

*The Journal of Academic Social Science Studies*



*International Journal of Social Science*

Volume 6 Issue 2, p. 1187-1205, February 2013

**ANNEDEN AYRILMA VE TEK TEK BARINDIRILMA  
STRESİNİN SIÇANLARIN FİZİKSEL VE MENTAL  
GELİŞİMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

*THE AFFECT OF SEPERATION AND BEING AWAY FROM THE MOTHER  
ON RATS PUPPIES' PHYSICAL AND MENTAL DEVELOPMENT*

*Canberk YILMAZ  
Özel TAKEV Fen Lisesi*

*Cemre HATİPOĞLU  
Özel TAKEV Fen Lisesi*

*Dr. Funda SEMENDEROĞLU*

*Doç. Dr. Gökmen Ataç SÖNMEZ  
DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji AD*

*Prof. Dr. Necati GÖKMEN  
DEÜ Tıp Fakültesi Anestezi AD*

*Prof. Dr. Osman YILMAZ  
DEÜ SBE Laboratuar Hayvanları Bilimi AD*

***Abstract***

The aim of this study is to find out the effects on physical and mental development at rats that are separated from mothers and put into single housing.

This study was conducted in Experimental Animal Research Center of Medical Faculty of Dokuz Eylül University. The ethical approval was taken

from Dokuz Eylül University Animal Experiments Ethical Committee. In the study totally 28 rat puppies, 12 male and 16 female born from three Wistar Albino rats were used. 1st group (n: 6) the male rats puppies that have being away from the mother stress. 2nd group (n: 8) the female rats puppies that have being away from the mother stress. 3rd group (n: 6) the male rats puppies who don't have separation stress. 4th group (n: 8) the female rats puppies who don't have separation stress.

All the puppy rats lived with their mother till the 18th day of their birth. The rats in 1st and 2nd groups were taken from their mother between 18-30th days, totally 12 days, 4 hours every day at the same time and same situation. Sucking from the mother was cut at the 30th day and the puppy rats that are separated from the mothers at the 1st and 2nd groups were put to single housing between 30-90 days. On the other hand the other groups who don't have separation stress were put in cages as males to get his and females to get her. The weight gain, food and water consumption was measured once a week to check out the physical development and water tank test was applied at 30th and 90th day to follow the mental development.

There was a statistically significant difference ( $P < 0,05$ ) between the groups that had separation stress and that don't have this stress when the weight gain and food and water consumption and learning and remembering faculty were compared. At the beginning of the experiment the rats that are separated from the mothers and put in to single housing, who have stress at both races had fright, anxiety, uneasiness, decrease in food and water consumption and all this affected their physical development. But as the time passed, in later weeks the rats that were in stress adapted to the new situation and these rats became more researchers and interfering then the rat groups who don't have stress. The physical and mental development of the separation stress group was not affected totally negatively as we thought at the beginning of the hypothesis, adversely more positive permanent changes have occurred.

When the results of this study is adapted to the effect on the population, by diminishing the protective effect of the parents on children's development and raising may have positive effect on children's mental and physical development, but this does not mean that they should be left to the streets.

**Key Words:** Rats, stress of separation from mother, single housing, physical and mental development.

## Öz

Bu çalışmada amaç anneden ayrılma stresi ve ardından tek tek ayrı barındırmanın sıçanlarda fiziksel ve mental gelişim üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla anneden ayrılma stresi ve tek tek barındırma stresi yaşayan sıçanlar ile bu stresi yaşamayan sıçanlar olmak üzere iki grup

karşılaştırılmıştır. Çalışmada 3 adet hamile Wistar Albino sıçandan doğan 28 adet yavru sıçan kullanılmıştır. Bütün yavrular doğumdan sonra 18. güne kadar anneleri ile birlikte yaşamışlardır. 18.-30. günler arası her annenin yavrularının, yavru sayısı ve cinsiyeti göz önüne alınarak ve randomize olarak seçilmiş yavruların yarısı anneleri ile birlikte yaşamaya devam ederken, diğer yarısı annelerinden ayrılarak günde 4 saat uygun ortamda annelerinden ayrılma stresi maruz bırakılmıştır. 28 sıçan: 1. grup (n:6) anneden ayrılma stresi yaşayan ve tek tek ayrı kafeslerde barındırılan erkek sıçanlar, 2. grup (n:8) anneden ayrılma stresi yaşayan ve tek tek ayrı kafeslerde barındırılan dişi sıçanlar, 3. grup (n:6) anne ile birlikte yaşayan ve toplu olarak tek bir kafeste barındırılan erkek sıçanlar ve 4. grup (n:8) anne ile birlikte yaşayan ve toplu olarak tek bir kafeste barındırılan dişi sıçanlar olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Sıçan yavrularında fiziksel gelişimi takip etmek için ağırlık artışları, yem ve su tüketimleri ölçülürken, mental gelişimlerini takip etmek için Water mase su tankı testi yapılmıştır. Deneyin doğumdan itibaren 4. ayda sonlandırılması planlanmıştır. Gruplar arasında ağırlık artışı, yem ve su tüketimleri karşılaştırıldığında Grup 1 ayrılma stresi yaşayan erkeklerin diğer gruplara göre daha fazla yem ve su tüketimi ile ağırlık artışı sağladığı, grupların mental gelişimleri karşılaştırıldığında, ayrılma stresi yaşayanların toplu halde yaşayanlara göre daha araştırmacı, mücadeleci ve mevcut durumu en iyi şekilde değerlendirdiği tespit edilmiştir. Anneden ayrılma stresi ile birlikte tek tek barındırma, sıçanların fiziksel ve mental gelişmelerini etkiler ve davranışlarında kalıcı değişikliklere neden olabilir. Çalışma sonuçları insanlara genellendiğinde, ailelerin çocuklarına yönelik aşırı koruyucu etkilerinin onların fiziksel ve mental gelişimlerini çok da olumlu etkilemediği, ancak bunun çocukların sokaklara bırakılması anlamına da gelmediği söylenebilir.

*Anahtar Kelimeler:* Anneden ayrılma stresi, tek tek barındırma, fiziksel gelişim, mental gelişim.

## 1.GİRİŞ

Anneden ayrılma stresinin, insan ve hayvanların fiziksel ve mental gelişimleri üzerindeki etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın çıkış noktası çevremizde sokaklara bırakılan binlerce çocuğun ya da annesi tarafından terk edilen çocukların bu durumdan fiziksel ve mental olarak nasıl etkilendikleri sorusuna cevap bulmaktır. Bu çalışmayı planlarken denek olarak sıçanların seçilme nedeni omurgalı ve memeli olması, laboratuvar ortamında kontrollü ve standart şartlarda üretilme ve barındırma yapılabilmesidir. Ayrıca sıçanların, standart laboratuvar koşullarında üretilmesi ve bakılmasının, deney sonuçlarının güvenilirlik ve tekrar edilebilirlik özellikleri göz önüne alındığında çok önemli olduğu açıktır. Hayvanlar üzerinde stres oluşturacak tüm değişkenler deney sonuçlarında etkili olacaktır. Kafeslerde bulunan sıçan sayısı yem tüketimi üzerinde etkilidir. Yemin niteliği, deneysel standartlar arasında düşünülmesi gerekli bir varyasyon

sebebidir. Hayvanın yediği yemin içeriği, kafesleme tipi, genetik özellik ve laboratuvar koşulları, sıçanların canlı ağırlık artışını etkilemektedir. Deneysel araştırmalarda %90 fare ve sıçanlar denek olarak kullanılmaktadır. Hayvan deneylerinin tekrar edilebilirliği ve sonuçların güvenilirliği yapılan çalışmaların standartlaşması ile mümkündür (Ide, 2003; Poyraz, 2000).

Deneylerde kullanılan hayvanların kendileri, önemli bir varyasyon kaynağıdır. Kullanılan hayvanın yaşı, cinsiyeti, beden ağırlığı, kardeş sayısı, gibi özellikler deney sonuçları üzerinde etkilidir. Sıçanlar (rat) sosyal hayvanlardır ve grup halinde yaşayabilirler. Sosyal davranışlar koku, ses ve duruş gibi iletişimi arttıran öğelerdir. Erkekler dişilere göre daha saldırgandır. Sıçanlarda normal davranışlar onlara sağlanan şartlara bağlıdır. Aynı cinsten ratlar bir arada tutulmaya hazırdır. Kafeslere tek tek ya da çok büyük gruplar halinde konulması onları daha saldırgan, anormal davranışlara ve fizyolojik özelliklerinde bazı değişimlere sebep olabilir (Poyraz, 2000).

Davranma; süngerler hariç tüm hayvanlarda görülen bir eylemdir. Davranma; basit hayatta kalma hareketlerinden, karmaşık sosyal tavırlara kadar hayvanın ve insanın verdiği tüm tepkilere denir. Davranma; hayvanın yaşamı, alışkanlıkları, fizyolojik durumu, yaşı, varsa oluşan hasarı hakkında ilk elden bilgi verir. Her hayvanın sergilediği davranışlar birbirinden farklıdır. Ancak aynı hayvan türleri aynı uyaran altında benzer tepkiler verir. Bunun istisnası olarak insan sosyal çevresi, eğitimi ve deneyimleri çerçevesinde benzer uyaranlara farklı çevresel tepkiler verir (fizyolojik tepkiler bu değişkenlerden bağımsız olduğu için insanlardan da benzer tepkiler alınabilir). Hayvanların benzer uyaranlara benzer tepkiler vermesinden yola çıkarak, uyarının etkisini ölçmeye yönelik yapılan, kontrollü ve standardize edilmiş laboratuvar testlerine "Davranış Testleri (Behavioural Tests)" denir (Desbonnet ve diğ., 2008). Davranış testleri çok çeşitli olup önceden standardize edilmek koşulu ile değişik türde hayvanlara uygulanabilir. Ancak uygulama kolaylığı ve uygulama süresinin kısa tutulması amacıyla en çok kullanılan laboratuvar hayvanları fare ve sıçandır (Desbonnet ve diğ., 2008).

Anneden ayrılma stresi yaşamın erken döneminde kemirgenlerde sıklıkla kullanılan bir stres modelidir. Bu modelde, kemirgen yavruları doğumdan sonraki üç hafta içerisinde herhangi bir zamanda çeşitli sürelerle annelerinden ayrılır. İki çeşidi olan modelde "Maternal Deprivasyon"da anneden ayrılan her yavru kardeşlerinden de ayrı tutulur. Bir tür sosyal izolasyon da olan bu model çok güçlü bir strestir. İkinci model olan "Maternal Separasyon"da ise anneden ayrılan yavruların hepsi bir arada tutulur, sıklıkla kullanılan modeldir (Ellenbroek ve Cools, 2000). Anneden ayrılma günde bir kaç saat ve tekrarlayan stres şeklinde ya da bir kez 24 saatlik ayrılma şeklinde uygulanmaktadır.

Stres, davranışlarımızı etkileyen ve çok sayıda hastalığa sebep olabilen, insan ve hayvan biyolojisinde yaygın rol oynayan önemli bir çevresel faktördür. Memelilerde stres oluşturan çeşitli etkenler nedeniyle otonom sinir sisteminin sempatik bileşeni ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sistemi aktive olmaktadır.

Stres ile insan vücudunda uyarıya yanıt olarak yeni bir düzenlenme olur (Spear, 2000). Ayrıca stresin beyin fonksiyonlarının ve kognisyonun önemli bir düzenleyicisi olduğu da bilinmektedir. Erişkinlerde uzamış ve/veya tekrarlayan stres, öğrenme ve belleği olumsuz etkilerken akut stres, stresin süresine, şiddetine, çeşidine, zamanına ve doğal öğrenmenin tipine bağlı olarak farklı etki edebilmektedir.

Memelilerde fiziksel büyüme mental işlevlerin gelişmesiyle paralel seyrederek ve anne karnında başlar, ergenliğin sonuna kadar devam eder (Graber ve Peterson, 1991; Spear, 2000). Adolesan periyot, sıçanlarda P30 – P42 (ortalama P38 gün) günlük iken başlayıp, P60 güne dek devam eden bir dönemdir (Spear, 2000). Kemirgen beyni adolesan dönem boyunca önemli gelişme geçirir. Hacmi bu dönem boyunca artar (Koshibu, Levitt ve Ahrens, 2004; Yıldırım ve diğ., 2008), hücre proliferasyon hızı adolesanlarda erişkinlerden daha fazladır (He ve Crews, 2007), dendrit yoğunluğu en fazladır (Yıldırım ve diğ., 2008). Reseptör ekspresyonu, dendritik dallanma ve sinaptogenezis adolesans boyunca devam eder (McCormick ve Mathews, 2009). Spasyal yetenek pubertenin (ergenlik) sonunda tam olarak gelişir ve kognitif profili de etkileyen sağ ya da sol hemisfer dominansı pubertenin başında belirmeye başlar. Ayrıca, kognitif performansta cinsiyete bağlı farklılıklar da görülmeye başlar (Saugstad, 1998).

Adolesan periyotta günlük yaşamsal stresler diğer yaşlara göre daha büyük olarak algılanır. Çalışmalarda hem düşük hem de yüksek şiddetteki ayak şoku stresinin adolesans erkek sıçanların prefrontal korteksinde GPx enzim aktivitesini artırırken, erişkin erkeklerde sadece yüksek şiddetteki stresin aynı bölgede GPx aktivitesini artırdığı görülmektedir (Gönenç ve diğ., 2000; Uysal ve diğ., 2005). Yapılan çalışmalarda adolesan dönemdeki erkek sıçanların strese daha fazla ve uzamış ACTH ve kortikosteron ile yanıt verdiği görülmüştür (Gomez, Houshyar ve Dalman, 2002; Romeo, Karatsoreos ve McEwen, 2006). Ancak bu durum dişilerde çok belirgin değildir. Adolesans süresince, dişiler stresten erkekler kadar çok etkilenmemektedir (Wagner, Compas ve Gender, 1990). Yapılan çalışmalarda dişi sıçanların erkek sıçanlara göre daha yüksek bazal kortikosteron düzeyine sahip oldukları ve yeni stresörlere karşı daha hızlı ve büyük kortikosteron cevabı gösterdikleri görülmüştür. Yine dişi sıçanların su tankı deneylerinin erken dönemlerinde daha büyük akut stres cevabı gösterdikleri gözlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda da dişilerin stresin zararlı etkilerine daha dirençli oldukları görülmüş (Saugstad, 1998; Gönenç ve diğ., 2000; Uysal ve diğ., 2005) ve bu etki östrojene bağlanmıştır (Saugstad, 1998; Wagner ve Compas, 1990). Adolesanlarda yaklaşık 46 günlükten itibaren erişkinlerle aynı stres hormon düzeyleri saptanmıştır (McCormick, Smith ve Mathews, 2008). HPA aksının yaklaşık doğumdan sonra 46. günde erişkin şekline dönüştüğü söylenebilir.

Genel anlamda davranış testlerinin ölçümü dört ana hedefe ayrılmıştır. Sensorimotor (duyu ve motor işlevlerin birleşimi) aktivitenin ölçülmesi, lokomotor (hareketi sağlayan kemik, kas ve bağ dokuyu kapsayan sistem) aktivitenin ölçülmesi,

anksiyetenin (endişe, korku ve huzursuzluk hali) tespiti ve bilişsel fonksiyonların taranması şeklindedir. Ölçülen parametre tepki olduğuna göre tepkinin de bazı standart ölçütleri vardır: Tepkinin hızı ve şiddeti (response speed / strength), tepkinin gecikme süresi (response latency), doğru/yanlış tepki yüzdesi, belli bir performans derecesine ulaşılan kadar yapılan tekrar sayısı, ara verildikten sonra tepkinin hatırlanma süresi ve oranı, tepkinin sürdürülebilme kolaylığı (Morris, 1981).

Hayvanların test için eğitilmesi şarttır. Hayvan platformun bulunduğu çeyrekte, toplam zamanının %40'ından fazlasını geçiriyorsa platformu öğrenmiş demektir ve deneme sonlandırılabilir (Morris, 1981; Llorente ve diğ., 2009; Hodges, 1996; Jakubowska ve Doğru, 2008; Uzbay, 2004).

Stresin önemli bir göstergesi kan serumundaki kortizol seviyesinin değişmesidir. Kortizol seviyesinin değişme nedenleri arasında ise anormal ACTH seviyeleri, klinik depresyon, fizyolojik stres kaynakları (hipoglisemi, hastalık, ateş, trauma, ameliyat, korku, acı, aşırı soğuk veya sıcak, fiziksel zorlanma) olduğu bilinmektedir. Bireysel farklılıklar olmasına rağmen aynı bireyin, günün farklı saatlerinde de ritim farklılığı oluşmaktadır (Freeman ve Scott, 2002).

Morris su tankı, fare ve sıçanlarda spasyal öğrenmenin, cinsiyete bağlı performans farklılıklarının da test edilip değerlendirildiği bir düzendir. Su tankı çalışmalarında genellikle içi opak su dolu bir havuzun içindeki, görünmez durumdaki platformun yeri havuz dışı ipuçları kullanılarak öğretilir ise bu kavramsal öğrenmedir (Morris, 1981). Platform su yüzeyinde görünür hale getirilerek platformun yeri öğretilir ise algısal öğrenmedir. Algısal öğrenme su tankı deneylerinde çoğu kez değerlendirilmez. Bununla birlikte; algısal ve kavramsal kognitif yetenekler birbirinden çok da bağımsız olarak değerlendirilemez.

Morris su tankı ilk olarak McDonald ve White tarafından geliştirilmiş (McDonald ve White, 1994), kognitif stilin test edilmesi ise Kanıt ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (Kanıt ve diğ., 1998). Kognitif stil testinde platformun yeri 12 gün boyunca sıçana öğretilmekte, 12 gün boyunca aynı yerde olan platform 1.-3., 5.-7. ve 9.-11. günlerde görünür, diğer günler görünmez durumda tutulmaktadır. Görünür haldeki platform öğrenmede algısal (görerek) stratejiyi kullanmayı gerektirirken; görünmez durumdaki platform ise kavramsal (ilişkili-fikir yürüterek) kognitif stratejiyi kullanmayı gerektirmektedir. Su tankı deneyinin 13. gününde platform görünür durumda ancak yeri değiştirilerek başka bir kadrana taşınmaktadır. Sıçanların deneyin ilk aşamasında gördüğü ya da bildiği arasında seçim yapmaları gerekmektedir. Platformun yeni pozisyonuna en yakın yerden bırakılan denemede dişilerle erkeklerin farklı davrandıkları saptanmıştır. Erkekler platformun eskiden bulunduğu yere doğru ısrarla yüzerken, dişilerin platformun yeni pozisyonunu görerek hızla o yöne doğru yüzdükleri gözlenmiştir (Kanıt ve diğ., 2000-a; Kanıt ve diğ., 2000-b). Dişilerin çoğu "görerek" öğrenme stilini tercih ederken, erkekler "ilişkili-fikir yürüterek" kavramsal öğrenme stiline devam etmektedir. Hatta dişilerle erkeklerin performansı da örtüşmemekte, en yavaş yüzen dişi bile en hızlı yüzen

erkekten daha hızlı yüzerek yeni pozisyonadaki görünür platforma çıkmaktadır. Sıçanlarda overiektomiden veya hormon replasman tedavisinden (östrojen, progesteron veya her ikisinin verilmesinden) etkilendiği görülmüştür (Mc Donald ve White, 1993). Hipokampus, striatum ve amigdala bilginin kazanılmasında, geri çağrılmasında ve davranışsal cevapların oluşmasında anahtar rol oynar (Packard ve Mc Gaugh, 1992; Rice ve Stan, 2000).

Anneden ayrılma stresi yaşamış hayvanlarda ileri dönemde endokrin sistemde kalıcı değişiklikler oluşabilmektedir (Marais ve diğ., 2008; Matsumoto ve diğ., 2006; Viveros ve diğ., 2010; Uysal ve diğ., 2005). BDNF, IGF-1 gibi nörotrofik faktörlerin hipotalamik seviyeleri anneden ayrılma stresi sırasında değişikliğe uğrar ve bu değişiklik dişilerde ve erkeklerde farklı olarak hücre proliferasyonu ve matürasyonunu değiştirir (Kanıt ve diğ., 2000-b). Anneden ayrılmaya bağlı olumsuz etkilerin pek çoğu cinsiyete bağlı olarak meydana gelir (Marais ve diğ., 2008; Uysal ve diğ., 2005; Uysal ve diğ., 2008; Tugyan ve diğ., 2006; Rees ve diğ., 2008).

Cinsiyetin anneden ayrılma stresinde güçlü ve farklı rolü vardır. Dişi ve erkek sıçanlar farklı nöroendokrin ve davranışsal etkilenim gösterirler, stresten cinsiyete bağlı olarak hasar oluşabilmektedir (Schmidt ve diğ., 2006; Llorente ve diğ., 2008; Viveros ve diğ., 2009). Yapılan araştırmalarda erkeklerin anneden ayrılma sürecinden daha çok etkilendikleri, erkek sıçanların bazal kortikosteron seviyelerinin dişilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Genest ve diğ., 2004). Uzun süreli anneden ayrılma stresi, erkek sıçanların beyinde glukokortikoid reseptör ekspresyonunu artırmaktadır (Desbonnet ve diğ., 2008). Anneden ayrılmış erkekler erişkin olduklarında dişilere göre daha çok korku ve anksiyete davranışı gösterirler (Llorente ve diğ., 2008; Llorente ve diğ., 2009).

### **Amaç:**

Anneden ayrılma stresi ve tek tek barındırma stresinin dişi ve erkek sıçanların fiziksel ve mental gelişimleri ile davranışları üzerine etkilerinin araştırılması.

## **2.YÖNTEM**

DEÜTF Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulundan izin alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

### **2.1. Çalışmada Kullanılacak Hayvanların Özellikleri**

Çalışmada DEÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilen 3 adet hamile anne ve 28 adet yavru Wistar Albino suşu sıçanlar kullanılmıştır. Bu sıçan soyunun seçilme nedeni, hem laboratuvarında mevcut olması hem de birçok literatürde, benzer çalışmalarda bu soyun tercih edilmesidir. Hayvanlar çalışma süresince DEÜTF Deney Hayvanları Laboratuvarında bakılmıştır. Sıçanlara 22-24 °C sıcaklıkta, standart kafeslerde ve 12/12 saat gece/gündüz olacak şekilde fotoperiyodi uygulanmıştır. Tüm sıçanların ad libitum beslenmeleri (istediği kadar yem ve su tüketmeleri) sağlanmıştır.

Günlük beslenmesi standart olarak her hayvana aynı şekilde uygulanmış, annelere kendi kafeslerinde istedikleri kadar yem yeme ve su içme serbestliği sağlanmıştır.

Doğumdan sonraki 18. güne kadar tüm yavrular anneleri ile birlikte yaşamaya devam etmişler, 18. ve 30. günler arası günde 4 saat her annenin yavrularının yarısına ayrılma stresi yaşatılırken, diğer yarısının anneleri ile birlikte yaşamaya devam etmeleri sağlanmıştır. Her annenin dişi ve erkek yavruları randomize olarak ayrılma stresi grubuna ve birlikte yaşama grubuna dahil edilmiştir.

30. günden sonra anneden ayrılma stresi yaşayan yavrular tek tek kafeslere konulmuştur. Anne ile birlikte yaşayan 8 dişi hepsi beraber olacak şekilde aynı kafese ve yine anne ile birlikte yaşayan 6 erkek hepsi beraber olacak şekilde aynı kafese konulmuştur.

## 2.2. Çalışma Grupları

1. Grup (n:6): Anneden ayrılma stresi yaşayan ve tek tek ayrı kafeslerde barındırılan erkek sıçanlar,

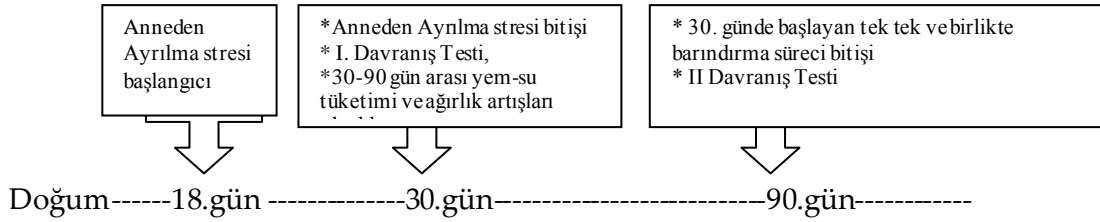
2. Grup (n:8): Anneden ayrılma stresi yaşayan ve tek tek ayrı kafeslerde barındırılan dişi sıçanlar,

3. Grup (n:6): Anne ile birlikte yaşayan ve toplu olarak tek bir kafeste barındırılan erkek sıçanlar,

4. Grup (n:8): Anne ile birlikte yaşayan ve toplu olarak tek bir kafeste barındırılan dişi sıçanlar.

## 2.3. Kimliklendirme

Deney süresince annelerin yavrularını takip etmek amacı ile doğumdan bir hafta sonra kuyruklarına işaretleme yöntemiyle kimliklendirme yapılmıştır. Bu sayede canlı ağırlık artışları, yem ve su tüketimleri ile davranış testleri takipleri daha rahat yapılmıştır.



## 2.4. Anneden Ayrılma Stresi: 18.-30. Günler Arası

Literatürde anneden ayrılma stresinden en çok etkilenenlerin 18 günlük sıçanlar olduğu tespit edildiğinden (Spear, 2000), bu çalışmada anneden ayrılma stresi yavrular 18 günlük olduklarında uygulanmıştır. Çalışmaya alınan 3 annenin toplam 28 yavrusundan yarısına ayrılma stresi uygulanmış, diğer yarısına uygulanmamıştır. Stres uygulananların yarısı dişi, yarısı erkek yavrudur. 18.-30. günler arasında her gün aynı saatte olmak şartıyla, 4 saat/gün sıçanlar küçük fare kafesi içine alınarak,



zeminde elektrikli battaniyenin bulunduğu otomatik kontrol ile sıcaklığın  $31 \pm 0,5$  °C de tutulduğu düzenek içinde, başka bir odaya alınmış ve anneden ayrılma stresi uygulanmıştır.

### 2.5. Tek Tek ve Toplu Barındırma: 30. – 90. Günler Arası

Çalışmaya alınan sıçanlar sütten kesim yaşı olan 30. günden sonra, tüm yavrular anneden ayrılanlar ve anneleri ile birlikte yaşayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İki grup da kendi içinde, anneden ayrılma stresi yaşayan erkekler ve dişiler ile ayrılma stresi yaşamayan erkekler ve dişiler şeklinde gruplara ayrılmıştır. Ayrılma stresi yaşayan dişiler (n:8) ve erkekler (n:6) her birisi tek tek kafeslere yerleştirilmiştir. Ayrılma stresi yaşamayan dişiler (n:8) hepsi birlikte tek kafese ve erkekler (n:6) hepsi tek bir kafese yerleştirilip, deney sonuna kadar bu şekilde barındırılmaya devam edilmiştir.

### 2.6. Canlı Ağırlık Artışı Ölçümleri

Deneyin birinci haftasından sonuna kadar, haftada bir defa canlı ağırlık artışları ölçülmüştür.

**Yem ve Su Tüketimi Ölçümleri:** Sütten kesildiği beşinci haftadan deney sonuna kadar haftada bir defa yavruların yem ve su tüketimleri ile canlı ağırlık ölçümleri yapılmıştır. Böylece toplu halde yaşayanlarla ayrı yaşayanların canlı ağırlık artışları ile yem ve su tüketimlerinin karşılaştırılma imkânı sağlanmıştır.

### 2.7. Öğrenme ve Bellek Testleri

**Morris Su Tankı Testi:** Öğrenme deneyleri yavrular 30 günlük ve 90 günlük olduğunda iki defa Morris su tankı kullanılarak yapılmıştır (Water Mase 2020- 1998). Deneylerde 140 cm çapında, 75 cm yüksekliğindeki siyah renkli pleksiglas havuz ılık su ile doldurulmuştur ( $22 \pm 1$ °C). Havuz içinde kullanılan 11 cm çapındaki platform, su yüzeyinden 1,5 cm aşağıda bulunmaktadır. Tüm gruplara 4 gün boyunca günde 5 deneme (trial) yaptırılarak platformun yeri öğretilmiştir. Deneğin suya konduktan sonra 60 saniye içinde platformu bulması beklenmektedir. Deneğin platform üzerinde 20 saniye kalmasına izin verilmektedir. Her gün deneye başlama noktası değiştirilip, 4 günlük öğrenme sürecinde deneklerin platformu bulma süreleri, yüzme hızları ve kat ettikleri mesafe ölçülerek değerlendirilmiştir. 5. gün yapılan hatırlama deneyinde platform kaldırılarak 60 saniye süresince daha önce platformun bulunduğu kadranda ile karşı kadranda geçirilen süreler değerlendirilmiştir. Sıçanların platformu görmesini engellemek amacıyla, su tankı içindeki suyun rengi, hayvana rahatsızlık vermeyecek şekilde, sarı renkli bir renklendirici ile değiştirilmiş, böylece platform gizlenmiştir. Sıçan bir başlangıç kutbundan suya bırakılıp su tankı bir kamera ile sürekli izlenmiş ve hayvanın bırakıldığı andan itibaren izlediği yol, katettiği mesafe ve platformu bulma zamanı bilgisayara kaydedilerek, verilerin toplanması sağlanmıştır.

## 2.8. Deneyi Sonlandırma Zamanı ve Yöntemi

90. günden sonra, öğrenme deneylerinin bitiminde, tüm çalışmalar rapor edilene kadar, sıçanlar laboratuarda tutulmuş, 120. günde deney sonlandırılarak tüm sıçanlar laboratuara geri teslim edilmiştir.

## 2.9. İstatistiksel Yöntem

Gruplar arası oluşan farklılığın nedeninin bulunması için Kruskal Walls nonparametrik test yapılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise Post Hac (TUKEY HSD) testi yapılmıştır. Bağımsız iki grup arasındaki farklılığın bulunması için in Man Whitney U testi kullanılmıştır.

## 3.BULGULAR VE YORUM

Kullanılan denekler deney süresince gözlemlendiğinde, annelerinden ayrılan ve kafeslerinde tek tek barındırılan sıçanların deneyin ilk haftalarında çok korkak, endişeli, her an harekete hazır halde ve kendini savunur şekilde beklerken, anneleri ile birlikte yaşayanların daha uysal ve rahat oldukları gözlenmiştir. Erkeklerin kendilerine dokunulmasını istememeleri ve saldırgan tavırlarının dişilere göre daha şiddetli olduğu, deneyin ilerleyen haftalarında ise bu durumu kabullendikleri görülmüştür. Hayvanların elle manuplasyonlarında; tartım sırasında, işaretlemeye veya diğer manuplasyonlarda anneleri ile birlikte yaşayanların daha uysal, ayrılma stresi yaşayan ve tek tek kafeslerde barındırılanların daha korkak ve sinirli oldukları gözlenmiştir.

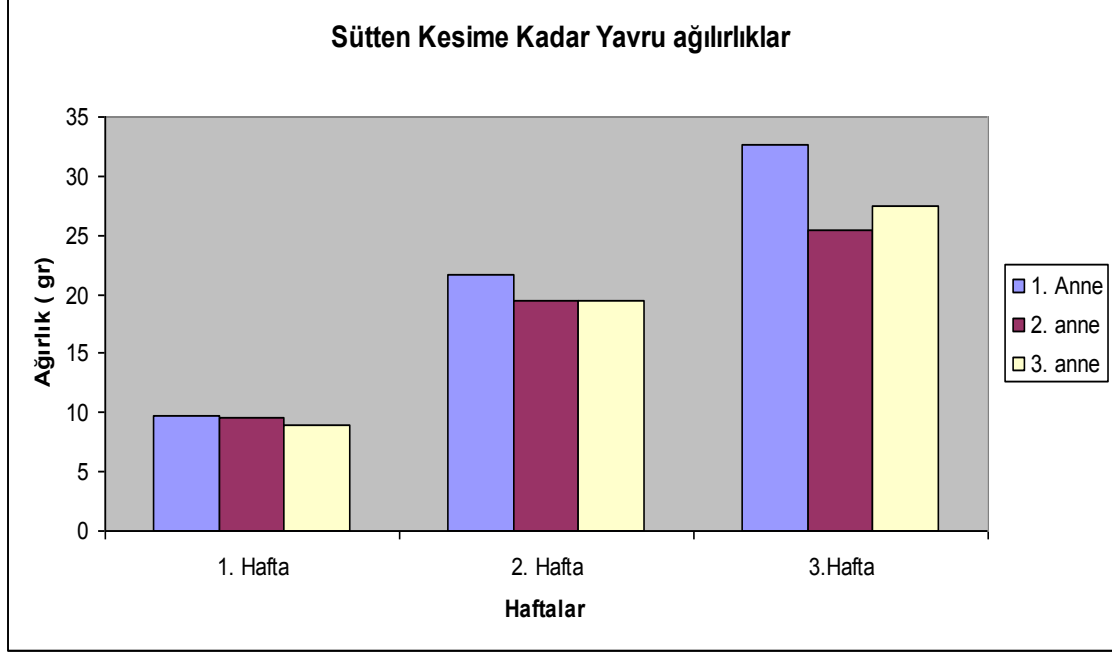
**Tablo 1.** Anneden Ayrılma Stresi Yaşayan ve Anneleri ile Birlikte Yaşayan Yavruların Dağılımı

Anne No	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Cinsiyet Dağılımı	Toplam
1. Anne	2	2	2	2	4 dişi, 4 erkek	8
2. Anne	2	3	2	3	6 dişi, 4 erkek	10
3. Anne	2	3	2	3	6 dişi, 4 erkek	10
Toplam	6	8	6	8	16 dişi, 12 erkek	28

Tablo 1’de görüldüğü üzere 3 anneye ait 16 dişi ve 12 erkek olmak üzere toplam 28 yavru çalışmaya alınmıştır.

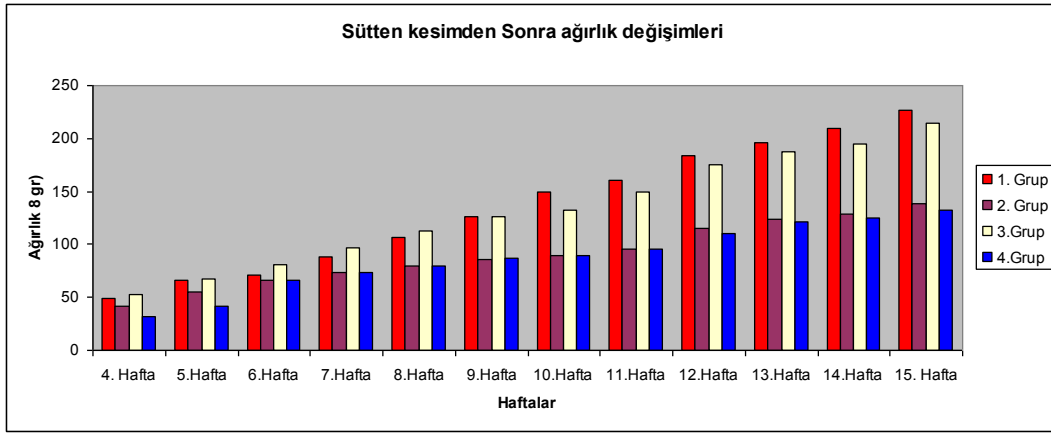
### 3.1. Canlı Ağırlık Artışlarının Karşılaştırılması

**Grafik 1.** Sütten Kesime Kadar Yavru Ağırlıkları



Grafik 1’de görüldüğü gibi, birinci hafta yapılan ağırlık ölçümlerinde ortalama yavru ağırlıkları 8,9-9,7 gr arasında değişmektedir. Çalışmaya alınan farklı annelerin yavru ağırlıkları ile her annenin erkek ve dişi yavrularının ağırlıkları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $P > 0,01$ ).

**Grafik 2.** Sütten Kesimden Deney Sonuna Kadar Grupların Ağırlık Artışı



Grafik 2’de tüm gruplarda yavru ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ( $P < 0,01$ ). Bu farkın sebebi, çalışmaya alınan erkek sıçan ağırlıklarının dişi sıçan ağırlıklarından daha yüksek olmasıdır.

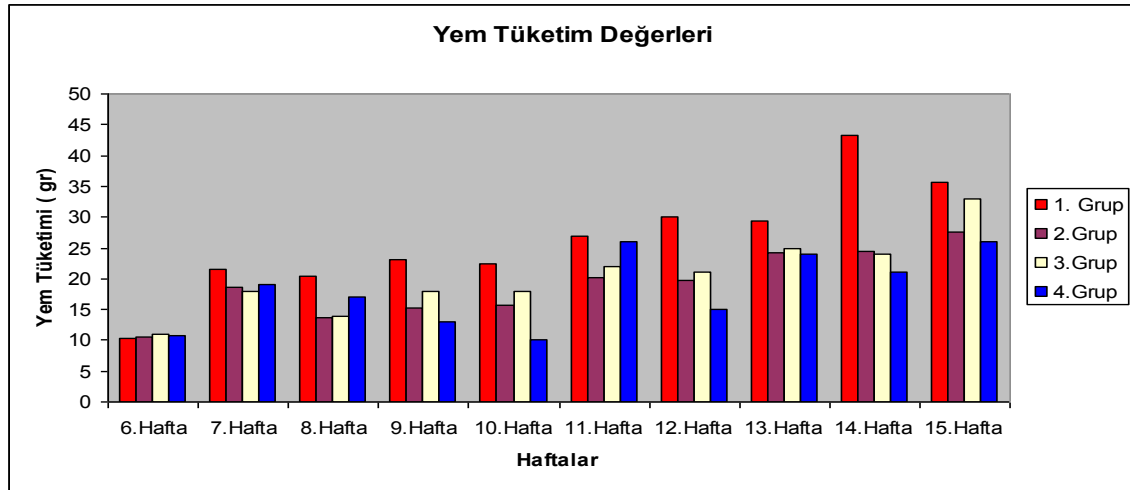
Grup 1 ile Grup 2 ağırlıkları karşılaştırıldığında iki grup arasında, ayrılmış erkeklerin ayrılmış dişilere göre canlı ağırlık artışları daha yüksek ölçülmüştür. Bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $P < 0,05$ ).

Grup 1 ile Grup 3 yani ayrılma stresi yaşayan erkekler ile stres yaşamayan erkeklerin ağırlık değişimleri karşılaştırıldığında 4.-9. haftalar arası Grup 3’teki sıçanlar daha fazla ağırlık artışı sağlarken, 9. haftadan sonra Grup 1’deki sıçanlar daha yüksek ağırlık artışı sağlamıştır. Ayrı yaşayan erkek sıçanlarla, birlikte yaşayan erkeklerin ağırlık değişimleri karşılaştırıldığında ayrı yaşayan erkeklerin canlı ağırlık artışı daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P < 0,01$ ).

Grup 2 ile Grup 4 yani ayrılma stresi yaşayan dişiler ile ayrılma stresi yaşamayan dişiler arasında ağırlık değişimleri karşılaştırıldığında, aynı durum söz konusudur, fakat erkekler kadar anlamlı fark bulunmamıştır.

Grup 3 ile Grup 4 yani birlikte yaşayan dişiler ve birlikte yaşayan erkekler karşılaştırıldığında, erkeklerin canlı ağırlıklarının daha yüksek olduğu görülmektedir ( $P < 0,05$ ). Ayrılma stresi yaşayan dişiler ile birlikte yaşayan dişi sıçanların ağırlık değişimleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ( $P > 0,05$ ).

**Grafik 3.** Deney Sonuna Kadar Grupların Yem Tüketimleri



Grafik 3’te tüm grupların yem tüketimleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ( $P < 0,01$ ). Bu farkın sebebi Grup 1’de ayrılma stresi yaşayan erkek sıçanların yem tüketimlerinin diğer gruplardan daha fazla olmasıdır.

Grup 1 ile Grup 2 deneklerinin yem-su tüketimleri karşılaştırıldığında, ayrılma stresi yaşayan erkeklerin daha çok su tükettiği görülmektedir, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0,01$ ).

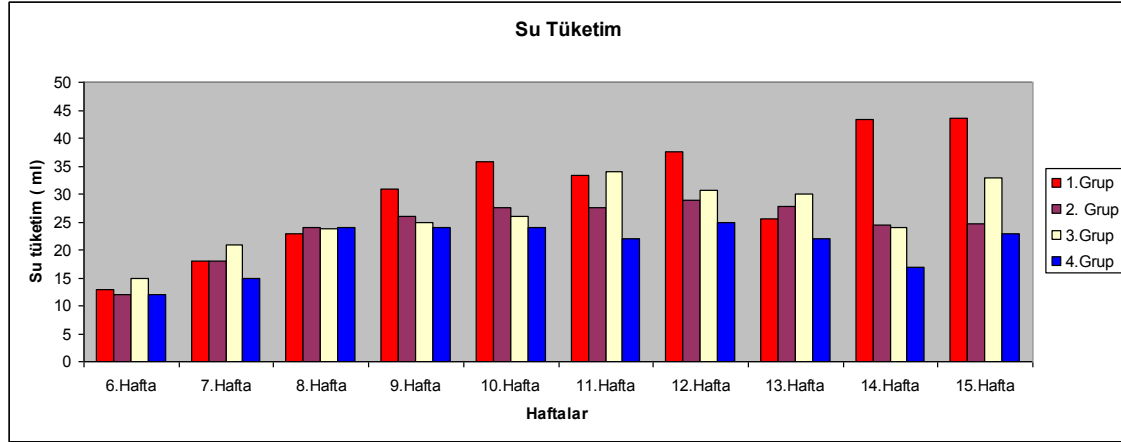
Grup 1 ile Grup 3 arasındaki yem tüketimleri karşılaştırıldığında, ayrılma stresi yaşayanların yem tüketiminin daha fazla olduğu görülmektedir ( $P < 0,01$ ).

Grup 3 ile Grup 4 arasında yem tüketimleri karşılaştırıldığında, deneyin ilk haftalarında dişilerin yem tüketimlerinin daha yüksek olduğu fakat ilerleyen haftalarda erkeklerin yem tüketiminin daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Grup 2 ile Grup 4'ün yem tüketimleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında yem tüketimlerinin farklı olduğu ve ayrılma stresi yaşayan dişilerin daha yüksek yem tüketimlerinin olduğu gözlenmektedir.

Bütün grupların yem tüketimleri karşılaştırıldığında ise yem tüketimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $P < 0,01$ ). Genel olarak erkeklerin yem tüketimleri dişilerden daha yüksektir.

**Grafik 4.** Deney Sonuna Kadar Grupların Su Tüketimleri



Grafik 4'de tüm grupların su tüketimleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ( $P < 0,01$ ). Bu farkın sebebi grup 1'de ayrılma stresi yaşayan erkek sığınların su tüketimlerinin diğer gruplardan daha fazla olmasıdır.

Grup 1 ile Grup 2 su tüketimleri karşılaştırıldığında, ayrılma stresi yaşayan erkeklerin daha çok su tükettiği görülmektedir ( $P < 0,01$ ).

Grup 1 ile Grup 3 arasındaki su tüketimleri karşılaştırıldığında, ayrılma stresi yaşayan erkeklerin daha çok su tükettiği görülmektedir ( $P < 0,01$ ).

Grup 2 ile Grup 4 arasında su tüketimleri karşılaştırıldığında, ayrılma stresi yaşayan dişilerin daha fazla su tükettiği görülmektedir ( $P < 0,05$ ).

Grup 3 ile Grup 4 su tüketimleri karşılaştırıldığında ise erkeklerin daha fazla su tükettiği ( $P < 0,05$ ), ayrılma stresi yaşayan erkekler ile ayrılma stresi yaşayan dişiler arasında su tüketimlerinin farklı olduğu ve erkeklerin su tüketiminin daha fazla olduğu görülmektedir ( $P < 0,01$ ).

#### 4.SONUÇ VE TARTIŞMA

Annelerinden ayrılan ve kafeslerinde tek tek barındırılan sıçanların deneyin ilk haftalarında çok korkak, endişeli, her an harekete hazır halde ve kendini savunur şekilde bekledikleri, anneleri ile birlikte yaşayanların ise daha uysal ve rahat tavır sergiledikleri tespit edilmiştir. Poyraz (2000), çalışmasında aynı cinsten ratların bir arada tutulmaya hazır olduklarını, fakat kafeslere tek tek ya da çok büyük gruplar halinde konulduklarında daha saldırgan olup anormal davranışlar gösterebildiklerini ve bu durumun onların fizyolojik özelliklerinde bazı değişimlere sebep olabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda, erkeklerin kendilerine dokunulmasını istemedikleri ve saldırgan tavırlarının dişilere göre daha şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda, farelerin yaşamsal streslerden, erişkin döneme göre adolesans dönemde daha çok etkilendikleri belirtilmiştir (Gönenç ve diğ., 2000; Uysal ve diğ., 2005). Deneyin ilerleyen haftalarında erkek farelerin bu durumu kabullenmiş oldukları tespit edilmiştir. Hayvanların elle manuplayonlarında; tartım sırasında, işaretlemeye veya diğer manuplasyonlarda anneleri ile birlikte yaşayanların daha uysal, ayrılma stresi yaşayan ve tek tek kafeslerde barındırılanların daha korkak ve sinirli oldukları tespit edilmiştir. Literatürdeki benzer çalışmalarda adolesan dönemdeki erkek sıçanların strese daha fazla ve uzamış ACTH ve kortikosteron ile yanıt verdiği görülmüştür (Gomez, Houshyar ve Dalman, 2002; Romeo, Karatsoreos ve McEwen, 2006). Bu gözlemsel bulgular literatürde belirtilen ayrılma stresinin etkisi ile erkeklerin bu stresten daha fazla etkilendikleri, dişilerin ise daha az etkilendikleri (Saugstad, 1998; Gönenç ve diğ., 2000; Uysal ve diğ., 2005) sonucu ile uyumludur.

Genel olarak çalışmada kullanılan erkeklerin dişilere göre ağırlıkları daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç Matsumoto ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları çalışmadaki farklı stres uygulamalarında erkek sıçan ağırlıklarının dişi sıçan ağırlıklarından fazla olması sonuçları ile uyumludur. Fakat literatürde belirtilen yaşlara karşılık gelen Wistar Albino soyunun dişi ve erkeklerine ait ağırlık değerlerinin, birlikte yaşayan gruplardaki dişi ve erkeklerin ağırlıklarına göre literatürde belirtilen değerlerin gerisinde kalması, yedikleri yemin içeriğinden kaynaklanmış olabilir.

Ayrılma stresi yaşayan erkeklerin, birlikte yaşayan erkeklere göre daha fazla ağırlık artışının olması, yem ve su tüketimlerinin daha fazla olması, stresin bu grup canlılarda daha fazla yem yeme ve su içmelerine neden olabileceği sonucuna ulaştırabilir. Stresin etkisi başlangıçta daha çok yeme, daha fazla içme, daha hareketsiz ve içine kapanık olma gibi durumlarla sonuçlanabilir. Deneyin ilk haftalarında ayrılma stresi yaşamayan grupların ağırlık artışlarının, yem ve su tüketimlerinin daha yüksek olması bu durumu desteklemektedir. Ancak ilerleyen

haftalarda ayrılma stresine maruz bırakılanların ağırlık artışı, yem ve su tüketiminin daha yüksek ölçülmesi, ayrılma stresi yaşayan sıçanların yeni duruma hızla adapte olması ve daha çok yem yemesi ve su içmesi şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak, deneysel hayvan çalışmalarında kullanılan hayvanların kendileri, deneylerde önemli bir varyasyon kaynağıdır. Kullanılan hayvanın yaşı, türü, cinsiyeti, beden ağırlığı, kardeş sayısı gibi özellikler deney sonuçları üzerinde etkili olabileceği gibi hayvanların kafesleme özellikleri de deney sonuçlarını etkiler. Kafesleme sıçanlarda iletişimi sağlayan önemli bir barındırma şeklidir. Sosyal davranışlar koku, ses ve duruş gibi bu süreçte iletişimi arttıran öğelerdir. Erkekler dişilere göre daha saldırgandır. Sıçanlarda normal ve patolojik davranışlar onlara sağlanan şartlara bağlıdır. Aynı cinsten sıçanlar bir arada tutulmaya hazırdır. Stres yem tüketimini, ağırlık artışı, öğrenme ve davranışları belli ölçüde etkilemektedir. Ayrılma stresi yaşayan erkeklerin ağırlık artışı, başlangıçta ayrılma stresi yaşamayan erkeklere göre daha az iken, zamanla ayrılma stresi yaşayan erkekler bu durumuna uyum sağlamış ve yem-su tüketimi ile ağırlık artışı diğer gruplara göre daha yüksek ölçülmüştür. Ayrılma stresi yaşayan ve ayrılma stresi yaşamayan erkeklerin yem-su tüketimi ve ağırlık artışı, aynı koşullardaki dişilerin sonuçları ile karşılaştırıldığında elde edilen veriler, literatürdeki dişiler ayrılma stresinden erkeklere göre daha az etkilenmektedir (Genest ve diğ., 2004; Llorente ve diğ., 2008; Llorente ve diğ., 2009 ) bulgusunu desteklemektedir.

Deney sonuçları göz önüne alındığında, ayrılma stresi yaşayan ve tek tek barındırılan sıçanların, ayrılma stresi yaşamayan ve toplu olarak barındırılan sıçanlara göre daha çok yem ve su tüketiminin ölçülmesi, dolayısıyla daha fazla ağırlık artışı sağlaması bu sıçanların yeni oluşan duruma hızla adapte olduklarını ve çevrede oluşan şartlara karşı daha hızlı uyum sağladıklarını göstermektedir. Ayrılma stresi yaşayan ve tek tek barındırılan sıçanların kafes içinde daha araştırmacı, daha hareketli olmaları onların yalnız kaldıklarında yeni durumlara karşı daha mücadeleci özellik kazandıklarını düşündürülebilir.

Buna göre deney sonuçları terk edilen çocuklara genellendiğinde, terk edilen çocukların çevreye uyum sağlamada, yeni oluşacak şartlara daha hızlı adapte olabileceği ve daha mücadeleci ve araştırmacı olabileceği sonucuna ulaşılabilir. Ancak bu sonuç asla çocukların sokaklara terk edilmesi ya da yalnız bırakılması anlamına gelmemektedir.

## ÖNERİLER

1. Tek tek ve toplu olarak barındırma sıçanların yem-su tüketimi ve canlı ağırlık artışları üzerinde etkilidir. Bu bakımdan deney protokollerinde kafesleme ve barındırma koşullarının göz önüne alınması gereklidir.
2. İnsanlarda yalnızlık sendromu üzerine çalışacaklar için ratları tek tek yaşatmak bir model olabilir.

3. Çalışma sürecinde hayvanlardan kan alınmamıştır. Bu yüzden kandaki stresin göstergesi olan hemogram ve kandaki stres hormonları gibi parametrelere bakılamamıştır. Benzer amaçlarla yapılan çalışmalarda kandaki stres değerlerine bakılması uygun olacaktır.

4. Sıçanlarda mental gelişimi değerlendirmek için sadece Water mese su tankı testi yapılmıştır. Koşulları uygun olan ortam ve şartlarda açık alan testleri ya da başka testler yapılabilir.

### KAYNAKÇA

- DESBONNET, L., GARRETT, L., DALY, E., MCDERMOTT, K.W., DINAN, T.G. (2008). Sexually dimorphic effects of maternal separation stress on corticotrophin-releasing factor and vasopressin systems in the adult rat brain. **Int. J. Dev. Neurosci.** 26: 259–268.
- DESBONNET, L., GARRETT, L., DALY, E., MCDERMOTT, K.W., DINAN, T.G. (2008). Sexually dimorphic effects of maternal separation stress on corticotrophin-releasing factor and vasopressin systems in the adult rat brain. **Int. J. Dev. Neurosci.** 26: 259–268
- ELLENBROEK, B.A., COOLS, A.R. (2000). The long-term effects of maternal deprivation depend on the genetic background. **Neuropsychopharmacology.** 23 (1): 99-106.
- FREEMAN, SCOTT (2002). **Biological Science.** Prentice Hall; 2nd Pkg edition (December 30, 2004). [ISBN 0132187469](https://doi.org/10.1016/0132187469)
- GENEST, S.E., GULEMETOVA, R., LAFOREST, S., DROLET G., KINKEAD, R. (2004). Neonatal maternal separation and sex-specific plasticity of the hypoxic ventilatory response in awake rat. **J. Physiol.** 554: 543–557
- GOMEZ, F., HOUSHYAR, H., DALMAN, M.F. (2002). Marked regulatory shifts in gonadal, adrenal, and metabolic system responses to repeated restraint stress occur within a 3-week period in pubertal male rats. **Endocrinology.** 143 (8): 2852-62.
- GÖNENÇ, S., AÇIKGÖZ, O., KAYATEKİN, B.M., UYSAL, N., AKHİSAROĞLU, M. (2000). Effects of footshock stress on superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzyme activities and thiobarbituric acid reactive substances levels in the rat prefrontal cortex and striatum. **Neurosci Lett.** 4, 289 (2): 107-10.
- GRABER, J.A., PETERSEN, A.C. (1991). Cognitive Changes in Adolescence: Biological Perspectives. **Brain Maturation and Cognitive Development: Comparative and Cross Cultural Perspectives.** GIBSON, K.R., PETERSEN, A.C. (eds). United States of America.



- HE, J., CREWS, F.T. (2007). Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. **Pharmacol Biochem Behav.** 86 (3):27–33.
- HODGES, H. (1996). Maze Procedures: the radial arm and water maze compared. **Cogn Brain Res.** 3 (3-4):167-81
- IDE, T. (2003). **Laboratuvar Hayvanlarında Temel İlkeler.** Ankara: Medipress Matbaacılık.
- JAKUBOWSKA-DOĞRU, E. (2008). **Hayvanlar için davranış testleri, Kognitif Nörobilimler.** Bölüm 47. S.Karakaş 8(Ed.). MN Medikal & Nobel Yayın Evi.
- KANIT, L., TAŞKIRAN, D., FUREDY, J.J., KULALI, B., MCDONALD, R., POGUN, S. (1998). Nicotine interacts with sex in affecting rat choice between “look-out” and “navigational” cognitive styles in the Morris water maze place learning task. **Brain Res. Bull.** 46, 5 : 441–445.
- KANIT, L., TAŞKIRAN, D.O., YILMAZ, A., BALKAN, B., DEMİRGÖREN, S., FUREDY, J.J., POGUN, S. (2000-a). Sexually dimorphic cognitive style in rats emerges after puberty. **Brain Res. Bull.** 52, 4: 243–248.
- KANIT, L., YILMAZ, O., TAŞKIRAN, D., KULALI, B., FUREDY, J.J., DEMİRGÖREN S., POGUN, S. (2000-b). Sexually dimorphic cognitive style, female sex hormones, and cortical nitric oxide. **Physiol. Behav.** 71, 3/4: 277–287.
- KOSHIBU, K., LEVITT, P., AHRENS, E.T. (2004). Sex-specific, postpuberty changes in mouse brain structures revealed by three-dimensional magnetic resonance microscopy. **Neuroimage.** 22 (16):36–45.
- LLORENTE, R., GALLARDO, M.L., BERZAL, A.L., PRADA, C., GARCIA-SEGURA, L.M., VIVEROS, M.P. (2009). Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. **Int. J. Dev. Neurosci.** 27: 233–241
- LLORENTE, R., GALLARDO, M.L., BERZAL, A.L., PRADA, C., GARCIA-SEGURA, L.M., VIVEROS, M.P. (2009). Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. **Int. J. Dev. Neurosci.** 27: 233–241
- LLORENTE, R., LLORENTE-BERZAL, A., PETROSINO, S., MARCO, E.M., GUAZA, C., PRADA, C., LÓPEZ-GALLARDO, M., DI MARZO, V., VIVEROS, M.P. (2008). Gender-dependent cellular and biochemical effects of maternal deprivation on the hippocampus of neonatal rats: a possible role for the endocannabinoid system. **Dev. Neurobiol.** 68:1334–1347
- MARAIS, L., van RENSBURG, S.J., van ZYL, J.M., STEIN, D.J., DANIELS, W.M. (2008). Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus. **Neurosci Res.** 61 (1): 106-12.

- MATSUMOTO, Y., YOSHIHARA, T., YAMASAKI, Y. (2006). Maternal deprivation in the early versus late postnatal period differentially affects growth and stress-induced corticosterone responses in adolescent rats. **Brain Res.** 1115 : 155–161.
- MCDONALD, R.J., WHITE, N.M.A. (1993). Triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. **Behav Neurosci.** 107: 3–22. 372
- MCCORMICK, C.M., MATHEWS, I.Z. (2009). **Adolescent development, hypothalamic–pituitary–adrenal function, and programming of adult learning and memory.** Prog Neuro-Psychophar Biol Psychiat
- MCCORMICK, C.M., SMITH, C., MATHEWS, I.Z. (2008). Effects of chronic social stress in adolescence on anxiety and neuroendocrine response to mild stress in male and female rats. **Behav Brain Res.** 5; 187 (2): 228-38. Epub 2007 Sep 14.
- MCDONALD, R.J., WHITE, N.M. (1994). Parallel information processing in water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. **Behav. Neural Biol.** 61:260–270.
- MORRIS, R.G.M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. **Learn. Motiv.** 12: 239–261.
- MORRIS, R.G.M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. **Learn. Motiv.** 12: 239–261.
- PACKARD, M.G., MC GAUGH, J.L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. **Behav Neurosci.** 106: 439 – 46. 382
- POYRAZ, Ö. (2000). **Laboratuvar Hayvanları Bilimi.** Ankara: Kardelen Matbacılık.
- REES, S.L., AKBARI, E., STEINER, M., FLEMING, A.S. (2008). Effects of Early Deprivation and Maternal Separation on Pup-Directed Behavior and HPA Axis Measures in the Juvenile Female Rat. **Dev Psychobiol.** 50:315–321.
- RICE, D., STAN, B.J. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models, Environ. **Health Perspect.** 108:511–533.
- ROMEO, R.D., KARATSOREOS, I.N., MCEWEN, B.S. (2006). Pubertal maturation and time of day differentially affect behavioral and neuroendocrine responses following an acute stressor. **Horm Beh .** 50 (3): 463-8.
- SAUGSTAD, L.F. (1998). Cerebral lateralisation and rate of maturation. **Int. J. Psychophysiol.** 28:37–62.
- SCHMIDT, M.V., LEVINE, S., ALAM, S., HARBICH, D., STERLEMANN, V., GANEA, K., DE KLOET, E.R., HOLSBOER, F., MULLER, M.B. (2006). Metabolic signals modulate hypothalamic–pituitary–adrenal axis activation during maternal separation of the neonatal mouse. **J. Neuroendocrinol.** 18 : 865–874.

- SPEAR, L.P. (2000). The adolescent brain and age related behavioral manifestations. **Neurosci Biobehav Rev.** 24 (4): 417-63
- TUGYAN, K., UYSAL, N., ÖZDEMİR, D., SÖNMEZ, U., PEKÇETİN, C., ERBİL, G., SÖNMEZ, A. (2006). Protective effect of melatonin against maternal deprivation-induced acute hippocampal damage in infant rats. **Neurosci Lett.** 1; 398 (1-2):145-50.
- UYSAL, N., ACIKGÖZ, O., GÖNENÇ, S., KAYATEKİN, B.M., KIRAY, M., SÖNMEZ, A., SEMİN, I. (2005). Effects of acute footshock stress on oxidant enzyme activities in the adolescent rat brain. **Physiol Res.** 54 (4): 437-42.
- UYSAL, N., GÖNENÇ, S., AÇIKGÖZ, O., PEKÇETİN, C., KAYATEKİN, B.M., SÖNMEZ, A., SEMİN, I. (2005). Age-dependent effects of maternal deprivation on oxidative stress in infant rat brain. **Neurosci Lett.** 12-19; 384 (1-2):98-101.
- UYSAL, N., ŞİŞMAN, A.R., GÖNENÇ, S., AÇIKGÖZ, O., KAYATEKİN, B.M., YALAZ, G. (2008). Effects of Repeated Maternal Separation On Oxidative Stress In Adolescent Male and Female Rat Brains. **Journal of Neurological Sciences** (Turkish). 25 (3): 155-162
- UZBAY, T. (2004). **Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri.** Çizgi Tıp Kitabevi.
- VIVEROS, M.P., LLORENTE, R., DÍAZ, F., ROMERO-ZERBO, S.Y., BERMUDEZ-SILVA, F.J., RODRÍGUEZ DE FONSECA, F., ARGENTE, J., CHOWEN, J.A. (2010). Maternal deprivation has sexually dimorphic long-term effects on hypothalamic cell-turnover, body weight and circulating hormone levels. **Horm Behav.** 58 (5): 808-19.
- VIVEROS, M.P., LLORENTE, R., LÓPEZ-GALLARDO, M., SUAREZ, J., BERMÚDEZ-SILVA, F., DE LA FUENTE, M., RODRÍGUEZ DE FONSECA F., GARCÍA-SEGURA, L.M. (2009). Sex-dependent alterations in response to maternal deprivation in rats. **Psychoneuroendocrinology.** 34 (Suppl1): 217-226.
- WAGNER, B.M., COMPAS, B.E. (1990). Gender, instrumentality, and expressivity: moderators of the relation between stress and psychological symptoms during adolescence. **Am J Community Psychol.** 18 (3): 383-406.
- YILDIRIM, M., MAPP, O.M., JANSSEN, W.G.M., YIN, W.L., MORRISON, J.H., GORE, A.C. (2008). Postpubertal decrease in hippocampal dendritic spines of female rats. **Exp Neurol.** 210 (3): 39-48.