

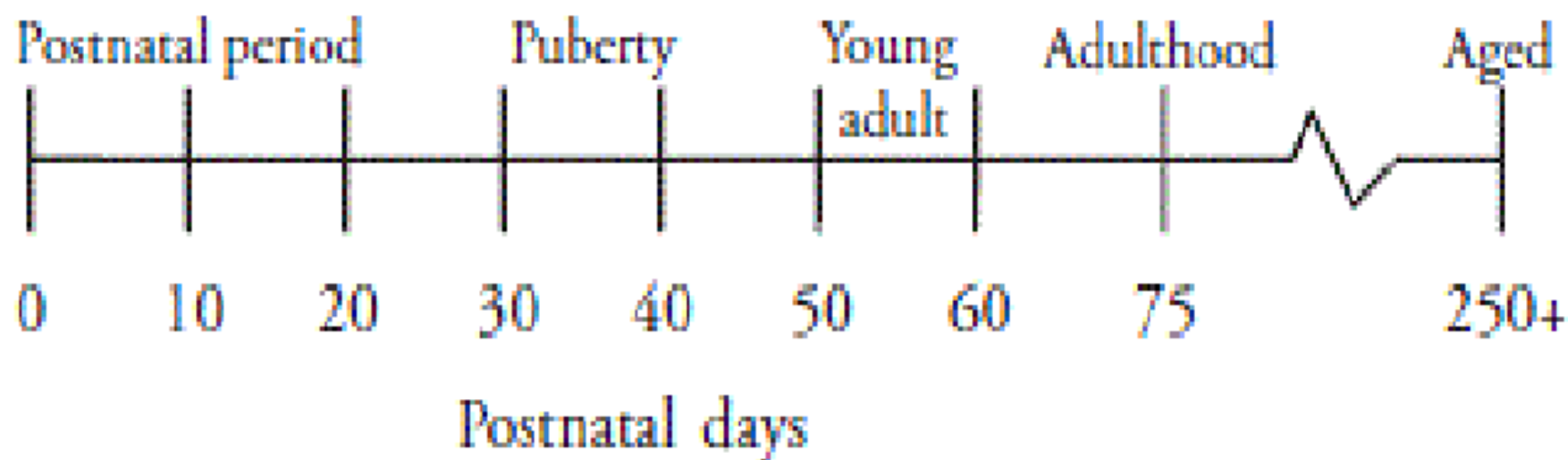
RATLARDA ANNE YOKSUNLUĞU SENDROMUNA ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ ÇEVRENİN ETKİSİ

Serap ATA, Hülya İNCE, Ömer Faruk AYDIN,
Haydar Ali TAŐDEMİR, Hamit ÖZYÜREK

- Hayatın erken döneminde ebeveyn kaybı veya ihmali gibi streslerin, erişkin dönemde çeşitli psikiyatrik hastalıkların gelişimine yatkınlığı artırdığı bilinmektedir.
- Depresyon, anksiyete, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların yanı sıra diyabet, kalp hastalıkları ve immün sistem bozuklukları gibi genel tıbbi durumlar için de erken dönem streslerinin önemli bir risk etmeni olduğu gösterilmiştir.
- Davranışsal ve zihinsel işlevlerde oluşan bu olumsuz etki, nöronal yapılardaki hasar ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Deneysel çalışmalarla da bu nöronal hasarlanmanın engellenebilme yolları bulunmaya çalışılmaktadır.

- Değişik deneysel modellerde uygulanan zenginleştirilmiş çevrenin, morfolojik, nörobiyolojik, fizyolojik ve davranışsal olumlu değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.
- Zenginleştirilmiş çevre kognitif yetiler üzerine artırıcı etkide bulunurken anksiyeteyi de azaltıcı etki yapmaktadır. Ayrıca beyin hasarının iyileşmesi üzerine de hızlandırıcı bir etkide bulunmaktadır.

- Özellikle süt çocukluğu döneminde hastanede uzun süreli yatışlara bağlı olarak bebeklerde anne yoksunluğu ortaya çıkabilmektedir. Bu tür hastalara yönelik de bir koruyucu yaklaşım uygulanamamaktadır.
- Bu deneysel çalışmada anne yoksunluğunun neden olabileceği motor ve davranışsal gelişim bozukluklarına zenginleştirilmiş çevrenin olumlu etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



Materyal - Metod

- Çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Amacıyla Hayvan Kullanma Protokolü 2010/10 sayılı izni alınarak OMÜ Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden elde edilen 15 adet Spraque Dawley türü gebe sıçan kullanılmıştır.
- Hayvanlar ortam değişikliği ve stresi yaşamamak için deney süresince OMÜ Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma merkezinde 12 saat aydınlık ve karanlık döngüsünde, oda ısısı $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ ve nem %55-60 olacak şekilde tutulmuşlardır. Sıçanlar standart sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenmişlerdir.

- 15 adet gebe Sprague-Dawley sıçan
- Anneler normal doğuma bırakıldı ve doğumdan 24 saat sonra anne ve yavru sıçanlardan 3 grup oluşturuldu. Her anne ve yavruları için birer kafes kullanıldı.
- **Grup I:** Anne ve yavrularının kafes temizliği dışında rahatsız edilmeyeceği grup (n= 5) (kontrol grubu)
- **Grup II:** Anne ve yavrularının sabah 09:00-12:00 saatleri arasında 3 saat süre ayırma işleminin yapılacağı grup (n= 5) (AY grubu)
- **Grup III:** Anne ve yavrularının sabah 09:00-12:00 saatleri arasında 3 saat süre ile aynı şekilde ayırma işleminin yapılacağı ve sonrasında zenginleştirilmiş kafeste izlenecek olan grup (n= 5) (Zenginleştirilmiş çevre grubu)

- Annelerden yavruları ayırma işlemi yavrular iki günlük iken başlayıp 14. gün sonuna kadar her gün tekrarlandı. Ondördüncü günün sonunda grup III'deki anne ve yavrular davranış ve motor değerlendirmeye kadar geçen sürede daha büyük ve zenginleştirilmiş çevreye sahip olan kafeslerde izleme alındı.
- Doğum günü yavru sıçanlar için 1.gün olarak kabul edildi. Anneden ayırma stresi grup 2 ve 3 e (2-14. günlerde) her gün 9:00 ve 12 :00 saatleri arasında 3 saat süre ile uygulandı.
- Ayırma işlemi sırasında anneler, başka kafeslere alınarak, başka odaya taşındı. Ayırma periyodunun sonunda, anne sıçanlar yine eski kafeslerine, yavru sıçanların yanına kondu.
- Gruptaki tüm yavrular 30. günde süttten kesildi ve anneler kafeslerden alındı.

- Her annenin bütün yavrularında fiziksel gelişim, motor ve davranış parametreleri incelendi ve gruplar arasındaki farklar belirlendi.
- **Fiziksel Gelişim**
Yavru sıçanların doğum sonrası
 - 2, 4, 7, 14, 21 ve 28. günlerde kilo ölçümleri
 - Günlük olarak kulak kepçe serbestleşmesi, göz ve kulak açılması, tüylerinin belirginleşmesi değerlendirildi

- **Refleks Gelişimi**

Refleks değerlendirmeleri saat 14:00-15:00 saatleri arasında yapıldı

- **Righting refleksi**

- Bu refleks motor fonksiyon ve koordinasyonu ölçmektedir
- Doğum sonrası 2-6. günler arasında her gün yapıldı
- Sırt üstü düz bir yüzeye konan yavrunun 4 ayağı üzerine dönme süresi kaydedildi

- **Negatif Geotaksis**

- Vestibüler ve proprioseptif fonksiyonu değerlendirilmesinde
- Doğum sonrası 2, 4, 6 ve 8. günlerde yapıldı
- 25 derece eğilimli bir yüzeye baş aşağı gelecek şekilde yerleştirilen yavru sıçanın tam 180 derece dönmesi için geçen süre kaydedildi

- **Motor ve Davranışsal Değerlendirme**

Motor ve davranışsal değerlendirme için her bir anneden 2 erkek ve 2 dişi yavru alındı. Bundan sonraki davranış deneyleri bu yavrular üzerinde yapıldı

| Test | Postnatal günler |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Açık alan testi | 35 |
| Yükseltilmiş artı labirent | 40 |
| Zorlu yüzme testi | 50 |
| Pasif sakınma | |
| Deneme | 60 |
| Test | 61 |

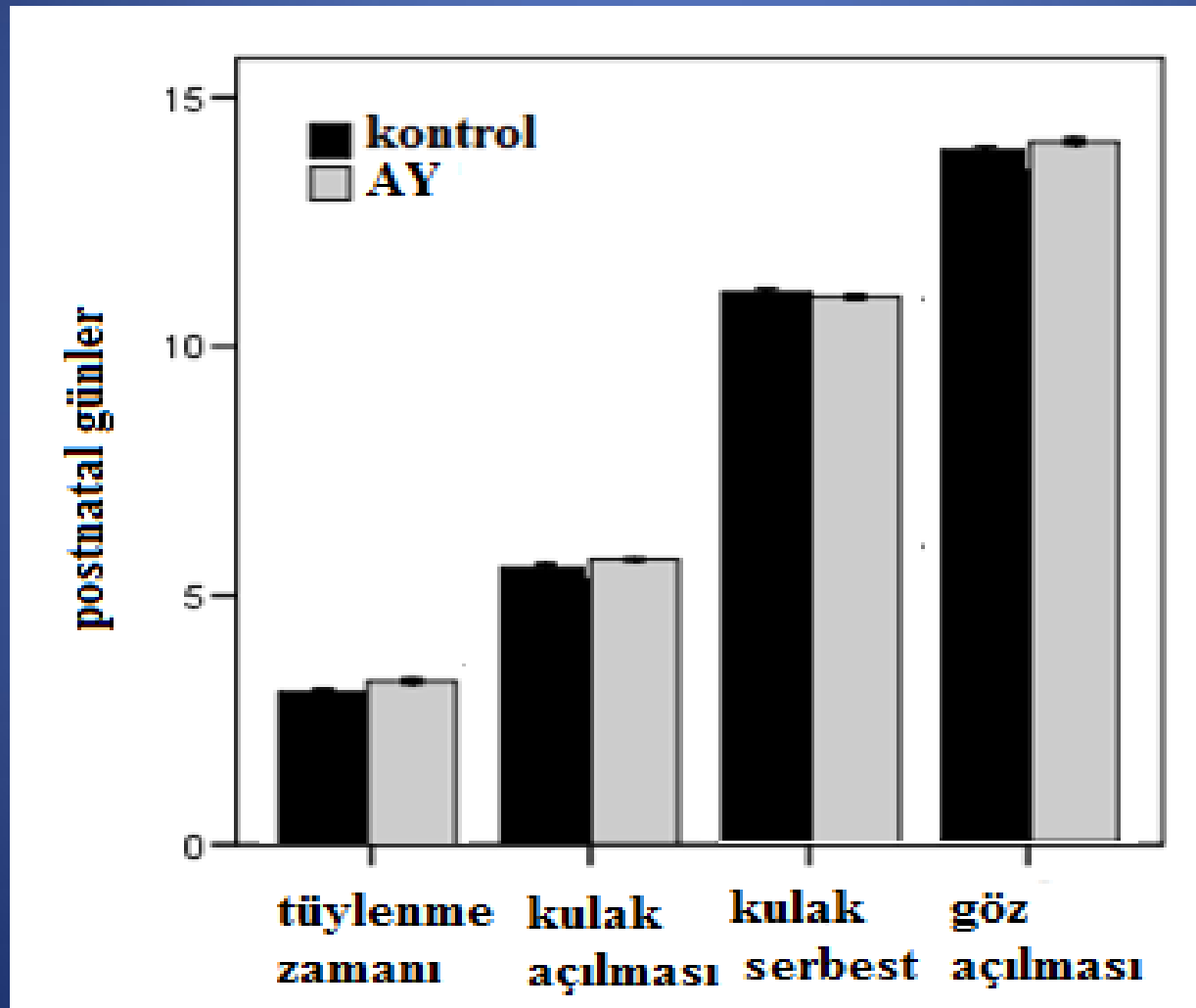
İstatistik

- Araştırmadan elde edilen veriler **SPSS 15.0** paket programı kullanılarak analiz edildi.
- Normal dağılım gösteren değişkenler **ortalama \pm ort. standart sapma (S.E.M)** şeklinde ifade edildi.
- Çoklu karşılaştırmalar için Tukey-Kramer post hoc testi ANOVA ile birlikte kullanıldı.
- **$p < 0.05$** değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

- Gebe sıçanların kilo ve yavru sayıları arasında anlamlı fark yoktu.

1. Somatik Gelişim

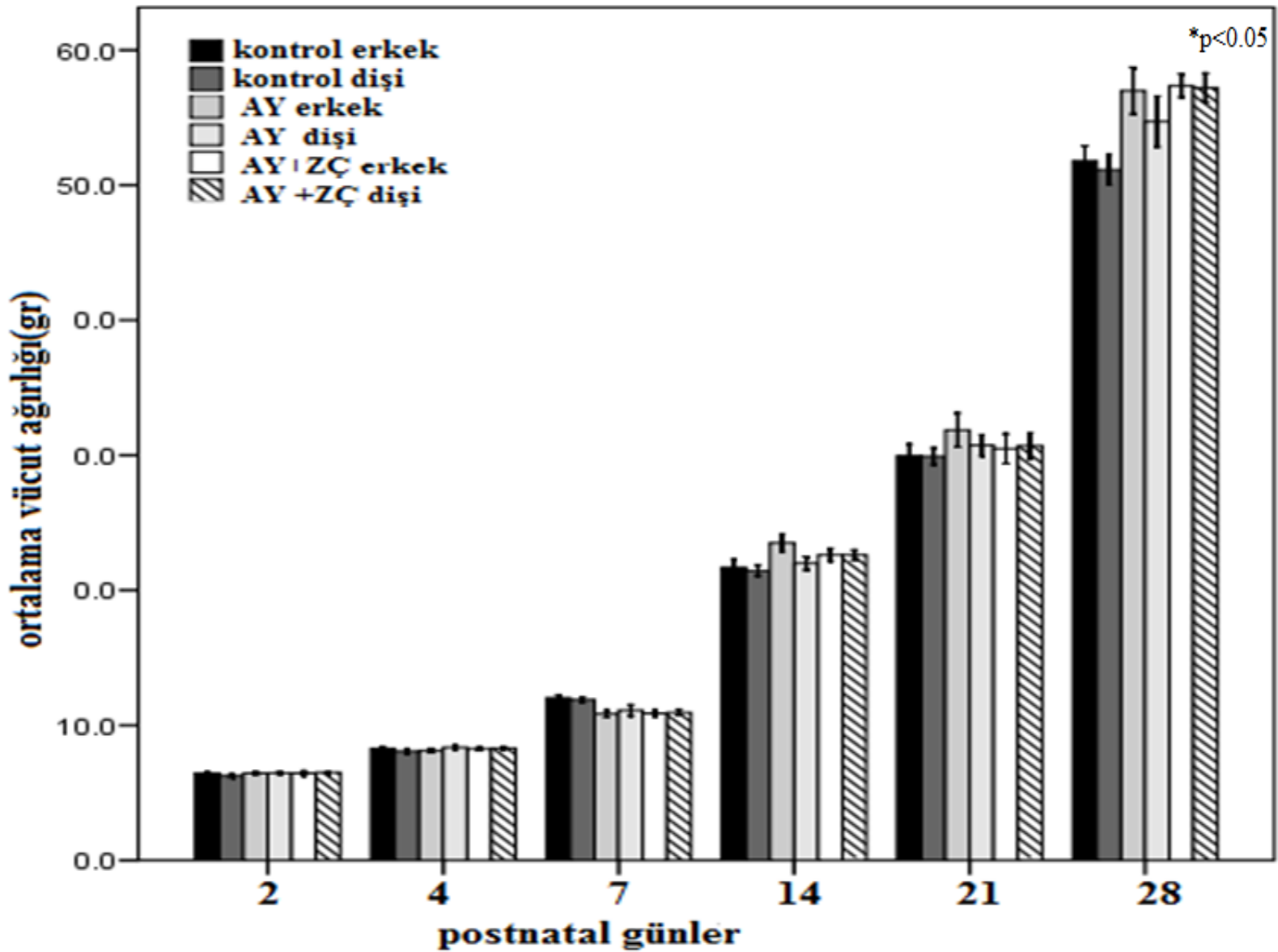


Vücut ağırlığı

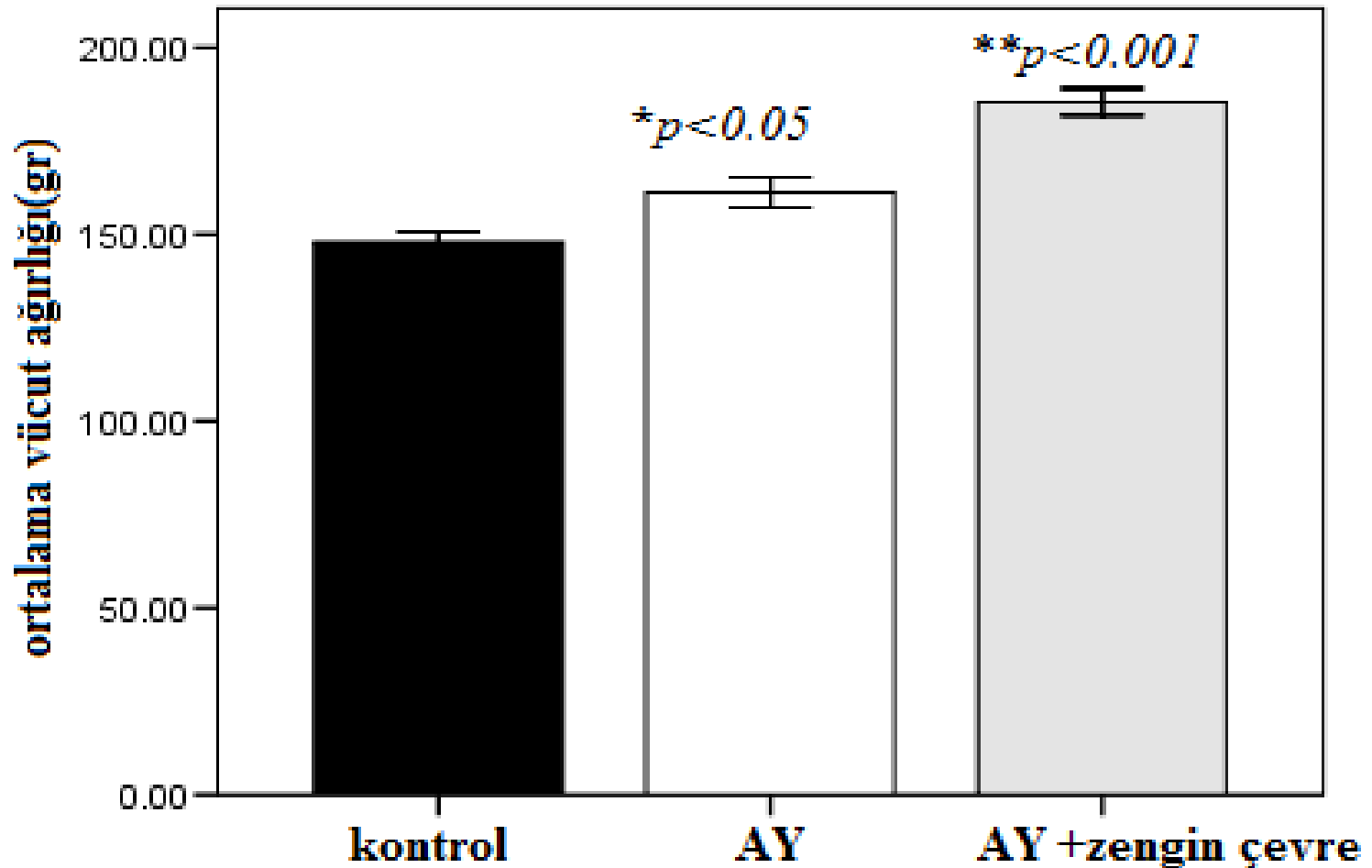
Tablo III : Postnatal günlere göre vücut ağırlıkları (*p<0.001, ** p<0.005, ***p<0.0001)

| Grup | postnatal günler vücut ağırlığı (gr) ±S.E.M | | | | | |
|---------|---|---------|------------|-----------|----------|------------|
| | 2 | 4 | 7 | 14 | 21 | 28 |
| Kontrol | 6.3±0.8 | 8.1±0.7 | 11 ±0.13 | 21 ± 0.33 | 30 ±0.49 | 51±0.78 |
| AY | 6.4±0.8 | 8.1±0.1 | 10 ± 0.42* | 22± 0.4 | 29±0.4 | 55±1.2** |
| AY+ZÇ | 6.4± 0.5 | 8.2±0.7 | 10±0.11* | 22 ± 0.2 | 30±0.3 | 57±0.72*** |

Vücut ağırlığı - cinsiyet

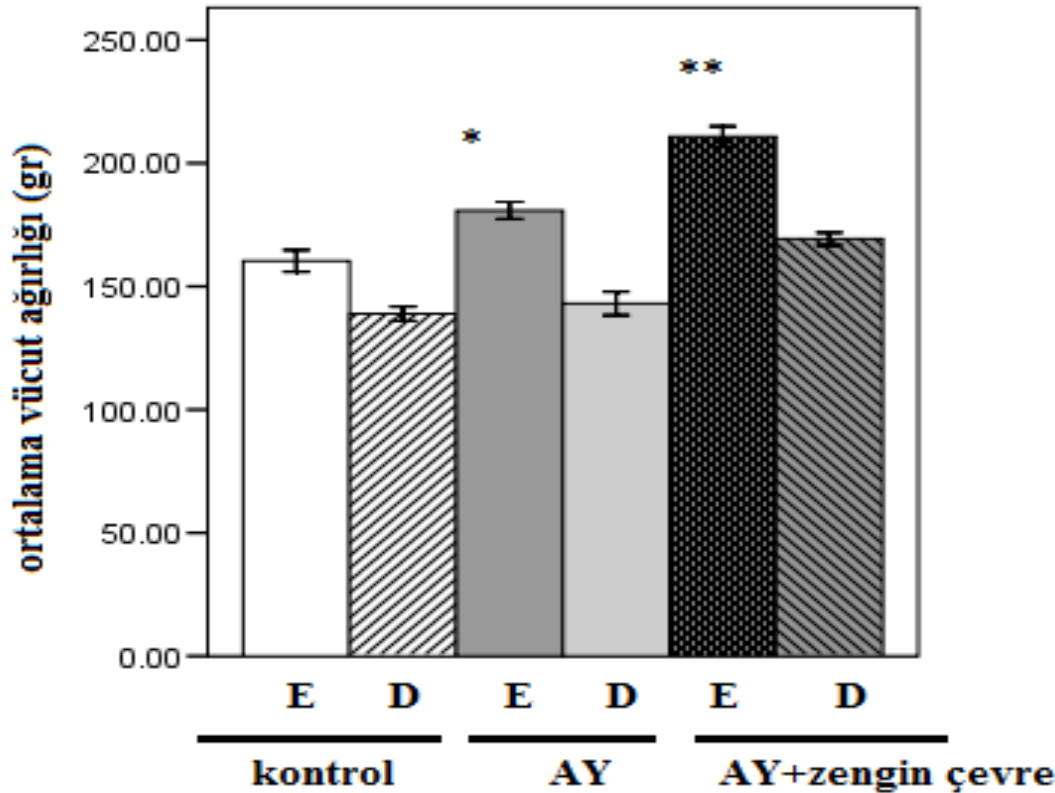


Vücut ağırlığı - 10. hafta



Gruplar arasında 10. hafta ortalama vücut ağırlığı \pm S.E.M değerleri

Vücut ağırlığı 10. hafta - cinsiyet



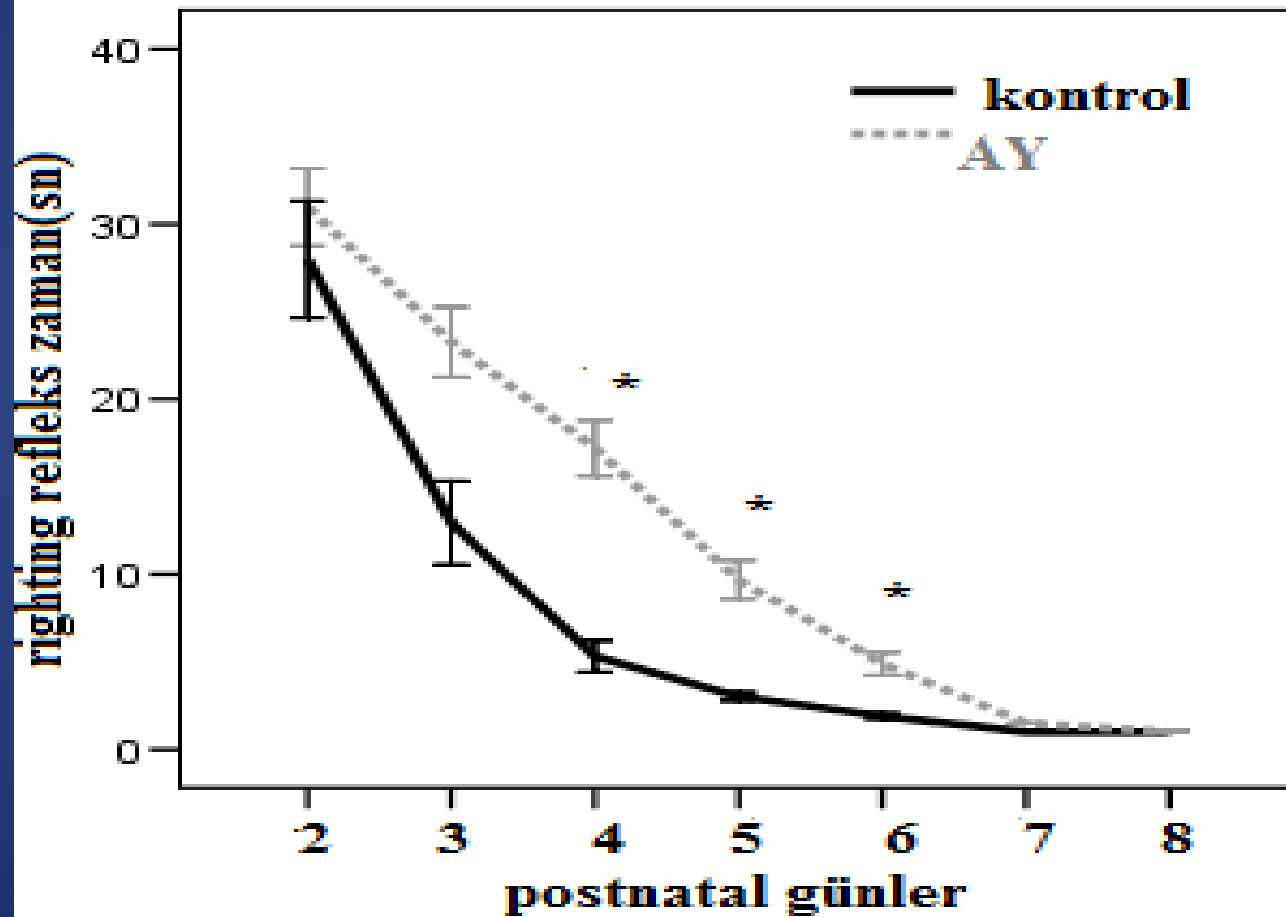
Şekil 13 : Onuncu haftadaki ortalama vücut ağırlığı –cinsiyet karşılaştırması

* anne yoksun erkek grup kontrol grubuna anlamlı kilo almış

**zengin çevre grubu erkekleri diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla kilo almış.

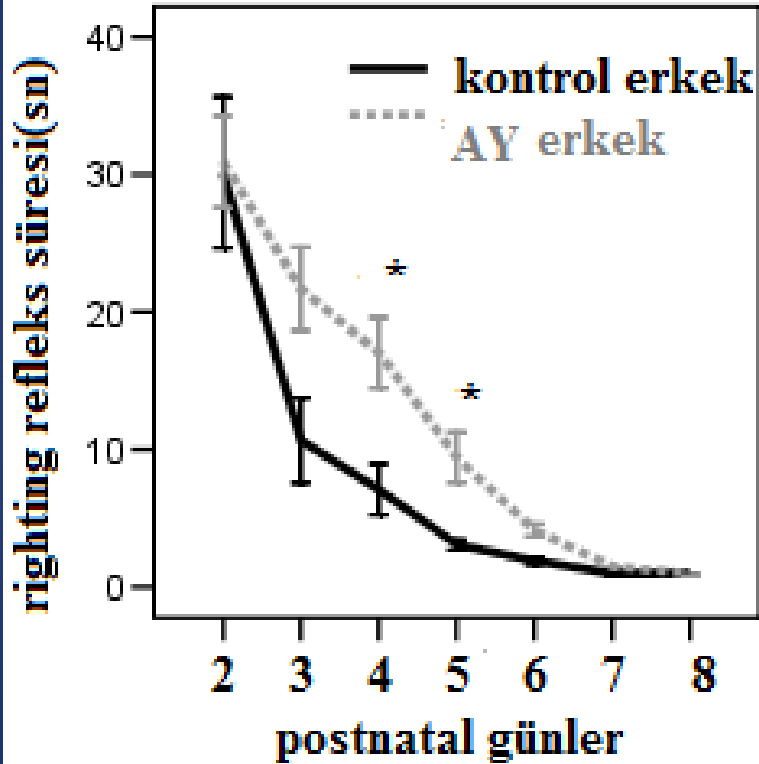
Nörolojik refleksler

1. Righting refleksi

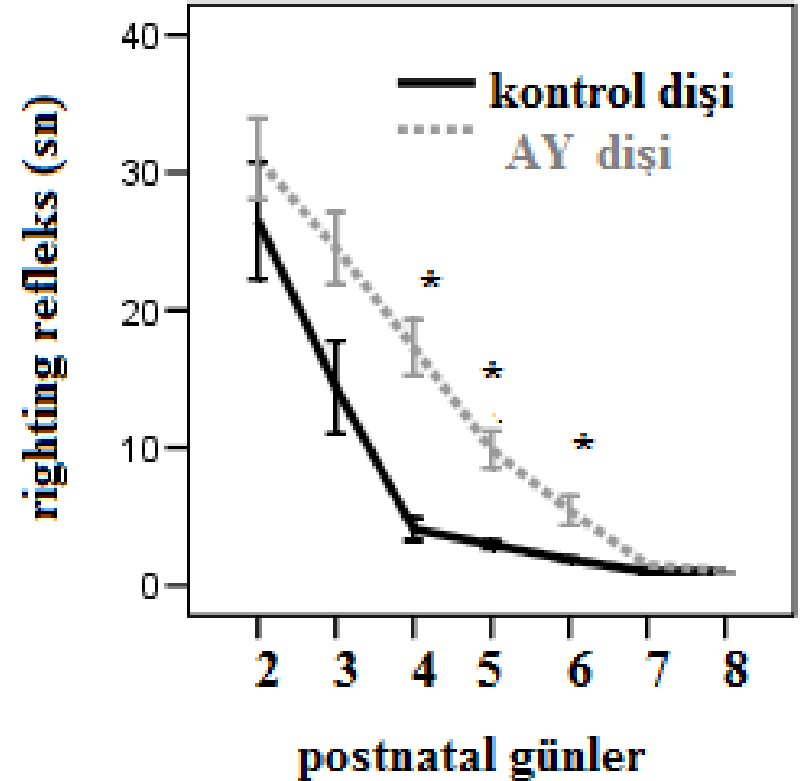


Righting refleksi ortalama süresi(sn) \pm (S.E.M) (* $p < 0.001$)

Righting Refleks - cinsiyet

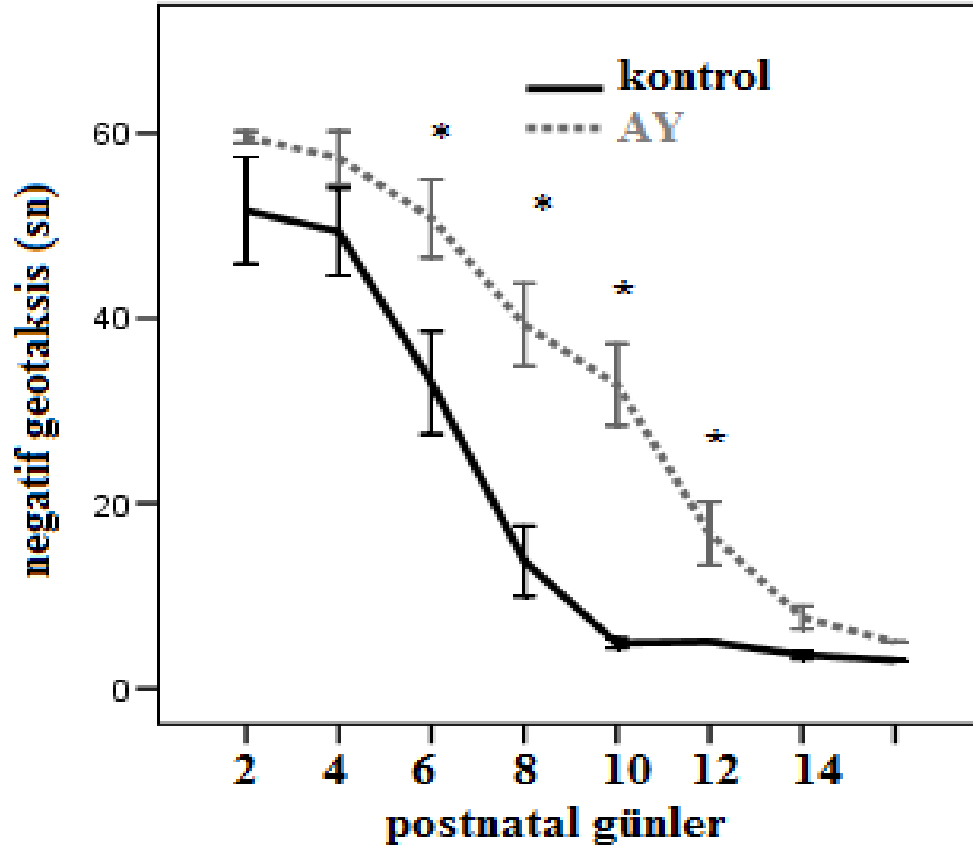


Gruplar arasında erkek cinsiyet karşılaştırması (* $p < 0.001$)



Gruplar arasında dişi cinsiyet karşılaştırması (* $p < 0.001$)

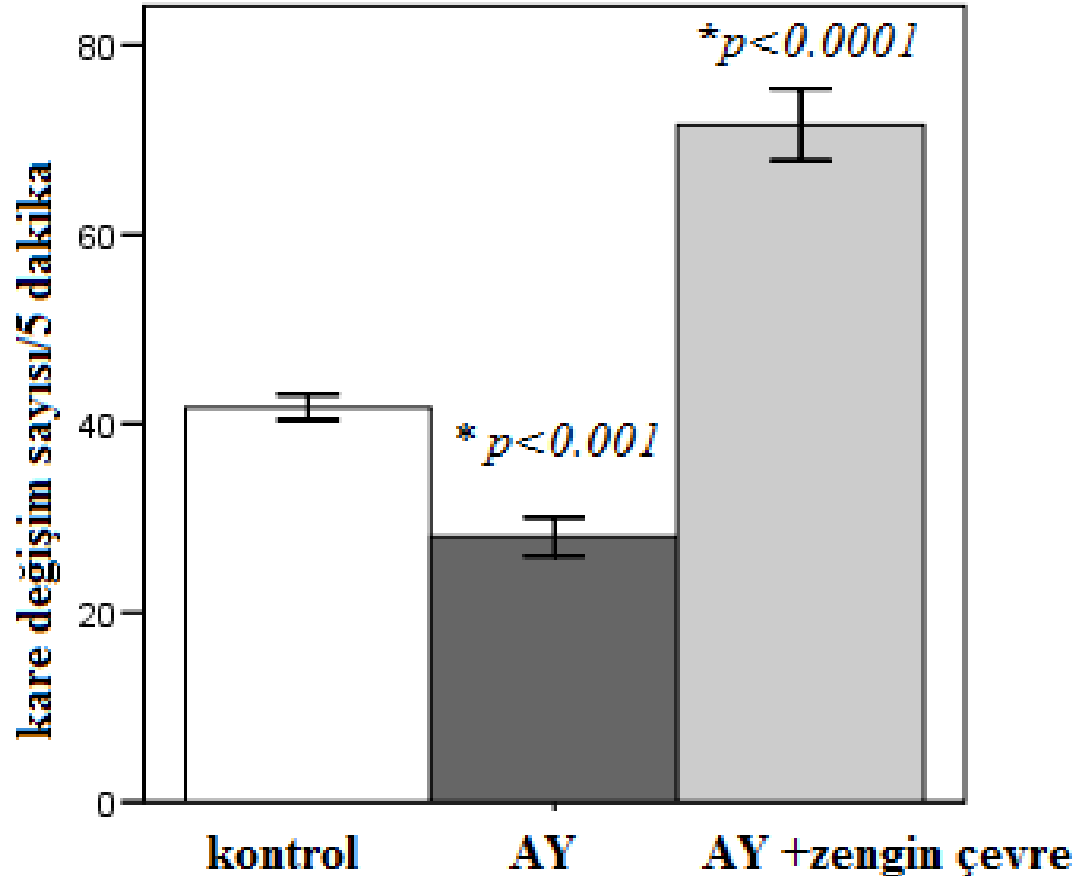
2. Negatif geotaksis



Negatif geotaksis refleks ortalama süresi(sn) \pm (S.E.M) (* p<0.001).

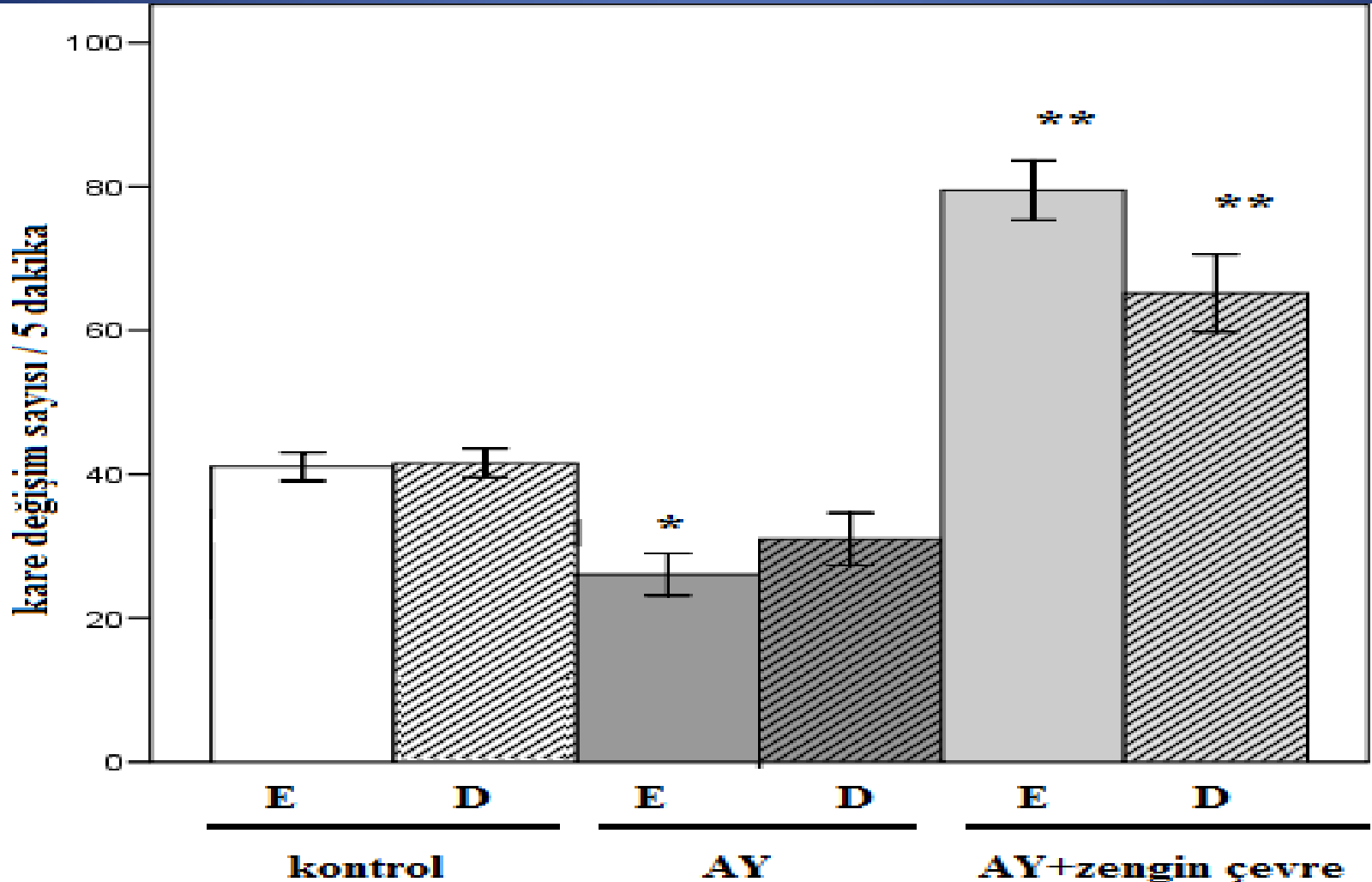
Açık Alan Aktivitesi

1. Kare değişim sayısı



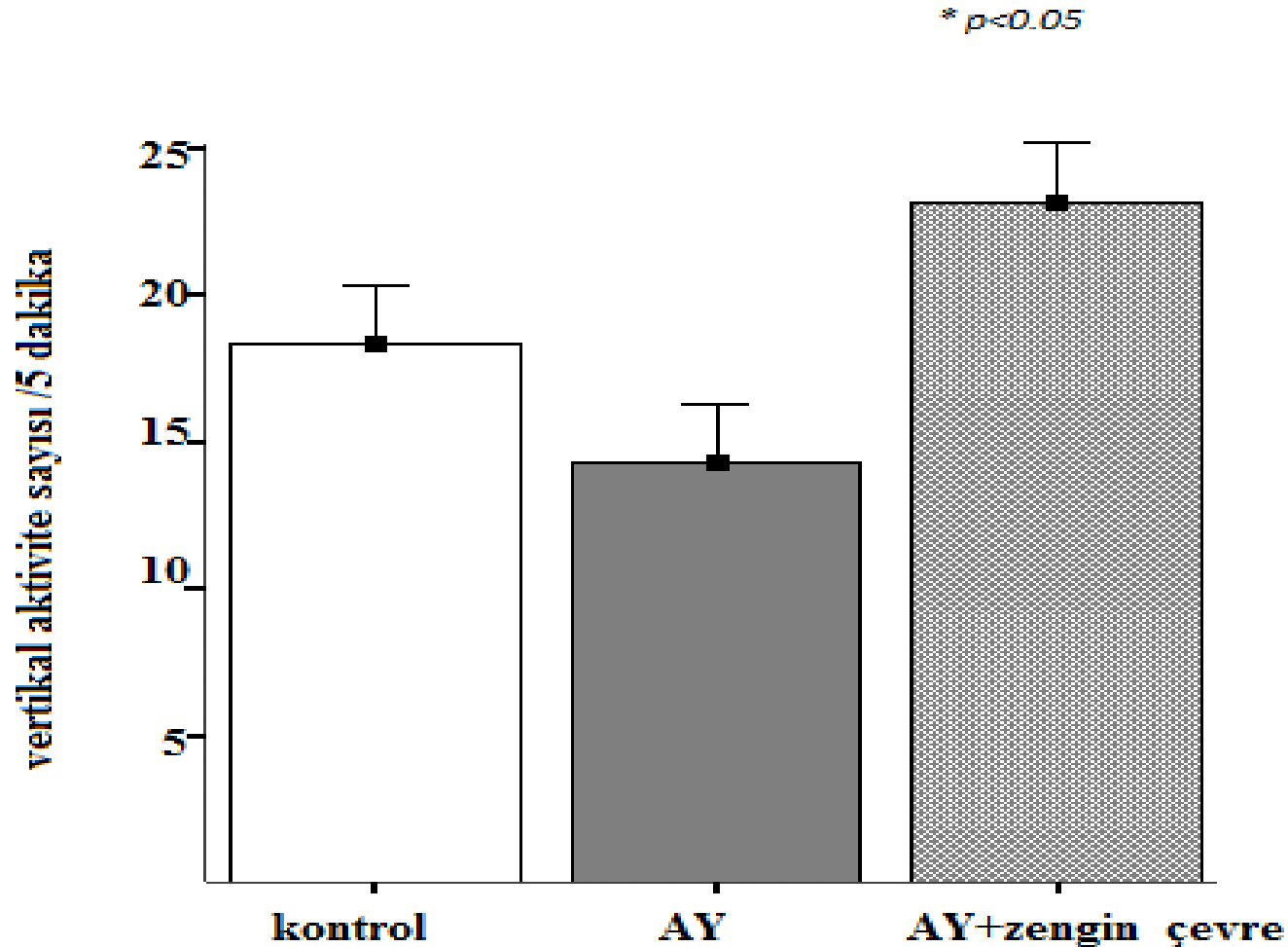
Gruplar arasında ortalama kare değişim sayısı \pm S.E.M(*p < 0.0001)

Kare değişim sayısı - cinsiyet



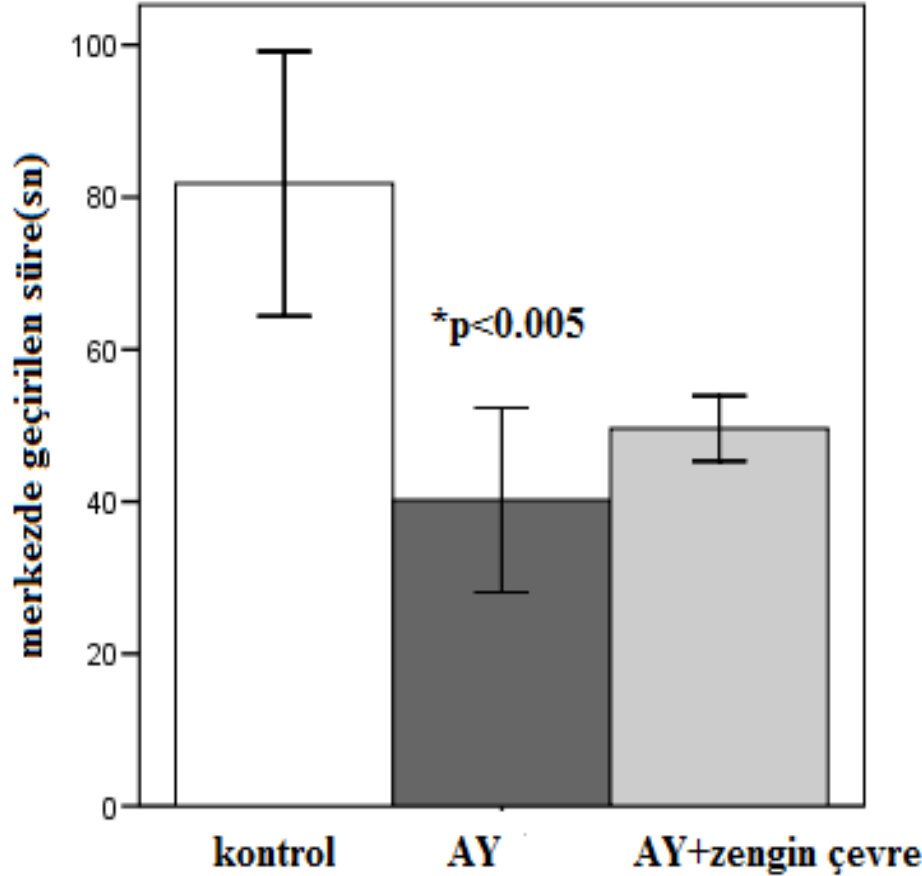
Şekil 21: Grup cinsiyetleri arasında ortalama kare değişim sayısı

2. Vertikal aktivite



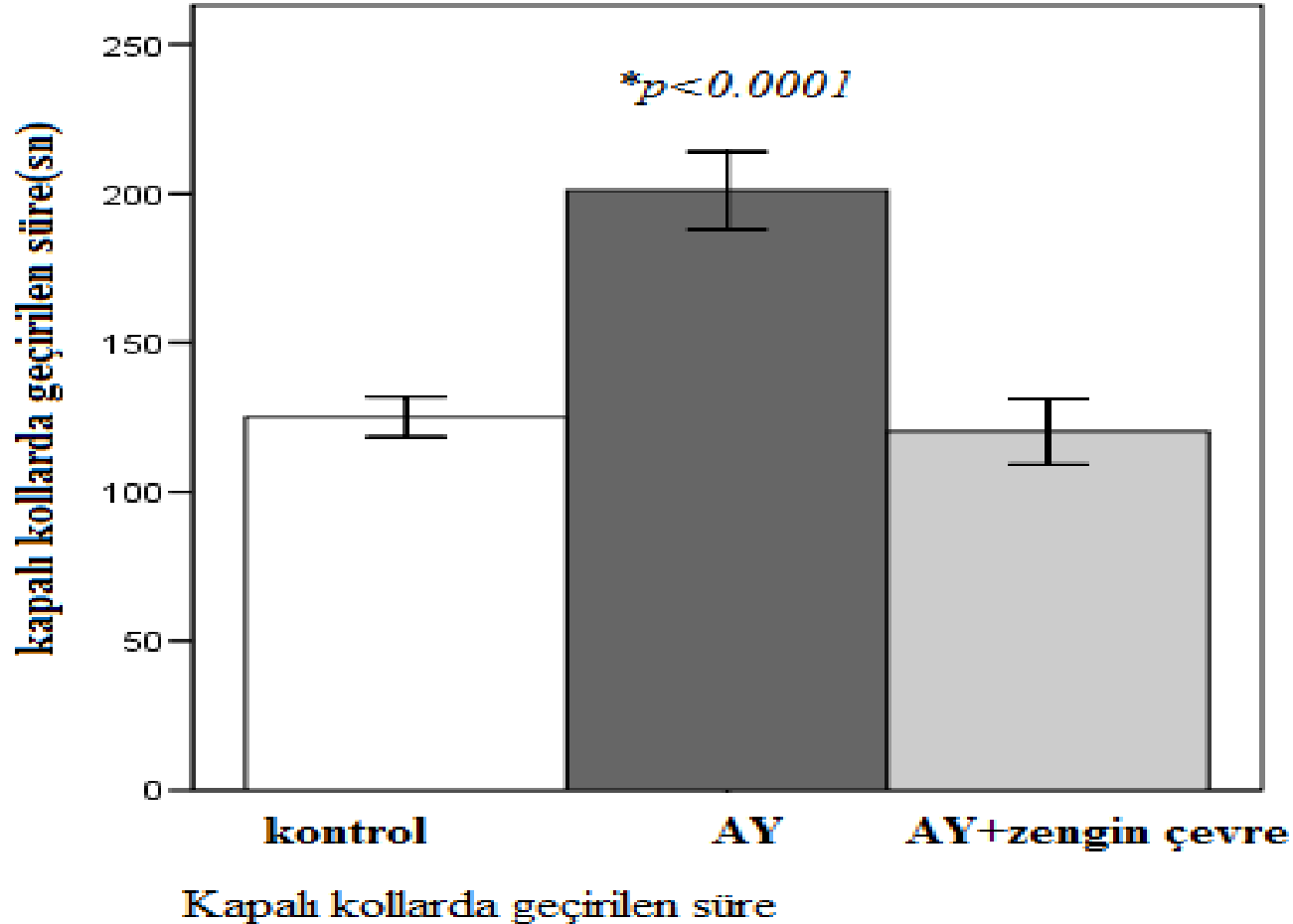
Gruplar arası vertikal aktivite karşılaştırması

3. Merkezde kalış süresi

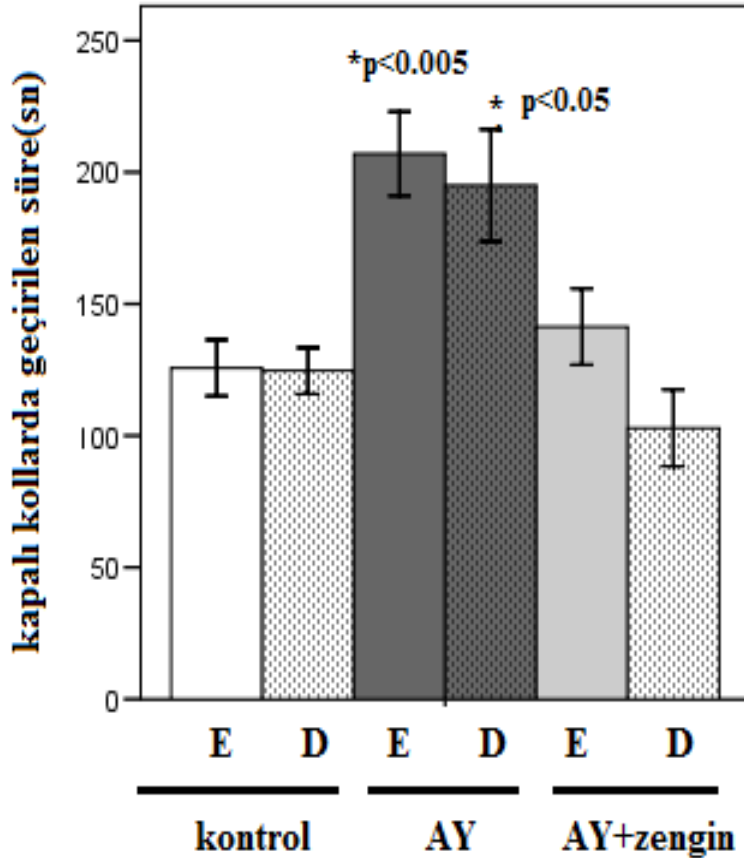


Merkezde kalma süres MS grubu kontrol ve zengin çevre grubuna göre azalmış merkezde kalış süresi sergilemektedir ($p < 0.005$)

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

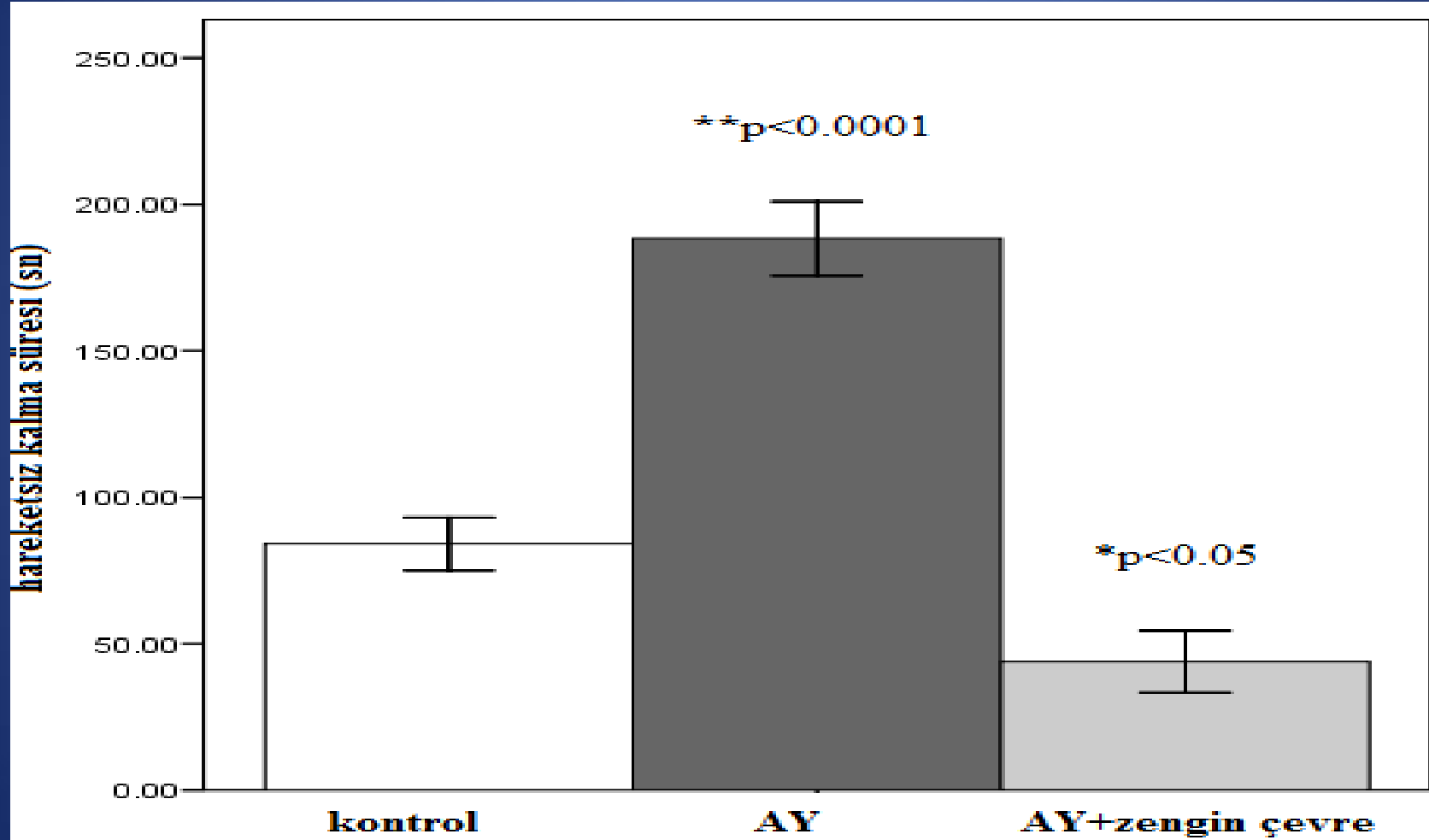


Yükseltilmiş Artı Labirent - Cinsiyet



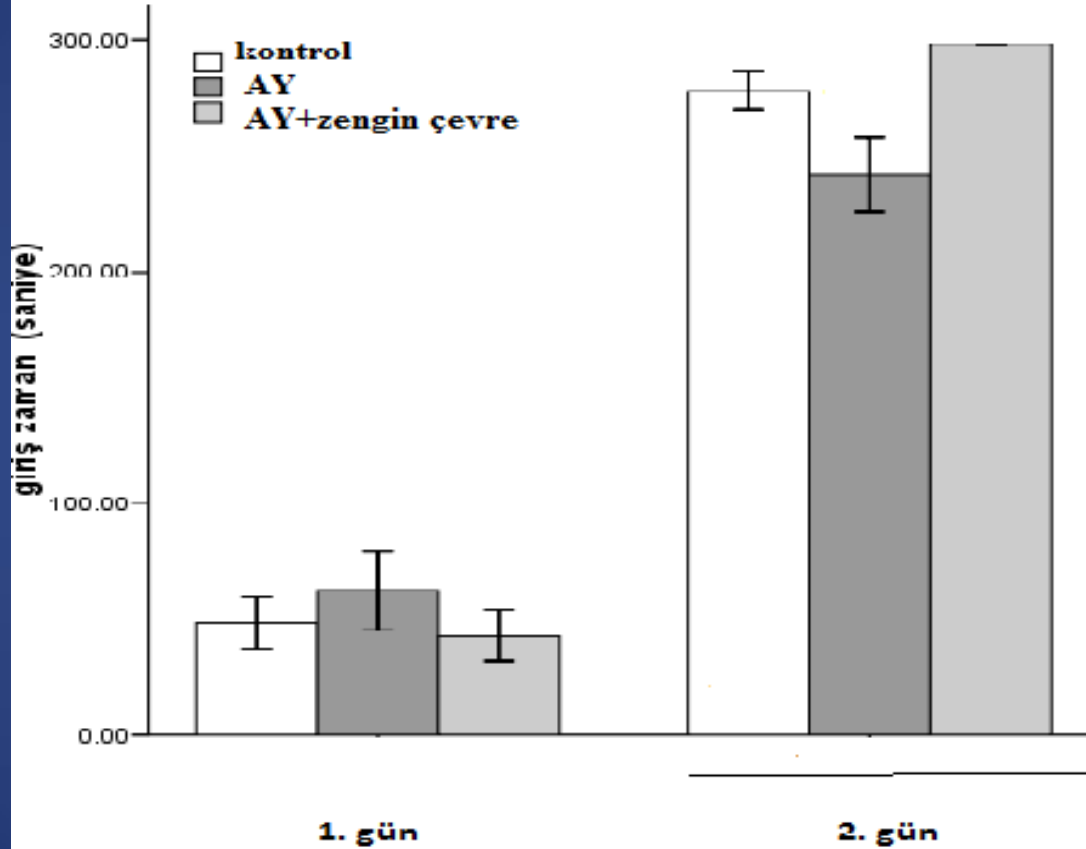
Kapalı kollarda geçirilen süre cinsiyet farkları. MS erkekler ve dişilerde kontrol gruna oranla artmış anksiyete görülmekte.

Zorlu Yüzme Testi



Gruplar arasında hareketsiz kalma süresi

Pasif Sakınma



Pasif sakınma testi. Gruplar arası karşılaştırma Anne yoksunluğu grubu kontrol grubuna göre (*p <0.05) ve zenginleştirilmiş çevreye göre daha kısalmış süreye sahip(** p<0.001)

SONUÇLAR

- Çalışmaya alınan, üç grup arasında somatik gelişim parametreleri açısından anlamlı fark bulunmadı.
- AY'nun erken neonatal refleksler ve motor koordinasyon maturasyonunda gecikmeye sebep olduğunu görüldü. AY grubu, kontrol grubuna göre daha uzun sürede testleri tamamladığı görüldü ($p < 0.0001$).
- Gruplar arası vücut ağırlığı karşılaştırıldığında; AY ve zenginleştirilmiş çevre grubunda 28. günde kontrol grubuna göre daha fazla kilo alımı görüldü. Ancak en fazla kilo alımı zenginleştirilmiş çevre grubunda oldu ($p < 0.0001$).

- AY'nun geç dönem etkileri değerlendirildiğinde, vücut ağırlıklarının 10. haftada AY grubunda ($p<0.05$) ve zenginleştirilmiş evre grubunda ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu görüldü.
- AY grubunun açık alan aktivitesi değerlendirildiğinde; kontrol grubu ($p<0.001$) ve zenginleştirilmiş evre grubuna ($p<0.0001$) göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda daha az kare değişim sayısına sahip olduğu görüldü.
- Araştırma davranışı olarak kabul edilen vertikal aktivite sayısı, zengin evre grubunda, kontrol grubu ve AY grubuna göre artmıştı ($p<0.05$) ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

- Açık alan aktivitesi ile ölçülen ve anksiyete parametresi olarak kabul edilen merkezde geçirilen süre, AY grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı ($p < 0.005$). Diğer iki grup arasında ise fark yoktu.
- Yükseltilmiş artı labirent testinde AY grubunda kapalı kollarda geçirilen süre istatistiksel olarak anlamlı uzundu ($p < 0.0001$). Diğer iki grup arasında ise fark yoktu.
- Zorlu yüzme testinde; AY grubunda artmış hareketsizlik süresi ($p < 0.0001$) görüldü.
- Bellek ve öğrenme fonksiyonlarını değerlendiren pasif sakınma testinde; deneme kısmında gruplar arasında anlamlı fark yok iken; 2. gün yapılan test aşamasında AY grubunda istatistiksel olarak anlamlı kısa süreye sahip olduğu görüldü.

- Anne yoksunluğu modeli Şizofreni, anksiyete /depresyon bozuklukları, saldırganlık, yeme bozuklukları ve ilaç kötüye kullanımını gelişmesi gibi psikopatolojilerin erken hayat tecrübesiyle nasıl ilişkili olduğunu anlamamıza yardımcı olabilir.
- Bu çalışmada elde edilen sonuçlar da anne yoksunluğu modelinin bu hastalıkların patofizyolojisini açıklamak için kullanılabilecek iyi bir model olduğunu destekler niteliktedir.

- Bu çalışma; anne yoksunluğunun oluşturduğu negatif etkilerin iyi çevre şartları ile kompanse edebileceğini gösteren ilk kapsamlı çalışma olma açısından dikkat çekicidir.
- Çocuk hastalıkları pratiğinde sıkça karşılaşılan, uzun süre yatırılarak izlenen ve tedavi edilen çocuk hastaların karşılaştıkları AY'nun, gerek hastane izlemi gerek taburculuk sonrası dönemlerinde basit ve ucuz bir uygulama olan zenginleştirilmiş çevre modelinin kullanılması, olumsuz etkilerin azaltılması için önemli bulunmuştur.