeki çalışmalar ışığında karar verilmiştir. Gruplar aşağıdaki gibidir;

Tablo 1: Deney Grupları

Grup İsimleri	Hayvan Sayısı
Kontrol (K)	**7**
Sosyal İzole (Sİ)	**7**
Oksitosin İzole (Oİ)	**7**
Oksitosin (O)	**7**

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Tablo 2: Araştırmanın değişkenleri

Bağımlı değişkenler	• Anksiyete • Kognitif fonksiyonlar • Nörotrofik faktörler • Nöron sayısı
Bağımsız değişkenler	• Sosyal izolasyon • İntranazal oksitosin uygulaması

3.6. Veri Toplama Araçları

Tablo 3: Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri

Mevcut Altyapı/Ekipman Türü, Modeli (Laboratuvar,Araç,Makine Teçhizat vb.)	**Mevcut Olduğu Kurum/Kuruluş**	**Projede Kullanım Amacı**
Soğutmalı santrifüj((Hettich, Mikro 200R)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Deneylerdeki çöktürme işlemleri
Vorteks (IKA VF2)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Deneylerdeki karıştırma işlemleri
Buzdolabı	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Kitlerin saklanması
-80°C derin dondurucu	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Örneklerin saklanması
Noldus Ethovision XT video tracking sistemi	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Davranış deneyleri
Terazi (Kern EMB 1200-1)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Hayvan ve yem tartma işlemleri
Hassas terazi (Kern)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Doku ve kimyasal tartma işlemleri

Ultrasonik homojenizatör (Bandelin Sonopuls)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Doku homojenizasyonu
Spektrofotometre (T80, PG instruments)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Enzimatik ölçümler
Plak Okuyucu (BioTek ELx800)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	ELISA
İnkübatör (J P Selecta)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme
Mikrotom (Finesse me +, Thermo Scientific)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim m Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme
Işık mikroskobu (Olympus CX41RF)	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	İmmunhistokimyasal inceleme
Ultrasonik vokalizasyon	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı	Davranış Deneyi

3.6.1. Çalışma Grupları

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 07/15/2021 karar numaralı onayı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin 2710 kodlu proje desteği ile Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminden sağlanan 28 adet, 18-24 aylık dişi Sprague-Dawley sıçanlar ile gerçekleştirilmiştir. Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminde Spraque-Dawley sıçanlar bulunması ve literatür ile uyumlu olması nedeniyle bu cins seçilmiştir.

Sıçanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde, uygun nem (60%) ve sıcaklık (23±2 ˚C) koşullarının kontrol altında tutulduğu bir ortamda barındırılmıştır. Çalışma gereği sıçanlar izole ve sosyal olarak gruplara ayrılmıştır. İzole olanlar kafeslere birer adet, sosyal olanlar ise üçerli ya da dörderli gruplar oluşturacak şekilde koyulmuştur. Suya ve gıdaya erişim ad libitum olarak sağlanmıştır. Haftada bir kafesler temizlenmiştir. Her hafta, haftada bir gün hayvanların ağırlıkları tartılmıştır.

I. **Kontrol grubu (K):** Hayvanlar sosyal kalacak şekilde dört hafta boyunca deney sürecine devam etmiştir, hayvanlara intranazal salin veya oksitosin verilmemiştir.
II. **Sosyal İzole grubu (Sİ):** Hayvanlar birbirinden görsel ipucu almayacak şekilde dört hafta boyunca sosyal izole olarak izlenmiştir. Hayvanlar sosyal izolasyon sürecinin son iki haftasında, totalde 14 kez olacak şekilde intranazal salin almıştır.
III. **Oksitosin İzole grubu (Oİ):** Hayvanlar birbirinden görsel ipucu almayacak şekilde dört hafta boyunca sosyal izole olarak izlenmiştir. Hayvanlar sosyal izolasyon sürecinin son iki haftasında, totalde 14 kez olacak şekilde intranazal oksitosin almıştır. Oksitosin dozları hayvanların haftalık güncel kilolarına göre hesaplanmıştır.
IV. **Oksitosin grubu (O**): Hayvanlar üçerli ya da dörderli olacak şekilde kafeslere ayrılmıştır. Hayvanlar deney sürecinin son iki haftasında, totalde 14 kez olacak şekilde intranazal oksitosin almıştır. Oksitosin dozları hayvanların haftalık güncel kilolarına göre hesaplanmıştır.

3.6.2. Sosyal İzolasyon Protokolünün Uygulanması

Sosyal izole olan gruplarda bulunan hayvanlar, kafeslerin arasına siyah poşet koyularak birbirlerinden görsel ipucu almayacak şekilde ayrı kafeslerde barındırılmıştır. Bu süreç toplamda dört hafta sürmüştür.

3.6.3. Oksitosin ve Salin Uygulaması

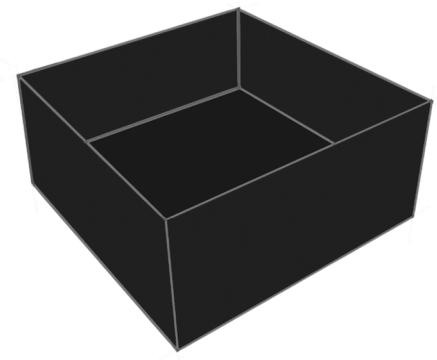
Oksitosinin (O4375 SIGMA-ALDRICH) serum fizyolojik içerisinde çözdürülerek hazırlanan çözeltisinden (10µg/ml), 2 µg/kg dozunda maksimum hacim 100µL olacak şekilde kullanılmıştır. Solüsyon, burun deliklerinin etrafındaki tüysüz

deri olarak tabir edilen bölge olan rhinarium üzerine bir pipet kullanılarak çift taraflı olarak uygulanmıştır (117). Salin uygulaması da maksimum hacim 20 mikrolitre olacak şekilde rhinarium üzerine pipet aracılığıyla çift taraflı olarak uygulanmıştır. Oksitosin veya salin uygulaması deney gruplarına; dört haftalık sosyal izolasyon sürecinin üçüncü ve dördüncü haftalarında toplam 14 kez olmak üzere gerçekleştirilmiştir (79).

3.6.4. Davranış Deneyleri

3.6.4.1. Açık Alan Testi

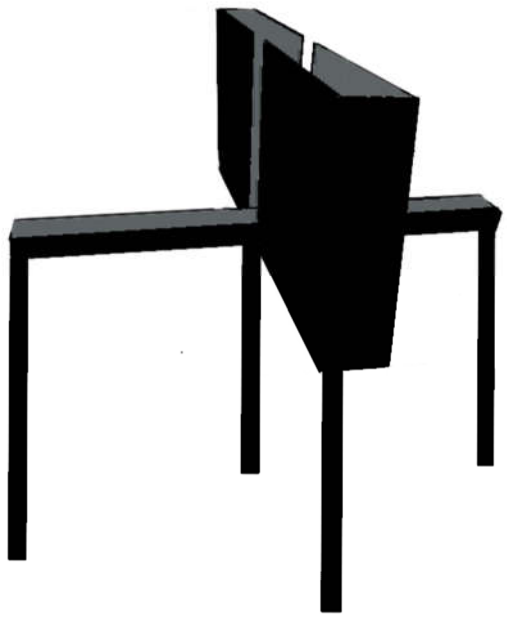
Test ilk olarak, 1934'te Hall CS (1934) tarafından kemirgenlerde kullanılmıştır. Açık alan testi için 1 m x 1 m bir alan kullanılmıştır ve bu alan 35 lükslük bir ışık kaynağı ile aydınlatılmıştır. Deneyde kullanılan Sprague-Dawley sıçanlar, 16 eş kareye bölünmüş alanın tam ortasına bırakılarak beş dakika süresince alandaki hareketleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Noldus Ethovision XT video tracking sistemi ile kaydedilmiştir. Sistem ile otomatik olarak sıçanın, alanın kenarlarında ve ortasında geçirdiği, durma ve yürüme süreleri kaydedilmiştir. Yeni hayvan platforma koyulmadan önce platform yüzeyi %70'lik alkol ile temizlenmiştir.



Şekil 1: Açık Alan Testi

3.6.4.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirenti testi; ilk kez Montgomery tarafından kullanılan Y labirenti testinin Handley ve Mithani tarafından modifiye edilmiş halidir. Kemirgenlerdeki anksiyete yanıtını değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Labirent, mat siyah renkli dört kola sahiptir, bu kollardan ikisi açık, diğer ikisi ise kapalıdır. Kapalı kolların 50 cm'lik ikişer duvarı mevcuttur ve iki duvar arasında 10'ar cm mesafe vardır. Aparat yerden 50 cm kadar yüksekte bulunmaktadır. Deney hayvanı, dört kolun tam ortasına yerleştirilmiştir ve beş dakika boyunca hayvanın hareketleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Noldus Ethovision XT video tracking sistemi ile kaydedilmiştir. Bu süre boyunca hayvanın açık ve kapalı kollarda geçirdiği süre, kollara giriş sayısı ve toplam gezme mesafesi kaydedilmiştir. Her deney öncesinde deney alanı %70'lik alkol ile temizlenmiştir.



Şekil 2: Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

3.6.4.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi

Porsolt zorunlu yüzme testi, 1978 yılında Porsolt ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir deneysel depresyon modelidir. Deney hayvanları, 50 cm yükseklikte, 30 cm çapında, içi su dolu bir silindire yerleştirilmiştir. Su seviyesi 35-40 cm olarak belirlenmiş, hayvanların dışarı kaçamayacağı ve de kuyruklarının yere değmeyeceği şekilde ayarlanmıştır. Suyun ısısı ortalama 25°C olarak ayarlanmıştır. Tek tek koyulan sıçanların, beş dakika boyunca hareketsiz geçirdiği toplam süre ve hareket sayısı, hareketleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Noldus Ethovision XT video tracking sistemi yardımı ile kaydedilmiştir. Tüm bunlar, depresyon ve depresyon benzeri davranışların bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

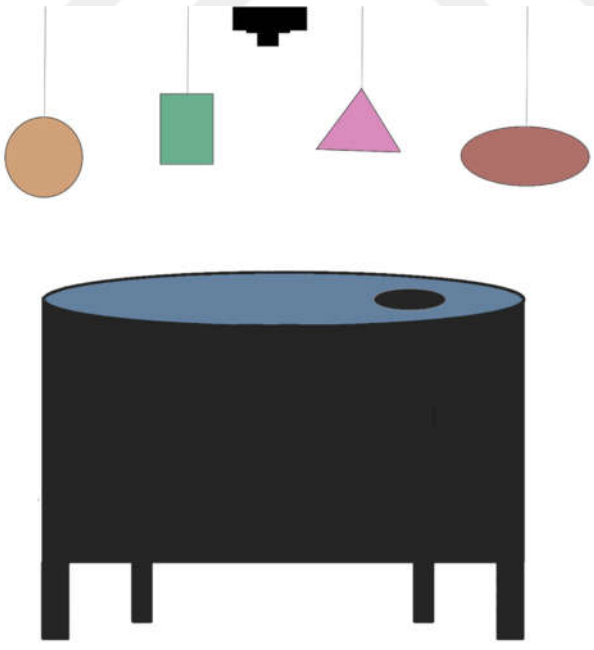


Şekil 3: Porsolt Zorunlu Yüzme Testi

3.6.4.4. Morris Su Tankı Testi

Spasyal öğrenme ve belleği değerlendirmek için Morris su tankı testi uygulanmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış Laboratuvarında bulunan 150 cm çapında, 60 cm derinliğinde, paslanmaz çelikten

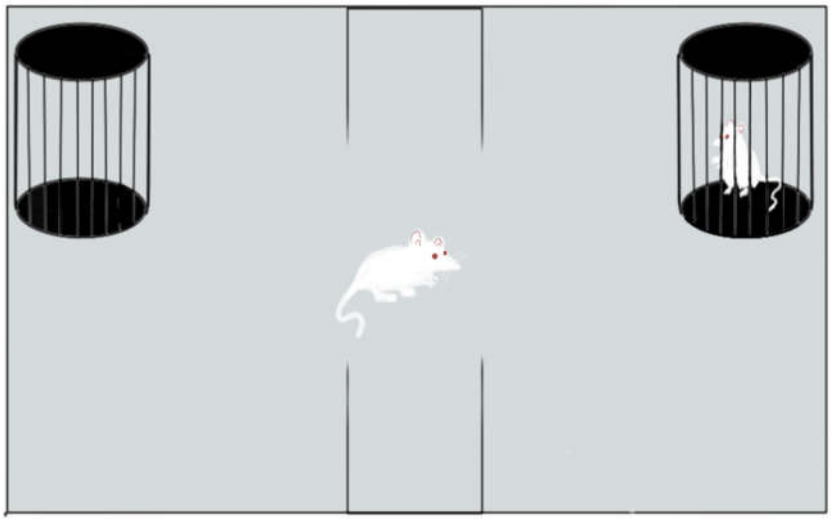
yapılmış su tankı kullanılmıştır. Tankın bulunduğu alana deney hayvanının ipucu olarak kabul edebileceği semboller yerleştirilerek, sıçanların yönlerini belirlemesi sağlanmıştır. Tankın merkezinden ortalama iki metre yükseklikte hayvanların davranışlarını izlemek ve kaydetmek üzere bir video kamera sistemi bulunmaktadır. Her test gününde, dört kadrandan sırayla olacak şekilde deney hayvanları, yüzleri havuz kenarına dönük olarak suya bırakılmış, platformu bulana dek yüzmelerine izin verilmiştir. Maksimum yüzme süresi 60 saniye olarak belirlenmiştir. Eğer hayvan, 60 saniye içinde platformu bulamazsa 15 saniye boyunca platformun üstünde kalmasına ve işaretleri gözlemlemesi sağlanmıştır. Her sıçana günde beş deneme yaptırılmıştır, her bir denemenin arasında en az 60 saniye süre bırakılmıştır. Her deneme bitiminde, sıçanlar platform üzerinden alınarak kurulanmış ve kafeslerine geri koyulmuştur. Bu işlemler art arda dört gün tekrarlanmıştır. Böylece her sıçana dört gün toplam 20 deneme yaptırılmıştır. Beşinci gün her sıçana bir hatırlama deneyi (probe trial) uygulanmıştır. Platform havuzdan kaldırılarak sıçanın 60 saniye yüzmesine izin verilmiştir. Hedef kadranda geçirilen süre ve öğrenmenin gerçekleşip gerçekleşmediği değerlendirilen parametreler arasındadır.



Şekil 4: Morris Su Tankı Testi

3.6.4.5. Üç Odalı Sosyal Etkileşim Testi

Üç Odalı Sosyal Etkileşim Testi, birbiri arasında küçük geçitlere sahip üç eşit bölmeye (20 cm x 40 cm x 22 cm) ayrılmış pleksiglas bir aparattan oluşmaktadır. Deney hayvanı, üç bölmeli aparatın orta kısmına koyulmuştur ve hayvanın beş dakika boyunca sosyal etkileşim aparatını keşfetmesine izin verilmiştir. Alt veya üst bölmelerden birine, silindir bir kafes içinde farklı bir kafesten random şekilde alınan yabancı bir sıçan bırakılmıştır. Yabancı sıçanın, her seferinde farklı bir bölmeye koyulmasına özen gösterilmiştir. Silindir şeklindeki bu kafes, burunla temasa izin verecek şekildedir ancak olası bir kavgayı önlemek amaçlı tasarlanmıştır. On dakika boyunca deney hayvanının, her bir bölmede geçirdiği süre ve bölmelere giriş sayısı hesaplanmıştır. Etkileşimden önce ve sonra, deney aparatının zemini alkol ile temizlenmiştir. Deney ortamının sessiz olmasına özen gösterilmiştir (118).



Şekil 5: Üç Odalı Sosyal Etkileşim Testi

3.6.4.6. Ultrasonik Vokalizasyon

Deney hayvanları, üç odalı sosyal etkileşim testi öncesinde temiz altlık bulunan barındırma kafesine alınıp beşer dakika izole edilerek ultrasonik vokalizasyonları kaydedilmiştir. Kayıt, ses yalıtımı olan bir bölmede, Avisoft

UltraSoundGate 1216H kayıt sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Vokalizasyon süresi, frekansı ve sayısı Avisoft-SASLab pro yazılımı ile analiz edilmiştir. Sıçanların 50 kHz USV üretimi repeated measures analizi (ANOVAs) ile değerlendirilmiştir (119).

3.6.5. Sakrifikasyon ve Dokuların Ayrımı

Davranış testlerinin tamamlanmasının ardından tüm sıçanlar hafif eter anestezisi altında sakrifiye edilmiş ve kan alımından sonra beyin dokusu çıkarılmıştır. Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal davranışlarla ilişkili beyin bölgeleri olan prefrontal korteks ve hipokampus bölgeleri disseke edilmiştir. ELISA ve biyokimyasal ölçümler için kullanılacak dokular ölçüm gününe kadar -80ºC'de saklanmıştır. İmmunhistokimyasal incelemeler için kullanılacak dokular ise %10'luk formalin içerisine alınmış ve oda sıcaklığında saklanmıştır.

3.6.6 Biyokimyasal Değerlendirme

3.6.6.1. BDNF Ölçümü

Sunred Rat (BDNF) ELISA Kiti kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Kit ölçüm aralığı 0,04 ng/ml- 10 ng/ml, hassasiyeti 0.035 ng/ml'dir.

- Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.
- Standart kuyucuklarına 50 µl standart, 50 µl Streptavidin-HRP pipetlenmiştir.
- Test kuyucuklarına 40 µl örnek, 10 µl BDNF Ab solüsyonu ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendikten sonra kuyucukların üstü şeffaf bir kapatıcı ile kapatılmıştır. Yavaşça çalkalandıktan sonra 37 °C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.
- Kuyucuklar 1/30 dilüe edilen yıkama solüsyonu ile beşer kez yıkanmıştır.
- Her bir kuyucuğa kromojen A solüsyonundan 50 µl, kromojen B solüsyonundan 50 µl pipetlenmiştir. 37 °C'de ışıktan uzak kalacak şekilde 10 dakika inkübe edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu pipetlenmiştir. Mavi olan kuyucuklar stop solüsyonu eklendiği anda sarıya dönmüştür.
- Absorbanslar spektrofotometrik plak okuyucuda 450 nm'de ölçülmüştür.

- Sonuçlar, konsantrasyonları 0,4 ng/mL, 0,8 ng/mL, 1,6 ng/mL, 3,2 ng/mL, 6,4 ng/mL olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.6.6.2. VEGF Ölçümü

Sunred Rat (VEGF) ELISA Kiti kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Kit ölçüm aralığı 11 ng/L-3000 ng/L, hassasiyeti 10,127 ng/L'dir.

- Standartlar ve reaktifler protokole uygun şekilde hazırlanmıştır.
- Standart kuyucuklarına 50 µl standart, 50 µl Streptavidin-HRP pipetlenmiştir.
- Test kuyucuklarına 40 µl örnek, 10 µl VEGF Ab solüsyonu ve 50 µl Streptavidin-HRP eklendikten sonra kuyucukların üstü şeffaf bir kapatıcı ile kapatılmıştır. Yavaşça çalkalandıktan sonra 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.
- Kuyucuklar 1/30 dilüe edilen yıkama solüsyonu ile beşer kez yıkanmıştır.
- Her bir kuyucuğa kromojen A solüsyonundan 50 µl, kromojen B solüsyonundan 50 µl pipetlenmiştir. 37 °C'de ışıktan uzak kalacak şekilde 10 dakika inkübe edilmiştir.
- Tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu pipetlenmiştir. Mavi olan kuyucuklar stop solüsyonu eklendiği anda sarıya dönmüştür.
- Absorbanslar spektrofotometrik plak okuyucuda 450 nm'de ölçülmüştür.
- Sonuçlar, konsantrasyonları 100 ng/L, 200 ng/L, 400 ng/L, 800 ng/L, 1600 ng/L olan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımı ile hesaplanmıştır.

3.6.6.3. Total Protein Ölçümü

Pierce BCA Protein Assay Kit kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

- Solüsyon A ve B 50:1 oranında karıştırılarak çalışma solüsyonu hazırlanmıştır.
- Standart ve örneklerden 25'er µL kuyucuklara pipetlenmiştir.
- Üzerine 200 µL çalışma solüsyonu eklenmiş, kuyucuklar kapatıcı film ile kapatılıp ve 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
- Absorbanslar 562 nm'de ölçülmüştür.

- Sonuçlar, 20-2000 µg/mL arasında hazırlanan standartlar kullanılarak oluşturulan standart grafiği yardımıyla hesaplanmıştır.

Tablo 4: Biyokimyasal Değerlendirmede Kullanılan Kitler

Kullanılan Kit	Katalog Numarası	LOT Numarası
Sunred Rat (BDNF) ELISA Kiti	201-11-0477	202208
Sunred Rat (VEGF) ELISA Kiti	201-11-0660	202208
Pierce BCA Protein Assay Kiti	800-874-3723	TF268081

3.6.7. Histolojik İnceleme

Prefrontal korteks ve hipokampus dokuları oda sıcaklığında %10'luk tamponlu formalin içerisinde 48 saat tespit edilmiştir. Rutin doku takibinin ardından parafin içine gömülerek bloklanmıştır. Mikrotom yardımı ile (Finesse ME +, Thermo Scientific) prefrontal korteks ve hipokampus dokularından 5 µm kalınlığındaki kesitler alınarak lamlara yerleştirilmiştir. Histolojik değerlendirme amacıyla kesitlere Krezil Viyole boyama yapılmıştır.

3.6.7.1. Doku Takibi Prosedürü

- Elde edilen dokular 48 saat boyunca %10'luk formalinde fikse edilmiştir.
- Bir gece boyunca akarsu altında bekletilen dokular bu sayede fiksatiften arındırılmıştır.
- Yirmişer dakika boyunca sırayla %70-80-96'lık alkollerde bekletilen dokularda dehidratasyon sağlanmıştır.
- Postfiksasyon aşaması için dokular yirmişer dakika boyunca Aseton I-II-III-IV'te bekletilmiştir.

- Şeffaflaştırma aşaması için dokular 30’ar dakika boyunca sırayla Ksilol I-II’de bekletilmiştir.
- Daha sonra dokular birer saat boyunca 60 °C etüvde erimiş Parafin I-II’de bekletilmiştir.
- Son aşama olarak parafinde bloklama işlemi gerçekleştirilmiştir.

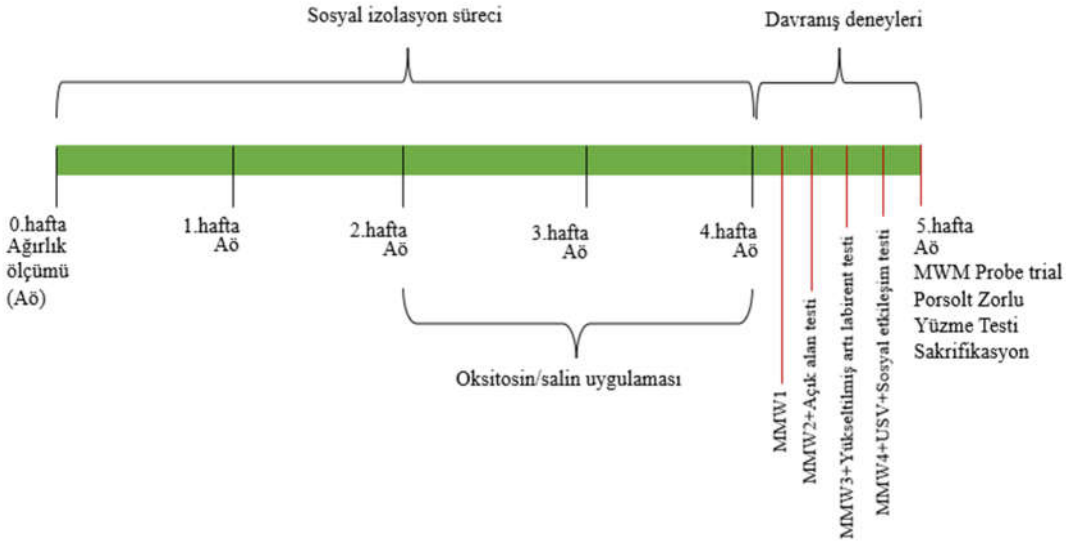
3.6.7.2. Krezil Viyole ile Boyama

Prefrontal korteks ve hipokampus dokularından alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler krezil viyole boyası ile boyanmıştır. Sepete yerleştirilen kesitler bir gece boyunca 60 °C etüvde bekletilmiştir. Daha sonra 20 dakika boyunca etüvde Ksilol I’de bekletildikten sonra onar dakika oda sıcaklığında sırasıyla Ksilol II-III’te bekletilmiştir. Rehidratasyon için %100-96-80-70’lik alkol serisinde kısa süre çalkalanmıştır, sonrasında beş dakika distile suda bekletilmiştir. Kesitler 30 dakika boyama solüsyonunda bekletilmiştir. Yıkama aşaması için %70-96’lık etil alkol serisinde çalkalanmıştır. Sonrasında 20’şer dakika sırayla Ksilol I-II-III’te bekletildikten sonra entellan ile kapama yapılmıştır.

3.7. Araştırma Planı

Tablo 5: Araştırma Planı

Haziran - Ağustos 2021	Tez önerisi hazırlanması
	Tez önerisi sunumu ve kabulü
Eylül - Aralık 2021	Etik kurul onayı
	Proje önerisinin hazırlanması
Eylül- Aralık 2021	Projenin kabul edilmesi
	Malzeme alımları
Kasım-Aralık 2022	Deney prosedürlerinin başlaması
	Deney prosedürlerinin bitişi ve davranış deneylerinin uygulanması
Ocak-Şubat 2023	Sakrifikasyon ve doku örneklerinin biyokimyasal incelenmesi
	Histokimyasal incelemeler
Şubat-Mart 2023	Bulguların değerlendirilmesi
	İstatistiksel analizler
Ocak 2022– Mayıs 2023	Tez ve yayın yazımı



(Aö: Ağırlık ölçümü, MWM 1-2-3-4: Morris su tankı deneyi öğrenme günleri, USV: Ultrasonik vokalizasyon kaydı, Probe trial: Morris su tankı deneyinin beşinci ve son günü)

Şekil 6: Deney Planı

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm veriler ortalama +/- standart hata şeklinde sunulmuştur. Grup ortalamaları arasındaki farklar IBM SPSS Statistics 24 Programı ile One-way, ANOVA, Post-hoc. ve Bonferroni testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi esas alınmıştır.

3.9. Araştırmanın Kısıtlılıkları

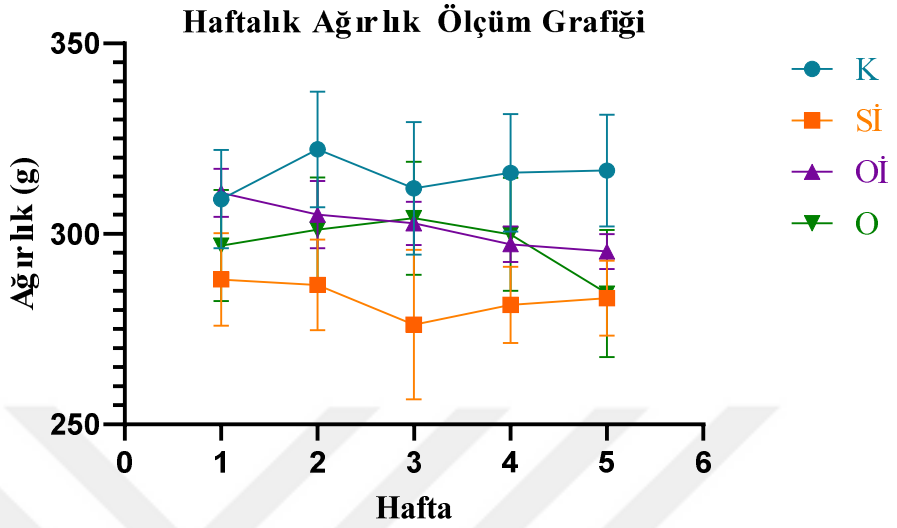
Araştırmamızda amigdala gibi beyin bölgelerindeki nörotrofik faktör seviyelerini ve kandaki kortizol seviyesini de ölçebilirdik fakat kitlerin çok pahalı olması ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) kurulu tarafından verilen desteğin kısıtlı olması nedeniyle bunu gerçekleştiremedik.

3.10.Etik Kurul Onay

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DEÜ-TF HADYEK) tarafından kurulun 29.09.2021 tarihli toplantısında 2021/57 karar numarası ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Hayvanların Vücut Ağırlıkları



Grafik 1: Haftalık Ağırlık Ölçümü

Kontrol grubunda haftalık ağırlık ölçümünde anlamlı fark yoktur.

Sosyal izole grubunda haftalık ağırlık ölçümünde anlamlı fark yoktur.

Oksitosin izole grubunda haftalık ağırlık ölçümünde anlamlı fark yoktur.

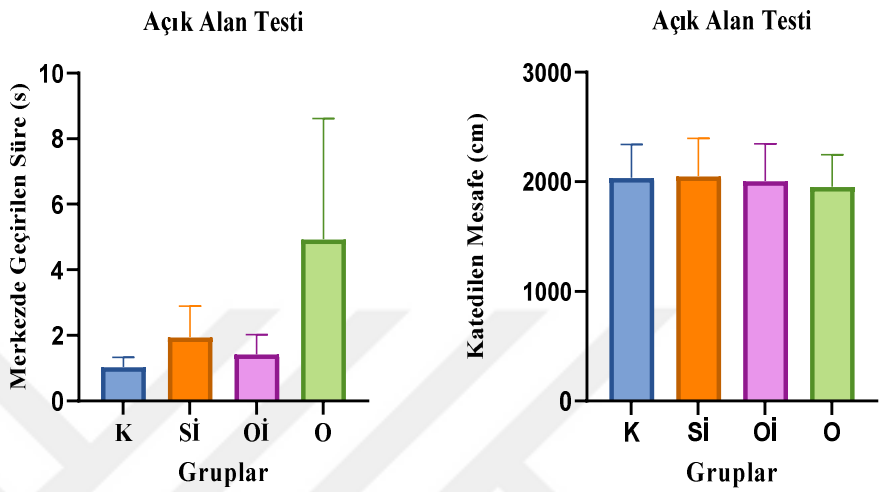
Oksitosin grubunda haftalık ağırlık ölçümünde anlamlı fark yoktur.

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin

4.2. Davranış Deneyleri

4.2.1. Açık Alan Testi Sonuçları

A. B.



Grafik 2: Açık Alan Testi Merkezde Geçirilen Süre ve Katedilen Mesafe

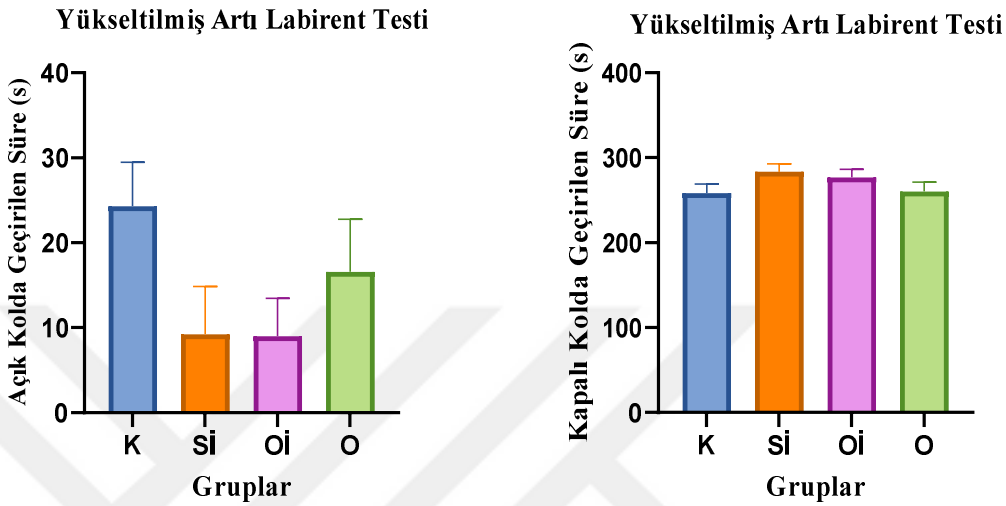
A: Merkezde geçirilen süreler arasında anlamlı fark yoktur.

B: Katedilen toplam mesafeler arasında anlamlı fark yoktur.

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin

4.2.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Sonuçları

A. B.



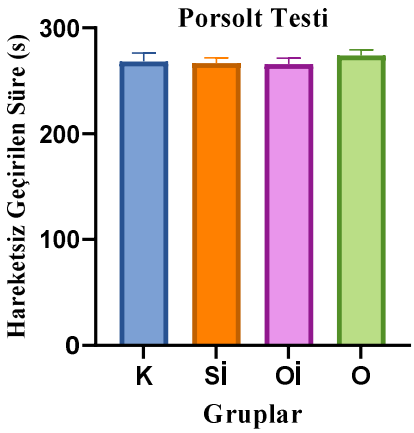
Grafik 3: Yükseltilmiş Artı Labirenti Testi Açık ve Kapalı Kolda Geçirilen Süre

A: Açık kolda geçirilen süreler arasında anlamlı fark yoktur.

B: Kapalı kolda geçirilen süreler arasında anlamlı fark yoktur.

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin

4.2.3. Porsolt Zorunlu Yüzme Testi Sonuçları



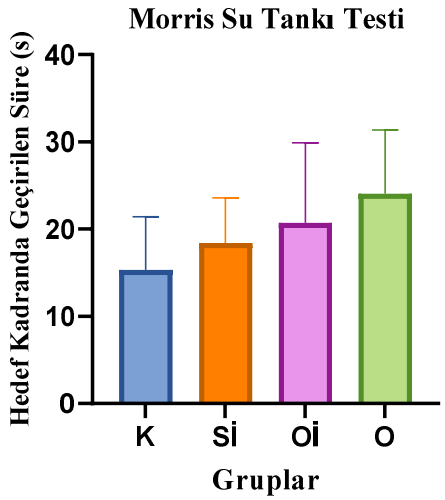
Grafik 4: Porsolt Testi Hareketsiz Geçirilen Süre

Hareketsiz geçirilen süreler arasında anlamlı fark yoktur.

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin

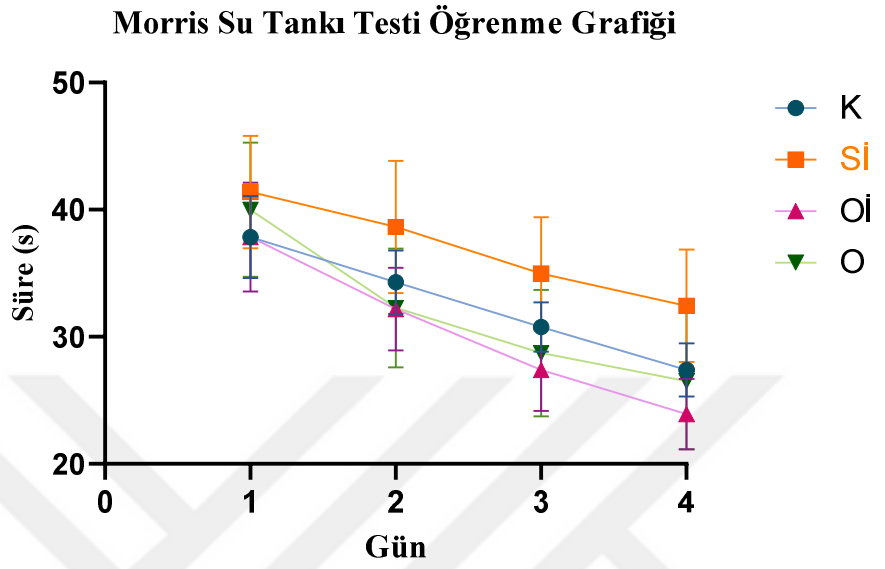
4.2.4. Morris Su Tankı Testi Sonuçları

A.



Grafik 5: Morris Su Tankı Testi Hedef Kadranda Geçirilen Süre

B.



Grafik 6: Morris Su Tankı Testi Öğrenme Grafiği

A. Hedef kadranda geçirilen süreler arasında anlamlı bir fark yoktur.

B. Öğrenme grafiğinde;

- Kontrol grubunda:

Birinci gün ile üçüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.015).

Birinci gün ile dördüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.004).

İkinci gün ile üçüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.004).

İkinci gün ile dördüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.002).

Üçüncü gün ile dördüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.010)

- Sosyal İzole grubunda:

Birinci gün ile üçüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.015).

Birinci gün ile dördüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.004).

İkinci gün ile üçüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.004).

İkinci gün ile dördüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.002).

Üçüncü gün ile dördüncü gün arasında anlamlı bir fark vardır (p=0.010).

- Oksitosin İzole gubunda:

Birinci gün ile üçüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.006).

Birinci gün ile dördüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.002).

İkinci gün ile üçüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.001).

İkinci gün ile dördüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.000).

Üçüncü gün ile dördüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.002).

- Oksitosin grubunda:

Birinci gün ile ikinci gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.014).

Birinci gün ile üçüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.013).

Birinci gün ile dördüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.011).

İkinci gün ile üçüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.041).

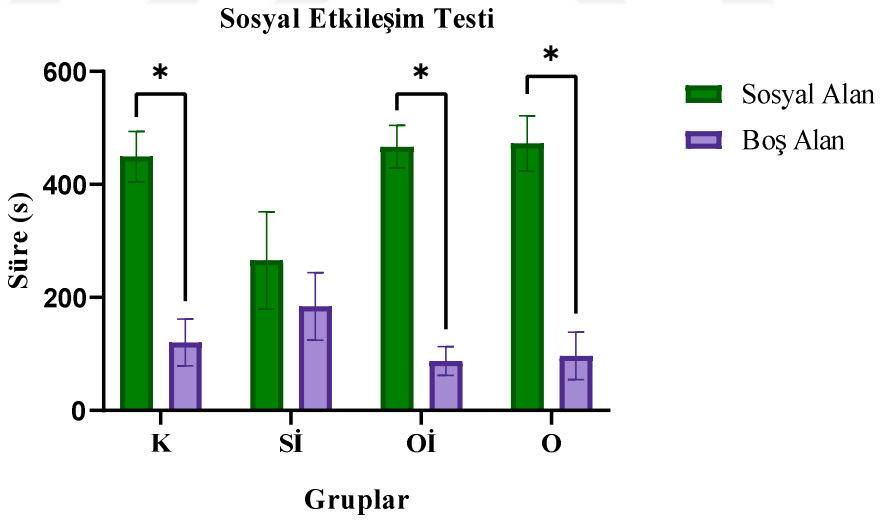
İkinci gün ile dördüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.026).

Üçüncü gün ile dördüncü gün arasında anlamlı fark vardır (p=0.013).

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin

Bu bulgular, tüm gruplardaki yaşlı dişi sıçanların öğrenme testleri sırasında, gizli platformu bulmak için harcadıkları sürenin gün geçtikçe azaldığına işaret etmektedir.

4.2.5. Üç Odalı Sosyal Etkileşim Testi Sonuçları



Grafik 7: Sosyal Etkileşim Testi Sosyal Alan ve Boş Alanda Geçirilen Süre (*: p<0.05)

Kontrol grubunda, sosyal alanda ve boş alanda geçirilen süreler arasında anlamlı fark vardır. Sosyal alanda geçirilen süre artmıştır, hayvanların sosyalliği korunmuştur ($p<0.05$).

Sosyal izole grubunda sosyal alanda ve boş alanda geçirilen süreler arasında anlamlı fark yoktur. Hayvanların sosyalliği bozulmuştur.

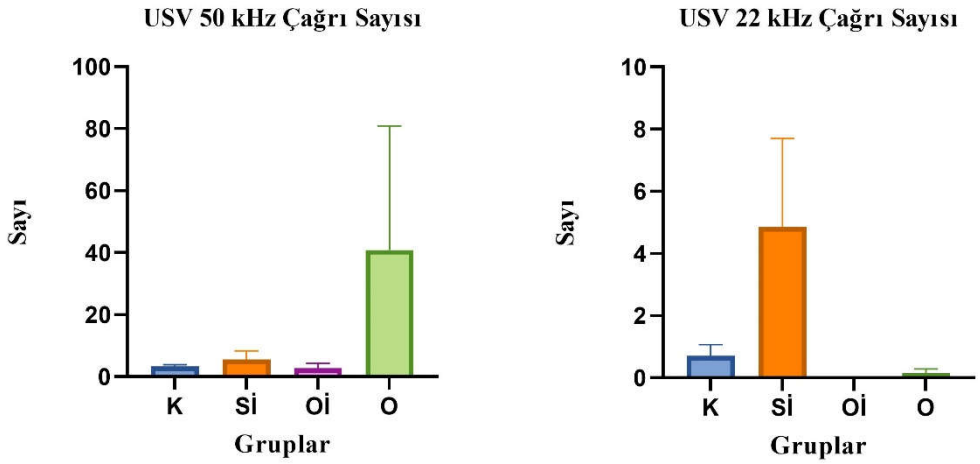
Oksitosin izole grubunda sosyal alanda ve boş alanda geçirilen süreler arasında anlamlı fark vardır. Sosyal alanda geçirilen süre artmıştır, hayvanların sosyalliği korunmuştur ($p<0.05$).

Oksitosin grubunda sosyal alanda ve boş alanda geçirilen süreler arasında anlamlı fark vardır. Sosyal alanda geçirilen süre artmıştır, hayvanların sosyalliği korunmuştur ($p<0.05$).

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin

4.2.6. Ultrasonik Vokalizasyon Sonuçları

A. B.



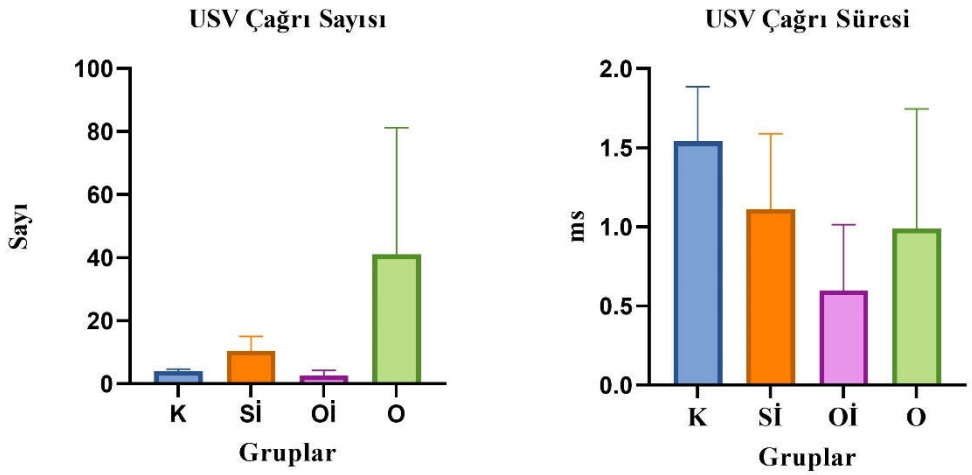
Grafik 8: Sosyal Etkileşim Testi Öncesi Kaydedilen 50 kHz ve 22 kHz Bandındaki USV Sonuçları

Üç odalı sosyal etkileşim testi öncesinde hayvanların ultrasonik vokalizasyon kaydı alınmıştır. Elde edilen bulgulara göre;

A. Deneklerin 50 kHz bandında çıkardığı çağrı sayısında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

B. Deneklerin 22 kHz bandında çıkardığı çağrı sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

A. B.



Grafik 9: Sosyal Etkileşim Testi Öncesi Kaydedilen USV Çağrı Sayısı ve Çağrı Süresi

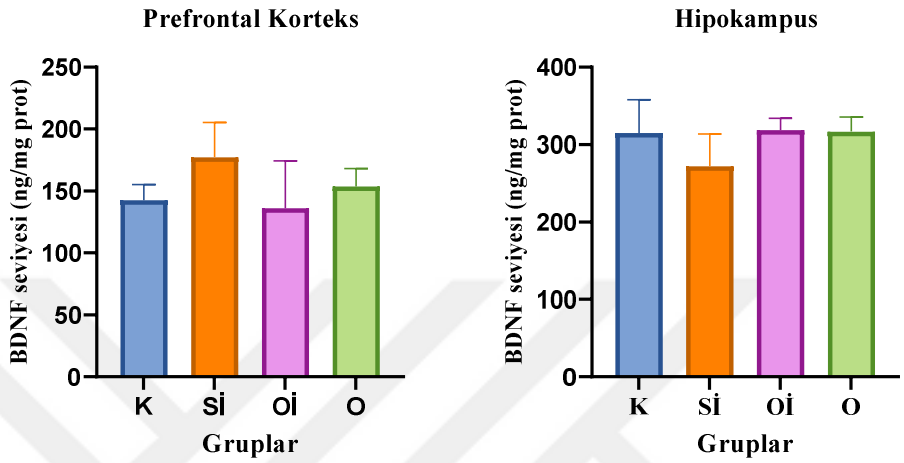
A. Deneklerin beş dakika boyunca kaydedilen USV çağrı sayısında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

B. Deneklerin beş dakika boyunca kaydedilen USV çağrı süresinde, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

4.3.1. BDNF Ölçüm Sonuçları

A. B.



Grafik 10: Prefrontal Korteksteki ve Hipokampusteki BDNF Seviyesi

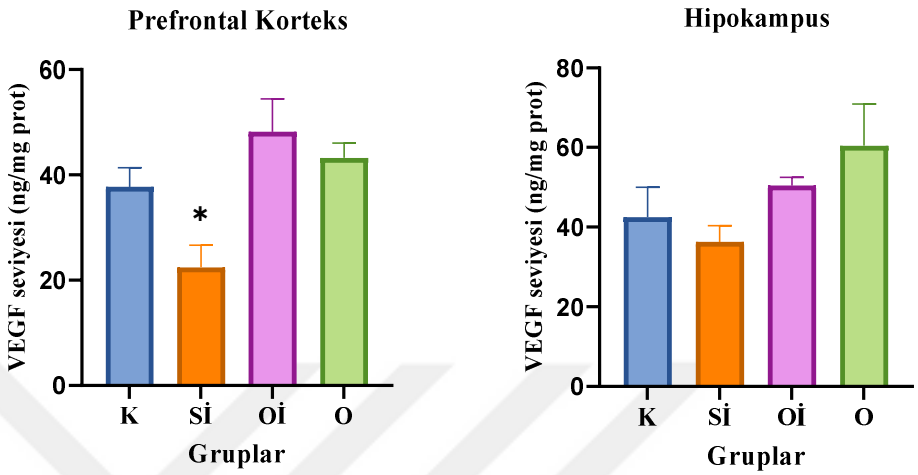
A. Prefrontal korteksteki BDNF seviyeleri arasında anlamlı fark yoktur.

B. Hipokampusteki BDNF seviyeleri arasında anlamlı fark yoktur.

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin

4.3.2. VEGF Ölçüm Sonuçları

A. B.



Grafik 11: Prefrontal Korteks ve Hipokampusteki VEGF Seviyesi

(*: $p<0.05$)

A: Prefrontal korteksteki VEGF seviyeleri arasında anlamlı fark vardır. Sosyal izole grubunun VEGF seviyesi diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Oksitosin izole grubunun VEGF seviyesi sosyal izole grubundan yüksek bulunmuştur, aralarında anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

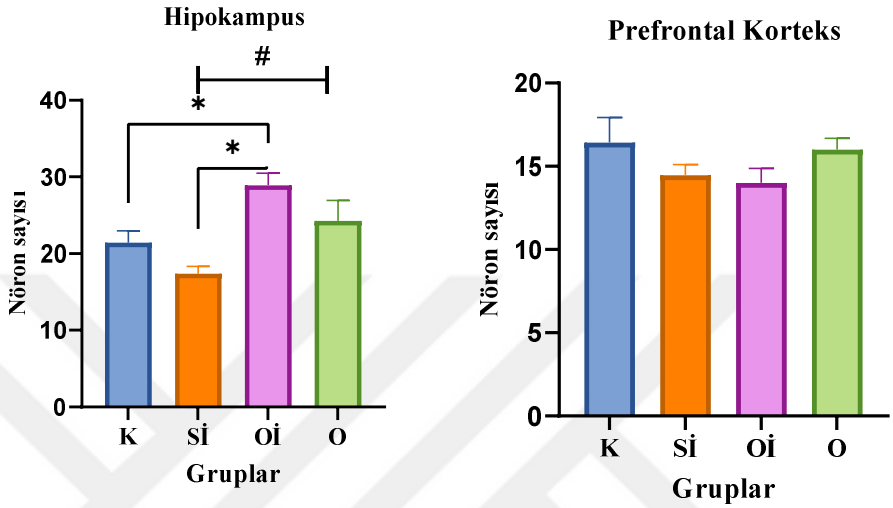
B: Hipokampusteki VEGF seviyeleri arasında anlamlı fark yoktur.

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin

4.4. Histolojik İncelemeler

4.4.1. Hipokampus ve Prefrontal Kortekstеki Nöron Sayısı

A. B.



Grafik 12: Hipokampus ve Prefrontal Kortekstеki Nöron Sayısı

A: Hipokampusteki nöron sayıları arasında anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

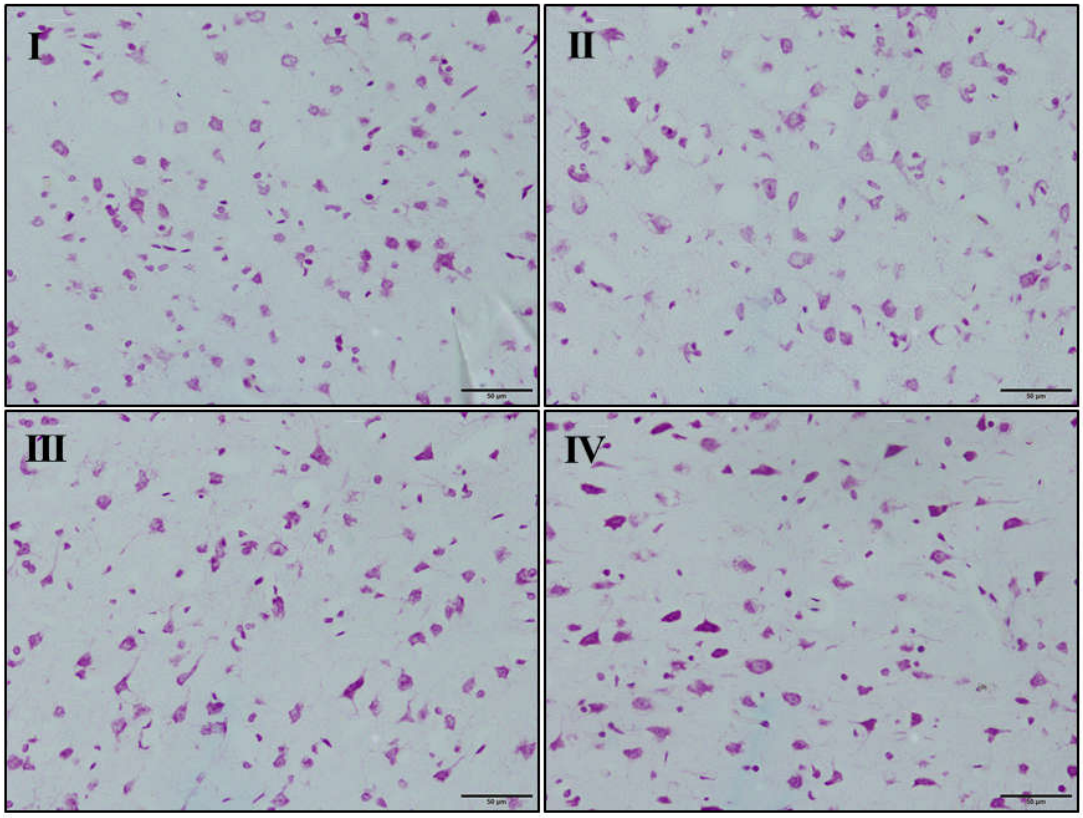
Oksitosin izole grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardır. Oksitosin izole grubundaki nöron sayısı kontrole göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Oksitosin izole grubu ile sosyal izole grubu arasında anlamlı fark vardır. Oksitosin izole grubundaki nöron sayısı sosyal izoleye göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Oksitosin grubu ile sosyal izole grubu arasında anlamlı fark vardır. Oksitosin grubundaki nöron sayısı sosyal izoleye göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

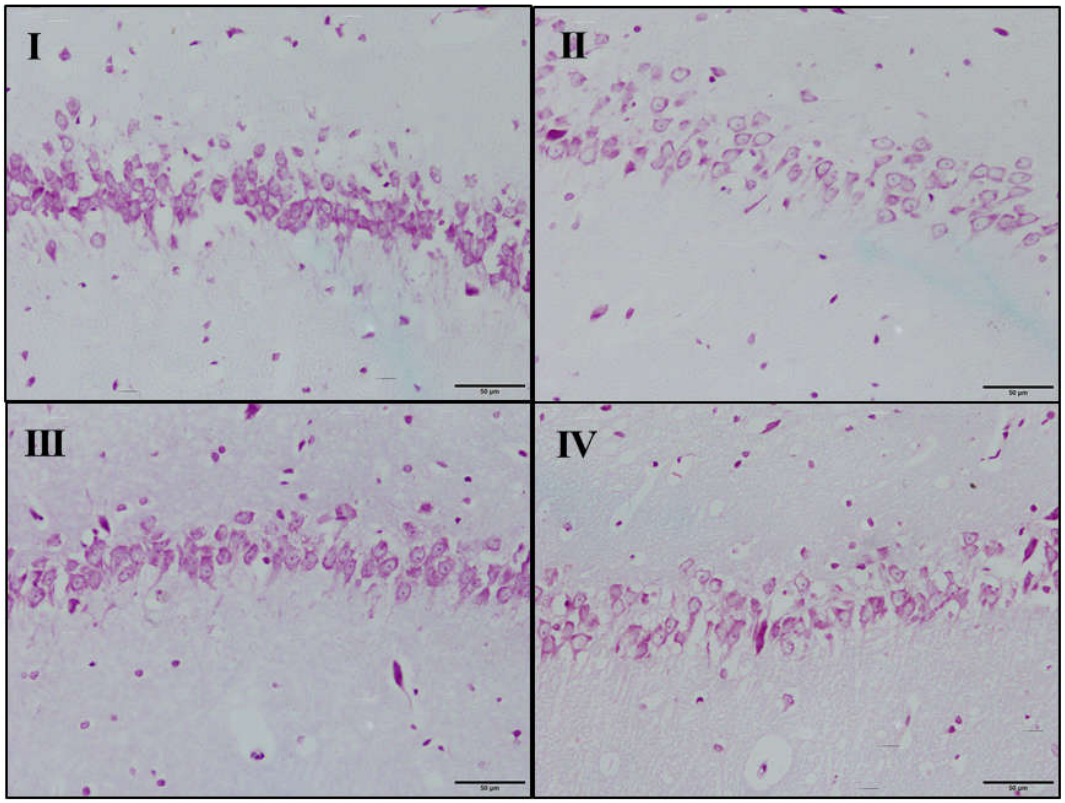
B: Prefrontal kortekstеki nöron sayıları arasında anlamlı fark yoktur.

K: Kontrol, Sİ: Sosyal İzole, Oİ: Oksitosin İzole, O: Oksitosin



Şekil 7: Prefrontal Korteksteki Nöron Görüntülemeleri

(I: Kontrol, II: Sosyal İzole, III: Oksitosin, IV: Oksitosin İzole)



Şekil 8: Hipokampusteki Nöron Görüntülemeleri

(I: Kontrol, II: Sosyal İzole, III: Oksitosin, IV: Oksitosin İzole)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sosyal izolasyon stresinin ve intranazal yoldan verilen oksitosinin fizyolojik ve davranışsal değişiklikler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sosyal izolasyon stresinin etkisi literatürdeki çalışmalarda farklılık göstermektedir. Oksitosinin, stresin yol açtığı negatif değişiklikler üzerinde koruyucu etkisinin olduğu mevcut çalışmalar ile desteklenmektedir.

5.1. Sosyal İzolasyon Stresinin ve Oksitosinin Vücut Ağırlığı ve Davranışsal Parametreler Üzerine Etkileri

Dört haftalık çeşitli ön görülemeyen stresli durumlara (sosyal izolasyon, kalabalık ortam) maruz bırakılan dişi Wistar sıçanların olduğu bir çalışmada hayvanların stres seviyesine bakılmıştır. Zorunlu yüzme testinde kronik sosyal strese maruz kalan dişiler ile kontrol grubu arasında su içinde hareketsiz kalma süresinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.39$). Ayrıca kronik strese maruz kalan dişi sıçanların ve diğer grupların vücut ağırlıklarında anlamlı bir fark yoktur (120).

Yaşlanmanın tek başına, sosyal durumlarda anksiyeteyi arttırabileceği ve sosyal motivasyonu azaltabileceği düşünülmektedir. Anksiyeteyi değerlendirmek için kullanılan açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testinde yaşlı sıçanların genç olanlara göre daha yüksek oranda anksiyete benzeri davranış gösterdiği gözlenmiştir. İki ve dört haftalık sosyal izolasyona maruz kalan üç aylık genç sıçanlar, 15 aylık yetişkin sıçanlar ve 24 aylık yaşlı sıçanların yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda geçirdikleri zamanlar karşılaştırılmıştır. Dört haftalık sosyal izolasyona maruz kalmış yaşlı sıçanların, genç ve yetişkin sıçanlara göre açık kollarda daha az zaman geçirdiği sonucuna ulaşılmıştır (121).

Yirmi dört aylık yaşlı ve dört aylık genç hayvanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşlıların açık kollara giriş sayısı gençlere göre daha az bulunmuştur ($p<0.001$). Bunun yaşlılığa bağlı motor aktivitede azalmaya ve anksiyete seviyesinin yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Açık alan testinde genç olanlara göre yaşlılar periferde anlamlı olarak daha az mesafe katetmiştir ($p<0.05$). Periferde geçirilen sürenin ve katedilen mesafenin motor aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Merkezde geçirilen süre ise anksiyete seviyesini yansıtmaktadır. Elde edilen bulgulara göre yaşlı hayvanlar genç olanlara göre merkezde daha az zaman

geçirmiştir ($p<0.001$). Bu durum anksiyete düzeyinin yaşlılarda daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Sosyal etkileşim testinde yaşlı hayvanların sergilediği sosyal davranış genç olanlara göre anlamlı olarak yüksektir ($P<0.001$) (122).

On iki haftalık sosyal izolasyonun anksiyete benzeri davranışlar üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, sosyal izole olan erkek adölesan sıçanların açık alan testinde merkezde, kontrol grubuna göre daha az zaman geçirdiği sonucuna ulaşılmıştır ($p<0.001$). Zorunlu yüzme testinde ise sosyal izole grubun suda hareketsiz kalma süresi kontrol grubuna göre daha fazladır ($p = 0.042$), bu da sosyal izolasyonun depresyon benzeri davranışları arttırdığı anlamına gelebilmektedir (123).

Literatürden elde edilen bilgiler ışığında, strese verilen fizyolojik veya davranışsal tepkilerin cinsiyete bağlı olduğu söylenebilmektedir. Erkek hayvanlar için stresli sayılabilecek bir durumun dişilerde de aynı etkiye sahip olması gerekmemektedir (124,125).

Yirmi bir aylık yaşlı ve üç aylık genç sıçanlar ile yapılan bir çalışmada hayvanlar kontrol ve akut psikososyal stres gruplarına ayrılmıştır. Morris su tankı testinde yaşlı deneklerin genç olanlardan daha yavaş yüzdüğünü belirtmek gerekir ve bu düşük hız, yaşlı deneklerdeki daha uzun gecikme sürelerini kısmen açıklamaktadır. ($p<0.01$). Probe trial gününde hedef kadranda geçirilen zamanda strese maruz kalmış yaşlı sıçanlar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0.05$). Yaşlanma, sıçanlarda lokomotor aktiviteyi ve keşfetme davranışını azaltabilir ve farklı stres faktörlerinin etkisini engelleyen bir stres faktörü olarak işlev görebilir (126).

Sosyal etkileşim testi sıçanlarda sosyalliği ve buna sekonder olarak anksiyeteyi değerlendirmek için kullanılmaktadır (127).

Üç aylık genç, 30 aylık yaşlı sıçanların kullanıldığı bir deneyde anksiyete ile ilişkili davranışlar değerlendirilmiştir. Sosyal etkileşim testinin ilk 10 dakikasında, yaşlı sıçanlar genç sıçanlara göre sosyal alanda önemli ölçüde daha az zaman (%75) harcamıştır. Yaşlı sıçanların lokomotor aktivitesi azalma eğiliminde olsa da bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (128).

Doğum sonrası anneden ayrılan 21 günlük erkek sıçanlara sosyal izolasyon protokolü uygulanmıştır. Sosyal izolasyon ve kontrol grubu üç haftalık bir izolasyon sürecine tabi tutulmuştur. Daha sonra iki hafta boyunca sosyal izolasyon grubu yeniden sosyalleştirilmiştir. Beş haftanın sonunda hayvanlara sosyal etkileşim testi uygulanmıştır. Sosyal izole grubun yabancı hayvan ile etkileşime geçme süresindeki gecikme süresi kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (p=0.033). Sosyal izole grubun yabancı hayvan ile etkileşime geçme süresi ve miktarı da kontrole göre daha az bulunmuştur (p=0.040, p=0.009) (129).

Sekiz gün boyunca intraperitoneal oksitosin ve salin alan yaşlı sıçanlar ile yapılan bir çalışmada elde edilen bulgulara göre, oksitosin alan grup yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda kontrol grubuna göre daha fazla zaman geçirmiştir (p=0.12). Açık alan testinde oksitosin alan grup merkezde kontrole göre anlamlı olarak daha fazla zaman geçirmiştir (p=0.27). Yine aynı çalışmada yapılan sosyal etkileşim testinde yaşlı ve salin almış hayvanların boş ve sosyal alanda geçirdikleri süre arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yaşlı ve oksitosin alan hayvanlar ise sosyal alanda boş alana göre anlamlı olarak daha fazla zaman geçirmiştir, oksitosin alan grupların sosyalliği korunmuştur (p=0.007) (53).

Yetişkin dişi sincap maymunlarında kronik intranazal oksitosin uygulamasının akut stres kaynaklı hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen aktivasyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, hayvanlar intranazal oksitosin ve salin alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hayvanlara sekiz gün boyunca 50 µg oksitosin veya 300 µl salin intranazal olarak verilmiştir. Sekiz günlük prosedürden sonra hayvanlar 30-90 dakika akut sosyal izolasyona maruz bırakılmıştır. Bu işlemin hemen sonrasında hayvanların kanları alınarak kortizol seviyeleri ölçülmüştür. Oksitosin alan hayvanların kortizol seviyesi salin alanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.034). Bu bulgular, oksitosinin HPA aksının aktivasyonunu azalttığı ve insanlarda stresle ilişkili psikiyatrik bozuklukların gelişimine karşı koruma sağlayabileceği teorisini desteklemektedir (130).

İntranazal oksitosin uygulamasının anneden ayrılma stresi yaşamış yetişkin erkek ve dişi Wistar sıçanlarındaki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hayvanlar; kontrol, anneden ayrılanlar, anneden ayrılıp 0.02 µg/kg oksitosin alanlar ve anneden

ayrılıp 2 μg/kg oksitosin alanlar olarak gruplandırılmıştır. Hayvanlar iki aylık olduğunda birtakım davranış deneyleri uygulanmıştır. Çalışmada 0.02 μg/kg oksitosin alan dişi hayvanlar diğer gruplara göre yükseltilmiş artı labirent testinde açık kollarda daha çok zaman geçirmiştir ($p < 0.05$), 0.02 μg/kg oksitosin alan erkek hayvanlar ise anneden ayrılan ve 2 μg/kg oksitosin alan gruba göre açık kollarda anlamlı olarak daha çok zaman geçirmiştir ($p < 0.01$). Bu bulgulara göre, 0.02 μg/kg oksitosin uygulaması hem dişi hem erkek sıçanlarda, açık alan testinde lokomotor aktiviteyi arttırmıştır ($p < 0.001$). Morris su tankı deneyinde ilk dört gün boyunca, oksitosin alan dişi ve erkek sıçanların platformu bulma süresi, kontrole ve anneden ayrılan hayvanlara göre daha kısa olarak kaydedilmiştir. Probe trial gününde hedef kadranda geçirilen süre yalnızca anneden ayrılan ve 0.02 μg/kg oksitosin alan erkek deneklerde düşük bulunmuştur. Oksitosinin dozu, oksitosin alan dişi sıçanların anneden ayrılan dişi sıçanlara göre hedef kadranda geçirdiği süreyi arttırmamıştır (80).

Anneden ayrılma stresine maruz kalmış iki aylık erkek Sprague–Dawley sıçanlarında intranazal oksitosin uygulamasının etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, oksitosin dozu 0.1 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Oksitosin, hayvanlara inhalasyon yoluyla uygulanmıştır. Hayvanlara 14 gün boyunca oksitosin veya salin verilmiştir. Zorlu yüzme testinde, anneden ayrılma stresi yaşayan hayvanların hareketsiz kalma süresi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Oksitosin alan gruplarda ise hareketsiz kalma süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Gruplar arasında total yüzme zamanında herhangi bir fark gözlenmemiştir (131).

Dokuz aylık kronik sosyal izolasyon uygulanan bir aylık dişi ve erkek Wistar sıçanlarda davranışsal verilere ve biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Açık alan testinde tüm dişilerin lokomotor aktivitesi erkeklerden daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.043$). Her iki cinsiyette de lokomotor aktivitede sosyal izole ve sosyal gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.123$). Grupların, morris su tankı deneyinde platforma ulaşmada meydana gelen gecikme süresinde anlamlı bir fark yoktur (132).

Yedi gün boyunca uygulanan kronik kısıtlama stresinin (1h/gün) ve intranazal oksitosin uygulamasının (2 μg/kg/gün) adölesan dişi ve erkek sıçanlardaki

biyokimyasal etkilerini ve öğrenme-bellek üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan çalışmada öğrenme-belleği değerlendirmek için Morris su tankı deneyi kullanılmıştır. Probe trial gününde her iki cinsiyette, kısıtlama stresi+salin grubu hedef kadranda oksitosin alanlara göre daha az zaman geçirmiştir ($p<0.002$). Oksitosin uygulaması ile hedef kadranda geçirilen süre her iki cinsiyette de artmıştır ($p<0.001$) (133).

Oksitosin uygulaması veya sosyal izolasyon stresi hayvanların haftalık vücut ağırlıklarında anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır. Bu, literatürdeki bilgilerle uyum sağlamaktadır.

Literatürdeki çalışmalara bakarak yaşlılığın anksiyete benzeri davranışları arttırdığını söyleyebilmekteyiz. Açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılmaktadır. Açık alan testinde periferde daha uzun zaman geçirmek, toplamda daha az mesafe katetmek, yükseltilmiş artı labirent testinde ise kapalı kollarda geçirilen zamanın açık kollarda geçirilen zamandan daha fazla olması anksiyetenin bir göstergesi olarak yorumlanmaktadır. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında yaşlı hayvanlar genç hayvanlara göre periferde daha çok zaman geçirmiş, kapalı kollarda daha uzun süre kalmıştır. Yaşlılığa bağlı olarak lokomotor aktivitelerde meydana gelen doğal azalmanın bir sonucu olarak açık alan testinde toplamda katedilen mesafe diğer yaş gruplarına göre daha azdır.

Sosyal izolasyon bir stres çeşitidir. Anksiyete düzeyini arttıran bir faktör olarak rol oynayabilmektedir. Bunun yanı sıra oksitosin uygulamasının kognitif fonksiyonları düzenlediği, anksiyeteyi azaltıcı bir yönü olduğu, lokomotor aktiviteyi arttırdığı literatürdeki çalışmalarla desteklenmektedir. Çalışmamızda kullandığımız 18-24 aylık yaşlı dişi sıçanların Açık Alan Testi'nde merkezde geçirdiği sürelerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Aynı şekilde katedilen toplam mesafede de gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Yükseltilmiş artı labirent testinde açık ve kapalı kollarda geçirilen süreler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Çalışmamızda, oksitosin alan veya sosyal olan deneklerde lokomotor aktivite anlamlı olarak artmamış, anksiyete düzeyinde bir farklılık gözlenmemiştir. Strese verilen davranışsal ya da fizyolojik yanıtların cinsiyete bağlı olduğu da bilinmektedir. Erkekler için stresli sayılabilecek bir durum dişilerde aynı etkiyi

bırakmayabilir. Bu bilgiden yola çıkarak yaşlılığın başlı başına etkili bir faktör olduğunu söylemekle beraber dişilerin strese yanıtının erkeklere göre farklı olabileceği gerçeği göz önüne alınmalıdır. Yaşlı dişi sıçanlarla yapılan çalışmaların az olması, çalışmamızı değerli kılmaktadır.

Kronik stres modellerinden birine (Anneden ayrılma stresi, kısıtlayıcı stres, tekrarlayıcı sosyal stres, kronik sosyal izolasyon vs.) maruz kalan deneklerin, Porsolt zorunlu yüzme testinde suda hareketsiz geçirdiği sürenin arttığını söyleyebiliriz. Oksitosin alan deneklerde hareketsiz kalma süresinin azaldığı literatürdeki çalışmalarla desteklenmektedir. Bunların aksine hareketsiz kalma süresinin kronik strese maruz kalan dişiler ve kontrol grubundakiler arasında anlamlı bir farkının olmadığı çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, suda hareketsiz kalma süresinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular, kronik sosyal izolasyon stresinin yaşlı dişilerde depresyon benzeri davranışlar oluşturmadığı şeklinde yorumlanabilmektedir. Sosyal izolasyon stresinin yaşlı dişi sıçanlarda, genç olan dişilerde veya erkeklerde olduğundan farklı sonuçlar doğurabileceğini de olasılıklar arasına katmak gerekmektedir.

Mevcut çalışmalara göre stresin öğrenme ve bellek üzerine olumsuz etkileri vardır. Oksitosinin hedef kadranda geçirilen süreyi arttırıp arttırmadığı tartışma konusu olmuştur. Oksitosin alan ve strese maruz kalan grupların hedef kadranda geçirdiği süreler arasında anlamlı bir farkın olmadığı çalışmalar mevcuttur. Buna karşın oksitosinin öğrenmeyi olumlu yönde etkilediği çalışmalar da vardır. Çalışmamızda kullandığımız Morris Su Tankı Deneyi'nde probe trialda hedef kadranda geçirilen süreler arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Elde edilen sonuçlar ile yapılan grafikte oksitosinin ve sosyalliğin etkisini görebilmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Öğrenme grafiğinde görüldüğü üzere, yaşlı dişi sıçanların öğrenme testleri sırasında, gizli platformu bulmak için harcadıkları sürenin gün geçtikçe azaldığını görebilmekteyiz. Bu bilgiden yola çıkarak bütün grupların platformun yerini öğrendiği söylenebilir.

Sosyal etkileşim testi sıçanlarda sosyalliği değerlendirmek için kullanılmaktadır. Sosyal izolasyonun sosyalliği bozduğu, oksitosinin sosyal davranışları olumlu yönde etkilediği çalışmalarla desteklenmektedir. Çalışmamızda

elde edilen bulgulara göre, sosyal izole grubunda sosyal alanda ve boş alanda geçirilen süreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sosyal izole hayvanların sosyalliği bozulmuştur ($p>0.05$). O, Oİ, K grubunda sosyal alanda ve boş alanda geçirilen süreler arasında anlamlı fark vardır. Sosyal alanda geçirilen süre artmıştır, hayvanların sosyalliği korunmuştur ($p<0.05$). Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumludur.

Ultrasonik vokalizasyon, duygulanımı ölçmek için kullanılan bir parametredir. Çağrıların 22 kHz aralığında olması negatif duygulanımın, 50 kHz aralığında olması ise pozitif duygulanımın bir göstergesi olarak bilinmektedir. Toplamda 151 adet erkek adölesan ve yetişkin sıçanın kullanıldığı bir çalışmada, 50 kHz aralığındaki çağrılar, sosyal ve sosyal olmayan ödülün bir sonucu olarak baz alınmıştır. Testte uyaran olarak sosyallik ve yemek faktörü kullanılmıştır. Hayvanların bir kısmına testten önce 25 dakikalık veya üç saatlik sosyal izolasyon protokolü uygulanmıştır. Hayvanların hepsi yemek olan veya sosyal olan odada boş olana göre daha fazla zaman geçirmiştir. Adölesanlar yetişkinlere göre sosyal uyaranı daha fazla merak etmiştir fakat yemek olan odada geçirilen zamanda yaşlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Test zamanı sosyal izole olan adölesan sıçanların ürettiği 50 kHz aralığındaki çağrı miktarı, 25 dakika veya üç saat boyunca sosyal izole olan sıçanlara göre daha fazladır. Adölesan ve yetişkin sıçanların hepsi sosyal odada boş olana göre anlamlı olarak daha fazla zaman geçirmiştir. Sosyal izole olan yetişkin sıçanlar sosyal uyaran veya yemek varlığında, adölesan olanlara göre daha fazla 50 kHz aralığında çağrı üretmiştir. Sosyal uyaranla test edildiğinde sosyal izole hayvanların ürettiği 50 kHz aralığındaki çağrılarda anlamlı bir artış gözlenmiştir (119).

Çalışmamızda üç odalı sosyal etkileşim testi öncesinde hayvanların ultrasonik vokalizasyonları beş dakika boyunca kaydedilmiştir. Deneklerin ürettiği USV çağrı sayısı veya süresinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Buna ek olarak 22 kHz ve 50 kHz aralığında üretilen çağrılarda da gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur.

5.2. Sosyal İzolasyon Stresinin ve Oksitosinin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

Dokuz aylık kronik sosyal izolasyon uygulanan bir aylık dişi ve erkek sıçanlarda davranışsal verilere ve biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Sosyal izole

dişi sıçanların prefrontal korteksindeki proBDNF seviyesi, sosyal dişi sıçanlara göre anlamlı şekilde azalmıştır ($p = 0.032$) (132).

Sekiz haftalık sosyal izolasyon protokolü uygulanan erkek Sprague-Dawley sıçanların BDNF seviyesine bakılmıştır. Hipokampusteki BDNF seviyesi sosyal grupta izole gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p< 0.001$). Prefrontal korteksteki BDNF seviyesinde ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.16$) (134).

Sosyal izolasyonun stres faktörü olarak kullanıldığı bir çalışmada, dişi ve erkek sıçanların BDNF seviyesi karşılaştırılmıştır. Sosyal izole dişi ve erkeklerin kortikal ve hipokampal BDNF seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Cinsiyetler karşılaştırıldığında dişilerin hipokampal BDNF seviyesi erkeklerden %40 oranında daha düşük bulunmuştur (135).

Yedi gün boyunca uygulanan kronik kısıtlama stresinin (1h/gün) ve intranazal oksitosin uygulamasının (2 µg/kg/gün) adölesan dişi ve erkek sıçanlardaki biyokimyasal etkilerini araştıran bir çalışmada hipokampal BDNF ve VEGF seviyesine bakılmıştır. Her iki cinsiyette de strese maruz kalan ve aynı zamanda intranazal oksitosin alan deneklerin hipokampal VEGF ve BDNF seviyesi kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Dişilerde VEGF: $p<0.001$; BDNF: $p<0.05$) (133).

Anneden ayırma stresinin farklı yaş gruplarında prefrontal korteks ve hipokampus BDNF seviyelerine etkisini ölçen bir çalışmada genç, adölesan ve yetişkin dişi ve erkek Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Anneden ayırma stresinin yaş ile arasındaki ilişki anlamlı ($p=0.001$), cinsiyet ile arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur. Anneden ayırma stresinin adölesan ve yetişkin sıçanlarda hipokampal BDNF seviyesini, kontrole göre anlamlı şekilde arttırdığı görülmektedir ($p = 0.007$). Üç farklı yaş grubu ve prefrontal korteks BDNF seviyesi arasında anlamlı bir fark vardır ($p = 0.015$). Kontrol grubundaki yetişkin sıçanların prefrontal korteksteki BDNF seviyesi kontrol grubundaki adölesanlarınkine göre yüksek bulunmuştur. Strese maruz kalmış yetişkin sıçanların prefrontal korteksteki BDNF seviyesi, strese maruz kalan adölesan ve genç sıçanlarınkine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (136).

Akut ve kronik stresin, iki aylık genç ve 22 aylık yaşlı erkek sıçanların hipokampus BDNF seviyesi üzerine etkisinin bakıldığı bir çalışmada, akut stres oluşturmak için hayvanlar deney gününde 10 dakika boyunca 4˚C suda yüzdürülmüştür. Kronik stres modeli oluşturmak için ise hayvanlar 25˚C suda, günde 10 dakika, 21 gün boyunca yüzdürülmüştür. Hipokampus BDNF seviyesi her iki yaş grubunda da kronik strese maruz kalan deneklerde kontrole göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Buna ek olarak yaşlı deneklerin BDNF ekspresyonu genç olanlarınkine göre daha azdır (137) .

Akut ve kronik kısıtlama stresinin iki aylık erkek sıçanlarda hipokampal nöron ve BDNF mRNA ekspresyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Her iki stres durumunda da hipokampal BDNF mRNA seviyesi kontrole göre anlamlı ölçüde azalmıştır (138).

BDNF plastisitede önemli bir rol oynamaktadır, VEGF ise anjiyogenezde görevli olmasının yanı sıra nörogenezde de etkilidir. VEGF'nin öğrenme ve bellek gibi hipokampusa bağlı süreçleri etkilediği bilinmektedir. Sosyal izolasyonun hipokampusta ve prefrontal korteksteki BDNF seviyesini azalttığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Oksitosinin ise VEGF ve BDNF seviyesini arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Genç, adölesan ve yetişkin dişi ve erkek hayvanlarla yapılan çalışmalar mevcutken yaşlı dişiler ile yapılan çalışmalar yetersizdir, bu nedenle anlamlı bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Yaşlanmanın beyin yapısında olumsuz değişikliklere sebep olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre prefrontal korteksteki ve hipokampustaki BDNF seviyeleri arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Oksitosin ve sosyal izolasyonun BDNF ekspresyonu üzerine etkisi istatistiksel olarak gözlenememiştir. Prefrontal korteksteki VEGF seviyeleri arasında anlamlı fark vardır. Sosyal izole grubunun prefrontal korteks VEGF seviyesi diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Oksitosin izole grubunun prefrontal korteks VEGF seviyesi sosyal izole grubundan yüksek bulunmuştur, aralarında anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Oksitosinin sosyal izolasyon stresi sonucunda azalan prefrontal korteks VEGF ekspresyonu üzerinde koruyucu etkisi olduğu söylenebilmektedir. Hipokampusteki VEGF seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

5.3. Sosyal İzolasyon Stresinin ve Oksitosinin Hipokampus ve Prefrontal Korteksteki Nöron Sayısı Üzerine Etkileri

Anneden ayrılma stresinin, oksitosin alan ve almayan dişi ve erkek sıçanların prefrontal korteks ve hipokampal nöron sayısı üzerine etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada strese maruz kalan ve oksitosin alan erkeklerde prefrontal korteks nöron sayısı kontrole göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.001$). Dişi sıçanların prefrontal korteks nöron sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Anneden ayrılma stresi yaşamış her iki cinsiyette de hipokampal nöron sayısında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (80).

Yaşlanma, insan beyninde kognitif disfonksiyona, nöronal atrofiye, hücre kaybına ve orta derecede nöroinflamasyona sebep olmaktadır. Yaşlı, erkek ve dişi şempanzelerle yapılan bir çalışmaya göre yaşa bağlı olarak hipokampustaki CA1 ve CA3 bölgelerindeki nöronlarda anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ($p \leq 0.02$). Yaş ve prefrontal korteksteki nöron sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (139).

Stresin beyinde birtakım fızyolojik değişikliklere sebep olduğu bilinen bir gerçektir. Yaşlanmayla beraber beyinde hücre ölümünün ve nöronal atrofinin arttığı da çalışmalarla desteklenmektedir. Buna karşın yaşın prefrontal korteks veya hipokampal nöron sayısı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı çalışmalar da vardır. Sosyal izolasyon stresinin her iki bölgedeki nöron sayısının azalmasına katkı sağlayabileceği göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, hipokampustaki nöron sayıları arasında anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Oksitosin izole grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardır. Oksitosin izole grubundaki nöron sayısı kontrole göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Oksitosin izole grubundaki nöron sayısı sosyal izoleye göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Oksitosin grubundaki nöron sayısı sosyal izoleye göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bulgulardan yola çıkarak oksitosinin ve sosyalliğin hipokampustaki nöron sayısı üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu söylenebilir. Morris su tankı deneyinde tüm grupların platformun yerini öğrenmiş olması ile hipokampus nöron sayısı arasında anlamlı bir ilişki olabilir.

Prefrontal korteksteki nöron sayıları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$). Farklı hayvanlarla yapılan çalışmalarda da dişiler ve prefrontal korteks nöron sayısı

arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Stresin çeşidi, süresi, hayvanların yaşı ve cinsiyeti sonuçları etkileyen faktörlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sosyal izolasyon bireylerin fiziksel ve mental sağlığını etkileyen önemli bir sorun olarak görülmektedir. Özellikle pandemi dönemiyle artan sosyal izolasyon, yaşlı bireyler başta olmak üzere toplumun büyük bir kısmını etkilemektedir. Oksitosinin kognitif fonksiyonlarda ve davranış üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde bilimsel çalışmalara daha çok konu olmaya başlamıştır.

Bu çalışmada, sosyal izole edilen yaşlı dişi sıçanlarda intranazal oksitosinin kognitif fonksiyonlar, davranış değişiklikleri ve hipokampus ile prefrontal korteksteki BDNF ve VEGF seviyesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Deneklerin anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılan açık alan testinde merkezde ve totalde geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine anksiyeteyi ölçmek için kullanılan yükseltilmiş artı labirent testinde açık ve kapalı kollarda geçirilen süreler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Depresyon benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılan Porsolt zorlu yüzme testinde ise hareketsiz kalınan sürelerde anlamlı bir fark yoktur. Elde edilen bulgular doğrultusunda yaşlı sıçanların strese verdiği yanıtın, genç veya adölesan sıçanların yanıtından farklı olabileceği söylenebilmektedir. Ayrıca cinsiyetin de strese verilen yanıtta etkili olduğu da unutulmamalıdır. Oksitosin alan gruplarda da istatistiksel anlamda bir fark olmaması, yaşa ve oksitosinin dozuna bağlı olabilir. Oksitosin uygulama protokolünde belirtildiği gibi hayvanlar totalde 14 kez oksitosin almıştır, daha etkin bir sonuç alabilmek için oksitosin verme süresinin uzatılması öneriler arasında sunulabilir. Uzamsal belleği değerlendirmek için Morris su tankı deneyi kullanılmıştır, öğrenme günlerinde platformun yerini bulma süresi tüm gruplarda giderek azalmıştır. Bütün denekler platformun yerini öğrenmiştir. Probe trial gününde hedef kadranı bulma süresinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. On dört günlük oksitosin kullanımının uzamsal bellek üzerine somut bir etkisi gözlenmemiştir. Oksitosinin ve sosyalliğin davranış üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir ve bu, literatürdeki çalışmalarla desteklenmektedir. Çalışmamızda sosyalliği değerlendirmek için kullanılan sosyal etkileşim testinde, yalnızca sosyal izole grubun sosyalliği bozulmuştur, sosyal izole denekler yabancı hayvanın olduğu bölümde olmayan bölüme göre daha az zaman geçirmiştir. Sosyal izolasyon stresi sosyalliğin bozulmasına yol açmıştır. Oksitosinin insanlarda ve hayvanlarda sosyal davranış

üzerinde olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda oksitosin izole grubundaki deneklerin sosyalliği korunmuştur, sosyal alanda geçirilen süre boş alanda geçirilen süreden anlamlı olarak daha fazladır. Oksitosinin, sosyal izolasyon stresinin yol açtığı negatif sonuçları olumlu yönde etkilediği sonucuna ulaşılabilir. Aynı şekilde oksitosin alan ve sosyal olan deneklerin sosyalliği de korunmuştur, bu denekler sosyal alanda daha çok zaman geçirmiştir. Prefrontal korteks ve hipokampus BDNF seviyesinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda beyin bölgelerinde seviyesi araştırılan BDNF, nöronal plastisitenin moleküler mekanizmasında etkilidir. Yaşlılıkla beraber nöroplastisite azalmaktadır. Beyin bölgelerindeki BDNF'nin miktarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Beyin bölgelerindeki BDNF seviyesinde oksitosin de olumlu veya olumsuz anlamda etkili olmamıştır. Prefrontal korteksteki VEGF seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Sosyal izole grubunun VEGF seviyesi diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Kronik sosyal izolasyon VEGF seviyesinin düşmesine neden olmuştur fakat oksitosin VEGF seviyesini arttırmamıştır. Prefrontal korteks nöron sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Sosyal izolasyon stresi, hipokampus nöron sayısını anlamlı olarak azaltmıştır. Oksiton uygulaması, sosyal izolasyon stresinin neden olduğu nöron sayısında meydana gelen azalmayı iyileştirmede etkili olmuştur. Oksitosin grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Oksitosinin hipokampus nöron sayısını olumlu yönde etkilediği söylenebilmektedir. Bu da yaşlılıkta nöroplastisitenin devam ettiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Literatürde yaşlı dişi sıçanların ve oksitosin uygulamasının beraber kullanıldığı çalışmaların azlığından dolayı elde edilen bulguları karşılaştıracak yeterli veri bulunamamıştır, bundan dolayı bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yaşlı hayvanlarda fizyolojik ve davranışsal değişikliklerin daha net görülebilmesi için kronik sosyal izolasyonun süresi uzatılması önerilebilir. Çalışma için uygun olduğunu düşündüğümüz oksitosin dozu, çalışmalarda adölesan veya genç sıçanlarda etkili sonuçlar vermiştir fakat bu doz yaşlı hayvanlar için yeterli gelmemiş olabilir. Oksitosinin uygulama süresinin uzatılması öneriler arasında sunulabilir. Sosyal izolasyon stresinin etkisinin daha net görülmesi, çalışmaya farklı stresörlerin eklenmesi ile sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Cacioppo JT, Hawkley LC, Thisted RA. Perceived Social Isolation Makes Me Sad :5-Year Cross-Lagged Analyses of Loneliness and Depressive Symptomatology in the Chicago Health, Aging and Social Relations Study. Psychology and aging. 2010; 25(2): 453–63.
2. Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, Cole SW. The Neuroendocrinology of Social Isolation. Annual review of psychology. 2015; 66: 733–767.
3. Berkman LF, Leonard Syme S. Social networks, host resistance, and mortality: A nine-year follow-up study of alameda county residents. American journal of epidemiology. 2017; 185(11): 1070–1088.
4. Nicholson NR. A review of social isolation: An important but underassessed condition in older adults. The journal of primary prevention. 2012; 33(2-3): 137–152.
5. Mizoguchi K, Shoji H, Tanaka Y, Maruyama W, Tabira T. Age-related spatial working memory impairment is caused by prefrontal cortical dopaminergic dysfunction in rats. Neuroscience. 2009; 162(4): 1192–1201.
6. Shoji H, Mizoguchi K. Aging-related changes in the effects of social isolation on social behavior in rats. Physiology&behavior. 2011; 102(1): 58–62.
7. Kuruba R, Hattiangady B, Shetty AK. Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. Epilepsy&behavior: E&B, 14 Suppl 1(Suppl 1). 2009: 65–73.
8. Hargrove JC. Review of Medical Physiology. Anesthesiology. 1980; 52: 197-197.
9. Newton S, Duman R. Regulation of Neurogenesis and Angiogenesis in Depression. Current neurovascular research. 2005; 1(3): 261–267.
10. Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ ve ark. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. Science (New York, N.Y.). 2005; 314(5796): 140–143.
11. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. Annals of the New York Academy of Sciences. 2001; 933: 265–277.
12. Küppers E, Beyer C. Dopamine regulates brain-derived neurotrophic factor

(BDNF) expression in cultured embryonic mouse striatal cells. Neuroreport. 2001; 12(6): 1175–1179.

13. Porritt MJ, Batchelor PE, Howells DW. Inhibiting BDNF expression by antisense oligonucleotide infusion causes loss of nigral dopaminergic neurons. Experimental neurology. 2005; 192(1): 226–234.
14. Pezze MA, Feldon J. Inhibiting BDNF expression by antisense oligonucleotide infusion causes loss of nigral dopaminergic neurons. Experimental neurology. 2005; 192(1): 226–234.
15. Cao W, Duan J, Wang X, Zhong X, Hu Z, Huang F ve ark. Early enriched environment induces an increased conversion of proBDNF to BDNF in the adult rat's hippocampus. Behavioural brain research. 2014; 265: 76–83.
16. Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Kameda M, Agari T, Wen JY ve ark. Neurorescue effects of VEGF on a rat model of Parkinson's disease. Brain research. 2005; 1053(1-2): 10–18.
17. Insel TR, Shapiro LE. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1992; 89(13): 5981–5985.
18. Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. Psychoneuroendocrinology. 1998; 23(8): 819–835.
19. Churchland PS, Winkielman. Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean? Hormones and behavior. 2012; 61(3): 392–399.
20. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. Journal of pharmaceutical sciences. 2010; 99(4): 1654–1673.
21. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. Trends in cognitive sciences. 2011; 15(7): 301–309.
22. Gómez-gallego M, Gómez-garcía J. Stress and verbal memory in patients with Alzheimer's disease: different role of cortisol and anxiety. Aging&mental health. 2019; 23(11): 1496–1502.
23. Pardon M. Stress and ageing interactions: a paradox in the context of shared etiological and physiopathological processes. Brain research reviews. 2007;

54(2): 251–273.

24. Maestripieri D, Hoffman CL. Chronic stress, allostatic load, and aging in nonhuman primates. Development and psychopathology. 2011; 23(4): 1187–1195.
25. Rivier C, Brownstein M, Spiess J, Rivier J, Valef W. In vivo corticotropin-releasing factor-induced secretion of adrenocorticotropin, beta-endorphin, and corticosterone. Endocrinology. 1982; 110(1): 272–278.
26. Mikulska J, Juszczyk G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. Brain sciences. 2021; 11(10): 1298.
27. Marin MF, Lord C, Andrews J, Juster RP, Sindi S, Arsenault-Lapierre G. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. Neurobiology of learning and memory. 2011; 96(4): 583–595.
28. Sundström G, Fransson E, Malmberg B, Davey A. Loneliness among older Europeans. European journal of ageing. 2009; 6(4): 267.
29. Courtin E, Knapp M. Social isolation, loneliness and health in old age: a scoping review. Health&social care in the community. 2017; 25(3): 799–812.
30. Cacioppo JT, Cacioppo S. Older adults reporting social isolation or loneliness show poorer cognitive function 4 years later. Evidence-based nursing. 2014; 17(2): 59–60.
31. Senft Miller A, Nop O, Slavich GM, Dumas JA. Lifetime stress exposure, cognition, and psychiatric wellbeing in women. Aging&mental health. 2022; 26(9): 1765–1770.
32. Newman-Norlund RD, Newman-Norlund SE, Sayers S, McLain AC, Riccardi N, Fridriksson J. Effects of social isolation on quality of life in elderly adults. PloS one. 2022; 17(11): e0276590.
33. Nicholson NR. Social isolation in older adults: an evolutionary concept analysis. Journal of advanced nursing. 2009; 65(6): 1342–1352.
34. Umberson D, Karas Montez J. Social relationships and health: a flashpoint for health policy. Journal of health and social behavior, 51 Suppl(Suppl). 2010; 54–66.
35. Bullinger AF, Zimmermann F, Kaminski J, Tomasello M. Different social

motives in the gestural communication of chimpanzees and human children. Developmental science. 2011; 14(1): 58–68.
36. H. FW. Mutual Aid, a Factor of Evolution. Nature. 1903; 67(1731): 196–7.
37. Wu B. Salud física y mental de las personas mayores mientras se refugian durante la pandemia de COVID-19. Glob Heal Res Policy. 2020; 5(1): 154–6.
38. Berkman LF, Glass T, Brissette I, Seeman TE. From social integration to health: Durkheim in the new millennium. Social science & medicine. 2000; 51(6): 843–857.
39. Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Barnes LL, Tang Y, Bennett DA. Loneliness and risk of Alzheimer disease. Archives of general psychiatry. 2007; 64(2): 234–240.
40. DiNapoli EA, Wu B, Scogin F. Social Isolation and Cognitive Function in Appalachian Older Adults. Research on aging. 2014; 36(2): 161–179.
41. Xia N, Li H. Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health. Antioxidants & redox signaling. 2018; 28(9): 837–851.
42. Lakshminarasimhan H, Chattarji S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. PLoS One. 2012; 7(1): 1–6.
43. Zaletel I, Filipović D, Puškaš N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. Reviews in the neurosciences. 2017; 28(6): 675–692.
44. Bradberry CW. Cocaine sensitization and dopamine mediation of cue effects in rodents, monkeys, and humans: areas of agreement, disagreement, and implications for addiction. Psychopharmacology. 2007; 191(3): 705–717.
45. Boss L, Kang DH, Branson S. Loneliness and cognitive function in the older adult: a systematic review. International psychogeriatrics. 2015; 27(4): 541–553.
46. Ouanes S, Popp J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. Frontiers in aging neuroscience. 2019; 11, 43.
47. Insel TR. Oxytocin-a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptorautoradiographic, and comparative studies. Psychoneuroendocrinology.

1992; 17(1): 3–35.

48. Insel TR. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1992; 89(13): 5981–5985.
49. McCarthy MM, Altemus M. Central nervous system actions of oxytocin and modulation of behavior in humans. Molecular medicine today. 1997; 3(6): 269-275.
50. Amico JA, Miedlar JA, Cai HM, Vollmer RR. Oxytocin knockout mice: a model for studying stress-related and ingestive behaviours. Progress in brain research. 2008; 170: 53–64.
51. Grippo AJ, Trahanas DM, Zimmerman RR, Porges SW, Carter CS, Smith MA ve ark. Post RM Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 1995; 15(3 Pt 1): 1768–1777.
52. Lischke A, Gamer M, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M ve ark. Oxytocin increases amygdala reactivity to threatening scenes in females. Psychoneuroendocrinology. 2012; 37(9): 1431–1438.
53. Balmus IM, Lefter R, Ciobica A, Antioch I, Ababei D, Dobrin R. Preliminary Data on Some Behavioral Changes Induced by Short-Term Intraperitoneal Oxytocin Administration in Aged Rats. Psychiatria Danubina. 2012; 30(1): 91–98.
54. Sheng F, Liu Y, Zhou B, Zhou W, Han S. Oxytocin modulates the racial bias in neural responses to others' suffering. Biological psychology. 2013; 92(2): 380–386.
55. Bick J, Dozier M. Mothers' and Children's Concentrations of Oxytocin Following Close, Physical Interactions with Biological and Non-biological Children. Developmental psychobiology. 2010; 52(1): 100–107.
56. Dale HH. On some physiological actions of ergot. The Journal of physiology. 1906; 34(3): 163-206.
57. Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat

neurodegenerative disease. BMC neuroscience. 2008; 9 Suppl 3(Suppl 3): S5.

58. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2005; 25(49): 11489–11493.
59. Bani Hidayat Mohd Shafie Norhayati Fatmi, Talib NHF, Awang MH, Zakaria HB, Ab. Halim Tamuri. Fungsi surau sekolah sebagai penjana kegiatan dakwah dan kerohanian di sekolah-sekolah menengah. Int Conf Da'wah Islam Manag. 2010; 7(June): 250–7.
60. Ludwig M, Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. Nature reviews. Neuroscience. 2006; 7(2): 126–136.
61. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacological reviews. 2012; 64(2): 238–258.
62. Petruska JC, Mendell LM. Nerve Growth Factor. Encyclopedia of Neuroscience. 2009; 71–78.
63. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. The EMBO journal. 1982; 1(5): 549–553.
64. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. Vol. 344, Nature. 1990; 339–41.
65. Williams AJ, Umemori H. The best-laid plans go oft awry: Synaptogenic growth factor signaling in neuropsychiatric disease. Frontiers in synaptic neuroscience. 2014; 6(MAR): 1–20.
66. Kakizawa S. Brain-derived neurotrophic factor. Handbook of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research. 2021; 22(3): 479–82.
67. Gray JD, Milner TA, McEwen BS. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. Neuroscience. 2013; 239, 214–227.
68. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. Journal of pharmacological sciences. 2003; 91(4): 267–270.
69. De Almodovar CR, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and

therapeutic potential of VEGF in the nervous system. Physiological reviews. 2009; 89(2): 607–648.

70. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocrine reviews. 1992; 13(1): 18–32.
71. Stone J, Itin A, Alon T, Peter J, Gnessin H, Chan-Ling T ve ark. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 1995; 15(7 Pt 1): 4738–4747.
72. Schwarz Q, Gu C, Fujisawa H, Sabelko K, Gertsenstein M, Nagy A. Vascular endothelial growth factor controls neuronal migration and cooperates with Sema3A to pattern distinct compartments of the facial nerve. Genes& development. 2004; 18(22): 2822–2834.
73. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007; 104(11): 4647–4652.
74. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. Nature genetics. 2004; 36(8): 827–835.
75. McCloskey DP, Croll SD, Scharfman HE. Depression of synaptic transmission by vascular endothelial growth factor in adult rat hippocampus and evidence for increased efficacy after chronic seizures. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2005; 25(39): 8889–8897.
76. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biological psychiatry. 2006; 59(12): 1116–1127.
77. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 1995; 15(3 Pt 1): 1768–1777.
78. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social

isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. Neuroscience. 2003; 121(4): 847–53.

79. Grippo AJ, Trahanas DM, Zimmerman RR, Porges SW, Carter CS. Oxytocin protects against negative behavioral and autonomic consequences of long-term social isolation. Psychoneuroendocrinology. 2009; 34(10): 1542–53.
80. Dayi A, Kiray M, Sisman A, Ozbal S, Baykara B, Aksu I ve ark. Dose dependent effects of oxytocin on cognitive defects and anxiety disorders in adult rats following acute infantile maternal deprivation stress. Biotechnic& histochemistry: official publication of the Biological Stain Commission. 2019; 94(7): 469–480.
81. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron. 1998; 20(3): 445–68.
82. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain research. 1972; 34(1): 171–175.
83. Hill S. Neurophysiology. 1973; 331–56.
84. Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaestetized rabbit following stimulation of the perforant path. The Journal of physiology. 1973; 232(2): 357–374.
85. Rygvold TW, Hatlestad-Hall C, Elvsåshagen T, Moberget T, Andersson S. Long-Term Potentiation-Like Visual Synaptic Plasticity Is Negatively Associated With Self-Reported Symptoms of Depression and Stress in Healthy Adults. Frontiers in human neuroscience. 2022; 16(April): 1–13.
86. Bir SC, Ambekar S, Kukreja S, Nanda A. Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530-1589) and the hippocampus of the human brain: History behind the discovery. Journal of neurosurgery. 2015; 122(4): 971–5.
87. Iniesta I. Sobre el origen del asta de Amón. Neurología. 2014; 29(8):490–6.
88. Schultz C, Engelhardt M. Anatomy of the hippocampal formation. Frontiers of neurology and neuroscience. 2014; 34: 6–17.
89. Wood ER, Dudchenko PA, Eichenbaum H. The global record of memory in hippocampal neuronal activity. Nature. 1999; 397(6720): 613–6.

90. Komorowski RW, Manns JR, Eichenbaum H. Robust conjunctive item-Place coding by hippocampal neurons parallels learning what happens where. Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2009; 29(31): 9918–29.
91. Chawla MK, Sutherland VL, Olson K, McNaughton BL, Barnes CA. Behavior-driven arc expression is reduced in all ventral hippocampal subfields compared to CA1, CA3, and dentate gyrus in rat dorsal hippocampus. Hippocampus. 2018; Feb;28(2): 178-185.
92. MacDonald CJ, Lepage KQ, Eden UT, Eichenbaum H. Hippocampal "Time Cells" Bridge the Gap in Memory for Discontiguous Events. Neuron. 2011; 71(4): 737–749.
93. Langnes E, Sneve MH, Sederevicius D, Amlien IK, Walhovd KB, Fjell AM. Anterior and posterior hippocampus macro and microstructure across the lifespan in relation to memory-A longitudinal study. Hippocampus. 2020; 30(7): 678–92.
94. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. Current opinion in neurobiology. 1995; 5(2): 205–216.
95. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine reviews. 1998; 19(3): 269–301.
96. Maestripieri D, Hoffman CL. Chronic stress, allostatic load, and aging in nonhuman primates. Development and psychopathology. 2011; 23(4): 1187–95.
97. Player MJ, Taylor JL, Weickert CS, Alonzo A, Sachdev P, Martin D ve ark. Neuroplasticity in depressed individuals compared with healthy controls. Neuropsychopharmacology. 2013; 38(11): 2101–8.
98. Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH, Ullum H, Sjælland R, Purdon SE. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: Validation and evaluation of objective and subjective tools. Journal of affective disorders. 2016; 190: 607–15.
99. Baune BT, Air T. Clinical, functional, and biological correlates of cognitive dimensions in major depressive disorder-Rationale, design, and characteristics of the cognitive function and mood study (CoFaM-Study). Front Psychiatry. 2016; 7(AUG): 1–9.

100. Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, Mansur RB, Lee Y, Hon Lee J ve ark. Cognitive impairment as measured by the THINC-integrated tool (THINC-it): Association with psychosocial function in major depressive disorder. Journal of affective disorders. 2017; 222: 14–20.
101. Rico-Uribe LA, Caballero FF, Olaya B, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, Leonardi M ve ark. Loneliness, Social Networks, and Health: A Cross-Sectional Study in Three Countries. PloS one. 2016; 11(1): e0145264.
102. Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: An integrated review of human literature. Psychopharmacology (Berl). 2011; 214(1): 55–70.
103. Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nature reviews. Neuroscience. 2009; 10(6): 410–422.
104. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annual review of neuroscience. 2001; 24: 167–202.
105. Holmes A, Wellman CL. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2009; 33(6): 773–783.
106. Radley JJ, Rocher AB, Miller M, Janssen WG, Liston C, Hof PR ve ark. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. Cerebral cortex (New York, NY;1991). 2006; 16(3): 313–320.
107. Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OFX, Jay TM, Sousa N. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2007; 27(11): 2781–2787.
108. Müller HK, Wegener G, Popoli M, Elfving B. Differential expression of synaptic proteins after chronic restraint stress in rat prefrontal cortex and hippocampus. Brain research. 2011; 1385: 26–37.
109. Alexander JK, Hillier A, Smith RM, Tivarus ME, Beversdorf BQ. Beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility during stress. Journal of cognitive neuroscience. 2007; 19(3): 468–478.
110. Luethi M., Meier B., Sandi C. Stress effects on working memory, explicit memory, and implicit memory for neutral and emotional stimuli in healthy men. Frontiers in behavioral neuroscience. 2009; 2: 5.

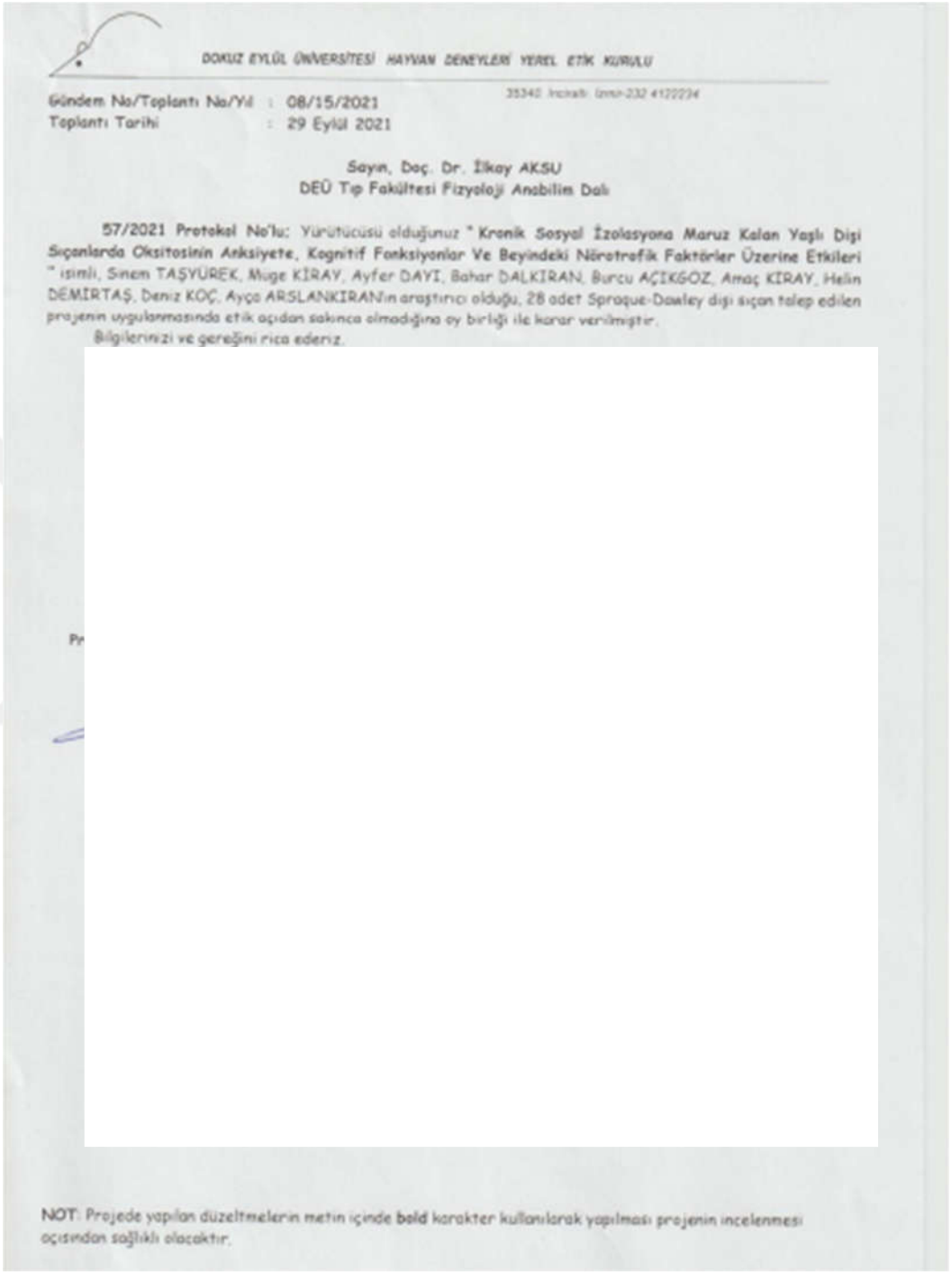
111. Diorio D, Viau V, Meaney MJ. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 1993; 13(9): 3839–3847.
112. Green MR, McCormick CM. Effects of stressors in adolescence on learning and memory in rodent models. Hormones and behavior. 2013; 64(2): 364–379.
113. Oitzl MS, Champagne DL, van der Veen R, de Kloet ER. Brain development under stress: Hypotheses of glucocorticoid actions revisited. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2010; 34(6): 853–866.
114. Leuner B, Shors TJ. Stress, anxiety, and dendritic spines: what are the connections? Neuroscience. 2013; 251: 108–119.
115. Romero-grimaldi C, Moreno-lo B. Age-Dependent Effect of Nitric Oxide on Subventricular Zone and Olfactory Bulb. The Journal of comparative neurology. 2008; 506(2): 339–346.
116. Trentani A, Kuipers SD, Ter Horst GJ, Den Boer JA. Selective chronic stress-induced in vivo ERK1/2 hyperphosphorylation in medial prefrontocortical dendrites: Implications for stress-related cortical pathology? The European journal of neuroscience. 2002; 15(10): 1681–91.
117. Neumann ID, Maloumby R, Beiderbeck DI, Lukas M, Landgraf R. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. Psychoneuroendocrinology. 2013; Oct 1;38(10): 1985–93.
118. Moy SS, Nadler JJ, Perez A, Barbaro RP, Johns JM, Magnuson TR ve ark. Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: An approach to assess autistic-like behavior in mice. Genes, brain, and behavior. 2004; 3(5): 287–302.
119. Willey AR, Spear LP. The effects of pre-test social deprivation on a natural reward incentive test and concomitant 50kHz ultrasonic vocalization production in adolescent and adult male Sprague-Dawley rats. Behavioural brain research. 2013; 245.
120. Herzog CJ, Czéh B, Corbach S, Wuttke W, Schulte-Herbrüggen O, Hellweg R ve ark. Chronic social instability stress in female rats: A potential animal model for female depression. Neuroscience. 2009; 159(3): 982–992.

121. Darwish M, Kora L. Exposure to a novel stimulus reduces anxiety level in adult and aging rats. Physiology&behavior. 2001; 72(3): 403–407.
122. Boguszewski P, Zagrodzka J. Emotional changes related to age in rats-a behavioral analysis. Behavioural brain research. 2002; 133(2): 323–332.
123. Song MK, Lee JH, Kim Y. Effect of chronic handling and social isolation on emotion and cognition in adolescent rats. Physiology&behavior. 2021; 237: 113440.
124. Palanza P. Animal models of anxiety and depression: How are females different? Neuroscience and biobehavioral reviews. 2001; 25(3): 219–233.
125. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: A review. Biological psychology. 2005; 69(1): 113–132.
126. Buechel HM, Popovic J, Staggs K, Anderson KL, Thibault O, Blalock EM. Aged rats are hypo-responsive to acute restraint: Implications for psychosocial stress in aging. Frontiers in aging neuroscience. 2014; 6: 13.
127. File SE, Seth P. A review of 25 years of the social interaction test. European journal of pharmacology. 2003; 463(1-3): 35–53.
128. Salchner P, Lubec G, Singewald N. Decreased social interaction in aged rats may not reflect changes in anxiety-related behaviour. Behavioural brain research. 2004; 151(1-2): 1–8.
129. Lukkes JL, Mokin MV, Scholl JL, Forster GL. Adult rats exposed to early-life social isolation exhibit increased anxiety and conditioned fear behavior, and altered hormonal stress responses. Hormones and behavior. 2009; 55(1): 248–256.
130. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, Lyons DM. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. Psychoneuroendocrinology. 2005; 30(9): 924–9.
131. Ji H, Su W, Zhou R, Feng J, Lin Y, Zhang Y ve ark. Intranasal oxytocin administration improves depression-like behaviors in adult rats that experienced neonatal maternal deprivation. Behavioural pharmacology. 2016; 689–96.
132. Shirenova SD, Khlebnikova NN, Krupina NA. Long-Term Social Isolation Reduces Expression of the BDNF Precursor and Prolyl Endopeptidase in the Rat Brain. Biochemistry. Biokhimiia. 2021; 86(6): 704–715.

133. Dayi A, Cetin F, Sisman AR, Aksu I, Tas A, Gönenc S ve ark. The effects of oxytocin on cognitive defect caused by chronic restraint stress applied to adolescent rats and on hippocampal VEGF and BDNF levels. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2015; 21: 69–75.
134. Scaccianoce S, Del Bianco P, Paolone G, Caprioli D, Modafferi AM, Nencini P ve ark. Social isolation selectively reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor without altering plasma corticosterone. Behavioural brain research. 2006; 168(2): 323–325.
135. Aykaç A, Öncül Ş, Onur R. Social isolation and predator scent tests alter brain BDNF levels differentially according to gender, in rats and effects of fluoxetine. Marmara Pharmaceutical Journal. 2018; 22: 190-198.
136. Wang Q, Shao F, Wang W. Maternal separation produces alterations of forebrain brain-derived neurotrophic factor expression in differently aged rats. Frontiers in molecular neuroscience. 2015; 8, 49.
137. Shi S, Shao S, Yuan B, Pan F, Li Z. Acute Stress and Chronic Stress Change Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Tyrosine Kinase-Coupled Receptor (TrkB) Expression in Both Young and Aged Rat Hippocampus. Yonsei medical journal. 2010; 51(5): 661–671.
138. Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. Neuroscience research. 2005; 53(2): 129–139.
139. Edler MK, Munger EL, Meindl RS, Hopkins WD, Ely JJ, Erwin JM ve ark. Neuron loss associated with age but not Alzheimer's disease pathology in the chimpanzee brain. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. 2020; 375 (1811): 20190619.

8. EKLER

EK 1: ETİK BEYAN FORMU



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340 İnciraltı İzmir-232 4122234

Gündem No/Toplantı No/Yıl : 08/15/2021
Toplantı Tarihi : 29 Eylül 2021

Sayın, Doç. Dr. İlkay AKSU
DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

57/2021 Protokol No'lu: Yürütücüsü olduğunuz " **Kronik Sosyal İzolasyona Maruz Kalan Yaşlı Dişi Sıçanlarda Oksitosinin Anksiyete, Kognitif Fonksiyonlar Ve Beyindeki Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkileri** " isimli, Sinem TAŞYÜREK, Müge KİRAY, Ayfer DAYI, Bahar DALKIRAN, Burcu AÇIKGÖZ, Amaç KIRAY, Helin DEMİRTAŞ, Deniz KOÇ, Ayça ARSLANKIRAN'ın araştırıcı olduğu, 28 adet Sprague-Dawley dişi sıçan talep edilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

EK 2: ARBİS ÖZGEÇMİŞ FORMU



HELİN DEMİRTAŞ

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

02 Ekim 2020 - Şu Anda (2 yıl 10 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, FİZYOLOJİ (YL) (TEZLİ)
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.55 / 4.0

19 Ağustos 2016 - 10 Temmuz 2020 (3 yıl 11 ay)
Lisans, Anadolu/Normal Öğretim, İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, HEMŞİRELİK PR.
Diploma Numarası: 2019/228155/139
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.0 / 4.0

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

ALMANCA (Okuma: Başlangıç, Yazma: Başlangıç, Konuşma: Başlangıç)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Anahtar Kelimeler

Fizyoloji

Sinirbilim

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

L. BAYSAN ARABACI, G. TAŞ SOYLU, D. EFEKAL, S. AKBAŞ, H. DEMİRTAŞ & M. KIZILGÜL, Examination of Suicide News Presentation on Print Media Between 2018-2019, Fenerbahce University Journal of Health Sciences, 2022, 2757-9905, 2, 3, 601-612.

Bildiriler

H. DEMİRTAŞ, İ. AKSU, M. KİRAY, A. DAYI, A. KİRAY, A. ARSLANKIRAN, B. AÇIKGÖZ & B. DALKIRAN, EFFECTS OF OXYTOCIN ON ANXIETY, COGNITIVE FUNCTIONS AND NEUROTROPHIC FACTORS IN THE BRAIN IN AGED FEMALE RATS EXPOSED TO CHRONIC SOCIAL ISOLATION, Poster Sunumu, FEBS, 08 Temmuz 2023, 12 Temmuz 2023.

B. AÇIKGÖZ, H. DEMİRTAŞ, A. ARSLANKIRAN, B. DALKIRAN, İ. AKSU, A. DAYI, M. KİRAY & A. KİRAY, EFFECTS OF OXYTOCIN ON NEUROINFLAMMATION AND POSTSYNAPTIC PROTEINS IN THE AMYGDALA OF SOCIALLY ISOLATED AGED FEMALE RATS, Poster Sunumu, FEBS, 08 Temmuz 2023, 12 Temmuz 2023.

A. ARSLANKIRAN, B. AÇIKGÖZ, H. DEMİRTAŞ, B. DALKIRAN, İ. AKSU, A. KİRAY, M. KİRAY & A. DAYI, Kronik Sosyal İzolasyona Maruz Kalan Adölesan Erkek Sıçanlarda Gönüllü ve Gönülsüz Egzersizin; Kognitif Fonksiyonlar, Anksiyete ve Beyindeki Nörotrofik Faktörler Üzerine Etkisi, Özet Bildiri, Uluslararası Spor Bilimleri Kongresi, 28 Kasım 2022, 01 Aralık 2022.

Ödüller

Diğer, Uluslararası, FİZİKSEL AKTİVİTE VE SAĞLIK EN İYİ SÖZEL BİLDİRİ ÖDÜLÜ, KRONİK SOSYAL İZOLASYONA MARUZ KALAN ADÖLESAN ERKEK SIÇANLARDA GÖNÜLLÜ VE GÖNÜLSÜZ EGZERSİZİN; KOGNİTİF FONKSİYONLAR, ANKSİYETE VE BEYİNDEKİ NÖROTROFİK FAKTÖRLER ÜZERİNE ETKİSİ, Ödül Alınan Kurum: Spor Bilimleri Derneği (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 01 Aralık 2022.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0