

ORIGINAL
INVESTIGATION
ÖZGÜN
ARAŞTIRMA

The Effect of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Blockade and Physical Environmental Enrichment During Childhood on Emotional and Cognitive Function in Adulthood in Balb/C Mice

Balb/C Farede Çocukluk Dönemi N-Metil-D-Aspartat (NMDA) Reseptör Blokajı ve Fiziksel Zengin Çevrenin Yetişkin Dönem Duygusal ve Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Kübra Akıllıoğlu¹, Emine Babar Melik², Enver Melik²

ABSTRACT ÖZET

¹Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Nörofizyoloji Bilim Dalı,
Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Emekli Öğretim Üyesi,
Adana, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
20.06.2011

Accepted/Kabul Tarihi
26.03.2012

Correspondance/Yazışma

Dr. Kübra Akıllıoğlu
Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Fizyoloji
Anabilim Dalı, Nörofizyoloji
Bilim Dalı, 01330,
Adana, Türkiye
Phone: +90 322 338 60 60
e.mail: kakillioğlu@cu.edu.tr

This study was partially presented at "36th National Physiology Congress of Turkish Physiological Sciences Society" and published in the abstract book. Also, a part of this study was accepted for presentation at the "37th National Physiology Congress of Turkish Physiological Sciences Society"

Bu çalışmanın bir kısmı "Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 36. Ulusal Fizyoloji Kongresi"nde sunulmuş ve özet kitabında yayınlanmıştır. Ayrıca bir kısmı "Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 37. Uluslararası Fizyoloji Kongresi"nde sunulmak üzere kabul edilmiştir.

©Copyright 2012
by Erciyes University School of
Medicine - Available on-line at
www.erciyesmedicaljournal.com
©Telif Hakkı 2012
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Objective: The NMDA receptor-mediated glutamate system plays an important role in brain development and maturation in the period of early development. Physically-enriched environments positively influence cognitive performance and produce neuroanatomical changes in the brain.

Material and Method: In our study, we evaluated the effects of NMDA receptor hypoactivity and physical environmental enrichment during childhood on emotional and cognitive functions in adult Balb/c mice. NMDA receptor hypofunction was induced during this developmental period using MK-801 (for 5 days, 0.25 mg/kg twice a day, intraperitoneal). Balb/c were mice treated with MK-801 and reared in standard or environmentally enriched conditions, then emotional behaviours were assessed using the open field (OF) and elevated plus maze (EPM), and cognitive functions were assessed using the Morris water maze (MWM).

Results: MK-801 administration decreased anxiety-related behaviours in the OF ($p<0.05$). MK-801 decreased risk assessment behaviour in the EPM ($p<0.05$). An enriched environment restored the MK-801-induced decrease in risk assessment behaviour ($p<0.05$) but not cognitive functions. An enriched environment did not restore the deteriorating effects of MK-801 on cognitive function in the MWM ($p>0.05$).

Conclusion: In this developmental period, physical environmental enrichment can restore disturbances in emotional behaviours dependent on NMDA receptor hypofunction, but not cognitive function.

Key words: Balb/c, behaviour, learning, NMDA receptors

Amaç: Erken gelişim dönemi NMDA reseptör aracılı glutamat sistemi, beyin gelişimi ve olgunlaşmasında önemli rol oynar. Fiziksel zengin çevre, bilişsel performansı olumlu etkiler ve beyinde nöroanatomik değişiklikler yapar. Bu çalışmada, çocukluk dönemi NMDA reseptör hipofonksiyonu oluşturulan ve zengin fiziksel çevre yetiştirme koşullarına maruz kalan Balb/c farelerde, yetişkin dönem duygusal ve bilişsel performansları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, Balb/c farede, postnatal 25-30. günler arasında MK-801 (5 gün süre ile 0,25 mg/kg günde iki kez, periton içine) ile NMDA reseptör hipofonksiyonu oluşturuldu. MK-801 uygulanan, standart ve zengin nesnel çevre koşullarında yetişen Balb/c farelerin yetişkin dönemde duygusal davranışları açık alan testi ve yükseltilmiş artı düzenek testinde, bilişsel işlevleri ise Morris su havuzunda değerlendirildi.

Bulgular: Açık alan testinde MK-801, anksiyete ile ilişkili davranışları ($p<0,05$), yükseltilmiş artı düzenek testinde, risk değerlendirmeyi azaltmıştır ($p<0,05$). Zengin çevre ise MK-801 ile azalan risk değerlendirmeyi onarmıştır ($p<0,05$). Morris su havuzunda ise MK-801 ile bozulan bilişsel işlevler zengin çevre ile düzeltilememiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Bu gelişim penceresinde, nesnel zengin çevre koşullarında yetiştirme, NMDA reseptör hipofonksiyonu ile bozulan duygusal yanıtları onarıırken, bilişsel işlevlerdeki bozulmayı onaramamıştır.

Anahtar kelimeler: Balb/c, davranış, NMDA reseptörleri, öğrenme

Giriş

Beynin eksitör nörotransmitteri glutamat, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör aracılığı ile bilişsel işlevler ve duygusal yanıtlar ile ilgili süreçlerde temel rol oynar (1). Haberny ve arkadaşları (2), NMDA reseptörlerini bu etkileri nedeniyle "beynin heykeltıraşı (brain sculpter)" ve "bellek yapıcısı (memory maker)" olarak tanımlamaktadırlar.

Yaygın dağılım göstermesi ve eksitör etkisi nedeniyle glutamatın, gelişen sinapslarda aktiviteye bağlı seçici uyarı ile beyin olgunlaşmasında önemli rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (2-4). Erken beyin gelişimi sırasında, glutamaterjik NMDA reseptör blokajının yetişkin dönemde şizofreni benzeri belirtilere yol açtığı gösterilmesi, araştırmacıların glutamaterjik iletiminin beyin olgunlaşmasındaki rolü üzerine odaklanmasına neden olmuştur (4).

Sinir sisteminde tecrübeye bağlı plastisitenin tanımlanmasından sonra deney hayvanlarının yaşam tecrübeleri değiştirilerek beyin biyokimyasal ve yapısal değişiklikleri araştırılmaya başlanmıştır. Çevre etkilerinin değerlendirildiği deneysel modeller, davranış ve psikopatolojilerin biyolojik mekanizmalarının anlaşılabilmesi için yıllardır araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır. Son yıllarda çevresel zenginliğin nörogenesi uyardığının ve nörodejeneratif hastalıklar ve beyin hasarının derlenmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösterilmesi, araştırmacıların çevresel zenginliğin beyin fonksiyonları ile etkileşimine odaklanmasına neden olmuştur (5, 6).

Çevresel zenginlik, yeni uyarılar, fiziksel ve araştırmacı aktiviteler ve sosyal etkileşimler gibi birçok yararlı bileşenin bir arada bulunması şeklinde tanımlanabilir (7). Yapılan hayvan çalışmalarında, zengin çevrede yetişmenin ileri dönemlerde görülebilen nörode-jeneratif hastalıklara karşı koruyucu olduğu ve bu deneklerde öğrenme ve bellek performansında artış olduğu gösterilmiştir (6-9).

Gelişim dönemi boyunca içsel ve dışsal uyarılara karşı duyarlılığın en fazla olduğu zaman dilimlerinde karşılaşılan uyarılar insan gelişimini olumlu ya da olumsuz yönde etkiler. Beyin gelişiminin kritik döneminde motor ve duygusal yetenekler kazanılmakta, spontan motor davranışların gelişimi pik yapmakta ve nörotransmitter sistemleri nicel ve nitel değişikliğe uğramaktadır. Örneğin, bu dönemde glutamaterjik sistem değişikliğe uğrar ve NMDA reseptörlerinin sayısı artar (10, 11). İnsanda beynin kritik gelişim dönemi gebeliğin 3. trimestrinde başlayıp ve yaşamın ilk 2 yılına kadar devam ederken, kemirgenlerde yaşamın ilk 3-4 haftasını kapsamaktadır (10).

Öğrenme ve bellek performansının zengin çevrede artması ve moleküler mekanizmasına NMDA reseptörlerinin aracılık etmesi, NMDA reseptörlerinin zengin çevre etkilerine aracılık edebileceğini düşündürür (7, 8). Fakat zengin çevrenin duygusal yanıtlar üzerine etkisinde NMDA reseptörlerinin rolü henüz açık değildir. Bu amaçla sunulan çalışmada, çocukluk döneminde NMDA reseptör hipofonksiyonu oluşturulan ve zengin fiziksel çevre yetiştirme koşullarına maruz kalan yetişkin Balb/c farede, açık alan ve yükseklikle tetiklenen anksiyete yanıtları ve öğrenme-bellek performansları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve çalışmada "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensipleri doğrultusunda hayvan hakları korunmuştur.

Deney hayvanları

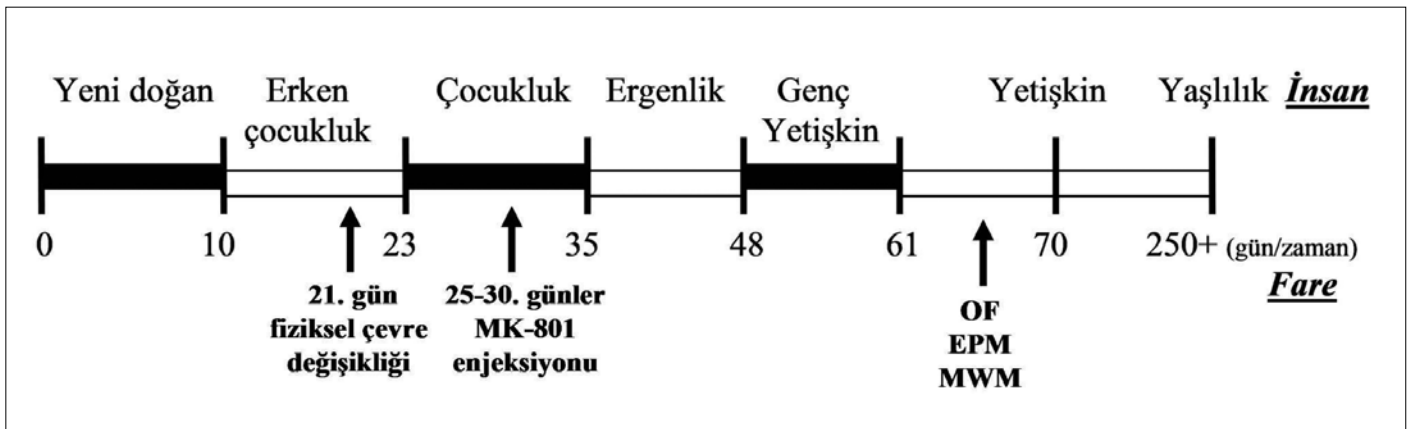
Deneylerde 8-10 haftalık, ortalama $31 \pm 0,2$ gr ağırlığında, 10 aneden elde edilen 40 erkek Balb/c fare kullanıldı. Farelere kısıtlama olmadan yem ve su verildi. Davranış testlerinin yapıldığı ve deneklerin yetiştirildiği oda ısı $21 \pm 2^\circ\text{C}$ olacak şekilde sabit tu-

tuldu. Deneklerin barındırıldıkları odanın aydınlık-karanlık döngüsü 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde (05:00-17:00 aydınlık, 17:00-05:00 karanlık) ayarlandı. Üreme kafesleri olarak, $30 \times 20 \times 13$ cm boyutlarında taban ve kenar kısımlar şeffaf polietilen malzemeden, üst kısmı ise paslanmaz krom tellerden oluşan kafesler kullanıldı. Kafeslerde Balb/c fareler, 3 dişi 1 erkek olacak şekilde üremeye alındı. Doğum 0. gün olarak kabul edildi ve yavrular doğumdan sonra 21. günde annelerinden ayrılarak standart veya zenginleştirilmiş çevrelere maruz bırakıldı. Standart çevre koşullarına maruz bırakılan yavruların bir kısmına 25-30. günler arasında NMDA reseptör blokajı bir kısmına ise serum fizyolojik uygulandı. Aynı şekilde zengin çevre koşullarına maruz bırakılan yavruların bir kısmına 25-30. günler arasında NMDA reseptör blokajı bir kısmına ise serum fizyolojik uygulandı. Farelerin 60. günde yapılan davranış testlerine kadar her hafta ağırlıkları ölçüldü. Farelere doğumdan sonra sırayla 60. günde açık alan testi, 61. günde yükseltilmiş artı düzenek testi, 65-70. günler arasında ise Morris su havuzu testi yapıldı (Şekil 1).

Kronik NMDA reseptör blokajı uygulanması: NMDA reseptör blokajı *dizocilpine hydrogen maleate* (MK-801) ile gerçekleştirildi (Sigma-Aldrich M107, USA.); kontrol gruplarında ise serum fizyolojik (SF) kullanıldı. MK-801, 0,25 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikte sulandırılarak stok solüsyon olarak hazırlandı. Stok solüsyon 1ml'lik ependorflara ayrılarak -30°C 'de saklandı. Enjeksiyondan önce stok solüsyon serum fizyolojik ile sulandırılarak enjeksiyon günlerinde $+4^\circ\text{C}$ 'de saklandı (12).

NMDA reseptör blokajı yapılan gruplarda, MK-801, günde iki kez (9:00-16:00) periton içine, 0,25 mg/kg dozda (0,1ml/10gr vücut ağırlığı hacminde) 5 gün süre ile uygulandı. Kontrol gruplarında ise, MK-801 ile aynı hacimde günde iki kez periton içine serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.

Yetiştirme Çevresi Koşullarının Değiştirilmesi: Balb/c fare yavruları, doğumdan sonra 21. günden itibaren annelerinin yanından ayrılarak standart çevre veya zengin çevre kafeslerine alındı ve davranış testlerine kadar bu kafeslerde barındırıldı. Her kafeste 5-6 adet fare bulunduruldu. Standart çevre kafesleri, ($45 \times 25 \times 25$ cm boyutlarında) tabanı sert plastik malzeme ile yanları ve üstü ise demir çubuklarla kaplıdır, içinde ince bir tabaka halinde kaba talaş ve



Şekil 1. Farelerde gerçekleştirilen fiziksel çevre değişikliği ve MK-801 enjeksiyonunu takiben yetişkin dönemde uygulanan davranış bataryası. Açık alan testi (Open Field-OF), yükseltilmiş artı düzenek (Elevated Plus Maze-EPM), Morris su havuzu (Morris Water Maze-MWM)

yem tabağı bulunmaktadır. Su ihtiyaçları için kullanılan suluklar ise kafese dışardan bağlandı. Aynı boyut ve malzemeden yapılmış zengin çevre kafeslerine dönen çark, tünel, merdiven ve fare evlerinden oluşan oyuncaklar eklendi.

Davranış Testleri: Davranış testlerinden önce fareler üç gün boyunca elle tutulmaya ve laboratuvara taşınmaya alıştırdı ve laboratuvara getirildikten 3 dakika sonra teste alındı.

Açık Alan Testi (Open-field): Çalışmada açık alan ile farelerin açık alan korkuları, yeni uzamsal uyaran ile tetiklenen anksiyeteleri ve lokomotor aktiviteleri değerlendirildi (13). Açık alan düzeneği 60x60x24 ölçülerinde, siyah pleksiglastan yapılmış üstü açık, tabanı 36 adet kareye bölünmüş kenarları 1 cm kalınlığında duvar ile çevrilmiştir. Düzeneğin duvara komşu kareleri perifer, diğer kareler ise merkez alan olarak tanımlanmaktadır. Açık alan düzeneğinde perifer alanlar denekler için korumalı ve güvenli alanlardır. Merkez alan ise korunmasız anksiyetenin tetiklendiği alandır. Fareler doğal davranış yapısı olarak, güvenli perifer alanı tercih etmekte ve anksiyetenin tetiklendiği merkez alandan sakınmaktadırlar. Merkez alanda geçirilen süre, merkeze girme latensi, anksiyete ölçütü olarak değerlendirilirken, düzenekte geçilen kare sayısı (merkez, perifer, toplam) lokomotor aktivite olarak değerlendirilmektedir. Merkezde ayağa kalkma sıklığı ise araştırmacı davranış olarak kabul edilmektedir. Açık alan düzeneğinin perifer karelerinden herhangi birine konulan farelerin davranışları 10 dakika süre ile video-kamera ile kayıtlanmıştır. Düzenekte ışık şiddeti 150 lx olarak ayarlanmıştır.

Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi (Elevated plus maze): Yerden 40 cm yükseklikte, her biri 30 cm uzunluğunda olan iki açık kolu ve iki kapalı kolu olan düzenek, şeffaf pleksiglastan artı biçiminde yapılmıştır. Kapalı kolların etrafı 15 cm yüksekliğinde duvar ile çevrelenmiştir. Düzeneğin açık kollarında ışık 165 lx olacak şekilde ayarlanmıştır. Düzenek açık kol, kapalı kol ve merkez olmak üzere üç ana bileşen içermektedir. Açık kollar anksiyetenin tetiklendiği, güvenli olmayan ortamlardır. Fareler doğal davranış yapısı olarak açık koldan sakınıp kapalı kolu tercih etmektedirler. Açık kol aktivitesi anksiyete durumunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Deneklerin duygusal durumu açık kol aktivitesi ve yeni ortama alışma ile değerlendirilmektedir. Yükseltilmiş artı düzenek testi ile farelerde kalıtsal olan yükseklik korkusu ve yeni uzamsal uyaran ile tetiklenen anksiyete araştırılmaktadır (14). Yükseltilmiş artı düzeneğe, açık kola ilk giriş latensi (sn), açık kolda kalış süresi (sn) ve kapalı koldan açık kola baş uzatma sıklığı değerlendirildi. Bu testte fareler yüzleri açık kola bakacak şekilde düzeneğin merkezine yerleştirildi ve 5 dakika süresince davranışları video-kamera ile kayıtları.

Morris Su Havuzu (Morris Water Maze): Morris su havuzu, 95 cm çapında, 45 cm derinliğinde, galvaniz kaplama sacdan yapılmış, iç kısmı siyah, silindirden oluşmaktadır. Havuzun içinde hareket ettirilebilen 27 cm yüksekliğinde, 10 cm çapında bir kaçış platformu bulunmaktadır. Deneyler sırasında havuzun içi platform seviyesini 1cm aşacak kadar çeşme suyu ile dolduruldu. Suyun sıcaklığı $21 \pm 1^\circ\text{C}$ olacak şekilde ayarlandı. Havuzda yüzen farelere uzamsal ipucu olması için, farelerin görüş alanı içinde laboratuvar duvarlarına, açık renk, duvara zıt şekilde, siyah renkli geometrik şekiller asıldı. Havuzdaki ışık 150 lx olacak şekilde ayarlandı.

Morris su havuzu eğitim denemeleri ve testi ile farelerin uzamsal öğrenmeleri ve bellekleri değerlendirildi. Fareler Morris su havuzu

testine alınmadan 2 gün önce havuza alışmaları için havuzun içindeki platforma yerleştirilip 15 sn bekleddikten sonra yavaşça suya itilerek 30 sn süreyle yüzmeleri sağlandı. Bu işlem günde üç kez olmak üzere iki gün yapıldı. Ardından fareler Morris su havuzunda 6 gün üst üste, günde 4 kez eğitim denemelerine tabi tutuldu. Her denemede, hayali olarak bölünmüş dört kadranın herhangi birinden havuza bırakılan fareler kaçış platformunu bulmaları için 60 sn süresince yüzdürüldü. Fareler platforma geldiklerinde burada 15 sn bekleddikten sonra havuzdan alındı. Eğitim denemeleri sırasında fareler, platformu 60 sn süresince bulamamışlarsa el yardımı ile yönlendirilerek platformun yerini uzamsal olarak öğrenmeleri sağlandı ve 15 sn platformda bekletilerek havuzdan alındı. Platformun yeri, denemelerin hepsinde aynı kadranda sabit tutuldu. Eğitim denemeleri arasında fareler, uygun ortam sıcaklığı sağlanarak kafeslerinde bekletildi. İkinci, 4. ve 6. günlerde fareler eğitim denemelerinden 30 dk. sonra teste tabi tutuldu. Test sırasında platform havuzdan uzaklaştırıldı ve denekler, platformun uzaklaştırılmadan önce bulunduğu kadranın karşısındaki kadrandan havuza bırakıldı. Fareler test için 60 sn süresince havuzda yüzdürüldü ve platformun uzaklaştırılmadan önce bulunduğu kadranda (hedef kadrana) geçirdikleri süre video-kamera ile kayıtlanarak Ethovision XT (Noldus, sürüm 4.1) ile değerlendirildi (15, 16). Eğitim denemeleri ve testten sonra yedinci günde deneklere, görme keskinliği testi yapıldı. Fareler eğitim denemelerinde olduğu gibi 4 kez havuzda 60 sn süresince yüzdürüldü ve çubukla işaretlenmiş platformu bulmaları sağlandı (15, 16). Morris su havuzu, eğitim denemeleri ve görme keskinliği testinde; platformu bulma süresi (sn), yüzme mesafesi (cm) ve yüzme hızı (cm/sn) değerlendirildi. Test sırasında ise, platformun bulunduğu kadranda geçirilen süre (sn), yüzme mesafesi (cm) ve yüzme hızı (cm/sn) değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Veriler ortalama \pm S.H. olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizde, SPSS 11,5 programı kullanılarak, sürekli verilerde iki yönlü ANOVA ve grup karşılaştırmalarında LSD test, kesikli verilerde Kruskal-Wallis testi ve grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçüm yapılan verilerde ise; tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA, grup içi değişimde, eşleştirilmiş örneklerde t-testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise LSD test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Somatik Büyüme: Haftalık kilo takibinde tekrarlayan ölçümlü iki yönlü ANOVA ile anlamlı ilaç etkisi ($F_{1,36}=0,03$ $p=0,84$), çevre etkisi ($F_{1,36}=2,04$ $p=0,16$) ve çevre x ilaç etkileşimi saptanmamıştır ($F_{1,36}=0,053$ $p=0,82$) (Şekil 2).

Duygusal Davranış Testleri

Açık Alan Testi Değerleri

Açık alan düzeneğinin merkez alanında geçirilen süre üzerine ilaç ($F_{1,36}=6,08$ $p < 0,05$) ve çevre etkisi ($F_{1,36}=25,2$ $p < 0,001$) anlamlı bulunurken çevre ve ilaç etkileşimi saptanmadı. Standart çevre koşullarında MK-801 uygulaması, serum fizyolojik uygulamasına göre farelerin merkezde geçirdikleri süreyi artırdı ($p < 0,05$). Zengin çevre koşullarında MK-801 uygulaması, standart çevre koşullarında MK-801 uygulamasına göre farelerin merkezde geçirdikleri süreyi artırdı ($p < 0,05$). Serum fizyolojik uygulanan fareler zengin çevrede, standart çevre koşullarına göre, merkezde daha uzun süre

geçirdiler ($p<0,001$). Periferden merkeze geçme latansında gruplar arasında Kruskal Wallis ile anlamlı fark bulundu [$H(3, n=40)=10,3$ $p<0,05$]. Merkezi geçme latansı, serum fizyolojik ($U=19$; $p<0,05$) veya MK-801 uygulanan farelerde ($U=22,5$ $p<0,05$) zengin çevre ortamında, standart çevre ortamına göre azaldı.

Lokomotor aktivite ölçütlerinden periferde geçilen kare sayısında gruplar arasında anlamlı fark saptandı [$H(3, n=40)=12,1$ $p<0,01$]; merkezde geçilen kare sayısı, toplam geçilen kare sayısında ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Periferde geçilen kare sayısında, serum fizyolojik uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre azalma bulundu ($U=19$ $p<0,05$). Bu ölçütte, standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre azalma saptandı ($U=23$; $p<0,05$).

Merkezde ayağa kalkma sıklığı davranışında, serum fizyolojik uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre anlamlı artış saptandı ($U=28$; $p<0,05$) (Tablo 1).

Yükseltilmiş Artı Düzenek Testi

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna ilk girme latansında gruplar arasındaki fark anlamlı idi [$H(3, n=40)=12,8$ $p<0,01$]. Açık kola ilk giriş latansında serum fizyolojik uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre ($U=17$ $p<0,05$); MK-801 uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna ($U=19,5$ $p<0,05$) göre anlamlı azalma bulundu.

Düzeneğin açık kolunda geçirilen sürede gruplar arasında anlamlı fark bulundu [$H(3, n=40)=7,9$ $p<0,05$]. Bu ölçütte, serum fizyolojik uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre artış eğilimi vardı ($U=26,5$ $p=0,07$). Açık kolda geçirilen sürede,

MK-801 uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre anlamlı artış saptandı ($U=21,5$ $p<0,05$).

Yükseltilmiş artı düzeneğin açık koluna baş uzatma sıklığı gruplar arasında farklı idi. [$H(3, n=40)=12$; $p<0,01$]. Açık kola baş uzatma sıklığında, standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre anlamlı azalma bulundu ($U=18,5$ $p<0,05$). Bu ölçütte, MK-801 uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre anlamlı artış bulundu ($U=18,5$ $p<0,05$; Tablo 2).

Morris Su Havuzu Testi

Morris su havuzunda eğitim denemelerinde (uzamsal öğrenme) platform bulma süresinde tüm gruplarda, denemeler arasında anlamlı değişim bulundu ($F_{5,32}=12,2$ $p<0,001$; Tablo 3); gruplar arası performansta, çevre x ilaç etkileşimi anlamlı idi ($F_{1,36}=5,3$ $p<0,05$). İlaç etkisinde eğilim bulundu ($F_{1,36}=3,5$ $p=0,068$) ama çevre etkisi görülmedi. Zengin çevrede MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre bu ölçütte birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü günlerde anlamlı artma ($p<0,05$), altıncı günde artma eğilimi ($p=0,08$) saptandı (Şekil 3).

Morris su havuzu eğitim denemelerinde yüzme hızında grup içi performansta denemeler arasında anlamlı değişim bulunmadı (Tablo 3). Eğitim denemelerinde yüzme hızlarında gruplar arasında anlamlı çevre x ilaç etkileşimi bulundu ($F_{1,36}=12$ $p<0,01$); çevre etkisi eğilim gösterdi ($F_{1,36}=3$ $p=0,088$); anlamlı ilaç etkisi bulunmadı. Yüzme hızında, serum fizyolojik uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre üçüncü günde anlamlı azalma bulundu ($p<0,05$). Standart çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, yüzme

Tablo 1. Açık alan testi davranış ve lokomotor aktivite ölçütleri

	Serum fizyolojik		MK-801		
	Standart çevre	Zengin çevre	Standart çevre	Zengin çevre	
Merkeze ilk geçiş süresi (sn)	34,6±7,6	8,6±1,4 ^d	35±17,2	7,5±1,5 ^e	
Merkezde geçirilen süre (sn)	63,6±17,3	197±16,4 ^a	133,5±30,3 ^b	241±28,6 ^c	
Geçilen kare sayısı	Merkez	56,3±10,8	53,3±6,04	73,4±9,4	
	Perifer	154,1±11,6	112±7,8 ^d	116,3±9,3 ^d	95,5±9,9
	Toplam	210,4±18,8	179,8±10,6	169,9±9,3	167,9±15,6
Merkezde ayağa kalkma sıklığı	0,1±0,1	1,8±0,7 ^d	0,4±0,4	1,8±1,1	
n	10	10	10	10	

Veriler ortalama±standart hata olarak ifade edilmiştir. ^a $p<0,001$, ^b $p<0,05$ SF-standart çevre grubuna göre, ^c $p<0,05$ MK-801 standart çevre grubuna göre, iki yönlü ANOVA takiben *LSD* testi. ^d $p<0,05$ SF-standart çevre grubuna göre, ^e $p<0,05$ MK-801 standart çevre grubuna göre, *Kruskal Wallis* takiben *Mann-Whitney U* testi

Tablo 2. Yükseltilmiş artı düzenek testi anksiyete ve risk değerlendirme ölçütleri

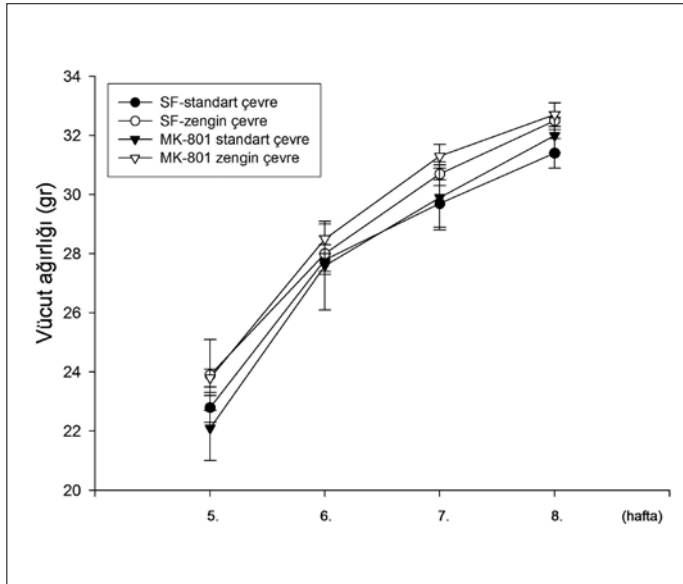
	Serum fizyolojik		MK-801	
	Standart çevre	Zengin çevre	Standart çevre	Zengin çevre
Açık kola ilk geçiş süresi (sn)	113,6±34,8	13,7±3,1 ^a	179,4±38,9	46,4±24,3 ^b
Açık kolda geçirilen süre (%)	4±1,1	10,8±2,8	3,1±1,1	5,4±0,9 ^b
Açık kola baş uzatma sıklığı	7,1±0,4	7,9±0,6	5,1±0,7 ^a	8,9±0,7 ^b
n	10	10	10	10

Veriler ortalama±Standart hata olarak ifade edilmiştir. ^a $p<0,05$ SF-standart çevre grubuna göre, ^b $p<0,05$ MK-801 standart çevre grubuna göre, *Kruskal Wallis* takiben *Mann-Whitney U* testi

Tablo 3. Morris su havuzu eğitim denemeleri platformu bulma süresi ve yüzme hızı

	Gün	Serum fizyolojik		MK-801	
		Standart çevre	Zengin çevre	Standart çevre	Zengin çevre
Platformu bulma süresi (sn)	1	27,3±5,1	25,1±4,7	37,8±4,6	41±4,9 ^h
	2	22,8±5,8	16,3±2,5	19,3±2,3 ^c	31,8±6,2 ^h
	3	19,9±5,4	9,6±1,9 ^b	15,6±2,4 ^c	24,8±6,3 ^{e,h}
	4	18,9±5,1	7,2±1,2 ^a	14,6±3,1 ^c	24,8±5,6 ^{e,h}
	5	19,6±6,1	8,1±2,2 ^b	18,3±2,9 ^c	17,8±5,3 ^d
	6	18,04±2,1	7,6±1,1 ^a	12,1±2,5 ^c	17,1±3,7 ^d
Yüzme hızı (cm/sn)	1	14,8±1,1	14,7±1,1	16,1±0,5	11,5±1,2 ^{h,j}
	2	14,3±1,2	16,2±1,1	17,2±0,9	11±1,1 ^{g,i}
	3	13,06±1,0	16,4±0,5 ^f	16,4±0,8 ^f	10,4±0,9 ^{g,i}
	4	14,8±1,5	15,7±1,0	14,6±0,6	13,6±1,3
	5	12,7±1,4	17,5±1,1	14,8±1,2 ^f	12,5±1,2 ^j
	6	13,1±1,8	16,6±0,9	15,3±0,9	12,6±1,3 ^k
n		10	10	10	10

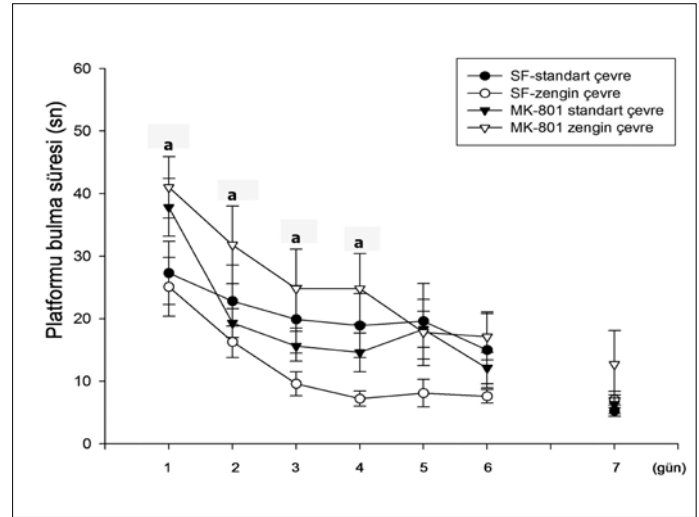
Veriler ortalama±Standart hata olarak ifade edilmiştir. ^ap<0,01, ^bp<0,05 SF-zengin çevre grubu 1. güne göre, ^cp<0,01 MK-801 standart çevre grubu 1. güne göre, ^dp<0,01, ^ep<0,05 MK-801 zengin çevre grubu 1. güne göre, ^fp<0,05 SF-standart çevre grubuna göre, ^gp<0,01, ^hp<0,05 SF-zengin çevre grubuna göre, ⁱp<0,01, ^jp<0,05 MK-801 standart çevre grubuna göre, tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA



Şekil 2. Beşinci-sekizinci haftalar arasında vücut ağırlığı değişimi
Veriler ortalama±standart hata olarak ifade edilmiştir. Gruplarda n=10

hızında, üçüncü ve beşinci günde anlamlı artış ($p<0,05$), altıncı günde artma eğilimi ($p=0,072$) saptandı. Bu ölçütte, MK-801 uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre, birinci, ikinci, üçüncü, beşinci ve altıncı günde anlamlı azalma bulundu (birinci gün, ikinci gün, üçüncü gün, beşinci gün $p<0,01$, altıncı gün $p<0,05$). Zengin çevrede, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, yüzme hızında birinci ($p<0,05$), ikinci ve üçüncü günde azalma ($p<0,01$) bulundu (Şekil 4).

Morris su havuzu testinde platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede grup içi performansta deneme-



Şekil 3. Morris su havuzu eğitim denemeleri ve görme keskinliği testinde platformu bulma süresi (sn)

^ap<0,05 SF-zengin çevre grubuna göre, tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA, gruplar arası karşılaştırmada bağımsız örneklerde t-testi. Veriler ortalama±Standart hata olarak ifade edilmiştir. Gruplarda n=10

ler arasında anlamlı değişim saptandı ($F_{2,72}=8,7$ $p<0,001$; Tablo 4). Hedef kadranda geçirilen sürede, serum fizyolojik uygulanan standart çevre grubunda, test yapılan ikinci güne göre altıncı günde ($p<0,05$); serum fizyolojik uygulanan zengin çevre grubunda, ikinci güne ($p<0,01$) ve dördüncü güne ($p<0,05$) göre altıncı günde anlamlı artış bulundu. MK-801 uygulanan standart çevre grubunda, test günleri arasında kadranda geçirilen sürede anlamlı fark saptanmadı. MK-801 uygulanan zengin çevre grubunda, ikinci güne göre, dördüncü ve altıncı günlerde platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede anlamlı artış bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4. Morris su havuzu bellek testinde hedef kadranda geçirilen süre (%) ve yüzme hızı (cm/sn)

	Gün	Serum fizyolojik		MK-801	
		Standart çevre	Zengin çevre	Standart çevre	Zengin çevre
Hedef kadranda geçirilen süre (%)	2	24,5±3,08	27,7±2,8	29,4±3,3	20,4±2,8
	4	27,4±1,9	34,3±3,7	34,1±5	33,8±4,7 ^f
	6	31,06±1,8 ^b	43,3±1,1 ^{a,d,e}	31±3,4	32,7±4,8 ^{c,f}
Yüzme hızı (cm/sn)	2	19,09±1,8	19,3±0,6	21,3±0,8	15,9±1,6
	4	20,1±1,1	20,3±0,7	19,9±1,1	16,8±1,8
	6	19,6±1,1	20,03±0,8	20,5±0,8	17,8±1,2
n		10	10	10	10

Veriler ortalama±Standart hata olarak ifade edilmiştir. ^ap<0,001 SF-standart çevre grubuna göre, ^bp<0,05 SF-standart çevre grubu 2. güne göre, ^cp<0,05 SF-zengin çevre grubuna göre, ^dp<0,01 SF-zengin çevre grubu 2. güne göre, ^ep<0,05 SF-zengin çevre grubu 4. güne göre, ^fp<0,05 MK-801 zengin çevre grubu 2. güne göre. Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA

Morris su havuzu testinde platform kaldırıldıktan sonra platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede gruplar arası performansta anlamlı çevre x ilaç etkileşimi saptandı ($F_{1,36}=8,6$ p<0,01); ilaç etkisi ve çevre etkisi anlamlı bulmadı. Serum fizyolojik uygulanan zengin çevre grubu, standart çevre grubuna göre test yapılan altıncı günde hedef kadranda daha fazla zaman geçirdi (p<0,001). Standart çevre koşullarında, MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan standart çevre gruba göre test günleri arasında kadranda geçirilen sürede anlamlı fark bulunmadı. Bu ölçütte, zengin çevre koşullarında MK-801 uygulanan grupta, serum fizyolojik uygulanan gruba göre, platformun bulunduğu kadranda geçirilen sürede ikinci günde azalma eğilimi (p=0,09), altıncı günde azalma (p<0,05) bulundu. MK-801 uygulanan zengin çevre grubunda, standart çevre grubuna göre ikinci günde kadranda geçirilen sürede azalma vardı (p<0,05; Şekil 5).

Morris su havuzu testinde yüzme hızında grup içinde anlamlı fark saptanmadı; gruplar arasında anlamlı ilaç etkisi, çevre etkisi bulunmadı. Ancak çevre x ilaç etkisinde eğilim ($F_{1,36}=3,3$ p=0,076) vardı (Şekil 6).

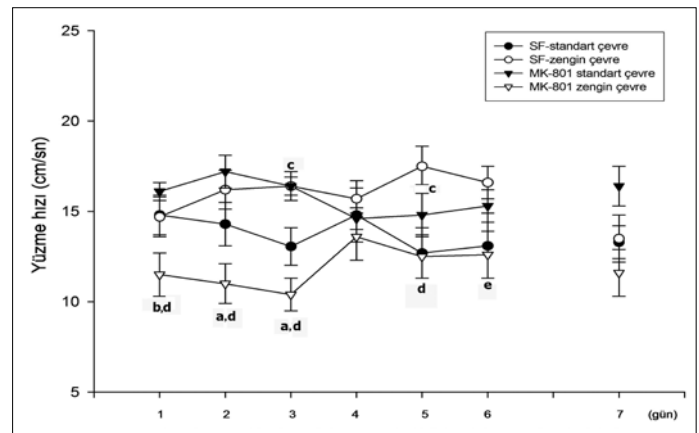
Morris su havuzunda yedinci günde yapılan görme keskinliği testinde, platformu bulma süresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 3).

Gruplar arasında yedinci günde yüzme hızında ilaç etkisi bulunmadı; çevre etkisinde ($F_{1,36}=3,5$ p=0,069), ilaç x çevre etkileşiminde ($F_{1,36}=4,08$; p=0,051) yüzme hızında azalma eğilimi saptandı (Şekil 4).

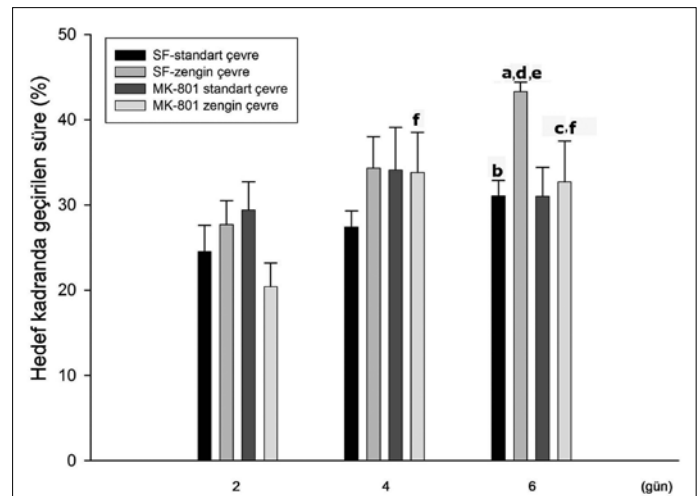
Tartışma

Somatik Büyüme

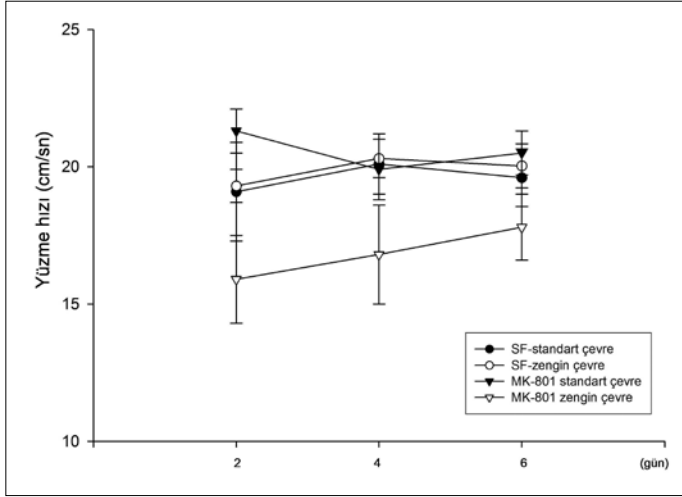
Nesnel zengin yetişme çevresinin vücut ağırlığı üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Tsai ve arkadaşları (17), zengin çevre koşullarında yetişen Balb/c farelerde, 4-15. haftalar boyunca vücut ağırlığı takibinde, standart çevre koşullarında yetişen deneklere göre değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Bu bulgular, çalışmamızdaki bulgu ile uyumludur. Bazı çalışmalarda ise nesnel zengin yetişme çevresinin vücut ağırlığı üzerinde artışa ya da azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (18, 19). Verilerdeki bu çeşitliliğin, zengin çevredeki nesnel elemanların çeşitliliğine, nesnel zengin çevreye maruz kalmanın süresine ve kullanılan deneklerin soy ve cinsiyetine bağlı olduğu söylenebilir.

**Şekil 4. Morris su havuzu eğitim denemeleri ve görme keskinliği testinde yüzme hızı (cm/sn)**

^ap<0,01, ^bp<0,05 SF-zengin çevre grubuna göre, ^cp<0,05 SF-standart çevre grubuna göre, ^dp<0,01 MK-801 standart çevre grubuna göre, ^ep<0,05 MK-801 standart çevre grubuna göre, tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA, gruplar arası karşılaştırmada bağımsız örneklerde t-testi. Veriler ortalama±Standart hata olarak ifade edilmiştir. Gruplarda n=10

**Şekil 5. Morris su havuzu testinde hedef kadranda geçirilen süre (sn)**

^ap<0,001 SF-standart çevre grubuna göre, ^bp<0,05 SF-standart çevre grubu 2. güne göre, ^cp<0,05 SF-zengin çevre grubuna göre, ^dp<0,01 SF-zengin çevre grubu 2. güne göre, ^ep<0,05 SF-zengin çevre grubu 4. güne göre, ^fp<0,05 MK-801 zengin çevre grubu 2. güne göre. Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA, grup içi değişimde eşleştirilmiş örneklerde t-testi, gruplar arası karşılaştırmada bağımsız örneklerde t-testi. Veriler ortalama±Standart hata olarak ifade edilmiştir. Gruplarda n=10



Şekil 6. Morris su havuzu bellek testinde yüzme hızı (cm/sn)

Veriler ortalama±Standart hata olarak ifade edilmiştir. Gruplarda n=10

Çalışmamızda, NMDA reseptör blokajı vücut ağırlığında değişikliğe neden olmamıştır. Erken gelişim dönemi (Örn: Doğum sonrası 7-20., 7-10., 6-21. günler) kronik NMDA reseptör blokajı uygulanan çalışmalarda genellikle MK-801'in vücut ağırlığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (20-22). Bu çalışmaların bir kısmında, erken gelişim döneminde uygulanan kronik NMDA reseptör blokajı ile lateral hipotalamustaki reseptör sistemleri ve glutamaterjik sistem gelişimi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (21). Fakat gelişimin son dönemlerinde yapılan çalışmalarda, bizim bulgumuzla uyumlu olarak MK-801, vücut ağırlığında değişikliğe neden olmamıştır (23). Bu bulgulara göre, NMDA reseptör blokajının somatik büyüme üzerine etkisinin, gelişim döneminin hangi zamanında ve ne kadar süre ile uygulandığına bağlı olduğu söylenebilir.

Nesnel Yetişme Çevresinin Yetişkin Dönem Duygusal ve Bilişsel Davranışlar Üzerine Etkisi

Nesnel zengin çevre yetişme koşulları, açık alan korku/anksiyete yanıtlarında azalmaya neden olurken, açık alanda uzamsal araştırıcı davranışta artışa neden olmuştur. Ayrıca lokomotor aktivitede azalma görülmüştür. Saptanan açık alan ile tetiklenen korku/anksiyete yanıtları, nesnel zengin çevre ile ilişkili literatür bilgileri ile uyumludur (24-26). Nesnel zengin çevrede lokomotor aktivitede azalma görülmüştür. Pietropaolo ve arkadaşları, nesnel zengin çevrede dönen çarkı kullanan deneklerde, açık alanda lokomotor aktivitede azalma göstermişler ve nesnel çevrede dönen çarkı kullanmayan deneklerde lokomotor aktivitede değişiklik olmadığını saptamışlardır (27). Locomotor aktivitede azalmanın nesnel zengin yetişme çevresi koşullarının, yeniliğe uyumu arttırmasına bağlı olduğu ileri sürülebilir.

Yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyete değerlendirildiğinde, nesnel zengin yetişme çevre koşullarında, açık kol aktivitesinde artış ile korku/anksiyetede azalma saptanmıştır. Nesnel zengin çevre koşullarının yetişkin dönem yükseltilmiş artı düzenek testi davranışları hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmı bizim bulgularımızla uyumlu olacak şekilde nesnel zengin çevre koşullarında açık kol aktivitesinde artış ile yükseklik ile tetiklenen korkuda azalma gösterirken (28-30), bir kısmın da açık kol aktivitesinde azalma saptanmış ve bu sonuç nesnel zengin çevrenin yeniliğe uyumu arttırması şeklinde yorumlanmıştır (30, 31). Bulgularımıza göre, yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak, nesnel zengin çevrenin,

risk değerlendirme ve araştırıcı davranışta artışa neden olduğu söylenebilir (28-30, 32).

Bilişsel işlevlerin değerlendirildiği, Morris su havuzunda platformu bulma süresinde hızlı bir azalma ve hedef kadranda geçirilen sürede artış saptanmış, görme keskinliği testi ise etkilenmemiştir. Nesnel zengin yetişme çevre koşullarındaki duygusal davranış sonuçları ile uyumlu olarak Morris su havuzunda, uzamsal ipuçlarının daha hızlı değerlendirildiği ve uzamsal öğrenmenin hızlandığı, kazanılan bilgilerin uzun süreli belleğe daha iyi dönüştürüldüğü düşünülebilir. Çalışmamızın sonuçları, nesnel zengin çevrenin daha önce yapılan çalışmaları ile uyumludur (6, 8, 9). Zengin nesnel çevrenin öğrenme ve bellek işlevlerinden sorumlu olan hipokampusta yeni nöron oluşumu, sinapsların kurulması ve dendritik dallanmaya neden olduğu gösterilmektedir (33-35). Bu etkilere bağlı olarak, zengin yetişme çevresinin uzamsal öğrenme, çalışma belleği ve referans bellek performansında olumlu yönde etki yaptığı ileri sürülebilir.

Nesnel zengin çevre açık alan ve yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyetede azalmaya neden olurken, uzamsal öğrenme, çalışma belleği ve navigasyon belleğinde olumlu etkilere neden olmuştur.

NMDA Reseptör Blokajının Yetişkin Dönem Duygusal ve Bilişsel Davranışlar Üzerine Etkisi

Nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı, açık alanda geçirilen süreyi arttırmış, güvenli alanlarda lokomotor aktiviteyi azaltarak açık alan ile tetiklenen korku/anksiyete yanıtlarında azalmaya neden olmuştur. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı, nesnel zengin çevrenin açık alan ile tetiklenen anksiyeteyi azaltıcı etkisini ve lokomotor aktiviteyi değiştirmemiştir. Yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyeteyi nesnel standart çevre koşullarında NMDA reseptör blokajı etkilememiş, araştırma ve risk değerlendirme davranışında azalmaya yol açmıştır. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyetede değişiklik yapmamış ve nesnel zengin çevrenin yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyete üzerine olumlu etkilerini değiştirmemiştir. Morris su havuzunda, nesnel standart çevrede NMDA reseptör blokajı ile uzaysal bellek ve referans belleği etkilenmemiş, bilgilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi bozulmuştur. Nesnel zengin çevrede NMDA reseptör blokajı ile platform bulma süresinde uzama ve hedef kadranda geçirilen sürede azalma olması, zengin çevrenin ipuçlarını değerlendirme ve bilgileri uzun süreli belleğe dönüştürmedeki olumlu etkileri, NMDA reseptör blokajı ile ortadan kalkmış, referans bellek etkilenmemiştir. MK-801'in sistemik uygulanması ile merkezi sinir sistemine taşınarak NMDA reseptör blokajı yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. Wegner ve arkadaşları (36) sistemik olarak uyguladıkları MK-801'in, merkezi sinir sisteminde ekstraselüller sıvı konsantrasyonlarında doza bağlı artma ve buna paralel olarak Morris su havuzu testi öğrenme performansında azalma göstermişlerdir.

Fiziksel gelişim olarak insanda geç çocukluk ya da ergenlik öncesi döneme karşılık gelen bu gelişim penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu sonucu açık alanda yenilik yanıtlarında ve periferik lokomotor aktivitede azalma, yükseklik ile tetiklenen korku koşullarında risk değerlendirmede azalma saptanmıştır. NMDA reseptör hipofonksiyonu ile çevreden gelen yeni bilgilerin algılanması ve değerlendirilmesi bozulmuştur. NMDA reseptör blokajı ile açık alanda merkezde geçirilen sürede artış olması, Farber'in hipotezindeki glu-

tamat GABA disinhibisyon ilişkisi ile açıklanabilir. MK-801, merkezi sinir sisteminde GABAerjik, serotonerjik ve nöredrenerjik nöronlardaki NMDA reseptörlerini de bloke edebilir. Merkezi sinir sisteminde inhibitör etkileri olan GABAerjik nöronlardaki NMDA reseptörlerinin bloke edilmesi, dolaylı olarak inhibisyonu ortadan kaldıracaktır (37). Çalışmamızda, korunmalı güvenli alanda lokomotor aktivitede azalma görülmüştür. Bazı çalışmalarda NMDA reseptör blokajı ile lokomotor aktivitede artış ya da azalma gösterilmiştir (38, 39). Limbik sistem yapılarıyla yakından ilişkili olan nükleus accumbenste NMDA reseptör blokajından sonra anksiyolitik etki ile birlikte lokomotor aktivitede artışın her zaman birlikte olmadığı gösterilmiştir (38, 39). Çalışmamızda görülen davranış özellikleri yani lokomotor aktivitede azalma, NMDA reseptör alt birimi NR2D'nin (GluR ϵ 4) mutasyona uğradığı farelerde gösterilmiştir (40). Bu farelerde özellikle NMDA reseptör fonksiyon bozukluğuna ikincil olarak gelişen duygusal davranışlarda ve monoaminerjik iletimde değişiklikler gözlenmiştir. Hipokampusta norepinefrin, dopamin, serotonin ve diğer metabolitlerin azaldığı, talamus, hipokampus, striatum ve frontal kortekste dopamin serotonin metabolizmalarının düzenlenmesinin bozulduğu görülmüştür (40). Fiziksel zengin çevre koşullarında yetişme ile görülen lokomotor aktivitede azalma duygusal ve bilişsel davranış bataryası ile birlikte değerlendirilirse fiziksel zengin çevrenin olumlu davranış yanıtlarından olan yeniliğe uyumda artış olarak düşünülebilir. NMDA reseptör blokajı ile görülen lokomotor aktivitedeki azalma duygusal ve bilişsel davranış bataryası ile birlikte değerlendirildiğinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu ve buna bağlı gelişen ikincil nörotransmitter iletim bozukluklarıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda NMDA reseptör blokajı yaptığımız gelişim penceresi, NMDA reseptörlerinin tamamen olgun şekle dönüştüğü zaman dilimini kapsamaktadır (41). NMDA reseptör blokajının sinaps oluşumunun yoğun olduğu yeni doğan döneminde apopitoza bağlı nörodejenerasyona, yeni doğandanpuberteye geçiş aşamasında minimal nörodejenerasyona ve puberteden sonra yetişkin dönemde ise eksitotoksik nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (42-44). Duygusal yanıtların desteklendiği Morris su havuzu sonuçları, hipokampusta NMDA reseptör hipofonksiyonuna bağlı nesnel standart çevrede çalışma belleğinde bozulmaya neden olurken, nesnel zengin çevrede çalışma belleği ile birlikte uzamsal öğrenmede bozulmaya neden olmaktadır. Bu gelişim penceresinde saptadığımız korku/anksiyete yanıtlarında azalmanın, puberte öncesi dönemde NMDA reseptör hipofonksiyonunun hipokampus, amigdala ve bu alanlarla ilişkili nükleus accumbenste nörodejeneratif etkisine bağlı olduğu düşünülebilir.

Nesnel Yetişme Çevresi ve NMDA Reseptör Blokajının Yetişkin Dönem Duygusal ve Bilişsel Davranışlar Üzerine Etkisi

NMDA reseptör blokajı ile nesnel zengin çevre koşullarında yetişme yeni uyaran yanıtlarında artışa neden olmuştur. Yükseklik ile tetiklenen korku/anksiyete koşullarında azalmış araştırmacı davranış, nesnel zengin çevre etkisi ile onarılmış ve nesnel zengin çevrenin olumlu etkileri görülmüştür. Duygusal davranışlardaki bulgulara zıt olarak bu gelişim penceresinde Morris su havuzunda, nesnel zengin çevre, NMDA reseptör hipofonksiyonu ile bilgilerin uzun süreli belleğe dönüştürülmesindeki olumsuz etkileri düzeltmemiştir. NMDA reseptör blokajının minimal nörodejeneratif etkisini destekleyecek şekilde, blokajın duygusal davranışlar üzerindeki olumsuz etkileri nesnel zengin çevre etkisi ile onarılamamıştır. Duygusal davranışlarda zengin çevrenin olumlu etkilerinin görülmesine rağmen

bilgişel davranışlarda olmaması, amigdala NMDA reseptör aracılı glutamat sisteminin nesnel zengin çevre etkisi ile onarılmaması, hipokampus NMDA reseptör sisteminin nesnel zengin çevre etkisi ile düzeltilemediğini düşündürülebilir. NMDA reseptör alt birimlerinden NR2B'nin nesnel zengin çevrenin etkilerine aracılık yaptığı ileri sürülmektedir (7). Gelişimin bu penceresinde NMDA reseptörlerinden NR2B alt birimlerinin oranının azaldığı gösterildiğinden (45) bu azalmanın nesnel zengin çevrenin bilişsel işlevlerdeki etkisini azalttığı düşünülebilir. Ayrıca gelişimin bu penceresinde sinaptik plastisite yeteneğinin de giderek azalması nesnel zengin çevre uyarılarına cevabın azalmasına neden olabilir.

Sonuç

Gelişimin çalışma kapsamındaki penceresinde, nesnel zengin çevre koşullarında yetişme, duygusal yanıtlarda NMDA reseptör hipofonksiyonu ile uyarılan bozulmaları onarıırken, bilişsel işlevlerdeki bozulmayı onaramamıştır. Ayrıca, gelişim döneminin bu penceresinde, NMDA reseptör hipofonksiyonu ve nesnel zengin çevrenin dramatik etkilerinin görülmemesinin, NMDA reseptör sisteminin gelişimini henüz tam olarak tamamlamasına bağlı olduğu ileri sürülebilir.

Teşekkür

Bu proje Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birim tarafından (Proje No: TF2007LTP23) desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar katkıları: Fikir ve deneylerin tasarlanması: KA, EBM, EM. Deneylerin uygulanması: KA. Verilerin analizi: KA, EBM. Yazının hazırlanması: KA, EBM, EM. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Pryce C, Mohammed A, Feldon J. Environmental manipulations in rodents and primates: Insights into pharmacology, biochemistry and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73(1): 1-5. [\[CrossRef\]](#)
2. Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 68(1): 9-17. [\[CrossRef\]](#)
3. Latysheva NV, Rayevsky KS. Chronic neonatal N-methyl-D-aspartat receptor blockade induces learning deficits and transient hypoactivity in young rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(5): 787-94. [\[CrossRef\]](#)
4. du Bois TM, Huang XF. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Res Rev* 2007; 53(2): 260-70. [\[CrossRef\]](#)
5. Li L, Tang BL. Environmental enrichment and neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334(2): 293-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U, Orwar O, Eriksson PS. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 1999; 39(4): 569-78. [\[CrossRef\]](#)
7. Tang YP, Wang H, Feng R, Kyin M, Tsien JZ. Differential effects of enrichment on learning and memory function in NR2B transgenic mice. *Neuropharmacology* 2001; 41(6): 779-90. [\[CrossRef\]](#)
8. Andin J, Hallbeck M, Mohammed AH, Marcusson J. Influence of environmental enrichment on steady-state mRNA levels for EAAC1, AMPA1 and NMDA2A receptor subunits in rat hippocampus. *Brain Res* 2007; 1174: 18-27. [\[CrossRef\]](#)
9. Frick KM, Stearns NA, Pan JY, Berger-Sweeney J. Effects of environmental enrichment on spatial memory and neurochemistry in middle-aged mice. *Learn Mem* 2003; 10(3): 187-98. [\[CrossRef\]](#)

10. Viberg H, Ponten E, Eriksson P, Gordh T, Fredricksson A. Neonatal ketamine exposure results in changes in biochemical substrates of neuronal growth and synaptogenesis, and alters adult behavior irreversibly. *Toxicology* 2008; 249(2-3): 153-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27(1-2): 3-18. [\[CrossRef\]](#)
12. Tang Y, Zou H, Strong JA, Cui Y, Xie Q, Zhao G, et al. Paradoxical effects of very low dose MK-801. *Eur J Pharmacol* 2006; 537(1-3): 77-84. [\[CrossRef\]](#)
13. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* 2003; 463(1-3): 3-33. [\[CrossRef\]](#)
14. Carola V, D'Olimpio F, Brunamonti FE, Mangia F, Renzi P. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav Brain Res* 2002; 134(1-2): 49-57. [\[CrossRef\]](#)
15. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Rev* 2001; 36(1): 60-90. [\[CrossRef\]](#)
16. Schrijver NC, Bahr NI, Weiss IC, Würbel H. Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73(1): 209-24. [\[CrossRef\]](#)
17. Tsai PP, Pachowsky U, Stelzer HD, Hackbarth H. Impact of environmental enrichment in mice. 1: Effect of housing conditions on body weight, organ weights and haematology in different strains. *Lab Anim* 2002; 36(4): 411-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Barnard CJ, Behnke JM, Sewell J. Environmental enrichment, immunocompetence and resistance to *Babesia microti* in male mice. *Physiol Behav* 1996; 60(5): 1223-31. [\[CrossRef\]](#)
19. Van De Weerd HA, Van Loo PL, Van Zutphen LF, Koolhaas JM, Baumann V. Nesting material as environmental enrichment has no adverse effects on behaviour and physiology of laboratory mice. *Physiol Behav* 1997; 62(5): 1019-28. [\[CrossRef\]](#)
20. Kawabe K, Miyamoto E. Effects of neonatal repeated MK-801 treatment on delayed nonmatching-to-position responses in rats. *Neuroreport* 2008; 19(9): 969-73. [\[CrossRef\]](#)
21. Schifflholz T, Hinze-Selch D, Aldenhoff JB. Perinatal MK-801 treatment affects age-related changes in locomotor activity from childhood to later adulthood in rats. *Neurosci Lett* 2004; 360(3): 157-60. [\[CrossRef\]](#)
22. Stefani MR, Moghaddam B. Transient N-methyl-D-aspartate receptor blockade in early development causes lasting cognitive deficits relevant to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57(4): 433-6. [\[CrossRef\]](#)
23. Su Y, Wang XD, Li J, Guo CM, et al. Age-specific effects of early MK-801 treatment on working memory in female rats. *Neuroreport* 2011; 22(8): 402-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Leal-Galicia P, Saldivar-Gonzalez A, Morimoto S, Arias C. Exposure to environmental enrichment elicits differential hippocampal cell proliferation: Role of individual responsiveness to anxiety. *Dev Neurobiol* 2007; 67: 395-405. [\[CrossRef\]](#)
25. Brenes JC, Padilla M, Fornaguera J. A detailed analysis of open-field habituation and behavioral and neurochemical antidepressant-like effects in postweaning enriched rats. *Behav Brain Res* 2009; 197(1): 125-37. [\[CrossRef\]](#)
26. Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T, Yamanaka H, Maeno H, Wada K, et al. Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi. *Behav Brain Res* 2007; 180(1): 69-76. [\[CrossRef\]](#)
27. Pietropaolo S, Feldon J, Alleva E, Cirulli F, Yee BK. The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. *Behav Neurosci* 2006; 120(4): 787-803. [\[CrossRef\]](#)
28. Iwata E, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y. Fostering and environmental enrichment ameliorate anxious behavior induced by early weaning in Balb/c mice. *Physiol Behav* 2007; 91(2-3): 318-24. [\[CrossRef\]](#)
29. Benaroya-Milshtein N, Hollander N, Apter A, Kukulansky T, Raz N, Wilf A, et al. Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. *Eur J Neurosci* 2004; 20(5): 1341-7. [\[CrossRef\]](#)
30. Friske JE, Gammie SC. Environmental enrichment alters plus maze, but not maternal defense performance in mice. *Physiol Behav* 2005; 85(2): 187-94. [\[CrossRef\]](#)
31. Zambrana C, Marco EM, Arranz L, de Castro NM, Viveros MP, de la Fuente M. Influence of aging and enriched environment on motor activity and emotional responses in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1100: 543-52. [\[CrossRef\]](#)
32. Zhu SW, Pham TM, Aberg E, Brené S, Winblad B, Mohammed AH, et al. Neurotrophin levels and behaviour in BALB/c mice: Impact of intermittent exposure to individual housing and wheel running. *Behav Brain Res* 2006; 167(1): 1-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Bruel-Jungeman E, Laroche S, Rampon C. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 2005; 21(2): 513-21. [\[CrossRef\]](#)
34. Mora F, Segovia G, Del Arco A. Aging, plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev* 2007; 55(1): 78-88. [\[CrossRef\]](#)
35. Fox C, Merali Z, Harrison C. Therapeutic and protective effect of environmental enrichment against psychogenic and neurogenic stress. *Behav Brain Res* 2006; 175(1): 1-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Wegener N, Nagel J, Gross R, Chambon C, Greco S, Pietraszek M, et al. Evaluation of brain pharmacokinetics of (+)MK-801 in relation to behaviour. *Neurosci Lett* 2011; 503(1): 68-72. [\[CrossRef\]](#)
37. Farber NB. The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 119-30. [\[CrossRef\]](#)
38. Åhlander M, Misane I, Schött PA, Örgen SO. A Behavioral analysis of the spatial learning deficit induced by the NMDA receptor antagonist MK-801 (Dizocilpine) in the rat. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21(3): 414-26. [\[CrossRef\]](#)
39. Fraser CM, Fisher A, Cooke MJ, Thompson ID, Stone TW. The involvement of adenosine receptors in the effect of dizocilpine on mice in the elevated plus-maze. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7(4): 267-73. [\[CrossRef\]](#)
40. Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, Mori H, Mishina M, Nabeshima T. Lower sensitivity to stress and altered monoaminergic neuronal function in mice lacking the NMDA receptor epsilon 4 subunit. *J Neurosci* 2002; 22(6): 2335-42.
41. Sircar R. Developmental maturation of the N-methyl-D-aspartic acid receptor channel complex in postnatal rat brain. *Int J Devl Neurosci* 2000; 18(1): 121-31. [\[CrossRef\]](#)
42. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283(5398): 70-4. [\[CrossRef\]](#)
43. Farber NB, Wozniak DF, Price MT, Labruyere J, Huss J, St Peter H, et al. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: potential relevance to schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1995; 38(12): 783-7. [\[CrossRef\]](#)
44. Wright LKM, Popke EJ, Allen RR, Pearson EC, Hammond TG, Paule MG. Effect of chronic MK-801 and/or phenytoin on the acquisition of complex behaviors in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2007; 29(4): 476-91. [\[CrossRef\]](#)
45. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(3): 327-35. [\[CrossRef\]](#)