T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

RATLARDA AVCI KOKUSU İLE OLUŞTURULMUŞ TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU MODELİNDE HİDROKORTİZONUN SÖNME ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kübra Ceren Cesur

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

RATLARDA AVCI KOKUSU İLE OLUŞTURULMUŞ TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU MODELİNDE HİDROKORTİZONUN SÖNME ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kübra Ceren Cesur

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Medine Yazıcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde, hem mesleki hem de insani kimliğiyle örnek teşkil eden, bana yol gösteren, her zaman destek olan, tez çalışmam boyunca hiçbir zaman emeğini ve zamanını esirgemeyen, tez danışmanım olduğu için kendimi şanslı hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Medine Yazıcı'ya öncelikli teşekkürlerimi sunmak isterim.

Tez yazım sürecinde engin farmakoloji bilgilerinden fayda gördüğüm değerli hocam Prof. Dr Mehmet Zafer Gören ve tıp fakültesi yıllarım sürecinde ve sonrasında her zaman desteğini sunan, bana rehber olan değerli hocam Prof.Dr. Okan Yıllar'a

Mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kendileri ile çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim, öğrencileri olduğum için gurur duyduğum değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüseyin Güleç'e, Prof. Dr. Engin Emrem Beştepe'ye, Doç. Dr. Onur Durmaz'a, Prof. Dr. Filiz İzci'ye, Doç. Dr. Neslihan Akkişi'ye Doç. Dr. Murat Yalçın'a, Doç. Dr. Merih Altıntaş'a, Doç. Dr. Bülent Kadri Gültekin'e, Doç.Dr Hatice Kaya'ya, Doç. Dr. Mihriban Durmuş'a, Doç. Dr. Fatih Üstündağ'a, Doç. Dr. Yusuf Özay Özdemir'e, Doç. Dr. Esra Aydın Sünbül'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta Uzm. Dr. Gökçe Elif Sarıdoğan, Uzm. Dr. Çiğdem Küçükali, Uzm. Dr Pınar Şen Gökçeimam, Uzm. Dr. Mine Ergelen, Uzm. Dr. Haluk Usta, Uzm. Dr. Sevilay Kunt, olmak üzere hastanemizde çalışmış ve çalışmaya devam eden hastanemizin tüm değerli uzman doktorlarına;

Rotasyonlarımda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, birlikte çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. S. Füsun Mayda Domaç, Doç. Dr. Mustafa Ülker, Uzm. Dr. Rahşan Karacı, Öğr. Gör .Dr. İbrahim Adak başta olmak üzere tüm nöroloji ve çocuk psikiyatrisi ekibine;

Hastanemizde beraber çalıştığım tüm psikolog ve hemşire ekibine, sağlık memuru, personel ve güvenlik görevlilerine;

Asistanlığım süresince hem beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum hem de kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Pınar Kartal, Uzm. Dr. Samet Kurnaz, Uzm. Dr. Sinem Yolcu, Uzm. Dr. Ceren Bilgesoy, Uzm. Dr. Burak Yağcı, Uzm. Dr. Can İnceman, Uzm. Dr. Eda Ülger, Uzm. Dr. Serpil Ceylan Hoca,

Uzm. Dr.Sena Aktaş, Uzm. Dr. Neval Ateş, Uzm. Dr. Davut Genç, Uzm. Dr. Mustafa Alp Şenel, Uzm.Dr. Çise Cemaller, Uzm.Dr.Ege Sipahi'ye, tez sürecinde desteğini esirgemeyen, varlığından kuvvet aldığım canım kardeşim Uzm.Dr.Ümit Yılmaz'a; farklı zamanlarda beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm psikiyatri uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca yanımda olduğunu hissettiren, bilgisinden daima yararlandığım hocalık ve babalık vasfını her daim emekle yerine getiren babam Prof. Dr. Sebahattin Ateşal'a, üzerimdeki emeklerini ödeyemeyeceğim annem Nevin Ateşal ve anneannem Güven Aşıkoğlu'na, ağabeyliği ile daima babamın yarısı olan ve üstün zekası ile analitik düşünme süreçlerinden destek aldığım canım abime ve değerli eşi Özlem Ateşal'a;

Varlığıyla hayatıma anlam ve değer katan, her zaman yanımda olan biricik eşim Mert Cesur ve evimin güneşi oğlum Demir Kemal Cesur'a,

Burada adını sayamadığım ancak katkısı olan herkese,

En içten duygularım ve tüm samimiyetimle teşekkür ederim.

Dr. Kübra Ceren Cesur,

İstanbul 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR v
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER vii
ÖZET viii
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. STRES VE AKUT STRES BOZUKLUĞU 4
Stres Kavramı 4
Akut Stres Bozukluğu 4
2.2. TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU 7
Tanımı ve Tarihçesi 7
Epidemiyolojisi 11
Etiyolojisi 12
Risk Faktörleri 12
Tedavisi 14
2.3. TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU HAYVAN MODELLERİ 15
Fiziksel Stres Modelleri 16
Sosyal ve Psikolojik Stres Modelleri 18
2.4. STRES İLE İLGİLİ KEMİRGEN DAVRANIŞLARI VE DAVRANIŞ TESTLERİ 19
2.5. KORKU KOŞULLANMASI VE SÖNMESİ 20
Nöronal Mekanizmalar 21
Sönmenin Davranışsal Özellikleri 22
Sönmeye Teorik Yaklaşımlar 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 25
3.1. ARAŞTIRMANIN TASARIMI 25
3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ 25
3.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI 25

3.4. DENEKLER VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ 25
3.5. DENEKLERİN İZOLASYON VE ORTAM KOŞULLARI 26
3.6. DENEY GRUPLARI 26
3.7. ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ 27
Alıştırma Aşaması 27
Travmatik Stres Oluşturulması 27
Korku Sönmesi ve İlaç Uygulaması Aşaması 28
Deney Aşaması 28
3.8. UYGULANAN ANESTEZİ YÖNTEMİ 28
3.9. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ 29
Davranışsal Değerlendirme 29
Biyokimyasal Değerlendirme 31
3.10. DENEYDE KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER 32
Yükseltilmiş Artı Labirent 32
Kullanılan Kimyasal/Biyolojik Maddeler ve Farmakolojik Ajanlar 32
3.11. ETİK KONULAR VE İZİNLER 34
3.12. İSTATİSTİK ANALİZLER 34
4.BULGULAR 35
4.1. TRAVMA GÜNÜ KARŞILAŞTIRMALARI 35
4.2. TEKRARLI ÖLÇÜM KARŞILAŞTIRMALARI 37
4.3. DENEY GÜNÜ KARŞILAŞTIRMALARI 42
4.4. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME 43
4.5. DENEY GÜNÜ DAVRANIŞ ÖZELLİKLERİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN KORELASYONU 46
5. TARTIŞMA 71
6. SONUÇLAR 81
7. KAYNAKÇA 83

KISALTMALAR

5-HT : Serotonin
Aİ : Anksiyete İndeksi
AKGS : Açık Kollara Giriş Sayısı
AKS : Açık Kollarda Geçirilen Süre
BDT : Bilişsel Davranışçı Terapi
CRF : Kortikotropin Releasing Faktör
DSM : Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
EMDR : Eye Movement Desensitization and Reprocessing
GABA : Gama Aminobütirik Asit
LGS : Labirentte Geçen Süre
NA : Norepinefrin
OKB : Obsesif Kompülsif Bozukluk
SF : Serum Fizyolojik
SNRI : Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
SPS : Single Prolonged Stress
SSRI : Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TES : Toplam Eksplorasyon Sayısı
TSSB : Travma Sonrası Stres Bozukluğu

TABLOLAR

Tablo 1. Çalışmaya alınan deney grupları 26
Tablo 2. Deneyde kullanılacak kimyasal/biyolojik maddeler ve farmakolojik ajanlar 33
Tablo 3. Deney hayvanlarının travma gününe ait davranış özelliklerinin naif kontrol grubu ile karşılaştırılması 37
Tablo 4. Travma uygulanan deney hayvanlarının travma gününden deney gününe kadar geçen sürede davranış özellikleri değişimi 38
Tablo 5. Deney hayvanlarının deney gününe ait davranış özelliklerinin karşılaştırılması 43
Tablo 6. Deney hayvanlarının farklı beyin bölgelerindeki doku monoamin düzeylerinin karşılaştırılması 44
Tablo 7. Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu 47
Tablo 8. Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu 50
Tablo 9. Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu 53
Tablo 10. Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu 56
Tablo 11. Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu 59
Tablo 12. Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu 62
Tablo 13. Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu 65
Tablo 14. Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu 68

ŞEKİLLER

Şekil 1. Yükseltilmiş Artı Labirent 32
Şekil 2. Çalışma gruplarına göre (a) prefrontal korteks, (b) dorsal hipokampüs, (c) amigdaloid kompleks ve (d) beyin sapı doku NA düzeyleri 45
Şekil 3. Çalışma gruplarına göre (a) prefrontal korteks, (b) dorsal hipokampüs, (c) amigdaloid kompleks ve (d) beyin sapı doku 5-HT düzeyleri 46
Şekil 4. Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri 48
Şekil 5. Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri 51
Şekil 6. Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri 54
Şekil 7. Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri 57
Şekil 8. Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri 60
Şekil 9. Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri 63
Şekil 10. Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri 66
Şekil 11. Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri 69

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı deneysel olarak travmatik stres bozukluğu yaratılan sıçanlarda Hidrokortizonun sönme üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Deneysel hayvan çalışması olarak tasarlanan bu çalışma, Marmara Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'nda, 12 haftalık 200-300 gr ağırlığındaki Wistar suşu 24 sıçan ile yürütülmüştür. Sıçanlar, naif kontrol grubu, sönme grubu, serum fizyolojik (SF) grubu ve hidrokortizon grubu olmak üzere 4 gruba; 3 erkek ve 3 dişi sıçan şeklinde random olarak atanmıştır. Naif kontrol grubunda travmatik stres oluşturulmamış, sönme grubunda travmatik stres sonrası, 3 günlük korku söndürme alıştırması yapılmış, SF grubunda travmatik stres sonrası, 3 günlük korku söndürme alıştırması yapılmış ve intraperitoneal SF uygulanmış, hidrokortizon grubunda ise travmatik stres sonrası, 3 günlük korku söndürme alıştırması yapılmış ve intraperitoneal hidrokortizon uygulanmıştır. Gruplar arasında; davranışsal parametreler (uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek keşfetme süresi, donakalma süresi, yer değiştirme sayısı ve anksiyete indeksi) ve amigdaloid komplex, hipokampüs, prefrontal bölge, beyin sapı bölgelerinin norepinefrin (NA) ve serotonin (5-HT) doku düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca, davranış parametreleri ile NA ve 5-HT düzeyleri arasındaki korelasyonları analiz edilmiştir.

Bulgular: Travma gününde, davranış parametreleri olan; uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi ve yer değiştirme sayısı; sönme grubu, SF grubu ve Hidrokortizon grubunda naif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Sönme grubu, SF grubu ve hidrokortizon grubunda travma sonrası yapılan alıştırmalar ile; SF grubunda 6 parametrede, sönme grubunda 5 parametrede ve hidrokortizon grubunda 2 parametrede iyileşme görülmüştür. Deney gününde yapılan değerlendirmelerde ise; davranış parametreleri içinde sadece dokunma sayısı açısından 4 çalışma grubu arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0,026$). Yapılan post-hoc karşılaştırmalarda hidrokortizon grubu ile naif kontrol grubu arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (sırasıyla; dokunma sayısı ortancası 17,0 ve 8,7, $p<0,05$). Deney günüde hesaplanan anksiyete indeksi gruplar arasında benzer bulunmuştur. Biyokimyasal değerlendirmelerde ise; sadece beyin sapı NA düzeyinde dört çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,026$). Yapılan post-hoc karşılaştırmalarda SF grubu ile naif kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (sırasıyla; beyin sapı doku NA düzeyi ortancası 12,3 ng/mg ve 23,3 ng/mg, $p<0,05$). Naif kontrol grubunda; beyin sapı doku NA düzeyi ile yer değiştirme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde($R=-0,829$ ve $p=0,042$), ve amigdala doku NA düzeyi ile uzak durma süresi arasında pozitif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($R=0,886$ ve $p=0,019$) Sönme grubunda; amigdaloid kompleks doku 5-HT düzeyi ile donakalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,841$ ve $p=0,036$) ve beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile donakalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,899$ ve $p=0,015$) saptanmıştır. SF grubunda; prefrontal korteks doku NA düzeyi ile anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,829$ ve $p=0,042$) ve beyin sapı doku NA düzeyi ile anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,829$ ve $p=0,042$) saptanmıştır. Hidrokortizon grubunda; prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=0,845$ ve $p=0,034$), esneyerek uzama sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=0,845$ ve $p=0,034$) ve anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,829$ ve $p=0,042$) saptanmıştır. Ayrıca yine hidrokortizon grubunda; beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,845$ ve $p=0,034$) ve esneyerek uzama sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,845$ ve $p=0,034$) saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sınırlılıkları çerçevesinde, hidrokortizonun sönme üzerine etkilerinin SF ile benzer olduğu belirlenmiştir. Daha kapsamlı hayvan deneyleri ile verilerimizin desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Hayvan Deneyi, Davranış Özellikleri, Norepinefrin, Serotonin.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the effects of Hydrocortisone on extinction in rats experimentally induced with traumatic stress disorder.

Materials and Methods: Designed as an experimental animal study, this research was conducted at the Marmara University Experimental Research and Animal Laboratory with 24 Wistar rats weighing between 200-300 grams for 12 weeks. The rats were randomly assigned to four groups: naive control group, extinction group, physiological saline (PS) group, and Hydrocortisone group, each consisting of 3 male and 3 female rats. Traumatic stress was not induced in the naive control group, while in the extinction group, after traumatic stress, a 3-day fear extinction training was conducted. In the PS group, after traumatic stress, a 3-day fear extinction training was conducted, and intraperitoneal physiological saline was administered. In the Hydrocortisone group, after traumatic stress, a 3-day fear extinction training was conducted, and intraperitoneal Hydrocortisone was administered. Behavioral parameters (duration of avoidance, duration of touch, number of touches, strech attend approach time, number of strech attend posture, freezing time, number of displacements, and anxiety index) and tissue levels of Norepinephrine (NA) and Serotonin (5-HT) in the amygdala complex, hippocampus, prefrontal region, and brainstem regions were compared among the groups. Additionally, correlations between behavioral parameters and NA and 5-HT levels were analyzed.

Results: On the day of trauma, behavioral parameters including the duration of avoidance, duration of touch, number of touches, strech attend approach time, number of strech attend posture, freezing time, and number of displacements showed statistically significant differences compared to the naive control group in the extinction group, PS group, and Hydrocortisone group. Improvement was observed in 6 parameters in the PS group, 5 parameters in the extinction group, and 2 parameters in the Hydrocortisone group with the exercises performed after trauma. On the experimental day, a statistically significant difference was found among the four study groups only in terms of the number of touches ($p=0.026$). In post-hoc comparisons, a

statistically significant difference was found between the Hydrocortisone group and the naive control group (median touch count 17.0 and 8.7, respectively, $p<0.05$). The anxiety index calculated on the experimental day was similar among the groups. In biochemical evaluations, a statistically significant difference was found only in the brainstem NA level among the four study groups ($p=0.026$). In post-hoc comparisons, a statistically significant difference was found between the PS group and the naive control group (median brainstem tissue NA level 12.3 ng/mg and 23.3 ng/mg, respectively, $p<0.05$). In the naive control group, a statistically significant negative correlation was found between brainstem tissue NA level and the number of displacements ($R=-0.829$ and $p=0.042$). In the extinction group, a statistically significant negative correlation was found between amygdala complex tissue 5-HT level and freezing time ($R=-0.841$ and $p=0.036$) and between brainstem tissue 5-HT level and freezing time ($R=-0.899$ and $p=0.015$). In the PS group, a statistically significant negative correlation was found between prefrontal cortex tissue NA level and anxiety index ($R=-0.829$ and $p=0.042$) and between brainstem tissue NA level and anxiety index ($R=-0.829$ and $p=0.042$). In the Hydrocortisone group, a statistically significant positive correlation was found between prefrontal cortex tissue 5-HT level and strech attend approach time ($R=0.845$ and $p=0.034$), and the number of strech attend posture($R=0.845$ and $p=0.034$), and a statistically significant negative correlation was found between anxiety index ($R=-0.829$ and $p=0.042$). Additionally, in the Hydrocortisone group, a statistically significant negative correlation was found between brainstem tissue 5-HT level and strech attend approach time ($R=-0.845$ and $p=0.034$) and the number of strech attend posture ($R=-0.845$ and $p=0.034$).

Conclusion: Within the limitations of our study, it was determined that the effects of Hydrocortisone on extinction are similar to PS. Further support of our data with more comprehensive animal experiments is necessary.

Keywords: Post-Traumatic Stress Disorder, Animal Experiment, Behavioral Characteristics, Norepinephrine, Serotonin.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte dünya nüfusunun yaklaşık %70'inin bir travma ile karşılaştığı bildirilmektedir (1). Travma ile karşılaşan kişilerin önemli bir bölümü güçlü bir baş etme yanıtı göstermekle birlikte, bir kısmında travma sonrası en önemli hastalık olarak travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gelişmektedir (2). Özellikle sosyal açıdan dezavantajlı gruplarda, gençlerde, kadınlarda, askerlerde veya diğer güvenlik personellerinde, itfaiyeciler gibi afetlere ve kitlesel olaylara ilk müdahale edenlerde TSSB'nin görülme sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (3-10).

TSSB olan kişilerin hem işle ilgili hem de diğer kişiler arası ilişkilerinde zorluklar yaşadığı ve ayda ortalama 3 gün üretkenlik kaybı yaşadığı gösterilmiştir (11). TSSB olan kişilerde kronik hastalık görülme sıklığının arttığı, bunun erken yaşlanma ve hatta erken ölüm ile ilişkili olabildiği bildirilmektedir (12, 13).

TSSB patofizyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı öğrenim modelleri olabileceği üzerinde durulmaktadır (14). Korku genellemesi modeli,koşullu tehlike işaretiyle benzer özellikleri olan uyarandan neden korkulacağını, ya da azalmış korku inhibisyonu modeli TSSB semptomlarının neden devam ettiğini açıklayabilmektedir (14). Yapılan bir çalışmada travmatik olaya maruz kalan bir kişi travmayı ve/veya travmanın sonuçlarını aşırı olumsuz bir şekilde değerlendirir ve otobiyografik hafızası zayıf detaylandırma ve bağlamsallaştırma ile karakterize eder ise, TSSB'nin kalıcı hale gelebildiği gösterilmiştir (15). Bilgi işleme teorilerinde ise; korku ve kaygı, yorumlama, hafıza ve dikkat gibi bilişsel faktörler TSSB'nin ortaya çıkmasında rol almaktadır (16).

Vücudumuzun strese karşı verdiği cevap; birkaç fizyolojik sistemin aktivasyonu ile ortaya çıkan emosyonel ve fiziksel yanıtlar sonucunda oluşmaktadır (17). Hipotalamo-pitüiter adrenal aks aktivasyonu strese karşı verilen cevabın en temel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. TSSB patofizyolojisinde bu aksta meydana gelen değişimler suçlanmaktadır. Stres varlığında kortikotropin releasing faktör (CRF) pitüiter bez üzerinde uyarıcı etki göstererek steroid sentezlenmesini ve bu sayede monoaminler aracılığı ile stres reaksiyonlarının oluşmasını sağlamaktadır (18, 19).

TSSB patofizyolojisinin ortaya konmasında hayvan deneyleri önemli bir yer almıştır. Travma ilişkili bozukluklar ile ilgili ilk çalışmalar öğrenilmiş çaresizlik üzerine kurgulanmış, sonraki çalışmalarda ise artmış glukokortikoid negatif geri besleme ve artmış katekolamin salınımı gibi faktörlerin üzerinde durulmuştur (20, 21).

Ratlar ile yapılan çalışmalarda, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksta, hipokampal glukokortikoid reseptörlerinin TSSB benzeri durumun gelişiminde önemli rol oynadığı, yüksek doz glukokortikoid uygulamasına, hipokampüsün dorsal ve ventral dentat girus bölgelerinde c-FOS protoonkogen ekspresyon değişikliklerinin eşlik ettiği belirlenmiştir (22). Birçok çalışmada artmış noradrenalin düzeyinin TSSB patofizyolojisinde majör rol oynadığı gösterilmiştir (23,24). Glukokortikoidler lokus seruleustaki noradrenerjik nöronların CRH tarafından indüklenmesini engeller (25). Artmış nöradrenerjik aktivite ve rölatif hipokortizolemi, travmatik anıların kodlanmasını artırabilir ve bu anıların geri çağrılmasının engellenmesini bozabilir (25). Serotonin sistemi de stres yanıtlarının koordinasyonunda noradrenalin ve CRH sistemi ile etkileşir (25).

TSSB, korku yanıtında aşırılık ve korku sönmesinde eksiklik ile ilişkilidir (26). Kemirgenlerde korku sönümlenmesi, insanlarda TSSB tedavisinde kullanılan maruziyet temelli terapilerin ana mekanizmasını yansıtır (26). Sönme ile ilgili yapılan preklinik davranışsal ve farmakolojik çalışmalar, sönme temelli bilişsel davranışçı terapilerin klinik bağlamdaki önemi nedeni ile oldukça ilgi uyandırmaktadır (27). Stres ve artmış noradrenalin düzeyinin sönmenin öğrenilme sürecini bozduğu bildirilmiştir (27). Serotonin düzeyindeki değişiklikler; korku koşullanmasını artırabilir, ipucuna ilişkin korkunun sönmesini ve sönmenin geri çağrılmasını bozabilir (28). Tüm bu bağlantılara rağmen, korku hafızasının farmakolojik olarak silinmesinde ve sönme temelli bilişsel davranışçı terapilerin farmakolojik tedavilerle güçlendirilmesinde yeterli başarı sağlanamamıştır (29). Birçok hastada psikolojik tedavilerin etkinliği bildirilmesine rağmen, bu tedaviler ile %50'lere varan başarısızlık oranları rapor edilmektedir (30). Psikofarmakolojik tedavi ile de benzer tedavi yanıtsızlığı oranları söz konusudur. TSSB hastalarında sıklıkla reçete edilen SSRI'lar ile ilgili meta analizler bu ilaçların plasebo ile benzer etkinlik gösterdiğini vurgulamaktadır. Kullanılan psikofarmakolojik tedavilerin etkinliğinin düşük olması, yeni ilaçların ve yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılması gerektiğini göstermektedir (31). Preklinik

çalışmalar ile korku hafızasının sönmesine dair nöral temellerin daha iyi anlaşılması, travmatik anıların etkin olarak tedavi edilmesinde rehberlik edebilir (32).

Yapılan çalışmalarda kortizolün korku anılarının pekiştirilmesini sağladığı ve geri hatırlanmasını engellediği/azalttığı gösterilmiştir (33). Bazı hastalarda travma sonrasında yükselen kortizol seviyelerinin zaman içerisinde azaldığı ve hipokortizolemik durum geliştiği çalışmalarda gösterilmiştir. Kortizol düzeyinde düşme ile korku anılarının geri gelmesinin engellenemediği, bu sayede travma uyarıcılarına yeniden maruz kaldığı ve stres seviyesinin arttığı belirtilmiştir (34). Bir çalışmada hidrokortizon verilmesi ile TSSB semptomlarının azaldığı ifade edilmiştir (35). Yapılan diğer çalışmalarda ise düşük kortizol düzeyinin TSSB semptom alevlenmelerine neden olduğu sorusunun daha çok araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (36, 37). Kortizol düzeyindeki değişiklikler ve TSSB hastalığı arasında bir ilişki bulunup bulunmadığına dair veriler ve hidrokortizon tedavisinin TSSB hastalığı üzerindeki etkileri tartışmaya açıktır.

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı deneysel olarak travmatik stres bozukluğu yaratılan sıçanlarda hidrokortizonun sönme üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Araştırmanın uzak erimli amacı ise psikiyatri klinik pratiğinde travma sonrası stres bozukluğu tedavisinde psikoterapi ve medikal tedavi birlikteliği ile ilgili literatüre katkı sunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. STRES VE AKUT STRES BOZUKLUĞU

Stres Kavramı

Stres, birey ve bireyi kuşatan çevresi ile arasında oluşan, kişinin kapasitesini olumsuz etkileyen, kişiyi zorlayarak dayanma sınırını aşan fizyolojik ve psikolojik sağlığını tehlikeye düşüren her türlü etkileşim olarak tanımlanmaktadır (38-40).

Bireyler kendileri için tehdit oluşturan olaylara yani stres durumlarına karşı bedensel ve zihinsel olarak kaçma veya karşılaşılan stresle mücadele etme yolunu seçerler. Stresle karşılaşıldığında verilen tepki bireyler arasında farklılık gösterir. Stresle başa çıkma, bireylerin stres etkilerini en az seviyeye indirmek için gösterdiği uyum sağlamaya yönelik dinamik, bilişsel ve davranışsal çabalar olarak değerlendirilir (41-43).

Beyin kısa süren stres durumlarında ortaya çıkan değişimlere uyum sağlayabilirken, uzun süren stres durumlarında uyum sağlama yeteneğinde yetersizlikler oluşabilmektedir. Yüksek düzeyde stres, stres tepkisi ile birlikte bireylerin çaresiz hissetme ve korku duymalarına da sebep olur. Stres birey için olağandan şiddetliyse, bağlantı kurma, anlamlandırma, denetleme süreçleriyle sağlanan baş etme mekanizması etkisiz hale gelir (44-46). Baş etme mekanizmalarının etkisiz kaldığı şiddetli stres travma olarak adlandırılır.

Travma; bireyde korku, çaresizlik veya dehşete düşme gibi tepkilere yol açan, bireyin kendisinin yaşadığı, tanık olduğu veya sevdiği birinin kötü bir olay yaşadığını öğrendiği, fiziksel ve zihinsel bütünlüğe yönelik tehdit ortaya çıkaran süreç olarak tanımlanabilir (47, 48).

Akut Stres Bozukluğu

Akut Stres Bozukluğu ya da Akut Stres Reaksiyonu, bireyin ölüm tehdidi, ciddi yaralanma ya da cinsel saldırı gibi baş edilmesinin çoğu kişi tarafından mümkün olmayan ağır travmatik düzeyde stres kaynağı ile karşılaştıktan sonraki 30 gün içerisinde oluşan belirti ve bulgular bütünüdür (49, 50). Akut stres bozukluğu çoğunlukla belirgin yoğun korku, çaresizlik ve dehşet duygusu uyandıracak şekilde, anksiyete semptomları, dissosiyatif semptomlar, yeniden yaşama ve kaçınma

belirtileri ile kendini gösteren ruhsal bir bozukluk sürecidir. Bu tablonun, 30 günden fazla sürdüğü ya da travmanın otuzuncu gününden sonra ortaya çıktığı durumlar ise TSSB olarak adlandırılır (50, 51). Akut stres bozukluğu tanısı, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) kriterlerine göre konulur (52). Ayırıcı tanıda panik atak, uyum bozukluğu, madde kullanımı, analjezik etkisi altında olma, Obsesif Kompülsif Bozukluk (OKB), TSSB ve travmatik beyin hasarı göz önünde tutulmalıdır. Efektif şekilde tedavi edildiğinde dahi akut stres bozukluğu olgularında TSSB gelişme riski mevcuttur. Tedavide bilişsel-davranışçı terapiler, göz hareketleriyle duyarsızlaştırma ve yeniden işleme, grup terapileri ve gevşeme egzersizleri kullanılmaktadır. Anksiyeteyi azaltmak ve psikoterapiyi kolaylaştırmak için özellikle ağır olgularda SSRI grubu ilaçlardan faydalanılabilir (41, 53, 54).

DSM-5'e göre akut stres bozukluğu; travmatik bir olaydan sonra 3 gün ile 1 ay arasında gelişen, kaçınma, artmış uyarılmışlık, olayı tekrar tekrar yaşama ve disosiyatif semptomları içeren bir durum olarak tanımlanmaktadır (55).

Tanı ölçütleri aşağıdaki gibi sıralanır;

A. Aşağıdaki olaylardan biriyle ya da daha fazlasıyla gerçek ya da göz korkutucu bir biçimde (ölümlü veya ağır yaralanmanın gerçekleştiği) karşılaşmış ya da cinsel saldırıya uğramış olma

1. Doğrudan travmatik olaylar yaşamış olma
2. Başkalarının yaşadığı travmatik olayları doğrudan doğruya görme
3. Bir aile ferdinin ya da yakın bir arkadaşının ağır travmatik olaylar yaşadığını öğrenme
4. Travmatik olayların en rahatsız edici detayları ile yineleyici bir biçimde ya da aşırı düzeyde karşılaşmış olma (polis memurlarının çocuk istismarı örneklerini tekrar tekrar deneyimlemesi)

B. Travmatik olaylardan sonra başlayan travmatik olaylara ilişkin istem dışı oluşan belirtiler, olumsuz duygudurum, disosiyasyon, kaçınma ve uyarılmayı kapsayan aşağıdaki herhangi beş grup belirtilerden dokuz veya dokuzun üzerinde belirtinin varlığı (≥ 9/14)

İstem Dışı Oluşan Belirtiler

1. Travmatik olayların yineleyici, istem dışı stres ve kaygı yaratan anıları.

2. İçeriği ya da duygulanımı travmatik olaylarla ilişkili yineleyici stres ve kaygı oluşturan düşler.

3. Kişinin travmatik olayları sanki yeniden gerçekleşiyormuş gibi hissettiği ya da davrandığı disosiyasyon tepkileri (flashbackler)

4. Travmatik olayları anımsatan ya da işaret eden iç ya da dış uyaranlarla karşılaşınca yoğun ya da uzun süreli bir ruhsal sıkıntı yaşama ya da fizyolojiyle ilgili belirgin tepkiler oluşturma.

Olumsuz Duygudurum

5. Sürekli biçimde olumlu duyguları yaşayamama

Çözülme (Dissosiyasyon) Belirtileri

6. Kişinin çevresindekilerle ya da kendisiyle ilgili olarak değişmiş bir gerçeklik algısı geliştirmesi (kendisini başkasının gözünden görme, şaşkın bir durumda olma, zamanın yavaşlaması v.b.)

7. Travmatik olay(lar)ın önemli bir kısmını hatırlayamama (kafa travması ya da alkol gibi madde kullanımları ile ilişkili olmayan, özellikle dissosiyatif amneziye bağlı olarak gelişen)

Kaçınma Belirtileri

8. Travmatik olaylarla ilgili ya da yakından ilişkili stres yaratan ve korku oluşturan anılar, düşünceler ya da duygulardan kaçınma ve uzak durma çabaları

9. Travmatik olaylarla ilgili ya da yakından ilişkili stres yaratan ve korku oluşturan anılar, düşünceler ya da duyguları uyandıran dış uyarıcılardan (kişiler, çevre, konuşmalar, etkinlikler vb.) kaçınma ya da uzak durma çabaları

Uyarılma Belirtileri

10. Uyku bozuklukları

11. İnsanlara karşı sözel ya da sözel olmayan saldırganlıkla dışa vurulan kızgın davranışlar, öfke patlamaları

12. Her an tetikte olma

13. Odaklanma zorluğu

14. Abartılı irkilme tepkileri

C. Bu bozukluğun (B tanı ölçütündeki belirtilerin) süresi, örselenmeyle karşılaştıktan sonra, üç günle bir ay arasında değişir (55).

2.2. TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU

Tanımı ve Tarihçesi

Ruhsal travma, bireylerin ruhsal bütünlüğünü farklı şekillerde bozan, sarsan, yaralayan yaşantılar için kullanılmaktadır. Psikanalizde ise travma, benliğin üstesinden gelemeyeceği, baş edemeyeceği boyutta içsel ya da dışsal uyaranlar kümesi ile yüz yüze gelmesidir (56).

DSM-5 içerisinde travmatik yaşantı; 'doğrudan bireyin yaşadığı ya da tanıklık ettiği, aile bireyi ya da yakın arkadaşın başına gelen ya da mesleki olarak yineleyici, aşırı düzeyde karşılaşılan, gerçek ya da göz korkutucu bir biçimde ölümle ya da ağır yaralanmayla karşılaşmış ya da cinsel saldırıya uğramış olma' olarak ifade edilmiştir (55, 57).

Tarihte birçok yazılı kaynakta travmaya maruz kalan kişilerde duygusal ve ruhsal belirtilerin ortaya çıktığı belirtilmiştir. Tarihteki en eski yazılı kaynak olarak bilinen Gılgamış Destanı'nda travma sonrası stres belirtilerine değinilmiştir. Herodot, Hipokrat, Shakespeare gibi edebiyat ve tıp dünyasındaki bir çok ismin travma sonrası gelişen belirtileri eserlerinde yer verdiği görülmektedir (58-60).

17. yüzyılda savaşa giden bazı askerlerde gözlemlenen birtakım psikolojik durumlar "Da Costa Sendromu", "asker kalbi", "irritable kalp" gibi çeşitli adlarla tanılandırılmıştır (61). Birinci Dünya Savaşı'nın neden olduğu ağır yıkım karşısında askerlerde ortaya çıkan hareket bozuklukları, füg(kaçış), paraliziler, histerik konuşamama, hafıza problemleri, tinnitus, sese aşırı duyarlılık, sersemlik gibi psikolojik sorunlarla çok karşılaşılmış, bu duruma 'Gülle Şoku' tanımlaması yapılmıştır (62, 63).

Travmanın ruhsal etkileri İkinci Dünya Savaşı'nda da göze çarpmış ve "büyük stres reaksiyonu" olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte TSSB tanısının DSM'de yer alması 1970'li yıllarda Vietnam gazileri ile yapılan çalışmalarla oluşturulmuştur (64). DSM-I'de "büyük stres tepkisi" ve DSM-II'de "uyum bozukluğu" adı altında yer alan travma ile ilişkili bozukluklar DSM-III ile birlikte "Travma Sonrası Stres Bozukluğu" başlığı altında yer almıştır (65, 66). DSM-III'de travma insanın normal deneyim sınırları dışında gerçekleşen ve kişilerde stres belirtisi yaratan yaşantılar olarak ifade edilmiştir (67). DSM-III-R de ise bedensel bütünlük yanı sıra ruhsal iyilik haline yönelik tehlikeler de travmatik olay kapsamına alınmıştır (68). DSM-IV ve DSM-IV-

R de ise “normal kişilerin yaşadığı sıradan olaylar haricinde” ve “herkes için sıkıntı yaratan yaşantı” ifadeleri ile ruhsal bütünlüğü dair tehdit kavramı çıkarılmış, kişinin sübjektif algısının temel olduğu, yaşantı karşısında korku, çaresizlik ve dehşet duygularının belirmesi gerekliliğini ifade eden bir “A(2)” kriteri dahil edilmiştir (69, 70).

DSM-5 ile birlikte daha önce Anksiyete Bozuklukları başlığı içerisinde yer alan “Travma ve Stressörle İlişkili Bozukluklar” aynı isimle ayrı bir başlıkta yer almıştır. Ayrıca DSM-5 ile birlikte A2 kriteri kaldırılmış, A1 kriterinin içeriği genişletilerek “ikincil travma” kavramının ilk kez DSM tanı sistemine dahil olması sağlanmıştır (55, 71).

Büyük travmalar sonrası bireylerin somatik, bilişsel, duygusal ve davranışsal tepkiler oluşturduğu psikolojik durum TSSB olarak tanımlanmıştır (72). Gerçek bir tehdit veya tehdit edici tehlike içeren bir olayı yaşamış, tanık olmuş veya karşılaşmış bireylerde ortaya çıkan ve 30 günden uzun süren, aşırı duyarlı olma sonucu aşırı tepkisellik, anı tekrar tekrar yaşama, kaçınma, dış dünyaya ilginin azalması gibi belirtilerin görüldüğü bir rahatsızlıktır. Hastalarda klinik açıdan belirgin bir kaygı ve korku hali, toplumsal, mesleki ve diğer sosyal alanlarda işlevselliğin bozulması durumu oluşur (55). TSSB’nin iki temel klinik alt tipi tanımlanmıştır, birincisi aşırı uyarılma semptomları, ikinci olarak dissosiasyon, uyuşma ve fizyolojik tepkisizlik sürecidir (73).

DSM-5; 1- yeniden yaşantılama, 2- kaçınma, 3- olumsuz bilişler ve olumsuz ruh hali 4- aşırı uyarılmışlık semptomları şeklinde dört tanısal kümede değerlendirilen belirtileri içermektedir. Ek olarak tepkilerde yavaşlama ve yabancılaşma gibi özgül belirtiler de görülebilir. Bu belirtiler 3-30 gün arasında sürerse akut stres bozukluğu; 1 aydan uzun devam etmesi durumunda TSSB olarak tanımlanmaktadır (55). Akut stres bozukluğu ile TSSB hemen hemen aynı semptom kümesini içermektedir. TSSB, akut stres bozukluğunun kronikleşmiş hali olarak değerlendirilebilir.

DSM-5’e göre TSSB’nin tanı kriterleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır (55);

A. Aşağıdaki sıralanan olaylardan biriyle veya birden fazlasıyla, gerçek ya da göz korkutacak şekilde ölümle, ağır yaralanmayla karşılaşmış olma veya cinsel saldırıya uğramış olma;

1; Doğrudan travmatik olay/olayları yaşama,

2; Başkalarının yaşadığı olay/olaylara doğrudan doğruya tanıklık etme,

3; Bir aile üyesinin veya yakın bir arkadaşının travmatik olay/olaylar yaşadığını öğrenme. Aile üyesinin veya yakın arkadaşının gerçek ölümü veya ölüm olasılığı kaba kuvvetle ya da kaza sonucu gerçekleşmelidir.

4; Travmatik olay/olayların kötü ayrıntılarıyla tekrarlayıcı bir biçimde veya aşırı düzeyde karşı karşıya kalma

B. Travmatik olay/olaylardan sonra başlayan, sarsıcı olaya ilişkin istem dışı oluşan aşağıda sıralanan belirtilerin birinin veya daha fazlasının varlığı;

1; Travmatik olayların tekrarlayıcı, istemsiz oluşan (istem dışı gelişen) sıkıntı veren anıları.

2; İçeriği yada duygulanımı travmatik olaylarla ilgili olan tekrar tekrar görülen sıkıntı veren düşler.

3; Bireyin travmatik olayı sanki yeniden oluyormuş gibi hissettiği veya davrandığı disosiyasyon (çözülme) tepkileri

4; Travmatik olayı işaret eden veya anımsatan iç yada dış uyaranlarla karşılaşma sonucunda yoğun veya uzun süren ruhsal sıkıntı yaşama

5; Travmatik olayı işaret eden veya anımsatan iç yada dış uyaranlarla karşılaşma sonucunda fizyolojik olarak belirgin tepkiler gösterme,

C. Aşağıdakilerden birinin veya her ikisinin birlikte olmasıyla karakterize, travmatik süreçten sonra oluşan, travmatik olaya ilişkin uyaranlardan devamlı kaçınma,

1; Travmatik olay/olaylarla ilgili ya da yakından ilişkili, sıkıntı veren anılar, düşünceler ve duygulardan kaçınma veya uzak durma çabaları,

2; Travmatik olay/olaylarla ilgili ya da yakın ilişkili, sıkıntı veren anılar, düşünceler ya da duyguları uyandıran çevresel hatırlatıcılardan (etkinlikler, yerler, insanlar, konuşmalar, nesneler ve durumlar) kaçınma veya bunlardan uzak durma çabaları.

D; Aşağıdakilerden ikisinin ya da daha fazlasının olmasıyla karakterize, travmatik olay/olayların çıkmasından sonra başlayan ya da kötüleşen, örseleyici olaya ilişkin bilişlerde ve duygudurumunda olumsuz değişiklikler gerçekleşmesi:

1; Travmatik olay/olayların önemli bir bölümünü hatırlayamama (özellikle dissosiyatif amnezi sonusunda)

2-Kendisi ya da başkaları ile ilgili veya dış dünya ile ilgili sürekli ve abartılı olumsuz inanışlar ya da beklentiler.

3. Travmatik olay(lar)ın nedenleri ve sonuçlarıyla ilgili olarak, kişinin kendisini ya da başkalarını suçlamasına neden olan, süreklilik arz eden çarpık bilişler.

4. Olumsuz duygusal durumun süreklilik göstermesi (korku, öfke ve utanç v.b.).

5. Önemli aktivitelere karşı ilgide ya da katılımda fark edilir düzeyde azalma.

6. Başkalarından kopma ya da başkalarına yabancılaşma duyguları.

7. Süreklilik arz edecek şekilde olumlu duygular yaşayamama.

E. Aşağıdakilerden ikisi ya da daha fazlası ile karakterize, travmatik olay/olayların gerçekleşmesi ile başlayan ya da kötüleşen, travmatik olay(lar)la ilişkili uyarılma ve tepki gösterme şeklinde belirgin değişiklik olması:

1. İnsanlara ya da objelere karşı sözel ya da sözel olmayan saldırganlıkla dışa vurulan, kızgın davranışlar ve öfke patlamaları.

2. Sakınmaksızın davranma ya da kendine zarar verici davranışlar gerçekleştirme.

3. Her an tetikte/hazırda olma.

4. Abartılı irkilme tepkisi gösterme.

5. Odaklanmada sorun yaşama.

6. Uyku bozuklukları.

F. Bu bozuk davranışların süresi (B, C, D ve E tanı ölçütlerinde yer alan) bir aydan daha uzundur.

G. Bu bozukluk klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya, toplumsal, çalışma alanları ya da önemli diğer sosyal alanlarda işlevsellik kaybına neden olur.

H. Bu bozukluk alınan bir maddenin ya da bir sağlık sorununun oluşturduğu fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Olup olmadığı belirtilmesi gereken;

- Gecikmeli dışavurum ifade etme: Tanıda ifade edilen ölçütler olaydan en az 6 ay geçtikten sonra karşılanıyorsa belirtilmelidir.

- Dissosiyatif belirtiler (çözülme belirtileri) gösteren kişi TSSB tanı ölçütlerini karşılamaktadır. Ayrıca kişi tetikleyici uyarana tepki olarak aşağıdakilerden birinin belirtilerini devamlı veya yineleyici olarak yaşamaktadır:

1. Depersonalizasyon (kendine yabancılaşma): Kişinin zihinsel süreçlerinden ya da vücudundan koptuğu algısını yaşadığı, yaşanılanlara dışarıdan bir gözlemciymiş gibi baktığı, sürekli ya da yineleyici yaşantılar (bir düş içinde olduğunu düşünme; kendisinin ya da vücudunun gerçekdışı olduğu hissine kapılma; zamanın yavaş aktığını düşünme v.b.).

2. Derealizasyon (gerçek dışılık): Çevredekilerin gerçekdışı olduğuna inanarak, sürekli ya da tekrar edici durumlar yaşama (kişinin çevresini gerçekdışı kabul ederek düşsel bir yaşam).

Not: Bu alt tanımlamanın kullanılabilmesi dissosiyasyon belirtilerinin; bir maddenin (alkol veya diğer madde yoksunlukları sırasındaki davranışlar) ya da başka bir sağlık probleminin (kompleks parsiyel nöbetler veya diğer psikolojik hastalıklar) neden olduğu davranışlara bağlanamıyor olmasını gerektirmektedir.

DSM-5'e göre TSSB tanısının konulabilmesi; yeniden yaşantılama belirtilerden (B) en az 1 ölçütün, kaçınma belirtilerinden (C) en az 1 ölçütün, bilişsel ve duydurumda olumsuz değişiklikler ölçütünden (D) en az 2, artmış uyarılmışlık belirtilerinden (E) en az 2 ölçütün karşılanmasını gerektirir (55).

Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre, çocuklarda travmaya maruz kalma %25-45 düzeyindedir (74). Ergenlerin ise travmaya maruz kalma durumlarının daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Ergenlerin yaklaşık %62'sinin yaşamları boyu potansiyel travmatik bir deneyime maruz kaldıkları bildirmiştir. Travmatik olaya maruz kalan ergen kızların %7,3'ünün, erkeklerin ise %2,2'sinin DSM-IV'e göre TSSB tanı kriterlerini karşıladığı bir çalışmada rapor edilmiştir (75).

Bir ya da birden fazla travmatik olaya maruz kalanların sadece küçük bir kısmında (<%10) TSSB geliştiği bildirilmektedir (76). Yapılan geniş çaplı bir araştırmada travmaya maruz kalan katılımcıların %5,6'sında tüm yaşam süresince TSSB belirti ve bulguları oluştuğu rapor edilmiştir. TSSB görülme sıklığının ülkeler arasında farklılık gösterdiği, %0,5 ila %14,5 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bu değişkenliğin ülkeler arasındaki travmatik olay tiplerindeki farklılıklardan kaynaklanabildiği ifade edilmiştir (2). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 27 ülkeden toplamda 200.000 den fazla kişinin katılımıyla gerçekleştirilen Dünya Ruh Sağlığı

araştırmasında, TSSB yaşam boyu yaygınlığının %4,8 ile en yüksek Ukrayna'da , %0 ile en düşük Nijerya'da olduğu bulunmuştur (77). Daha önceki çalışmalarda TSSB yaygınlığının travmatik olayın türü ile ilişkili olduğu ve kişilerarası travmatik olayların (cinsel istismar veya cinsel içerikli şiddet vb.) TSSB başlangıcı için artan bir risk oluşturduğu bildirilmiştir (78).

Etiyolojisi

Travmatik olaylar erkeklerde daha sık bildirilirken, travmatik olaylardan sonra TSSB geliştirme olasılığının kadınlarda daha yüksek olduğu rapor edilmektedir (79). Travmaya maruz kalmış kadınların %20'sinde, erkeklerin ise %8'inde TSSB geliştiği, cinsiyetin belirleyici rolü olabildiği bildirilmiştir.

Bireylerde TSSB'ye yol açabilecek birçok farklı nedenin olabileceği yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur (80).

Temel olarak travmayı oluşturacak etkenler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1. Doğal afetler (depremler, sel felaketi, yangınlar vb.)
2. İnsan eliyle kaza sonucu oluşan (trafik kazaları, iş kazaları, patlamalar vb.)
3. İnsan eliyle bilerek oluşturulan (Şiddet, cinsel istismar, tecavüz, savaşlar, terör eylemleri v.b.) (81).

TSSB'nin doğal afetler sonrasında görülme sıklığının, insan kaynaklı ve teknolojik felaketler sonrasında oluşanlardan daha düşük oranlarda olduğunu tespit edilmiştir (81). Travmanın insan tarafından oluşturulması, ölüm tehdidi içermesi, fiziksel yaralanma ile birlikte olması, acımasızlık ve insanlık dışı olarak kabul edilen süreçler içermesi travmanın etki şiddetini artırmaktadır. Travmanın birey için öznel bir anlam taşıması, travmayla karşılaşmanın ani olması, karşı karşıya kalma süresinin uzaması, kişide suçluluk duygusu uyandırması ve kişiye köşeye sıkıştırılmış hissettirmesi TSSB'nin oluşumunu kolaylaştıran etkenler olarak rapor edilmektedir (39, 82, 83).

Risk Faktörleri

Toplumu etkileyen travmatik olaylar sonrasında TSSB'nin bazı kişilerde görülmesinde hem bireysel etkiler hem de travmaya ilişkin özellikler rol oynamaktadır. Literatürde yer alan çalışmalar; psikolojik ve biyolojik risk

faktörlerinin TSSB'nin oluşması ve kişinin günlük aktivitelerini etkileyecek düzeyde devam etmesi üzerindeki etkisini göstermektedir (84). Travma öncesinde bireysel risk faktörleri olarak değerlendirilen kişisel özellikler strese (travma) karşı yapısal bir savunmasızlığa neden olarak bazı kişilerin TSSB belirti ve bulguları için daha duyarlı olmasına neden olmaktadır (85).

TSSB'nin bireysel risk faktörleri-stres modelleri, hem travma öncesi hem de travma sonrası etkenleri bir arada değerlendirmeye imkan sunacak şekilde oluşturulmasını gerektirmektedir. Kişilerin sosyal bağları ve aldığı destekler, bilişsel durumları ve olaylar ile başa çıkma tarzları, epigenetik gibi biyolojik faktörler, endokrin sisteme ait farklılıkları ve nörotrasmitter yapılar, yolaklar ve etkileşimleri gibi birçok faktör TSSB oluşması ve devam etmesi üzerinde rol oynamaktadır (86). Tüm ifade edilen bireysel risk faktörlerin yoğunluğu, TSSB'yi tetiklediği kabul edilen travmanın eşik değerinin daha düşük olmasına neden olacaktır.

Yapılan çalışmalar ile;

- Gençler göre yaşlılarda,
- Çocuklarda,
- Kadınlarda,
- Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda,
- Azınlık gruplarına,
- Evliler ile karşılaştırıldığında bekârlarda,
- Eğitim düzeyi düşük olanlarda,
- Obsesif, negatif yönlü kişilik örüntülerine sahip olanlarda,
- Daha önce yaşanmış travmatik olay geçmişi olanlarda,
- Eşlik eden psikiyatrik hastalıkları olanlarda,
- Aile öyküsünde psikiyatrik hastalıkları olanlarda ve
- Genetik olarak yatkınlığı bulunanlarda TSSB gelişim riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (87, 88).

Ayrıca travmatik olayın;

- Yaşamı tehdit edecek boyutta olması,
- Ağır fiziksel yaralanmalara ve fonksiyon kayıplarına neden olması,
- Kasıtlı ve insan eliyle yapılmış olması,
- Direk olarak karşılaşma ile deneyimlenmesi,

- Sayısı,
- Neden olduğu akut stres bozukluğu belirti ve bulgularının şiddeti,
- Kişi tarafından algılanan şiddeti,
- Dissosiyatif belirtilere neden olması,
- Sosyal destek düzeyinin yetersiz olması TSSB gelişmesi riskini artıran travmaya özgü diğer faktörler olarak rapor edilmiştir (88, 89).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında TSSB'yi öngören prediktif faktörleri araştırmıştır. Bu çalışmada toplam kriterlerin karşılandığı 68 çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda TSSB'yi öngören 7 prediktif faktör belirlenmiştir. Bunlar; travma öyküsü, önceki travmalara psikolojik adaptasyon, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, travma sırasında ölüm tehdidi algılanması, travma sonrası sosyal destek, travma süresince duygusal tepkiler ve peri-travmatik dissosiasyon olarak belirtilmiştir (88).

Başoğlu ve arkadaşları tarafından ülkemizde yürütülen bir çalışmada deprem sonrası travmatik stres cevabı araştırılmıştır. Bu çalışmada deprem sırasında daha yoğun korku hissetme, kadın cinsiyet, moloz altında kalmış olma, aileden birinin ölümü, geçmiş psikiyatrik hastalık, kurtarma çalışmalarına katılmış olma ve düşük eğitim düzeyi travmatik stres semptomları ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir (90).

Tedavisi

TSSB tedavisi, bir kişinin günlük yaşam işleyişini iyileştirmek amacıyla travmanın neden olduğu duyguların ve semptomların ortadan kaldırılmasını veya azaltılmasını içermektedir (91). Kanıta dayalı psikoterapiler TSSB ilk basamak tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır. İlaç tedavileri ise genellikle psikoterapi yaklaşımları ile birlikte uygulanarak tedavi etkinliğinin artırılması amacı ile kullanılmaktadır (91, 92).

TSSB tedavisinde psikososyal müdahale programlarının etkinliği en çok araştırılan yaklaşımlardan birini oluşturmaktadır. Psikososyal müdahale yaklaşımları içerisinde yer alan destekleyici grup terapileri, psikodinamik terapi, bilişsel davranışçı terapi (BDT), maruz bırakma terapileri, göz hareketleriyle duyarsızlaştırma ve yeniden işleme en sık kullanılan modellemelerdir (93, 94).

Destekleyici grup terapisinde bireylerin yaşadığı travmatik etkilere ve başa çıkma yaklaşımlarına odaklanılarak, benzer problemlerin farklı kişilerde de oluştuğu bilinci ile birlikte başa çıkma yaklaşımlarının gözlemlenmesine imkan sunulmaktadır. Bu sayede benzer travmalar karşısında benzer sorunlar yaşayanların grup içerisindeki paylaşımları travma ile başa çıkmalarına aracılık etmektedir (93).

Psikodinamik terapi yaklaşımında; bireyin travma etkisi ile oluşan davranışları ile günlük yaşamındaki tüm diğer olaylar bir bütün olarak değerlendirilmektedir. Bu sayede travmatik sürecin kişi için anlamı çözülmeye, farklı algılamadaki ve başa çıkmadaki defektler anlaşılmaya çalışılmaktadır. Göz hareketleri ile duyarsızlaştırma ve yeniden işleme (EMDR; Eye Movement Desensitization and Reprocessing) yaklaşımında travmatik deneyimin kişi için anlamı çözülmeye çalışılmaktadır. Bu tedavi yaklaşımında kişinin travma sürecinin ve sonuçlarının yeniden işlemlenmesi sağlanarak, travmatik olayın kişide oluşturduğu düşünceler, duygudurumlarının ortadan kaldırılması hedeflenmektedir (94-96).

TSSB tedavisinde en çok kullanılan yaklaşımlardan biri de BDT uygulamalarıdır. Farklı yaklaşımlar ile tekrar maruz bırakma yönteminden de faydalanılarak travmanın anlamı ve neden olduğu duygular yeniden yapılandırılmakta, hastaların TSSB davranışlarının azaltılması ve başa çıkma davranışlarının oluşturulması ve farklı yorumlanması (yeniden yapılandırma) amaçlanmaktadır (97).

Bilişsel davranışçı tedavi çoğunlukla bireysel olarak yürütülmektedir. Bununla birlikte son yıllarda destekleyici grup terapisinin avantajları ile uygulanan bilişsel davranışçı grup terapileri popülarite kazanmıştır (93).

TSSB tedavisinde çoğunlukla psikoterapi yaklaşımları ile birlikte öneriler ilaç tedavileri içerisinde en çok tercih edilen ilaç grubunu SSRI'lar oluşturmaktadır. Trisiklik antidepresanlar, duygudurum stabilizatörleri ve atipik antipsikotikler TSSB tedavisinde kullanılan diğer ilaç gruplarını oluşturmaktadır (91, 92).

2.3. TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU HAYVAN MODELLERİ

Psikiyatrik hastalıkların etiyolojisi ve ifade şeklinde farklılıklar olmasına rağmen, stres uyaranına karşı memelilerin biyolojik olarak korunmuş nörobiyolojik davranış özellikleri göstermesi TSSB için rodent modellerinin temelini

oluşturmaktadır (98, 31). Travmatik bir deneyim sonucunda TSSB'nin ortaya çıkışı, rodent modellerinde de belirli bir stres uyaranı sonucunda hastalık gelişimini uyarabilmektedir. Stres uyaranının tipini, şiddetini, süresini ve sıklığını değiştirerek uygulanan preklinik hayvan modelleri temel TSSB fenotiplerinin çalışılmasına olanak sağlayabilmektedir (98, 99). Fiziksel, psikolojik ve diğer stres modellerinin ayrı ayrı veya belirli kombinasyonları ile çalışmalar yürütülmektedir (31).

Fiziksel Stres Modelleri

TSSB hayvan modelleri çalışmalarında elektrik şok uygulama, su altında bırakma, kısıtlama/hareketsiz bırakma ve tek uzamış stres (single prolonged stress) gibi fiziksel stres modelleri uygulanmaktadır. Bu modellerin basitliği, kolay uygulanabilirliği, açıkça semptomatik etkileri ve kolay ölçeklendirilebilirliği önemli avantajlarını oluşturmaktadır. Fiziksel stresörlerin yaralanmalara, ağrıya ve/veya inflamatuar cevaplara neden olabilmesi davranışsal test sonuçlarını etkileyebilmesine neden olabilmektedir (100, 101).

Elektrik şok uygulama:

Elektrik şok uygulama anksiyete, depresyon ve TSSB hayvan modellerinde uygulanmaktadır (102). Kaçınılamaz ve tahmin edilemez elektrik şoku bir oda veya bölüm içerisinde hayvanın kuyruğuna veya ayağına bir çelik levha (grid) aracılığı ile uygulanmaktadır. Bu çalışmalar yüksek şiddette (1.0–3.0 mA) uzun süreli (2–20 s) uygulamanın semptomlar oluşturmasını içermektedir. Bu uygulama genellikle kısa dönem korku öğrenme çalışmalarında kullanılmaktadır. Öğrenme ve travma protokollerinin tam olarak birbirinden ayırt edilememesi, hayvanların başa çıkma kapasitesindeki farklılıkların, uyarının travmatik veya travmatik olmayan (öğrenmeyi uyaran) bir uyaran olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği sorularına neden olmaktadır (103, 104). Bu kapsamda elektrik şok uygulama öğrenme ve hafıza çalışmalarında yaygın olarak kullanılmakta, TSSB çalışmalarında daha az oranda tercih edilmektedir.

Elektrik şok uygulama bağlamsal ve/veya işaretli travma hatırlatıcıları (ilişkisel korku) ile birleştirilerek şok odalarına yeniden maruz kalma ve şartlandırma yoluyla TSSB çalışmalarında kullanılabilmektedir. Şok ile birlikte eş zamanlı

uygulanan sesli uyarılar elektrik şok verilmeksizin sadece sesli uyarı ile şok korkusunu oluşturmak için uygulanmaktadır (105). Tekrarlanan yoğun ayak elektrik şok uygulamaya maruz kalma, işaretli travma hatırlatıcıları ile artan kemirgen korkusu TSSB etiyopatogenezini taklit ederek çalışmalara izin vermektedir (106, 107). Elektrik şok uygulaması ile yürütülen TSSB çalışmalarında uyaranın şiddetinin, süresinin, sayısının ve uygulama aralıklarının kontrol edilebilmesi avantajlarını oluşturmaktadır (108).

Kısıtlama/hareketsiz bırakma:

Kısıtlama/hareketsiz bırakma rodentlerin kapalı bir bölüm içerisinde uzunca bir süre hareketsiz kalmasını sağlamak için hapsedilmesini içermektedir. Bu uygulama özel olarak üretilmiş cam veya tel örgü tüpler içerisine hayvanın yerleştirilmesini, bir torba içerisine konularak veya hayvanın uzuvlarının ve başının prone pozisyonunda olacak şekilde bağlanmasını içermektedir (109, 110).

Su altında bırakma:

Su altında kalma travması veya su altında kalma stresi; hazırlanan su tankı içerisinde 1 dk zorla yüzme sonrasında 30 sn su altında kalmayı içermektedir. Bu uygulamaya maruz bırakılmış rodentler, sadece zorunlu yüzmeye bırakılan ve su altında kalmayanlar ile karşılaştırıldığında, ani ve uzun süreli (7-30 gün) artmış uyarılma ve anksiyete benzeri davranışlar göstermektedir (111, 112). Yapılan bir çalışmada stres uygulaması sonrası yedinci günde plazma bazal kortizol seviyesinde azalma tespit edilmiştir. Bu yöntemin stres şiddeti kolayca kontrol edilemese de, tekrar edilebilirliği ve etiyolojik bağlantısı sualtı travmasının TSSB çalışmaları için avantajlarını oluşturmaktadır (98).

Tek uzamış stres (SPS; single prolonged stress):

Bu yöntem 3 stres uyaranın ardışık bir şekilde uygulanmasını içermektedir. Önce 2 saat kısıtlama/hareketsiz bırakma uygulanmakta, sonrasında 20 dk zorla yüzme ve son olarak dietil eter anestezi uygulanmaktadır. Test öncesi 7-14 gün süresince hayvanlar rahatsız edilmeden duyarlılaştırma uygulanmaktadır. Zamana bağlı duyarlılaştırma çalışmaları verileri ışığında, bu yöntemde TSSB benzeri semptomların oluşması için hayvanların rahatsız edilmediği bir inkübasyon süresi gereklidir (113).

TSSB fenotipinin oluşması için her üç stressöründe bu yöntemde uygulanması gerekmektedir (114). Yapılan çalışmalar davranışsal ve hücresel değişikliklerin stres sonrası 7. günde oluştuğunu desteklemektedir (115). TSSB hastaları ile uyumlu olarak, hipokampüs, amigdala ve prefrontal korteksteki nöronal apoptozun ve otofaj disregülasyonunun stres sonrası 1 günde oluştuğunu, dolayısı ile morfolojik değişikliklerin davranışsal değişikliklerden önce ortaya çıktığını desteklemektedir (116).

SPS özellikle sıçanlar ile çalışılan bir yöntemdir ve tek bir travmatik deneyim sonucunda TSSB gelişimi süreçlerinin araştırılmasını sağlamaktadır. TSSB sıklıkla görülen sönümleme hafızasını korumada başarısızlık SPS modeli ile tekrar oluşturabilmektedir (114).

Sosyal ve Psikolojik Stres Modelleri

Sosyal ve psikolojik stresörler, sosyal yenilgi ve avcı stresini içermektedir. Bunların ekolojik geçerliliği ve kişilerarası saldırı travmaları ile ilgili olma avantajları, bu stresörlerin bireysel farklılaşmaları ayırt etmede yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktadır (117). Rodent veya diğer hayvanlarda bu stres faktörüne direk maruziyeti çalışırken, stresörün tekrarlanması rodent veya diğer hayvanların (predatörler) agresyonlarında farklılıklara neden olabilmesi bu yöntemin düşündürücü ve handikaplı yönlerinden birini oluşturabilmektedir (98).

Sosyal yenilgi stresi:

Sosyal yenilgi stresi rodent modellerinde depresyon ve TSSB çalışmalarında kullanılmaktadır (118). Bu yöntemin üç varyasyonu bulunmaktadır. Bunlar kalıcı işgalci, tanık olunan sosyal yenilgi stresi (travma tanığı veya dolaylı sosyal yenilgi) ve kafes içi kafes (cage within-cage) kalıcı işgalcidir. Kalıcı işgalci örneğinde deney hayvanı aynı türden olan dominant kalıcı işgalciye maruz kalmaktadır (5-10 gün, günde 5-10 dk). Tanık olunan sosyal yenilgi stresi, günlük kaçınılmaz duyusal duygular tarafından tetiklenir (sosyal yenilgi stresi altındaki rodent ile temas ile). Kafes içi kafes kalıcı işgalcide ise 6 saat içerisinde 1'den 3'e kadar 1 dk süreli tahmin edilemeyen fiziksel teması içermektedir (119, 120). Bu yöntem TSSB'nin anksiyete,

depresyon ve sosyal kaçınma boyutlarını ortaya çıkarma amacı ile tekrarlayan süreler ile kullanılmaktadır (120, 121).

Avcı stresi:

Ekolojik geçerliliği ön planda tutan avcı stres modelleri, kemirgenleri türle ilgili avcılara veya onların kokularına maruz bırakarak uygulanmaktadır. Bu yöntem içerisinde avcıya maruz bırakma, avcı-kaynaklı psikososyal stresör ve avcı koku stresörü kullanılmaktadır. Tekrarlayan şekilde rodentleri kediye maruz bırakma, travma hatırlatıcıları ile rodentleri zorlama, öngörülemeyen tekrarlayan deneyimleri ve stres ilişkili değişikleri şiddetlendirme ile multiple travma sonrası TSSB gelişimi araştırılmaktadır (98, 122).

Avcı stresi diğer modeller ile karşılaştırıldığında daha pratik bir model olarak kabul edilmektedir. Gerçek avcıya maruz bırakmaya gerek kalmaksızın doğru uyarıcılar ile çalışmalar yürütülmektedir. Örneğin temiz kedi kumu ile kediler tarafından kullanılmış kedi kumunu karşılaştıran çalışmalarda kedi tarafından kullanılmış kedi kumuna 10 dk maruziyet yeterli stresör etkiyi ratlarda oluşturmaktadır (101, 123).

Çeşitli travmaların TSSB semptom ve bulgularını tetikleyebilmesi nedeni ile, tek bir rodent modelin insanlardaki kompleks hastalık tablosunu tam olarak karşılayabilmesi mümkün olamayacaktır. Sonuç olarak hayvan modelleri başa çıkmada eksiklikleri ve inefektif adaptasyon süreçlerini taklit edebilmekle birlikte, insanlardaki TSSB farklılıklarını tam olarak kapsamayacaktır (31).

2.4. STRES İLE İLGİLİ KEMİRGEN DAVRANIŞLARI VE DAVRANIŞ TESTLERİ

TSSB hayvan modelleri gerçek kurbanlara ihtiyaç duymadan yaygın bir şekilde çalışılmaktadır. Hayvan modelinde elde edilen herhangi bir veri, insanlardaki süreçler ile ilgili ipucu oluşturmakta ve araştırmacılara gerçek patofizyolojik mekanizmalar ve tedavi olanakları için fikir vermektedir (101). Sonuç olarak hayvan modellerinde elde edilen keşiflerin insanlara aktarımı bu alanda ki açığı kapatarak günlük pratiğe önemli katkılar sunacaktır.

Rodentler laboratuvar ortamında yeni bir çevreye alındıklarında; kaçma eğilimi göstererek, konuldukları ortamın duvar kenarları boyunca ilerlemeye, onlar için korunmasız olan alandan çıkmaya ve çevreyi tanımaya çalışırlar. Bu hayvanların tanımadıkları ortamın karanlık alanlarında rahat ve hareketli oldukları, ışıklı alanlarda tedirgin ve kaçma eğiliminde oldukları gözlemlenmiştir (124).

Laboratuvar ortamında yeni bir çevreye veya deney ortamına bırakılan sıçan ortamı tanımaya ve tehlike olarak algıladığı durumlardan kaçınmaya çalışacaktır. Çevreyi tanıma sürecinde yürüyerek yer değiştirme, tırmanma, iki ayağı üzerinde durma ve koklama gibi davranışlar gösterecektir. Deney ortamındaki geçirilen süre artıkça ve stres uyarıları azaldıkça bu ortamı tanıma ve kaçınma davranışları azalacaktır (125, 126).

Rodentlerde stres altında kaldıkları ve kaçınma davranışları gösterdikleri bir diğer durum bulundukları alanın yükseltilmiş olmasıdır. Özellikle yükseltilmiş alanın uç noktalarında belirgin kaçınma davranışı göstermektedirler (124).

SPS modelinde ratlar TSSB'de görülen azalmış hipokampal fonksiyon ile ilişkili azaltılmış hipokampal sinaptik plastisite ve artan akustik irkilme gösterir (127).

2.5. KORKU KOŞULLANMASI VE SÖNMESİ

Genel bir ifade ile korku; canlıların doğuştan edindiği veya sonradan öğrendiği davranışlar ile tehlikelere karşı başa çıkmak için uyguladığı nörofizyolojik süreçler olarak ifade edilmektedir (128). Korku canlıların kaygı/anksiyete ve stres hissetmesine neden olmaktadır. Bu bakış açısı ile TSSB gibi hastalıkların tedavisinde korku belleğinin silinmesi veya sönümlenmesi ile ilgili çalışmalar oldukça önemlidir (129).

Korku koşullanma modellerinde; stres oluşturan (stresör) koşulsuz bir uyaran, stres oluşturmayan koşullu duyusal bir uyaran ile uygulanmakta, zaman içeresinde stresör kabul edilmeyen uyarana da korkma davranışı gerçekleşmektedir (130). Bağlamsal korku koşullanma ve ipuçlu korku koşullanma olarak ifade edilen iki klasik koşullanma yöntemi ile hayvan modellemeleri yapılmaktadır. Bu iki yaklaşımda da strese yol açan elektrik şoku gibi koşulsuz bir uyaran, normal şartlarda strese neden olmayan duyusal bir koşullu uyaran ile birlikte uygulanır. Bu örnekte bağlamsal korku koşullanma genellikle çevresel iken, ipuçlu korku koşullanma için çoğunlukla koku, ses veya ışık kullanılmaktadır (129, 130). Hayvanlarda korku belleği oluştuğunda

koşulsuz uyaran kaldırılmasına rağmen donma/ hareketsiz kalma, kalp hızında ve kan basıncında artma gibi korku davranışları oluşmakta, dışkılama sıklığında artış ve stres hormonlarında artış gibi endokrin yanıtlar oluşmaktadır (130, 131).

Korku ile ilgili çalışmalar; korkunun oluşması (acquisition), konsolidasyonu (consolidation) ve sönmesi (extinction) şeklinde 3 dönem içerisinde korku koşullanması ve sönmesinin gerçekleştiğini göstermektedir (132, 133). Korku belleğinin kazanılması şok ile birlikte koşullu uyaran ile gerçekleştirilir, ratlar deney ortamına tekrar getirildiğinde şok uygulanmadan korku belleği pekiştirilir (reconsolidation) veya korku unutulmaktadır (korkunun sönmesi). Korku davranışını kazanmış olan denekler erken dönemde tekrar hatırlama davranışı gösterirken, deneyin uzun süre sonraki tekrarlarında yeni bir hafıza geliştirme sonucu korkuda sönme gözlenir (133, 134).

Nöronal Mekanizmalar

Yapılan çalışmalar korku belleğinin oluşmasında ana santral yapının lateral ve bazal nükleusların (bazolateral ve bazomedial nükleuslar) yer aldığı bazolateral amigdala kompleksi olduğunu desteklemektedir (128, 130). Hipokampüs, medial genikulat nükleus, anterior singulat korteks ve ventral periakuaduktal gri alan korku belleğinde rol alan diğer beyin bölgelerini oluşturmaktadır (130). Bağlamsal korku koşullanmasında hipokampüs ve amigdalanın önemli rol oynadığı, ipuçlu korku koşullanmasında ise amigdalanın daha merkezde görev aldığı ile ilgili güçlü kanıtlar literatürde yer almaktadır (135).

Ratlarda korku öğrenmesi, deneğin ayak elektrik şokunun verildiği ortama konulmasında (çevresel koşullanma) veya ses ve ışık gibi belirli bir işaretten (ipuçlu koşullanma) sonra donma davranışı göstermesi ile ölçülmektedir (136).

Korku belleğinin kazanılması, konsolidasyonu, sönmesi ve yeniden oluşmasında rol alan ana eksitatör nörotransmiter glutamat ana inhibitör nörotransmiter ise gama aminobütirik asittir (GABA) (129). Deneysel çalışmalar korku belleğinin kazanılma ve konsolide edilme süreçlerinde amigdala ve hipokampüsteki GABA reseptörlerinin rol oynadığını göstermektedir. GABAerjik nörotransmisyon üzerinden etkili olan ilaç uygulamalarının korku belleği deneylerinde

uygulanması ile korku yanıtlarında değişiklik oluşturması bu yolakların rolünü desteklemektedir (129).

Bazolateral amigdalada yer alan nöronların önemli bir bölümü eksitatör noranlardan meydana gelmekte ve temel olarak glutamat aracılı yanıtlar oluşmaktadır. Ayrıca bu bölgede daha az oranda inhibitör özellikli GABAerjik nöronlar yer almakta ve sönmenin oluşması süreçlerinde bir denge içerisinde rol oynamaktadır (137, 138). Koşullu uyaran ile uyarılan ventral hipokampüs bölgelerinden uyaran bilgisi amigdalanın nükleuslarına iletilmekte sonrasında ileti santral nükleusa ulaştırılmaktadır. Spinotalamik yolaklar ile posterior talamusa iletilen elektrik şoku gibi koşulsuz uyaran aktivasyonunun, amigdalanın nükleusunda koşullu uyaran ile oluşturulan aktivasyonla birleştiği, daha sonra amigdalanın santral nükleusuna gönderildiği belirlenmiştir. Santral nükleusun beyin sapı ile olan bağlantılarının korku şartlanması cevabını oluşturduğu raporlanmıştır (139, 140). Yapılan çalışmalar ile hipokampüs ve prefrontal korteksin bağlam bilgisinin geri çağrılmasında gerekli olduğu gösterilmiştir (141).

Sönmenin kazanılması ve ifade edilmesinde amigdala ile birlikte ön beyin ve hipokampüs yapılarının da rolü olduğu, bu yapıların etkileşimlerinin görev aldığı kabul edilmektedir (142). Sönme davranış tedavileri ile oluşturulan bellek çağrıldığında, amigdalada bulunan belirli bir hücre grubunun uyarıldığı, lateral ve santral nükleuslar arasındaki iletişimin önlenmesi ile korkunun ifade edilmesinin engellenmeye çalışıldığı düşünülmektedir. Başka bir ifade ile sönme belleğinin çağrılması ile korku tepkilerinin azaltılması sağlanmaktadır (143, 144).

Sönmenin Davranışsal Özellikleri

Korkunun sönümlenmesinin veya sönmesinin kompleks bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Sönmenin araştırıldığı çalışmalar; koşulsuz uyaranla birlikte koşullu uyaranla karşılaşma, koşulsuz uyaranın belirli aralıklar ile uygulanması veya şiddetinin azaltılması, koşulsuz uyaranla eşleşmemiş sadece koşullu uyaran verilmesi gibi farklı modellemeleri içermektedir. Korku hafızasının uzun süre boyunca devam edebilme özelliği korkunun sönmesi için gerekli sürelerin de çok uzun olmasına neden olabilmektedir (145, 146).

Psikiyatri pratiğinde söndürülmüş olan korkunun geri gelmesi en önemli sorunlardan birini oluşturmaktadır. Korkunun söndürülmesi davranış terapileri ile koşullu uyarana gösterilen tepkisellikte belirgin bir azalma gözlenir. Bu tedavilere ara verildiğinde, özellikle bu aranın uzun bir süre içerdiği durumlarda, koşullu uyaran ile tekrar karşılaşma ile verilen tepkilerin şiddetinde artma gözlemlenmiştir. Korku edinme ve hatırlama sürecinin yapısına uygun olarak kendiliğinden geri gelme (spontaneous recovery) olarak adlandırılan bu durum korkunun sönmeye dayalı davranış tedavileri için aşılması gereken bir sorun olarak bildirilmektedir (142, 147).

Söndürülmüş korkunun geri oluşmasında önemli olan bir diğer kavram ise yenileme (renewal) kavramıdır. Belirli bir bağlam ile kazanılan korkunun başka bir bağlam ile sönmesi, diğer bir ifade ile tepkisellikte azalma oluşması sağlanmaktadır. Korku oluşturan durum test edildiğinde ise korku davranışının tekrar ortaya çıkışı yenilemesi söz konusudur (142).

Bir diğer istenmeyen durum ise söndürülen korkunun koşulsuz uyarıcı etkisi ile tekrar eski haline gelmesi (reinstatement) durumudur. Korkunun sönmesi için kullanılan koşulsuz uyarıcı etkisi ile veya farklı bir koşulsuz uyaranın etkisi ile oluşabilen bu durum tedavi süreçlerinin bir diğer istenmeyen süreci olarak karşımıza çıkmaktadır. Korkunun eski haline gelme durumu, yaşam sırasında benzer ya da farklı travmatik süreçler ile karşılaşma ile ortaya çıkmasına neden olması açısından önemlidir (142).

Sönmeye Teorik Yaklaşımlar

Edinilmiş korkunun sönmesinde, korku yanıtlarının ortaya çıkmasını sağlayan koşullu uyaran ile birlikte, travma yaşantısına ilişkin koşulsuz uyarıcılar ile daha fazla eşlenmemesi sonucunda kişilerin koşullu uyarana verdiği tepkilerin azaltılması rol almaktadır (148, 149). Başlangıçta stresör koşulsuz uyaranın bir uyaran olması için bağlantı kurulan koşullu uyaran, sonraki süreçlerde koşulsuz uyaranın gelmeyeceği bilgisini sağlaması ile negatif yönlü bir nitelik kazanmaktadır (150). Bu bakış açısı ile stres ve korkunun azaltılmasında kullanılan davranışsal tedavi yaklaşımlarının büyük bir bölümü travmatik süreçleri ile ilişkili tepkilerin söndürülmesini amaçlamaktadır (142).

Hipokampüs öğrenme ve belleğin oluşmasında merkezi rol almakla birlikte amigdala ile olan bağlantıları hem koşullanma hem de sönmenin bağlama bağlı olarak öğrenilmesinde de görev almaktadır (136). Beyin yapılarının fonksiyonlarının araştırıldığı çalışmalarda TSSB'li kişilerde hipokampal atrofi rapor edilmiştir (151, 152). Benzer çalışmalar düşük hipokampal hacmin TSSB belirti ve bulguları için tartışılması gerektiğini düşündürmektedir (153).

TSSB olan kişilerde amigdalanın stresör olarak ifade edilen uyaranlara aşırı tepkisellik gösterdiği, bu davranışta mPFK ve hipokampüsün yetersiz baskılamasının rolü olduğu düşünülmektedir. Amigdalanın aşırı tepkiselliği; travmanın yaşandığı an ile ilişkili emosyonel kaydın silinmesine dirençten sorumlu tutulmaktadır. Oluşan bu tepkiselliğin baskı altında tutulmasındaki yetersizlik, travma ile ilişkilendirilen uyaranlara tepkiden sorumlu tutulmakta ve korku sönmesi eksikliklerinin oluşmasına yol açmaktadır (154).

Korku sönümü/azalması hipokampüs ve prefrontal korteks içinde glukokortikoid reseptörlerinin ifadesinde artış ile ilişkili bulunmuştur (155).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TASARIMI

Tıpta uzmanlık tezi olarak yapılmış bu araştırma bir deneysel hayvan çalışmasıdır.

3.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ

Hidrokortizonun travmatik stres oluşturulmuş sıçanların tedavisinde kullanılan sönme alıştırmaları üzerine etkisinin olabileceği ve hipokampüs, amigdaloid komplex, prefrontal komplex ve beyin sapında nöradrenalin ve serotonin düzeylerinin sönme egzersizlerine hidrokortizon tedavisinin eklenmesi sonrası değişiklik gösterebileceği düşünülmüştür.

3.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Deney Marmara Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'nda (DEHAMER) yapılmıştır. Deney 5 Ağustos 2022-1 Eylül 2022 tarihleri arasında yapılıp veriler toplanmış ve analiz edilmiş, analiz sonrası ise araştırma raporu yazılmıştır.

3.4. DENEKLER VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Araştırmada 12 haftalık 200-300 gr ağırlığındaki Wistar suşu sıçanlar kullanılmıştır.

Gruplardaki hayvan sayısı belirlenirken Festing ve Altman'ın hayvan deneylerinde çalışma tasarımı ve istatistik analizi kaynak kılavuzu kullanılmıştır (156). Örneklem büyüklüğü hesaplamasında G Power versiyon 3.1.9.2 kullanılmıştır.

Deneyde, hidrokortizon grubu; SF grubu, sönme grubu ve naif kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Dolayısıyla karşılaştırma yapılan 4 grup için seçilecek olan ANOVA testi için, etki büyüklüğü (effect size) 0,8, α hata payı 0,05 ve çalışma gücü (power) 0,80 olacak şekilde, her bir grup için 6 hayvan olmak üzere, örneklem büyüklüğü 24 hayvan olarak belirlenmiştir. Her bir grupta 3 dişi ve 3 erkek sıçan yer almıştır.

Deney Hayvanları İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarı'ndan sağlanmıştır.

3.5. DENEKLERİN İZOLASYON VE ORTAM KOŞULLARI

Hayvanlar deneyin yapılacağı yerin yaşama şartlarına alışabilmeleri için deney öncesinde 7 gün süre ile izole edilmiştir. Her bir kafeste 2 veya 3 sıçan yer almış, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde ters siklus oluşturulmuştur. Karanlık dönem sabah saat 08:00 ile akşam saat 19:59 arasında, aydınlık dönem ise akşam 20:00 ile sabah 07:59 arasında olmuştur. Hayvanlar standart sıçan yemi ve su ile ad libitum beslenmiş, beslenme açısından kısıtlama yapılmamıştır. İzolasyon dönemi ve deney, nem oranı %50±5 ve sıcaklık ise 22±2°C olan bir odada gerçekleştirilmiştir. Davranış deneylerinin tamamı loş ışık altında karanlık dönemde gerçekleştirilmiştir.

3.6. DENEY GRUPLARI

Deney 4 grup ile yapılmıştır. Bu deney grupları Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre, ilk gruba herhangi bir travmatik stres oluşturulmamış ve naif kontrol grubu olarak adlandırılmıştır. Diğer üç gruba ise travmatik stres oluşturulduktan sonra 3 günlük korku söndürme alıştırması yapılmıştır. Travmatik stres oluşturulan üç gruptan ilkinde herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamış olup bu grup sönme grubu olarak adlandırılmıştır. İkinci gruba medikal tedaviyi taklit etmek için serum fizyolojik (SF) uygulanmış ve bu grup SF grubu olarak adlandırılmıştır. Üçüncü gruba ise Hidrokortizon uygulanmış ve Hidrokortizon grubu olarak adlandırılmıştır.

Tablo 1. Çalışmaya alınan deney grupları

Deney Grubu	Özelliği
1- Naif Kontrol Grubu	Travmatik stres oluşturulmamıştır.
2- Sönme Grubu	Travmatik stres sonrası, 3 günlük korku söndürme alıştırması yapılmıştır.
3- SF Grubu	Travmatik stres sonrası, 3 günlük korku söndürme alıştırması yapılmış ve SF uygulanmıştır.
4- Hidrokortizon Grubu	Travmatik stres sonrası, 3 günlük korku söndürme alıştırması yapılmış ve Hidrokortizon uygulanmıştır.

3.7. ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ

Tıpta uzmanlık tezi olarak yapılmış bu araştırma için etik kurul ve tez konusu onayları alındıktan sonra çalışmaya başlanmış ve 4 aşamada yürütülmüştür. Bunlar alıştırma aşaması, travmatik stres oluşturulması, korku sönmesi ve ilaç uygulaması aşaması ve deney aşamasıdır.

Alıştırma Aşaması

Hayvanlar ardışık olarak 4 gün süresince 10 dakika serbestçe dolaşmak üzere deney aparatına bırakılarak deney ortamına alışmaları sağlanmıştır.

Travmatik Stres Oluşturulması

Deney hayvanlarında travmatik stres modeli oluşturmak için avcı kokusu stres modeli (Predator Odor Stress) kullanılmıştır.

Klinik bir antite olarak TSSB'nin temeli, etiyolojiye bir başka ifade ile travmatik bir olaya maruz kalmaya dayanmaktadır. Bu nedenle, travmatik bir deneyime maruz kalma, TSSB'nin hayvan modellerinin temelini oluşturmaktadır. Avcı kokusuna maruz kalma, beklenen davranışsal ve fizyolojik tepkileri tetikleyen kısa ve yoğun travmatik deneyimleri taklit ettiği için rat modellerinde ekolojik geçerliliğe sahip bir yöntemdir (21).

Naif kontrol grubu dışındaki deney gruplarının tamamında travmatik stres oluşturmak amacıyla hayvanlar travma gününde avcı kokusuna maruz bırakılmıştır.

Yedi gün süren izolasyon ve deney aparatı içerisinde 4 günlük habitüasyon sürecinden sonra, deney grubundaki hayvanlar, kedi kokulu bloğun yer aldığı aparat içerisinde teker teker onar dakika süreyle kokuya maruz bırakılarak travma oluşturulmuştur. Kedi kokulu blok aparatın bir ucuna yerleştirilerek, deney hayvanı bloğa arkası dönük şekilde bloğun karşısına konulmuştur. Travma günü deney hayvanlarının aparatın içinde kaldığı 10 dakika boyunca her bir deney hayvanı için video kaydı yapılmıştır. Naif kontrol grubu hayvanları ise aynı gün aynı şekil ve büyüklükte hazırlanmış fakat kedi kokusuna maruz bırakılmamış temiz bloklarla yukarıda anlatılan şekilde karşılaştırılmıştır.

Her bir deney hayvanı için avcı kokusu modelinde kullanılan davranış parametreleri ayrı ayrı olarak hesaplanmıştır.

Korku Sönmesi ve İlaç Uygulaması Aşaması

Travmatik stres sonrası Sönme grubu, SF grubu ve Hidrokortizon grubuna 3 gün süreyle korku sönme alıştırması yapılmıştır.

Korku söndürme alıştırmasında, travma oluşturulurken kullanılmış olan blok ile aynı şekil ve büyüklüğe sahip ancak temiz (kokusuz) blok kullanılmıştır. Hayvanlar aparatın içerisinde birer birer yerleştirilmiş ve 10'ar dakika temiz (kokusuz) blok ile tekrar karşılaştırılmıştır. Bu işlem art arda 3 gün boyunca uygulanmıştır.

Sönme grubuna herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır.

SF grubuna 3 gün korku söndürme alıştırması ve korku söndürme alıştırmalarından 20 dakika önce intraperitoneal SF uygulanmıştır. Her bir SF dozu 0,1 ml/100 g hacminde olacak şekilde uygulanmıştır.

Hidrokortizon grubuna ise 3 gün boyunca her bir korku söndürme alıştırmasından 20 dakika önce tek doz olacak şekilde toplamda 3 doz intraperitoneal Hidrokortizon enjekte edilmiştir. Her bir doz 25 mg/1000 g dozunda ve 0,1 ml/100 g hacminde olacak şekilde uygulanmıştır.

Deney Aşaması

Deney, naif kontrol grubu hariç diğer gruplara uygulanan 3 günlük korku söndürme alıştırmasının ertesi gününde gerçekleştirilmiştir.

Tüm deney gruplarındaki hayvanlar, korku söndürme alıştırmasına benzer şekilde temiz (kokusuz) bloklar ile tekrar aynı aparatta karşılaştırılmıştır.

Deney gününde davranışsal değerlendirmeler tamamlandıktan sonra biyokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.

Sonrasında toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarılmış ve analiz edilmiştir.

3.8. UYGULANAN ANESTEZİ YÖNTEMİ

Araştırmada kullanılan deney hayvanların anestezisinde intraperitoneal yolla 90 mg/kg dozda Ketamin/Ksilazin kullanılmıştır.

Anestezi derinliği, cilt ve parmak kıstırma yanıtları, palpebra ve kornea refleksi, kalp ve solunum hızı ve diğer fizyolojik faaliyetler izlenerek belirlenmiştir.

3.9. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Araştırmanın değişkenleri davranışsal değerlendirme ve biyokimyasal analizler ile elde edilecektir.

Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri davranışsal parametrelerdir. Davranışsal parametreler, uzak durma süresi (sn), dokunma süresi (sn), dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi (sn), esneyerek keşfetme süresi (sn), donakalma süresi (sn), yer değiştirme sayısı ve Anksiyete İndeksi'dir.

Araştırmanın ikincil sonuç değişkenleri beynin farklı bölgelerinde bakılabilecek monoamin düzeylerinin tespitidir. Çalışmada araştırılacak monoaminler Norepinefrin ve Serotonin'dir.

Davranışsal Değerlendirme

Davranışsal parametrelerin değerlendirilmesi naif kontrol grubunda temiz (kokusuz) blokla karşılaştırılma gününde (5.gün) ve deney gününde (deneyin 9. günü) yapılmıştır.

Travmatik stres oluşturulan diğer üç deney grubunda ise, davranışsal parametreler, travma günü (5. gün), korku söndürme alıştırması yapılan 3 gün boyunca (6., 7., ve 8. günler) ve deney gününde (deneyin 9. günü) değerlendirilmiştir.

Davranışsal parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla her bir hayvan için 10 dakikalık video kaydı ile yapılmış olup, video kaydı izlenmesiyle davranış parametreleri değerlendirilmiştir.

Anksiyete değerlendirmesi tüm çalışma gruplarında deney gününde (9. gün) yapılmıştır. Anksiyete düzeyinin belirlenmesi amacıyla yükseltilmiş artı labirent (Elevated Plus Maze) kullanılmıştır. Yükseltilmiş artı labirent, kemirgenler için anksiyete ile ilgili davranışların ve farmakolojik ajanların anksiyete üzerine etkilerinin değerlendirildiği, valide edilmiş ve yaygın olarak kullanılan bir davranış değerlendirme yöntemidir.

Hayvanlar, temiz (kokusuz) uyaranla karşılaştırıldığı aparattaki izlemlerinin hemen sonrasında yükseltilmiş artı labirent yüzeyine yerleştirilmiş ve 5 dakika süreyle hareketleri videoya kaydedilmiştir. Hayvanlar labirentin tam merkezine yüzü açık kollardan birine bakacak pozisyonda yerleştirilmiş ve her bir hayvanın izlemi sonrasında labirentin yüzeyi %5 alkol solüsyonu ile temizlenmiştir.

Video kaydı izlemi sırasında, hayvanın 4 uzvuyla birlikte labirentin kollarına girmiş olması bir kola giriş olarak tanımlanmıştır. Bu aşamada değerlendirilen davranışlar; açık kollarda geçirilen süre, açık ve kapalı kollarda geçirilen süre toplamı olan labirentte geçen süre, açık kollara girişi sayısı, açık ve kapalı kollara toplam giriş sayısının toplamı olan toplam eksplorasyon sayısıdır.

Gözlemlenen davranış parametreleri; kaçınma, risk değerlendirme ve aktivite davranışlarını içermektedir. Ayrıca anksiyete düzeyi Anksiyete İndeksi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Davranış parametreleri:

Kaçınma davranışı: Hayvanın uzak durma ve dokunma davranışları yardımıyla ölçülmüştür.

Uzak durma: Hayvanın 4 uzvuyla beraber uyarandan aparatın en az 1/3'lük mesafesinde durmasıdır. Hayvanın bu şekilde uyarandan uzak durması kaçınma olarak değerlendirilmiştir. Deney sırasında uzak durma süresi (sn) kayıt edilmiştir.

Dokunma: Dokunma kaçınma davranışı ile ters orantılı olan ve kaçınma davranışında azalma olduğunu gösteren bir değişkendir. Hayvanın herhangi bir vücut bölgesinin uyaranın 1 cm içine kadar temas etmesidir. Deney sırasında dokunma süresi (sn) ve dokunma sayıları kayıt edilmiştir.

Risk değerlendirme davranışları: Esneyerek yaklaşma ve esneyerek uzanma davranışları ile değerlendirilecektir.

Esneyerek yaklaşma: Hayvanın vücudunun uyarana doğru uzanması ve sırt kısmını yere yaklaştırarak hareket etmesidir. Deney sırasında esneyerek yaklaşma süresi (sn) olarak kayıt edilmiştir.

Esneyerek uzanma: Hayvanın, uyaran karşısında, ön ve arka uzuvlarının birbirinden uzaklaşması ve sırt kısmının yere yaklaştırarak sabit durmasıdır. Deney sırasında esneyerek uzanma sayısı kayıt edilmiştir.

Aktivite davranışları: Donakalma ve yer değiştirme olarak değerlendirilmiştir.

Donakalma: Hayvanın nefes alması dışında tüm vücut hareketlerinin kesildiği sabit postürde kalmasıdır. Deney sırasında donakalma süresi (sn) olarak kayıt edilmiştir.

Yer değiştirme: Hayvanın aparat içinde yer alan 3 kompartman arasında bir kompartmandan diğerine 4 uzvuyla birlikte girmesi ve hayvanın hareket etmesidir. Deney sırasında yer değiştirme sayısı kaydedilmiştir.

Anksiyete düzeyi:

Anksiyete düzeyinin ölçümü için Anksiyete İndeksi (Aİ) kullanılmıştır. Aİ, yükseltilmiş artı labirentte davranış ölçümlerini standardize edebilmek için kullanılan bir ölçüttür ve aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

AKS: Açık kollarda geçirilen süre

LGS: Labirentte geçen süre

AKGS: Açık kollara giriş sayısı

TES: Toplam eksplorasyon sayısı

Anksiyete İndeksi=1-[(AKS/LGS)+(AKGS/TES)]/2

Aİ, 0 ve 1 değerleri arasında değer alabilmektedir. Artan Aİ değerleri (yani değer 1'e yaklaştıkça) anksiyete benzeri davranışın varlığını yansıtmaktadır.

Aİ değerlendirilmesi yapılırken, davranışsal kesme kriterleri kullanılarak uyumlu ve uyumsuz hayvanlar şeklinde gruplandırılmıştır.

Uyumsuz hayvanlar: Düzenekte geçirilen 5 dakikalık süre boyunca yükseltilmiş artı labirentin kapalı kollarında geçiren ve açık kollara hiç girmeyen hayvanlardır.

Uyumlu hayvanlar: Düzenekte geçirilen 5 dakikalık süre boyunca yükseltilmiş artı labirentin kapalı kollarında 0 ile 1 dakika arasında kalan ve açık kollara sekizden fazla sayıda giren hayvanlardır.

Biyokimyasal Değerlendirme

Davranışsal değerlendirme amacıyla video kaydı tamamlandıktan sonra, ratlar dekapite edilmiştir. Beyinleri çıkarılarak, Paxinos Watson rat beyin atlasına göre; amigdaloid komplex, hipokampüs, prefrontal bölge, beyin sapı ayrılmış ve homojenat haline getirilmiştir. Homojenatlar ultraviyole (UV) ve Floresan HPLC ile değerlendirilerek ilgili beyin bölgelerinin monoamin düzeyleri ölçülmüştür.

3.10. DENEYDE KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

Yükseltilmiş Artı Labirent

Yükseltilmiş artı labirent, artı şeklinde iki kapalı ve iki açık kolu bulunan bir düzenektir. Yükseltilmiş artı labirent ahşap malzeme kullanılarak üretilmiştir. Kolların boyu 50 cm, eni ise 10 cm uzunluğunda, kapalı kolların çevresi 40 cm yüksekliğinde duvar ile kapalı ve düzeneğin yerden yüksekliği ise 50 cm olacak şekilde tasarlanmıştır (Şekil X).



Şekil 1. Yükseltilmiş Artı Labirent

Kullanılan Kimyasal/Biyolojik Maddeler ve Farmakolojik Ajanlar

Deneyde kullanılan kimyasal/biyolojik maddeler ve farmakolojik ajanlar, bunların dozaj, sıklığı, toplam miktarı, uygulama yolu ve etki süreleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Deneyde kullanılacak kimyasal/biyolojik maddeler ve farmakolojik ajanlar

Ajan	**Bir uygulamada hayvan başına doz**	**Veriliş Sıklığı**	**Toplam miktar[a,b]**	**Uygulama Yolu ve Hacim**	**Etki Süresi**
SF	0,1 ml/100 g	3 gün boyunca günde 1 kez.	23,76 ml	İntraperitoneal yolla, 0,1 ml/kg uygulanacaktır.	Etki süresi yoktur.
Hidrokortizon	25 mg/1000 g	3 gün boyunca günde 1 kez.	594 mg	İntraperitoneal yolla, 0,1 ml/kg uygulanacaktır.	Etki süresi araştırılacaktır.
Perklorik asit	Deney hayvanlarına uygulanmayacaktır.		8,5 ml/1L	HPLC için kullanılacaktır.	Etki süresi yoktur.
Sodyum asetat	Deney hayvanlarına uygulanmayacaktır.		250 g	HPLC için kullanılacaktır.	Etki süresi yoktur.
Deiyonize su	Deney hayvanlarına uygulanmayacaktır.		1 L	HPLC için kullanılacaktır.	Etki süresi yoktur.
Metanol	Deney hayvanlarına uygulanmayacaktır.		1 L	HPLC için kullanılacaktır.	Etki süresi yoktur.
Tetrahidrofuran	Deney hayvanlarına uygulanmayacaktır.		1 L	HPLC için kullanılacaktır.	Etki süresi yoktur.
Orto-fitaldehit	Deney hayvanlarına uygulanmayacaktır.		100 g	HPLC için kullanılacaktır.	Etki süresi yoktur.
3-merkaptopropiyonik asit	Deney hayvanlarına uygulanmayacaktır.		100 g	HPLC için kullanılacaktır.	Etki süresi yoktur.

Not: Hayvan ağırlığı 300 g olarak alınmıştır.

[a] SF ve hidrokortizon için toplam kullanılacak miktar her bir hayvan başına harcanması planlanan miktarın (bir uygulamadaki doz x uygulama sayısı) toplam hayvan sayısı (n=24) ile çarpılması sonrası %10 olası zayi oranı eklenerek hesaplanmıştır.

SF için = (((((0,1 ml/100 g) x 300 g) x 3) x 24) x1,1) = 23,76 ml

Hidrokortizon için = (((((25 mg/1000 g) x 300 g) x 3) x 24) x 1,1) = 594 mg

[b]HPLC'de kullanılacak kimyasalların miktarı ise, üreticilerin web sayfalarında yer alan ürün ve kullanım bilgilerine göre tahmini olarak belirlenmiştir.

3.11. ETİK KONULAR VE İZİNLER

Araştırmaya başlamadan önce Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Onay tarihi: 29.07.2022 ve Protokol kodu: 43.mar.2022) (Ek-1).

Bununla beraber, Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne Tez Onay Başvurusu yapılıp, 08.06.2022 tarihinde onay alınmıştır .

Çalışma süresince, Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanım Kılavuzu (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Eighth Edition, 2011) kurallarına uyulmuştur.

Deney sırasında, deney hayvanlarına Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası bulunan araştırmacılar müdahale etmiştir.

Deneyin tamamlanmasını takiben hayvanlara Ketamin/Ksilazin anestezisi altında dekapitasyon ile ötenazi yapılmıştır.

Araştırma bulgu ve sonuçları bilimsel amaçların dışında kullanılmamıştır.

Araştırma, araştırıcıların özkaynakları ile yürütülmüş olup, herhangi bir kişi ya da kuruluştan mali destek sağlanmamıştır.

3.12. İSTATİSTİK ANALİZLER

Verilerin toplanması ve analizinde GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, USA) yazılımı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin sunulmasında sayısal değişkenler için ortalama ve ortalamanın standart hatası (Mean±SEM) kullanılmıştır. Deney gruplarında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise post-hoc Dunn's Test kullanılmıştır. Sönme alıştırmaları öncesi ilaç uygulaması olan 1., 2. ve 3. günler arasında Hidrokortizonun etkilerini değerlendirmek amacıyla Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variences by Ranks testi ve gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise post-hoc Dunn-Bonferroni testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin kendi arasında karşılaştırılmasında Spearman Korelasyon Analizi ve katsayısı kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınır değeri olarak $p<0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya dört grubun her birinde 6 hayvan olacak şekilde 24 hayvan dahil edilmiştir. Deney sırasında hiçbir hayvan kaybı yaşanmamış olup, tüm hayvanlar deney sonrası dekapite edilmiş ve 24 hayvanın verileri analize alınmıştır.

Bulgular, travma günü karşılaştırmaları, deney süresince yapılan tekrarlı ölçüm karşılaştırmaları, deney günü karşılaştırmaları, biyokimyasal değerlendirme ve deney günü davranış parametreleri ile biyokimyasal olarak ölçülen doku NA ve 5-HT düzeyleri arasındaki korelasyonlar olacak şekilde 5 alt başlıkta sunulmuştur.

4.1. TRAVMA GÜNÜ KARŞILAŞTIRMALARI

Tablo 3'te deney hayvanlarının travma gününe ait davranış özellikleri sunulmuştur.

Naif kontrol grubunun uzak durma süresi ortalaması 345,2 sn, sönme grubunun 566,7 sn, SF grubunun 534,3 sn ve hidrokortizon grubunun 543,7 sn olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile sönme grubu arasında, naif kontrol ile SF grubu arasında ve naif kontrol ile hidrokortizon grubu arasında uzak durma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Naif kontrol grubunun dokunma süresi ortalaması 134,7 sn, sönme grubunun 0,0 sn, SF grubunun 6,7 sn ve hidrokortizon grubunun 8,3 sn olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile sönme grubu arasında, naif kontrol ile SF grubu arasında ve naif kontrol ile hidrokortizon grubu arasında dokunma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Naif kontrol grubunun dokunma sayısı ortalaması 17,0, sönme grubunun 0,0, SF grubunun 2,8 ve hidrokortizon grubunun 3,3 olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile sönme grubu arasında, naif kontrol ile SF

grubu arasında ve naif kontrol ile hidrokortizon grubu arasında dokunma sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Naif kontrol grubunun esneyerek yaklaşma süresi ortalaması 0,0 sn, sönme grubunun 4,0 sn, SF grubunun 4,5 sn ve hidrokortizon grubunun 6,8 sn olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,008$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile sönme grubu arasında ve naif kontrol ile SF grubu arasında esneyerek yaklaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Naif kontrol grubunun esneyerek uzama sayısı ortalaması 0,0, sönme grubunun 3,0, SF grubunun 2,3 ve hidrokortizon grubunun 1,2 olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,011$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile sönme grubu arasında esneyerek uzama sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Naif kontrol grubunun donakalma süresi ortalaması 1,7 sn, sönme grubunun 20,8 sn, SF grubunun 19,0 sn ve hidrokortizon grubunun 14,2 sn olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile sönme grubu arasında, naif kontrol ile SF grubu arasında ve naif kontrol ile hidrokortizon grubu arasında donakalma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Naif kontrol grubunun yer değiştirme sayısı ortalaması 58,7, sönme grubunun 8,2, SF grubunun 15,2 ve hidrokortizon grubunun 12,0 olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile sönme grubu arasında, naif kontrol ile SF grubu arasında ve naif kontrol ile hidrokortizon grubu arasında yer değiştirme sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Deney hayvanlarının travma gününe ait davranış özelliklerinin naif kontrol grubu ile karşılaştırılması

Davranış parametresi	Naif kontrol Grubu (Ort±SEM)	Sönme Grubu (Ort±SEM)	SF Grubu (Ort±SEM)	Hidrokortizon Grubu (Ort±SEM)	p*
Uzak durma süresi (sn)	345,2±46,7[a,b,c]	566,7±8,1[a]	534,3±14,4[b]	543,7±15,8[c]	**0,002**
Dokunma süresi (sn)	134,7±21,5[a,b,c]	0,0±0,0[a]	6,7±2,9[b]	8,3±2,2[c]	**0,001**
Dokunma sayısı	17,0±1,4[a,b,c]	0,0±0,0[a]	2,8±1,1[b]	3,3±1,3[c]	**0,001**
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	0,0±0,0[a,b]	4,0±0,4[a]	4,5±0,2[b]	6,8±4,5	**0,008**
Esneyerek uzama sayısı	0,0±0,0[a]	3,0±0,7[a]	2,3±1,3	1,2±0,8	**0,011**
Donakalma süresi (sn)	1,7±1,7[a,b,c]	20,8±4,0[a]	19,0±4,8[b]	14,2±2,5[c]	**0,006**
Yer değiştirme sayısı	58,7±9,5[a,b,c]	8,2±1,2[a]	15,2±3,4[b]	12,0±2,4[c]	**0,003**

*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır

[a]Naif kontrol ile Sönme grubu arasında p<0,05.

[b]Naif kontrol ile SF grubu arasında p<0,05.

[c]Naif kontrol ile Hidrokortizon grubu arasında p<0,05.

4.2. TEKRARLI ÖLÇÜM KARŞILAŞTIRMALARI

Tablo 4'te travma uygulanan deney hayvanlarının travma gününden deney gününe kadar geçen sürede davranış özellikleri değişimi sunulmuştur.

Tablo 4. Travma uygulanan deney hayvanlarının travma gününden deney gününe kadar geçen sürede davranış özellikleri değişimi

Davranış parametresi	Deney grubu	Travma günü (Ort±SEM)	Alıştırma 1. gün (Ort±SEM)	Alıştırma 2. gün (Ort±SEM)	Alıştırma 3. gün (Ort±SEM)	Deney günü (Ort±SEM)	p*
Uzak durma süresi (sn)	Sönme	566,7±8,1	609,7±27,5[e]	525,0±48,7	463,5±37,7	409,7±57,1[e]	**0,007**
	SF	534,3±14,4	611,2±18,0[e]	500,5±39,8	529,8±35,6	400,7±51,5[e]	**0,005**
	Hidrokortizon	543,7±15,8	543,7±42,9	469,7±66,8	383,7±74,0	395,3±68,1	0,153
Dokunma süresi (sn)	Sönme	0,0±0,0[c,d]	4,8±2,6[e]	49,0±15,5	54,0±12,3[c]	80,2±13,9[d,e]	**<0,001**
	SF	6,7±2,9[b,d]	10,3±6,7	75,8±19,7[b]	48,8±14,8	120,7±34,3[d]	**0,003**
	Hidrokortizon	8,3±2,2[b,c,d]	8,3±2,2	106,5±34,0[b]	74,8±17,4[c]	139,8±54,4[d]	**0,002**
Dokunma sayısı	Sönme	0,0±0,0[d]	0,8±0,5	6,7±2,8	7,8±2,6	9,0±2,4[d]	**0,002**
	SF	2,8±1,1[d]	1,8±0,9[e]	7,3±1,5	5,8±1,7	10,3±1,8[d,e]	**0,005**
	Hidrokortizon	3,3±1,3	4,0±2,5	9,7±3,0	6,8±2,4	8,7±2,2	0,106
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	Sönme	4,0±0,4	1,8±1,5	3,8±1,8	2,3±1,6	1,2±1,2	0,192
	SF	4,5±0,2[d]	1,2±0,8	1,7±1,1	1,0±0,7	0,3±0,3[d]	**0,012**
	Hidrokortizon	6,8±4,5	2,2±1,6	4,3±2,0	1,2±1,2	0,8±0,5	0,226
Esneyerek uzama sayısı	Sönme	3,0±0,7[a,d]	0,2±0,2[a]	1,0±0,5	0,7±0,4	0,3±0,3[d]	**0,005**
	SF	2,3±1,3	0,5±0,3	1,2±0,9	0,8±0,7	0,8±0,8	0,645
	Hidrokortizon	1,2±0,8	0,7±0,5	1,2±0,5	0,5±0,5	1,2±1,0	0,621
Donakalma süresi (sn)	Sönme	20,8±4,0	28,5±8,2	32,2±6,3[f]	22,5±4,4	5,7±1,0[f]	**0,020**
	SF	19,0±4,8	24,7±3,8[e]	19,5±5,3[f]	8,5±2,9	2,7±2,7[e,f]	**0,003**
	Hidrokortizon	14,2±2,5[d]	15,8±5,0	15,8±8,1	9,3±3,4	3,0±1,1[d]	**0,022**
Yer değiştirme sayısı	Sönme	8,2±1,2	11,0±4,9	31,7±11,2	40,2±11,4	39,5±9,5	0,109
	SF	15,2±3,4[d]	16,2±3,6[e]	35,3±7,0	29,5±6,0	43,5±5,8[d,e]	**0,007**
	Hidrokortizon	12,0±2,4	21,0±10,2	41,7±11,9	33,0±7,6	42,2±6,0	0,067

***** Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variences by Ranks testi kullanılmıştır.

[a]Travma günü ile Alıştırma 1. gün arasında p<0,05.

[b]Travma günü ile Alıştırma 2. gün arasında p<0,05.

[c]Travma günü ile Alıştırma 3. gün arasında p<0,05.

[d]Travma günü ile Deney günü arasında p<0,05.

[e]Alıştırma 1. gün ile Deney günü arasında p<0,05.

[f]Alıştırma 2. gün ile Deney günü arasında p<0,05.

Sönme grubunun travma günü uzak durma süresi ortalaması 566,7 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 609,7 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 525,0 sn, alıştırma üçüncü gün ortalaması 463,5 sn ve deney günü ortalaması 409,7 sn olarak bulunmuştur. Sönme grubunda uzak durma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,007$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, alıştırma birinci günü ile deney günü ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

SF grubunun travma günü uzak durma süresi ortalaması 534,3 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 611,2 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 500,5 sn, alıştırma üçüncü gün ortalaması 529,8 sn ve deney günü ortalaması 400,7 sn olarak bulunmuştur. SF grubunda uzak durma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,005$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, alıştırma birinci günü ile deney günü ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hidrokortizon grubunda uzak durma süresi açısından tekrarlı ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Sönme grubunun travma günü dokunma süresi ortalaması 0,0 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 4,8 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 49,0 sn, alıştırma üçüncü gün ortalaması 54,0 sn ve deney günü ortalaması 80,2 sn olarak bulunmuştur. Sönme grubunda dokunma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile alıştırma 3. gün arasında, travma günü ile deney günü arasında ve alıştırma 1. gün ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

SF grubunun travma günü dokunma süresi ortalaması 6,7 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 10,3 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 75,8 sn, alıştırma üçüncü gün ortalaması 48,8 sn ve deney günü ortalaması 120,7 sn olarak bulunmuştur. SF grubunda dokunma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,003$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile alıştırma 2. gün arasında ve travma günü ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hidrokortizon grubunun travma günü dokunma süresi ortalaması 8,3 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 8,3 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 106,5 sn,

alıştırma üçüncü gün ortalaması 74,8 sn ve deney günü ortalaması 139,8 sn olarak bulunmuştur. Hidrokortizon grubunda dokunma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,002). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile alıştırma 2. gün arasında, travma günü ile alıştırma 3. gün arasında ve travma günü ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

Sönme grubunun travma günü dokunma sayısı ortalaması 0,0, alıştırma birinci gün ortalaması 0,8, alıştırma ikinci gün ortalaması 6,7, alıştırma üçüncü gün ortalaması 7,8 ve deney günü ortalaması 9,0 olarak bulunmuştur. Sönme grubunda dokunma sayısı açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,002). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile deney günü ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

SF grubunun travma günü dokunma sayısı ortalaması 2,8, alıştırma birinci gün ortalaması 1,8, alıştırma ikinci gün ortalaması 7,3, alıştırma üçüncü gün ortalaması 5,8 ve deney günü ortalaması 10,3 olarak bulunmuştur. SF grubunda dokunma sayısı açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,005). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile deney günü arasında ve alıştırma 1. gün ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

Hidrokortizon grubunda dokunma sayısı açısından tekrarlı ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

SF grubunun travma günü esneyerek yaklaşma süresi ortalaması 4,5 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 1,2 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 1,7 sn, alıştırma üçüncü gün ortalaması 1,0 sn ve deney günü ortalaması 0,3 sn olarak bulunmuştur. SF grubunda esneyerek yaklaşma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,012). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

Sönme ve Hidrokortizon gruplarında esneyerek yaklaşma süresi açısından tekrarlı ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Sönme grubunun travma günü esneyerek uzama sayısı ortalaması 3,0, alıştırma birinci gün ortalaması 0,2, alıştırma ikinci gün ortalaması 1,0, alıştırma üçüncü gün ortalaması 0,7 ve deney günü ortalaması 0,3 olarak bulunmuştur. Sönme grubunda

esneyerek uzama sayısı açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,005). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile alıştırma birinci gün arasında ve travma günü ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

SF ve Hidrokortizon gruplarında esneyerek uzama sayısı açısından tekrarlı ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Sönme grubunun travma günü donakalma süresi ortalaması 20,8 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 28,5 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 32,2 sn, alıştırma üçüncü gün ortalaması 22,5 sn ve deney günü ortalaması 5,7 sn olarak bulunmuştur. Sönme grubunda donakalma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,020). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, alıştırma 2. gün ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

SF grubunun travma günü donakalma süresi ortalaması 19,0 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 24,7 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 19,5 sn, alıştırma üçüncü gün ortalaması 8,5 sn ve deney günü ortalaması 2,7 sn olarak bulunmuştur. SF grubunda donakalma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,003). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, alıştırma 1. gün ile deney günü arasında ve alıştırma 2. gün ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

Hidrokortizon grubunun travma günü donakalma süresi ortalaması 14,2 sn, alıştırma birinci gün ortalaması 15,8 sn, alıştırma ikinci gün ortalaması 15,8 sn, alıştırma üçüncü gün ortalaması 9,3 sn ve deney günü ortalaması 3,0 sn olarak bulunmuştur. Hidrokortizon grubunda donakalma süresi açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,022). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

SF grubunun travma günü yer değiştirme sayısı ortalaması 15,2, alıştırma birinci gün ortalaması 16,2, alıştırma ikinci gün ortalaması 35,3, alıştırma üçüncü gün ortalaması 29,5 ve deney günü ortalaması 43,5 olarak bulunmuştur. SF grubunda yer değiştirme sayısı açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p=0,007). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda, travma günü ile deney günü

arasında ve alıştırma birinci günü ile deney günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Sönme ve Hidrokortizon gruplarında yer değiştirme sayısı açısından tekrarlı ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4).

4.3. DENEY GÜNÜ KARŞILAŞTIRMALARI

Tablo 5'te deney hayvanlarının deney gününe ait davranış özelliklerinin karşılaştırılması sunulmuştur.

Deney günü değerlendirmelerinde, deney grupları arasında; uzak durma süresi, dokunma süresi, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi, yer değiştirme sayısı ve anksiyete indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Buna karşın, naif kontrol grubunun dokunma sayısı 17,0, sönme grubunun 9,0, SF grubunun 10,3 ve hidrokortizon grubunun 8,7 olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,026$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile hidrokortizon grubu arasında deney günü dokunma sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Deney hayvanlarının deney gününe ait davranış özelliklerinin karşılaştırılması

Davranış parametresi	Naif Kontrol Grubu (Ort±SEM)	Sönme Grubu (Ort±SEM)	SF Grubu (Ort±SEM)	Hidrokortizon Grubu (Ort±SEM)	p*
Uzak durma süresi (sn)	345,2±46,7	409,7±57,1	400,7±51,5	395,3±68,1	0,883
Dokunma süresi (sn)	134,7±21,5	80,2±13,9	120,7±34,3	139,8±54,4	0,401
Dokunma sayısı	17,0±1,4[a]	9,0±2,4	10,3±1,8	8,7±2,2[a]	**0,026**
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	0,0±0,0	1,2±1,2	0,3±0,3	0,8±0,5	0,530
Esneyerek uzama sayısı	0,0±0,0	0,3±0,3	0,8±0,8	1,2±1,0	0,516
Donakalma süresi (sn)	1,7±1,7	5,7±1,0	2,7±2,7	3,0±1,1	0,072
Yer değiştirme sayısı	58,7±9,5	39,5±9,5	43,5±5,8	42,2±6,0	0,333
Anksiyete indeksi	0,56±0,05	0,81±0,07	0,72±0,11	0,62±0,07	0,120

*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır

[a]Naif kontrol ile Hidrokortizon grubu arasında $p<0,05$.

4.4. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Tablo 6'da deney hayvanlarının farklı beyin bölgelerindeki doku monoamin düzeylerinin karşılaştırılması, Şekil 2 ve Şekil 3'te ise grafiksel gösterimi verilmiştir.

Tablo 6. Deney hayvanlarının farklı beyin bölgelerindeki doku monoamin düzeylerinin karşılaştırılması

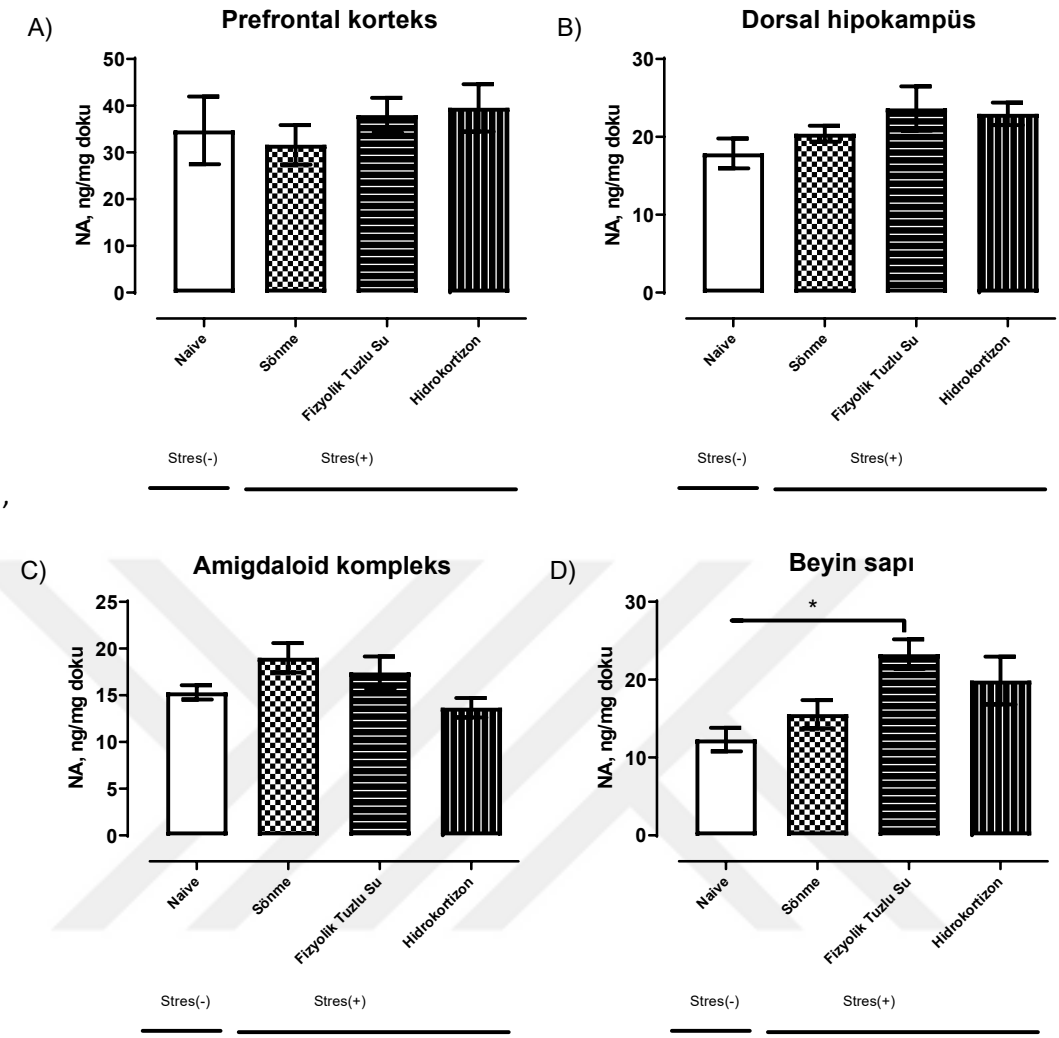
Monoamin	Bölge	Naif kontrol Grubu (Ort±SEM)	Sönme Grubu (Ort±SEM)	SF Grubu (Ort±SEM)	HK Grubu (Ort±SEM)	p*
NA (ng/mg)	Prefrontal korteks	34,7±7,3	31,6±4,2	38,0±3,7	39,5±5,1	0,652
	Dorsal hipokampüs	18,9±1,9	20,4±1,0	23,7±2,9	23,0±1,4	0,182
	Amigdaloid kompleks	15,3±0,8	19,0±1,6	17,4±1,7	13,7±1,1	0,083
	Beyin sapı	12,3±1,5[a]	15,6±1,8	23,3±1,9[a]	19,9±3,1	**0,026**
5-HT (ng/mg)	Prefrontal korteks	482,7±41,6	445,2±39,7	473,1±32,7	434,0±11,1	0,453
	Dorsal hipokampüs	601,8±51,5	676,7±48,0	569,4±26,7	614,3±27,5	0,536
	Amigdaloid kompleks	601,1±61,6	604,6±88,7	497,7±40,4	485,3±29,3	0,329
	Beyin sapı	483,9±50,4	513,2±51,0	511,4±17,2	531,9±17,7	0,829

*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır

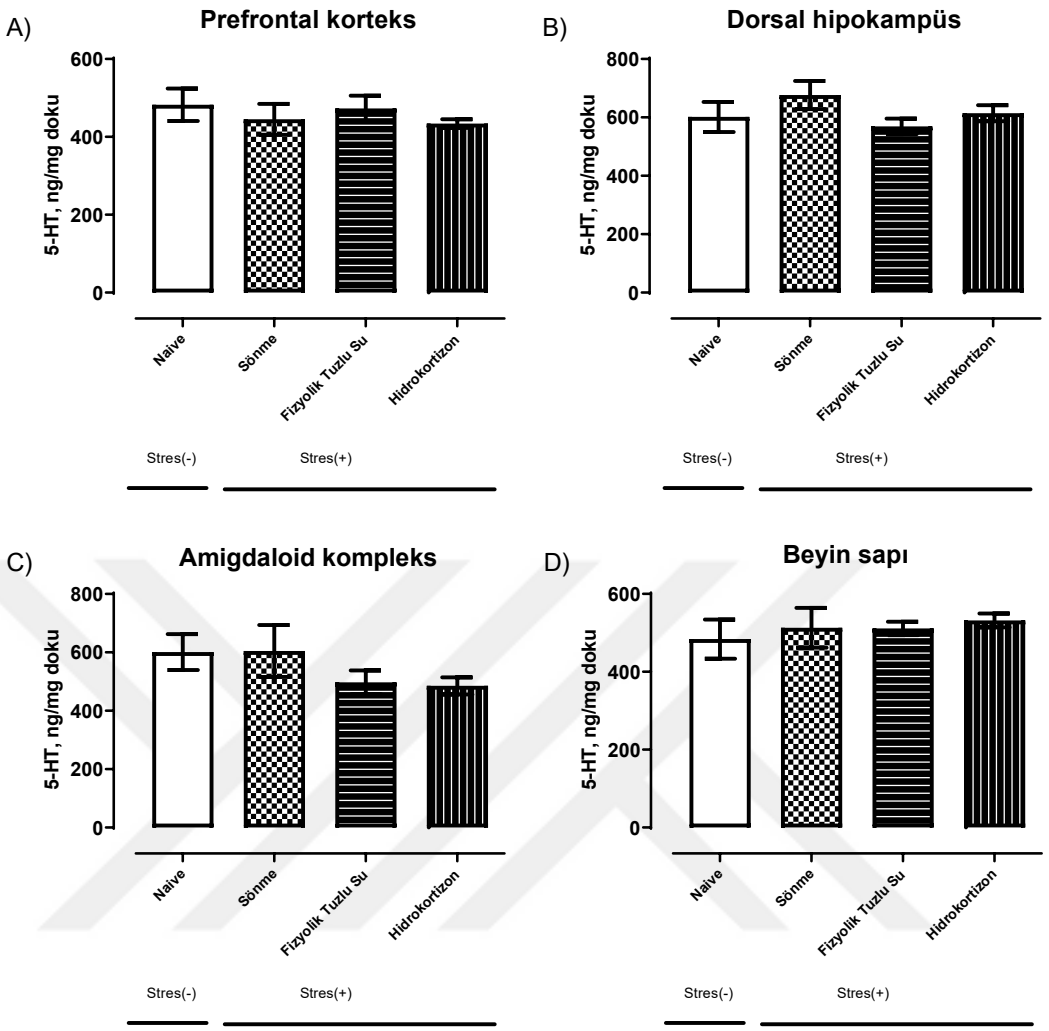
[a]Naif kontrol ile SF grubu arasında p<0,05.

Biyokimyasal değerlendirmelerde, deney grupları arasında; prefrontal korteks, dorsal hipokampüs ve amigdaloid kompleks doku NA düzeyi ve prefrontal korteks, dorsal hipokampüs, amigdaloid kompleks ve beyin sapı doku 5-HT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 6, Şekil 2 ve Şekil 3).

Bununla beraber, naif kontrol grubunun beyin sapı doku NA düzeyi ortalaması 12,3 ng/mg, sönme grubunun 15,6 ng/mg, SF grubunun 23,3 ng/mg ve hidrokortizon grubunun 19,9 ng/mg olarak bulunmuştur. Deney grupları arasında beyin sapı doku NA düzeyi açısından saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,026). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda naif kontrol grubu ile SF grubu arasında beyin sapı doku NA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 6, Şekil 2).



Şekil 2. Çalışma gruplarına göre (a) prefrontal korteks, (b) dorsal hipokampüs, (c) amigdaloid kompleks ve (d) beyin sapı doku NA düzeyleri



Şekil 3. Çalışma gruplarına göre (a) prefrontal korteks, (b) dorsal hipokampüs, (c) amigdaloid kompleks ve (d) beyin sapı doku 5-HT düzeyleri

4.5. DENEY GÜNÜ DAVRANIŞ ÖZELLİKLERİ VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN KORELASYONU

Tablo 7'de deney gruplarına göre prefrontal korteks doku NA düzeyi ve davranış parametrelerinin korelasyonu ve Şekil 3'te saçılım grafiği verilmiştir.

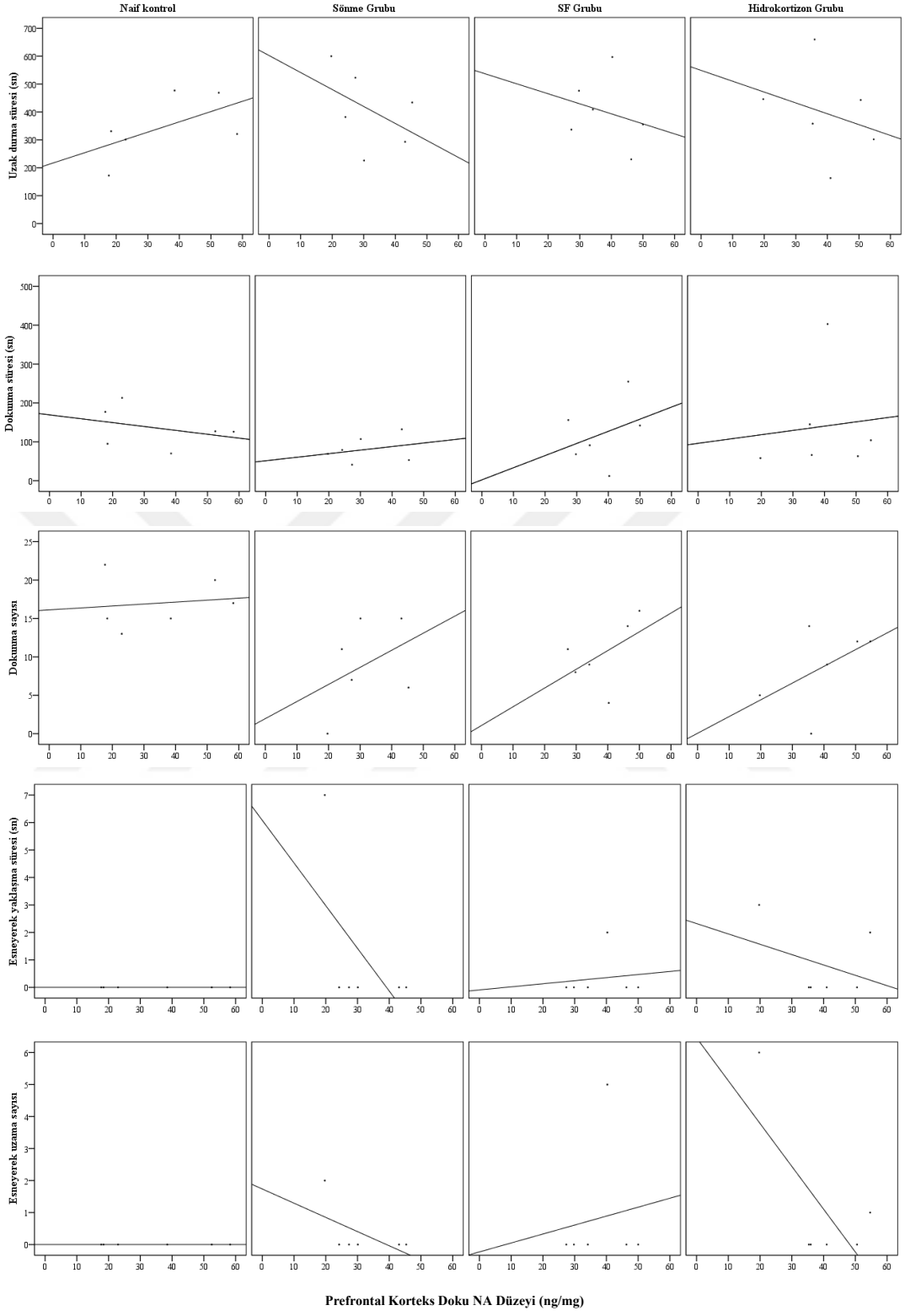
Tablo 7. Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu

Davranış Özelliği		**Prefrontal Korteks Doku NA Düzeyi (ng/mg)**			
		Naif kontrol	**Sönme**	**SF**	**Hidrokortizon**
Uzak durma süresi (sn)	R	0,486	-0,486	-0,143	-0,486
	p	0,329	0,329	0,787	0,329
Dokunma süresi (sn)	R	-0,257	0,143	0,143	0,257
	p	0,623	0,787	0,787	0,623
Dokunma sayısı	R	-0,029	0,348	0,486	0,290
	p	0,957	0,499	0,329	0,577
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	R	na	-0,655	0,131	-0,169
	p	na	0,158	0,805	0,749
Esneyerek uzama sayısı	R	na	-0,655	0,131	-0,169
	p	na	0,158	0,805	0,749
Donakalma süresi (sn)	R	0,131	0,638	0,131	0,530
	p	0,805	0,173	0,805	0,280
Yer değiştirme sayısı	R	-0,543	0,371	0,464	0,314
	p	0,266	0,468	0,354	0,544
Anksiyete indeksi	R	-0,714	-0,086	-0,829	-0,086
	p	0,111	0,872	**0,042**	0,872

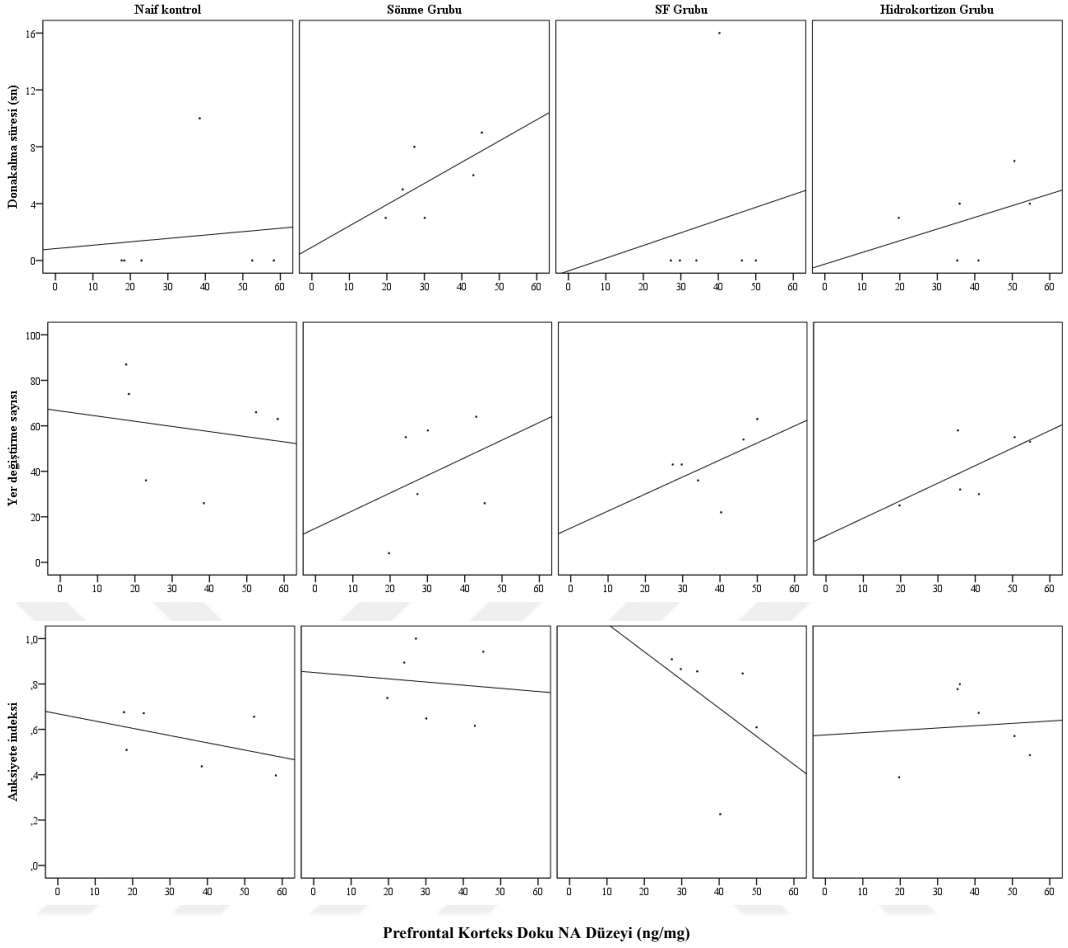
Hiçbir deney grubunda, prefrontal korteks doku NA düzeyi ile uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi ve yer değiştirme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Ayrıca, naif kontrol, sönme grubu ve hidrokortizon grubunda prefrontal korteks doku NA düzeyi ile anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Buna karşın, SF grubunda prefrontal korteks doku NA düzeyi ile anksiyete indeksi arasında negatif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=-0,829 ve p=0,042) (Tablo 7 ve Şekil 4).



Şekil 4. Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri



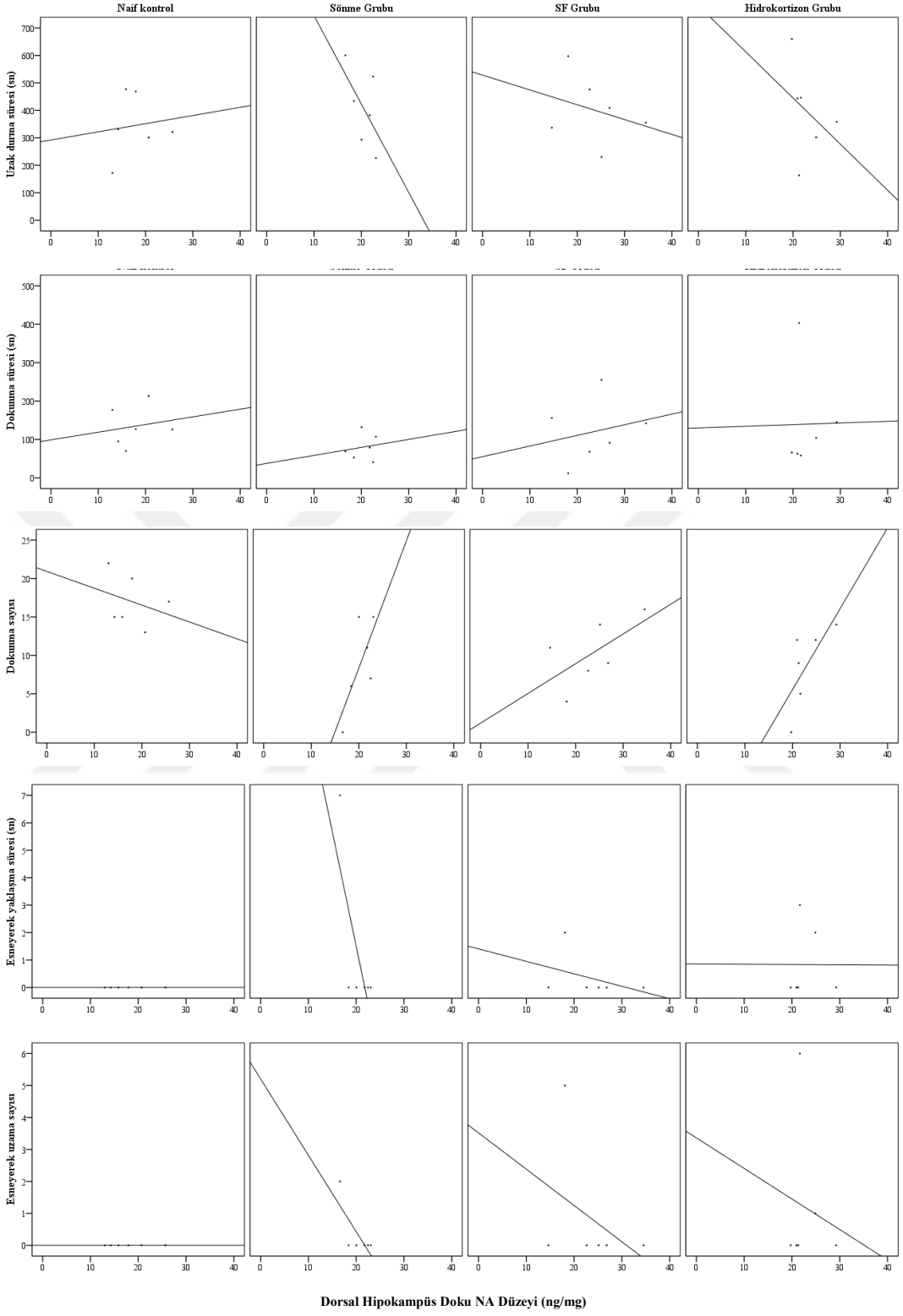
Şekil 4 (Devamı). Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

Tablo 8'de deney gruplarına göre dorsal hipokampüs doku NA düzeyi ve davranış parametrelerinin korelasyonu ve Şekil 5'te saçılım grafiği sunulmuştur.

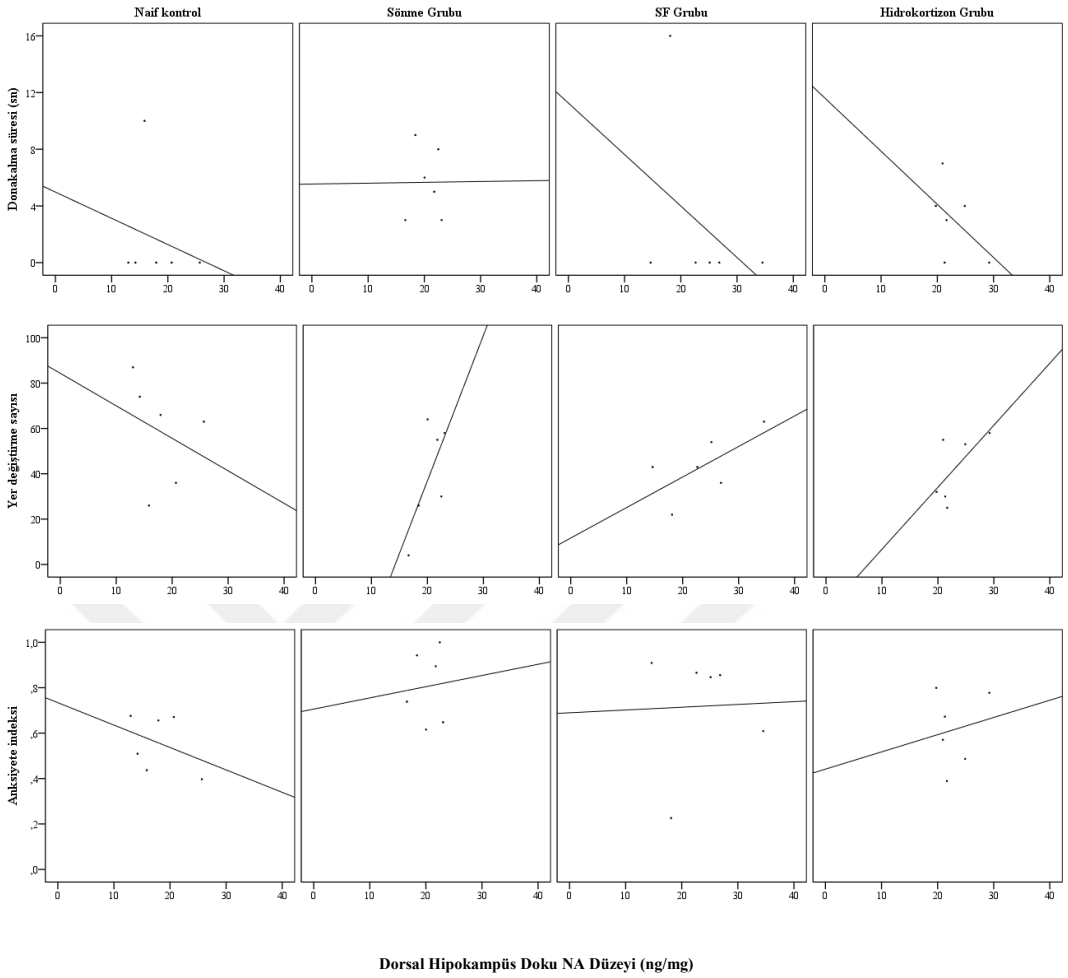
Tablo 8. Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu

Davranış Özelliği		Dorsal Hipokampüs Doku NA Düzeyi (ng/mg)			
		Naif kontrol	Sönme	SF	Hidrokortizon
Uzak durma süresi (sn)	R	0,086	-0,600	-0,143	-0,486
	p	0,872	0,208	0,787	0,329
Dokunma süresi (sn)	R	0,143	0,143	0,143	0,314
	p	0,787	0,787	0,787	0,544
Dokunma sayısı	R	-0,348	0,696	0,543	0,696
	p	0,499	0,125	0,266	0,125
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	R	na	-0,655	-0,393	0,372
	p	na	0,158	0,441	0,468
Esneyerek uzama sayısı	R	na	-0,655	-0,393	0,372
	p	na	0,158	0,441	0,468
Donakalma süresi (sn)	R	-0,131	-0,116	-0,393	-0,530
	p	0,805	0,827	0,441	0,280
Yer değiştirme sayısı	R	-0,600	0,600	0,493	0,314
	p	0,208	0,208	0,321	0,544
Anksiyete indeksi	R	-0,486	0,029	0,371	0,314
	p	0,329	0,957	0,468	0,544

Hiçbir deney grubunda, dorsal hipokampüs doku NA düzeyi ile uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi, yer değiştirme sayısı ve anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 8 ve Şekil 5).



Şekil 5. Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri



Şekil 5 (Devamı). Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

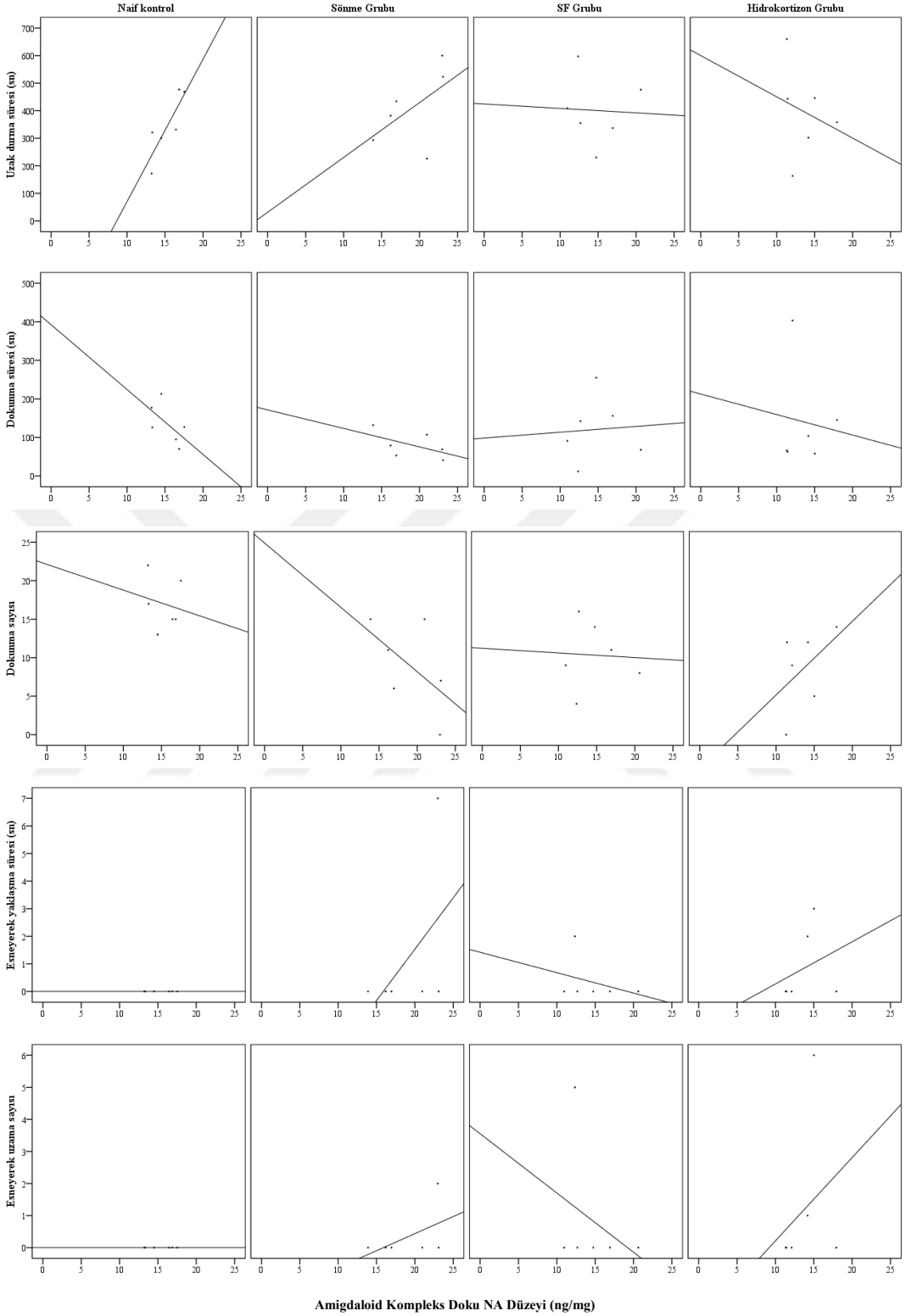
Tablo 9'da deney gruplarına göre amigdaloid kompleks doku NA düzeyi ve davranış parametrelerinin korelasyonu Şekil 6'da saçılım grafiği verilmiştir.

Tablo 9. Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu

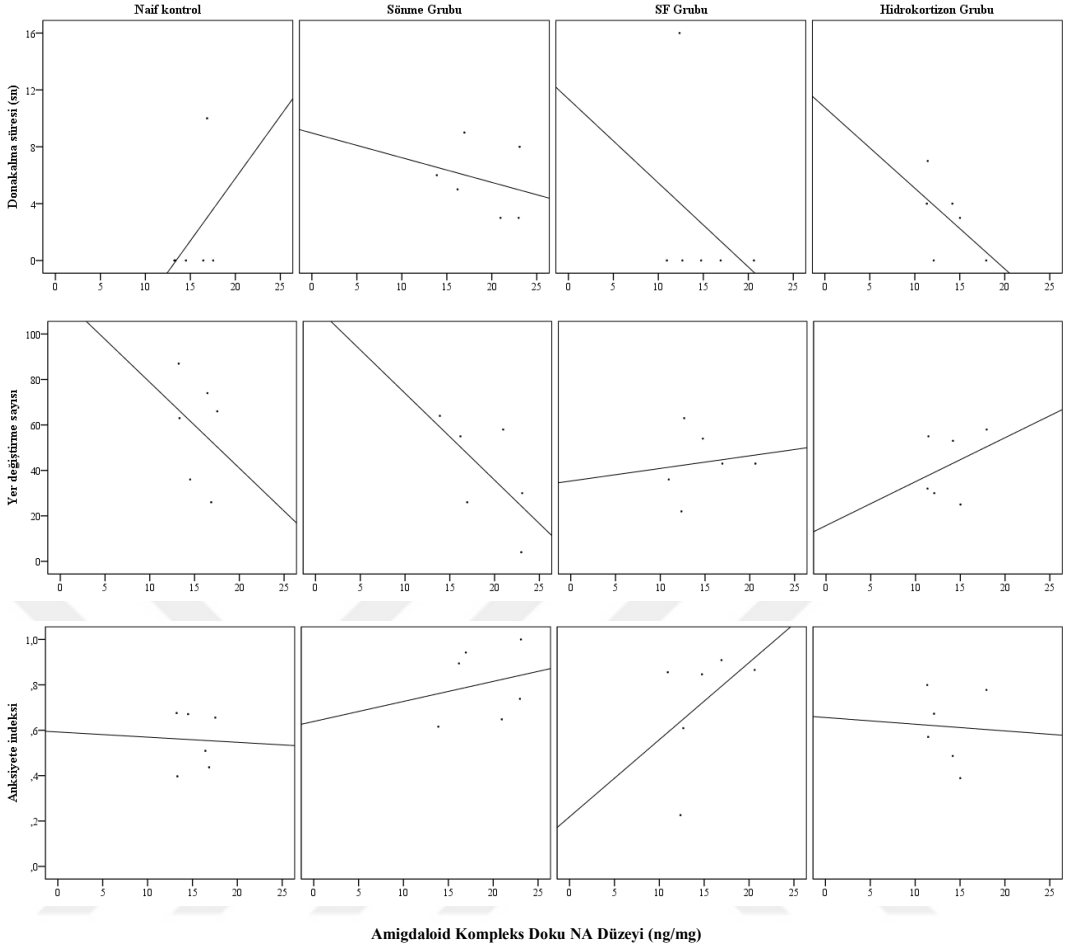
Davranış Özelliği		Amigdaloid Kompleks Doku NA Düzeyi (ng/mg)			
		Naif kontrol	Sönme	SF	Hidrokortizon
Uzak durma süresi (sn)	R	0,886	0,600	-0,257	-0,314
	p	**0,019**	0,208	0,623	0,544
Dokunma süresi (sn)	R	-0,429	-0,714	0,257	0,143
	p	0,397	0,111	0,623	0,787
Dokunma sayısı	R	-0,232	-0,522	0,086	0,551
	p	0,658	0,288	0,872	0,257
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	R	na	0,393	-0,393	0,439
	p	na	0,441	0,441	0,383
Esneyerek uzama sayısı	R	na	0,393	-0,393	0,439
	p	na	0,441	0,441	0,383
Donakalma süresi (sn)	R	0,393	-0,116	-0,393	-0,618
	p	0,441	0,827	0,441	0,191
Yer değiştirme sayısı	R	-0,371	-0,600	0,406	0,143
	p	0,468	0,208	0,425	0,787
Anksiyete indeksi	R	-0,257	0,543	0,600	-0,371
	p	0,623	0,266	0,208	0,468

Hiçbir deney grubunda, amigdaloid kompleks doku NA düzeyi ile dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi, yer değiştirme sayısı ve anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Ayrıca, Sönme grubunda, SF grubunda ve Hidrokortizon grubunda amigdaloid kompleks doku NA düzeyi ile uzak durma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Buna karşın, naif kontrol grubunda amigdaloid kompleks doku NA düzeyi ile uzak durma süresi arasında pozitif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=0,886 ve p=0,019) (Tablo 9 ve Şekil 6).



Şekil 6. Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri



Şekil 6 (Devamı). Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

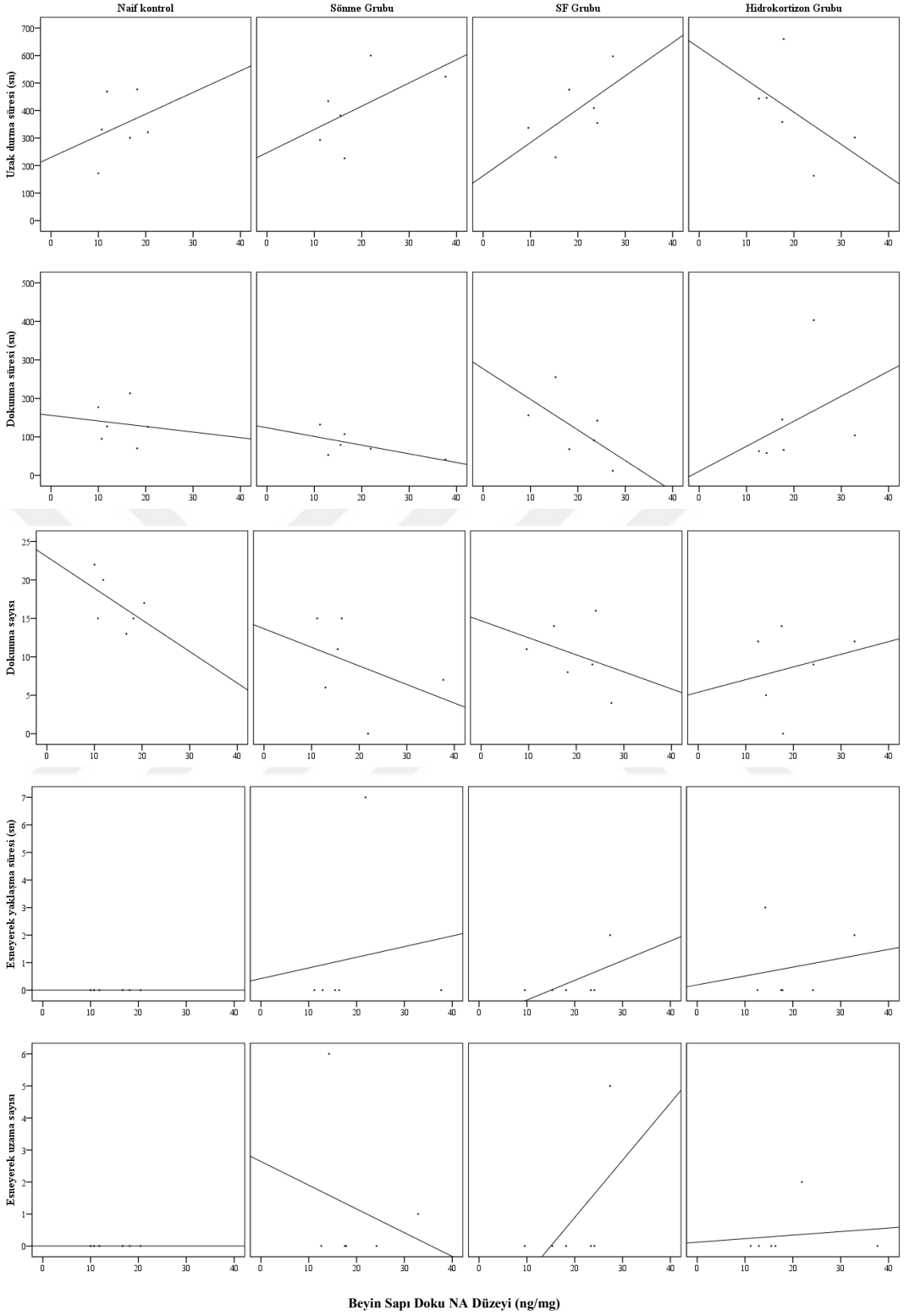
Tablo 10'da deney gruplarına göre beyin sapı doku NA düzeyi ve davranış parametrelerinin korelasyonu ve Şekil 7'de saçılım grafiği verilmiştir.

Tablo 10. Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu

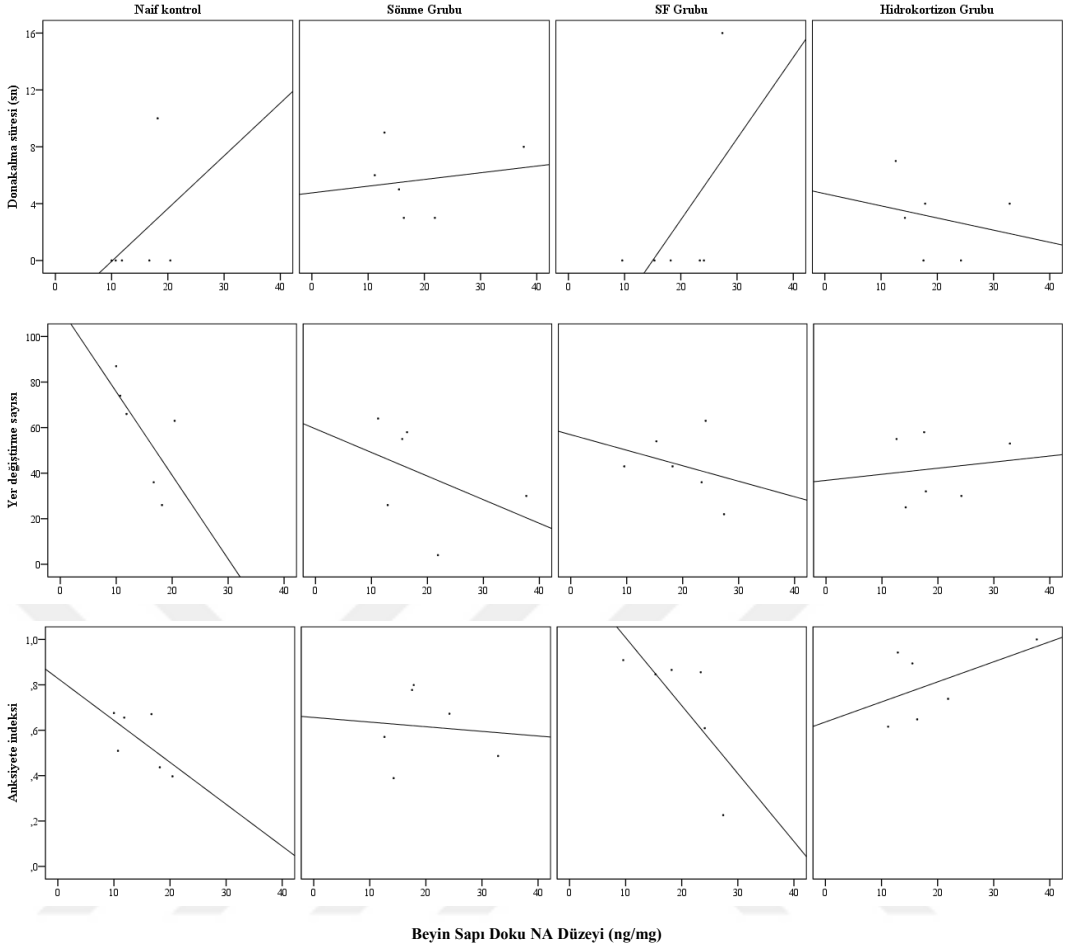
Davranış Özelliği		Beyin Sapı Doku NA Düzeyi (ng/mg)			
		Naif kontrol	Sönme	SF	Hidrokortizon
Uzak durma süresi (sn)	R	0,371	0,543	0,714	-0,543
	p	0,468	0,266	0,111	0,266
Dokunma süresi (sn)	R	-0,314	0,600	-0,714	0,657
	p	0,544	0,208	0,111	0,156
Dokunma sayısı	R	-0,406	-0,406	-0,314	-0,058
	p	0,425	0,425	0,544	0,913
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	R	na	0,393	0,655	0,068
	p	na	0,441	0,158	0,899
Esneyerek uzama sayısı	R	na	0,393	0,655	0,068
	p	na	0,441	0,158	0,899
Donakalma süresi (sn)	R	0,393	-0,290	0,655	-0,265
	p	0,441	0,577	0,158	0,612
Yer değiştirme sayısı	R	-0,829	-0,486	-0,319	-0,143
	p	**0,042**	0,329	0,538	0,787
Anksiyete indeksi	R	-0,771	0,486	-0,829	0,143
	p	0,072	0,329	**0,042**	0,787

Hiçbir deney grubunda, beyin sapı doku NA düzeyi ile uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı ve donakalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca, sönme grubu, SF grubu ve hidrokortizon grubunda beyin sapı doku NA düzeyi ile yer değiştirme sayısı arasında ve naif kontrol, sönme grubu ve hidrokortizon grubunda beyin sapı doku NA düzeyi ile anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Buna karşın, naif kontrol grubunda beyin sapı doku NA düzeyi ile yer değiştirme sayısı arasında negatif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=-0,829 ve p=0,042). Ayrıca, SF grubunda beyin sapı doku NA düzeyi ile anksiyete indeksi arasında negatif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=-0,829 ve p=0,042) (Tablo 10 ve Şekil 7).



Şekil 7. Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri



Şekil 7 (Devamı). Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku NA Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

Tablo 11'de deney gruplarına göre prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ve davranış parametrelerinin korelasyonu ve Şekil 8'de saçılım grafiği sunulmuştur.

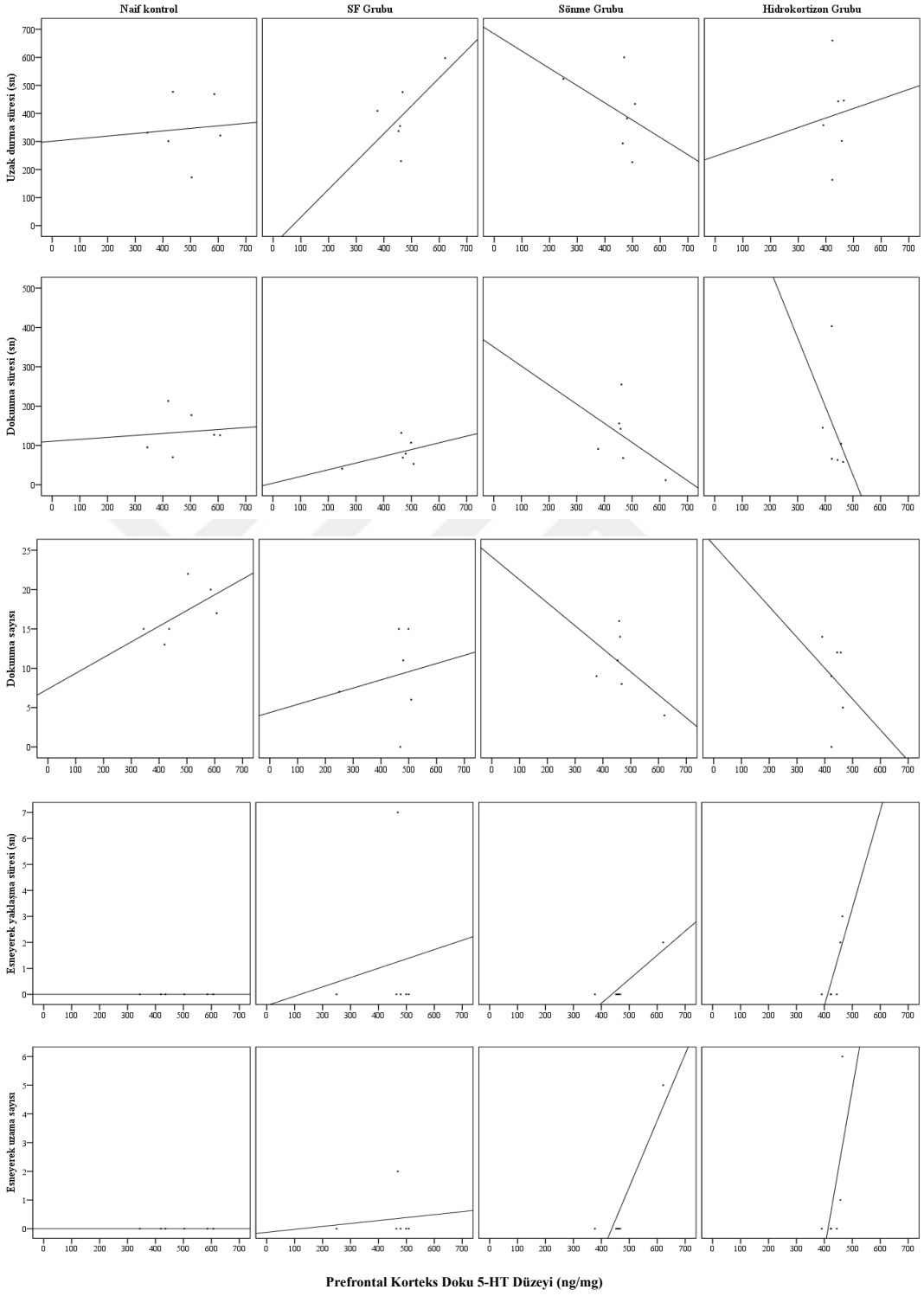
Tablo 11. Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu

Davranış Özelliği		Prefrontal Korteks Doku 5-HT Düzeyi (ng/mg)			
		Naif kontrol	Sönme	SF	Hidrokortizon
Uzak durma süresi (sn)	R	-0,029	-0,314	0,486	0,314
	p	0,957	0,544	0,329	0,544
Dokunma süresi (sn)	R	0,086	0,086	-0,486	-0,771
	p	0,872	0,872	0,329	0,072
Dokunma sayısı	R	0,667	-0,058	-0,486	-0,348
	p	0,148	0,913	0,329	0,499
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	R	na	-0,131	0,655	0,845
	p	na	0,805	0,158	**0,034**
Esneyerek uzama sayısı	R	na	-0,131	0,655	0,845
	p	na	0,805	0,158	**0,034**
Donakalma süresi (sn)	R	-0,131	-0,029	0,655	0,530
	p	0,805	0,957	0,158	0,280
Yer değiştirme sayısı	R	0,029	-0,143	-0,174	-0,486
	p	0,957	0,787	0,742	0,329
Anksiyete indeksi	R	-0,257	-0,029	-0,486	-0,829
	p	0,623	0,957	0,329	**0,042**

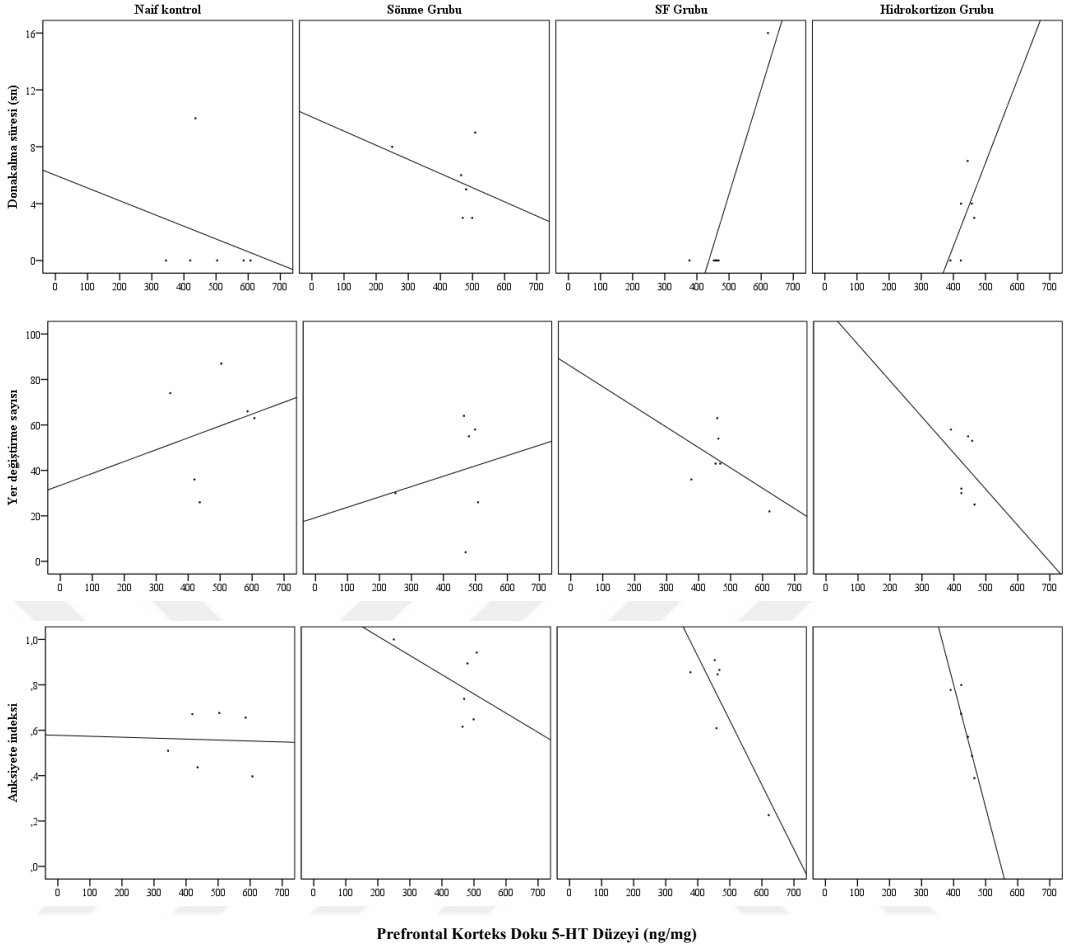
Hiçbir deney grubunda, prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, donakalma süresi ve yer değiştirme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca, naif kontrol, sönme grubu ve SF grubunda prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı ve anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Buna karşın, hidrokortizon grubunda prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi arasında pozitif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=0,845 ve p=0,034). Ayrıca, hidrokortizon grubunda prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile esneyerek uzama sayısı arasında pozitif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=0,845 ve p=0,034). Son olarak, hidrokortizon grubunda prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile anksiyete indeksi arasında negatif yönlü çok

yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=-0,829 ve p=0,042) (Tablo 11 ve Şekil 8).



Şekil 8. Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri



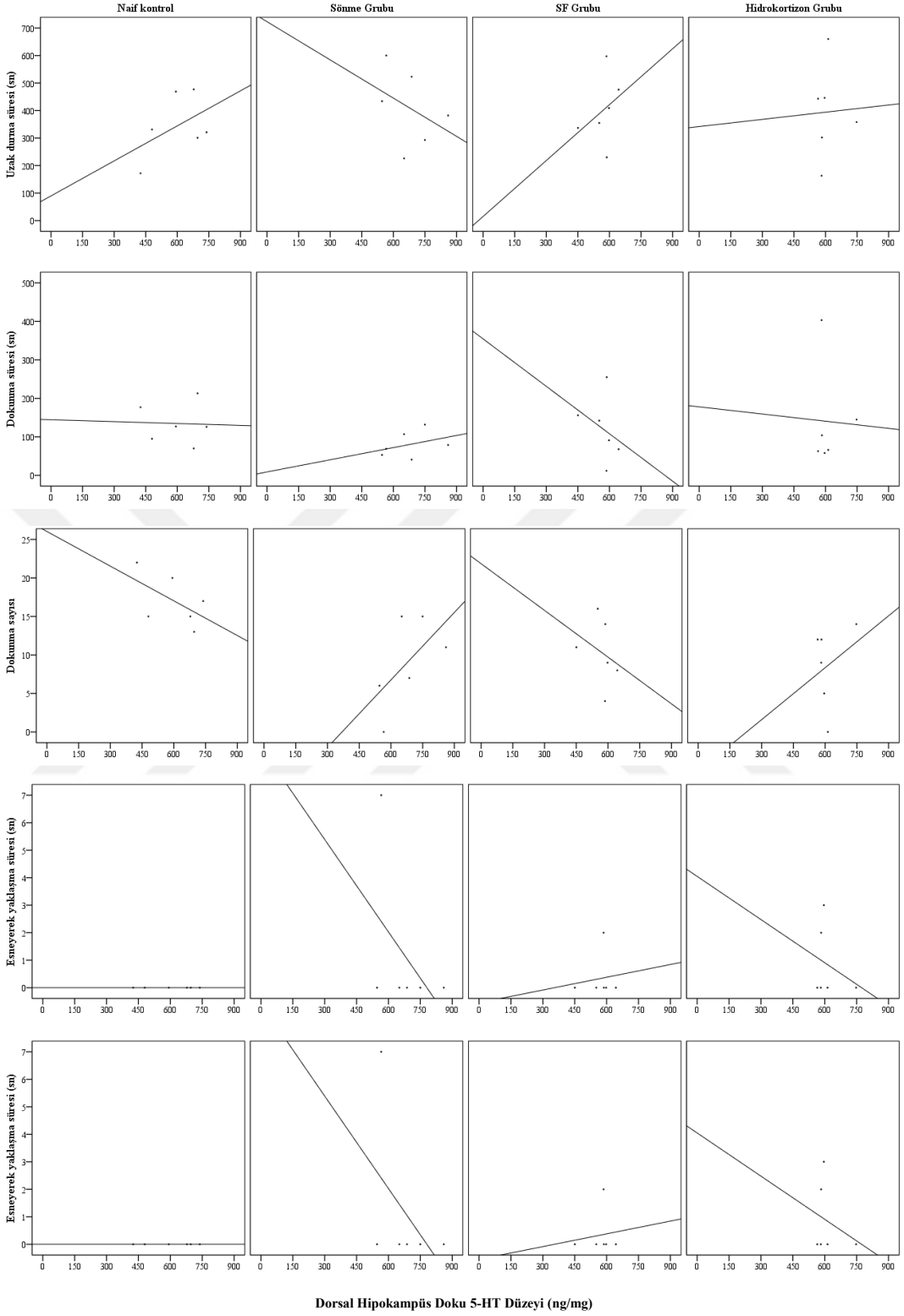
Şekil 8 (Devam). Deney Gruplarına Göre Prefrontal Korteks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

Tablo 12'de deney gruplarına göre dorsal hipokampüs doku 5-HT düzeyi ve davranış parametrelerinin korelasyonu ve Şekil 9'da saçılım grafiği verilmiştir.

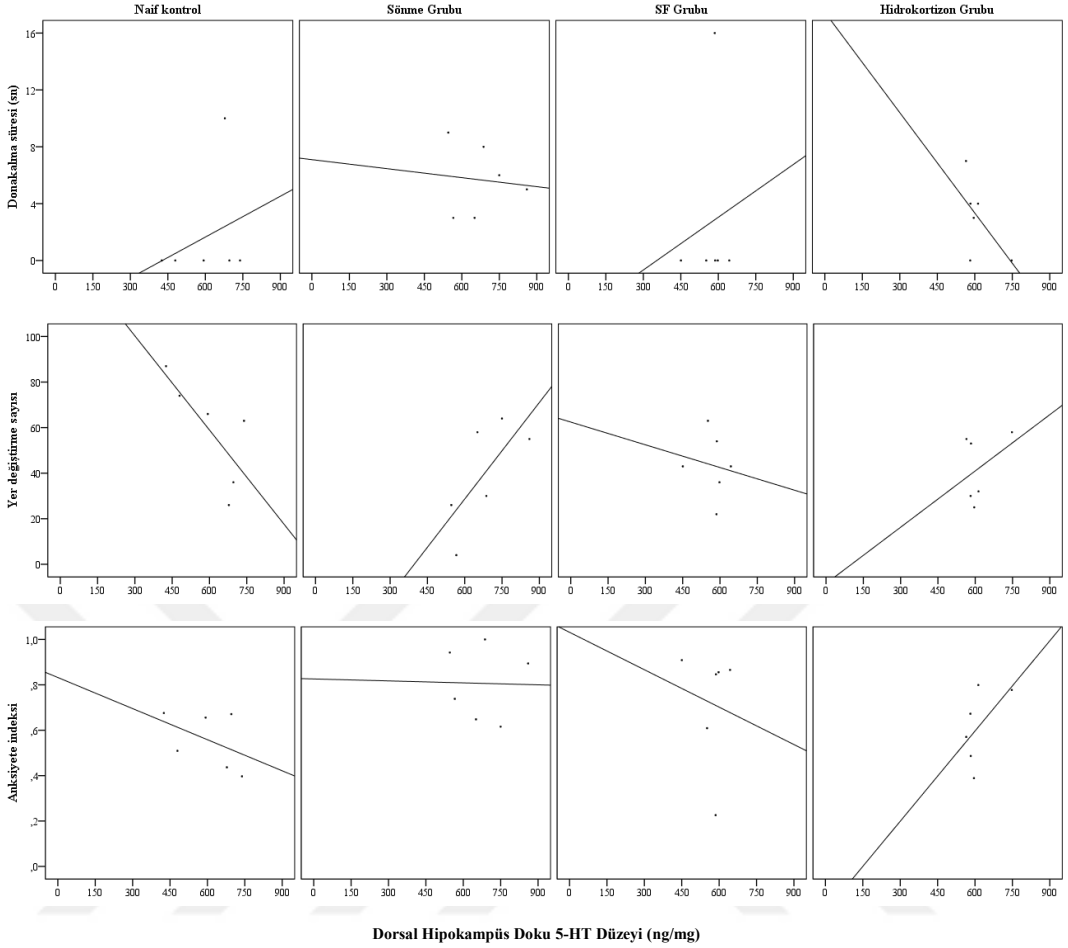
Tablo 12. Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu

Davranış Özelliği		Dorsal Hipokampüs Doku 5-HT Düzeyi (ng/mg)			
		Naif kontrol	Sönme	SF	Hidrokortizon
Uzak durma süresi (sn)	R	0,143	-0,371	0,371	0,371
	p	0,787	0,468	0,468	0,468
Dokunma süresi (sn)	R	-0,029	0,429	-0,371	0,086
	p	0,957	0,397	0,468	0,872
Dokunma sayısı	R	-0,493	0,609	-0,429	-0,029
	p	0,321	0,200	0,397	0,957
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	R	na	-0,393	-0,131	0,034
	p	na	0,441	0,805	0,949
Esneyerek uzama sayısı	R	na	-0,393	-0,131	0,034
	p	na	0,441	0,805	0,949
Donakalma süresi (sn)	R	0,131	-0,116	-0,131	-0,441
	p	0,805	0,827	0,805	0,381
Yer değiştirme sayısı	R	-0,771	0,657	-0,232	0,143
	p	0,072	0,156	0,658	0,787
Anksiyete indeksi	R	-0,600	-0,200	-0,086	0,429
	p	0,208	0,704	0,872	0,397

Hiçbir deney grubunda, dorsal hipokampüs doku 5-HT düzeyi ile uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi, yer değiştirme sayısı ve anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 12 ve Şekil 9).



Şekil 9. Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri



Şekil 9 (Devamı). Deney Gruplarına Göre Dorsal Hipokampüs Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

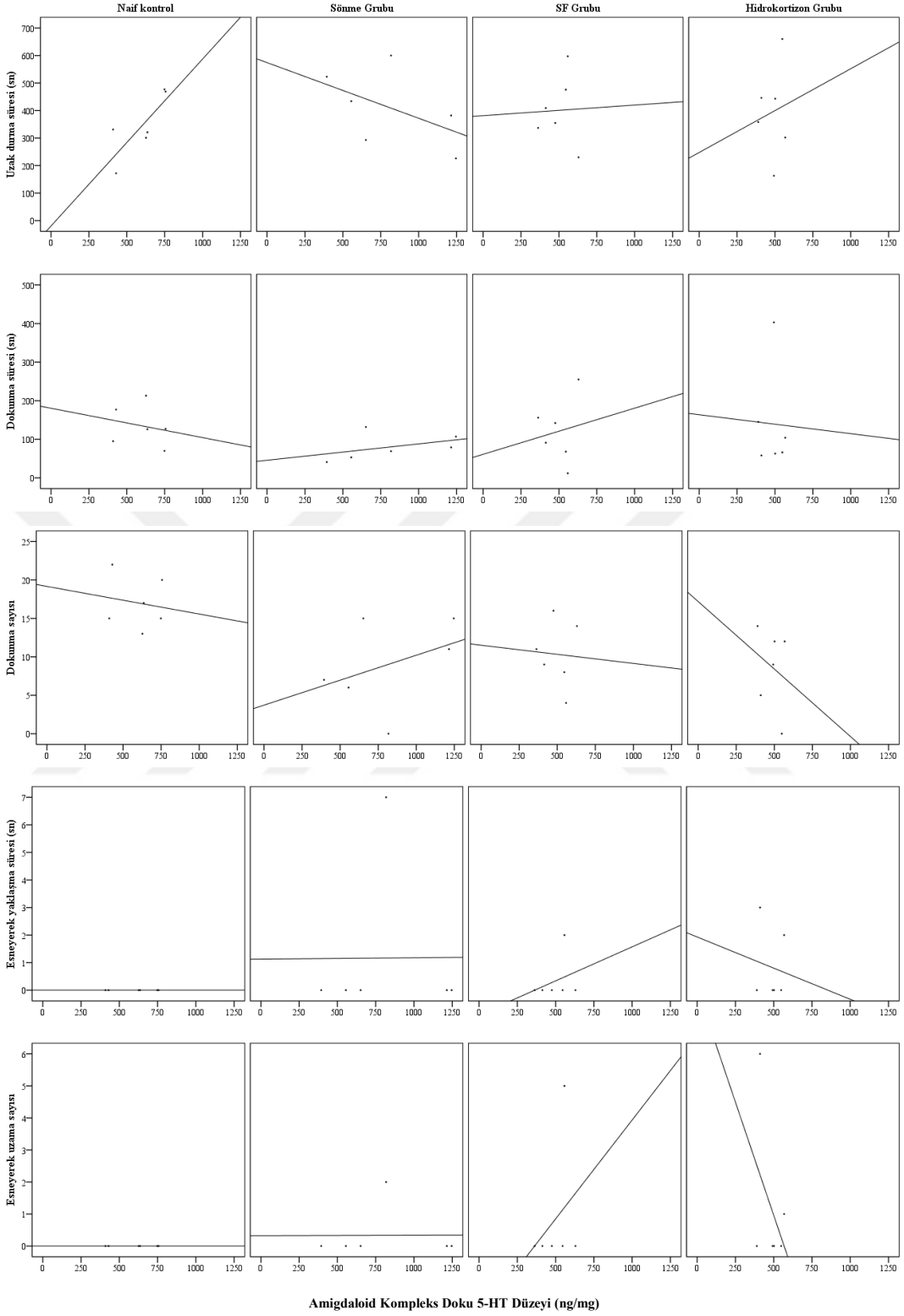
Tablo 13'te deney gruplarına göre amigdaloid kompleks doku 5-HT düzeyi ve davranış parametrelerinin korelasyonu ve Şekil 10'da saçılım grafiği verilmiştir.

Tablo 13. Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu

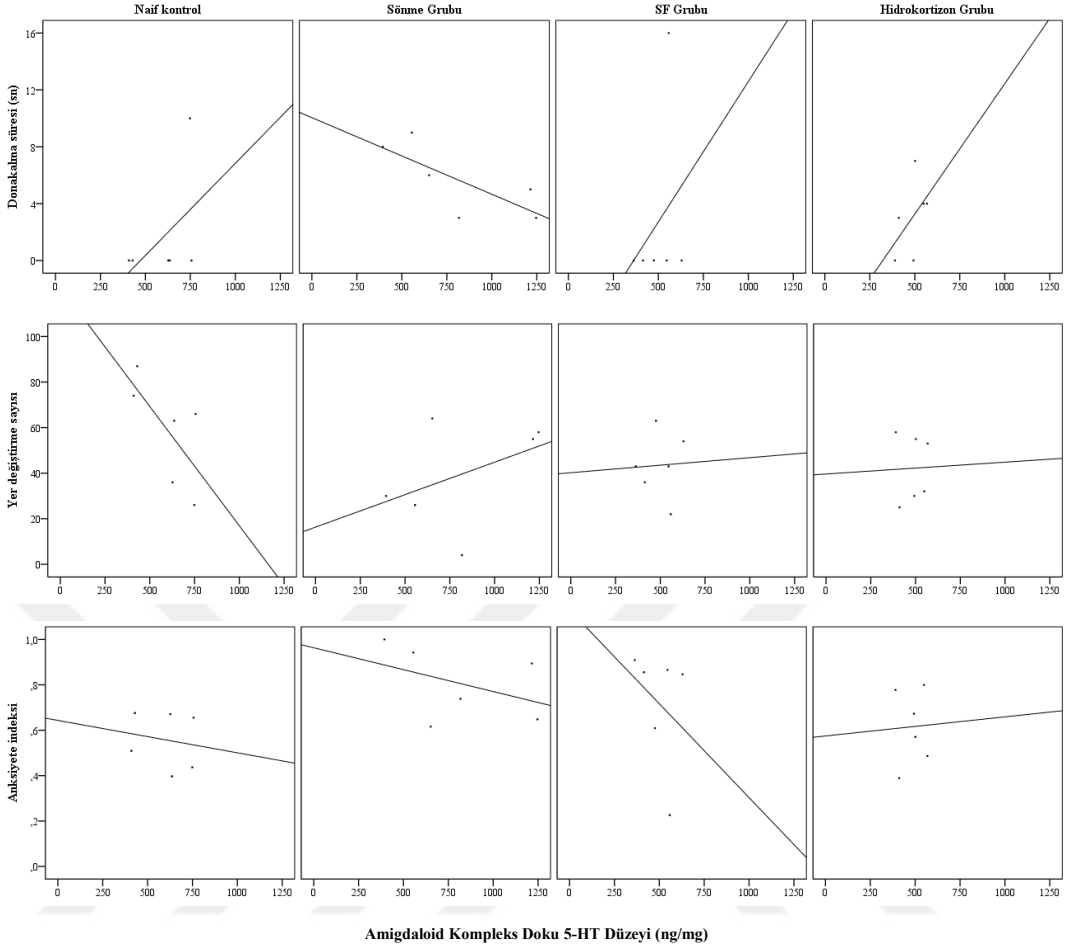
Davranış Özelliği		Amigdaloid Kompleks Doku 5-HT Düzeyi (ng/mg)			
		Naif kontrol	Sönme	SF	Hidrokortizon
Uzak durma süresi (sn)	R	0,600	-0,543	0,086	0,029
	p	0,208	0,266	0,872	0,957
Dokunma süresi (sn)	R	-0,143	0,657	-0,086	-0,086
	p	0,787	0,156	0,872	0,872
Dokunma sayısı	R	0,145	0,406	-0,143	-0,261
	p	0,784	0,425	0,787	0,618
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	R	na	0,131	0,393	0,068
	p	na	0,805	0,441	0,068
Esneyerek uzama sayısı	R	na	0,131	0,393	0,899
	p	na	0,805	0,441	0,383
Donakalma süresi (sn)	R	0,393	-0,841	0,393	0,706
	p	0,441	**0,036**	0,441	0,117
Yer değiştirme sayısı	R	-0,543	0,314	0,058	-0,029
	p	0,266	0,544	0,913	0,957
Anksiyete indeksi	R	-0,314	-0,600	-0,600	-0,029
	p	0,544	0,208	0,208	0,957

Hiçbir deney grubunda, amigdaloid kompleks doku 5-HT düzeyi ile uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, yer değiştirme sayısı ve anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Buna karşın, sönme grubunda amigdaloid kompleks doku 5-HT düzeyi ile donakalma süresi arasında negatif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=-0,841 ve p=0,036) (Tablo 13 ve Şekil 10).



Şekil 10. Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri



Şekil 9 (Devamı). Deney Gruplarına Göre Amigdaloid Kompleks Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

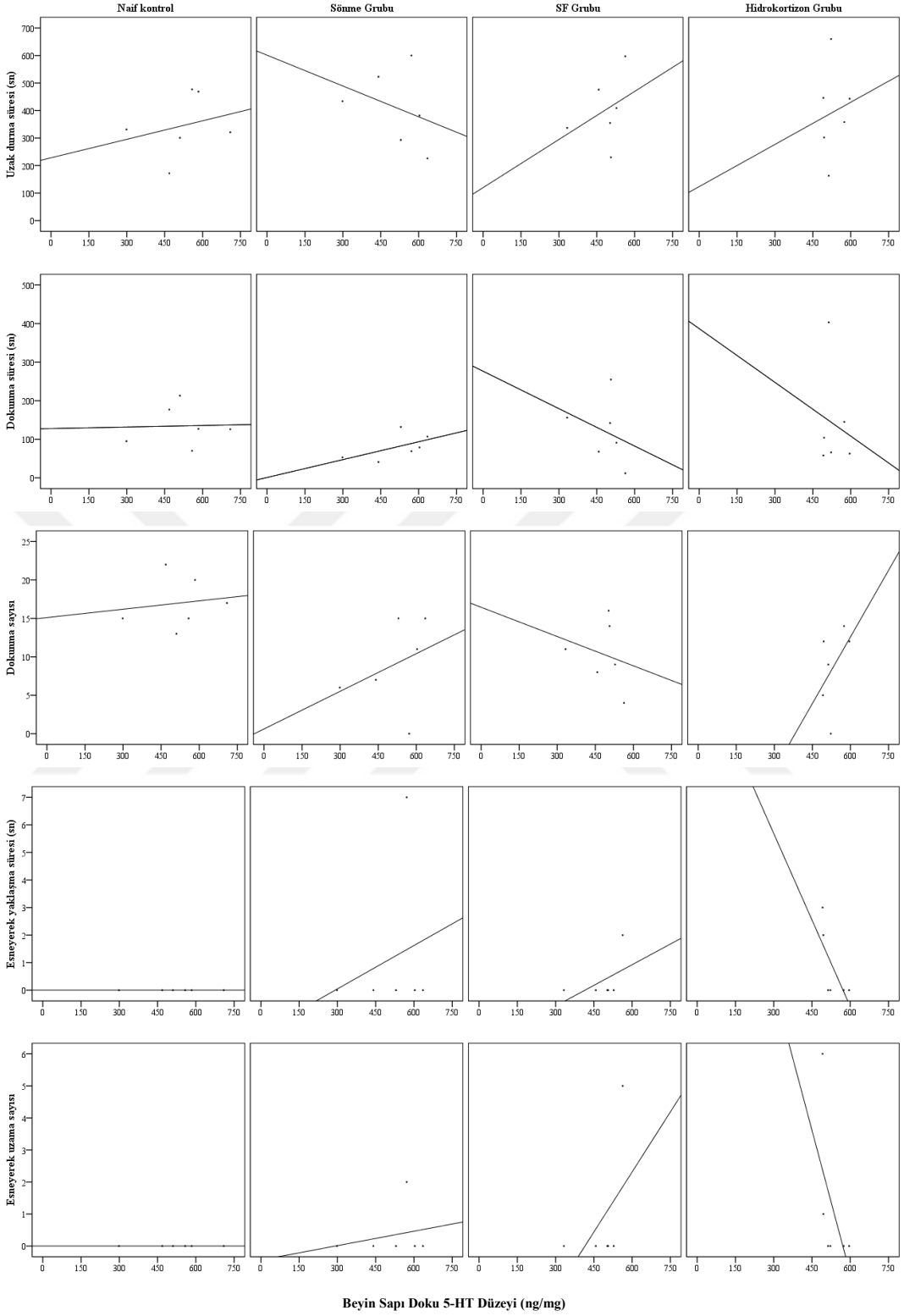
Tablo 14'te deney gruplarına göre beyin sapı doku 5-HT düzeyi ve davranış parametrelerinin korelasyonu ve Şekil 11'de saçılım grafiği sunulmuştur.

Hiçbir deney grubunda, beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, yer değiştirme sayısı ve anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca, naif kontrol, sönme grubu ve SF grubunda beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi ve esneyerek uzama sayısı; naif kontrol, SF grubu ve hidrokortizon grubunda beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile donakalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

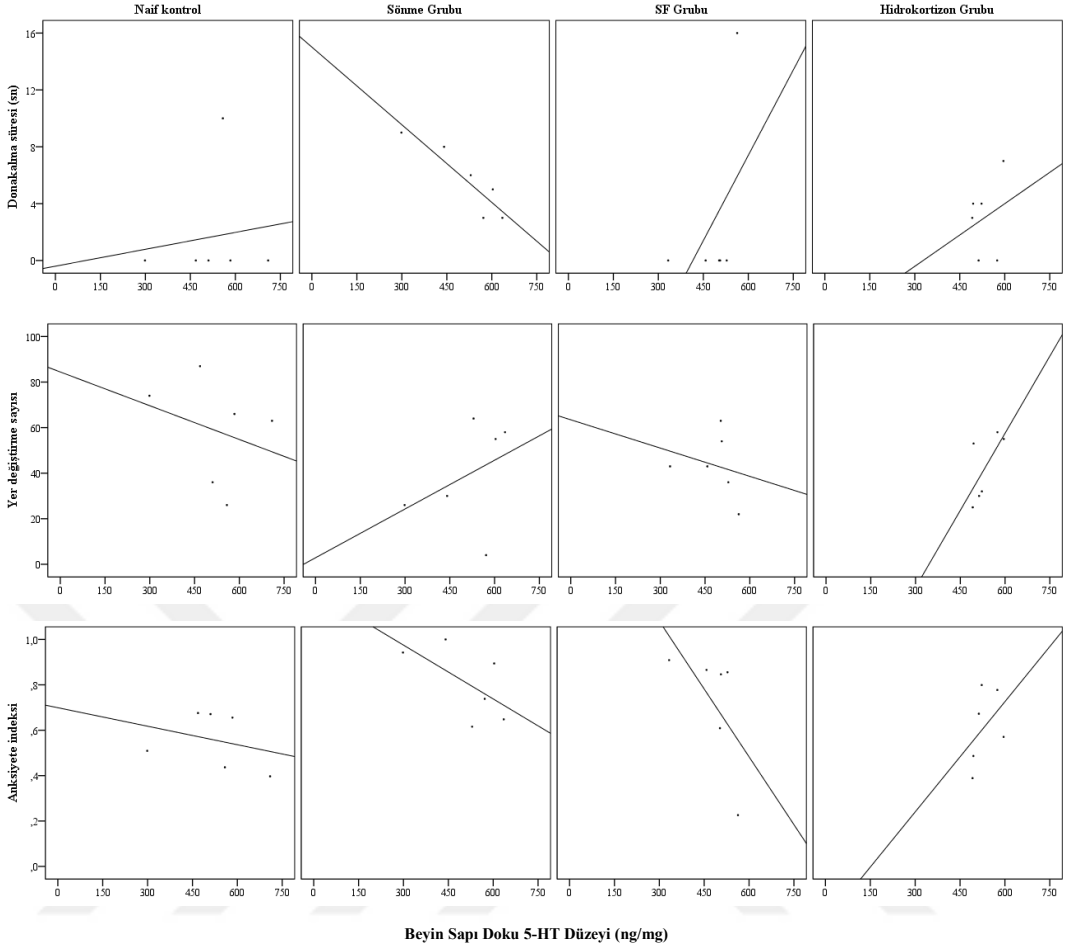
Tablo 14. Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Korelasyonu

Davranış Özelliği		Beyin Sapı Doku 5-HT Düzeyi (ng/mg)			
		Naif kontrol	Sönme	SF	Hidrokortizon
Uzak durma süresi (sn)	R	0,314	-0,486	0,429	0,086
	p	0,544	0,329	0,397	0,872
Dokunma süresi (sn)	R	-0,086	0,600	-0,429	0,143
	p	0,872	0,208	0,397	0,787
Dokunma sayısı	R	0,174	0,464	-0,371	0,435
	p	0,742	0,354	0,486	0,389
Esneyerek yaklaşma süresi (sn)	R	na	0,131	0,655	-0,845
	p	na	0,805	0,158	**0,034**
Esneyerek uzama sayısı	R	na	0,131	0,655	-0,845
	p	na	0,805	0,158	**0,034**
Donakalma süresi (sn)	R	0,131	-0,899	0,655	0,265
	p	0,805	**0,015**	0,158	0,612
Yer değiştirme sayısı	R	-0,486	0,371	-0,522	0,771
	p	0,329	0,486	0,288	0,072
Anksiyete indeksi	R	-0,543	-0,543	-0,771	0,600
	p	0,266	0,266	0,072	0,208

Buna karşın, hidrokortizon grubunda beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi arasında negatif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=-0,845 ve p=0,034). Ayrıca, hidrokortizon grubunda beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile esneyerek uzama sayısı arasında negatif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=-0,845 ve p=0,034). Son olarak, sönme grubunda beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile donakalma süresi arasında negatif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (R=-0,899 ve p=0,015) (Tablo 14 ve Şekil 11).



Şekil 11. Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri



Şekil 11 (Devamı). Deney Gruplarına Göre Beyin Sapı Doku 5-HT Düzeyi ve Davranış Parametrelerinin Saçılım Grafikleri

5. TARTIŞMA

Stres ve ilişkili bozukluklar dünyada en yaygın görülen problemlerin başında gelmektedir. Bu grupta yer alan hastalıklardan birini TSSB oluşturmakta, etkilenen kişilerde aşırı uyarılma, rahatsız edici yeniden yaşantılamalar ve bir olayın anılarını hafifletmeye çalışma veya bunlardan kaçınma belirti ve bulguları görülmektedir (75). Travma ile karşılaşan kişilerin sadece bir kısmında TSSB belirti ve bulgularının oluştuğu bildirilmekle birlikte, TSSB gelişen kişilerin yaşam kaliteleri etkilenmektedir (101).

TSSB tedavi edilebilir bir bozukluk olarak kabul edilmekte, ancak en yaygın kullanılan psikolojik davranış tedavilerinin birçok hastada etkisiz kalabildiği, ilaç tedavilerinin ise semptomlarda genellikle geçici olarak baskılama sağladığı, kalıcı tedavi başarısı gözlenmediği bildirilmektedir (101). Stres kaynaklı hastalıklarda beyindeki birçok farklı mekanizmanın rolü olduğu, yapılan yeni çalışmalar ile de yeni yolakların eklendiği rapor edilmektedir (157, 158).

TSSB ile ilişkili çalışmalar hastalığın kişisel özelliklerden etkilenerek farklı semptomlara yol açabildiğine odaklanarak devam etmektedir. İnsanları etkileyen hastalıklarda insanların araştırmalarda yer alması en etkili yöntemlerden biridir. Ancak insanlarda TSSB gelişimi tamamen insidental olarak gerçekleşmekte, gerçek zamanlı gözlem yapma fırsatı olmamaktadır. Ayrıca çok farklı travma türlerinin TSSB belirti ve bulgularına neden olabildiği bilinmektedir ve sağlıklı gönüllülerde TSSB tetikleyici çalışma dizaynları etik açıdan uygun görülmemektedir (101). Bu kapsamda farmasötik tedavilerin geliştirilmesi ve etkinliklerinin değerlendirilebilmesi öncelikle hayvan modellerinin oluşturulması ve buradan elde edilecek verilerin insan çalışmalarına ışık tutması ile mümkün olacaktır (101, 159).

Sıçanları veya fareleri içeren hayvan modelleri TSSB gibi psikolojik rahatsızlıklarda sıklıkla kullanılmaktadır (123). Bu modellerdeki temel yaklaşım çeşitli stresörler ile hayvanlarda stres bozukluğunun oluşturulması, tedavi yaklaşımları ile ilgili insan çalışmalarına aktarılabilecek ön verilerin elde edilmesidir (160, 161). Hayvan çalışmalarının müdahale edilebilecek potansiyel patofizyolojik mekanizmaların saptanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda avcı kokusu stres modeli (Predator Odor Stress) kullanılarak, travma ilişkili 7 farklı davranış (uzak durma süresi, dokunma süresi ve sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi, yer değiştirme sayısı) parametreleri ölçümleri ile 3 çalışma grubunun (sönme grubu, SF grubu ve hidrokortizon grubu) tamamında naif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında travma etkisinin geliştiği gösterilmiştir (Tablo 3). Kedi kokusu maruziyeti sıçanlarda, ipucundan uzak durma süresinde artma ve anksiyete benzeri davranışlar sergileme gibi stres yanıtları ile ilişkilendirilmektedir (162). Travmaya maruz kalan ratlarda dokunma süresi ile birlikte dokunma sayısı azalması, stres ve korku koşullarında yaygın olarak gözlenen keşfetme davranışlarının belirgin baskılanması sebebi ile oluşabilmektedir (163). Avcı kokusuna maruz bırakılanlarda gözlenen esneyerek yaklaşma ve uzama; anksiyete veya belirsizlik durumlarında sıklıkla görülen yaklaşma ve kaçınma arasında kalma (risk değerlendirme) durumunu göstermektedir. Travma uygulanan grupların stres yanıtının bir yansıması olan bu davranışı göstermesi beklenen bir yanıt olarak değerlendirilmektedir (101,164,165). Donakalma, hayvanlarda korku veya yüksek stres durumlarına karşı geliştiği bilinen bir tepkidir. Donakalma süresinin deney süresince zamanla azalması, korku veya kaygıda azalma olduğunu göstermektedir (166). Travmaya maruz bırakılanlarda yer değiştirme sayısında azalma gözlenmesi lokomotor aktivitede azalma ile birlikte stres veya kaygının arttığını göstermektedir (167). Çalışmamızdaki travma gününe ait bulgular literatür verileriyle uyumludur.

Yukarıda ifade edildiği üzere travmaya maruz bırakılan her üç uygulama grubunda yer alan ratlarda TSSB ilişkili davranış özellikleri her üç çalışma grubunda gösterilmiş ve 3 gün korku söndürme alıştırması uygulanmıştır. 3 uygulama grubundan ilki olan sönme grubuna herhangi bir ilaç uygulanmazken, SF grubuna korku söndürme alıştırmalarından 20 dakika önce intraperitoneal SF, hidrokortizon grubuna korku söndürme alıştırmasından 20 dakika önce tek doz olacak şekilde toplamda 3 doz intraperitoneal hidrokortizon verilmiştir. Her üç çalışma grubunda korku söndürme alıştırmasının ilk gününden deney gününe doğru travma ilişkili davranış özellikleri incelenmiş ve her üç grupta travma gününden deney gününe doğru olumlu yönde anlamlı değişim gözlenmiştir (Tablo 4). Her üç çalışma grubunda olumlu yöndeki anlamlı değişimde; literatürde de ifade edildiği üzere davranış tedavilerinin etkili

olduğu (168), bu değişimin uygulanan korku söndürme egzersizleri sonucunda gerçekleştiği düşünülmüştür. Her üç çalışma grubundaki olumlu yöndeki değişim, çalışma tasarımımız çerçevesinde hidrokortizonun ilave etkisini değerlendirmeye olanak sağlayan araştırma ana çatımızı oluşturmuştur.

Yapılan çalışmalar TSSB gelişiminin dolaşımdaki kortizol düzeyi ile ilişkili olduğunu ve kortizol tedavisinin TSSB semptomları şiddetinde azalmaya neden olabildiğini göstermiştir (169, 170). Fischer ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede hipotalamo-pitüiter adrenal aksın TSSB gelişiminde ve semptomların oluşumundaki rolü araştırılmıştır. Bu derlemede hipokortizoleminin TSSB semptomlarının görülmesine yatkınlık oluşturduğu, ayrıca bilişsel davranışçı terapi yanıtlarını olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (171). Dunlop ve arkadaşları tarafından yayınlanan başka bir derlemede travmatik olaydan saatler öncesinde hidrokortizon uygulamasının TSSB gelişimini önleyebileceği, bunun derlemeye dahil edilen çalışmalarda en çok tekrar edilen bilgi olarak ön plana çıktığı belirtilmiştir (172).

Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; TSSB hayvan modelinde dolaşımdaki kortikosteron seviyelerinin anksiyete, dikkat ve korku ilişkili abartılı davranış ve irkilme tepkileri üzerine etkileri araştırılmıştır (169). Bu çalışmada kortikosteron enjeksiyonu yapılmış ratlarda stres faktörüne maruziyet sonrası akustik irkilme reaksiyonu ortalama şiddetinin, salin uygulanmış kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada kortikosteron enjekte edilmiş ratlarda aşırı davranışsal tepkilerin salin enjekte edilmiş ratlardan daha düşük oranda görüldüğü; TSSB benzeri davranış özelliklerinin kortikosteron enjekte edilmiş ratlarda %8 görülürken, salin grubunda %50 olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar sonuç olarak hipotalamo-pitüiter aks yanıtının TSSB oluşmasında rolü olabileceğini ve strese maruziyet öncesinde kortizol verilmesinin duyarlılığı azaltabileceğini ifade etmişlerdir (169). Bir gözden geçirme çalışmasında stresöre maruziyetten 14 gün sonra, ipucu ile hatırlatmanın hemen ardından kortikosteron uygulanmasının rat davranışı üzerinde bir etki göstermediği belirtilmiş, bu bulgu HPA aksının maruz bırakma sonrası erken dönemde stres yanıtı üzerinde etkili olduğu, HPA aksında erken dönemdeki adaptif endojen yanıtın bozulmasının stres yanıt seyrini olumsuz yönde etkilediği şeklinde yorumlanmıştır (173). Avcı stres

modeli ile yapılan bir çalışmada, bağlamdan bağımsız koşullandırma ile indüklenen aşırı uyarılmışlığın sönmesinin, sönme egzersizleri sırasındaki endojen glukokortikoidlere bağlı olduğu gösterilmiş; ayrıca metirapon (glukokortikoid reseptör antagonisti) uygulanması ile irkilme yanıtının sönmesinin engellenmesinin, sönme egzersizleri sonrasında uygulanan kortikosteron ile azaltıldığı ifade edilmiştir (174). Wang ve arkadaşları tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada, korku koşullandırmasından 1 saat ve 24 saat sonra yüksek doz kortikosteron uygulamasının korku yenilenmesi (renewal) ve anksiyete benzeri davranışları anlamlı ölçüde azalttığı; ancak kortikosteron uygulanan grup ile kontrol grubu arasında bağlamla indüklenen korku hafızasının ifadesinde ve donakalma seviyesinde bir fark saptanmadığı belirtilmiştir (175).

Literatürde avcı kokusu stres modeline dayanan ve tekrarlanan sönme egzersizlerinin hemen öncesi hidrokortizon uygulamasının sönme egzersizi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda korku söndürme egzersizlerinin hemen öncesinde hidrokortizon uygulanmasının tedavi yanıtının oluşmasında ve artmasında ek yararlı etkilere neden olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan analizlerde öncelikle davranış tedavisi ile birlikte hidrokortizon uygulanmış hayvanlardaki davranış parametreleri; hem sadece davranış tedavisi uygulanan hem de davranış tedavisi ile birlikte SF uygulanan diğer iki uygulama kolundaki hayvanların davranış parametreleri ile karşılaştırılmıştır.

Hidrokortizon grubundan elde edilen ölçümler ile; hem sönme grubundan hem de SF grubundan elde edilen ölçümler arasında deney gününde incelenen 7 davranış parametresinin tamamında (uzak durma süresi, dokunma süresi ve sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi, yer değiştirme sayısı) istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 5). Benzer şekilde hidrokortizon uygulanmış grup ile diğer iki uygulama grubunun anksiyete indeksi ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Deney günü verileri incelendiğinde, hidrokortizon uygulanan grubun dokunma sayısı, sönme grubu ve SF grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte deney gününde naif kontrol grubu dokunma sayısı ile hidrokortizon grubu dokunma sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ancak sıçanların ipucu uyaranına her bir dokunmada, geçirebileceği süre

farklı olabileceğinden dokunma sayısı kaçınma davranışını değerlendirmede yetersiz bir yordayıcı olabilir. Ayrıca sönme grubu dokunma sayısı (9,0) ve SF grubu dokunma sayısı (10,3) da hidrokortizon grubu ile benzerlik gösterecek şekilde düşüktür. Dolayısıyla deney günü naif kontrol grubu ile hidrokortizon grubu arasında dokunma sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen bu fark hidrokortizonun bir kaçınma parametresi olan dokunma sayısı üzerine olumsuz etkisi ile açıklanamayabilir. Üç uygulama grubu ikili karşılaştırmalarında davranış parametrelerinde herhangi bir anlamlı farklılığın gözlemlenmemesi bu yorumun en önemli dayanağını oluşturmaktadır. Tüm bu veriler sönme egzersizlerinden hemen önce hidrokortizon uygulanmasının TSSB benzeri davranışların şiddetinin azaltılmasında ek katkı sunmadığını düşündürmektedir. Ancak kullanılan hayvan modeli, deneylerin gerçekleştirildiği aydınlık/karanlık döngüsü, deneyin yapılma zamanı gibi metodolojik faktörlerin farklılığı elde ettiğimiz sonuçlar üzerine etki etmiş olabilir (175). Ayrıca sınırlı sayıda hayvan denekleri ile çalışmamızın yürütülmüş olması nedeni ile öncelikle daha kapsamlı hayvan deneyleri ile verilerimizin desteklenmesi, elde edilecek veriler ile insan çalışmalarının planlanması gerekmektedir.

Noradrenalin (NA) ve serotonin (5-HT) ; ruh hali, kaygı ve stres yanıtının düzenlenmesinde önemli nörotransmiterlerdir (176). Bir gözden geçirme çalışmasında, TSSB patofizyolojisinde NA düzeyindeki artışın majör rol oynadığı belirtilmiştir. Lokus seruleus- noradrenerjik sistemin ipucu ve bağlama ilişkin korkunun kazanımı ve sönümlenmesi üzerine dinamik etkileri olduğu, bu etkilerin öğrenme süreci öncesindeki stres düzeyine bağımlı olduğu belirtilmiştir. İpucuyla korku koşullanmasında, korkunun gecikmiş sönümlenmesi öncesindeki düşük NA salınım düzeylerinin medial prefrontal korteks aktivitesini arttırıp, BLA çıktısını azaltarak sönmenin öğrenilmesine olanak sağladığı belirtilmiştir. Buna karşın, stres altında salınan yüksek NA düzeyinin ise medial prefrontal korteks fonksiyonunu bozup BLA fonksiyonunu güçlendirerek korkunun erken dönem sönümlenmesini bozduğu belirtilmiştir (27). Bir çalışmada sönme sonrası geç fazda(12 saat) hipokampal noradrenerjik aktivitedeki artışın, seçici olarak sönmeye dair uzun dönem hafızayı desteklediği gösterilmiştir (177). Kortikosteronun noradrenalinle prefrontal kortekste etkileşime geçerek noradrenalinin hafıza üzerindeki etkilerini düzenlediği ve

BLA'da noradrenalin düzeyini artırdığı belirtilmektedir (178-179). Bağlantıları ve geniş homeostatik rolü göz önüne alındığında, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, serotoninin de stres yanıtını modüle etmede ve TSSB'de rol oynadığı düşünülmektedir (25,180). Yapılan diğer çalışmalarda, TSSB olan hastalarda, beyindeki korku devre bölgesinde merkezi 5-HT aktivitesinin düştüğü ve hem 5-HT taşıyıcılarının bağlanma afinitesinin hem de amigdala ve anterior singulat kortekste 5-HT1B reseptörlerinin yoğunluğunun azaldığı ortaya konmuştur (181-183). Serotonerjik sistem; orta beyin rafe çekirdeğinden bazolateral amigdala, hipokampüs, medial prefrontal korteks ve stria terminalis gibi önemli beyin yapılarını innerve eden asendan projeksiyonlar aracılığı ile sönme yolağını modüle eder (184). Yüksek düzey serotoninin korku sönümlemesini hafıza dönemine bağlı olarak kolaylaştırabileceği ya da bozabileceği belirtilmektedir(185). Kortikosteroidlerin glukokortikoid reseptörleri aracılığı ile raphe çekirdeğinden 5-HT sentezini uyararak dorsal hipokampüste ekstraselüler 5-HT düzeyinde artışa yol açtığı bilinmektedir (186).

Yayınlanan bir derlemede duygu düzenlenmesi ve tepkisel davranışlar, tehditlerin tespit edilmesi, bağlamsal işleme ve korku öğrenmesi fonksiyonlarında görev alan beynin 4 bölgesinin TSSB psikopatolojisinde rol aldığı ifade edilmiştir (187). Bu derleme bu fonksiyonlar ile ilişkili beyin devrelerinin işlevinin TSSB hastalarında bozulduğu ile ilgili kanıtlar sunmaktadır. Amigdaloid kompleks, medial prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve hipokampüsün TSSB ilişkili nöral devrelerdeki rolünün anlaşılmasının önemli katkılar sunacağı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar ile prefrontal korteksin karar verme ve duygusal düzenlemede, hipokampüsün hafıza ve stres yanıtında, amigdaloid kompleksin duygu işleme ve korku koşullandırmada anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (188-190). Bununla birlikte hücresel ve moleküler düzeyde TSSB mekanizmalarının anlaşılmasına, yeni veya mevcut farmakolojik ajanların bu beyin bölgeleri üzerine etkilerinin gösterilmesine ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (188).

Bizim çalışmamızda 4 farklı grupta yer alan deney hayvanlarının farklı beyin bölgelerindeki (prefrontal korteks, dorsal hipokampüs, amigdaloid kompleks ve beyin sapı) doku monoamin düzeyleri karşılaştırılmaları yapıldı. Prefrontal korteks, dorsal hipokampüs ve amigdaloid kompleks doku NA düzeyi ve prefrontal korteks, dorsal hipokampüs, amigdaloid kompleks ve beyin sapı doku 5-HT düzeylerinde 4 farklı

deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte naif kontrol grubu ve SF grubu arasında beyin sapı doku NA düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. Literatürde avcı kokusu stres modeline dayanan ve tekrarlanan sönme egzersizlerinin hemen öncesinde hidrokortizon uygulanmasının beyin doku NA ve 5-HT düzeylerine etkisinin incelendiği bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Avcı dışkı kokusuyla oluşturulan stres modeli ile yapılan bir çalışmada; travmatik strese maruz kalan sıçanlarda rostral pons NA düzeyi, strese maruz kalmayanlara kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (191). Çalışmamızda SF grubunda beyin sapı doku NA düzeyinin naif kontrol grubundakinden anlamlı olarak yüksek bulunması, belirtilen literatür bilgisiyle uyumludur. Hidrokortizon grubu ile naif kontrol grubu arasında beyin sapı doku NA düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamışken, SF grubu ile naif kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu bulgu, hidrokortizonun beyin sapı NA düzeyini azaltmasıyla ilişkili olabilir (191). Çalışmamızda prefrontal korteks, hipokampüs ve amigdaloid komplekste 5-HT ve NA seviyelerinde gruplar arasında farklılık bulunmaması, stres koşullarına zamanla adapte olunmasından, hidrokortizonun etkinliğinin azalmasından (192) veya bu bölgeler arasındaki nöral bağlantılarda ve sinyalleşmede meydana gelen pozitif ve/veya negatif regülasyondan kaynaklanabilir (193, 194). Ayrıca dekapitasyon öncesinde deney hayvanlarının yükseltilmiş artı labirent testi uygulanması yeni bir ortam maruziyetidir. Yeni bir ortam maruziyetinde 5-HT ve NA düzeyleri, farklı beyin bölgelerinde zamana bağlı olarak değişebilmektedir (191, 195). Çalışmamızda monoamin düzeylerine post-mortem bakılmış olup *in vivo* mikrodiyaliz yöntemi uygulanması ile daha kesin sonuçlar elde edilebilir (191).

Glukokortikoidlerin stres ve kaygı ile ilişkili, özellikle amigdala ve hipokampüs olmak üzere, beyin bölgeleri üzerindeki etkileri duygusal yanıtları işleme ve anıları oluşturma için hayati öneme sahiptir ve bu yapıların glukokortikoidler tarafından modülasyonlarının davranış değişikliklerine yol açabileceği bildirilmektedir (196-198). Çalışmamızda ayrıca 4 farklı beyin bölgesi monoamin düzeyleri (NA ve 5-HT) ve 7 farklı davranış parametresinin (uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi ve yer değiştirme sayısı) korelasyon analizleri yapıldı. Öncelikli

araştırma konumuz olan hidrokortizon grubu ile iki uygulama grubunda doku NA düzeyi ile davranış parametrelerinin korelasyon analizlerinde pozitif ya da negatif yönde bir korelasyon gösterilemedi (Tablo 7-10, Şekil 4-7). Sadece naif kontrol grubunda amigdaloid kompleks doku NA düzeyi ile uzak durma süresi arasında pozitif yönlü, beyin sapı doku NA düzeyi ile yer değiştirme sayısı arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Hidrokortizon grubunda sadece prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi ve esneyerek uzama sayısı arasında pozitif yönlü, beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi arasında ve esneyerek uzama sayısı arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Sönme grubunda amigdaloid kompleks 5-HT düzeyi ve beyin sapı 5-HT düzeyi ile donakalma süresi arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Bu bulgular dışında beyin doku 5-HT düzeyleri ve davranış parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 11-14 ve Şekil 8-11). Beyin bölgelerindeki 5-HT ve NA düzeyleri ile aynı davranış parametreleri arasında anlamlı korelasyonun her grupta gösterilememesi, bu beyin bölgelerindeki NA ve 5-HT düzeylerinin belirtilen davranış çıktılarını dolaylı yoldan etkilemesiyle açıklanabilir. Bu durum, birden fazla nörotransmitter sisteminin ve beyin bölgesinin son derece karmaşık bir şekilde etkileşimde bulunduğu TSSB patofizyolojisinin karmaşıklığından kaynaklanıyor olabilir (199-201). Buna karşın hidrokortizon grubunda esneyerek yaklaşma ve esneyerek uzama davranışının beyin sapı 5-HT seviyesiyle negatif, prefrontal korteks 5-HT seviyesi ile pozitif korelasyon göstermesi; hidrokortizonun beynin birçok bölgesini ve nörotransmiter sistemini etkileyen bir sentetik hormon olması ile açıklanabilir (202, 203).

Yaptığımız çalışmada ana inceleme konumuz olan avcı kokusu ile oluşturulan travmatik stresin tedavisinde sönme egzersizleriyle birlikte hidrokortizon uygulanmasının, sadece sönme egzersizi uygulanmasına kıyasla davranış parametreleri üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir. Korelasyon analizlerinde hidrokortizon grubunda bazı beyin bölgeleri monoamin düzeyleri ile bazı stres ilişkili davranışlar arasında ilişki olduğu gösterilmekle birlikte, bu verilerin yapılacak kapsamlı çalışmalar ile ne anlama geldiğinin açıklanması gerekmektedir. Bu

çalışmadan elde edilen verilerin bundan sonraki çalışmalara öncülük edebileceğini düşünmekteyiz.

TSSB semptomları; tartışmasız insan vücudunun en karmaşık bölümü olan beyin ve ilişkili yapılarından kaynaklanmaktadır. Bu durum aynı travmatik olay karşısında insanlar arasında görülen TSSB ilişkili semptom çeşitliliğini açıklamaktadır (204). Hayvan çalışmaları ise seçilmiş semptomların tekrar tekrar çalışılmasına olanak sağlamakta, belirlenmiş semptomlar üzerine etkili tedavi yaklaşımları test edilebilmektedir (200). Örneğin yükseltilmiş artı labirent deneyi anksiyete değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hayvanın gösterdiği tepkilerin tekrarlayan ölçümleri çeşitli hormonların veya ilaçların stres tepkisinde etkisini araştırmaya fırsat sunmaktadır (205).

Sönme egzersizlerinin yer almadığı bir çalışmada; kedi kokusuna bir hafta önce maruz kalmanın yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda kalma süresini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (206). Bizim çalışmamızda ise, deney günü bakılan anksiyete indeksi gruplar arasında benzer bulunmuştur, herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca yükseltilmiş artı labirent testi öncesinde bakılan davranış parametrelerinin de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermeyişinden yola çıkılarak uygulanan sönme egzersizlerinin korku yanıtı üzerindeki etkisinin genellenebildiği söylenebilir. Bir çalışmada akut kortikosteron uygulamasının yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik etki oluşturduğu ancak bu etkinin 4 gün boyunca kortikosteron uygulaması ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (207). Çalışmamızda da tekrarlanan dozlarla hidrokortizon uygulanmış olması ,hidrokortizonun anksiyolitik etkisinin ortadan kalkmasına sebebiyet vermiş olabilir. Yapılan başka bir çalışmada ise strese maruz bırakılmayan ratlara metilprednizolon uygulamasının anksiyete indeksi üzerinde bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (191). Çalışmamızda travmaya maruz kalan gruplara uygulanan sönme egzersizleri, bu grupların stres yanıtını ortadan kaldırmış ve bu nedenle hidrokortizon uygulaması, bu gruplarda anksiyete indeksi üzerine etki etmemiş olabilir. Ayrı bir stres naif kontrol grubuna ön deney ile hidrokortizon uygulanarak anksiyete indeksinin değerlendirilmesi halinde daha net sonuçlar elde edilebilir. Serotoninin anksiyete benzeri davranışlar üzerindeki etkisinin farklı hatta zıt yönde olabileceğine ilişkin literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (208). Bir çalışmada, kortekste serotonin

azalmasının anksiyete indeksi bileşenlerinden biri olan açık kolda kalma süresinde azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu bulgunun ileri araştırmalarla doğrulanması gerektiği ifade edilmiştir (209). Çalışmamızda 4 farklı beyin bölgesinin monoamin düzeyleri (NA ve 5-HT) ve anksiyete indeksi korelasyon analizlerinde hidrokortizon grubunda prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile anksiyete indeksi arasında negatif yönlü korelasyon olduğu, yine aynı grupta diğer beyin bölgeleri monoamin düzeyleri ile anksiyete indeksi arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Elde ettiğimiz veriler; anksiyete ile başa çıkma tedavisinde de, sönme egzersizi ile hidrokortizon tedavisinin birlikte uygulanmasının etkinliği için yorum yapmada yetersizdir. Bu nedenle bazı parametrelerde elde ettiğimiz anlamlı ilişkiler daha ileri çalışmalara yol gösterici olması açısından değerlidir ve yapılacak kapsamlı çalışmalar ile verilerimizin desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur ve sonuçlarımızın yorumlanmasında bu noktaların dikkate alınması gerekmektedir. Öncelikle bu çalışma 4 farklı grup oluşturularak her grupta sınırlı sayıda hayvan denekleri ile yürütülmüştür. Denek sayısının sınırlı olması analizleri doğrudan etkileyen bir faktör olarak değerlendirilmeli ve daha kapsamlı hayvan çalışmaları planlanmalıdır. Çalışmada ilaçlı kontrol grubu yer almamaktadır, bu nedenle hidrokortizonun stres yanıtı üzerindeki etkisi sönme egzersizlerinden ayrı olarak değerlendirilememiştir. Transgenik hayvan kullanılmamış olması, ratlar arasında bireysel davranış farklılıklarının görülmesine neden olmuş olabilir. Beyin doku monoamin düzeylerine postmortem olarak bakılması, elde edilen biyolojik verilerin güvenilirliğini etkilemiş olabilir. İnsanlarda tanımlanan TSSB klasik fizyolojik dengesizlikler veya davranış değişikliklerinin ötesinde farklı kişisel faktörleri içermektedir. Hayvan modellerinin hastaların kişisel farklılıklarının neden olduğu TSSB semptom çeşitliliğini ve diğer hastalık özelliklerini tam olarak yansıtamayacağı aşikardır. Dolayısı ile hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar yorumlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR

Travma gününde, davranış parametreleri olan; uzak durma süresi, dokunma süresi, dokunma sayısı, esneyerek yaklaşma süresi, esneyerek uzama sayısı, donakalma süresi ve yer değiştirme sayısı; sönme grubu, SF grubu ve Hidrokortizon grubunda naif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

Sönme grubu, SF grubu ve Hidrokortizon grubunda travma sonrası yapılan alıştırmalar ile davranış parametrelerinde iyileşmeler görülmüştür. Bu iyileşmeler her üç çalışma grubunda da olmuştur.

Deney gününde yapılan değerlendirmelerde ise; davranış parametreleri içinde sadece dokunma sayısı açısından 4 çalışma grubu arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0,026$). Yapılan post-hoc karşılaştırmalarda hidrokortizon grubu ile naif kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (sırasıyla; dokunma sayısı ortancası 17,0 ve 8,7, $p<0,05$). Deney gününde hesaplanan anksiyete indeksi gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Biyokimyasal değerlendirmelerde ise; sadece beyin sapı NA düzeyinde dört çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,026$). Yapılan post-hoc karşılaştırmalarda SF grubu ile naif kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (sırasıyla; beyin sapı doku NA düzeyi ortancası 12,3 ng/mg ve 23,3 ng/mg, $p<0,05$).

Naif kontrol grubunda; beyin sapı doku NA düzeyi ile yer değiştirme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,829$ ve $p=0,042$) ve amigdaloid kompleks doku NA düzeyi ile uzak durma süresi arasında pozitif yönlü çok yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($R=0,886$ ve $p=0,019$)

Sönme grubunda; amigdaloid kompleks doku 5-HT düzeyi ile donakalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,841$ ve $p=0,036$) ve beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile donakalma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,899$ ve $p=0,015$) saptanmıştır.

SF grubunda; prefrontal korteks doku NA düzeyi ile anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon ($R=-0,829$ ve

p=0,042) ve beyin sapı doku NA düzeyi ile anskiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon (R=-0,829 ve p=0,042) saptanmıştır.

Hidrokortizon grubunda; prefrontal korteks doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon (R=0,845 ve p=0,034), esneyerek uzama sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon (R=0,845 ve p=0,034) ve anksiyete indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon (R=-0,829 ve p=0,042) saptanmıştır.

Ayrıca yine hidrokortizon grubunda; beyin sapı doku 5-HT düzeyi ile esneyerek yaklaşma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon (R=-0,845 ve p=0,034) ve esneyerek uzama sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyon (R=-0,845 ve p=0,034) saptanmıştır.

Bizim çalışmamız TSSB tedavisinde Hidrokortizonun sönme üzerine etkileri ile ilgili sınırlı veriler sunmuştur. Çalışmamızın sınırlılıkları çerçevesinde, Hidrokortizon'un sönme üzerine etkilerinin SF ile benzer olduğu belirlenmiştir. Daha kapsamlı hayvan deneyleri ile verilerimizin desteklenmesi, elde edilecek veriler ile insan çalışmalarının planlanması gerekmektedir.

Korelasyon analizlerinde Hidrokortizon grubunda bazı beyin bölgeleri monoamin düzeyleri ile bazı stres ilişkili davranışlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu verilerimizin patofizyolojik süreçlerin açıklanmasına aracılık edecek çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Benjet C, Bromet E, Karam EG, Kessler RC, McLaughlin KA, Ruscio AM, et al. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. Psychol Med. 2016;46(2):327-343.
2. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017;47(13):2260-2274.
3. Karam EG, Friedman MJ, Hill ED, Kessler RC, McLaughlin KA, Petukhova M, et al. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) surveys. Depress Anxiety. 2014;31(2):130-142.
4. LeardMann CA, McMaster HS, Warner S, Esquivel AP, Porter B, Powell TM, et al. Comparison of Posttraumatic Stress Disorder Checklist Instruments From Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition vs Fifth Edition in a Large Cohort of US Military Service Members and Veterans. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e218072.
5. Najavits LM, Clark HW, DiClemente CC, Potenza MN, Shaffer HJ, Sorensen JL, et al. PTSD / substance use disorder comorbidity: Treatment options and public health needs. Curr Treat Options Psychiatry. 2020;7(4):544-558.
6. Rashki Kemmak A, Nargesi S, Saniee N. Social Determinant of Mental Health in Immigrants and Refugees: A Systematic Review. Med J Islam Repub Iran. 2021;35:196.
7. Cloitre M, Hyland P, Bisson JI, Brewin CR, Roberts NP, Karatzias T, et al. ICD-11 Posttraumatic Stress Disorder and Complex Posttraumatic Stress Disorder in the United States: A Population-Based Study. J Trauma Stress. 2019;32(6):833-842.
8. Yuan H, Ren L, Ma Z, Li F, Liu J, Jin Y, et al. Network structure of PTSD symptoms in Chinese male firefighters. Asian J Psychiatr. 2022;72:103062.
9. Blais RK, Tirone V, Orlowska D, Lofgreen A, Klassen B, Held P, et al. Self-reported PTSD symptoms and social support in U.S. military service members and veterans: a meta-analysis. Eur J Psychotraumatol. 2021;12(1):1851078.
10. Leung TY, Shen Q. Implementing a post-traumatic stress disorder screening for first responders in rural area. Public Health Nurs. 2022;39(4):788-796.
11. Kessler RC. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 5:4-12; discussion 13-14.
12. Miller MW, Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. Mol Psychiatry. 2014;19(11):1156-1162.
13. Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, Kubzansky LD, Mason SM, Galea S, et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of type 2 diabetes mellitus in a sample of women: A 22-year longitudinal study. JAMA Psychiatry. 2015;72(3):203-210.
14. Lissek S, van Meurs B. Learning models of PTSD: Theoretical accounts and psychobiological evidence. Int J Psychophysiol. 2015;98(3 Pt 2):594-605.

15. Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. Behav Res Ther. 2000;38(4):319-345.
16. Cisler JM, Koster EH. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. Clin Psychol Rev. 2010;30(2):203-216.
17. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. Ann N Y Acad Sci. 2001;933:265-277.
18. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. N Engl J Med. 2002;346(2):108-114.
19. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. Eur J Pharmacol. 2008;583(2-3):194-203.
20. van der Kolk B, Greenberg M, Boyd H, Krystal J. Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma: toward a psychobiology of post traumatic stress. Biol Psychiatry. 1985;20(3):314-325.
21. Cohen H, Kozlovsky N, Alona C, Matar MA, Joseph Z. Animal model for PTSD: from clinical concept to translational research. Neuropharmacology. 2012;62(2):715-724.
22. Kaouane N, Porte Y, Vallée M, Brayda-Bruno L, Mons N, Calandreau L, et al. Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice. Science. 2012;335(6075):1510-1513.
23. Naegeli C, Zeffiro T, Piccirelli M, Jaillard A, Weilenmann A, Hassanpour K, Schick M, Rufer M, Orr SP, Mueller-Pfeiffer C. Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder. Biol Psychiatry. 2018 Feb 1;83(3):254-262.
24.Strawn JR, Geracioti TD Jr. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. Depress Anxiety. 2008;25(3):260-71.
25. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13(3):263-278.
26. Süß ST, Olbricht LM, Herlitze S, Spoida K. Constitutive 5-HT2C receptor knock-out facilitates fear extinction through altered activity of a dorsal raphe-bed nucleus of the stria terminalis pathway. Transl Psychiatry. 2022 Nov 19;12(1):487
27. Giustino TF, Maren S. Noradrenergic Modulation of Fear Conditioning and Extinction. Front Behav Neurosci. 2018 Mar 13;12:43.
28. Homberg JR. Serotonergic modulation of conditioned fear. Scientifica (Cairo). 2012;2012:821549.
29. Bos MG, Beckers T, Kindt M. Noradrenergic blockade of memory reconsolidation: a failure to reduce conditioned fear responding. Front Behav Neurosci. 2014 Nov 28;8:412.
30. Kar N. Cognitive behavioral therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:167-181.
31. Richter-Levin G, Stork O, Schmidt MV. Animal models of PTSD: A challenge to be met. Molecular Psychiatry. 2019;24(8):1135-1156.
32. VanElzakker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. Neurobiol Learn Mem. 2014 Sep;113:3-18.
33. de Quervain D, Schwabe L, Roozendaal B. Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. Nat Rev Neurosci. 2017;18(1):7-19.

34. Steudte-Schmiedgen S, Kirschbaum C, Alexander N, Stalder T. An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder: Insight from recent hair cortisol findings. Neurosci Biobehav Rev. 2016;69:124-135.
35. Kothgassner OD, Pellegrini M, Goreis A, Giordano V, Edobor J, Fischer S, et al. Hydrocortisone administration for reducing post-traumatic stress symptoms: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2021;126:105168.
36. Stoppelbein L, Greening L. A longitudinal study of the role of cortisol in posttraumatic stress disorder symptom clusters. Anxiety, Stress, & Coping. 2015;28(1):17-30.
37. Yehuda R, Morris A, Labinsky E, Zemelman S, Schmeidler J. Ten-year follow-up study of cortisol levels in aging holocaust survivors with and without PTSD. Journal of Traumatic Stress. 2007;20(5):757-761.
38. Folkman S. Stress: appraisal and coping. Encyclopedia of behavioral medicine: Springer; 2020. p. 2177-2179.
39. Rom O, Reznick AZ. The stress reaction: A historical perspective. Adv Exp Med Biol. 2016;905:1-4.
40. Hayward R. Stress. Lancet. 2005;365(9476):2001.
41. Şahin NH. Stresle başa çıkma olumlu bir yaklaşım. Baskı Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları. 1998.
42. Labrague LJ, McEnroe-Petitte DM, Gloe D, Thomas L, Papathanasiou IV, Tsaras K. A literature review on stress and coping strategies in nursing students. J Ment Health. 2017;26(5):471-480.
43. Park CL, Iacocca MO. A stress and coping perspective on health behaviors: theoretical and methodological considerations. Anxiety Stress Coping. 2014;27(2):123-137.
44. Pearlman LA, Saakvitne KW. Trauma and the therapist: Countertransference and vicarious traumatization in psychotherapy with incest survivors: WW Norton & Co; 1995.
45. Sabin-Farrell R, Turpin G. Vicarious traumatization: Implications for the mental health of health workers? Clin Psychol Rev. 2003;23(3):449-480.
46. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med. 1993;153(18):2093-2101.
47. Bolu A, Erdem M, Öznur T. Travma sonrası stres bozukluğu. Anatolian Journal of Clinical Investigation. 2014;8(2):98-104.
48. Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. Can J Psychiatry. 2002;47(10):923-929.
49. Marshall RD, Spitzer R, Liebowitz MR. Review and critique of the new DSM-IV diagnosis of acute stress disorder. Am J Psychiatry. 1999;156(11):1677-1685.
50. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, McFarlane AC, Forbes D. A comparison of the capacity of DSM-IV and DSM-5 acute stress disorder definitions to predict posttraumatic stress disorder and related disorders. J Clin Psychiatry. 2015;76(4):391-397.

51. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: Large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol Psychiatry. 2022;27(1):281-295.
52. Park SC, Kim YK. Anxiety Disorders in the DSM-5: Changes, Controversies, and Future Directions. Adv Exp Med Biol. 2020;1191:187-196.
53. Barbano AC, van der Mei WF, deRoon-Cassini TA, Grauer E, Lowe SR, Matsuoka YJ, et al. Differentiating PTSD from anxiety and depression: Lessons from the ICD-11 PTSD diagnostic criteria. Depress Anxiety. 2019;36(6):490-498.
54. Fanai M, Khan MAB. Acute Stress Disorder. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
55. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı (Çev.: E Köroğlu). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
56. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016.
57. He Q, Glas CA, Veldkamp BP. Assessing impact of differential symptom functioning on post-traumatic stress disorder (PTSD) diagnosis. Int J Methods Psychiatr Res. 2014;23(2):131-141.
58. Crocq MA, Crocq L. From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology. Dialogues Clin Neurosci. 2000;2(1):47-55.
59. Lasiuk GC, Hegadoren KM. Posttraumatic stress disorder part I: historical development of the concept. Perspect Psychiatr Care. 2006;42(1):13-20.
60. Keçeli NM. Şiddete maruz kalmış bireylerde travmatik stres, bağlanma stilleri ve somatizasyon arasındaki ilişki: Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2015.
61. Özdemir B, Çelik C. Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Kliniği ve Ayırıcı Tanısı. Turkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics. 2015;8(1):21-30.
62. Uzun F. Sinir savaşı, askerler ve psikiyatrlar-Kitap incelemesi. Nesne-Psikoloji Dergisi. 2014;2(4):55-61.
63. Akgör TC. Birinci Dünya Savaşı'na ait günlükler ve hatıralar ışığında cephelerdeki asker davranışlarına dair bir değerlendirme 2020.
64. Elwood LS, Hahn KS, Olatunji BO, Williams NL. Cognitive vulnerabilities to the development of PTSD: A review of four vulnerabilities and the proposal of an integrative vulnerability model. Clin Psychol Rev. 2009;29(1):87-100.
65. Horwitz AV. DSM-I and DSM-II. The encyclopedia of clinical psychology. 2014:1-6.
66. Cooper R, Blashfield RK. Re-evaluating DSM-I. Psychological Medicine. 2016;46(3):449-456.
67. Cooper AM, Michels R. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, revised (DSM-III-R). American journal of Psychiatry. 1988;145(10):1300-1301.
68. North CS, Surís AM, Smith RP, King RV. The evolution of PTSD criteria across editions of DSM. Ann Clin Psychiatry. 2016;28(3):197-208.
69. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Dördüncü Baskı (DSM-IV). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1994.

70. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR). Köroğlu E (Çeviri Ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.
71. Çolak B, Kokurcan A, Özsan HH. DSM'ler boyunca travma kavramının seyri. Kriz Dergisi. 2010;18(3):19-26.
72. van der Kolk BA, Pelcovitz D, Roth S, Mandel FS, McFarlane A, Herman JL. Dissociation, somatization, and affect dysregulation: the complexity of adaptation of trauma. Am J Psychiatry. 1996;153(7 Suppl):83-93.
73. Lanius RA, Frewen PA, Vermetten E, Yehuda R. Fear conditioning and early life vulnerabilities: two distinct pathways of emotional dysregulation and brain dysfunction in PTSD. Eur J Psychotraumatol. 2010;1.
74. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. Dev Psychobiol. 2010;52(7):671-690.
75. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition: The American Psychiatric Association; 2013.
76. Breslau N. The epidemiology of trauma, PTSD, and other posttrauma disorders. Trauma Violence Abuse. 2009;10(3):198-210.
77. Sorel E. The WHO World Mental Health Surveys: Global perspectives on the epidemiology of mental disorders. Am Psychiatric Assoc; 2010.
78. Liu H, Petukhova MV, Sampson NA, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Andrade LH, et al. Association of DSM-IV posttraumatic stress disorder with traumatic experience type and history in the World Health Organization World Mental Health Surveys. JAMA psychiatry. 2017;74(3):270-281.
79. Norris FH, Slone LB. The epidemiology of trauma and PTSD. Handbook of PTSD: Science and practice. 2007:78-98.
80. Galatzer-Levy IR, Bryant RA. 636120 ways to have posttraumatic stress disorder. Perspectives on Psychological Science. 2013;8(6):651-662.
81. Neria Y, Nandi A, Galea S. Post-traumatic stress disorder following disasters: A systematic review. Psychological Medicine. 2008;38(4):467-480.
82. Selye H, Fortier C. Adaptive reaction to stress. Psychosomatic medicine. 1950;12(3):149-157.
83. Huether G, Doering S, Rüger U, Rüther E, Schüssler G. The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal networks. Psychiatry Research. 1999;87(1):83-95.
84. Gandubert C, Scali J, Ancelin ML, Carrière I, Dupuy AM, Bagnolini G, et al. Biological and psychological predictors of posttraumatic stress disorder onset and chronicity. A one-year prospective study. Neurobiol Stress. 2016;3:61-67.
85. Bomyea J, Risbrough V, Lang AJ. A consideration of select pre-trauma factors as key vulnerabilities in PTSD. Clin Psychol Rev. 2012;32(7):630-641.
86. Schmidt U, Kaltwasser SF, Wotjak CT. Biomarkers in posttraumatic stress disorder: Overview and implications for future research. Dis Markers. 2013;35(1):43-54.
87. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Risk factors for PTSD-related traumatic events: A prospective analysis. Am J Psychiatry. 1995;152(4):529-535.

88. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. Psychological bulletin. 2003;129(1):52.
89. Cénat JM, Derivois D. Assessment of prevalence and determinants of posttraumatic stress disorder and depression symptoms in adults survivors of earthquake in Haiti after 30 months. Journal of affective disorders. 2014;159:111-117.
90. Başoğlu M, Şalcioğlu E, Livanou M. Traumatic stress responses in earthquake survivors in Turkey. Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies. 2002;15(4):269-276.
91. Thakur A, Choudhary D, Kumar B, Chaudhary A. A Review on Post-traumatic Stress Disorder (PTSD): Symptoms, Therapies and Recent Case Studies. Curr Mol Pharmacol. 2022;15(3):502-516.
92. Merians AN, Spiller T, Harpaz-Rotem I, Krystal JH, Pietrzak RH. Post-traumatic Stress Disorder. Med Clin North Am. 2023;107(1):85-99.
93. Tokgünaydın S, Sütcü ST. Travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde bilişsel davranışçı grup terapisinin etkililiği: Sistematik bir gözden geçirme. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2016;8(Ek 1):95-107.
94. Foy DW, Eriksson CB, Trice GA. Introduction to group interventions for trauma survivors. Group Dynamics: Theory, research, and practice. 2001;5(4):246.
95. Foa EB. Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. Journal of Clinical Psychiatry. 2000;61:43-51.
96. Stickgold R. EMDR: A putative neurobiological mechanism of action. Journal of clinical psychology. 2002;58(1):61-75.
97. Ehlers A, Clark DM, Hackmann A, McManus F, Fennell M. Cognitive therapy for post-traumatic stress disorder: Development and evaluation. Behaviour Research and Therapy. 2005;43(4):413-431.
98. Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. Translational psychiatry. 2020;10(1):132.
99. Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. Progress in neurobiology. 2013;106:1-16.
100. Finnell JE, Lombard CM, Padi AR, Moffitt CM, Wilson LB, Wood CS, et al. Physical versus psychological social stress in male rats reveals distinct cardiovascular, inflammatory and behavioral consequences. PLoS one. 2017;12(2):e0172868.
101. Borghans B, Homberg JR. Animal models for posttraumatic stress disorder: An overview of what is used in research. World Journal of Psychiatry. 2015;5(4):387-396.
102. Seligman ME. Learned helplessness. Annual review of medicine. 1972;23(1):407-412.
103. Aliczki M, Haller J. Electric shock as model of post-traumatic stress disorder in rodents. Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder Switzerland: Springer International Publishing. 2015.

104. Van Dijken HH, Van Der Heyden JA, Mos J, Tilders FJ. Inescapable footshocks induce progressive and long-lasting behavioural changes in male rats. Physiology & behavior. 1992;51(4):787-794.
105. Dębiec J, Bush DE, LeDoux JE. Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats—a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. Depression and anxiety. 2011;28(3):186-193.
106. Rau V, DeCola JP, Fanselow MS. Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. Neuroscience & biobehavioral reviews. 2005;29(8):1207-1223.
107. Rau V, Fanselow MS. Exposure to a stressor produces a long lasting enhancement of fear learning in rats: Original research report. Stress. 2009;12(2):125-133.
108. Siegmund A, Wotjak CT. A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear. Journal of psychiatric research. 2007;41(10):848-860.
109. Gameiro GH, Gameiro PH, da Silva Andrade A, Pereira LF, Arthuri MT, Marcondes FK, et al. Nociception-and anxiety-like behavior in rats submitted to different periods of restraint stress. Physiology & behavior. 2006;87(4):643-649.
110. Mitra R, Jadhav S, McEwen BS, Vyas A, Chattarji S. Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(26):9371-9376.
111. Moore NL, Gauchan S, Genovese RF. Differential severity of anxiogenic effects resulting from a brief swim or underwater trauma in adolescent male rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2012;102(2):264-268.
112. Cohen H, Zohar J, Matar MA, Zeev K, Loewenthal U, Richter-Levin G. Setting apart the affected: the use of behavioral criteria in animal models of post traumatic stress disorder. Neuropsychopharmacology. 2004;29(11):1962-1970.
113. Harvey BH, Naciti C, Brand L, Stein DJ. Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT1A/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitisation (TDS) stress model in rats. Brain research. 2003;983(1-2):97-107.
114. Knox D, George SA, Fitzpatrick CJ, Rabinak CA, Maren S, Liberzon I. Single prolonged stress disrupts retention of extinguished fear in rats. Learning & memory. 2012;19(2):43-49.
115. Liberzon I, Krstov M, Young EA. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. Psychoneuroendocrinology. 1997;22(6):443-453.
116. Zheng S, Han F, Shi Y, Wen L, Han D. Single-prolonged-stress-induced changes in autophagy-related proteins beclin-1, LC3, and p62 in the medial prefrontal cortex of rats with post-traumatic stress disorder. Journal of Molecular Neuroscience. 2017;62:43-54.
117. Daskalakis NP, Yehuda R. Principles for developing animal models of military PTSD. European Journal of Psychotraumatology. 2014;5(1):23825.
118. Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: Molecular perspectives. Molecular and Functional Models in Neuropsychiatry. 2011:121-147.
119. Golden SA, Covington III HE, Berton O, Russo SJ. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. Nature protocols. 2011;6(8):1183-1191.

120. Warren BL, Vialou VF, Iñiguez SD, Alcantara LF, Wright KN, Feng J, et al. Neurobiological sequelae of witnessing stressful events in adult mice. Biological psychiatry. 2013;73(1):7-14.
121. Jacobson-Pick S, Audet M-C, McQuaid RJ, Kalvapalle R, Anisman H. Social agonistic distress in male and female mice: changes of behavior and brain monoamine functioning in relation to acute and chronic challenges. PloS one. 2013;8(4):e60133.
122. Adamec RE, Shallow T. Lasting effects on rodent anxiety of a single exposure to a cat. Physiology & behavior. 1993;54(1):101-109.
123. Cohen H, Kaplan Z, Matar MA, Loewenthal U, Zohar J, Richter-Levin G. Long-lasting behavioral effects of juvenile trauma in an animal model of PTSD associated with a failure of the autonomic nervous system to recover. European neuropsychopharmacology. 2007;17(6-7):464-477.
124. Belzung C, Le Pape G. Comparison of different behavioral test situations used in psychopharmacology for measurement of anxiety. Physiology & behavior. 1994;56(3):623-628.
125. Dielenberg RA, McGregor IS. Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2001;25(7-8):597-609.
126. Aykaç A. Fluoksetin ile tedavi edilen post travmatik stres bozukluğu sıçan modelinde gen ekspresyon çalışmaları [Doktora Tezi]. İstanbul: Marmara Universitesi; 2012.
127. Khan S, Liberzon I. Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. Psychopharmacology. 2004;172:225-229.
128. Keifer Jr OP, Hurt RC, Ressler KJ, Marvar PJ. The physiology of fear: reconceptualizing the role of the central amygdala in fear learning. Physiology. 2015;30(5):389-401.
129. Izquierdo I, Furini CR, Myskiw JC. Fear Memory. Physiol Rev. 2016;96(2):695-750.
130. Byrne JH. Concise learning and memory: The editor's selection: Academic Press; 2010.
131. Pape H-C, Pare D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. Physiological reviews. 2010;90(2):419-463.
132. Sotres-Bayon F, Cain CK, LeDoux JE. Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. Biological psychiatry. 2006;60(4):329-336.
133. Yamauchi R, Wada E, Kamichi S, Yamada D, Maeno H, Delawary M, et al. Neurotensin type 2 receptor is involved in fear memory in mice. Journal of neurochemistry. 2007;102(5):1669-1676.
134. Abel T, Lattal KM. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. Curr Opin Neurobiol. 2001;11(2):180-187.
135. Sweatt JD. Rodent behavioral learning and memory models. Mechanisms of Memory, 2nd ed Elsevier, UK. 2010:77-103.
136. Phillips R, LeDoux J. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. Behavioral neuroscience. 1992;106(2):274.
137. Krabbe S, Gründemann J, Lüthi A. Amygdala inhibitory circuits regulate associative fear conditioning. Biological psychiatry. 2018;83(10):800-809.
138. King EC, Pattwell SS, Glatt CE, Lee FS. Sensitive periods in fear learning and memory. Stress. 2014;17(1):13-21.

139. LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis D. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. Journal of neuroscience. 1988;8(7):2517-2529.
140. Kapp BS, Whalen PJ, Supple WF, Pascoe JP. Amygdaloid contributions to conditioned arousal and sensory information processing. 1992.
141. Jin J, Maren S. Prefrontal-hippocampal interactions in memory and emotion. Frontiers in systems neuroscience. 2015;9:170.
142. Dural S, Gür E, Çetinkaya H. Öğrenilmiş korkunun söndürülmesinde yeni bir yaklaşım: Belleğin yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale. Turk Psikoloji Yazıları. 2015;18(35):83-85.
143. Phelps EA. The Interaction of Emotion and Cognition: Insights from Studies of the Human Amygdala. 2005.
144. Freese JL, Amaral DG. Neuroanatomy of the primate amygdala: The Guilford Press; 2009.
145. Myers KM, Davis M. Mechanisms of fear extinction. Molecular psychiatry. 2007;12(2):120-150.
146. Gale GD, Anagnostaras SG, Godsil BP, Mitchell S, Nozawa T, Sage JR, et al. Role of the basolateral amygdala in the storage of fear memories across the adult lifetime of rats. Journal of Neuroscience. 2004;24(15):3810-3815.
147. Dirikx T, Hermans D, Vansteenwegen D, Baeyens F, Eelen P. Reinstatement of extinguished conditioned responses and negative stimulus valence as a pathway to return of fear in humans. Learning & Memory. 2004;11(5):549-554.
148. Delgado MR, Olsson A, Phelps EA. Extending animal models of fear conditioning to humans. Biological psychology. 2006;73(1):39-48.
149. Kindt M, Soeter M. Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. Biological Psychology. 2013;92(1):43-50.
150. Field AP. Is conditioning a useful framework for understanding the development and treatment of phobias? Clinical Psychology Review. 2006;26(7):857-875.
151. Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. Biological psychiatry. 1996;40(11):1091-1099.
152. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. Biological psychiatry. 1997;41(1):23-32.
153. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. Nature neuroscience. 2002;5(11):1242-1247.
154. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006;1071(1):67-79.
155. Knox D, Nault T, Henderson C, Liberzon I. Glucocorticoid receptors and extinction retention deficits in the single prolonged stress model. Neuroscience. 2012;223:163-173.

156. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. Ilar j. 2002;43(4):244-258.
157. O'Doherty DC, Chitty KM, Saddiqui S, Bennett MR, Lagopoulos J. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res. 2015;232(1):1-33.
158. Hall BS, Moda RN, Liston C. Glucocorticoid Mechanisms of Functional Connectivity Changes in Stress-Related Neuropsychiatric Disorders. Neurobiol Stress. 2015;1:174-183.
159. Zohar J, Yahalom H, Kozlovsky N, Cwikel-Hamzany S, Matar MA, Kaplan Z, et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: Interplay between clinical and animal studies. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(11):796-809.
160. Cohen H, Liberzon I, Richter-Levin G. Exposure to extreme stress impairs contextual odour discrimination in an animal model of PTSD. Int J Neuropsychopharmacol. 2009;12(3):291-303.
161. Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. Stress. 2008;11(4):259-281.
162. Muñoz-Abellán C, Andero R, Nadal R, Armario A. Marked dissociation between hypothalamic-pituitary-adrenal activation and long-term behavioral effects in rats exposed to immobilization or cat odor. Psychoneuroendocrinology. 2008 Sep;33(8):1139-50.
163. Dielenberg RA, Carrive P, McGregor IS. The cardiovascular and behavioral response to cat odor in rats: unconditioned and conditioned effects. Brain Res. 2001 Apr 6;897(1-2):228-37.
164. Blanchard RJ, Blanchard DC, Rodgers J, Weiss SM. The characterization and modelling of antipredator defensive behavior. Neurosci Biobehav Rev. 1990 Winter;14(4):463-72.
165. Rodríguez M, Contreras M, Domic-Siede M, Ceric F, Torrealba F. An Inescapable Cat Odor Exposure Protocol for Studying Innate and Contextual Threat Conditioning in Rats. J Vis Exp. 2021 Nov 10;(177).
166. Blanchard DC, Griebel G, Blanchard RJ. Mouse defensive behaviors: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. Neurosci Biobehav Rev. 2001;25(3):205-218.
167. Berardi A, Trezza V, Palmery M, Trabace L, Cuomo V, Campolongo P. An updated animal model capturing both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). Front Behav Neurosci. 2014;8:142.
168. Blanchard RJ, Yang M, Li CI, Gervacio A, Blanchard DC. Cue and context conditioning of defensive behaviors to cat odor stimuli. Neurosci Biobehav Rev. 2001 Dec;25(7-8):587-95.
169. Cohen H, Zohar J, Gidron Y, Matar MA, Belkind D, Loewenthal U, et al. Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats. Biol Psychiatry. 2006;59(12):1208-1218.
170. Cohen H, Zohar J, Matar M. The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry. 2003;53(6):463-473.

171.Fischer S, Schumacher T, Knaevelsrud C, Ehlert U, Schumacher S. Genes and hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in post-traumatic stress disorder. What is their role in symptom expression and treatment response? J Neural Transm (Vienna). 2021;128(9):1279-1286.

172. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019;89:361-379.

173. Matar, M. A., Zohar, J., & Cohen, H. (2013). Translationally relevant modeling of PTSD in rodents. *Cell and tissue research*, *354*, 127-139.

174. Clay R, Hebert M, Gill G, Stapleton LA, Pridham A, Coady M, Bishop J, Adamec RE, Blundell JJ. Glucocorticoids are required for extinction of predator stress-induced hyperarousal. Neurobiol Learn Mem. 2011 Sep;96(2):367-77.

175. Wang H, Xing X, Liang J, Bai Y, Lui Z, Zheng X. High-dose corticosterone after fear conditioning selectively suppresses fear renewal by reducing anxiety-like response. Pharmacol Biochem Behav. 2014 Sep;124:188-95.

176. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depress Anxiety. 2000;12 Suppl 1:2-19.

177. Chai N, Liu JF, Xue YX, Yang C, Yan W, Wang HM, Luo YX, Shi HS, Wang JS, Bao YP, Meng SQ, Ding ZB, Wang XY, Lu L. Delayed noradrenergic activation in the dorsal hippocampus promotes the long-term persistence of extinguished fear. Neuropsychopharmacology. 2014 Jul;39(8):1933-45.

178. McReynolds JR, Donowho K, Abdi A, McGaugh JL, Roozendaal B, McIntyre CK. Memory-enhancing corticosterone treatment increases amygdala norepinephrine and Arc protein expression in hippocampal synaptic fractions. Neurobiol Learn Mem. 2010 Mar;93(3):312-21

179. Roozendaal B, McReynolds JR, Van der Zee EA, Lee S, McGaugh JL, McIntyre CK. Glucocorticoid effects on memory consolidation depend on functional interactions between the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala. J Neurosci. 2009 Nov 11;29(45):14299-308.

180. Neumeister A, Young T, Stastny J. Implications of genetic research on the role of the serotonin in depression: emphasis on the serotonin type 1A receptor and the serotonin transporter. Psychopharmacology (Berl). 2004;174(4):512-524.

181. Bocchio M, McHugh SB, Bannerman DM, Sharp T, Capogna M. Serotonin, Amygdala and Fear: Assembling the Puzzle. Front Neural Circuits. 2016;10:24.

182. Murrough JW, Huang Y, Hu J, Henry S, Williams W, Gallezot JD, et al. Reduced amygdala serotonin transporter binding in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry. 2011;70(11):1033-1038.

183. Murrough JW, Czermak C, Henry S, Nabulsi N, Gallezot JD, Gueorguieva R, et al. The effect of early trauma exposure on serotonin type 1B receptor expression revealed by reduced selective radioligand binding. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(9):892-900.

184. Singewald N, Schmuckermair C, Whittle N, Holmes A, Ressler KJ. Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. Pharmacol Ther. 2015 May;149:150-90.

185. Vicario CM, Martino G. Dopamine and serotonin in fear extinction: some key questions to be addressed. AIMS Neurosci. 2020 Jul 22;7(3):271-274
186. Korte-Bouws GA, Korte SM, De Kloet ER, Bohus B. Blockade of corticosterone synthesis reduces serotonin turnover in the dorsal hippocampus of the rat as measured by microdialysis. J Neuroendocrinol. 1996 Nov;8(11):877-81.
187. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. N Engl J Med. 2017;376(25):2459-2469.
188. Alexandra Kredlow M, Fenster RJ, Laurent ES, Ressler KJ, Phelps EA. Prefrontal cortex, amygdala, and threat processing: implications for PTSD. Neuropsychopharmacology. 2022;47(1):247-259.
189. Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, Mulc D, Španić E, Šagud M, et al. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. Biomolecules. 2021;11(6).
190. Gupta R, Koscik TR, Bechara A, Tranel D. The amygdala and decision-making. Neuropsychologia. 2011;49(4):760-766.
191. Tanriverdi AM, Aydin B, Bebitoglu BT, Cabadak H, Goren MZ. The behavioral and neurochemical effects of methylprednisolone or metyrapone in a post-traumatic stress disorder rat model. North Clin Istanb. 2019 Jul 17;6(4):327-333.
192. Henckens MJ, van Wingen GA, Joëls M, Fernández G. Time-dependent effects of corticosteroids on human amygdala processing. J Neurosci. 2010;30(38):12725-12732.
193. Henckens MJ, van Wingen GA, Joëls M, Fernández G. Corticosteroid induced decoupling of the amygdala in men. Cereb Cortex. 2012;22(10):2336-2345.
194. Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow ME, Schaefer HS, et al. Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. J Neurosci. 2006;26(16):4415-4425.
195. File SE, Zangrossi H Jr, Andrews N. Novel environment and cat odor change GABA and 5-HT release and uptake in the rat. Pharmacol Biochem Behav. 1993 Aug;45(4):931-4.
196. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev. 2000;21(1):55-89.
197. Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. Neurobiol Learn Mem. 2014;112:17-29.
198. Srinivasan S, Shariff M, Bartlett SE. The role of the glucocorticoids in developing resilience to stress and addiction. Front Psychiatry. 2013;4:68.
199. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA, 3rd, Nicolaou AL, Nagy LM, et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry. 1997;54(8):749-758.
200. Yehuda R, Antelman SM. Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry. 1993;33(7):479-486.

201. Malikowska-Racia N, Salat K. Recent advances in the neurobiology of posttraumatic stress disorder: A review of possible mechanisms underlying an effective pharmacotherapy. Pharmacol Res. 2019 Apr;142:30-49.
202. Yehuda R. Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. Ann N Y Acad Sci. 2009;1179:56-69.
203. Crayton JW, Joshi I, Gulati A, Arora RC, Wolf WA. Effect of corticosterone on serotonin and catecholamine receptors and uptake sites in rat frontal cortex. Brain Res. 1996 Jul 29;728(2):260-2.
204. Zohar J, Juven-Wetzler A, Sonnino R, Cwikel-Hamzany S, Balaban E, Cohen H. New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13(3):301-309.
205. Siegmund A, Wotjak CT. Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. Ann N Y Acad Sci. 2006;1071:324-334.
206. File SE, Zangrossi H Jr, Sanders FL, Mabbutt PS. Raised corticosterone in the rat after exposure to the elevated plus-maze. Psychopharmacology (Berl). 1994 Jan;113(3-4):543-6.
207. Andreatini R, Leite JR. The effect of corticosterone in rats submitted to the elevated plus-maze and to to pentylenetetrazol-induced convulsions. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1994 Dec;18(8):1333-47.
208. Yamashita PS, Rosa DS, Lowry CA, Zangrossi H Jr. Serotonin actions within the prelimbic cortex induce anxiolysis mediated by serotonin 1a receptors. J Psychopharmacol. 2018 Dec 19:269881118817384.
209. Yang R, Ye S, Zhang S, Huang H, Zhang Y, Yang Y, Xie S, He L, Yang Y, Shi J. Serotonin and dopamine depletion in distinct brain regions may cause anxiety in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated mice as a model of early Parkinson's disease. Neuroreport. 2023 Aug 24;34(11):551-559.