



Deneyisel Modellerde Anne Yoksunluğunun Beyin ve Davranışlar Üzerine Etkisi Effect of Maternal Deprivation on Brain and Behaviors in Experimental Models

Kübra Akıllıoğlu¹, Mustafa Karadepe¹, Uğur Seçil Binokay¹

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Adverse experiences in early developmental periods have significant effects on the adulthood behaviors. Maternal deprivation can be defined as prolonged loss of the care of the mother to the infant which may have intense and/or long continued even irreversible effects on the child's personality development. Maternal deprivation lead to structural, functional, neurochemical and behavioural alterations. The aim of this review is to examine the effects of maternal deprivation on the central nervous system and behavior in the light of current studies.

Key words: Maternal deprivation, behaviour, central nervous system, neonatal.

ÖZET

Erken gelişim döneminde yaşanan olumsuz deneyimler yetişkinlik dönemi davranışlarını etkilemektedir. Anne yoksunluğu, uzun süreli anne bakımından yoksun kalma sonucunda çocuğun kişilik gelişiminde geri dönüşümsüz ve şiddetli etkilerin olması şeklinde tanımlanmaktadır. Anne yoksunluğu, merkezi sinir sisteminde yapısal, hormonal, nörokimyasal ve davranışsal bir takım değişikliklere yol açmaktadır. Buyazıda, güncel çalışmalar ışığında, anne yoksunluğunun merkezi sinir sistemi ve davranışlar üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Anne yoksunluğu, davranış, merkezi sinir sistemi, yenidoğan.



Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1949 yılında Dr. John Bowlby'den, Avrupa'da savaş sonrası evsiz kalan ve kurum bakımına muhtaç çocukların ruh sağlığı hakkında rapor hazırlaması talep edilmiş ve Dr. Bowlby'in araştırma sonuçları 1951 yılında DSÖ tarafından "Anne Bakımı ve Ruh Sağlığı" (*Maternal Care and Mental Health*) başlığı altında yayımlanmıştır¹. Anne yoksunluğu konusunda araştırma sonuçlarını içeren bu yazı, o dönemde büyük ilgi uyandırmıştır. Buna göre anne yoksunluğu, uzun süreli anne bakımından yoksun kalma sonucunda çocuğun kişilik gelişiminde geri dönüşümsüz ve şiddetli etkilerin olması şeklinde tanımlanmıştır. 1950'li yıllardan bu zamana kadar bir çok araştırmacı, anne yoksunluğu üzerinde çalışmış ve Dr. Bowlby'nin görüşlerine bilimsel yönden açıklık getirmeye çalışmıştır¹.

Son yıllarda, yaşamın erken kritik gelişim dönemindeki travmatik deneyimlerin ileri dönemlerde görülebilecek duygu durum bozuklukları gibi nöropsikiyatrik hastalıklar için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir². Erken gelişim dönemi olumsuz deneyimleri arasında kabul edilen anne yoksunluğu, yaşamın ileri dönemlerinde, beyinde nörokimyasal değişiklikler ile birlikte davranışsal değişikliklere neden olmaktadır.

Bu yazıda, deneysel anne yoksunluğu modelinin beyin üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmalarla birlikte beyin fonksiyonlarının dış dünyaya yansımaları olan davranışlar üzerindeki araştırmaların özeti sunulmuştur.

Anne Yoksunluğunun Deneysel Modelleri

Anne yoksunluğu deneysel modeli oluşturulurken kemirgenlerde doğum sonrası ilk iki haftalık dönemde başlıca iki protokol uygulanmaktadır; doğum sonrası yavruların, 1) tek sefer 24 saat süreyle anneden ayrılması ve 2) periyodik kısa süreli (3-6 saatlik sürelerle) anneden ayrılması. Çalışmalarda genel olarak doğum sonrası 9. günde 24 saat süreyle anneden ayırma ya da doğum sonrası 2-14. günler arasında 3 saat süreyle ayırma yöntemi kullanılmaktadır. Literatürde anneden ayırma yöntemlerinde bir çok farklılıklar bulunmaktadır³⁻⁵. Çalışmalarda, anne yoksunluğunun süresi, anneden ayrılma uygulanan günlerin zamanı, ayrılan yavruların cinsiyeti, mevcut yuvadan annenin uzaklaştırılması veya yavruların uzaklaştırılması yöntemleri farklılık göstermektedir. Yöntem farklılıklardan kaynaklanan davranışsal ve

moleküler farklı sonuç elde edilmektedir. Fakat genel olarak literatürde, anne yoksunluğuna bağlı olumsuz davranışların görölme sıklığında artış gösterilmiştir^{4,6}.

Anne Yoksunluğu ve HPA Eksen Arasındaki İlişki

Erken gelişim döneminde karşılaşılabilecek olumsuz deneyimlerin patolojik sonuçlarından biri hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenin (HPA) düzenlenmesinin bozulmasıdır^{7,8}. HPA eksenin elamanlarının birbiriyle etkileşimi, dengeli homeostatik ortamın sağlanması için gereklidir. İnsanda, anksiyete ve depresyon gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda, HPA eksenin normal işleyişinde değişiklikler görölmektedir⁹. Anne yoksunluğunda da, anksiyete ve depresyon gibi HPA eksenin anormalliklerinin göröldüğu psikiyatrik hastalıklara benzeyen davranış yapısının göröldüğu bildirilmektedir^{6,10}.

Yetişkinde, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden salgılanan kortikotropin serbestleştirici faktör (Corticotropin releasing factor, CRF), hipofizden salgılanan adrenokortikotrop hormonun (ACTH) kontrolünde önemli bir nöropeptiddir. HPA sisteminin gelişimsel olarak karakteristik bir dinamiği vardır. Sıçanlarda, gebeliğin son dönemi ve doğumun hemen sonrasında bazal kortikosteron düzeyi azalma göstermektedir. Yaşamın ilk iki gününde kortikosteron düzeyleri dramatik olarak azalmakta ve doğum sonrası 14. güne kadar düşük seviyelerde kalmaktadır. Ayrıca hipofizer ACTH ve hipotalamik CRF’de bu dönemde düşüktür. Normal şartlarda, yetişkinlikte endokrin cevap oluşturan uyarılara, strese karşı endokrin yanıtızlık (stress-hypo-responsive-period, SHRP) olarak adlandırılan doğum sonrası bu erken dönemde cevap oluşturulamaz. Ayrıca dışardan ACTH verilmesi ile kortikosteron düzeylerinde artışın olmaması bu dönemde adrenal duyarlılığın da azaldığını göstermektedir¹¹. İlk kez 1960 yılında Schapiro ve arkadaşları tarafından SHRP olarak tanımlanan bu dönem, kemirgenlerde yaşamın ilk iki haftasında görölürken, insanlarda doğum sonrası 12-15. haftalar arasını kapsamaktadır^{12,13}. Kemirgenlerde primer glukokortikoid olan kortikosteron, baskın olarak katabolik etkiye sahiptir ve nöron oluşumu ile çoğalmasında baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. Ancak anabolik olaylarla karakterize gelişimin bu döneminde, kortikosteronun baskılayıcı etkisi görecelidir. Çünkü strese karşı endokrin yanıtızlık döneminde, hipokampusta dentat girus bölgesinde hızlı hücre ölümü, oluşumu, çoğalması ve göçü arasındaki hassas dengeye düşük kortikosteron düzeylerinin aracılık ettiği ileri sürölmektedir¹³. Birçok çalışmada anne bakımının yavruda strese karşı yanıtızlık dönemi ve HPA eksenin düzenlenmesinde kritik rol oynadığı gösterilmiştir^{3,8,14}. Erken gelişim

döneminde 24 saat süreyle annelerinden ayrılan yavrularda hipotalamustan CRH salınımında artma ve ardından ACTH salınımında artış olduğu, artan ACTH uyarılarının ise adrenal bezlerden glukokortikoid salınımına neden olduğu gösterilmiştir¹⁴. Ayrıca bu hayvanların hipokampuslarında glukokortikoid reseptör mRNA düzeylerinde azalma eğilimi saptanırken, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde ve hipofizdeki reseptörlerde anlamlı azalma bulunmuştur^{5,8,15}.

Merkezi sinir sisteminde öğrenme ve bellek ile ilişkili bölge olan hipokampus, kortikosteroidlerin etkilerine oldukça duyarlıdır ve HPA eksenin geribildirim düzenleme mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır. Hipokampus, özellikle strese duyarlı erken gelişim döneminde yüksek yoğunlukta glukokortikoid reseptörleri içerir¹⁶. Literatürde sıklıkla aşırı glukokortikoid salınımının hipokampal nöronlarda hasara neden olduğu bildirilmektedir^{16,17}. Ayrıca, yüksek dozda dışarıdan (ekzojen) kortikosteron uygulaması hipokampusta nöral atrofi oluşturmaktadır¹⁷⁻¹⁹. Bununla birlikte, glukokortikoidlerin sadece hipokampusta değil serebellum gibi diğer beyin bölgelerinde apoptotik değişikliklere neden olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir²⁰.

Glukokortikoidlerin nöronlarda hasar oluşturma mekanizması hakkında çeşitli görüşler bulunmaktadır²¹. Aşırı glukokortikoid sekresyonun hücresel düzeyde proapoptotik veya apoptotik genlerin aktivasyonuna neden olduğunu ileri süren çalışmaların yanında, nöronlar tarafından glukoz alımında azalmanın nöron hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Diğer bir çalışmada ise, glutamatın ekstrasellüler konsantrasyon artışına bağlı hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun artışından kaynaklanan nörodejenerasyon meydana geldiği ileri sürülmektedir²².

Anne Yoksunluğu ve Beyinde Yapısal Değişiklikler

Anne yoksunluğu modellerinde, sıçanlarda hipokampal yapının, fonksiyonların ve plastisitenin etkilendiği gösterilmiştir^{23,24}. Çalışmalarda, dentat girusta, granül hücrelerinin oluşumunun geç embriyogenezis döneminde başladığı ve doğum sonrası ilk haftalara kadar devam ettiği gösterilmiştir²⁵. Yaşamın erken döneminde anne yoksunluğu hipokampal granül hücrelerinin sayılarını etkilemektedir. Anne yoksunluğuna maruz kalan hayvanlarda hipokampal nöron ve glia sayısında, mossy fiber dansitesinde ve hücre çoğalmasında azalma gösterilmiştir^{23,24}. Anne yoksunluğunun, hipokampusta astrositlerin çoğalma ve farklılaşmasını etkileyebileceği ileri sürülmektedir⁴.

Limbik sistemin bir parçası olan hipokampus, yetişkinliğe kadar yeni nöron yapımının olduğu birkaç beyin bölgesinden birisidir. Hipokampusta, özellikle dentat girus bölgesinde yeni nöron oluşumu, bilişsel fonksiyonlar ve duygu durum gelişimi açısından çok önemlidir. Bu bölgedeki yeni nöron oluşumu çevresel faktörler, hormonal değişiklik ve erken dönem yaşam deneyimlerine oldukça duyarlıdır. Erken dönem olumsuz yaşam deneyimlerinden olan anne yoksunluğuna maruz kalmış 3 haftalık erkek sıçanların hipokampusunda, nörogenezde geçici bir artış gösterilmiştir. Fakat bu geçici artıştan sonra yetişkinlikte (10 haftalık erkek sıçanlarda) nörogenezde azalma rapor edilmiřtir²⁶. Bu çalışmalarda, glukokortikoidlerin normal beyin gelişimi için gerekli olduğu ve nörogenezde görülen azalmanın HPA eksen sisteminde gerçekleşen değişikliğe bağlı olabileceği ileri srlmüştür.

Anne yoksunluğuna bağlı merkezi sinir sisteminde gerçekleşen yapısal değişikliklerin dişi ve erkek arasında farklılık gösterdiği rapor edilmektedir. Erkek sıçanların, dişilerle karşılaştırıldığında, anne yoksunluğundan daha fazla etkilendikleri görülmüştür. Dişilerin, daha az etkilenmelerinin nedeni olarak ise gonadal hormonların koruyucu etkisi gsterilmiřtir⁴.

Anne Yoksunluğu ve Beyinde Nörokimyasal Değişiklikler

Birçok nörotrofik faktörün nöron gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Nörotrofik faktörler yalnızca nöronların gelişimini desteklemekle kalmaz, aynı zamanda nöronların dallanması, yeni sinapsların oluşumu gibi sinirsel ağların kurulmasında görev alırlar. Anne yoksunluğunda görülen nörokimyasal değişiklikler arasında, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve sinir hcreti büyüme faktörünün (NGF) azalması bulunmaktadır^{27,28}. Anne yoksunluğuna maruz kalma sırasında, hücre proliferasyonu ve olgunlaşmasında rol alan insülin benzeri büyüme faktörü-I (insulin-like growth factor, IGF-1) ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerin hipotalamik ve hipokampal düzeylerinde değişiklik olmaktadır. Nörotrofik faktörlerin düzeylerindeki bu değişiklik, dişi ile erkek arasında da farklılık gstermektedir²⁹. Bu hipokampal ve hipotalamik gelişim değişikliklerinin anneden ayrılma sırasında ve sonrasındaki dolaşımdaki kortikosteron düzeylerindeki artış ile ilişkili olabileceği ileri sürülürken cinsiyet farkının ise gonadal hormonların etkisine bağlı olduğu dşnlmektedir. Nörotrofik faktör düzeylerindeki değişiklikte leptin gibi diğer hormonlarında etkisi olabileceği ileri srlmektedir³⁰.

Nöropeptid Y (NPY) ve kalsitonin-gen-ilişkili-peptid (CGRP) merkezi sinir sisteminde nrotransmitterlerle lokalizedir ve birlikte salınmaktadır. Bipolar bozukluğu olan hastaların

ölüm sonrası prefrontal kortekslerinde NPY mRNA'larında azalma gösterilmiştir³¹. Birçok çalışmada depresyonlu hastaların serebrospinal sıvıları ve plazmalarında azalmış NPY düzeyi rapor edilmiştir^{32,33}. Şizofreni hastalarının hipokampuslarında NPY düzeylerinde değişikliklerle birlikte temporal ve frontal kortekslerinde de NPY düzeyinde azalma gösterilmiştir^{34,35}. Yapılan bir çalışmada ise, depresyonlu ve şizofreni hastalarının bulgularına benzer şekilde, doğum sonrası 9. günde 24 saat annelerinden ayrılan sıçanların yetişkinlik döneminde, hipokampus ve oksipital korteksinde NPY düzeyinde azalma ile hipokampusda CGRP düzeylerinde azalma bulunmuştur³⁶.

Anne-bebek ilişkisine erken dönemde müdahaleler, nöroendokrin sistemi etkilemesi dışında nörotransmitter sistemlerini de etkilemektedir. Özellikle monoaminerjik ve glutamaterjik sistemde bir takım değişiklikler gerçekleşmektedir^{3,28,37}. Anne yoksunluğu, erkek sıçanlarda hipokampal glutamat sisteminin normal gelişimini bozmaktadır. Yapılan bir çalışmada erkek Wistar sıçanlarda tekrarlayan anneden ayırmanın, hipokampal glutamat reseptör ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu gösterilirken, prefrontal kortekste böyle bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir³⁸. Öğrenme ve belleğin moleküler temelinde rol oynayan hipokampustaki glutamat aracılı N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör düzeylerinin, anne yoksunluğuna maruz kalma ile azaldığı rapor edilmiştir²⁸. Çalışmalarda, sinaptik plastisitenin moleküler temelinde yer alan NMDA reseptörlerinin alt gruplarında (NR2A ve NR2B) azalma ile birlikte sinaptik plastisitenin göstergelerinden biri olan nöral hücre adhezyon molekülünün polisialite formunda (polysialylated-neuronal cell adhesion molecule, PSA-NCAM) azalma gösterilmiştir³⁹. Hipokampusta görülen bu değişiklikler, glutamaterjik sistem fonksiyonunun azalması ile birlikte sinaptik plastisiteninde azaldığına işaret etmektedir⁴⁰. Yetişkin dönem stresin etkilerine NMDA reseptör ve glukokortikoid reseptör (GR) etkileşiminin aracılık ettiği bilinmektedir. Glukokortikoidlerin, hipokampal nöron kültürlerinde, GR aracılığı ile hücre içine NMDA reseptör aracılı Ca^{+2} geçişini ve NMDA bağlı LTP'yi kolaylaştırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca, stres hipokampusta ekstrasellüler glutamat salınımında artışa ve glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır. Artan glutamat ise, eksitotoksisite için risk faktörü oluşturmaktadır⁴¹. Stres hormonlarının hedefi olan ve plastisitenin yoğun olduğu hipokampusta, kortikosteron düzeyinin bazal seviyede olduğu durumlarda LTP'nin spesifik paterni görülürken, kortikosteronun artışı ile LTP'nin bu kendine özgü paterni bozulmaktadır. Ayrıca artan kortikosteronun, hipokampusta LTD'nin oluşumunu kolaylaştırdığı rapor edilmektedir.

Hipokampustaki serotonerjik sistemin, tüm yaşam boyunca HPA eksen aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünölmektedir. Anne yoksunluğunun, hipokampus gibi beyin bazı bölgelerinde serotonin konsantrasyonu ve serotonerjik sistem fonksiyonlarında kalıcı değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir^{42,43}. Yapılan çalışmalarda anne yoksunluğuna maruz kalma ile hipokampusta serotonin taşıyıcı (5-HTT) mRNA, serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) ve 5-hidroksi indol asetik asit (5-Hydroxyindoleacetic acid; 5HIAA) düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir^{37,42}. Arborelius ve arkadaşları yaptıkları çalışmada doğum sonrası 1-13. günler arasında 15dk/gün süreyle anneden ayrı kalan diği sıçanlarda ise amigdala 5-HT, 5HIAA ve noradrenalin düzeylerinde azalma bulmuşlardır⁴⁴. Ayrıca, bu çalışmada amigdala yanında, dorsal rafe çekirdeği, singulat korteks ve nükleus accumbens'te de, serotonerjik, noradrejik ve dopaminerjik sistemde değişiklikler gösterilmiştir. Arborelius ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada, beyinde nörotransmitter düzeylerinde gösterilen değişikliklerin depresyonun patofizyolojisi ile uyumlu olduğu ve anne yoksunluğunun depresyon için hayvan modeli olarak kullanılabilceği ileri sürölmüştür⁴⁴.

Anne yoksunluğuna maruz kalan sıçanlarda, şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünölen dopaminerjik sistem aktivitesinde artış bulunmuştur⁴⁵. Anne yoksunluğunun, yetişkin sıçanlarda dopamin agonistleri olan amfetamin ve apomorfine olan davranışsal cevapları arttırdığı, dopamin antagonisti olan haloperidolün ise bu cevapları azalttığı gösterilmiştir^{46,47}. Ayrıca substantia nigra tirozin hidroksilaz mRNA düzeylerinde artış saptanmıştır⁵.

Manyetik rezonans (MR) teknolojisinin son yıllarda biyomedikal araştırmalarda kullanımı giderek artmaktadır. Özellikle nöropsikiyatrik hastalıkların etyolojisi ve ilerlemesinin araştırılmasında MR kullanımı yaygınlaşmaktadır. İnsanda beyin tümörleri ve nörodegeneratif hastalık çalışmalarında sıkça kullanılan MR, beyin metabolik aktivitesi hakkında bilgi vermesi açısından son yıllarda şizofreni çalışmalarında da sıkça kullanılmaktadır^{48,49}. Şizofreni hastalarında MR tekniği ile anterior singulat korteks ve talamusta glutamin/glutamat oranında artış, prefrontal kortekste taurin düzeyinde artış gösterilirken, psikoz açısından yüksek riskli hastaların prefrontal kortekslerinde N-asetil aspartat/kreatin, kolin/kreatin oranları yüksek bulunmuştur^{50,51,52}. Anne yoksunluğunun beyin metabolik aktivitesinde değişiklik yapabileceği düşüncesi ile yapılan bir çalışmada, doğum sonrası 9. günde 24 saat annelerinden ayrılan sıçanların hipokampus ve prefrontal korteks metabolik profilinde değişiklik olduğu gösterilmiştir. Anne yoksunluğunda özellikle hipokampus ve prefrontal

kortekste glutamin/ glutamat ve taurin düzeylerinde değişiklik bulunmuştur⁴⁹. Bu çalışmaların sonuçları anne yoksunluğu patofizyolojisinin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi ile uyumlu olduğunu ve deneysel anne yoksunluğu modelinin nöropsikiyatrik hastalıkların etyolojilerinin araştırılmasında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anne yoksunluğuna maruz kalma ile leptin düzeylerinde doğum sonrası 13. günden itibaren azalma gösterilmiştir³⁰. Bu hormonal değişikliğin, leptinin enerji dengesindeki önemli rolü göz önüne alındığında anne yoksunluğunda görülen kronik metabolik değişiklikleri yansıttığı ileri sürülmektedir. Çalışmalarda, anne yoksunluğuna bağlı vücut ağırlığında kontrol grubuna göre değişiklik olduğu gösterilmiştir^{30,36}. Literatürde, vücut ağırlığında görülen bu değişiklikler çok farklı sebeplere bağlanırken leptin düzeyinde azalma, anne uyarılarının azalması, annenin stres karşısında süt yapımında azalma olması vs. vücut ağırlığını etkileyen başlıca nedenler olarak ileri sürülmektedir.

Anne Yoksunluğunun Davranış Üzerine Etkisi

Laboratuvar ortamında kemirgenlerde anksiyete benzeri davranışlar genel olarak açık alan ve yükseltilmiş artı düzenek testlerinde değerlendirilmektedir⁵³. Bu testlerde, anne yoksunluğuna maruz kalan deneklerin uzun dönem anksiyete benzeri davranışlarında çelişkili sonuçlar ortaya konulmuştur⁵⁴⁻⁵⁶. Fakat çalışmaların genelinde, anne yoksunluğunun uzun dönemde anksiyete benzeri davranışların sıklığını arttırdığı ileri sürülmektedir^{54,56}. Gelişim sürecinde HPA eksenin anne yoksunluğundan etkilenmesi sonucu anksiyete benzeri davranışlarda artış görüldüğü düşünülmektedir⁵⁶. Kemirgenlerde depresyonun değerlendirildiği zorunlu yüzme testinde (forced swim test) silindirik şekilde içi su dolu küçük bir tankta deneklerin beş dakika boyunca yüzmeleri kaydedilmektedir. Denekler, doğal davranış yapısı olarak, yüzmeye başladıktan belli süre sonra sudan kurtulmadıkları için çaresizliğe kapılıp hareketsiz kalmaktadırlar. Zorunlu yüzme testinde deneklerin suda hareketsiz kaldıkları süre depresyon benzeri davranış ölçütü olarak kabul edilmektedir. Anne yoksunluğuna maruz kalan deneklerde hareketsiz kalınan sürede artış gösterilmiştir^{37,57-59}. Depresyon benzeri davranışların değerlendirildiği diğer bir test olan kuyruk asma testinde (tail suspension test), denekler kuyruklarından düzeneğe asılmakta ve denekler düzenekten kurtulmadıkları anda düzenekte hareketsiz kalmaktadırlar. Bu testte deneklerin hareketsiz kalma süreleri depresyon benzeri davranış ölçütü olarak kullanılmaktadır. Anne yoksunluğuna

maruz kalan yavrularda yetişkin dönemde kuyruk asma testinde hareketsiz kalma suresinin arttığı gsterilmiřtir⁶⁰.

Ön uyarın aracılı irkilme testi (prepulse inhibition of startle response) sıçanlarda özellikle şizofreni araştırmalarında kullanılmaktadır. Normalde irkilme refleksi oluşturabilecek bir uyarının öncesinde daha düşük şiddette ve kısa sürede verilen ön uyarının irkilme refleksinde azalmaya neden olması beklenir. Fakat şizofreni gibi bozukluklarda ön uyarınla gerçekleştirilen inhibisyonda bozulma görölür. Anne yoksunluğuna maruz kalan sıçanlarda şizofreni modellerine benzer şekilde bu testte bozulma gsterilmiştir^{36,61}. Bu bozulmanın haloperidol ve ketiapin gibi antipsikotik ilaçlar tarafından geçiçi olarak düzeltildiği gsterilmiřtir⁶¹. Ellenbroek ve ark. yaptıkları bir çalışmada ön uyarın aracılı irkilme testinde, Wistar sıçanlarda şizofreni benzeri davranışların görüldüğünü, Lewis ve Fisher 344 sıçanlarda ise anne yoksunluğuna maruz kalma ile şizofreni benzeri davranışların ortaya çıkmadığını bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre, anne yoksunluğu ile ortaya çıkabilecek davranış yapısında çevresel ve kalıtsal faktörlerinde rol oynayabileceği düşünülebilir⁶². Son yıllarda literatürde anne yoksunluğunun, şizofreninin hayvan modeli olarak kullanımı giderek artmaktadır⁶.

Kemirgenlerde uzaysal öğrenme ve belleğin değerlendirildiği, Morris su havuzu, içi su ile dolu ve içinde deneklerin kaçabileceği platformun bulunduğu silindir şekilde bir tanktan oluşmaktadır. Morris su havuzunda, denekler birkaç gün üst üste eğitim denemelerine tabi tutulmaktadır ve havuzdaki platformun yerini en kısa sürede bulmayı öğrenmektedirler. Test günlerinde ise platform kaldırılmakta ve deneklerin platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri süre belirlenmektedir. Bu testte deneklerin platformu uzaysal ipuçlarını değerlendirerek bulmaları beklenmektedir^{63,64}. Anne yoksunluğuna maruz kalan deneklerde, bu testte uzaysal öğrenme performansında azalma gsterilmiřtir⁵⁷. Çalışmalarda hipokampusun rostral/dorsal bölgesinin uzaysal öğrenme ve bellek ile ilişkili alan olduğu gsterilmiřtir⁶⁵. Anne yoksunluğuna maruz kalan iki aylık erkek sıçanlarda dentat girus'un rostrokaudal eksenini boyunca hücre proliferasyonunda azalma bulunmuřtur²⁶. Morris su havuzu testi sonuçlarının hipokampustaki bu yapısal değişiklikler ile paralellik gösterdiği düşünölmektedir. Bellek performansının değerlendirildiği başka bir test olan pasif sakınma testinde, kemirgenlere belli süre ve şiddette elektrik şoku uygulamasının ardından 24 saat sonra çok uygulanan bölmeden kaçınma süresi ölçölmektedir. Anne yoksunluğuna maruz kalan deneklerde anlamlı şekilde bellek performansında azalma gsterilmiřtir⁵⁷.

Sonuç

Bu yazıda anne yoksunluğunun beyin ve davranışlar üzerinde etkileri konusunda yapılan deneysel çalışmaların özeti sunulmuştur. Günümüzde, beyin gelişimi ve davranışlar üzerine önemli etkilerinin olduğu gösterilen anne yoksunluğunun fizyopatolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda, anne yoksunluğu modellerinde yapılacak daha ileri moleküler ve fizyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, anne yoksunluğuna maruz kalma sonucunda bozulan fizyolojik mekanizmaların ve ortaya çıkan olumsuz davranışların nasıl düzeltilebileceği konusunda ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Bowlby J. Maternal care and mental health, WHO, Public health papers, Monograph Series. 1951;2.
2. Morgan C, Kirkbride J, Leff J, Craig T, Hutchinson G, McKenzie K et al. Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychol Med.* 2007; 37:495-503.
3. Pickering C, Gustafsson L, Cebere A, Nylander I, Liljequist S. Repeated maternal separation of male Wistar rats alters glutamate receptor expression in the hippocampus but not the prefrontal cortex. *Brain Res.* 2006; 1099:101-8.
4. Llorente R, Gallardo ML, Berzal AL, Prada C, Garcia-Segura LM, Viveros MP. Early maternal deprivation in rats induces gender-dependent effects on developing hippocampal and cerebellar cells. *Int J Dev Neurosci.* 2009; 27:233-41.
5. Rots NY, de Jong J, Workel JO, Levine S, Cools AR, De Kloet ER. Neonatal maternally deprived rats have as adults elevated basal pituitary-adrenal activity and enhanced susceptibility to apomorphine. *J Neuroendocrinol.* 1996; 8:501-6.
6. Ellenbroek BA, Riva MA. Early maternal deprivation as an animal model for schizophrenia. *Clin Neurosci Res.* 2003; 3:297-302.
7. Mesquita AR, Pêgo JM, Summavielle T, Maciel P, Almeida OF, Sousa N. Neurodevelopment milestone abnormalities in rats exposed to stress in early life. *Neuroscience.* 2007; 147:1022-33.
8. Ladd CO, Huot RL, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM. Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol Psychiatry.* 2004; 55:367-75.
9. Kathol RG, Jaekle RS, Lopez JF, Meller WH. Pathophysiology of HPA axis abnormalities in patients with major depression: an update. *Am J Psychiatry.* 1989; 146:311-7.

10. Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, Fotopoulos A, Alboycharali C, Konstandi M. Long-term consequences of early maternal deprivation in serotonergic activity and HPA function in adult rat. *Neurosci Lett.* 2010; 480:7-11.
11. Levine S, Glick D, Nakane PK. Adrenal and plasma corticosterone and vitamin A in rat adrenal glands during postnatal development. *Endocrinology.* 1967; 80:1177-9.
12. Schapiro S, Geller E, Eiduson S. Neonatal adrenal cortical response to stress and vasopressin. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1962; 109:937-41.
13. Tanapat P, Hastings NB, Rydel TA, Galea LA, Gould E. Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *J Comp Neurol.* 2001; 437:496-504.
14. Walker CD, Anand KJS, Plotsky PM. Development of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the stress response. In *Handbook of Physiology: Coping with the Environment Coping with the Environment* (Ed. BS McEwen):237-70. New York, Oxford University Press, 2001.
15. Avishai-Eliner S, Gilles EE, Eghbal-Ahmadi M, Bar-El Y, Baram TZ. Altered regulation of gene and protein expression of hypothalamic–pituitary–adrenal axis components in an immature rat model of chronic stress. *J Neuroendocrinol.* 2001; 13:799-807.
16. Sousa N, Almeida OF. Corticosteroids: sculptors of the hippocampal formation. *Rev Neurosci.* 2002; 13:59-84.
17. Takahashi T, Kimoto T, Tanabe N, Hattori T, Yasumatsu N, Kawato S. Corticosterone acutely prolonged Nmethyl-D-aspartate receptor-mediated Ca²⁺ elevation in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2002; 83:1441-51.
18. Xu L, Holscher C, Anwyl R, Rowan MJ. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95:3204-8.
19. Shors TJ, Mathew PR. NMDA receptor antagonism in the lateral/basolateral but not central nucleus of the amygdala prevents the induction of facilitated learning in response to stress. *Learn Mem.* 1998; 5:220-30.
20. Noguchi KK, Walls KC, Wozniak DF, Olney JW, Roth KA, Farber NB. Acute neonatal glucocorticoid exposure produces selective and rapid cerebellar neural progenitor cell apoptotic death. *Cell Death Differ.* 2008; 15:1582-92.
21. Almeida OF, Conde GL, Crochemore C, Demeneix BA, Fischer D, Hassan AH et al. Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate. *FASEB J.* 2000; 14:779-90.
22. Lu J, Goula D, Sousa N, Almeida OF. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor mediation of glucocorticoid-induced apoptosis in hippocampal cells and the neuroprotective role of synaptic N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience.* 2003; 121:123-31.

23. Huot RL, Plotsky PM, Lenox RH, McNamara RK. Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. *Brain Res.* 2002; 950:52-63.
24. Fabricius K, Wörtwein G, Pakkenberg B. The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. *Brain Struct Funct.* 2008; 212:403-16.
25. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci.* 1996; 16:2027-33.
26. Oomen CA, Soeters H, Audureau N, Vermunt L, van Hasselt FN, Manders EM et al. Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. *J Neurosci.* 2010; 30:6635-45.
27. Knuth ED, Etgen AM. Long-term behavioral consequences of brief, repeated neonatal isolation. *Brain Res.* 2007; 1128:139-47.
28. Roceri M, Hendriks W, Racagni G, Ellenbroek BA, Riva MA. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus. *Mol Psychiatry.* 2002; 7:609-16.
29. Viveros M-P, Dí'az F, Mateos B, Rodríguez N, Chowen JA. Maternal deprivation induces a rapid decline in circulating leptin levels and sexually dimorphic modifications in hypothalamic trophic factors and cell turnover. *Horm Behav.* 2010; 57:405-414.
30. Llorente R, Miguel-Blanco C, Aisa B, Lachize S, Borcel E, Meijer OC et al. Long term sex-dependent psychoneuroendocrine effects of maternal deprivation and juvenile unpredictable stress in rats. *J Neuroendocrinol.* 2011; 23:329-44.
31. Caberlotto L, Hurd YL. Reduced neuropeptide Y mRNA expression in the prefrontal cortex of subjects with bipolar disorder. *Neuroreport.* 1999; 10:1747-50.
32. Westrin A, Ekman R, Traskman-Bendz L. Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999; 9:205-11.
33. Hashimoto H, Onishi H, Koide S, Kai T, Yamagami S. Plasma neuropeptide Y in patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett.* 1996; 216:57-60.
34. Iritani S, Kuroki N, Niizato K, Ikeda K. Morphological changes in neuropeptide Y-positive fiber in the hippocampal formation of schizophrenics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2000; 24:241-9.
35. Frederiksen SO, Ekman R, Gottfries CG, Widerlov EJ, Jonsson S. Reduced concentrations of galanin, arginine vasopressin, neuropeptide Y and peptide YY in the temporal cortex but not in the hypothalamus of brains from schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand.* 1991; 83:273-7.

36. Husum H, Termeer E, Mathe AA, Bolwig TG, Ellenbroek BA. Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. *Neuropharmacology*. 2002; 42:798-806.
37. Lee JH, Kim HJ, Kim JG, Ryu V, Kim BT, Kang DW et al. Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. *Neurosci Res*. 2007; 58:32-9.
38. Ellenbroek BA, Derks N, Park HJ. Early maternal deprivation retards neurodevelopment in Wistar rats. *Stres*. 2005; 8:247-57.
39. Aisa B, Elizalde N, Tordera R, Lasheras B, Del Ri' o J, Ramı' rez MJ. Effects of neonatal stres on markers of synaptic plasticity in the hippocampus: implications for spatial memory. *Hippocampus*. 2009; 19:1222-31.
40. Ellenbroek BA, Riva MA. Early maternal deprivation as an animal model for schizophrenia. *Clin Neurosci Res*. 2003; 3:297-302.
41. Lowy MT, Gault L, Yamamoto BK. Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *J Neurochem*. 1993; 61:1957-60.
42. Matthews K, Dalley JW, Matthews C, Tsai TH, Robbins TW. Periodic maternal separation of neonatal rats produces region- and gender-specific effects on biogenic amine content in postmortem adult brain. *Synapse*. 2001; 40:1-10.
43. Arborelius L, Hawks BW, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Increased responsiveness of presumed 5-HT cells to citalopram in adult rats subjected to prolonged maternal separation relative to brief separation. *Psychopharmacology*. 2004; 176:248-55.
44. Arborelius L, Eklund MB. Both long and brief maternal separation produces persistent changes in tissue levels of brain monoamines in middle-aged female rats. *Neuroscience*. 2007; 145:738-50.
45. Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, Syrrou M, Papadopoulou-Daifoti Z, Konstandi M. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats. *Behav Brain Res*. 2013; 244:29-37.
46. Ellenbroek BA, Geyer MA, Cools AR. The behavior of APO-SUS rats in animal models with construct validity for schizophrenia. *J Neurosci*. 1995; 15:7604-11.
47. Gallegos G, Salazar L, Ortiz M, Marquez W, Davis A, Sanchez S. Simple disturbance of the dam in the neonatal period can alter haloperidol-induced catelepsy in the adult offspring. *Behav Neural Biol*. 1990; 53:172-84.
48. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia:evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*. 2004; 9:684-97.

49. Llorente R, Villa P, Marco EM, Viveros MP. Analyzing the effects of a single episode of neonatal maternal deprivation on metabolite profiles in rat brain: a proton nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience*. 2012; 201:12-9.
50. Théberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, et al. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:1944-6.
51. Shirayama Y, Obata T, Matsuzawa D, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E. Specific metabolites in the medial prefrontal cortex are associated with the neurocognitive deficits in schizophrenia: a preliminary study. *Neuroimage*. 2010; 49:2783-90.
52. Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull*. 2003; 29:831-43.
53. Akıllıoğlu K, Binokay S, Kocahan S. The effect of neonatal N-methyl-D-aspartate receptor blockade on exploratory and anxiety-like behaviors in adult Balb/c and C57BL/6 mice. *Behav Brain Res*. 2012; 233:157-61.
54. Kalinichev M, Easterling KW, Plotsky PM, Holtzman SG. Long-lasting changes in stress-induced corticosterone response and anxiety-like behaviors as a consequence of neonatal maternal separation in Long-Evans rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 73:131-40.
55. McIntosh J, Anisman H, Merali Z. Short- and long-periods of neonatal maternal separation differentially affect anxiety and feeding in adult rats: gender-dependent effects. *Brain Res Dev Brain Res*. 1999; 113:97-106.
56. Wigger A, Neumann ID. Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiol Behav*. 1999; 66:293-302.
57. Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Physical exercise can reverse the deficit in fear memory induced by maternal deprivation. *Neurobiol Learn Mem*. 2009; 92:364-9.
58. Macri S, Laviola G. Single episode of maternal deprivation and adult depressive profile in mice: interaction with cannabinoid exposure during adolescence. *Behav Brain Res*. 2004; 154:231-8.
59. Ladd CO, Huot RL, Thirvikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res*. 2000; 122:81-103.
60. Martini M, Valverde O. A single episode of maternal deprivation impairs the motivation for cocaine in adolescent mice. *Psychopharmacology*. 2012; 219:149-58.
61. Ellenbroek BA, van den Kroonenberg PT, Cools AR. The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res*. 1998; 30:251-60.
62. Ellenbroek BA, Cools AR. The long-term effects of maternal deprivation depend on the genetic background. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23:99-106.

63. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001; 36:60-90.
64. Akıllıoğlu K, Babar Melik E, Melik E. BALB/c farede çocukluk dönemi N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör blokajı ve fiziksel zengin çevrenin yetişkin dönem duygusal ve bilişsel işlevler üzerine etkisi. *Erciyes Medical Journal.* 2012; 34:50-58.
65. Fanselow MS, Dong HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron.* 2010; 65:7-19.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Kübra Akıllıoğlu
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Bilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: kakillioglu@cu.edu.tr