TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ZORUNLU YÜZME TESTİ UYGULANAN RATLARDA STRES VE BAZI HEMATOLOJİK PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gürsel GÜR

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nesrin SULU

ANKARA
2018

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum " Zorunlu Yüzme Testi Uygulanan Ratlarda Stres Ve Bazı Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişki." Başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Gürsel GÜR

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalında

Gürsel GÜR tarafından hazırlanan

"Zorlu Yüzme Testi Uygulanan Ratlarda Stres ve Bazı Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişki" adlı tez çalışması

aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OYBİRLİĞİ/OYÇOKLUĞU kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi
Raportör

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simge ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Stresin hematopoiezis Üzerine Etkisi	3
1.2. Stres	5
1.2.1. Sistemik Stres Teorisi (Selye Teorisi)	6
1.2.1.1. Alarm Tepkisi	7
1.2.1.2. Direnme safhası	7
1.6.1.3. Bitkinlik safhası	7
1.2.2. Psikolojik Stres Teorisi (Lazarus Teorisi)	8
1.3. Depresyon	14
1.3.1. Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri	14
1.3.1.1. Rezerpin Etkisi	15
1.3.1.2. Apomorfine bağlı hipotermi	15
1.3.1.3. 5-HTP'ye bağlı davranış değişiklikleri	15
1.3.1.4. Şeker seçim testi (Anhedonia)	15
1.3.1.5. Öğrenilmiş Çaresizlik	17
1.3.1.6. Kuyruktan Asma Testi	19
1.3.1.7. Olfaktör Bulbektomi Testi	20
1.3.1.8. Kronik Hafif Stres	21
1.3.1.9. Sosyal Stres	23
1.3.1.10. Zorunlu Yüzme Testi	24
1.3.2. Depresyon hayvan modellerinde bulunması gereken özellikler	27
1.4. Çalışmanın Amacı	28

1.5. Çalışmanın Hipotezi 28

2. GEREÇ VE YÖNTEM 29
2.1. Deney Hayvanları 29
2.2. Deney Grupları 29
2.3. Zorunlu Yüzme Testi 30
2.4. Deney Protokolü 30
2.5. Deneyin Sonlandırılması 31
2.6. İstatistiksel Yöntemler 31

3. BULGULAR 32
4. TARTIŞMA 40
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 43
ÖZET 44
SUMMARY 45
KAYNAKLAR 46
EKLER 53
Ek 1. A. Ü. Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Örneği 53
Ek 2. Grupların laboratuvar bulguları istatistiksel karşılaştırma tablosu 55
ÖZGEÇMİŞ 56

ÖNSÖZ

Stres günümüzün en önemli hastalık etkenidir. Stresin en önemli sonuçlarından birisi olan depresyon günümüzde insanları doğrudan veya dolaylı olarak etkilemekte, ciddi ekonomik kayıplara ve sosyal sorunlara yol açmaktadır. Stresi tanımak, sonuçlarını araştırmak, özellikle depresyon ile mücadelede yeni bir yaklaşım geliştirmek insanlık olarak, başlamakta görece geç kaldığımız ancak hızla ilerlemekte olan bir süreçtir.

Birçok tıbbi araştırmada olduğu gibi depresyon araştırmalarında da en önemli aracımız hayvan modelleridir. Hayvan modellerinin geliştirilmesi, depresyonun gerek önlenmesi gerekse tedavisinde önemli adımdır. Bu maksatla bu çalışmada depresyon araştırmalarında en yaygın başvurulan model olan zorunlu yüzme testi incelendi.

Çalışmamda ve yüksek lisans öğrenimimde büyük katkısı olan Profesör Doktor Nesrin SULU hocama teşekkür ederim. A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Öğretim Üyesi olan, Prof. Dr. Bahri EMRE, Prof. Dr. Çiğdem ALTINSAAT, Prof. Dr. İlksin PİŞKİN, Prof. Dr. Hakan ÖZTÜRK, Doç. Dr. Yasemin SARGILI DEMİRBAŞ, Araş. Gör. Celalettin Etkin ŞAFAK ve Araş. Gör. Ferhunde Melis ÜNLER'e ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda Araş. Gör. Ufuk KAYA'ya yardımlarından ötürü teşekkür ederim.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ hocama, Araş. Gör. Hasan ÇALIŞKAN'a, Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda görevli Uzman Veteriner Hekim H. Atilla İŞGÖREN'e ve Biyolog Nazlı AYDIN'a teşekkür ederim.

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Doç. Dr. Aykut ÜNER hocama istatistiksel analizleri hazırlamada yardımından dolayı çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım için harcadığım zamana mutlulukla katlanan eşim Ouidad EL YAKOUBI'ye çok teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HTP	5 Hidroksitriptofan
ALAS	δ-aminolevulinik asit
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ANOVA	Varyans Analizi
ATP	Adenozintrifosfat
BFU-E	Eritrosite Yönlendirilmiş Projenitör Hücre
°C	Santigrad Derece
Ca^{+2}	Kalsiyum
CFU-E	Eritrosite Yönlendirilmiş Koloni Oluşturan Birim
cm	Santimetre
CO_2	Karbondioksit
CORT	Kortizol
CoS	Kobalt sülfür
CRF	Kortikotropin salgılatıcı faktör
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorban Yöntem
EPO	Eritropoetin
Fe-Tf	Demir-transferrin
FSH	Folikül uyarıcı hormon
FST	Forced Swimming Test
G6PD	Glikoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon

GRAN	Granülosit
Hb	Hemoglobin
HbA	Yetişkin hemoglobini
H_2CO_3	Karbonik Asit
HCO_3	Bikarbonat
HCl	Hidroklorik Asit
HIF	Hipoksi-Duyarlı Faktör
HPA	Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Eksen
Hct	Hematokrit
IF	İntrinsik Faktör
kg	Kilogram
LH	Luteinizan hormonu
LYM	Lenfosit
MAO	Monoamin oksidaz
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
ml	Mililitre
MON	Monosit
MPH	6-Metil-Prednizolon Hemisüksinat
Na^+	Sodyum
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH-FMN	İndirgenmiş Nikotinamid Di-Nükleotid-Flavin Mono-Nukleotid
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NF-kB	Nukleer Faktör Kappa B
Ni_3S_2	Nikel Subsülfid
NRI	Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
O_2	Oksijen
pH	Asitlik Derecesi
PUFA	Doymamış yağ asitleri
RBC	Kırmızı kan hücresi
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
RNA	Ribonükleik Asit
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
THF	Tetrahidrofolat
TK-II	Transkobalamin II
WBC	Beyaz Kan Hücresi
ZnPP	Çinko Protoporfirin
ZYT	Zorunlu Yüzme Testi

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Ratların Eritrosit (RBC) Değerleri 32

Şekil 3.2. Ratların Hemoglobin (Hb) Değerleri 33

Şekil 3.3. Ratların Hematokrit Hct Değerleri 34

Şekil 3.4. Ratların Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) Değerleri 35

Şekil 3.5. Ratların Beyaz Kan Hücresi (WBC) Değerleri 36

Şekil 3.6. Ratların Lenfosit (LYM) Değerleri 37

Şekil 3.7. Ratların Monosit (MON) Değerleri 38

Şekil 3.8. Ratların Kortizol (CORT) Değerleri 39

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modellerinin Genel Özelikleri 27

Çizelge 2.1. Deney Grupları 29

Çizelge 2.2. Deney Akış Çizelgesi 30

1. GİRİŞ

Stres kimi araştırmacılar tarafından organizmanın yaşamını sürdürmesi için mutlak gerekli bir etken olarak görülse de günümüzde insanların sağlığını tehdit eden en önemli unsur haline gelmiştir (McEwen, 1998 ve Stein ve ark., 1976). Stres denilince akla ilk gelen üzüntü ya da sınav stresidir. Bununla birlikte sevinçler de birer stres etkenidir (Folkman, 1984 ve Lazarus, 1984).

Yaşam Kalitesiyle birlikte teknolojinin de gelişmesiyle günümüzde vahşi savaşlar, yağmalamalar, vahşi doğa tehditleri, bilinmeyen gıdalar ve mikroorganizmaların ölümcül tehditleri gibi insan yaşamını tehdit eden birçok etkenin bir kısmını zayıflatıldığı bir kısmını ise ortadan kaldırdığı yadsınamaz. Ancak elektromanyetik dalgalar, doğadan uzak ve kalabalık yaşam, kimyasal gıda katkı maddeleri, yaşam ve iş stresi, stres yaratan sorumluluklar, aşırı gürültülü yaşam alanları gibi daha birçok stres etkeninin de insanlığın sağlığını ciddi bir şekilde tehdit ettiği bir süredir birçok araştırmacının da dikkatini çekmektedir (Selye, 1950).

Stres etkenlerinin prenatal yaşamda oluşturduğu etkilerin dahi canlının tüm yaşamı boyunca devam edecek kalıcı bazı fizyopatolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Darnaudery ve Maccari, 2008). Stresle, insanlarda oluşan birkaç kalıtsal hastalık dışında hemen tüm hastalıkların ilişkilendirilmesi mümkündür. Son zamanlarda yapılan birçok araştırma ile bu ilişki her geçen gün daha fazla sayıda hastalığın bildirilmesiyle ortaya çıkarılmaktadır (Cryan ve ark., 2002; Folkman, 1984; Lazarus, 1984; McEwen, 1998 ve Selye, 1950)

İletişimin baş döndürücü bir hızda olduğu günümüzde topluluklar birer organizma gibi davranmakta ve stres tek tek organizmaları etkilediği gibi daha genel düşünüldüğünde toplulukları da aynı anda etkiler hale gelmiştir. Bir başka deyişle stress bir organizmayı öldürebilecek derecede güçlü sonuçlar oluşturabildiği gibi toplumların toplumsal yapısını da ortadan kaldırabilecek sonuçlara neden olabilir (Schuster ve ark., 2001). Bu bağlamda stress günümüzde insanlığın en önemli tehdididir.

İnsanlık stresi tanıma ve başa çıkma müdacedelesine geç başlamışsa da önemli mesafe katetmiştir. Her gecen on yılda stres etkenleri çeşitlenmekte, bazı etkenler güçlenmekte, yeni stres etkenleri organizmayı tehdit etmektedir. Buna karşılık son 50 yılda insanlık stresi daha iyi tanıyıp onunla mücadele yöntemlerinde yeni yaklaşımlar geliştirmekte, yeni ya da modifiye edilmiş modellerle, stres etkenlerini, etkenlerin sebep olduğu sonuçları, stres kökenli hastalıkların ilişkilerini, tedavi edici maddeleri ve diğer yöntemleri keşfetmektedir (Cryan ve ark., 2004).

Stres araştırmalarında en çok başvurulan yöntem olan hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, stres ve özellikle sonuçlarından olan depresyonun insandaki belirtileri ve bu belirtilerin ortadan kaldırılması için geliştirilen tedavi yöntemlerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu aşamada en önemli sorun, insanın maruz kaldığı stres etkenleri sonucu oluşan depresyonun hayvan modellerinde, davranışsal, fizyopatolojik ve sosyal etkileri bakımından tam olarak modellenememesidir. Hayvan modelinde stres etkeni, insanın maruz kaldığı etkenlere ne kadar benzer ise oluşan etkinin sonuçları o derece benzer ve güvenilir olmaktadır. Bu nedenle hayvan depresyon modellerinin, davranışsal ve fizyopatolojik etkileri bakımından insan depresyonu ile benzerliği, yapılan birçok çalışma ile doğrulanmaya çalışılmaktadır (Yan ve ark., 2010).

Çağın hastalığı olarak nitelendirilen depresyonun insidensi, gelişen ülkelerde %21 olarak bildirilmektedir (Cryan ve ark., 2002). Yaşın artışıyla hem görülme sıklığı hem de tutulma süresinin artmakta olduğu, tekrarlayan ve uzun zamanda tedavi edilebilen bir bozukluk olduğu bildirilmektedir (Uzunok ve ark., 2010).

1950'den sonra depresyon tedavisinde önemli gelişmeler olduğu bildirilmiştir. Ancak depresyon hastalarının büyük bir bölümü tedaviye yanıt vermediğinden, uzun süre tedavi edilmesi gerektiğinden bu alanda hala çok çalışma ve araştırma yapılarak, kuvvetli ve kısa sürede etki eden maddelerin keşfedilmesi gereklidir. Bu nedenle araştırmaların hayvanlarda daha seri yapılabileceğinden yola çıkılarak önemli miktarda model oluşturulmuştur (Cryan ve ark., 2004).

Bazı araştırmacılara göre stres eritropoezi hızlandırmaktadır (Maes ve ark., 1998 ve Sarumathi ve Saravanan, 2013). Strese maruz kalan hayvanlarda salgılanan kortizol hormonunun eritrosit yapımını artırdığı bildirilmiştir (Maes ve ark., 1998). Ancak Wistar Albino Ratlarla yapılan bir başka çalışmaya göre ise stres, eritrosit miktarında (RBC) düşüş oluşturmuştur (Sarumathi ve Saravanan, 2013). Stres ve hematolojik etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Araştırmacıların çoğunluğu stres hormonlarının eritropoezi kamçıladığını bildirirken (Barton ve ark., 1985; Maes ve ark., 1998; Milligan ve Wood, 1982; Soivio ve Oikari, 1976 ve Wells ve ark., 1984) Gordon ve arkadaşları (1970) ise stres hormonu olan kortizolün eritropezi inhibe ettiğini bildirmiştir.

1.1. Stresin Hematopoiezis Üzerine Etkisi

Fizyolojik çalışmalar herhangi bir nedenle meydana gelen stresin, hormonal sistem, kan yapımı ve savunma sistemlerini etkilediğini göstermektedir. Sitokinler ve kortizolun bu sistemler arasındaki iletişimde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Maes ve ark., 1998).

Stres durumlarında gerekli enerji mobilizasyonunu sağlamak üzere glukokortikoidlere ilaveten kateşolaminler, büyüme hormonu ve prolaktin seviyeleri yükselmektedir (Ranabir ve Reetu, 2011).

Adrenal bezi çıkarılmış hayvanlarda, strese bağlı hormonal değişikliklerde önemli derecede azalma olmuştur (Dhabhar ve ark., 1995). Aynı çalışmada lökositlerin sayısı ve oranında belirgin düşüş görüldüğü bildirilmektedir (Dhabhar ve ark., 1995).

Stres altında gönüllülerle yapılan çalışmalar hemaglobin ve ortalama eritrosit hacmi (MCV)'de önemli derecede artış olduğunu göstermiştir (Maes ve ark., 1998).

Ehliyet sınavı teorik bölümünde beklerken oluşan stres modelinde, kortizol ve hemoglobin konsantrasyonunda belirgin derecede artış olduğu bildirilmiştir.

Akademik sınav stresi, Hb, Hct, MCH, MCHC ve MCV değerlerinde önemli artış oluştururken RDW ise belirgin derecede düşmüştür (Maes ve ark., 1998).

Wistar Albino Ratlarla yapılan bir çalışmada ise stresin eritrosit miktarında (RBC) de düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (Sarumathi ve Saravanan, 2013).

Lökositlerin adrenal korteks ekstraktı ve ACTH verilen kişilerde hızla artaken lenfosit ve eozinofilin aynı uygulamada düştüğü, nötrofilin ise arttığı bildirilmiştir (Hills ve ark., 1948).

Stresin en belirgin olarak lenfosit yapımını baskıladığı monosit sayısında bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir (Stein ve ark., 1976).

Strese bağlı en net ortaya konulan değişiklikler eritrosit, nötrofil ve kan pulcuklarında artış iken lenfosit, ezonofil ve monositlerde görülen azalmadır (Qureshi ve ark., 2002).

Glikokortikoidler sitokinlerin sentezini, salınımını ve etkinliğini inhibe eder, majör histokompatibilite kompleks miktarını azaltarak antijenleri inhibe eder, T hücreleri, B hücreleri ve makrofajların aktivasyonu ve yenilenmesini yavaşlatır, dolaşımda bulunan lenfosit sayısını azaltır, lenfosit kemotaksisini azaltır, inflamasyon bölgesinde fagositik hücrelerin sayısını azaltır, timusun atrofisini hızlandırır, olgunlaşmamış T ve B hücrelerinin ortadan kaldırılmasını başlatır. Bütün bu etkilerin özellikle de uzun süreli yüksek glikokortikoid varlığında savunma sistemini baskıladığı bildirilmiştir. Buna rağmen kısa sürede glikokortikoidlerin savunma işlemini artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Dhabhar, 2014).

1.2. Stres

Homeostazis, iç ya da dış, gerçek ya da algılanmış, zorlayıcı kuvvet olan stres etkenleri ile organizma arasında dinamik ve karmaşık bir mücadelenin sürekli devam etmesi ile mümkündür (Habib ve ark., 2001).

Bütün canlılar hayatları boyunca yaşamlarını sürdürebilmek için gerekli kaynaklardan bir ya da bir kaçında eksiklik çekerler ve gelişimleri, olgunlaşmaları, hayatta kalmaları ve üreyebilmeleri için gereken şartlar çok nadiren dengelidir. Bu tespit ilk defa Charles Darwin tarafından doğal seleksiyon teorisinin temel taşı olarak gördüğü "aynı tür içinde kaynak rekabeti" ile ortaya atılmıştır. Optimal olmayan yaşam koşulları çok geniş olmasına rağmen bu koşullarla canlıların davranışları arasındaki ilişki çok az sayıda araştırmacı dışında bilim insanlarının ilgisini çekmemiştir (Møller, 1998).

Normal şartlarda canlıların yaşam alanları değişkendir ve canlılar bu değişkenlerin öngörülebilir olanlarına, fizyolojik, morfolojik ve davranışsal değişiklerle uyum sağlar. Öngörülemeyen durumlar ise canlıların endokrin ve metabolik dengesinde değişikliğe neden olur (Wingfield ve Ramenofsky, 1999).

Bazı araştırmacılar stresi, canlıların çevre koşullarında meydana gelen her türlü değişikliğe uyum sağlamak için verdiği tepki olarak tanımlamıştır (Jameel ve ark., 2014). Davranış üzerine çalışan başka araştırmacılara göre ise stres, canlının, yalnızca başarılı adaptasyon gösteremediği, fiziksel, kimyasal ya da duygusal faktörlerdir (Romero ve Butler, 2007).

Selye (1936)'ye göre stres, çok çeşitli stres uyaranlarına karşı organizmanın spesifik olmayan nöro-endokrin yanıtıdır (Selye, 1956 ve Selye, 1936). Ancak sonraları stresin organizmadaki neredeyse tüm organlara etki ettiğini gören Selye nöro-endokrin kısmını kaldırmış ve çok çeşitli stres uyaranlarına karşı organizmanın spesifik olmayan yanıtı şeklinde tarif etmiştir (Selye, 1974).

McGrath ve arkadaşlarına (2008) göre stres canlıya etkiyen dış etkenlerdir.

Stresin genel olarak kabul görmüş tek bir tarifi yoktur.

Stres terimi ilk defa 17. yüzyılda, Robert Hook tarafından elastiki nesnelerin, uygulanan güce karşı dayanıklılığını tarif etmek amacıyla kullanılmıştır (Yurtsever, 2009).

Tort ve Teles'e (2011) göre stres çok geniş anlamlı bir terim olup hayvanlar ve bitkiler gibi canlılar, ekolojik sistem ya da jeolojik bir doğa olayına kadar bütün durumlar için kullanılabilir.

Organizma için stres terimi İkinci Dünya Savaşı ile birlikte kullanılmaya başlanmış ve önem kazanmıştır.

Stres ile organizmanın mücadelesi üstüne Lazarus'un çalışmaları ön plana çıkmaktadır. Bunun yanında stres konusunun popülerliği ve ağırlıklı olarak yayınlara kaynak oluşturan çalışmalar endokrinoloji uzmanı Hans Selye'ye dayanır. Stres uyaranları ve bu uyaranlara organizmanın tepkileri üstüne ilk ciddi ve kapsamlı çalışma Hans Selye ile başlamıştır (Selye, 1936).

Stres için geliştirilmiş iki teori bulunmaktadır. Seyle'nin geliştirdiği sistemik stres teorisi ve Lazarus'un geliştirdiği psikolojik stres teorisi.

1.2.1. Sistemik Stres Teorisi (Selye Teorisi):

Hayvanlarla yaptığı bir çok çalışmada Selye, sıcak, soğuk, zehirli kimyasallar gibi etkiler, yeterli miktar ve sürede uygulanırsa, sıcakta vazodilatasyon, soğukta vazokonstrüksiyon gibi spesifik sonuçlar yanında spesifik olmayan bazı yanıtlar geliştiğini bildirmiştir (Selye, 1976). Bu spesifik olmayan değişiklikleri Selye, stres uyaranlarına karşı organizmanın spesifik olmayan yanıtı olarak bildirmiştir (Krohne, 2002).

Genel Uyum Sendromu olarak isimlendirilen spesifik olmayan yanıt üç aşamadan oluşmaktadır. *(i) alarm tepkisi, (ii) direnme safhası ve (iii) bitkinlik*

1.2.1.1. Alarm Tepkisi

Birincil şok safhası ve takiben gelişen karşı şok safhasından oluşmaktadır. Bu şok safhası otonom uyarılma, yükselmiş adrenalin salınımı ve sindirim sistemi ülseri ile sonuçlanır. Karşı şok safhası savunma amaçlı tepkilerin sınırlarını belirler ve yükselmiş adrenokortikal aktivite ile karakterizedir.

1.2.1.2. Direnme safhası

Stres etkisi oluşturan durum devam ederse organizma direnme safhasına girer. Bu safhada alarm tepkisinde oluşan reaksiyon kaybolur ve organizma stres etkenine uyum sağlamış görünür. Ancak bu safhada diğer stres etkenlerine dayanıklılık azalmıştır.

1.2.1.3. Bitkinlik safhası

Stres etkisi kalıcı olarak devan ederse direnme safhası yerini bitkinlik safhasına bırakır. Organizmanın direnme gücü tükenmiştir ve alarm tepkisindeki belirtiler yeniden oluşur. Ancak bu aşamada artık direnç yoktur. Geri döndürülemez doku hasarı oluşur ve stres etkeni daha da devam ederse organizma ölür (Krohne, 2002).

1.2.2. Psikolojik Stres Teorisi (Lazarus Teorisi)

Psikolojik stres teorisinde iki kavram vardır. Değerlendirme ve mücadele (Lazarus, 1993) Lazarus ilk kapsamlı stres teorisini (Lazarus, 1966) Ortaya koyduğundan bu yana stresin tarifinde önemli değişikliğe gitmiştir.

Lazarus'a göre stres organizmanın çevre ile ilişkisi olarak tanımlanmıştır (Lazarus, 1991). Stres psikolojik, davranışsal ya da sadece dış çevreden gelen özel bir etkiye bağlanmamıştır. Aksine organizma ve dış çevrenin ilişkisi olarak tanımlanmıştır. Lazarus'a göre psikolojik stres, kişi tarafından, rahat yaşayabilmesi için önemli olarak değerlendirdiği ihtiyaçların, bu ihtiyaçlarla mücadele için gerekli kaynaklardan daha fazla olduğu çevre ile ilişkiyi ifade etmektedir (Lazarus ve Folkman, 1986).

Bu tarif çevre ile kişi arasındaki ilişkide iki aracıya işaret eder. Algısal değerlendirme ve mücadele.

Değerlendirme, stresle bağlantılı etkileşimlerin anlaşılmasında önemli rol üstlenmektedir. Değerlendirme, duygusal işlemler kişinin o an önemli olarak belirlediği beklentiler ve buna bağlı spesifik sonuçlar temeline dayanmaktadır. Değerlendirme objektif olarak her birey için eşit olan çevre koşullarının öngörülebilir duygularda bireysel olarak nitelik, yoğunluk ve süre bakımından farklılıkların açıklanabilmesi için gereklidir (Krohne, 2002).

Lazarus 15 farklı stres etkeni tanımlamıştır. Bunlardan 9'u (öfke, korku, kaygı, suçluluk, utanma, üzüntü, imrenme, kıskançlık, tiksinme) negatif iken, dördü (mutluluk, onurlanma, rahatlık, sevgi) ise pozitiftir. Diğer ikisi olan umut ve şefkat ise karışıktır. Stresle mücadele, algısal değerlendirme nedeniyle strese bağlı kişi-çevre etkileşimi ile çok yakından ilişkilidir. Stresle başa çıkma araştırmalarında Folkman ve Lazarus (1986)'tan kaynak alan birçok yaklaşım mücadeleyi, dış ve iç kaynaklı gereksinimlerin ve çatışmaların üstesinden gelmek, tolere etmek ve azaltmak için algısal ve davranışsal çaba göstermek olarak tarif etmektedir. Bu tarif şu uygulamaları içerir. Başa çıkma yöntemleri etkilerine göre değil mücadele sürecinin kesin olarak

belirlenmiş özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Bu süreç bireyin hem algısal hem de davranışsal tepkilerini içerir. Çoğunlukla stresle mücadele sıra ile tek tek ortaya çıkan ve dolayısıyla çeşitli aşamaları olan mücadeleyi şekillendiren farklı eylemlerden oluşmaktadır. Bu bakımdan stresle başa çıkma aynı anda ortaya çıkan farklı eylem dizileriyle ve dolayısıyla başa çıkma aşamalarının birbirleriyle olan bağlantılarıyla karakterizedir. Başa çıkma davranışlarının, stres oluşturan karşılaşımın (durumun) hangi farklı elementlerine odaklandığını inceleme yoluyla başa çıkma davranışları ayırt edilebilir. Başa çıkma davranışları olumsuz duygu ya da stresin altında yatan çevre-birey gerçekliğini değiştirebilir. Buna problem odaklı başa çıkma denir. Bunlar içsel unsurlara bağlı olup negatif duygu durumunu azaltabilir ya da istenilen durumu farklı değerlendirebilirler. Buna ise duygu odaklı başa çıkma denir (Lazarus ve Folkman, 1984).

Stres için belirgin üç temel öğe bulunmaktadır; Stres etkeni, sipesifik olmayan reaksiyon ve nöroendokrin yanıt (Tort ve Teles, 2011).

Hem akut hem de kronik stresin organizmada uzun süreli sonuçlar oluşturduğu bildirilmiştir. Kronik stresin etkisi, toplumda yaygın inanışın aksine sigara ve alkol ile daha kötü duruma gelirken orta dereceli egzersiz ile hafifletilebilir. İkizlerle yapılan birçok araştırma ile gösterildiği üzere stres hassasiyetinde bireysel farklılıkların genetik kaynaklı olmadığı bildirilmiştir (Musunuru ve Kathiresan, 2010).

Stres etkenine bireysel yanıtı ağırlıklı olarak iki temel faktör etkilemektedir. Organizmanın durumu değerlendirme biçimi ve genel fiziksel sağlık düzeyi. Bir kişinin, durumu tehdit olarak değerlendirip değerlendirmediği, kaçmak, savaşmak ya da korkudan sinmek gibi davranışsal yanıtının ya da sakinleşme, kalp çarpıntısı ve kortizol düzeyi gibi fizyolojik yanıtının belirlenmesinde çok önemlidir (Lazarus ve Folkman, 1984).

Bir canlının tekrarlayan aynı stres uyaranına verdiği tepki genellikle bu duruma alışmak olmaktadır. Örneğin insanların çoğu ilk başlarda sunum yapmaya HPA ekseninde aktifleşme ile yanıt verir. Sonraları tekrarlayan sunumlarla, sunum yapmak

bu kişiler için stresli olarak değerlendirilmemekte ve kortizol düzeylerinde artış olmamaktadır. Ancak bu kişilerin yaklaşık 10'da biri sunum yapmayı halen stresli olarak değerlendirmekte ve kortizol düzeyleri her sunum yaptıklarında yükselmeye devam etmektedir (Kirschbaum ve ark., 1995).

Stres tehdidine karşı organizmanın iki yönlü yanıtı vardır. Karmaşık bir uyum mekanizması olan allostatik cevap sistemini devreye sokma ve tehdit geçtikten sonra bu sistemi kapatma. En yaygın allostatik yanıt sistemi, sempatik sinir sistemi ve HPA ekseninden oluşmaktadır. Organizma stres etkenini algıladığında stres cevabı aktifleşir. Bu cevabın fizyolojik olarak ne şekilde olacağı iki endokrin hormon grubu tarafından kontrol edilir. Katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) ve glikokordikoidler.

Stres etkeni algılanır algılanmaz böbrek medullasından hızlı bir şekilde salınan epinefrin ve norepinefrinin, davranış, metabolizma ve dolaşım sistemi üstünde çok sayıda etkisi bulunmaktadır. Bu etki yaygın olarak "savaş ya da kaç" yanıtına neden olur. Daha uzun süreçte ise adrenal korteksten glikokortikoidler salgılanır. Bunlar hücre içi reseptörlerle etkileşime girerek gen transkripsiyonunu başlatırlar. Bu yeni protein sentezi, glikortikoidlerin katekolaminlerden daha geç ancak daha uzun süreli etkili olduğu anlamına gelmektedir. Glikokortikoidler, stres etkenine karşı ortaya çıkan çok çeşitli cevapları düzenler. Glikokortikoidler davranış, metabolizma, enerji akışı, üreme, büyüme ve savunma sistemine doğrudan etkilidir. Tüm bu yanıt mekanizması organizmanın kısa süreli stres etkenine karşı kendini savunma ve bu etkenden kurtulma amacıyla organize edilmektedir. Öte yandan stres etkeni uzun süre devam ederse glikokortikoid aracılığıyla oluşan yanıt mekanizması organizmaya zarar verebilir ve hastalığa neden olabilir (Romero ve Butler, 2007).

Epinefrin ve norepinefrin bir dizi fizyolojik işlemi aktifleştirir. Bunlar, iç organların çalışmasının yavaşlatılması, sindirimin durdurulması, görme keskinliğinin artırılması, beyne kan akışının artırılması ve beynin uyarılması, akciğerlerde gaz değişiminin hızlandırılması, glikojenin yıkılarak glikoz seviyelerinin artırılması, kaslarda vazodilatasyon, perifer dolaşımda vazokonstruksiyon, kalp atımının

hızlanması ve tüylerin dikleşmesidir. Glikokortikoidler, kan glikoz düzeyinin artırılması, davranış değişiklikleri, büyümenin durdurulması, üremenin durdurulması ve savunma sisteminin etkinliğinin düzenlenmesi şeklinde etki eder (Romero, 2004).

Glikokortikoidlerin klasik yaygın etkisi kan glikoz seviyesinin artırılmasıdır. Bunu, stres etkeni ile mücadelede glikoza daha fazla ihtiyaç duyacak organlara daha fazla glikoz sağlanabilmesi için yapmaktadır. Bu nedenle glikokortikoid denilmiştir. Glikokortikoidler bu önemli işlevi iki mekanizma ile gerçekleştirirler. Birincisi, proteinlerden glikojen sentezini artırarak dolaylı olarak epinefrin ve norepinefrin tarafından glikojenin glikoza çevrilmesini hızlandırır. Böylelikle protein katabolizmasını artırarak glikoneojenezis yoluyla glikoz üretimini hızlandırır. İkincisi ise, kan glikozunun organlar tarafından alınmasını yavaşlatarak stres yanıtına dahil olacak organların kullanımına hazır glikoz seviyesini yüksek tutmaktadır. Bu şu yolla yapılmaktadır. Glikoz kullanımı yavaşlatılmak istenen dokunun hücre yüzeyinde bulunan glikoz transferinde görevli moleküllerin hücre içine çekilmesi ile azalmış taşıyıcı moleküller azalmış glikoz kullanımına neden olmakta böylece glikoz düzeyi yükselmektedir. Daha fazla glikoza ihtiyaç duyan dokular ise glikortikoid etkisine uyum sağlar ve yüksek glikoz düzeylerinde daha fazla glikoz kullanabilirler (Dallman ve ark., 1993).

Glikokortikoidler davranışları da etkiler ki bunlar; uyarılma, tetikte olma, hızlı kavrama, dikkat yoğunlaşması, yerinde duramama, ağrı hissinin azalması, vücut iç ısısında artış, iştah, yeme ve üreme gibi ihtiyaçların durdurulması şeklinde sıralanabilir. Glikokortikoidlerin uzun süreli davranış değişikliklerini, beynin hafıza formasyonu ve konsolidasyonuna doğrudan etki ederek gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Romero ve Butler, 2007).

Glikokortikoidler hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını durdurarak, hedef hücrelerin büyüme hormonuna duyarlılığını azaltır ve yukarıda bahsedildiği üzere glikoneojenezisi artırarak protein sentezini azaltırlar. Bu etki glikokortikoidlerin büyümeyi durdurucu etkisidir (Sapolsky, 1992).

Ancak akut stres sırasında kısa süreli olan bu etkinin uzun süreli olan büyüme üstündeki etkisi belirsiz olmaktadır. Uzun süreli strese maruz kalma ise büyümede önemli düzeyde yavaşlamaya neden olmaktadır. İnsanlarda bu bozukluğa psikolojik cüce sendromu denir. Büyümenin durdurulması ile stres anında, kaynakların stresle başa çıkma mücadelesi için kullanılmaya yönlendirildiği bildirilmiştir (Miller ve Green, 1985).

Glikokortikoidler üremeyi durdurur (Wingfield ve Romero, 2001). Omurgalılarda üreme HPA eksenine benzer bir dizi hormonal etki mekanizması ile kontrol edilmektedir. Hipotalamus GnRH salgılayıp, hipofizden FSH ve LH salınımına neden olur. FSH ve LH gonadlarda üreme hücrelerinin gelişmesini ve üreme hormonlarının (Östradiol ve Testesteron) salınımını stimüle eder. Glikokortikoidler GnRH salınımını durdurarak, hipofizin GnRH'ya olan duyarlılığını azaltarak ve gonadların LH'ya olan duyarlılığını azaltarak bu mekanizmayı baskılar. Büyümeye olan etkisine benzer bir şekilde glikokortikoidler kısa sürede üreme davranışını etkiler ancak uzun süreli olduğunda üremeyi tamamen durdurabilir. Bu nedenle stres insanlarda kısırlığın önemli bir sebebi olarak belirtilmektedir. Üremenin durdurulması da büyümede olduğu gibi kaynakların ertelenebilir faaliyetlerden stresle başa çıkma mücadelesine yönlendirilmesidir (Homan ve ark., 2007).

Ancak üreme de organizma için oldukça önemli bir faaliyettir ve bazı türlerde yüksek glikokortikoid konsantırasyonuna rağmen üreme gerçekleşir. Hatta somon balıklarında olduğu gibi bir kez yumurtlayan türlerde yumurtlamadan hemen sonra ölmenin nedeni çok yüksek glikokortikoid düzeylerinden ötürü esansiyel proteinlerin yıkılmasıdır (Wingfield ve Romero, 2001).

Glikokortikoidler bağışıklık sistemini baskılar (Spencer ve ark., 2011). Bu nedenle glikokortikoidlerin ilaç olarak yaygın kullanımı vardır. Glikokortikoidler sitokinlerin sentezini, salınımını ve etkinliğini inhibe edip, MHC (majör histokompatibilite kompleks) miktarını azaltarak antijenleri inhibe eder. T hücreleri, B hücreleri ve makrofajların aktivasyonu ve yenilenmesini yavaşlatır. Dolaşımda bulunan lenfosit sayısını ve kemotaksisini azaltır. İnflamasyon bölgesindeki fagositik

hücrelerin sayısını da azaltır. Timusun atrofisini hızlandırıp, olgunlaşmamış T ve B hücrelerinin ortadan kaldırılmasını başlatır. Bütün bu etkilerin özellikle de uzun süreli yüksek glikokortikoid etkisinin savunma sistemini baskıladığı bildirilmiştir. Buna rağmen kısa sürede glikokortikoidlerin savunma işlemini artırdığına dair kanıtlar da bulunmaktadır (Dhabhar, 2014).

Stresin akut etkileri arasında vücut ısısının yükselmesi de bulunmaktadır. Bu durum zararlı toksinlerin detoksifikasyonunda önemlidir. Glikokortikoidler metabolizmaya çok çeşitli şekilde etki ederler. Glikokortikoidler büyüme hormonu ve üreme hormonlarının lipolizise, kas ve kemik gelişimine olan hızlandırıcı etkisine antagonist etki gösterirler (Chrousos ve Kino, 2007).

Kronik streste karın bölgesinde yağlanma, yağsız vücut kitlesinde düşme, osteoblastik aktivitede baskılanma, Cushing sendromu, bunalımlı depresyon, insülin direnci, kanda aşırı yağ bulunması, hipertansiyon, hiperkoagülasyon, aterosiklerotik dolaşım hastalığı, uyku apnesi belirtileri görülür ve HPA ekseninde yüksek aktivite gösterenlerin çoğunluğunda aynı klinik ve biyokimyasal bulgulara rastlanır (Gold ve ark., 1986).

Stresin fiziksel etkileri yanında psikolojik etkileri de vardır ki bunlar daha sonra hem fiziksel hem sosyal sonuçlara neden olmaktadır. Stres etkenine organizmanın verdiği sinirsel ve hormonal yanıt, stres etkeni ile başa çıkma amacıyladır. Bireysel dayanıklılık, stresin etki gücü ve etki süresine bağlı olarak belirli bir süre sonra organizma, başa çıkma mücadelesinden vazgeçmektedir. Organizmanın stres uyaranları ile mücadeleden vazgeçmesi depresyon durumu olarak kabul edilir. Stresin en yaygın ve önemli sonucu depresyondur (Ünal ve Özcan, 2000).

1.2. Depresyon

Stahl'a (2002) göre depresyon hem vücutta hem de beyinde meydana gelen, uyku bozukluğu, iştah ve cinsel istek azalması gibi fizyolojik gereksinimleri bozan, acı verici fiziksel ve duygusal belirtilerle karakterize bir hastalıktır.

Parker'a (2007) göre ise depresyon çok değişik semptomları olan ve nörobiyolojik ve nöropatolojik mekanizması bütün ayrıntılarıyla henüz açıklanamamış ve bütün belirtilerini tamamıyla ortadan kaldıracak etkili bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Yine de son elli yılda depresyonun anlaşılması ve tedavisine yönelik çok ilerleme kaydedilmiştir. Özellikle son yirmi senedir yan etkisi sınırlı antidepresif maddelerin geliştirilmesi ile depresyonun çok daha yaygın kesimler tarafından tedavi edildiği, yapılan tedaviler ile bu hastalığa bağlı ekonomik kayıpların azaltıldığı ve depresyona bağlı alkol, uyuşturucu ve sigara bağımlılığında azalma görüldüğü bildirilmiştir.

Depresyon araştırmalarında henüz tam çözilememiş sorun ise insanlardaki depresyonun tüm belirtilerini modelleyen bir hayvan modeli geliştirilememiş olmasıdır. İdeal bir depresyon hayvan modeli, depresyona sebep olan moleküler, genetik ve epigenetik faktörlerin anlaşılmasına imkân vermelidir. Depresyonun patolojisinin iç yüzünü daha iyi anlamak için, hayvan modeli kullanılarak, genetik veya çevresel değişiklikler ile depresyon arasında bağlantı ve altında yatan moleküler değişikliklerin çalışılabileceği bildirilmiştir (Yan ve ark., 2010)

1.2.1. Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri

Rezerpin Etkisi	Kuyruktan Asma Testi
Apomorfine bağlı hipotermi	Kronik Hafif Stres
Öğrenilmiş Çaresizlik	Anhedonia
Olfaktör Bulbektomi Testi	Zorunlu Yüzme Testi
5-HTP'ye bağlı davranış değişiklikleri	Sosyal Stres

1.2.1.1. Rezerpin Etkisi

Monoamin depolarının boşaltılmasına neden olan rezerpin sonuç olarak organizmayı depresyona sokar. Rezerpinin depresyona neden olduğu Freis (1954) tarafından bildirilmiştir. Rezerpin uygulandığında, hipotermi, pitoz ve katalepsi görülür. Trisiklik antidepresanlar ve Monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri deneyden önce uygulandığında pitoz ve hipoterminin görülmediği modele dayanmaktadır (Willner, 1990). Ancak daha sonraları insanlarda yapılan çalışmalar bu bulguları desteklememiştir. Bu nedenler günümüzde bu model kullanılmamaktadır (O'Neil ve Moore 2003).

1.2.1.2. Apomorfine bağlı hipotermi

Bu modelde apomorfin uygulandığında noradrenerjik sinir uçlarında norepinefrin salınımını baskılayarak hipotermiye neden olduğu, ilaçların ise norepinefrin seviyesini artırdığı bildirilmiştir. Ancak bu modelde depresyonla ilgili bir davranış benzerliği gösterilememiştir (O'Neil ve Moore 2003).

1.2.1.3. 5-HTP'ye bağlı davranış değişiklikleri

5-HTP uygulanması ile hayvanlarda, ödül arama davranışında azalma görülür. Bu belirtinin antidepresanlarla ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (O'Neil ve Moore 2003). Ancak bazı başka antidepresanlarla yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar alınamamıştır. 5-HTP uygulaması ile oluşan davranış değişikliklerinin ise genel bir sedasyon olduğu bildirilmiştir (Willner, 1990).

1.2.1.4. Şeker seçim testi (Anhedonia)

Bu teste şeker seçimi testi ya da anhedonia testi de denilmektedir. 1981'de Katz ve arkadaşları (1981), ratların, elektrik şoku, soğuk suya daldırma, kuyruk acıtma gibi öngörülemez stres etkenlerinin karışımından oluşan bir dizi uygulamaya uzun süre maruz bırakıldığı bir prosedür geliştirmişlerdir. Bu türden bir uygulamaya bir hafta boyunca maruz bırakılan hayvanlarda davranış sorunları oluşmuştur. Bu davranış sorunları antidepresanlarla engellenebildiği halde diğer psikotropik maddelerle

önlenememiştir. Kontrol gurubundan farklı olarak stresli ratlar, içme sularına sükroz ya da sakkarin eklendiği halde su tüketimi artmamıştır (Katz, 1982 ve Katz ve Sibel, 1982).

Bu durum uygulanan stres etkenlerinin ödüllendirme sistemini bozduğunun işareti olup bu bozukluk hayvanda zevk alamama durumunu yansıtmaktadır. Sonraları Willner ve arkadaşları (1987) bu prosedürü daha az stres etkeninin uygulandığı ve günlük yaşamda karşılaşılan beklenmeyen hafif stres etkenleri ile daha iyi analoji kuran bir prosedüre uyarlamıştır.

Rodentlerde şekerli su tüketiminin azalması depresyondaki haz alamama durumuna karşılık gelir. Dolayısı ile bir stres etkeninin depresif etkisinin olup olmadığı ve hangi prosedürle uygulandığında etkili olduğu ve hangi maddelerle düzeltilebildiği bu testle belirlenebilir. Çok değişik stres etkenlerinin depresyon ile ilişkisinin bu test ile doğrulanabilmesi mümkündür. Anhedonia gösteren fare ve sıçanlarla yapılan depresyon test çalışmalarında birçok davranış ile ilişki kurulmuştur. Anhedonik farelerde kuyruktan asma testinde depresyon benzeri davranış olan toplam hareketsizliğin arttığı gösterilmiştir (Strekalova, 2008).

Zorunlu yüzme testi uygulanan farelerde olduğu gibi anhedonik farelerde de toplam hareketsizlik süresi artmaktadır (Strekalova ve Steinbusch. , 2010).

Ayrıca REM uykusunda artış, agresyon davranışlarında artış, kilo kaybetme, hafıza kaybı gösterilmiştir. Anhedonik rodentlerde anksiyetenin nörofizyolojik temellerinde önemli bir rol oynayan GABAerjik sistemin disfonksiyonu gösterilmiştir (Strekalova ve ark. ,2011).

1.2.1.5. Öğrenilmiş Çaresizlik

İnsanlarda görülen birçok depresyon stresli yaşam etkenleri tarafından oluşturulmaktadır. Depresyona karşı zayıf bireylerde bu stresli etkenlerle karşılaşıldığında depresyon durumu gelişir. Bu bağlamda stres, rodentlerde depresyon benzeri belirtileri oluşturmak için kullanılabilir. Öğrenilmiş çaresizlik, hayvan depresyon modelleri içinde iyice araştırılmış ve doğrulanmış olanıdır. Bu modelde hayvanın ayaklarına öngörülemeyen ve kontrol edilemeyen elektrik şoku uygulanır (Overmier ve Seligman, 1967 ve O'Neil ve Moore, 2003).

Öğrenilmiş çaresizlik ilk olarak 1960'larda Richard L. Solomon tarafından Klasik Pavlovcu şartlandırma ve enstrümental öğrenmenin prensipte operasyonel olarak ayrılabilir ve bağımsız olup olmadığını araştırdığı sırada gözlenmiştir. Etki süresi biraz uzatılan kontrol edilemez travmatik etkilerin beklenmeyen davranış değişikliğine sebep olduğunu gözlemlemiştir. Daha sonraları Overmier ve Saligman (1967), toplamda 3-5 dakika olan ve birkaç saate yayılmış kontrolsüz travmatik etkinin dramatik davranışsal tepkiler, çağrışımsal öğrenme ve duygusal dışavurum ile sonuçlandığını gözledi ve bu durumu öğrenilmiş çaresizlik olarak adlandırdı. Araştırmalara göre farklılık göstermekle birlikte öğrenilmiş çaresizlik bir veya birkaç günlük maruz kalmayla oluşturulabilmektedir (Nestler ve ark., 2002).

Hayvanın kaçamayacağı ya da kurtulamayacağı birçok yöntem içinde en iyi araştırılmış olanı kuyruk şoku dur. Ayrıca üçlü dizayn kaçış bölmesi ya da delikli kutu ve ayak şoku bulunmaktadır. Çaresizlik davranışı bir manivelaya basma ya da bir kapıdan geçme şeklinde olan aktif kaçış performansının değerlendirilmesi şeklinde yapılır (Seligman ve Maier, 1967).

Bu modelde fare ve rat arasında farklılıklar vardır. Kaçış bölmesi ya da delikli kutu daha çok farelerde (Chourbaji ve ark., 2005) yaygın kullanılırken manivelaya basma düzeneği ratlar için kullanılır (Vollmayr ve Henn 2001).

Öğrenilmiş çaresizlik olan hayvanlarda depresyonu andıran, REM uykusunda bozulma (Adrien ve ark., 1991), düşük vücut ağırlığı, cinsel davranışlarda azalma

(Dess ve ark., 1988), yükselmiş CRF (Corticotropin Relasing Factor- Kortikotropin salınım faktörü) ve kortikosteron gibi birçok belirti gözlenmektedir (Greenberg ve ark., 1989).

Duygusal durumunu davranışa yansıtabildiğinden bu model kullanışlı görünmektedir. Öte yandan stres etkeni ile karşılaşan her bireyde depresyon gelişmemektedir. Ayrıca stres etkeninden ziyade bireyin strese bireysel yanıtı önem kazanmıştır (Street ve ark., 2001). Bu nedenle modelin geçerliliği zayıflamıştır (O'Neil ve Moore, 2003).

Yinelenen kontrolsüz stres hayvanın istemli çabalarının işe yaramadığını öğrenmesini ve durumu kabullenmesini sağlar. Bu durumda öğrenilmiş çaresizlik olarak tanımlanan semptomların öğrenme süreciyle mi yoksa gelişen stresin belirtisi olan aktivitede azalmayla mı olduğu netlik kazanmamıştır. Ancak bilinen antidepresanlarla iyileştirilebilmesi nedeniyle modelin hala çok önemli olduğu bildirilmiştir (O'Neil ve Moore 2003).

Hayvanların karşıkarşıya kaldığı stresin, insanlarda günlük yaşamda sıklıkla karşılaşılan strese benzer olup olmadığı da tartışmalıdır. Bu modelin travma sonrası stres bozukluğu için daha doğru bir model olduğu bildirilmiştir (Nestler ve ark., 2002).

Depresyon ile benzer olan belirtiler, şok uygulamasının bitmesinden sonra 2-3 gün içinde kendiliğinden ortadan kalktığından modelin güvenilirliğini zayıflatmaktadır. Bu yüzden ratlarda öğrenilmiş çaresizlik modeli değiştirilerek kronik hafif stres modelinden bazı uygulamalar eklenmiş böylece modelin güvenilirliği yükseltilmiştir. Öğrenilmiş çaresizlik oluşturulduktan sonra, kronik hafif stres ile kontrolsüz şokun etkilerinin uzun süre devam ettiği ve uygulanan antidepresan maddeler ile semptomların ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (Gambarana ve ark., 2001).

İnsanların az bir kısmı kontrol edemedikleri zor koşullarda depresyona girmektedir. Ratlarda bu durum farklı olup tekrarlanan uygulamalarla %10 ila 50'sinde

öğrenilmiş çaresizlik oluşmaktadır. Yinelenen uygulamalarla dört nesil boyunca öğrenilmiş çaresizlik gelişen ratlar kendi arasında çiftleştirilmiş ve elde edilen grubun yarısının öğrenilmiş çaresizlik geliştirdiği, öğrenilmiş çaresizlik gelişmeyenlerin kendi aralarında çiftleşmeleri ile elde edilen grupta bulunan ratların neredeyse hiçbirinde öğrenilmiş çaresizlik gelişmediği bildirilmiştir (Henn ve ark., 1985).

1.2.1.6. Kuyruktan Asma Testi

Kuyruktan asma testi ilk 1985 yılında uygulanmış olup antidepresanların etkilerini ölçmek için kullanılan hayvan modellerindendir (Steru ve ark., 1985).

Teorik temeli ve ölçümü zorunlu yüzme testiyle çok benzerdir. Bu model ratlara da uygulanmasına rağmen çoğunlukla fareler kullanılmaktadır. Hayvanlar kuyruklarından yatay bir askıya bant ile yapıştırılarak 6 dakika süresince asılır hareketsizlik süresi ölçülür. Tipik olarak asılmış olan hayvanlar ivedilikle birçok sallanma hareketi ya da kurtulma çabası hareketleri gösterirler. Devamında kısa süreli hareketsizlik durumu gösterirler (Cryan ve ark., 2005).

Antidepresan madde testten 30 ila 60 dakika önce verilirse hayvanlar ilaçsız yapılan testlere göre daha kısa hareketsiz süre göstermektedir. Bu testin avantajı etki mekanizmasına bakılmaksızın çok sayıda antidepresan maddeler test edilebilir, ucuz, kolay uygulanabilir, metodolojik olarak çok derin bilimsel birikim gerektirmeyen bir model olmasıdır. Bu nedenle son yıllarda antidepresanlarla ilişkili davranışları değerlendirmek için kuyruktan asma testi uygulaması ciddi olarak yaygınlaşmıştır. Ayrıca antidepresan madde uygulamasından kısa süre sonra etkiler bu testte ölçülebilmektedir. Ancak kronik uygulamalar için bu durum dezavantaj oluşturmaktadır (Cryan ve ark., 2005).

Diğer bir dezavantajı ise bazı fare soylarının ön ayakları ile kuyruğunun yapıştığı platforma tırmanması ve testi olumsuz etkilemesidir (Dalvi ve Lucki, 1999).

Ayrıca genetik olarak farklılıkların test sonuçlarında da farklılık oluşturduğu bildirilmiştir. Bu farklılığın temel nedeninin monamin düzeylerindeki farklılıklar ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Ripoll ve ark., 2003).

Kuyruktan asma testi hayvanda depresyon sonucu oluşan patolojik bir durum oluşturmaz. Sadece antidepresan maddelerin insanda meydana getireceği değişiklikleri tahmin etmek için kullanılır. Bu nedenle uzun süreler uygulanmakla birlikte birçok araştırmacı tarafından, testin monamin tabanlı oluşu nedeniyle depresyonda yer alan farklı mekanizmaların yorumlanmasını sınırladığı bildirilmektedir (Lucki, 1997; Weiss ve Kilts, 1995 ve Willner, 1995).

1.2.1.7. Olfaktör Bulbektomi Testi

Koku alma duyusu ratlarda temel duyudur. Ratlarda olfaktör bulbektomi depresyon ile sonuçlanmaktadır (Nowak ve ark., 2003).

Bu model ile yapılan antidepresan etkinlik araştırmalarında, ratların açık alan davranışlarında hareketlilikte azalma olduğu bildirilmiştir (Kelly ve ark., 1997)

Antidepresanların etkinlik başlangıcı açısından farklılıklarının çalışılabilmesi için, tek uygulamadan ziyade uzun süreli uygulama ile antidepresanların etkin olabildikleri modeller geliştirilmesi maksadıyla yapılan çalışmalar sonucunda rat ve farelerin olfakter bulbuslarının bilateral alınması, birçok depresyonda ki gibi davranışsal, nörokimyasal değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca bu modelde nöroendokrin ve nöroimmunolojik bakımdan önemli değişiklikler de oluşmaktadır (Leonard ve Tuite, 1981).

Uygulanageldiği şekliyle, değerlendirilen davranış, açık alan testinde, hareketlilikte ki artıştır. Bu değişiklikler akut antidepresan tedavisi ile sonuç alınamazken, uzun süreli tedavide düzelmektedir (Van Riezen ve Leonard, 1990).

Yapısal ve etiyolojik geçerliği çok tartışmalıdır ancak bu model, öngörücü geçerliği ve güvenilirliği oldukça yüksek modeldir (O'Neil ve Moore, 2003).

1.2.1.8. Kronik Hafif Stres

Aynı stres etkeninin tekrarlanması genellikle alışma durumu oluşturduğundan stres etkenlerinin öngörülemez şekilde değştirilerek uygulanması ile stres etkinliğinin devamının sağlanabileceği bildirilmiştir. Bu doğrultuda kronik hafif stres modeli geliştirilmiştir. Kronik hafif stres testinde hayvanlar, uzun süreli, değişken ve öngörülemez stres etkenlerine maruz bırakılarak insanlardaki günlük yaşamın stresli etkenleri ile oluşan depresyon belirtileri oluşturmaya çalışılmaktadır. Böylece doğal ve insan depresyonuna daha yakın bir depresyon modeli geliştirmektir. Bu yaklaşım ilk defa Kartz (1981) tarafından uygulanmış, sonraları Willner (1997) tarafından daha da geliştirilmiştir.

Uygulanmakta olan yöntemlerin birçoğunun temeline dayanmaktadır. Ana yöntem 3 hafta boyunca elektrik şoku, soğuk suya daldırma, hareketini kısıtlama, gece/gündüz ışıklandırmasını tersine çevirme ve daha birçok değişik stres etkeninin uygulanması şeklindedir (Katz ve ark., 1981).

Bu stres etkenleri serisi plazma kortikosteroid düzeylerinde artışa ve sükroz seçiminde azalmaya neden olur (Katz, 1982) ki bu kronik stresin anhedoni oluşturduğunun göstergesidir. Bu model orijinal haliyle yayınlandığından bu yana etik problemlerden dolayı nadiren uygulanmıştır. Bu nedenle daha sonraları aynı kronik stres modeli sonuçlarına ulaşmak ve etik olarak daha kabul edilebilir seviyeye getirmek maksadıyla geliştirilmiştir. Bu yeniden düzenlenmiş yöntem rat veya farelerin görece devamlı ve çeşitli, su veya yiyecek kısıtlaması, küçük sıcaklık düşürme, kafes altlıklarını değiştirme ve bununla benzerlik gösteren zararsız ancak öngörülemeyen hafif stres etkenlerine maruz bırakılmasını içermektedir (Monleon, 1995).

Genellikle 3 hafta boyunca hafif strese maruz kalmak sükroz tüketiminde ciddi azalma ve genel kondisyonda düşüş oluşturmaktadır (Stemmelin ve ark., 2010).

Bu değişiklikler stres uygulaması sonlandırıldıktan sonra birkaç hafta boyunca kalıcı olur. Kronik hafif stres uygulaması depresyonda görülen, cinsel aktivite

düşüklüğü, saldırganlık, meraklı davranışlar ve lokomotor aktivitede düşüklük gibi birçok belirti ortaya çıkar. Kronik hafif stres modelinde oluşan davranış değişiklikleri depresyona özeldir (Mitchell ve Redfern, 2005 ve Willner, 1997).

Sükroz tüketiminde azalma belirtisi birçok antidepresan madde tarafında kronik tedavi ile yavaş yavaş düzeltilebilirken akut tedavi ile sonuç alınamaz (Mitchell ve Redfern, 2005 ve Willner, 2005).

Burada çok önemli husus ise bu antidepresanların strese maruz kalmamış olan kontrol gruplarında ödüllendirme davranışında herhangi bir değişikliğe neden olmamasıdır. Dahası bu antidepresan maddelerin modeldeki iyileşme süresi ki bu genellikle 2 ila 5 haftadır, klinik depresyon belirtisi gösteren insanların tedavi süresini çok yakın olarak yansıttığı bildirilmiştir. Ayrıca antidepresan etkisi olmayan maddeler bu modelde herhangi bir etkiye sahip değildir. Kronik hafif stres modelinin avantajları, önceden öngörülebilir tedavi geçerliliği çok yüksektir. Çok geniş düzeyde antidepresanların kronik tedavilerini yansıtabilir. Görünüş geçerliliği çok yüksektir. Neredeyse bütün depresyon belirtileri bu modelde yeniden oluşturulabilir. Yapısal geçerliliği yüksektir. Ödüllendirmeye cevap verebilirlik düzeyi anhedonia ile karşılaştırılabilir düzeyde yaygın düşüş gösterir ki anhedonia depresyonun temel belirtisidir (Willner, 1997).Bu nedenle şu anda uygulanmakta olan kronik hafif stres modeli belkide en doğru ve en yaygın kullanıma sahip modeldir. Yine de kronik hafif stres modelinin iki temel dezavantajı bulunmaktadır. Birincisi geniş bir yer, çok fazla uğraş ve uzun süren prosedür, ikincisi ise modelin diğer laboratuvarlarda aynen oluşturulması ve benzer sonuçların alınması oldukça güçtür (Willner, 1997 ve Willner, 2005).

1.2.1.9. Sosyal Stres

İnsanlarda psikopotolojik sonuçlar oluşturan stres etkenlerinin çoğunun sosyal kaynaklı olduğu düşünüldüğünden (Harris ve Brown, 1985), sosyal stres hayvan modelleriyle yapılan araştırmalar önem kazanmıştır. Sosyal stres kemirgenlerde en yaygın kullanılan modeldir (Borton ve Casey, 2006 ve Yan ve ark., 2010).

Bu modelde öncelikle deneye alınan erkek hayvanlar, aynı türden daha agressif olan erkek hayvanların bulunduğu alana bırakılır. Yeni gelen alanın sakinleri tarafından hızla bulunur, saldırıya uğrar ve baskı altına alınır. Sosyal baskıdan emin olmak için alanda bulunanlar daha büyük cüsseli ve daha agressif ailelerden seçilir. Bunlar görece daha saldırgan olay soydan gelmektedirler (Buwalda ve ark., 2005).

Birkaç dakikalık fiziksel etkileşimden sonra, alanın sakinleri ve yeni konulan hayvan delikli bir plastik bölme ile ayrılır. Bu bölme ile hayvanların 24 saat boyunca birbirlerini görmesine duymasına koklamasına imkan tanınır. Sosyal strese maruz bırakılan hayvan her gün farklı baskın hayvanlarla karşılaştırılır ve bu birkaç gün devam eder (Tsankova ve ark., 2006).

Bu uygulama kontrol gurubuna göre, sosyal stresin fizyolojik, nöroendokrinal ve nörobiyolojik sonuçlarıyla birlikte azalmış sosyal etkileşim (Tsankova ve ark., 2006), anhedonia (Von ve ark., 2000) gibi birçok davranış değişikliğine de neden olduğu bildirilmiştir. Bu değişiklikler insanlarda görülen depresyonun kabul görmüş birçok belirtisi ile identik olarak yorumlanmıştır (Buwalda ve ark., 2005).

Ancak bu modelde uzun süreli etkiler sadece yalnız yaşayan hayvanlarda gözlenirken çoklu guruplar halinde yaşayanlarda gözlenmediği bildirilmiştir (Buwalda ve ark., 2005 ve Von ve ark., 2000).

Çalışmalar göstermiştir ki, insanlarda görülen depresyonun tedavisinde kullanılan maddeler sosyal stres modelinde meydana gelen belirtilerin de çoğunu ortadan kaldırmaktadır (Meerlo ve ark., 1996).

Bu nedenler sosyal stres modelinin genel olarak insanlarda görülen depresyon modeli olarak kabul edildiği belirtilmektedir. Aycıra bu model sosyal isteksizliği antidepresanların akut uygulanmasının değil bilakis kronik uygulamasının tedavi ettiğini göstermektedir (Cryan ve Slattery, 2007).

Bu modelin iki dezavantajı bulunmaktadır; Kısa dönem uygulama daha çok anksiyete türü belirtileri ile sonuçlanmakta (Kalueff ve ark., 2006) iken 20 günlük uygulamanın depresyon geliştirmesi gerektiği bildirilmiştir (Kudryavtseva ve ark., 1991).

Diğer dezavantajı ise dişiler bu modelde birbirine saldırgan davranış sergilemediklerinden sadece erkek hayvanlar için uygulanabilir olmasıdır (Bjorkqvist, 2001).

1.2.1.10. Zorunlu Yüzme Testi

Davranışsal çaresizlik testi ya da Porsolt testi olarak da bilinen bu model, 1977 yılında Porsolt ve çalışma arkadaşları tarafından ratlarda, akabinde de farlerde geliştirilmiştir (Porsolt ve ark., 1977).

Zorunlu yüzme testinin antidepresan maddelerin incelenme yönünü değiştirdiği bildirilmiştir. Subakut (antidepresan madde verilmesinden 30 dakika sonra) koşullarda çalışmasına rağmen kullanılan maddelerin muhtemel etkileri ile ilgili çok güvenilir sonçlar vermektedir (Petit-Demouliere ve ark., 2005).

Günümüzde zorunlu yüzme testi depresyon araştırmalarında en yaygın başvurulan testtir (Uzunok ve ark., 2010). Bilhassa antidepresan çalışmalarında gösterge niteliğindedir (Nestler ve ark., 2002 ve Petit-Demouliere ve ark., 2005)

Test, hayvanların su dolu ve kaçamayacakları silindir bir kapta hareketlilik ve hareketsizlik süresini temel almaktadır. Antidepresan uygulanan hayvanlar, uygulanmayanlara nazaran daha uzun süre kurtulma maksatlı hareketlilik gösterirler. Test malzemeleri ve uygulama prosedürü ratlar ile fareler arasında farklılık gösterir.

Ratlar için silindir 20 cm eninde ve 46 cm derinliktedir ve 30 cm su ile doldurulur. Suyun sıcaklığı 24 ºC'dir. Zorunlu yüzme testinin seçici serotonin geri alım inhibitörleriyle (SSRI) yapılan çalışmalarda güvenilir sonuçlar vermediği bildirilmiştir (O'Neil ve Moore, 2003). Ancak bu sorun modifiye edilmiş zorunlu yüzme testinde düzeltilmiştir. Modifiye edilmiş zorunlu yüzme testinde hareketli durumun detayları incelenerek yüzme hareketinin SSRI'lar ve serotonin antagonistlerine daha duyarlı olduğu belirtilirken, tırmanma hareketinin trisiklik antidepresanlara daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (Cryan ve Mombereau, 2004).

Ratların zorunlu yüzme testi modelinde 15 dakikalık bir alıştırma testi gereklidir. Bu işlem, hem ratların alışması hem de ratlar ilk defa suya girdiklerinde dalma hareketini çok yaptıklarından, bunun ortadan kaldırılması için gereklidir. Fareler için orijinal yüzme testinde silindir 10 cm çapında ve 20 cm derinliğindedir ve 6 - 10 cm olacak şekilde silindire su doldurulur. Su sıcaklığı ise 21 ºC'dir. Farelerde yalnızca bir defa uygulama yeterlidir çünkü fareler ilk defa suya girdiklerinde de antidepresanlarla tutarlı hareketsizlik süresi gösterirler (Petit-Demouliere ve ark., 2005).

Modifiye edilmiş zorunlu yüzme testinde ise silindir çapı 19 cm, yüksekliği 45 cm ve su derinliği 23 cm'dir. Böylece daha tutarlı hareketsizlik performansı elde edildiği bildirilmiştir (Yan ve ark., 2010).

Testin farelerde kullanımı, hayvanların yanıtında büyük değişkenlik görülmesinden dolayı sınırlıdır. Farelerde başı suyun üzerinde tutmaya yönelik davranışlarla kaçma davranışını ayırmak güçtür (Borsini ve Meli, 1988).

Zorunlu yüzme testinin geçerliği çok çeşitli antidepresan maddelere yanıt vermesinden ileri gelmekte (Porsolt ve ark. 1978), ancak sonraları yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı ile ilgili sorunlar olduğu belirtilmiştir. Zorunlu yüzme testinde subakut antidepresanlar hareketsizlik süresini kısaltırken tırmanma ve yüzme süresini uzatmaktadır (Lucki, 1997). Aynı zamanda açık alan testindeki lokomotor aktiviteyi de bozmamaktadır (Cryan ve ark., 2005).

Aktif davranışların yüzme ve tırmanma olarak ikiye ayrılması uygulanan maddelerin hangi nörotransmitter aracılığı ile hangi davranışı artırdığı ya da azalttığını gösterdiği bildirilmiştir (Detke ve Lucki, 1996).

Noradrenalini baskılayan maddelerin tırmanma süresini azalttığı bu nedenle tolplam hareketlilik süresini kısalttığı bildirilmiştir (Çalışkan ve ark., 2016).

Kafein ve amfetamin gibi genel aktiviteyi artıran psikostimülanlar hareketsizlik süresini kısaltabileceği bildirilmiştir (Porsolt ve ark., 1978). Dolayısıyla lokomotor aktivite zorunlu yüzme testindeki hareketsizlik süresini bozabilir, bu nedenle genellikle bir açık alan testi ile kullanılan maddenin lokomotor aktivite üstündeki etkisinin kontrol edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Yan ve ark., 2010).

Zorunlu yüzme testi serotonin gerialım inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda güvenilir sonuçlar vermediği bildirilmiştir (O'Neil ve Moore, 2003). Ayrıca zorunlu yüzme testinin akut etkileri üstünde yapılan çalışmalar güvenilir bulunurken, kronik etkileri ile ilgili tartışmalar sürmektedir (Cryan ve ark., 2005). Ayrıca zorunlu yüzme testinin kronik uygulanması, aynı stres etkenine tekrarlayan şekilde maruz kalındığında genellikle alışma gelişiyor olması nedeyiyle güvenilir bulunmamaktadır (Yan ve ark., 2010).

Zorunlu yüzme testinde farklı fare ya da rat soyları farklı bazal yanıt verirler (Lucki ve ark., 2001 ve Porsolt ve ark., 1978). Zorunlu yüzme testi, düşük maliyetli olması, antidepresan aktivitesini araştırmak bakımından hızlı ve güvenilir olması, kolaylıkla yeniden tekrarlanabilir olmasıyla birçok maddenin kısa sürede araştırılmasına imkan vermesi nedeniyle avantajlıdır (Petit-Demouliere ve ark., 2005).

Düşük görünüm ve yapısal doğruluğu ise dezavantajıdır. Akut antidepresan uygulamasında zorunlu yüzme testi etkilidir ancak aynı antidepresanların klinik etkileri çok daha geç gözlemlenebilmektedir. Öte yandan yapısal güvenilirliğinin zayıf olmasının nedeni, hareketsizlik davranışını ortaya çıkaran etkenin doğal olmayan stres etkeni olmasıdır (Willner ve Mitchell, 2002).

1.2.2. **Depresyon hayvan modellerinde bulunması gereken özellikler** (McKinney ve ark., 1969).

- İnsanda görülen bozukluğa belirtiler bakımından benzerlik göstermesi
- Objektif olarak gözlemlenebilecek davranışsal değişiklikler içermesi
- İnsanlarda etkili olan tedavi yöntemlerinin modeldeki belirtileri etkilemesi
- Modelin diğer araştırmacılar tarafından tekrar edilebilmesi

Çizelge 1.1. Depresyon araştırmalarında kullanılan bazı hayvan modelleri ve genel özelikleri.*

Hayvan Modeli	**Güvenilirliği**	**Öngörücü Geçerliği**	**Yapısal Geçerliği**	**Uygulama Kolaylığı**
Rezerpin Etkisi	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
Apomorfine bağlı hipotermi	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
5-HTP'ye bağlı davranış değişiklikleri	Orta	Orta	Düşük	Yüksek
Psikostimulan Yoksunluğu	Düşük	Orta	Orta	Düşük
Öğrenilmiş Çaresizlik	Orta	Yüksek	Orta	Orta
Zorunlu Yüzme Testi	Yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek
Kuyruktan Asma Testi	Yüksek	Yüksek	Orta	Yüksek
Olfaktör Bulbektomi Testi	Yüksek	Yüksek	Düşük	Orta
Kronik Hafif Stres	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
Sosyal Stres				
--Prenatal Stres	?	?	Yüksek	Düşük
--Saldırganlık	?	Orta	Yüksek	Düşük

* Başar ve Ertuğrul'a (2005) göre düzenlenmiştir.

1.3. Çalışmanın Amacı

Stresin kırmızı kan hücresi yapımını hızlandırdığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Jameel ve ark., 2014; Maes ve ark., 1998 ve Sarumathi ve Saravanan, 2013). Wistar Albino Ratlarda yapılan bir çalışmaya göre Zorunlu Yüzme Testi sonrası serum kortizol düzeyi belirgin artış göstermiştir (Cryan ve ark., 2002). Strese maruz kalan hayvanlarda salgılanan kortizol hormonunun (Maes ve ark., 1998) kırmızı kan hücresi yapımını artırdığı bildirilmiştir (Pickford ve ark., 1970). Ancak Wistar Albino Ratlarla yapılan bir başka çalışmaya göre stres, alyuvar miktarında (RBC) düşüş oluşturmuştur (Sarumathi ve Saravanan, 2013). Stres ve hematolojik etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Araştırmacıların çoğunluğu stres hormonlarının eritropoezi kamçıladığını bildirirken (Barton ve ark., 1985; Maes ve ark., 1998; Milligan ve Wood, 1982; Pickford ve ark., 1970; Soivio ve Oikari, 1976 ve Wells ve ark., 1984) Gordon ve arkadaşları (1970) ise stres hormonu olan kortizolün eritropezi inhibe ettiğini bildirmiştir.

Bu çalışmada zorunlu yüzme testi ile 1 gün ve 7 gün strese maruz kalmış olan Wistar Albino ratlarda kan değerleri ve kortizol ölçümü ile alınan sonuçlar değerlendirilmiştir. Farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda zorunlu yüzme testinin Serum kortizol miktarını artırdığı ve strese maruz kalan hayvanlarda artan kortizol miktarının kırmızı kan hücresi yapımını da artırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı da, zorunlu yüzme testi ile oluşturulan stresin bazı kan parametrelerine etkisinin araştırılmasıdır. Ayrıca, spesifik olarak değişen belli kan parametreleri değerlendirilerek zorunlu yüzme testinin stres oluşturma etkinliğinin de araştırılması araştırılmıştır.

1.4. Çalışmanın Hipotezi

H0: Zorunlu yüzme testi uygulanan gruplarda şekillenen stres tam kan değerlerini etkiler.

H1: Zorunlu yüzme testi uygulanan gruplarda serum kortizol düzeyi yükselir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları

Bu araştırmada 18 adet 3 aylık, ortalama canlı ağırlığı 240 gr olan Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Ratlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Yetiştirme ve Temini Laboratuvarı'ndan sağlandı. Ratların ortama alışmaları sağlamaları amacıyla 1 hafta önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda zorunlu yüzme testinin yapılacağı laboratuvara getirildi. Ratlar 22-25 ^{0}C'de 12 saat aydınlık/karanlık aydınlatma sistemli bir deney hayvanları ünitesinde, *ad libitum* yem ve su alacak şekilde barındırıldılar. Çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'unun onayı alındıktan sonra gerçekleitirilmiştir (Ek-1; Ankara Üniversitesi, 01.03.2017 tarihli etik kurul raporu)

2.2. Deney Grupları

Ratlar ilgili birime getirildikten sonra 18 dişi rat, her bir grupta 6 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Her bir grupta bulunan ratlar tartıldı, işaretlendi ve her bir grup ayrı kafeste olacak şekilde dizayn edildi.

Çizelge 2.1. Deney grupları.

Grup	N
Kontrol	6
1 Gün	6
7 Gün	6

2.3. Zorunlu Yüzme Testi

Porsolt ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde, deneyden 24 saat önce 15 dakika süre ile ratlara alıştırma maksatlı zorunlu yüzme testi uygulandı (Porsolt ve ark., 1977). Zorunlu yüzme testinde sıçanın kuyruğu ve ayakları yüzme tankında yere değmeyecek şekilde su yüksekliği 40 cm, sıcaklığı 24 derece olan su ile dolduruldu (Detke ve Lucki, 1996). Yüzme işlemi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan üç adet 25x25cm ve yüksekliği 50cm olan diktörtgen cam yüzme havuzu kullanıldı.

2.4. Deney Protokolü

7 gün grubuna, alıştırma maksatlı 15 dakikalık yüzme işleminden 24 saat sonra başlamak üzere 7 gün süresince günde bir kez sabah saat 09.00'da 5 dakika süre ile yüzme işlemi uygulandı. 1 gün grubuna, alıştırma maksatlı 15 dakikalık yüzme işleminden 24 saat sonra başlamak üzere yalnızca bir kez sabah saat 09.00'da 5 dakika süre ile yüzme işlemi uygulandı. Kontrol grubuna yüzme işlemi uygulanmadı.

Çizelge 2.2 Deney akış çizelgesi

Deney Grubu	**1. Gün**	**2. Gün**	**3. Gün**	**4. Gün**	**5. Gün**	**6. Gün**	**7. Gün**	**8. Gün**
1 Gün Grubu							15 dakika alıştırma yüzme	5 dakika zorunlu yüzme ve kan alma
7 Gün Grubu	15 dakika alıştırma yüzme	5 dakika zorunlu yüzme	5 dakika zorunlu yüzme	5 dakika zorunlu yüzme	5 dakika zorunlu yüzme	5 dakika zorunlu yüzme	5 dakika zorunlu yüzme	5 dakika zorunlu yüzme ve kan alma
Kontrol Grubu								Kan alma

Her bir yüzdürme işleminden diğerine geçişte havuz suları boşaltıldı, havuzlar yıkandı ve yeniden 24 ^{o}C temiz su ile 40 cm dolduruldu.

2.5. Deneyin sonlandırılması

Deney tamamlanmasını takiben ivedilikle 1 gün, 7 gün ve kontrol olmak üzere tüm gruplardan anestezi altında (Ketamin 75 mg/kg + xylazin 10 mg/kg kombinasyonu intraperitoneal) intrakardiak punksiyonla EDTA'lı tüplere 2 ml kan alındı. Kan örnekleri, ilgili analizlerin yapılması için Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na nakledildi.

Tam kan testi için gerekli kısım alındıktan sonra kalan kısım 2500 rpm hızında 15 dakika santrüfüj edildikten sonra plazma ayrıldı. Plazmalar kortizol testi yapılana kadar -20 0C'de saklandı.

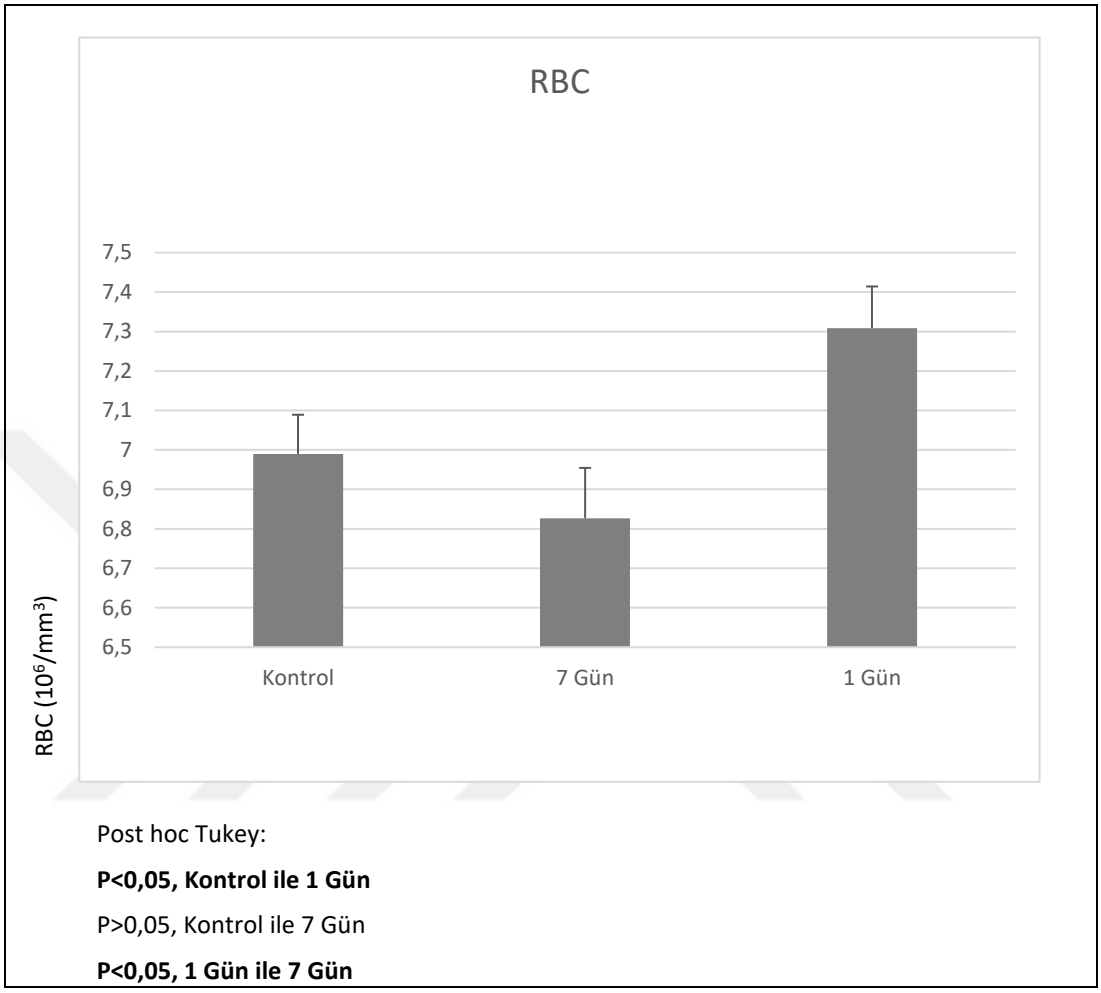
Tam kan testi Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Laboratuvarında yapıldı.

Kortizol testi Biovision Cortisol (human/mouse/rat) ELISA Kit ile Algen Diagnostik Ankara Laboratuvarında ilgili firmanın önerileri ve protokolü dikkate alınarak yapıldı.

2.6. İstatistiksel Yöntemler

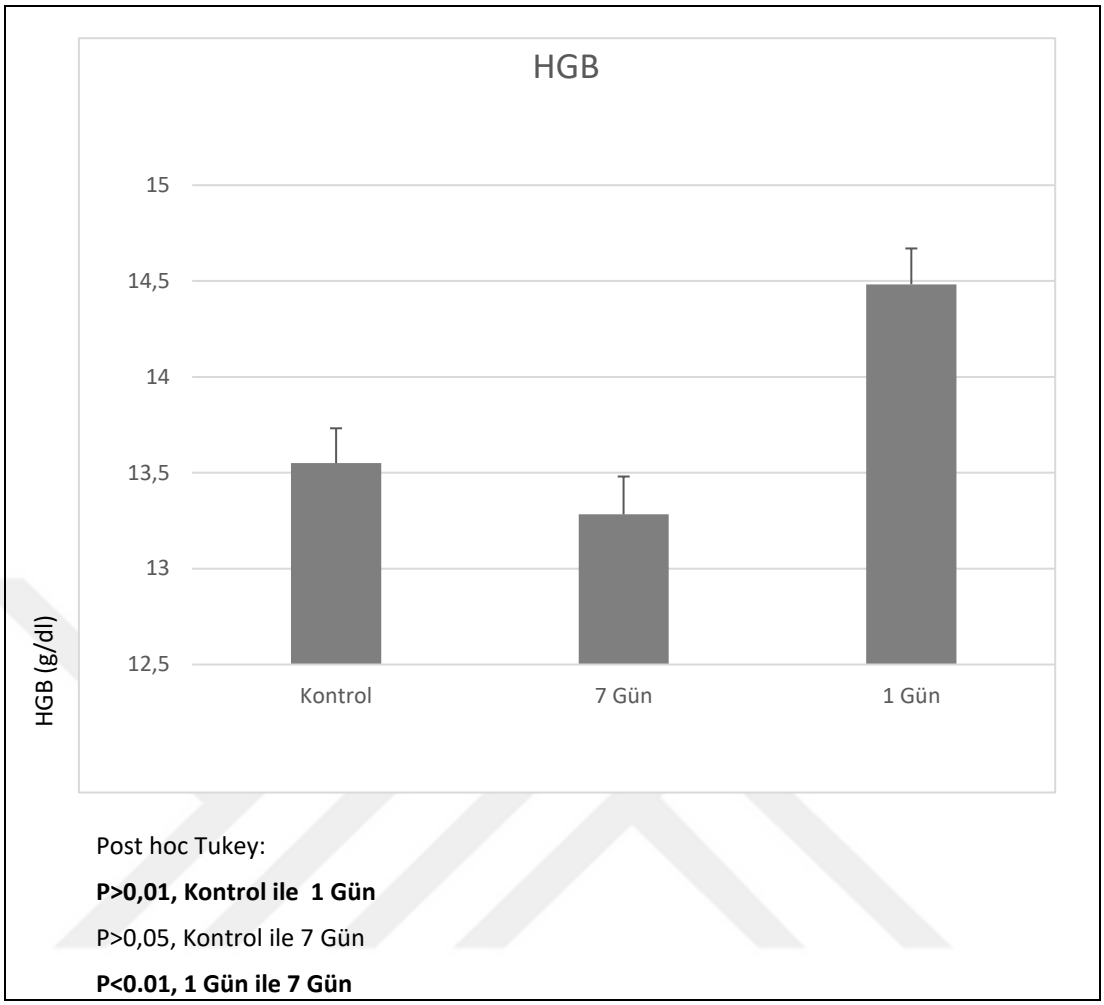
Elde edilen verilerin normallik varsayımları Shapiro Wilk testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Ortalamalar arası farklılığın istatistiksel olarak kontrolü tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Gruplar arası farklılığın anlamlı bulunduğu değişkenler için hangi grup ya da grupların farklı olduğunun belirlenmesi için Tukey testi yapıldı. Bütün istatistiksel analizler en az %5'lik bir hata payı (tip-1 hata) ile incelendi. SPSS 14.01 programı kullanıldı. Veriler ortalama ± SH (standart hata) şeklind verildi.

3. BULGULAR



Şekil 3.1. Ratların eritrosit (RBC) değerleri.

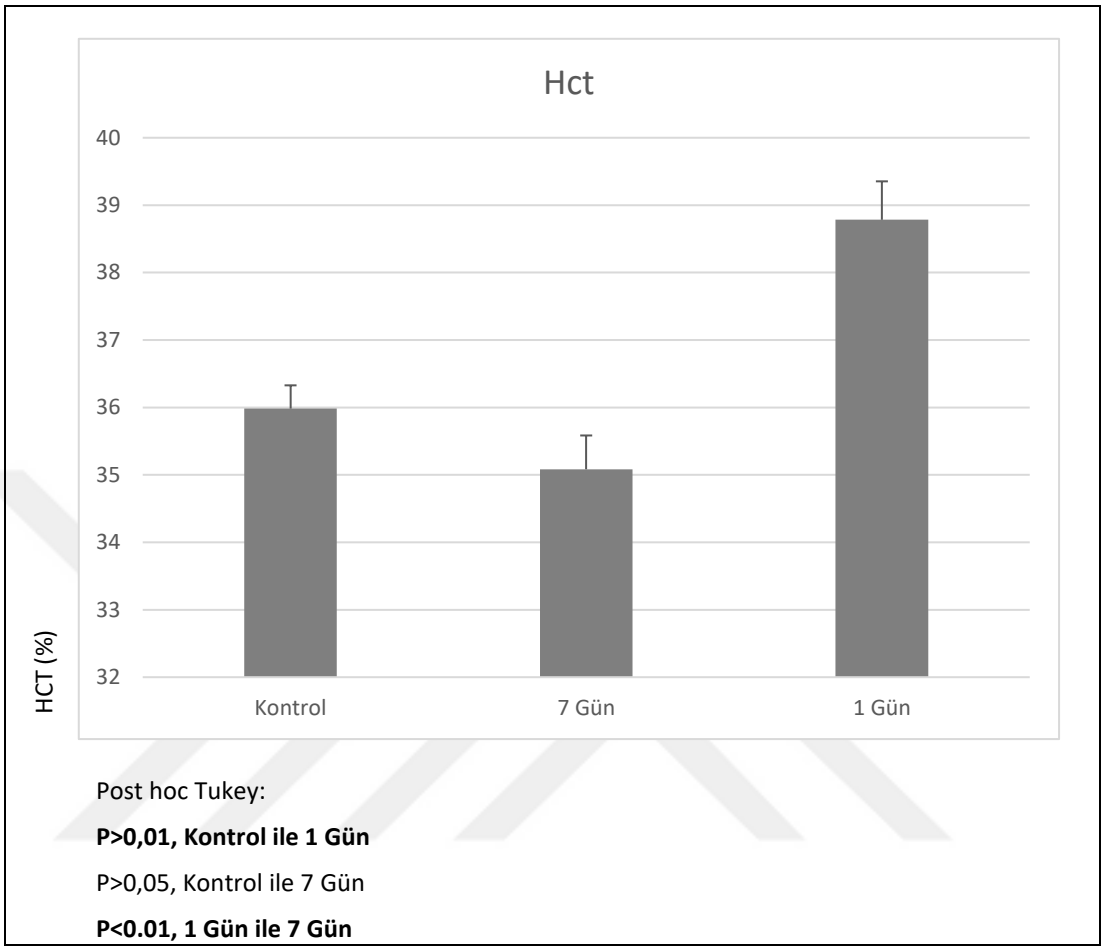
RBC değerinde, 7 Gün gurubunda, 1 Gün gurubuna göre anlamlı artış olmuştur (P<0,05). Kontrol gurubuna göre, 7 Gün grubunda düşüş, 1 Gün gurubunda artış gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P>0,05).



Şekil 3.2. Ratların hemoglobin (Hb) değerleri.

Hemoglobin değerlerinde, 1 Gün grubunda, Kontrol ve 7 gün grubuna göre artış olmuştur (P<0,01).

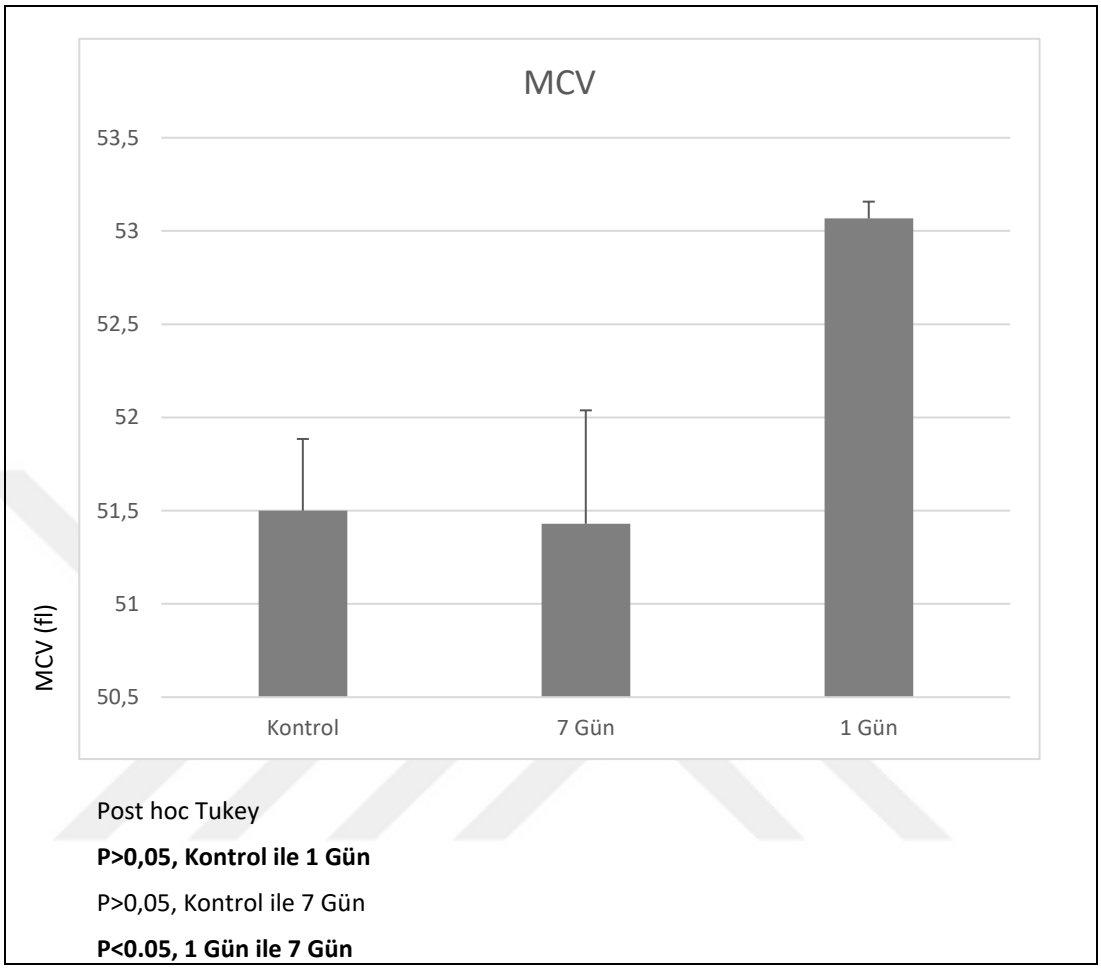
7 Gün grubunun HGB değerleri kontrol grubuna göre düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0,05).



Şekil 3.3. Ratların hematokrit Hct değerleri.

Hematokritte, 1 Gün grubunun, HCT değerleri, ontrol ve 7 gün grubuna göre daha yüksek bulundu (P<0,01).

7 Gün grubunun HCT değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0,05).

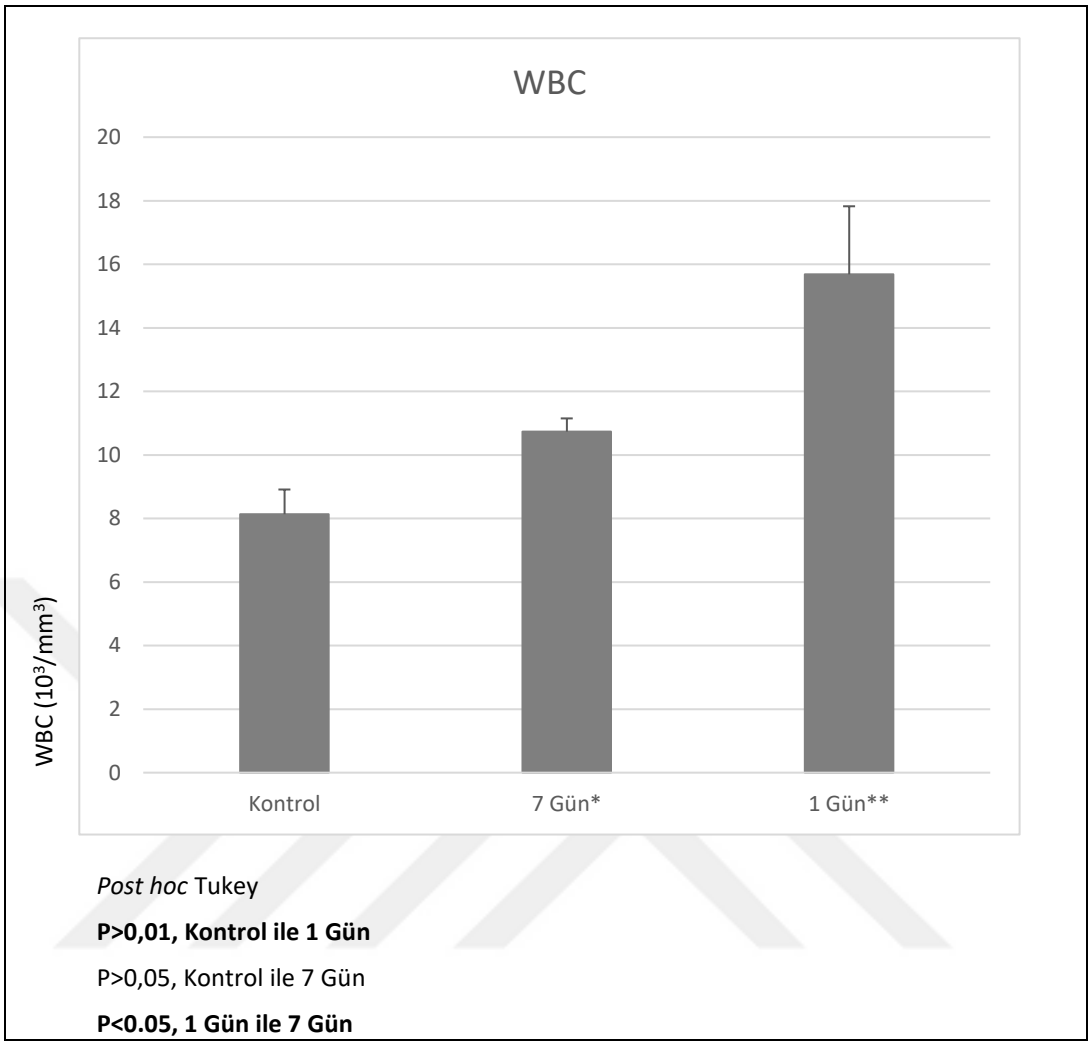


Şekil 3.4. Ratların Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) değerleri.

Ortalama eritrosit hacmi (MCV)'de, 1 gün grubunda, kontrol ve 7 gün grubuna göre artış bulundu (P<0,05).

7 gün grubunun MCV değerlerinde düşüş olmuş ancak kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0,05).

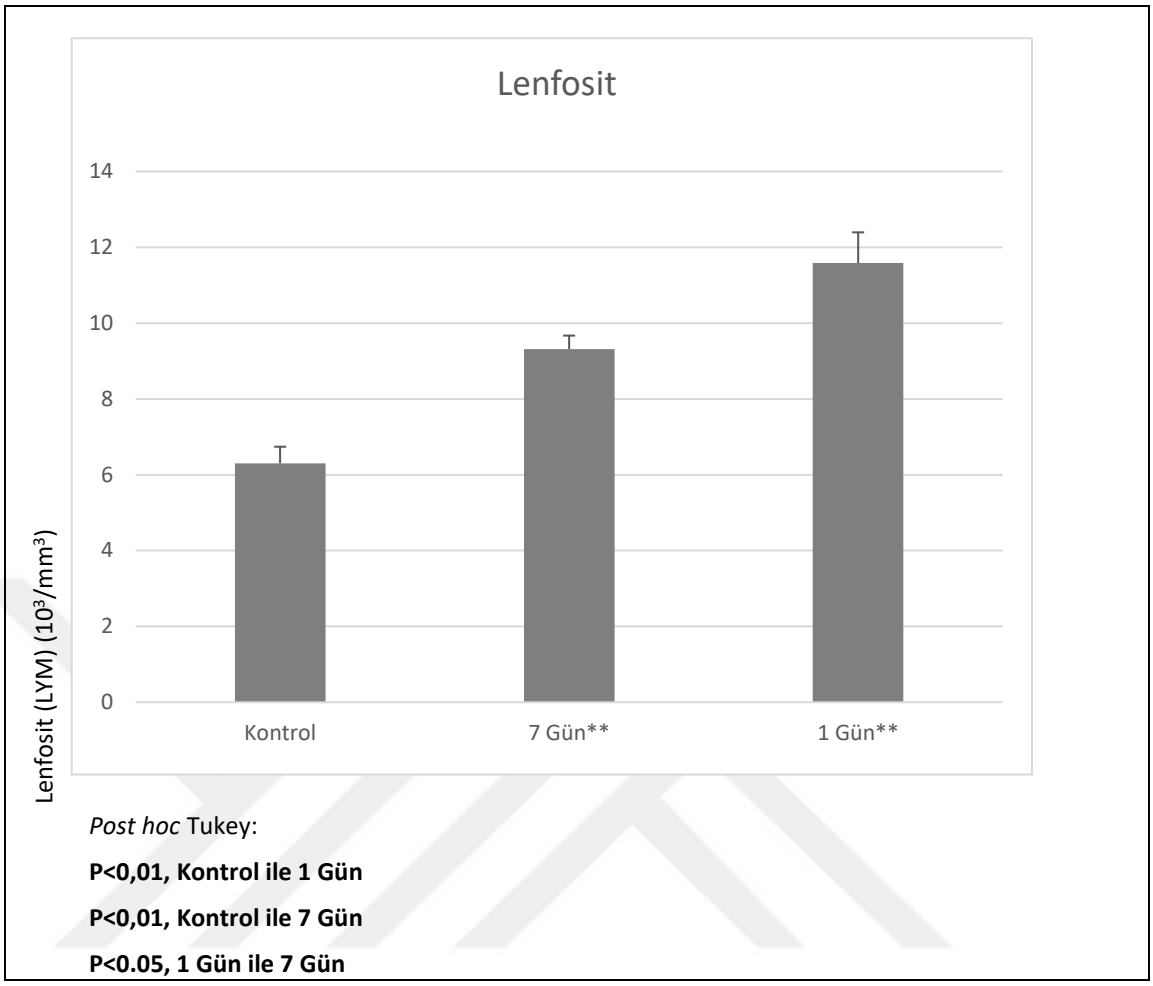
Eritrositlerle ilgili, MCH, MCHC, RDW değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 3.5. Ratların Beyaz Kan Hücresi (WBC) Değerleri.

WBC değerinde, 1 gün grubunda kontrol (P<0,01) ve 7 gün (P<0,05) grubuna göre yüksek olduğu bulundu.

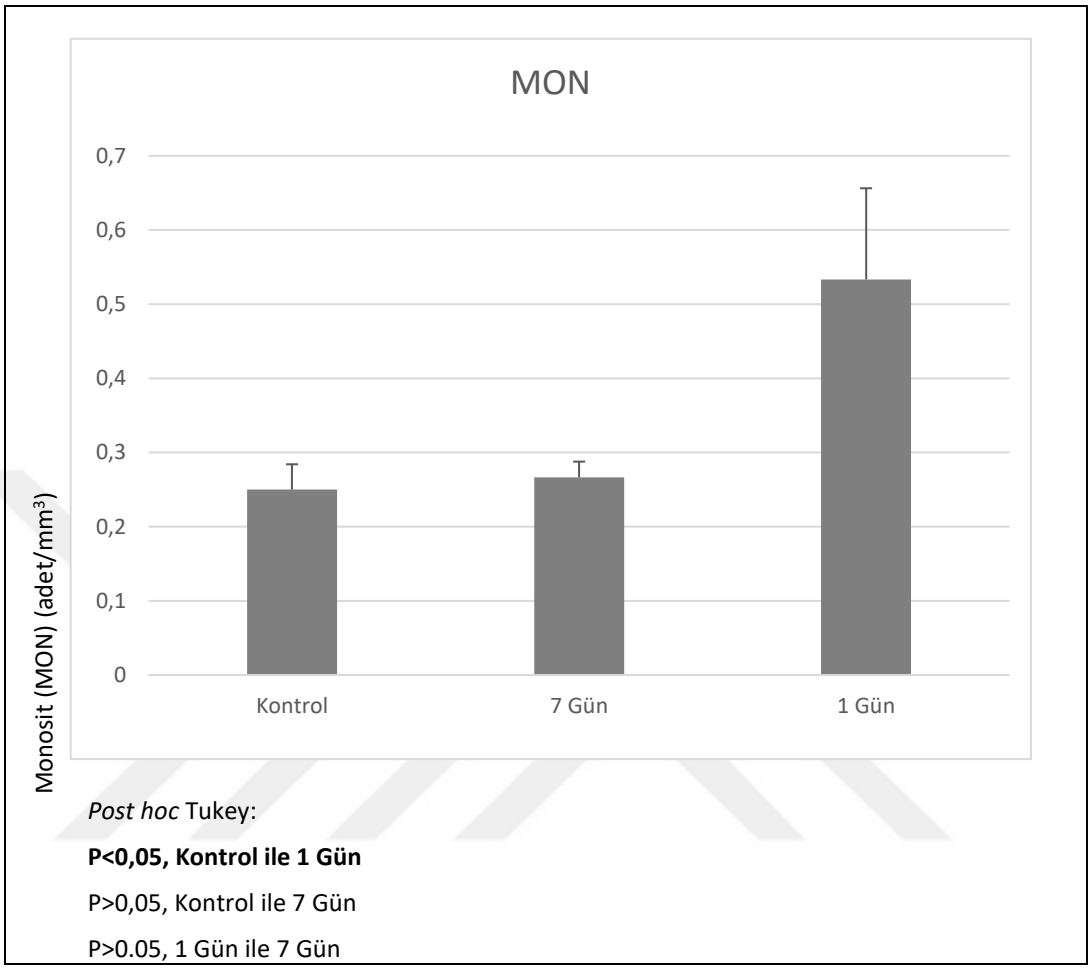
7 gün grubunun WBC değerideki artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 3.6. Ratların Lenfosit (LYM) değerleri.

Lenfositler, 1 gün ve 7 gün gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu (P<0,01).

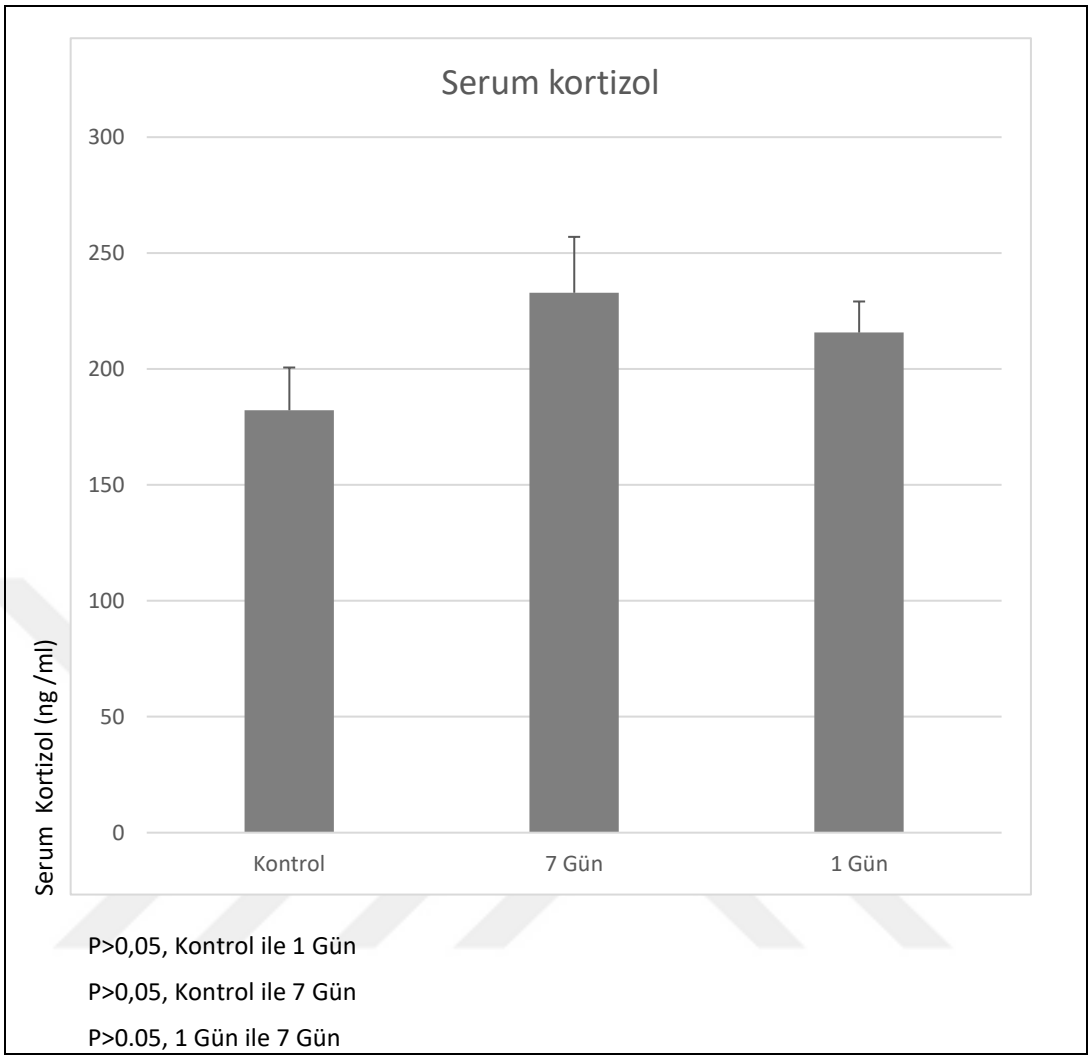
1 gün grubunda 7 gün grubuna göre de Lenfosit artışı vardı (P<0,05).



Şekil 3.7. Ratların Monosit (MON) değerleri

Monositlerin, 1 gün grubunda kontrol grubuna göre arttığı bulundu (P<0,05). 7 gün grubundaki artış kontrol ve 1 gün grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0,05).

Beyaz kan hücreleri bulgularından Lenfosit yüzdesi (LYM %), Monosit yüzdesi (MON %), Granülosit (GRAN) ve Granülosit yüzdesi (GRAN %) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı (P>0,05).



Şekil 3.8. Ratların Kortizol (CORT) değerleri.

Serum kortizol düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P>0,05).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada RBC, Hb, Hct, MCV değerleri kontrol grubuna göre 1 gün grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir. Bu durum Qureshi ve ark. (2002) ve Maes ve ark. (1998)'nın bildirdiği strese bağlı alyuvar parametrelerindeki artışa uymaktadır. Ancak 7 gün grubunda, RBC, Hb, Hct ile MCV değerlerinde istatistiksel olmayan bir azalma meydana gelmiştir. Bu son durum ise Sarumathi ve Saravanan, (2013) ve Gordon ve ark. (1970)'nın bildirdiği strese bağlı alyuvar parametrelerindeki baskılanmaya uymaktadır.

Zorunlu yüzme testinin uygulandığı 1 gün grubundaki ratların RBC, Hb, Hct ve MCV değerlerinde kontrol grubuna kıyasla bir artış belirlenmştir. Ancak bu artış 7 gün grubunda gözlenememiştir. Kısa süreli bir stresin (1 gün grubunda sadece beş dakika) incelenen parametrelerde neden olduğu artışın nedeninin organizmanın heyecana karşı gösterdiği fizyolojik yanıta bağlı olduğu düşünülmektedir. Heyecanlanma gibi durumlarda sempatik sinir sisteminin aktive olarak katekolaminlerin (epinefrin ve norepinefrin) salınması periferik kanda alyuvarlarla ilgili parametrelerin yükselmesine yol açmaktadır (Romero ve Butler, 2007). Nitekim Patterson ve arkadaşları da (1995), kısa süreli stresin alyuvar ve akyuvarların periferik kanda artışa neden olduğunu bildirmişler ve bu artışın hemokonsantrasyona bağlı olabileceğinin altını çizmişlerdir. Araştırıcılar hemokonsantrasyon etkisini dikkate alarak düzeltme yaptıklarında yalnızca lenfosit düzeyinde gerçek bir artışın olduğunu gözlemlemiştir (Patterson ve ark.1995). Sunulan bu çalışmada, RBC, Hb, Hct ve MCV değerlerinde kontrol grubuna kıyasla 7 gün grubunda istatistiksel bir farkın belirlenememiş olması 7 gün grubunda ratların kısa süreli strese (zorunlu yüzme uygulamasına) alıştıkları ve belirgin bir heyecanlanmanın oluşmamasına bağlı katekolaminlerin etkisine maruz kalmadıklarını akla getirmektedir.

Sunulan bu yüksek lisans tez çalışmasında zorunlu yüzme testi hem 1 gün grubu hem de 7 gün grubunda plazma kortizol düzeyinde istatistiksel olmayan bir artışa yol açmıştır. Bu artış özellikle 7 gün grubunda daha belirgindir. Bu sonuç kortizolün katekolaminlerden farklı olarak heyecan gibi kısa süreli stres değil, uzun süreli strese

cevaben oluştuğu bilgisiyle uyumluluk arz etmektedir. Sunulan tez çalışmasında kortizol konsantrasyonunda sayısal bir artış belirlenmekle birlikte diğer araştırıcılar istatistiksel bir artışın varlığını bildirmiştir. Örneğin Jameel'in 2014'te erkek ratlarla ve 2015'te dişi ratlarla yaptığı zorunlu yüzme testine göre, zorunlu yüzme testi öncesi ve sonrası serum kortizol seviyesindeki yükselme istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmuştur.

Bazı araştırıcılar dişilerde stres etmenlerinin kan kortizol düzeyine olan etkilerinin özellikle seksüel siklusun fazlarına göre değiştiğini bildirmiştir. Conrad ve arkdaşlarının yaptığı çalışmada (2004) aynı stres etkenine maruz kalsalar da proöstrus fazında olan dişi ratların plazma kortizol düzeyi östrus fazında olanlara göre daha yüksek belirlenmiştir.

Ratlarda cinsel olgunluk 30 günlük yaşa eriştiklerinde lüteinizan hormonun (LH) salınımıyla başlar (Ojeda ve Andrews, 1981). LH salınımı proöstrustan 8-9 gün öncedir (Urbanski ve Ojeda, 1985). Sonrasında ilk proöstrus, östrus ve diöstrus safhaları gelir (Advis ve ark., 1979 ve Ojeda ve ark., 1976).

Bu yüksek lisans tez çalışmasında sadece dişi ratlar kullanılmıştır. Yukarıda da bahsedildiği üzere bazı araştırmalarda cinsiyetin plazma kortizol düzeyine etkisinin olmadığı bildirilirken diğer bazı araştırmalarda ise özellikle dişi cinsiyette seksüel siklusun bazı dönemleri (proöstrus) plazma kortizol düzeyini etkileyebilmektedir. Bu tez çalışmasında dişi ratlarda zorunlu yüzme testi sonrası istatistiksel olmayan sayısal bir artışın belirlenmiş olması hayvanların seksüel siklusun farlı dönemlerinde olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada hayvanların seksüel siklusun hangi fazında olduğuyla ilgili detaylı bir hormon analizi yapılmamıştır.

Sunulan tez çalışmasında WBC, LYM ve MON değerlerinde kontrol grubuna göre 1 gün grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme olmuştur. Bu durum Patterson ve ark. (1995)'nın bildirimine uygundur. Patterson ve ark. (1995)'nın bildirdiğine göre kısa süreli stres beyaz kan hücrelerinde artışa neden olmaktadır.

Memeli hayvanların akyuvarları periferik kanda serbest (dolaşım havuzu) ve damar endoteline tutunmuş şekilde (marjinal havuz) bulunmaktadır. Heyecanlanma gibi kısa süreli stresin etkisiyle sempatik sinir sistemi aktive olmakta, kalp frekansı ve kan basıncı yükselmektedir. Bu yükselme kan akımını hızlandırarak damar endoteline tutunmuş akyuvarların yerlerinden koparak dolaşım havuzuna geçmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda dakikalar içerisinde periferik kanda akyuvarların sayısı yükselmektedir (fizyolojik lökositoz) (Öztürk, 2017).

Sonuç olarak, zorunlu yüzme testi bir kez 5 dk süre ile uygulandığında (1 gün grubu) alyuvar ve akyuvar parametrelerinde artışa neden olurken yedi gün süre ile uygulandığında (7 gün grubu) alyuvar parametrelerinde azalma, ancak lenfositlerde artışa neden olduğu gözlenmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasından elde edilen bulgulara göre stres araştırmaları için başvurulan testlerden zorunlu yüzme testi özellikle kısa süreli stresin hematolojik etkilerinin belirlenmesinde güvenilir bir metot olarak ön plana çıkmaktadır. Hayvanların kısa süreli stres uygulamalarına zamanla adaptasyon kazanmasına bağlı olarak hematolojik parametrelerde çok belirgin değişiklikler gözlenememektedir.

Özellikle stres çalışmalarında dişi hayvanlar kullanılacaksa, hayvanların seksüel siklusun hangi safhasında olduğu hormon profilinin araştırılmasıyla ortaya konulmalıdır. Ayrıca stres araştırmalarında kan kortizol düzeyinin değerlendirilmesi yanında strese dair davranış gözlemlerinin de yapılması faydalı olacaktır.

ÖZET

Zorunlu Yüzme Testi Uygulanan Ratlarda Stres ve Bazı Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişki

Bu çalışmanın amacı zorunlu yüzme testi ile oluşan stresin temel fizyolojik kan parametrelerine etkisinin incelenmesidir. Bu amaçla 18 adet 3 aylık wistar albino dişi rat kullanılmıştır. Ratlar her bir grupta 6 hayvan olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. İlk 6 rata herhangi bir uygulama yapılmayıp kontrol grubu larak kullanılmıştır. İkinci 6 rata sadece bir defa beş dakika süreyle zorunlu yüzme testi uygulanmıştır(1 gün grubu) . Üçüncü ve son gruptaki 6 rata ise yedi gün boyunca beş dakika süreyle zorunlu yüzme testi uygulanmıştır(7 gün grubu) . Deney sonunda hayvanlardan kan numunesi alınarak incelenmiştir. Çalışma sonucunda 1 gün grubunda alyuvar ve akyuvar parametrelerinin her ikisinde de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel artışlar belirlenmiştir. 7 gün grubunda ise alyuvar parametrelerinde herhangi bir artış belirlenemezken akyuvar parametrelerinden sadece lenfositlerin sayısında artış gözlenmiştir. Plazma kortizol konsantrasyonları hem 1 gün hem de 7 gün grubunda kontrol grubuna kıyasla artış sergilemiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Sonuç olarak zorunlu yüzme testiyle kısa süreli stresin hematolojik etkileri belirgin şekilde izlenebilirken uzun süreli stresin etkileri hayvanların stres etkenine adaptasyon kazanmalarından dolayı açık bir şekilde izlenememektedir.

Anahtar Sözcükler: Kan Parametreleri, Kortizol, Rat, Stres, Zorunlu Yüzme Testi.

SUMMARY

Study of the Relationship Between Hematological Values and Stress in Rats After Forced Swimming Test

The purpose of this study is to examine the effect of stress on essential physiological blood parameters by forced swimming test. For this purpose, 3 month old eighteen wistar albino female rats were used. The rats were divided into three groups of 6 animals each. The first 6 rats were used as a control group with no application. The second 6 rats were subjected to the forced swimming test (one day group) for only five minutes long. The last group of 6 rats in the third (seven days group) were subjected to the forced swimming test for five minutes long along of seven days. At the end of the experiment, blood samples were taken from the animals and examined. As a result of the study, statistical increments of both red blood cell and white blood cell parameters were determined in comparison with the control group in the 1 day group. In the group of 7 days, no increase in the red blood cell parameters could be determined, but only an increase in the number of lymphocytes was observed in the white blood cell parameters. Plasma cortisol concentrations increased both in the 1 day and 7 day groups compared to the control group. However, this increase was not statistically significant. As a result, hematologic effects of short-term stress can be clearly observed with forced swimming test, but effects of long-term stress can not be observed clearly due to adaptation of animals to stress factor.

Keywords: Blood Parameters, Cortisol, Forced Swim Test, Rat, Stress.

KAYNAKLAR

ADRIEN J, DUGOVIC C, MARTIN P (1991). Sleep-wakefulness patterns in the helpless rat. PH*ysiology & behavior*, **49(2):** 257-262.

ADVIS JP, ANDREWS WW, OJEDA SR (1979). Changes in ovarian steroidal and prostaglandin E responsiveness to gonadotropins during the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology*, **104(3):** 653-658.

BAŞAR K, ERTUĞRUL A (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, **8(3):** 123-134.

BARTON, BA, SCHRECK CB, EWING RD, HEMMINGSEN AR, PATINO R (1985). Changes in plasma cortisol during stress and smoltification in coho salmon, Oncorhynchus kisutch. *General and comparative endocrinology*, **59(3):** 468-471.

BJÖRKQVIST K (2001). Social defeat as a stressor in humans. *PHysiology & behavior*, **73(3):** 435-442.

BORSINI F, MELI A (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?. *PsychopHarmacology*, **94(2):** 147-160.

BORTON JL, CASEY EC (2006). Suppression of negative self-referent thoughts: A field study. *Self and Identity*, ***5*(3):** 230-246.

BUWALDA B, KOLE MH, VEENEMA AH, HUININGA M, DE BOER SF, KORTE SM, KOOLHAAS JM (2005). Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **29(1):** 83-97.

CALISKAN H, ZALOGLU N, DURSUN AD, AKAT F (2016). Pregabalin have dose responsible anxiolytic effects on animal anxiety tests. *Acta PHysiologica*, **217:** 88.

CHOURBAJI S, ZACHER C, SANCHIS-SEGURA C, DORMANN C, VOLLMAYR B, GASS, P (2005). Learned helplessness: validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain research protocols*, **16(1-3):** 70-78.

CHROUSOS GP, KINO T (2007). Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress*, **10(2):** 213-219.

CONRAD CD, JACKSON JL, WIECZOREK L, BARAN SE, HARMAN JS, WRIGHT RL, KOROL DL (2004). Acute stress impairs spatial memory in male but not female rats: influence of estrous cycle. *PHarmacology Biochemistry and Behavior*, **78(3):** 569-579.

CRYAN JF, MARKOU A, LUCKI I (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in pHarmacological sciences*, **23(5):** 238-245.

CRYAN JF,MOMBEREAU C (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular psychiatry*, **9(4):** 326.

CRYAN JF, O'LEARY OF, JIN SH, FRIEDLAND JC, OUYANG M, HIRSCH BR, LUCKI I (2004). NorepinepHrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101(21):** 8186-8191.

CRYAN JF, MOMBEREAU C, VASSOUT A (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pHarmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **29(4-5):** 571-625.

CRYAN JF, VALENTINO RJ, LUCKI I (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **29(4-5):** 547-569.

CRYAN JF, SLATTERY DA (2007). Animal models of mood disorders: recent developments. *Current opinion in psychiatry*, **20(1):** 1-7.

DALLMAN MF, STRACK AM, AKANA SF, BRADBURY MJ, HANSON ES, SCRIBNER KA, SMITH M (1993). Feast and famine: critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow. *Frontiers in neuroendocrinology*, **14(4):** 303-347.

DALVI A, LUCKI I (1999). Murine models of depression. *PsychopHarmacology*, **147(1):** 14-16.

DARNAUDERY M, MACCARI S (2008). Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain research reviews*, **57(2):** 571-585.

DESS NK, RAIZER J, CHAPMAN CD, GARCIA J (1988). Stressors in the learned helplessness paradigm: effects on body weight and conditioned taste aversion in rats. *PHysiology & Behavior*, **44(4-5):** 483-490.

DETKE MJ, LUCKI I (1995). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural brain research*, **73(1-2):** 43-46.

DHABHAR FS, MILLER AH, MCEWEN BS, SPENCER RL (1995). Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. *The Journal of Immunology*, **154(10):** 5511-5527.

DHABHAR FS (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic research*, **58(2-3):** 193-210.

FOLKMAN S (1984). Personal control and stress and coping processes: A theoretical analysis. *Journal of personality and social psychology*, **46(4):** 839.

FOLKMAN S, LAZARUS RS (1986). Stress processes and depressive symptomatology. *Journal of abnormal psychology*, **95(2):** 107.

FREIS ED (1954). Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *New England Journal of Medicine*, **251(25):** 1006-1008.

GAMBARANA C, SCHEGGI S, TAGLIAMONTE A, TOLU P, DE MONTIS MG (2001). Animal models for the study of antidepressant activity. *Brain Research Protocols*, **7(1):** 11-20.

GOLD PW, LORIAUX DL, ROY A, KLING MA, CALABRESE JR, KELLNER CH, AVGERINOS P (1986). Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*, **314(21):** 1329-1335.

GREENBERG L, EDWARDS E, HENN FA (1989). Dexamethasone suppression test in helpless rats. *Biological psychiatry*, **26(5):** 530-532.

HABIB KE, GOLD PW, CHROUSOS GP (2001). Neuroendocrinology of stress. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, **30(3):** 695-728.

ÖZTÜRK H (2017): Fizyolojik Parametreler ve Klinik Yönden Değerlendirilmesi, In: *Koyun ve Keçi Hekimliği, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara*, 45-72

HARRIS TO, BROWN GW (1985). Interpreting data in aetiological studies of affective disorder: some pitfalls and ambiguities. *The British Journal of Psychiatry*, **147(1):** 5-15.

HENN FA, JOHNSON J, EDWARDS E, ANDERSON D (1985). Melancholia in rodents: neurobiology and pHarmacology. *PsychopHarmacology Bulletin*, **21(3):** 443.

HILLS AG, FORSHAM PH, FINCH CA (1948). Changes in circulating leukocytes induced by the administration of pituitary adrenocorticotropHic hormone (ACTH) in man. *Blood*, **3(7):** 755-768.

HOMAN GF, DAVIES M, NORMAN R (2007). The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Human reproduction update*, **13(3):** 209-223.

JAMEEL MK, JOSHI AR (2015). Effect of acute stress on serum cortisol level in female wistar rats. *International J of Healthcare and Biomedical Research*, **3(4):** 109-113.

JAMEEL MK, JOSHI AR, DAWANE J, PADWAL M, JOSHI AR, PANDIT VA, MELINKERI RR (2014). Effect of various pHysical stress models on serum cortisol level in wistar rats. *Journal of clinical and diagnostic research*, **8(3):** 181.

WINGFIELD JC, ROMERO LM (2001). Adrenocortical responses to stress and their modulation in free-living vertebrates. Comprehensive Physiology.

KALUEFF AV, AVGUSTINOVICH DF, KUDRYAVTSEVA NN, MURPHY DL (2006). BDNF in anxiety and depression. *Science*, **312(5780):** 1598-1599.

KATZ RJ, ROTH KA, CARROLL BJ (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **5(2):** 247-251.

KATZ RJ (1982). Animal model of depression: pHarmacological sensitivity of a hedonic deficit. *PHarmacology Biochemistry and Behavior*, **16(6):** 965-968.

KATZ RJ, SIBEL M (1982). Animal model of depression: tests of three structurally and pHarmacologically novel antidepressant compounds. *PHarmacology Biochemistry and Behavior*, **16(6):** 973-977.

KELLY JP, WRYNN AS, LEONARD BE (1997). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *PHarmacology & therapeutics*, **74(3):** 299-316.

KIRSCHBAUM C, PRUSSNER JC, STONE AA, FEDERENKO I, GAAB J, LINTZ D, HELLHAMMER DH (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic medicine*, **57(5):** 468-474.

KROHNE HW (2002). Stress and coping theories. *International Encyclopedia of the Social Behavioral Sceinces*, **22:** 15163-15170.

KUDRYAVTSEVA NN, BAKSHTANOVSKAYA IV, KORYAKINA LA (1991). Social model of depression in mice of C57BL/6J strain. *PHarmacology Biochemistry and Behavior*, **38(2):** 315-320.

LAZARUS RS (1966). Psychological stress and the coping process. *New York, NY, US: McGraw-Hill.*

LAZARUS RS (1984). On the primacy of cognition. *The American psychologist*, **39(2):** 124-129.

LAZARUS RS, FOLKMAN S (1984). Coping and adaptation. *The handbook of behavioral medicine*, 282-325.

LAZARUS RS (1991). Progress on a cognitive-motivational-relational theory of emotion. *American psychologist*, **46(8):** 819.

LAZARUS RS (1993). From psychological stress to the emotions: A history of changing outlooks. *Annual review of psychology*, **44(1):** 1-22.

LEONARD BE, TUITE M (1981). Anatomical, pHysiological, and behavioral aspects of olfactory bulbectomy in the rat. *International review of neurobiology*, **22:** 251-286.

LUCKI I (1997). The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav. PHarmacol.* **8:** 523–532

LUCKI I, DALVI A, MAYORGA AJ (2001). Sensitivity to the effects of pHarmacologically selective antidepressants in different strains of mice. *PsychopHarmacology*, **155(3):** 315-322.

MAES M, VAN DER PLANKEN M, VAN GASTEL A, BRUYLAND K, VAN HUNSEL F, NEELS H, SCHARPÉ S (1998). Influence of academic examination stress on hematological measurements in subjectively healthy volunteers. *Psychiatry research*, **80(3):** 201-212.

MCEWEN BS (1998). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York academy of sciences*, **840(1):** 33-44.

MCGRATH KE, KINGSLEY PD, KONISKI AD, PORTER RL, BUSHNELL TP, PALIS J (2008). Enucleation of primitive erythroid cells generates a transient population of "pyrenocytes" in the mammalian fetus. *Blood*, **111(4):** 2409-2417.

MCKINNEY WT, BUNNEY WE (1969). Animal model of depression: I. Review of evidence: Implications for research. *Archives of general psychiatry*, **21(2):** 240-248.

MEERLO P, OVERKAMP GJF., BENNING MA, KOOLHAAS JM, VAN DEN HOOFDAKKER RH (1996). Long-term changes in open field behaviour following a single social defeat in rats can be reversed by sleep deprivation. *PHysiology & Behavior*, **60(1):** 115-119.

MİLLER SM, GREEN ML (1985). Coping with stress and frustration. *The socialization of emotions*, 263-314.

MILLIGAN CL, WOOD CM (1982). Disturbances in haematology, fluid volume distribution and circulatory function associated with low environmental pH in the rainbow trout, Salmo gairdneri. *Journal of Experimental Biology*, **99(1):** 397-415.

MØLLER AP (1998). Developmental instability as a general measure of stress. In *Advances in the Study of Behavior*, **27:** 181-213.

MITCHELL PJ, REDFERN PH (2005). Animal models of depressive illness: the importance of chronic drug treatment. *Current pHarmaceutical design*, **11(2):** 171-203.

MONLEON S, PARRA A, SIMON VM, BRAIN PF, D'AQUILA P, WILLNER P (1995). Attenuation of sucrose consumption in mice by chronic mild stress and its restoration by imipramine. *PsychopHarmacology*, **117(4):** 453-457.

MUSUNURU K, KATHIRESAN S (2010). Genetics of coronary artery disease. *Annual review of genomics and human genetics*, **11:** 91-108.

NESTLER EJ, GOULD E, MANJI H (2002). Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological psychiatry*, **52(6):** 503-528.

NOWAK G, SZEWCZYK B, WIERONSKA JM, BRANSKI P, PALUCHA A, PILC A, PIEKOSZEWSKI W (2003). Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. *Brain research bulletin*, **61(2):** 159-164.

OJEDA SR, WHEATON JE, JAMESON HE, MCCANN SM (1976). The onset of puberty in the female rat: changes in plasma prolactin, gonadotropins, luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), and hypothalamic LHRH content. *Endocrinology*, **98(3):** 630-638.

OJEDA S, ANDREWS W (1981). A detailed analysis of the serum luteinizing hormone secretory profile in conscious, free-moving female rats during the time of puberty. *Endocrinology*, **109(6):** 2032-2039.

O'NEIL MF, MOORE NA (2003). Animal models of depression: are there any?. *Human PsychopHarmacology: Clinical and Experimental*, **18(4):** 239-254.

OVERMIER JB, SELIGMAN ME (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of comparative and pHysiological psychology*, **63(1):** 28.

PARKER G (2007). Head to head: Is depression overdiagnosed? Yes. *BMJ: British Medical Journal*, **335(7615):** 328.

PETIT-DEMOULIERE B, CHENU F, BOURIN M (2005). Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *PsychopHarmacology*, **177(3):** 245-255.

PICKFORD GE, PANG PK, WEINSTEIN E, TORRETTI J, HENDLER E, EPSTEIN FH (1970). The response of the hypopHysectomized cyprinodont, Fundulus heteroclitus, to replacement therapy with cortisol: effects on blood serum and sodium-potassium activated adenosine tripHospHatase in the gills, kidney, and intestinal mucosa. *General and comparative endocrinology*, **14(3):** 524-534.

PORSOLT RD, LE PICHON M, JALFRE ML (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, **266(5604):** 730.

PORSOLT RD, ANTON G, BLAVET N, JALFRE M (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European journal of pHarmacology*, **47(4):** 379-391.

QURESHİ F, ALAM J, KHAN MA, SHERAZ G (2002). Effect of examination stress on blood cell parameters of students in a Pakistani Medical College. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, **14(1):** 20-2.

RANABIR S, REETU K (2011). Stress and hormones. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, **15(1):** 18.

RIPOLL N, DAVID DJ, DAILLY E, HASCOE TM, BOURIN M (2003). Antidepressant-like effects in various mice strains in the tail suspension test. *Behav. Brain Res.* **143(2):** 193–200.

ROMERO ML, BUTLER LK (2007). Endocrinology of stress. *International Journal of Comparative Psychology*, **20(2).**

ROMERO LM (2004). PHysiological stress in ecology: lessons from biomedical research. *Trends in Ecology & Evolution*, **19(5):** 249-255.

SAPOLSKY RM (1992). Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death. *the MIT Press.*

SARUMATHI A, SARAVANAN N (2013). A study on the hematological parameters and brain acetylcholine esterase activity in immobilization induced stress and co-treatment with Centella asiatica leaves extract to wistar rats. *International Journal of Nutrition, PHarmacology, Neurological Diseases*, **3(2):** 102.

SELIGMAN ME, MAIER SF (1967). Failure to escape traumatic shock. *Journal of experimental psychology*, **74(1):** 1.

SELYE H (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, **138(3479):** 32.

SELYE H (1950). Stress and the general adaptation syndrome. *British medical journal*, **1(4667):** 1383.

SELYE H (1956). The stress of life. *New York: McGraw-Hill Book Co.*

SELYE H (1974). Stress without distress. *New york*, 26-39

SELYE H (1976). The stress of life *(Revised ed.). New York.*

SCHUSTER MA, STEIN BD, JAYCOX LH, COLLINS RL, MARSHALL GN, ELLIOTT MN, BERRY SH (2001). A national survey of stress reactions after the September 11, 2001, terrorist attacks. *New England Journal of Medicine*, **345(20):** 1507-1512.

SPENCER RL, KALMAN BA, DHABHAR FS (2011). Role of endogenous glucocorticoids in immune system function: regulation and counterregulation. *Comprehensive PHysiology*.

STEIN M, SCHIAVI RC, CAMERINO M (1976). Influence of brain and behavior on the immune system. *Science*, **191(4226):** 435-440.

STAHL SM (2002). Does depression hurt?. *The Journal of clinical psychiatry*, **63(4):** 273-274.

STEMMELIN J, COHEN C, YALCIN I, KEANE P, GRIEBEL G (2010). Implication of β 3-adrenoceptors in the antidepressant-like effects of amibegron using Adrb3 knockout mice in the chronic mild stress. *Behavioural brain research*, **206(2):** 310-312.

STERU L, CHERMAT R, THIERRY B, SIMON P (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *PsychopHarmacology*, **85(3):** 367-370.

STREET H, SHEERAN P, ORBELL S (2001). Exploring the relationship between different psychosocial determinants of depression: A multidimensional scaling analysis. *Journal of affective disorders*, **64(1):** 53-67.

STREKALOVA T (2008). Optimization of the chronic stress depression model in C57 BL/6 mice: evidences for improved validity. In Behavioral models in stres research. Ed: KALUEFF A, LAPORTE J. *New York, Nova Science.* p.:111-157.

STREKALOVA T, STEINBUSCH H (2010). Measuring behavior with chronic stres depression model in mice. *Prog NeuropsychopHarm Biol Psychiatry*, **34:** 348-361.

STREKALOVA T, COUCH Y, KHOLOD N, BOYKS M, MALIN D, LEPRINCE P, STEINBUSCH HMW (2011). Update in the methodology of the chronic stress paradigm: internal control matters. Behavioral and Brain Functions, **7(9):**1-18.

SOIVIO A, OIKARI A (1976). Haematological effects of stress on a teleost, Esox lucius L. *Journal of fish biology*, **8(5),** 397-411.

TORT L, TELES M (2011). The Endocrine Response to Stress - A Comparative View, Basic and Clinical Endocrinology. Up-to-Date, DR. FULYA AKIN (Ed.), ISBN: 978-953-307-340-8, InTech, Erişim Adresi: [http://www.intechopen.com/books/basic-and-clinical-endocrinology-up-to-date/the-endocrine-response-tostress-a-comparative-view]. ERIŞIM TARIHI: 4/6/2018.

TSANKOVA NM, BERTON O, RENTHAL W, KUMAR A, NEVE RL, NESTLER EJ (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature neuroscience*, **9(4):** 519.

URBANSKI HF, OJEDA SR (1985). The juvenile-peripubertal transition period in the female rat: establishment of a diurnal pattern of pulsatile luteinizing hormone secretion. *Endocrinology*, **117(2):** 644-649.

UZUNOK B, KAHVECI N, GÜLEÇ G (2010). Sıçanlarda zorunlu yüzme testi ile oluşturulan depresyon modelinde nitrik oksitin rolü. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **36(1):** 23-28.

ÜNAL S, ÖZCAN E (2000). Depresyonda hazırlayıcı, ortaya çıkarıcı ve koruyucu etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, **1(1):** 41-48.

WEISS J, KILTS CD (1995). Animal models of depression and schizopHrenia *American Psychiatric Press, Washington, DC.* p.: 89–131.

WELLS RMG, TETENS V, DEVRIES AL (1984). Recovery from stress following capture and anaesthesia of antarctic fish: haematology and blood chemistry. *Journal of Fish Biology*, **25(5):** 567-576.

WILLNER P (1990). Animal models of depression: an overview. PHarmacology & therapeutics, **45(3):** 425-455.

WILLNER P (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *PsychopHarmacology*, **134(4):** 319-329.

WILLNER P (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, **52(2):** 90-110.

WILLNER P, TOWELL A, SAMPSON D, SOPHOKLEOUS S, MUSCAT R (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *PsychopHarmacology*, **93(3):** 358-364.

WILLNER P, MITCHELL PJ (2002). The validity of animal models of predisposition to depression. *Behavioural pHarmacology*, **13(3):** 169-188.

WINGFIELD JC, RAMENOFSKY M (1999). Hormones and the behavioral ecology of stress. *Stress pHysiology in animals,* 1-51.

VAN RIEZEN H, LEONARD BE (1990). Effects of psychotropic drugs on the behavior and neurochemistry of olfactory bulbectomized rats. *PHarmacology & therapeutics*, **47(1):** 21-34.

VOLLMAYR B, HENN FA (2001). Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Research Protocols*, **8(1):** 1-7.

VON FRIJTAG JC, REIJMERS LGJE, VAN DER HARST JE, LEUS IE, VAN DEN BOS R, SPRUIJT BM (2000). Defeat followed by individual housing results in long-term impaired reward-and cognition-related behaviours in rats. *Behavioural brain research*, **117(1-2):** 137-146.

YAN HC, QU HD, SUN LR, LI SJ, CAO X, FANG YY, GAO TM (2010). Fuzi polysaccharide-1 produces antidepressant-like effects in mice. *International Journal of NeuropsychopHarmacology*, **13(5):** 623-633.

YURTSEVER H (2009). Kişilik özelliklerinin stres düzeyine etkisi ve stresle başa çıkma yolları: Üniversite öğrencileri üzerine bir araştırma *(Doctoral dissertation, DEÜ Sosyal Bilimleri Enstitüsü).*

EKLER

Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 01/03/2017
TOPLANTI NO : 2017-5
DOSYA NO : 2017-28
KARAR NO : 2017-5-43

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Nesrin Sulu'nun yaptığı; araştırıcı olarak Gürsel Gül'ün katıldığı "Zorlu Yüzme Testi Uygulanan Ratlarda Stres ve Bazı Hematolojik Parametreler arasındaki İlişki" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiş olup, söz konusu çalışmanın Üniversite Senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"ne göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına; oybirliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Sıçan
Hayvan Sayısı : 85
Geçerlilik Süresi : 01/06/2017-01/12/2017

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof.Dr.M.Taner KARAOĞLA (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof.Dr.Nuri YİĞİT (Üye)	Zoolojі Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof.Dr.Fatih CEDDEN (Üye)	Hayvan Yetiştirme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	E	
Prof.Dr.Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü	Ziraat Fakültesi	K	
Prof.Dr.Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Yrd.Doç.Dr.Mehmet SAĞLAM (Üye)	Cerrahi Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	

Adres: Ankara Üniversitesi Rektörlüğü 06100 - Tandoğan/ANKARA Telefon : 0 (312) 212 60 40 / 2101 Faks : 0 (312) 212 60 49

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

TOPLANTI TARİHİ : 07/06/2017
TOPLANTI NO : 2017-12
DOSYA NO : 2017-28
KARAR NO : 2017-12-101

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Nesrin Sulu'nun yaptığı; araştırıcı olarak Gürsel Gür'ün katıldığı "Zorlu Yüzme Testi Uygulanan Ratlarda Stres ve Bazı Hematolojik Parametreler arasındaki İlişki" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiş, 1.3.2007 gün ve 2017-5-43 sayılı karar ile uygun görülen çalışmada kullanılacak hayvan sayısı proje yürütücüsünün talebi doğrultusunda 18 yerine sehven 85 olarak yazılmıştır. Bu minvalde yapılan değerlendirmede gerekli düzeltme yapılarak söz konusu araştırma projesi'nin "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"ne göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına; oybirliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Sıçan
Hayvan Sayısı : 18
Geçerlilik Süresi : 01/06/2017-01/12/2017

ASLININ AYNIDIR
07/06/2017

Prof.Dr.M.Taner KARAOĞLU
A.Ü. HADYEK Başkanı

Ek 2. Grupların laboratuvar bulguları istatistiksel karşılaştırma tablosu

Parametre	Grup	N	Arit.Ort.	Std.Hata	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maximum
RBC (Adet/mm^3)	Kontrol	6	6,9900	0,0992	0,2430	7,0650	6,6200	7,2200
	7 Gün	6	6,8267	0,1277	0,3127	6,9450	6,2100	7,0500
	1 Gün	6	7,3083	0,1060	0,2596	7,3100	7,0000	7,6900
HGB (gr/dl)	Kontrol	6	13,5500	0,1821	0,4461	13,5000	13,0000	14,2000
	7 Gün	6	13,2833	0,1973	0,4834	13,5000	12,3000	13,5000
	1 Gün	6	14,4833	0,1869	0,4579	14,4000	13,9000	15,0000
HCT (%)	Kontrol	6	35,9833	0,3449	0,8448	36,1500	34,7000	36,9000
	7 Gün	6	35,0833	0,5016	1,2287	35,5000	32,9000	36,2000
	1 Gün	6	38,7833	0,5700	1,3963	38,7500	37,2000	40,7000
MCV (fL)	Kontrol	6	51,4997	0,3851	0,9432	51,1111	50,6983	53,3233
	7 Gün	6	51,4300	0,6083	1,4899	51,5772	48,9362	52,9791
	1 Gün	6	53,0669	0,0904	0,2214	53,0587	52,7548	53,3422
MCH**** (pg)	Kontrol	6	19,3889	0,1492	0,3654	19,3193	18,9415	19,9396
	7 Gün	6	19,4667	0,1281	0,3138	19,4385	19,0071	19,8238
	1 Gün	6	19,8210	0,1015	0,2486	19,8470	19,5059	20,1133
MCHC**** (gr/dl)	Kontrol	6	37,6519	0,2408	0,5899	37,4289	37,0572	38,4824
	7 Gün	6	37,8643	0,2475	0,6063	37,6570	37,2928	38,8406
	1 Gün	6	37,3505	0,1605	0,3932	37,3052	36,8550	37,9679
RDW****	Kontrol	6	25,0667	0,2246	0,5502	25,0500	24,4000	25,8000
	7 Gün	6	24,9667	0,3432	0,8406	25,0000	23,7000	25,8000
	1 Gün	6	25,5833	0,2088	0,5115	25,4000	25,1000	26,4000
RDW(%)****	Kontrol	6	15,0667	0,1856	0,4546	15,0500	14,4000	15,8000
	7 Gün	6	14,9167	0,2442	0,5981	15,1500	13,8000	15,4000
	1 Gün	6	14,8500	0,1335	0,3271	14,7500	14,5000	15,3000
Kortizol****	Kontrol	6	182,183	18,471	45,244	174,364	126,463	239,154
	7 Gün	6	232,876	24,122	59,087	243,061	141,012	306,891
	1 Gün	6	215,715	13,412	32,853	197,817	191,191	266,473
WBC (Adet/mm^3)	Kontrol	6	8,1333	0,7783	1,9065	7,9000	6,2000	11,5000
	7 Gün	6	10,7333	0,4161	1,0191	10,8000	9,6000	11,9000
	1 Gün	6	15,6833	2,1423	5,2476	14,6000	10,7000	25,2000
LYM	Kontrol	6	6,3000	0,4405	1,0789	6,7500	4,9000	7,3000
	7 Gün	6	9,3167	0,3554	0,8704	9,3500	8,3000	10,2000
	1 Gün	6	11,5833	0,8113	1,9874	12,3500	8,7000	13,4000
LYM(%)****	Kontrol	6	78,7500	4,0076	9,8165	82,2500	61,0000	86,8000
	7 Gün	6	86,6433	0,6398	1,5672	86,3000	85,2000	89,4000
	1 Gün	6	76,8167	4,9730	12,1812	81,4000	53,0000	86,7000
MONO	Kontrol	6	0,2500	0,0342	0,0837	0,2000	0,2000	0,4000
	7 Gün	6	0,2667	0,0211	0,0516	0,3000	0,2000	0,3000
	1 Gün	6	0,5333	0,1229	0,3011	0,4500	0,3000	1,1000
MONO(%)****	Kontrol	6	2,7000	0,2380	0,5831	2,5500	2,1000	3,5000
	7 Gün	6	2,3500	0,2012	0,4930	2,3000	1,8000	3,1000
	1 Gün	6	2,9667	0,3313	0,8116	2,8500	2,2000	4,4000
GRAN****	Kontrol	6	1,5833	0,5134	1,2576	1,1000	0,8000	4,1000
	7 Gün	6	1,1500	0,0806	0,1975	1,2000	0,8000	1,4000
	1 Gün	6	3,5667	1,4596	3,5753	1,9500	1,5000	10,7000
GRAN(%)****	Kontrol	6	18,5500	3,8158	9,3468	15,6000	10,8000	35,5000
	7 Gün	6	11,0067	0,5133	1,2574	11,2200	8,7000	12,4000
	1 Gün	6	20,2167	4,6691	11,4370	16,2000	11,0000	42,6000

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Gürsel

Soyadı : GÜR

Doğum yeri ve tarihi : Çarşamba/03.05.1974

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu : Evli

Askerlik durumu : Yapıldı

İletişimim adresi ve telefonu : TKDK Aydın İl Koordinatörlüğü/AYDIN

: 5531857909

II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Yüksek Lisans (2011-devam ediyor)

Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi İngilizce öğretmenliği (2010-devam ediyor)

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2002)

Kars Susuz Lisesi (1993)

Büyüklü Ortaokulu (1990)

Sarıyurt İlkokulu (1987)

Yabancı dili

İngilizce İleri (YDS 82,5)

İspanyolca Orta (KPDS 45)

Fransızca Temel (KPDS 35)

Arapça Temel

III- Ünvanları

Veteriner Hekim (2002)

IV- Mesleki Deneyimi

2004-2005 Anamur Hv. Rd. Mevzi K.'lığı (Muayene ve Kabul Komisyonu Başkanı)

2007-2011 Tarım Bakanlığı Çorum/Bayat İlçe Müdürlüğü (Veteriner Hekim)

2011- Tarım ve Kırsal Kalkınmayı Destekleme Kurumu (Uzman)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Uzay Fizyolojisi

Yayınları:

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Eritropoezi etkileyen faktörler, 2017 (Seminer, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji ABD).

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve

Katıldığı eğitim seminerleri

Deney Hayvanları Kullanımı Kursu

Proje Döngüsü Yönetimi ve AB Fonlarının Kullanımı Kursu

Proje Döngüsü Yönetimi Kursu

Gıda Kontrol ve Denetim Kursu

Yabancı Dil Kursları

Kültür Mantarı Yetiştiriciliği Kursu

Arı Yetiştiriciliği Kursu

İl Yardım Kursu

Temel psikoloji Kursu

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri