TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU SIÇAN MODELİNDE GLUKOKORTİKOİDLERİN ROLÜ

AYŞE MELEK TANRIVERDİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya CABADAK
Prof. Dr. M. Zafer GÖREN

2016-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU SIÇAN MODELİNDE GLUKOKORTİKOİDLERİN ROLÜ

AYŞE MELEK TANRIVERDİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya CABADAK
Prof. Dr. M. Zafer GÖREN

2016-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum	: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi	: Yüksek Lisans
Anabilim Dalı	: Biyofizik
Tez Sahibi	: Ayşe Melek Tanrıverdi
Tez Başlığı	:Travma Sonrası Stres Bozukluğu Sıçan Modelinde Glukokortikoidlerin Rolü
Sınav Yeri	: Biyofizik ABD
Sınav Tarihi	: 26.05.2016

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	**Kurumu**	**İmza**
Doç.Dr.Hülya Cabadak	M.Ü. Tıp Fakültesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Doç.Dr.Ayşe İnhan Garip	M.Ü. Tıp Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr.Cevdet Nacar	M.Ü. Tıp Fakültesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 31/05/2016 tarih ve 27 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.
-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ayşe Melek TANRIVERDİ

TEŞEKKÜRLER

Değerli danışman hocalarım Doç.Dr.**Hülya Cabadak** ve Prof.Dr.**Zafer Gören**'e sonsuz destek, sabır ve anlayışları, ilgileri, çok değerli tavsiyeleri, pozitif davranışları ve bitmeyen kişisel ve profesyonel destekleri için,

Sevgili hocam Dr.**Banu Aydın**'a tüm konularda verdiği değerli bilgiler, ayırdığı değerli vakti, laboratuvarda birçok pratiği öğrenmemdeki yardımları ve yaratıcı katkıları için,

Bölüm başkanımız Doç.Dr.**Ayşe Garip İnhan**'a ilgimizin olduğu her alanı seçme fırsatı verdiği için,

Biyofizik bölümündeki tüm hocalarımıza Biyofizik'i biz öğrencilerine sevdirdikleri ve ufkumuzu açtıkları için,

Yüksek lisans arkadaşlarım **Zehra Kanlı**, **Begüm Genç**, **Yiğit Ant Uğurdağ**, **Selda Güler**'e ve bölümümüzün bitanecik ablası **Selma Bozkurt**'a bölümde çok güzel, dayanışma içinde ve eğlenceli vakit geçirmemizi sağladıkları için,

Dilek Özbeyli, **Muharrem Aydın** ve **Çağlar Sağlam**'a davranış deneylerinde her zaman onlara danışma imkanı sundukları için, farmakoloji asistanlarından **Nesrin Çağlayan Duman**'a davranış deneylerindeki yardımları için ve **Gözde Ayhan'**a laboratuvardaki yardımları için,

Son olarak hayatımın en değerli varlıkları olan; canım **babam**a hayatıma yön veren sarsılmaz prensipleri ve başarılı akademik hayatı ile biz çocuklarına iyi bir örnek olduğu için, canım **anneme** kendisini ailesine adadığı ve çocuklarını entelektüel uğraşlara yönlendirdiği için, bitanecik nişanlım **Okan Bademci**'ye hayatımda herşeyi anlamlı kıldığı ve her daim yanımda olduğu ve olacağı için, **ablam** ve **kardeşlerim**e hayatı daha yaşanabilir kıldıkları ve her zaman hayatımda olacakları için sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi BAPKO-SAG-C-YLP-141014-0347 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR ve SİMGELER v

ŞEKİL LİSTESİ vi

RESİM LİSTESİ vii

TABLO LİSTESİ viii

1. ÖZET 1

2. SUMMARY 2

3. GİRİŞ VE AMAÇ 3

4. GENEL BİLGİLER 4

4.1. Travma Sonrası Stres Bozukluğu 4

4.1.1. Travma sonrası stres bozukluğunun sınıflandırılması 6

4.1.2. Travma sonrası stres bozukluğunun epidemiyolojisi 6

4.1.3. Travma sonrası stres bozukluğunun etiyolojisi 7

4.1.4. Travma sonrası stres bozukluğunun klinik belirtileri 8

4.1.5. Travma sonrası stres bozukluğunun DSM-IV tanı kriterleri 10

4.1.6. DSM-V'te travma sonrası stres bozukluğu tanı kriterlerinde yapılan değişiklikler 12

4.1.7. Travma sonrası stres bozukluğunun alt tipleri 13

4.1.8. Travma sonrası stres bozukluğunun farmakolojik tedavisi 14

4.2. Hayvan Modelleri ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu 16

4.2.1. Travma sonrası stres bozukluğunda kullanılan hayvan modelleri 17

4.2.2. Anksiyete ve korku 20

4.2.3. Anksiyete ile ilişkili sıçan davranışları 20

4.3. Noradrenalin 22

4.3.1. Noradrenalin ve stres 25

4.4. Glukokortikoidler 26

4.4.1. Metirapon ve prednizolon 31

5. GEREÇ ve YÖNTEM 32

5.1. Gereçler 32

5.1.1. Kimyasal maddeler 32

5.1.2. Cihazlar 32

5.1.3. Tampon ve çözelti bileşimleri 33

5.2. Yöntem 34

5.2.1. Çalışmada kullanılan deney hayvanları ve izolasyon koşulları 34

5.2.2. Stres modeli oluşturulma protokolü 34

5.2.3.Stres oluşturulmayan gruplara uygulanan deney protokolü 35

5.2.4. Anksiyete indeksinin (N) belirlenmesi 36

5.2.5. Anksiyete indeksinin (N) skorlanması 37

5.2.6. Donakalma süresi 38

5.2.7. Doku homojenizasyonu 38

5.2.8. Lowry yöntemi ile protein tayini 38

5.2.9. Noradrenalin düzeyinin belirlenmesi 38

5.2.10. İstatistiksel analizler 39

6. BULGULAR 40

6.1. Anksiyete İndeksi 40

6.1.1. Metirapon ve prenizolon tedavilerinin anksiyete indeksine etkisi 40

6.2. Donakalma Süresi 41

6.2.1. Metirapon ve prednizolon tedavilerinin donakalma süresine etkisi 41

6.3. Noradrenalin Analizleri 42

6.3.1. Metirapon ve prednizolon tedavilerinin rostral pons bölgesinde noradrenalin düzeyine etkisi 42

7. TARTIŞMA ve SONUÇ 43

8. KAYNAKLAR 48

9. ETİK KURUL ONAY BELGESİ 67

10. EK 1 68

11. ÖZGEÇMİŞ 70

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRF	Kortikotropik serbestletici faktör
DEHAMER	Marmara Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EPM	Yükseltilmiş artı labirent (elevated plus maze)
FTS	Fizyolojik tuzlu su
HPA	Hipotalamik- Hipofiz- Adrenokortikal
LC	Locus Coeruleus
NA	Noradrenalin/ Norepinefrin
PBS	Fosfat tamponlu tuz
PS	Physiological saline
PTSD	Post-traumatic stress disorder
rpm	Dakikadaki dönüş sayısı (rounds per minute)
SSGİ	Seçici serotonin gerialım inhibitörü
TCAs	Trisiklik antidepresanlar
TSSB	Travma sonrası stres bozukluğu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sıçanlarda sık rastlanan davranışlar

Şekil 2: Katekolamin biyosentezi

Şekil 3: İnsan beyin bölgeleri

Şekil 4: Noradrenalin'in diğer beyin bölgelerine projeksiyonlar göndermesi

Şekil 5: Glukokortikoid sekresyonunun düzenlenme mekanizması

Şekil 6: Normal bireyin ve TSSB'li hastanın strese verdiği yanıt

Şekil 7: Stres oluşturulan gruplar için davranış deneyi akış şeması

Şekil 8: Stres oluşturulmayan gruplar için davranış deneyi akış şeması

Şekil 9: Yükseltilmiş artı labirent düzeneği

Şekil 10: Sıçanların 7. gün EPM verilerinden hesaplanan anksiyete indeksleri

Şekil 11: Sıçanların 7. gün kamera kaydından kümülatif olarak hesaplanan donakalma süreleri

Şekil 12: Sıçanların rostral pons bölgelerinden alınan dokularda hesaplanan NA düzeyleri

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Yükseltilmiş artı labirent testi uygulamasından bir kare

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: TSSB semptom kümeleri

Tablo 2: Travma ile ilişkilendirilen ruhsal bozukluklar

Tablo 3: TSSB ile birlikte sık rastlanan durumlar

Tablo 4: TSSB tanı kümeleri ve kapsadıkları durumlar

Tablo 5: TSSB'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanım alanları

Tablo 6: Stres protokolleri

Tablo 7: Anksiyete oluşturmada kullanılan koşullu ve koşulsuz testler

Tablo 8: Glukokortikoidler

Tablo 9: Kortikosteroidler ve Adrenokortikoid biyosentez inhibitörleri

Tablo 10: PBS içeriği

Tablo 11: Travmatize ve travmatize olmayan deney grupları ve aldıkları tedaviler

Travma sonrası stres bozukluğu sıçan modelinde glukokortikoidlerin rolü

Öğrencinin Adı: Ayşe Melek Tanrıverdi

Danışmanı: Doç.Dr. Hülya Cabadak, Prof.Dr. Zafer Gören

Anabilim Dalı: Biyofizik

1.ÖZET

Amaç: Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) yaşanılan bir travmayı çağrıştıran hatırlatıcının kişide travmayı yeniden oluşturması ile seyreden bir anksiyete bozukluğudur. Bu çalışmada, steroidlerin rolünü göstermek üzere TSSB sıçan modelinde travma öncesi prednizolon ve steroid sentez inhibitörü metirapon kullanılarak, anksiyete indeksi, donakalma süresi ve rostral pons bölgesinde noradrenalin (NA) düzeyi üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 200-250 gram ağırlığındaki Sprague- Dawley suşu dişi sıçanlar fizyolojik tuzlu su (FTS; 0,1 ml/100g), prednizolon (20 mg/kg) veya metirapon (100 mg/kg) dozlarında farklı gruplara ayrılmıştır. Enjeksiyonları takiben, kontrol grupları ve travmatize gruplar iki oturumdan oluşan gerekli temiz ya da kirli kedi kumuna maruz bırakılmışlardır. Yükseltilmiş artı labirent (EPM) testinde anksiyete indeksi ve donakalma süreleri ve başka bir aşamada ise rostral ponstaki NA düzeyleri belirlenmiştir.

Bulgular ve Sonuçlar: Davranış deneylerinde iki yönlü varyans analizi hem travmanın, hem de ilaç uygulamalarının varyansa neden olduğunu ve ikisi arasında etkileşme olduğunu göstermiştir. Bonferroni post-testi ile davranış parametreleri incelendiğinde, FTS'nin varyansa neden olduğu görülmüştür. Rostral ponsta metiraponun NA düzeyine etkisi travma grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Travmadan hemen önce uygulanan prednizolonun, TSSB gelişimini engellediğini ve metirapon uygulamasının anksiyeteyi bir miktar artırsa da, TSSB'nin gelişmesinde farmakolojik glukokortikoid uygulamasının, endojen steroidlerden daha önemli olduğunu göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Anksiyete indeksi; Yükseltilmiş artı labirent; Locus Coeruleus; Noradrenalin; Rostral pons.

The role of glucocorticoids in rat model of post-traumatic stress disorder

Graduate Student: A.Melek Tanrıverdi

Thesis Supervisor: Doç.Dr. Hülya Cabadak, Prof.Dr. Zafer Gören

Department: Biophysics

2. SUMMARY

The aim: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is an anxiety disorder where the subjects re-experience the trauma with a reminder steroid have important roles during stress has been shown in previous studies. In this study, the roles of steroids on anxiety index were studied using a steroid prednisolone and steroid synthesis inhibitor metyrapone.

Methods: Female Sprague-Dawley weighing 200-250 g were adopted to reverse light-dark cycle for one week and received physiological saline (PS; 0,1 ml /100g), prednisolone (20 mg /kg) or metyrapone (100 mg /kg). Following injections, the rats were subjected to dirty cat litter in plexiglass cage for 10 minutes. One week following trauma, the rats were subjected to clean cat litter that served as trauma reminder, the behavioral parameters were calculated in elevated plus maze test. NA level was detected in rostral pons area.

Results and Conclusion: In the non-traumatized control group the anxiety index was calculated as 0,63;traumatized controls anxiety index was calculated as 0,86. Two-way analysis of variance indicated a variance and an interaction was found between trauma and treatments. Bonferroni post-test showed the PS treatment caused the variance. Noradrenaline content of the rostral pons of the traumatized groups treated with metyrapone was significantly different than the content of control groups.We have observed that prednisolone administered immediately before the trauma can prevent the development of PTSD. Collectively a non-significant increase in the anxiety has been observed with metyrapone treatment, pharmacological use of glucocorticoids seems to be more important than the endogenous steroids in the development of PTSD.

Keywords: Anxiety index; Elevated Plus Maze; Locus coeruleus; Noradrenaline; Rostral pons.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), bir travma sonrası görülen ve travmayı çağrıştıran bir hatırlatıcıyla yeniden travmayı deneyimleme ile seyreden bir anksiyete bozukluğudur. Özellikle deprem, yangın, sel baskınları ve terör saldırıları hatta savaşlarda travmaya maruz kalan kişilerde görülmekte ve bu kişilerin topluma adaptasyonunda zorluklar karşımıza çıkmaktadır.

Travma sonrası stres bozukluğunun deneysel bir modeli olan kirli kedi kumu modelinde, anksiyete indeksinin ve locus coeruleus (LC) içinde bulunan rostral ponsta NA düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Streoidlerin stres sırasında önemli rolleri vardır. Bu çalışmada:

1-) Metirapon isimli steroid sentez inhibitörünün kullanılmasıyla anksiyete indeksi, donakalma süreleri ve NA düzeyinin nasıl değiştiğinin gösterilmesi,

2-) Uygulanan tek doz steroid tedavisi ile davranışsal ve rostral NA düzeylerinde kontrole göre ne yönde değişiklik olduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma ile hastalığın fizyopatolisine yeni kanıt bulunacak ve steroidleri içeren yeni tedavi alternatifleri geliştirilebilecektir. Ayrıca ülkemizin deprem kuşağı gibi tehlikeli bir coğrafi konumda yer alması etkilenen kişilerin de çok olmasına neden olmaktadır. Çalışmanın bu açıdan bakıldığında ülke açısından yararı söz konusudur.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Travma sonrası stres bozukluğu birçok nörobiyolojik sistemde değişiklik ile yaşamı değiştiren mental bir hastalıktır (Yehuda, 2002). TSSB, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 4. basımında (DSM-IV) ise gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır yaralanma, kişinin fiziksel bütünlüğünü tehdit eden bir durumla karşılaşması ya da bu durumlara tanık olma gibi ağır travmatik olaylardan sonra çıkabilen ve özgül semptomlarla kendini gösteren bir anksiyete bozukluğu olarak tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 2000). TSSB II. Dünya Savaşı'ndan sonraki yıllarda, literatürde yer almaya başlamıştır. TSSB aşırı uyarılmışlık, travmayı çağrıştıran durumlardan kaçınma ve travmatik olayı canlı ve korkutucu ayrıntılarla 'yeniden yaşama' belirtileri ile bilinmektedir (Morris, 1996). Stres yanıt sistemi fiziksel, mental ve duygusal stres durumlarına cevap veren adaptif bir sistemdir. Fakat reaksiyonun sürekli aktif olması uyumsuzluğa ve TSSB'ye öncülük etmektedir. TSSB üç semptom kümesi ile karakterize edilmiştir. Bu üç belirtinin en az bir ay boyunca görülmesi TSSB'yi işaret etmektedir. DSM-V'te ise bu üç semptoma negatif kognisyon (biliş) ve negatif ruh hali semptomu da eklenmiştir (American Psychiatric Association, 2013) (Tablo 1).

Tablo 1: TSSB semptom kümeleri

1. Travmatik olayı geriye dönük tekrardan yaşama
2. Travma ile ilgili uyaranlardan kaçınma ve genel cevaplanabilirlik düzeyinde hissizleşme
3. Aşırı uyarılma.
4. Negatif kognisyon (biliş) ve negatif ruh hali (DSM-V'te eklenen semptom kümesi)

(American Psychiatric Association, 2013)

Semptomlar genelde travmadan hemen sonra kendini göstermeye başlamaktadır. TSSB'de belirtiler bir aydan uzun sürmelidir. Belirtilerin 1 aydan kısa sürmesi ve dissosiyatif belirtilerin eşlik etmesi durumu ise Akut Stres Bozukluğu olarak

tanımlanmıştır. Belirtilerin travmaya maruz kaldıktan en az 6 ay sonra görülmeye başlanması durumu ise gecikmeli TSSB olarak adlandırılmaktadır (American Psychiatric Association DSM-IV, 2000).

Travma sonrası stres bozukluğunda travmatik olayı hatırlamada kalıcı ve istemsiz oluşu, duygusal sıkıntıyı meydana getirme kabiliyeti ve günlük yaşamı bozması açılarından diğer bozukluklara göre farklılıklar gözlenmektedir (Kessler ve ark., 1995). TSSB'de fiziksel travmanın eşlik ettiği veya etmediği duygusal travmaları deneyimlemenin patolojik anksiyeteye, sosyal ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu görülmektedir (Defense Health Board Task Force on Mental, 2007; VA/Dod, 2010).

Travmatik olayı yaşayan kişilerde bireysel, toplumsal ve biyolojik etkenlerle beraber yaşanan travmanın tipi, meydana gelme şekli, şiddeti gibi pek çok değişkene bağlı olarak 2 şekilde kategorize edilebilecek ruhsal bozukluklar gelişmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Travma ile ilişkilendirilen ruhsal bozukluklar

"A. Doğrudan travma ile ilişkilendirilen ruhsal bozukluklar
1. Akut Stres Reaksiyonu **2.** Akut Stres Bozukluğu **3.** Travma Sonrası Stres Bozukluğu **4.** Uyum Bozuklukları
B. Dolaylı olarak travma ile ilişkilendirilen ruhsal bozukluklar
1. Dissosiyatif Bozukluklar **2.** Borderline Kişilik Bozukluğu **3.** Konversiyon Bozukluğu **4.** Somatizasyon Bozukluğu **5.** Yeme Bozuklukları **6.** Depresyon **7.** Diğer Anksiyete Bozuklukları (yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu vb.)"

(American Psychiatric Association DSM-IV, 2000)

4.1.1. Travma sonrası stres bozukluğunun sınıflandırılması

Travmaya bağlı olarak meydana gelen tepkiler ilk kez 2. Dünya savaşından sonra sınıflandırılmıştır (Noyes ve Hoehn- Saric, 1998).

Rahatsızlık, DSM-I'de (1952) "Yoğun Stres Reaksiyonu" (Gross Stress Reaction) adı ile ilk sınıflandırma yapılmıştır. Sivil halk ve askeri alt tipler olarak belirtilmiştir. TSSB'nin normal kişilikte aşırı korkuya neden olan bir stresöre verilen reaksiyon olduğu belirtilmiştir. Fakat bunun geçici olduğu ve belirtilerin devam etmesi durumunda farklı bir tanı konulması gerektiği de ilave edilmiştir. DSM-II'de (1968) "Geçici Ruhsal Bozukluk" olarak isimlendirilmiştir. Sonraki yıllarda özellikle Vietnam savaşına katılan askerler üzerinde çalışmalar yapılmış ve "Travma Sonrası Stres Bozukluğu" tanısı ile kategorize edilerek ilk kez DSM-III'te (1980) anksiyete bozuklukları kategorisinde yer almıştır. DSM-IV'te ise travma sırasında karşılaşılan stresörün tipi tanımlanmış ve kategorize edilmiştir (Akçay, 2011).

2013 yılında revize edilen DSM-V'te ise TSSB'ye eşlik eden davranışsal semptomlara daha fazla ilgi gösterilmiş ve üç yerine dört belirgin tanı kümesi önerilmiştir: yeniden deneyimleme, kaçınma, negatif kognisyon ve negatif ruh hali, uyarılma (American Psychiatric Association DSM-V, 2013).

4.1.2. Travma sonrası stres bozukluğunun epidemiyolojisi

Travma sonrası stres bozukluğunun yaygınlık oranı belirli popülasyonların travmaya maruziyetine göre çeşitlilik göstermekle birlikte ABD'de yapılan bir araştırmada genel popülasyonda yaklaşık olarak %7 bulunmuştur (Kessler ve ark., 2005). Fakat savaş gazileri gibi bazı alt popülasyonlarda yaygınlık yüksek bulunmuştur (%24) (Milliken ve ark., 2007). Çok sayıda çalışma sonuçları ergenlerde herhangi bir travmaya maruziyet oranını %82 ile %100 olarak göstermiştir. Bunlar içinde TSSB ve benzeri rahatsızlıkların oranı %6 ile %22 arasında sıralanmıştır (Fincham ve ark., 2009; Seedat ve ark., 2004; Ward ve ark., 2001). Yapılan başka bir çalışmada travmaya maruz kalan bireylerin yaklaşık %15-25'inde TSSB gelişmiştir (Yehuda, 2009). Bu oranların travmanın şiddetine ve doğasına bağlı olduğu belirtilmektedir (Afifi ve ark., 2010; Stein ve ark., 2002; True ve ark., 1993).

Travma sonrası stres bozukluğu yaygınlığı kadınlarda (%9,7) erkeklere (%3,6) oranla daha yüksek bulunmuştur (Kessler ve ark., 1995). Bununla birlikte TSSB gelişiminde kadınlardaki yüksek hassasiyetin mi yoksa kadınların deneyimlediği travma tiplerinin mi (aile içi şiddet ve cinsel saldırı gibi) bu sonucu ortaya çıkardığı hala tartışılmaktadır. Yapılan başka bir çalışmada ise bu soruya şöyle atıfta bulunulmuştur: cinsiyet farklılığına bağlı hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) aktivasyonundaki farklılıklar ve cinsiyet hormonlarının stres cevabı ile etkileşiminin TSSB'deki cinsiyet faklılığına bağlı oluşan görülme sıklığı oranını etkilediği belirtilmiştir (Becker ve ark., 2007).

4.1.3. Travma sonrası stres bozukluğunun etiyolojisi

Travma sonrası stres bozukluğu etiyolojisinde tecavüz gibi travmaların büyük rolü vardır, fakat hastalığın ortaya çıkmasında başka faktörlerin de katkısı olduğu düşünülmektedir. Çünkü aynı travmatik olayı yaşayan kişilerin tümünde TSSB görülmeyebilir. Yine birçok kişi için travmatik olmayan bir olay, yaşayan kişi için öznel anlamı olması nedeni ile kişide TSSB'ye neden olabilmektedir. Kısacası travmatik olay TSSB oluşumunda gerekli ama yeterli değildir. Yaşanan olayın birey için öznel bir anlamı olmasının yanısıra fiziksel, psikolojik, ailesel, sosyal ve benzeri etkenler de TSSB gelişiminde önemlidir (Foa, 1997; Çervatoğlu; 2000).

Travma sonrası stres bozukluğu, yaşanacak herhangi bir travmatik olaydan veya yoğun korku, dehşet ya da bedensel zarara maruz kalmayı içeren yaşamı tehdit edici olaylardan sonra meydana gelebilmektedir. TSSB gelişimini etkileyen sayısız risk faktörleri öne sürülmüştür. Bu faktörler rahatsızlığın doğası, şiddeti ve travmatik olayın süreci, çocukluk travması, genetik faktörler, yetersiz toplumsal destek, önceden var olan davranışsal patoloji şeklinde örneklendirilebilmektedir (Afifi ve ark., 2010; Stein ve ark., 2002; True ve ark., 1993). Bununla birlikte hastalığın tanımlanmasındaki eksikliklere nörobiyolojik ve nöroanatomik bakış açısı ile bakıldığında bu eksikliklerin TSSB'nin sonuçları mı yoksa bunun aksine TSSB risk faktörleri mi olduğu belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu düşünce çizgisinde, TSSB hastalarında hipokampüste daralma tespit edilmiş ve bunun uyumsuz stres cevabının bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (Bremner, 2001; Sapolsky, 2000). Bir diğer taraftan Gilbertson ve arkadaşları ikiz savaş gazileri üzerinde yaptıkları

çalışmalarında daha küçük hipokampal hacme sahip olmanın TSSB sonucu değil de, TSSB gelişiminde hastalık öncesi risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (Gilbertson ve ark., 2002). Aynı şekilde TSSB hastalarında amigdala ve anterior singulat korteks hacminin azaldığı gösterilmiştir. Bu değişikliğin etiyolojik bir faktör mü spesifik olmayan yatkınlık faktörü mü olduğu sorusu tartışmanın bir yönü olarak sürmektedir (Karl ve ark., 2006). Glukokortikoid sekresyonundaki değişiklik HPA aksındaki disfonksiyonellik olarak belirtilmektedir. TSSB patolojisine bu sistemin kesin katkıları hala incelenmektedir (Charney ve ark., 1993; Yehuda, 2001).

En temel seviyede, korku veren anıları sönümlemedeki disfonksiyonelliğin, iyileşmedeki bozukluk ve strese verilen yanıta uyum sağlamanın yanısıra, hastalığın akut travmatik stres sendromundan TSSB'ye ilerlemede ana nedeni olduğu belirtilmiştir (Erasmus, 2011).

4.1.4. Travma sonrası stres bozukluğunun klinik belirtileri

Travma sonrası stres bozukluğu, travmatik stresöre uyumsuz korku cevabı olarak ele alınmaktadır. TSSB yeniden deneyimleme, aşırı uyarılmışlık ve kaçınma/ hissizleşme davranışları ile karakterize edilmektedir (Olff ve ark., 2009).

Olayla ilgili aşırı bellemsel (hipermnezik) anımsamalar yeniden deneyimleme ile sık geriye dönüşler (flahsback), gece kabusları ve istemsiz düşünceler formunda sonuçlanmaktadır. Travmatik olay ile ilgili anılar sık sık rahatsızlık vermektedir. Bu istemsizlikler hastayı sık sık endişelendirmekte ve hastanın sosyal işlevlerine zarar vermektedir. Bunlar da hastayı psikolojik yardıma muhtaç hale getirmektedir (Steil ve Ehlers, 2000).

Aşırı uyarılmışlık uyku problemlerini, abartılmış irkilme cevabını, konsantrasyon problemlerini ve dikkat artımını işaret etmektedir. Semptom kümesinin bu bileşenleri orijinal travmaya tereddütlü korku cevabından kaynaklanan anksiyete benzeri davranışlarda artışa dayandırılmaktadır (American Psychiatric Association, 2000).

Kaçınma davranışı aktif ya da pasif olarak yerlerden, insanlardan ve travmayı hatırlatan olaylardan kaçınmayı içermektedir. Travmanın spesifik detaylarının da

unutulması bu semptoma girmektedir. Hissizleşme davranışı kopma duygusunu, başkalarına sevme duygusunu açıklamadaki acizliği, baskılanmış duygusal hisleri ve bununla birlikte geleceğe ümitsiz bakmayı içermektedir (American Psychiatric Association, 2000). Bunlar hastanın ilgisini fazlasıyla aciz bırakmanın yanısıra sosyal çevrede çalışma becerisini ve fonksiyonlarını da kısıtlamaktadır (Erasmus, 2011).

Ayrıca TSSB bazı kognitif bozulmalarla da karakterize edilmiştir: Bozulmuş dikkat ve işleyen bellek fonksiyonu (Vasterling ve ark., 1998; Weber ve ark., 2005), bozulmuş açık bellek (örneğin kısa süreli hafıza kayıpları) (Rauch ve ark., 2006; Shin ve ark., 2004), yeni öğrenmelerde ve hafıza kazanımlarında gecikmeler (Golier ve ark., 2002).

Semptomlar hastanın genel refahını ve sosyal aktivitelerini fazlasıyla etkilemektedir (Yehuda, 2002). Kessler, TSSB'li hastaların intihara teşebbüste 6 kat daha yüksek bir olasılığa, okulu bırakma riskinde artışa ve evliliksel kararsızlık deneyimlerine yatkınlığa sahip olduklarını ifade etmiştir (Kessler, 2000). Yine Kessler ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada TSSB ve majör depresyonun eş zamanlı ortaya çıkma oranı yüksek (%50) bulunmuştur (Kessler ve ark., 1995). Ayrıca, TSSB'li hastalarda madde bağımlılığı ve sigara içme eğilimi de yüksek bulunmuştur (Karney ve ark., 2008).

Yapılan başka bir çalışmada, TSSB'li hastalarda boşanma ve aile içi şiddete maruz kalma oranının da yüksek olduğu tespit edilmiştir (Byrne ve Riggs, 1996; Jordan ve ark., 1992). TSSB'li hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise depresyon, anksiyete ya da madde bağımlılığının eş zamanlı olarak görülme oranı erkeklerde %88 ve kadınlarda %79 olarak bulunmuştur (Erasmus, 2011; Kessler ve ark., 1995).

Yapılan bir çalışmada TSSB hastalarının uyku yapısının bozulduğunu gösteren kanıtlara ulaşılmıştır (Akçay, 2011). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada TSSB'ye eşlik eden rahatsızlıklar depresyon (%50), fobik bozukluklar (%37,5) ve obsesif kompülsif bozukluk (%14,6) şeklinde sıralanmıştır (Doruk, 1998).

Travma sonrası stres bozukluğu ile birlikte sık rastlanan durumlar ise DSM-IV'te şöyle sıralanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: TSSB ile birlikte sık rastlanan durumlar

- "Kaçınma davranışları (travmayı hatırlatacak durum ve olaylardan kaçınma)
- Duygulanımda sıkıntı
- Dissosiyatif belirtiler
- İşe yaramazlık duygusu, umutsuz olma, utanç
- İnançlarını kaybetme
- Toplumdan sosyal ortamlardan uzaklaşma
- Sürekli korku hali
- Kişilerarası ilişkilerde sıkıntı
- Kişilik özelliklerinde değişim
- Dürtüsel zarar verici davranışlarda artış"

(American Psychiatric Association DSM-IV, 2000)

4.1.5. Travma sonrası stres bozukluğunun DSM-IV tanı kriterleri

A. Stresör

Verilen her iki durumda da kişi travmatik bir olaya maruz kalmıştır:

- Kişi ölümle veya ciddi zarar ile ya da kendi ya da başkasının fiziksel bütünlüğü ile tehdit edilme ile ilgili olay ya da olayları deneyimlemiş, şahit olmuş ya da yüzleştirilmiştir.
- Kişinin cevabı yoğun korku, çaresizlik ya da dehşet içermektedir.

B. İstemsiz Anımsamalar

Travmatik olay verilen durumlardan en az biri ile sürekli biçimde tekrar deneyimlenmiştir:

- İmge, düşünce ve algı içeren, istemsiz tedirgin edici, yinelenen olayla ilgili anıların olması

- Olayla ilgili yinelenen tedirgin edici rüyalar görme
- Travmatik olay tekrar yaşanıyormuş gibi davranma veya hissetme (uyanık yada kendinden geçmişken olayı tekrar yaşama algısı, illüzyon, halüsinasyon ve çözülmeli geçmişe dönük vakalar)
- Travmatik olayın bir kısmını sembolize eden ya da andıran iç veya dış belirtilere karşı aşırı psikolojik sıkıntı duyma
- Travmatik olayın bir kısmını sembolize eden ya da andıran iç veya dış belirtilere karşı fizyolojik reaktivite gösterme

C. Kaçınma/hissizleşme

Verilen durumlardan en az üçü ile kendini gösteren travma ile ilişkilendirilmiş uyarıcılardan sürekli kaçınma ve travmadan önce olmayan genel cevaplanabilirlik düzeyinde hissizleşme:

- Travma ile ilişkilendirilmiş düşünce, duygu ve konuşmalardan kaçınma çabası
- Travmayı hatırlatan anıyı harekete geçiren aktiviteler, yerler ya da insanlardan kaçınma davranışı
- Travmanın önemli bir kısmını hatırlamada yetersizlik
- Önemli aktivitelere ilgi ve katılımın azalması
- Çevredeki kişilerden kopma ya da uzaklaşma duygusu
- Duygulanım çeşitliliğinde kısıtlama (örneğin sevgi duymada güçlük çekme)
- Gelecek hissinde değişim (örneğin bir kariyere sahip olma, evlenme, çocuk sahibi olma ya da normal bir yaşam süresine sahip olma durumlarından ümitsiz olma)

D. Aşırı Uyarılmışlık

Verilen durumlardan en az iki tanesi ile kendini gösteren ısrarlı belirtilerde uyarılma artışı:

- Uykuya dalmada veya uyku halini sürdürmede güçlük
- İrritabilite ya da öfke patlaması
- Konsantrasyonda güçlük

- Dikkat artımı (Hipervizilans)
- Aşırı ürkme tepkisi

E. Devam Süresi

Bozukluk sürecinin (B, C ve D kriterlerindeki belirtiler) 1 aydan fazla olması.

F. Bozukluğun kliniksel açıdan anlamlı sıkıntıya ya da sosyal, mesleki veya diğer önemli çalışma alanlarında bozulmalara neden olması (American Psychiatric Association DSM-IV, 2000).

4.1.6. DSM-V'te travma sonrası stres bozukluğu tanı kriterlerinde yapılan değişiklikler

Tanı kriterlerinde DSM-V'te değişiklik yapılmıştır. DSM-IV ile karşılaştırıldığında DSM-V'teki tanı kriterlerinde travmatik olayı oluşturan etkenlere daha detaylı bir açıklama getirilmiştir. DSM-V'te TSSB'ye eşlik eden davranışsal semptomlara daha çok önem verilmiş ve üç yerine dört belirgin tanı kümesi önerilmiştir: Tekrar deneyimleme, kaçınma, negatif kognisyon ve negatif ruh hali, uyarılma (Tablo 4).

Tablo 4: TSSB tanı kümeleri ve kapsadıkları durumlar

TSSB tanı kümeleri	Kapsadıkları durumlar
Tekrar deneyimleme	Travmatik olayın spontan anılarını, bununla ilgili yinelenen rüyaları, geçmişe dönüşler (flashbacks), diğer yoğun ve uzatılmış psikolojik sıkıntıları kapsar.
Kaçınma	Tedirgin edici anıları, düşünceleri, duyguları ve anı ile ilgili dış hatırlatıcıları işaret eder.
Negatif kognisyon ve ruh hali	Kendini ve diğerlerini ısrarlı bir şekilde suçlama hissinden diğerlerinden uzaklaşmaya ya da aktivitelere önemli derecede azalmış ilgiden olayın kilit noktasını hatırlamada acizliğe kadar sayısız duyguları kapsar.
Uyarılma	Agresif, umursamaz, kendine zarar verici davranış, uyku bozukluğu, dikkat artımı ya da ilişkili problemleri işaret eder.

(American Psychiatric Association DSM-IV, 2013)

4.1.7. Travma sonrası stres bozukluğunun alt tipleri

Travma sonrası stres bozukluğu belirtilerinin DSM-IV'te kategorize edildiği sınıflandırmada

- Akut TSSB: TSSB belirtilerinin 3 aydan kısa sürmesi durumunda,
- Kronik TSSB: TSSB belirtilerinin 3 aydan fazla sürmesi durumunda,
- Gecikmiş Başlangıçlı TSSB: belirtilerin olaydan en az 6 ay sonra meydana gelmesi durumunda adlandırılmıştır (American Psychiatric Association DSM-IV, 2000).

Gecikmiş TSSB tanısı alan kişilerin bir kısmının önce başka bozukluk tanısı aldığı daha sonra ise tanı değişikliğine gidilmiş bireyler olduğu bilinmektedir (Solomon ve ark., 1989).

Bunların dışında araştırmalarda bir de kompleks (karmaşık) TSSB ve eşik altı (kısmi) TSSB alt tiplerine de değinilmiştir. Karmaşık TSSB durumu sürekli tekrarlayan travmalara maruz kalan kişiler için ifade edilmiştir. Sürekli olarak eşinden dayak yiyen bir kadın, sıcak savaş ortamında sürekli olarak bulunan kişiler, toplama kampında yaşayan bireyler, tekrarlayan işkencelere maruz kalan kişiler bu gruba örnek verilebilir. Ayrıca karmaşık TSSB'nin kalıcı kişilik bozukluğu meydana getirme ihtimali basit TSSB'ye göre çok daha fazladır (Newman, 1997; Roth ve ark., 1997).

Kısmi TSSB ise DSM-IV'teki tanı ölçütlerinden C kategorisinde bir ya da iki, D kategorisinde ise sadece birine sahip olan fakat kliniksel açıdan fonksiyon bozukluğu olan hastalar için tanımlanmıştır. Kısmi TSSB'nin borderline TSSB ya da subsendromal TSSB olarak da ifade edildiği belirtilmiştir (McFarlane, 1988; Stein ve ark., 1997).

4.1.8. Travma sonrası stres bozukluğunun farmakolojik tedavisi

Şimdiye kadar TSSB'nin farmakolojik tedavisi bulunmamıştır. Mevcut tedaviler daha çok semptomları hedef almakta ve bu semptomları hafifletmek amacıyla uygulanmaktadır. Hafifleyen semptomlar kişisel olarak travma ile baş etmeye olanak sağlamaktadır. Uygulama tedavilerinin 5 ana amacı bulunmaktadır:

1. Ana semptomları hafifletmek, azaltmak
2. Strese karşı direnci arttırmak
3. Yaşam kalitesini geliştirmek
4. Güçsüzlüğü azaltmak
5. Eş zamanlı oluşan hastalıkları azaltmak.

Etkili TSSB tedavisi travmadan sonra geçen zamanın uzunluğu ve erken müdahale gibi faktörlere bağlı bulunmaktadır. Tedavi süresince kişisel tutum, pozitif

sosyal ve kişisel desteğin varlığı ve ek olarak oluşan hastalıkların derecesi tedavi sonuçlarına etki etmektedir (Bowirrat ve ark., 2010; Naloor, 2012).

Etki alan aralığı en geniş olan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) tüm TSSB semptom kümelerini azaltmada kullanılmaktadır (Brady, 2000). TSSB için SSGİ'lerden Sertralin ve Paroksetin kullanılmaktadır. SSGİ, perisinaptik hücrede geri alımı inhibe ederek ekstraselüler serotonin artışı aracılığı ile bu etkiyi yapmaktadır (Naloor, 2012).

Polisler üzerinde yapılan bir çalışmada travma sonrasında β bloker verilmesinin TSSB riskini azalttığı gösterilmiştir (Pitman ve ark., 2002; Taylor ve Cahill, 2002). β blokerlerin sempatik sinir sisteminin TSSB ile ilişkili uzun süreli aktivasyonunu inhibe ettiği ve artan korku içeren anı oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir (McGaugh ve ark., 2000).

Trisiklik antidepresanlar (TCAs) da TSSB tedavisinde kullanılmaktadır. TSSB semptomlarını hafifletmede TCAs'ın etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda karmaşıklıklar gözlenmektedir. Yapılan birkaç çalışmada TCAs'ın yeniden deneyimleme semptomunu az bir derecede azalttığı, fakat kaçınma ve uyarılma semptomlarını çok çok az ya da hiç etkilemediği görülmüştür. Bu nedenle artık TCAs tedavisi genel olarak tavsiye edilmemektedir (Davidson ve ark., 2004).

Diğer farmakolojik tedaviler monamin oksidaz inhibitörleri, benzodiazepinler ve antikonvülsanlardır. Bununla birlikte farmakolojik tedaviler hastalığın kendisi için etkili olmadığından psikoterapi sık sık farmakoterapi ile birlikte kullanılmaktadır (Naloor, 2012).

Travma sonrası stres bozukluğu tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar tabloda verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: TSSB'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanım alanları

SSGİ	Yeniden deneyimleme, kaçınma, duygulanımda bozukluk ve aşırı uyarılmışlık semptomlarında kullanılır.
Klonidin	LC'de adrenerjik sinirlerin aktifliğini düşürmede ve böylece dürtü ve istenmeyen düşüncelerin azaltılmasında kullanılır.
Propranolol	Acil durumda ve akut TSSB'nin kronikleşmesini engellemek amacı ile kullanılır.
Karbamazapin, Valproik asit, Topiramat	TSSB'nin limbik sisteme olumsuz etkisini azaltmak amacı ile kullanılır.
Prazosin	TSSB'ye bağlı gelişen uyku ve kabus problemlerini azaltmak için kullanılır.

(Marshall ve Cloitre, 2000; Schoenfeld ve ark., 2004)

4.2. Hayvan Modelleri ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Herhangi tek bir hayvan modeli ile TSSB'nin içerdiği tüm karmaşayı taklit etmek mümkün değildir. Bununla birlikte seçilmiş başlıca özellikler modellenebilmekte, bunlar üzerinde çalışılabilmektedir. TSSB'yi oluştururken hayvan modellemesinin yapılması insanların ve diğer memelilerin temel duygusal süreçlerinin benzer olması gerçeğine dayanmaktadır.

İnsan rahatsızlıklarını incelemek için kullanılan hayvan modellerinin niteliği ve güvenirliği üç geçerlilik kriteri incelenerek değerlendirilmektedir.

1. Görünüş geçerliliği (Face validity): Hayvan modeli ile taklit edilen rahatsızlık arasındaki fenomenolojik benzerlik ya da hayvan modelinin insandaki rahatsızlıkta meydana gelen semptomlara benzerliği ile ilişkilidir. Bir yandan model hastalığa benzemeli, diğer yandan temel bazı hususlarda büyük faklılıklar olmamalıdır (Siegmund ve Wotjak, 2006; Wilner, 1991).

2. Yordama geçerliliği (Predictive validity): Patolojik durumu etkilediği bilinen manipülasyonlar modelde de benzer etki göstermelidir. Pratikte yordama geçerliliği terapötik ilaçlara cevabı test etmede kullanılmaktadır (Siegmund ve Wotjak, 2006; Wilner, 1991).

3. Yapı geçerliliği (Construct validity): İnsandaki ve hayvan modelindeki hücresel ve moleküler işlemlerin benzerlik derecesi ile ilgilidir. Hayvan modellerinde yapı geçerliliği genellikle en zor elde edilen geçerliliktir. Çünkü TSSB'nin biyolojik mekanizması hala tam olarak anlaşılmış değildir (Siegmund ve Wotjak, 2006; Wilner, 1991).

Travma sonrası stres bozukluğunu tanımlayan temel özelliklerden bazılarının benzeri yapılamamaktadır. Örneğin TSSB'nin insandaki tanıları arasında travma ile ilgili istenmeyen anılar, gece kabusları ve canlandırmalar vardır. Açıkçası bu özelliklerin sıçanlarda çalışılması mümkün değildir. Fakat modellemeye uygun olan bazı özellikler de mevcuttur (Nalloor, 2012).

4.2.1. Travma sonrası stres bozukluğunda kullanılan hayvan modelleri

Travma sonrası stres bozukluğu oluşumu için en çok kullanılan 2 hayvan modeli vardır.

Kaçınılmaz Elektrik Şoku (Inescapable electric shock): Sıklıkla kullanılan bir stresördür. Davranışsal kontrolden yoksunluk söz konusudur. Elektrik şoku uygulamasının avantajı, stresörün şiddetinin kolayca manipüle edilebilmesidir (Lubow, 2005; Sotres- Bayon ve ark., 2007).

Saldırgan Hayvan Stresi: Türe uygun bir stresör seçilir. Bu paradigmanın şiddeti maruziyet süresi değiştirilerek gerçekleştirilmektedir. Sıçanlarda kısa süreli maruziyetlerde (örneğin 3 dakika) kalıcı bir etkiye sebep olmazken , uzun süreli maruziyetlerde (örneğin 10 dakika) TSSB benzeri davranışlara sebep olabilmektedir (Adamec ve ark., 2004; Cohen ve ark., 2012; Cohen ve Zohar, 2004; Nalloor ve ark., 2011; Siegmund ve Wotjak, 2006).

Stres, bir gerginlik hali ya da tehdit oluşturan, değişme veya uyum gerektiren herhangi bir çevresel istek ya da beklentilerdir. Kendisi stres kaynağı olan olaylarda

bile stres, tehlike anında veya çok yaklaştığında değil de tehlikenin gerçekleşmesi beklendiğinde en yoğun biçimde yaşanmaktadır (Morris,1996).

Çoklu stresörler ve tek uzatılmış stresler (single prolonged stress) bazı modellemelerde stresör olarak kullanılmıştır (Knox ve ark., 2012; Xie ve ark., 2012). Çoklu stresör ve hatırlatıcının ikisine de maruz kalan hayvanlarda korku şartlanmasındaki artışın bu şartlanmadan en az 2 hafta sonra bile devam ettiği saptanmıştır. Çalışmada hatırlatıcıya maruz kalmanın, çoklu stresördeki artan anormal davranışlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ryoke ve ark., 2014). Stres hatırlatıcısına maruz kalmanın, TSSB ana semptomlarından, travmayı istemsiz yeniden deneyimlemeyi meydana getirmiş olabileceği düşünülmektedir (American Psychiatric Association, 2000).

Stres protokolleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Stres protokolleri

Psikolojik Stres	Fiziksel Stres
1. Yenidoğan izolasyonu 2. Ses/ gürültü stresi 3. Günlük ritim (circadian) değişiklikleri **4. Saldırgan hayvan testi**	1. Kısıtlama stresi 2. Hareketsiz kılma stresi 3. Sıcaklık varyasyon stresi 4. Ayaktan elektrik şoku stresi

(Campos ve ark.,2013)

Sıçanlarda, canlı kedi ya da kedi kokusuna maruz bırakma spesifik bazı davranışları (örneğin mücadele, donakalma, risk değerlendirme ve otonomik aktivasyon) meydana çıkarmaktadır. Bu yanıtlara lokomotor aktivitede azalma ve tanımlanamayan davranışlarda artış eşlik etmektedir (Apfelbach ve ark., 2005; Blanchard ve ark., 1988; McGregor ve ark., 2002).

Anksiyete oluşturmada kullanılan koşullu ve koşulsuz testler gruplandırılmış biçimde Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Anksiyete oluşturmada kullanılan koşullu ve koşulsuz testler

Koşulsuz Testler	Koşullu Testler
1. Keşif tabanlı testler	**1. Koşullandırılmış edimsel çatışma testleri**
a. **Yükseltilmiş artı labirent testi**	a. Geller-Seifter testi
b. Yükseltilmiş sıfır labirent testi	b. Vogel çatışma testi
c. Yükseltilmiş T labirent testi	**2. Klasik koşullanma testleri**
d. Aydınlık- karanlık alan testi	a. Duygusal koşullanma cevapları
e. Delikli tahta testi	b. Ultrasonik koşullanma seslendirmeleri
f. Beslemede değişiklik- baskılama	c. Korku- güçlendirilmiş irkilmeler
g. Sosyal etkileşim testi	d. Alan kaçınma testi
2. Yırtıcı hayvan tabanlı testler	
a. Kedi maruziyet testi	
b. Sıçan maruziyet testi	

(Campos ve ark., 2013)

Güncel pratiklerde hayvan anksiyete modelleri içinde yükseltilmiş artı labirent testi en çok kullanılan modellerdendir. Bu testi ilk olarak Handley ve Mithani tasarlamıştır (Handley ve Mithani, 1984). Sonraki dönemlerde ise File ve arkadaşları tarafından testin geçerliliği kabul edilmiştir. Modelde kullanılan mekanizmanın taban seviyesi yükseltilmiş, iki kapalı ve bunlara dik iki açık koldan oluşturulmuştur. Bu test sıçanların alışılmamış bir çevreye keşif yapma yatkınlığına uyumludur. Bu kollardaki davranışlar stresin psikolojik işaretleri olarak anlamlandırılmaktadır ve sıçanlarda dışkılamada artış ve kortikosteron seviyelerinde artışı tetiklemektedir (Pellow ve File, 1986).

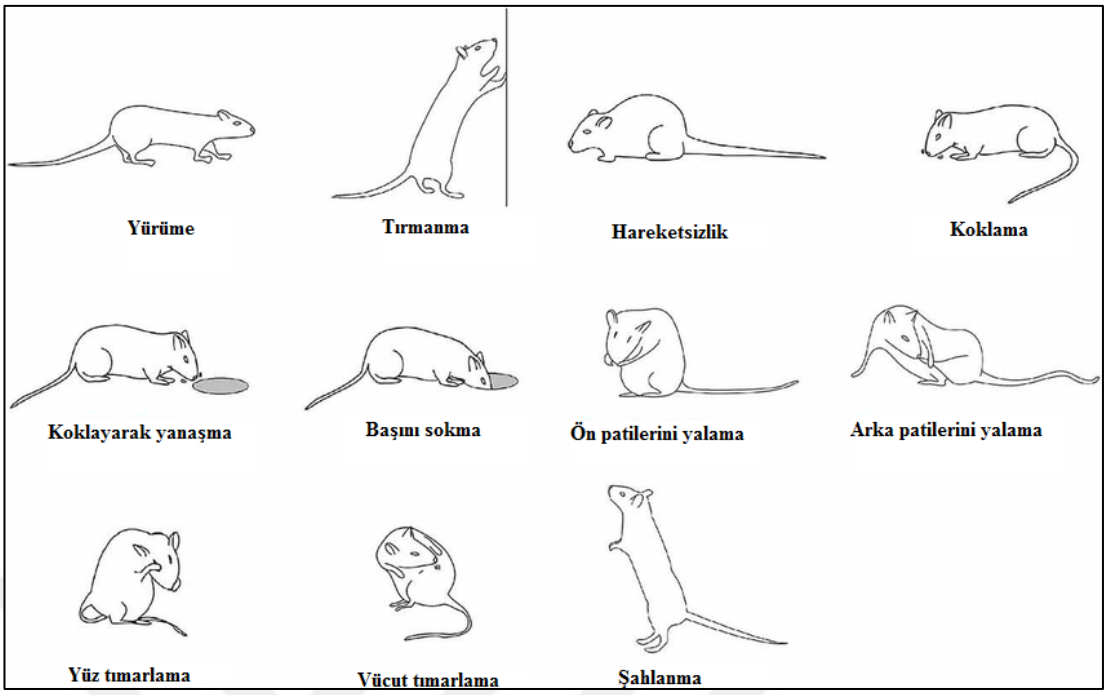
Korku koşullanması modelleri travmatik anıların kodlanmasını içermektedir ve fiziksel uyarıcı olmadan oluşan psikolojik stresi yansıtmaktadır (Fanselow, 1980; Hashimoto ve ark., 2009). Bunlar fobik korku hassasiyeti, panik rahatsızlık, agorafobi (alan korkusu) ve TSSB gibi anksiyete ile ilişkili diğer rahatsızlıkları yansıtmaktadır (Johansen ve ark., 2011; Mineka ve Oehlberg, 2008).

4.3.2. Anksiyete ve korku

Korku ve anksiyetenin her ikisinin de altında yatan nöral substratlara rağmen hemen hemen benzer oldukları ve davranışsal klinik tablolarının benzerliği dikkat çekmektedir. Korku, belli itici bir uyarıcıya acil cevap iken; anksiyete, oluşumundan daha uzun süre geçmiş daha az tanımlanmış uyarıcıya verilen uzatılmış cevaptır. Korku, gerçek tehdit ya da tehdit olarak algılama ile yoğun negatif duygusal cevaba yol açmaktadır. Bir endişe hali olan anksiyete ise gerçek ya da hayalde yaratılan hoşa gitmeyen ya da tehdit edici olayın beklentisi ile endişe hali, kuşku ve aşırı korkuya yol açmaktadır. Tetikleyen uyarıcı dışsal (görsel, işitsel ya da kokusal) ya da içsel (endokrin ve otonomik) olabilir (Naloor, 2012). Bununla birlikte yapılan çalışmalar korku ve anksiyetenin beyin işlevlerindeki farklılığını da göstermiştir (Gewirtz ve ark., 1998; Hitchcock ve Davis, 1991; LeDoux ve ark., 1988; Walker ve Davis, 1997). Anksiyete araştırmalarında bu farklılığı göz önüne almak önemli görülmektedir (Naloor, 2012).

4.2.3. Anksiyete ile ilişkili sıçan davranışları

Sıçanların travma sonrası cevapları insanlardaki gibi heterojendir (Cohen ve Zohar, 2004). Sıçanlar, kendilerine tehdit olarak gördükleri bir ortama girerken kendi türlerine özgü hareketler yaparlar. İlk ortama girdiklerinde varsa genellikle kuytu köşelere geçerler. Kenar boyunca ilerleyerek ortamı tanımaya çalışırlar. Bunu yaparken özellikle havayı koklama ve gövdesini bir yerlere uzatma davranışı sergilerler. Bunlar dışında iki ayağı üzerinde bir süre bekleme ve imkan varsa tırmanma hareketlerinde de bulunurlar. Yapılan araştırmalarda, sıçanlara özgü bu davranışların, anksiyetenin arttığı durumlarda arttığı gözlenmiştir. Bu da bu hareketlerin anksiyete ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Barnett, 2007) (Şekil 1).



Şekil 1: Sıçanlarda sık rastlanan davranışlar

(https://www.researchgate.net/figure/277885389_fig4_Figure-2-Ethogram-of-rat-behavior-in-the-hole-board-apparatus-Walking-Wa-the-rat, Erişim tarihi: 2 Mayıs 2016)

Ortamın aydınlık ya da karanlık olmasının da bu hareketlerini etkilediği görülmüştür. Hem karanlık hem de aydınlık kısımları içeren bir alanda sıçanların karanlık kısımda çok rahat hareket ettiği, fakat aydınlık kısımda ise bu davranışlarında kısıtlama olduğu gözlenmiştir. Karanlık bölgeden aydınlık bölgeye geçme süresinin uzaması anksiyetenin artışı ile paralellik göstermiştir. Ayrıca alanın yüksek olmasının ve sıçanın bu kısmını fark etmesinin de davranışlarında kısıtlamaya sebep olduğu belirtilmiştir (Belzung ve ark., 1987; Montgomorey, 1955).

Sıçanlar, bilmedikleri bir yere girdiklerinde yeme davranışlarında da azalma tespit edilmiştir. Böyle durumlarda sıçanlar, normalden daha geç yemek yeme isteğinde bulunmaktadır (Barnett, 2007; Boissier ve ark, 1976; Foa ve ark, 2005).

Anksiyete araştırmalarında hayvan modelleri kullanılarak insandaki durumların benzerleri oluşturulmaya çalışılmaktadır. Fakat hiçbir modelin insandaki ile birebir örtüşmesi beklenemez (Uzbay, 2004).

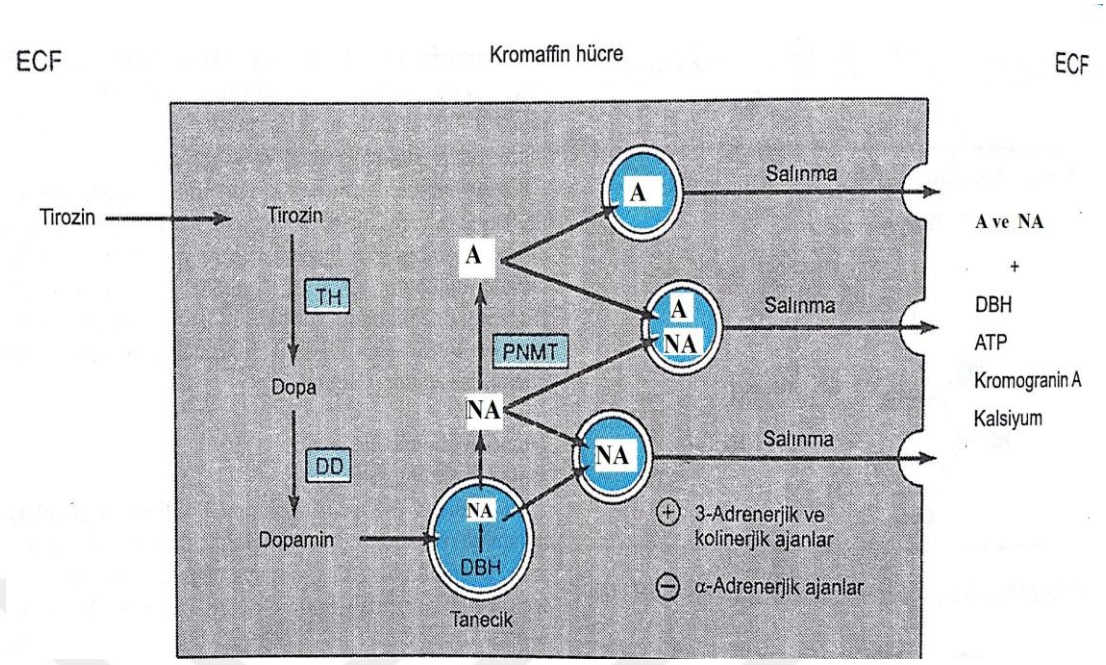
4.3. Noradrenalin

Norepinefrin olarak da bilinen noradrenalin, merkezi sinir sisteminde belirli yolların ve çoğu sempatik post-gangliyonik fiberlerin ana nörotransmitterlerindendir. Noradrenalin, dopamin ve adrenalin ile nörotransmitterlerin katekolamin sınıfına girmektedir (Gray, 1978). Adrenalin ve noradrenalin böbreküstü bezinin medulla denen iç kısmında ve diğer kromaffin dokulardaki farklı hücrelerde üretilip depo edilebilmektedir. Noradrenalin, doku ve sinir uçlarında üretilmekte ve hedef noktalara dolaşım yolu ile ulaşmaktadır.

Katekolamin nörotransmitterleri tirozin aminoasidi tarafından türetilmektedir. Tirozinin adrenaline çevirimi ardışık 4 basamakta gerçekleşmektedir.

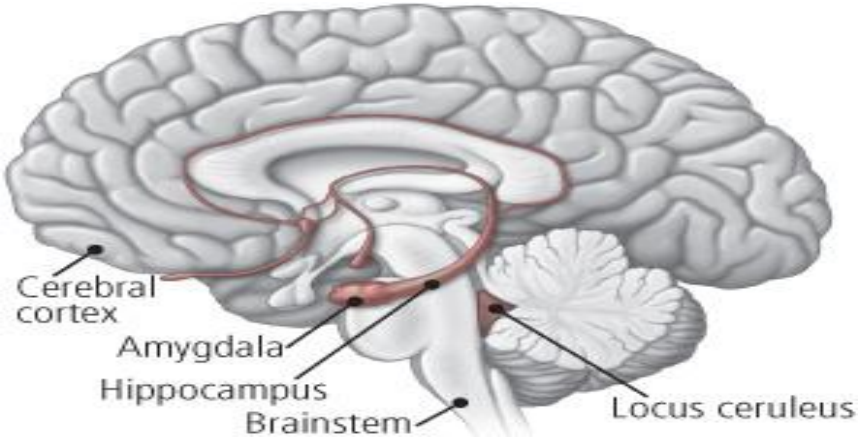
1) Halka hidroksillenmesi
2) Dekarboksilasyon
3) Yan zincir hidroksillenmesi
4) N-metillenme

Katekolaminlerin sentezi, aminoasit tirozin ile başlamaktadır. Ardından 3-hidroksilasyon ve dekarboksilasyon ile dopamin oluşumaktadır. Dopamin, hidroksilaz enzimi ile β hidroksillenerek NA oluşturmaktadır. Kromaffin dokuda NA, N-metillenme ile adrenaline dönüşmektedir (Şekil 2) (Gören ve Cabadak, 2015; Murray ve ark., 2004).



Şekil 2: Katekolamin biyosentezi (TH: tirozin hidroksilaz, DD: dopa dekarboksilaz, PNMT: feniletanolamin-N-metiltransferaz, DBH: dopamin β hidroksilaz, A: adrenalin)
(Murray ve ark., 2004)

Locus coeruleus (LC), noradrenerjik efferentlerin merkezindedir. LC, yüksek NA içeriğine sahip rostral ponsta yer alan bir bölgedir (Gören ve Cabadak). LC, dördüncü ventrikülün lateralinde rostral ponsun arka bölgesinde yer almaktadır (Şekil 3). Çoğunlukla, orta boy nöronlardan oluşmaktadır. LC nöronlarının içindeki melanin granüllerinden kaynaklanan mavi renkten dolayı çekirdek hemen farkedilmekte ve bundan dolayı "pigmentosus pontis" olarak da bilinmektedir. Nöromelanin, noradrenalinin polimerize olmuş halidir ve tıpkı substantia nigrada bulunan siyah renkli dopamin temelli pigmente benzemektedir. Erişkin insanlarda (19-78 yaş arası) LC'de 22 000-51 000 nöron bulunmakta ve boyutları 31 000- 60 000 μm^3 arasında değişmektedir (Mouton ve ark., 1994).

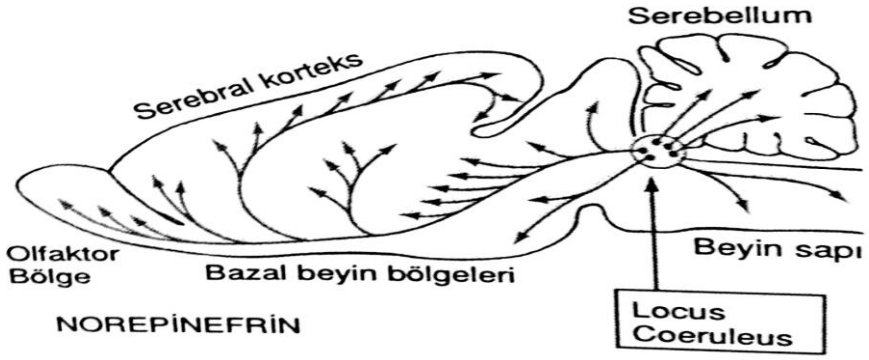


Şekil 3: İnsan beyin bölgeleri

(http://examinedexistence.com/the-role-of-the-locus-ceruleus-in-the-human-brain/, Erişim tarihi: 2 Mayıs 2016)

Locus coeruleus, TSSB'de nörokimyasal trafiği düzenlemektedir. Kedi kumu testi uygulanan araştırmalarda, LC'deki NA içeriğinin arttığı gözlenmiştir (Gören ve Cabadak, 2015).

Locus coeruleus, stres cevabında etkili olan hipokampüs, amigdala, prefrontal korteks, hipotalamus ve diğer beyin bölgelerine projeksiyonlar göndermektedir (Şekil 4) (Loughlin ve ark., 1986). LC'lerinin tahrip edildiği bir çalışmada, deney hayvanlarının umursamaz bir biçimde tehlike oluşturacak davranışlar gösterdiği görülmüştür (Abercrombie ve Jacobs, 1987).



Şekil 4: Noradrenalin'in diğer beyin bölgelerine projeksiyonlar göndermesi (Guyten ve Hall, 2001)

Yapılan bazı çalışmalarda merkezi sinir sistemindeki noradrenerjik yolakların TSSB'de beyin bölgeleri arasındaki etkileşimi düzenledikleri ortaya çıkarılmıştır. Noradrenalinin korku ve anksiyete ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Gray, 1968).

Ayrıca NA öğrenme ve hafıza gelişiminde de rol oynamaktadır. Noradrenalinin TSSB'de anı gelişiminde ve kalıcı anı oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (Southwick ve ark., 2002).

Dopaminin ise TSSB'li kişilerde, ödül ve motivasyon yolağının ana nörotransmittrelerinden biri olduğu bildirilmiştir. TSSB'li hastalarda motivasyon bozukluğu ve tek düze duygulanım bozukluğunun dopamin kaynaklı olabileceği rapor edilmiştir (Loughlin ve ark., 1986).

4.3.1. Noradrenalin ve stres

Noradrenalin, merkezi ve periferal sinir sisteminde otonom stres cevabında önemli aracılardan biridir. NA'nın TSSB'de kalıcı anı oluşumuna ve belleğin gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Loughlin ve ark., 1986; Southwick ve ark., 2002).

Stres periferal sinir sisteminde, NA'nın salgılanmasını indükleyen sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olmakta ve adrenal medulladan epinefrin /adrenalin "savaş ya da kaç" cevabına aracılık etmektedir. Sempatik sinir sisteminin uzun süreli hiperaktivitesi TSSB'nin karakteristiklerinden biridir (Pervanidou ve Chrousos, 2010; Zatzick ve ark., 2005).

Travmadan hemen sonra artan NA yanıtı, kalp hızı ve kan basıncında artışa neden olmaktadır. Ayrıca artan NA yanıtı TSSB gelişim riski ile de ilişkilendirilmektedir (Bremner ve ark., 1999; Strawn ve ark., 2004; Strawn ve Geracioti, 2008). NA cevabını inhibe eden β adrenerjik blokerlerinin TSSB şiddetini azalttığı düşünülmektedir (Pitman ve ark., 2002; Taylor ve Cahill, 2002; Vaiva ve ark., 2003).

Ayrıca mekanizması tam bilinmemekle birlikte serotonin sisteminin de oluşan travma yoğunluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Rozeske ve ark., 2011).

Özetleyecek olursak, noradrenerjik sistemin korku, anksiyete ve seçici dikkat üzerinde önemli etkileri vardır. Travmatik olay ile ilk defa karşılaşıldığında NA salınımında artış olur, fakat stres tekrarladığında bazı beyin bölgelerinin gereken noradrenalini karşılayamadığı tahmin edilmektedir (Simpson ve Weiss,1988). NA

salınımı kan basıncı ve kalp atış hızını attırmaktadır (Goldstein ve ark., 2003; McCarthy ve ark., 1996; Sapolsky, 2003).

Travma sonrası stres bozukluğundaki hipoadrenerjik durum ile ilgili daha ileri kanıtlar kronik TSSB hastalarında adrenerjik reseptörlerin aşırı duyarlılığı ile gösterilmiştir (Morgan ve ark., 1993; Southwick ve ark., 1993).

Noradrenerjik sistem HPA aksı aktivitesinde ve stres cevabında glukokortikoidlerin rolünde önemli bir rol oynamaktadır (Roozendaal ve ark., 2006). Noradrenerjik ve glokokortikoid sistemleri arasında karşılıklı modülasyon gösterilmiştir (Dunn ve ark., 2004; Gresack ve Risbrough, 2010).

4.4. Glukokortikoidler

Böbrek üstü bezleri adrenal medulla ve adrenal korteksten oluşmaktadır. Medullanın fonksiyonel olarak sempatik sinir sistemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sempatik uyarıya yanıt olarak adrenalin ve noradrenalin hormonlarını salgılamaktadır. Adrenal korteks ise kortikosterodi salgılamaktadır. Bu hormonlar steroid kolesterolden sentezlenir ve benzer kimyasal yapıya sahiptir. Korteksten önemli adrenokortikal hormonlar (mineralokortikoidler ve glukokortikoidler) salgılanır. Glukokortikoidler kan glikoz konsantrasyonunu arttırmada önemli bir etkiye sahip olmaları nedeniyle bu ismi almışlardır (Tablo 8) (Guyten ve Hall, 2001).

Tablo 8: Glukokortikoidler

Glukortikoidler
1. “Kortizol (çok güçlü, glukokortikoid aktivitesinin yaklaşık %95’inden sorumlu) 2. Kortikosteron (toplam glukokortikoid aktivitesinin yaklaşık %4’ünden sorumlu, ancak kortizole göre daha az güçlü) 3. Kortizon (sentetik, hemen hemen kortizol kadar güçlü) 4. Prednizon (sentetik, kortizolden 4 kat daha güçlü) 5. Metilprednizon (sentetik, kortizolden 5 kat daha güçlü) 6. Dekzametazon (sentetik, kortizolden 30 kat daha güçlü)”

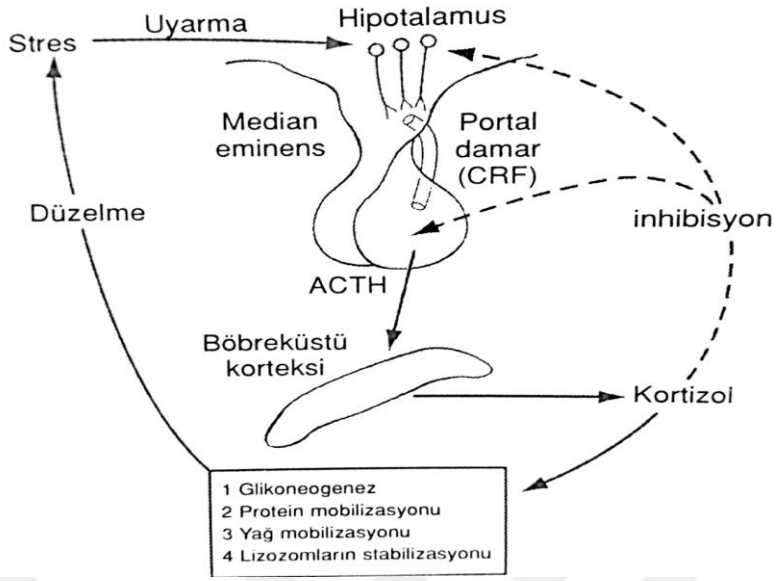
(Guyton ve Hall, 2001)

Kortizol, duygusal belleğin kodlaması süresince amigdala ve hipokampüs arasındaki etkileşimde kritik bir rol oynamaktadır (Wolf, 2008). Özellikle glutamerjik sistem aktivasyonu için önemlidir (Takahaski ve ark., 2002). Artmış noradrenerjik ton ile düşük kortizol seviyesi kombinasyonunun TSSB’li hastalarda istemsiz anılar, geriye dönüşler (flashback) ve gece kabusları görülmesine neden olduğu düşünülmektedir. TSSB hastalarında bazal kortikosteroid seviyesinde azalma tespit edilmiştir (Yehuda ve ark., 1991). TSSB hipokortizolemia ile ilişkili olmasına rağmen travmanın hemen ardından ilk aşırı glukokortikoidlere maruziyet beyin bölgelerindeki yapısal anomaliler ile açıklanmaktadır (Shalev ve ark., 2008; Simeon ve ark., 2007). Aşırı miktardaki glukokortikoidin, kognisyon ve merkezi sinir sistemi üzerinde zararlı etkileri gösterilmiştir (McEwen ve Sapolsky, 1995, Sapolsky, 1999; Uno ve ark., 1994).

Glukokortikoide maruziyetin uzaması sıçanlarda hipokampal nöron kayıpları ile sonuçlanmaktadır (Sapolsky ve ark., 1985). Yapılan başka hayvan çalışmalarında da strese veya glukokortikoidlere fazla maruziyetin sıçan hipokampüsünde piramidal

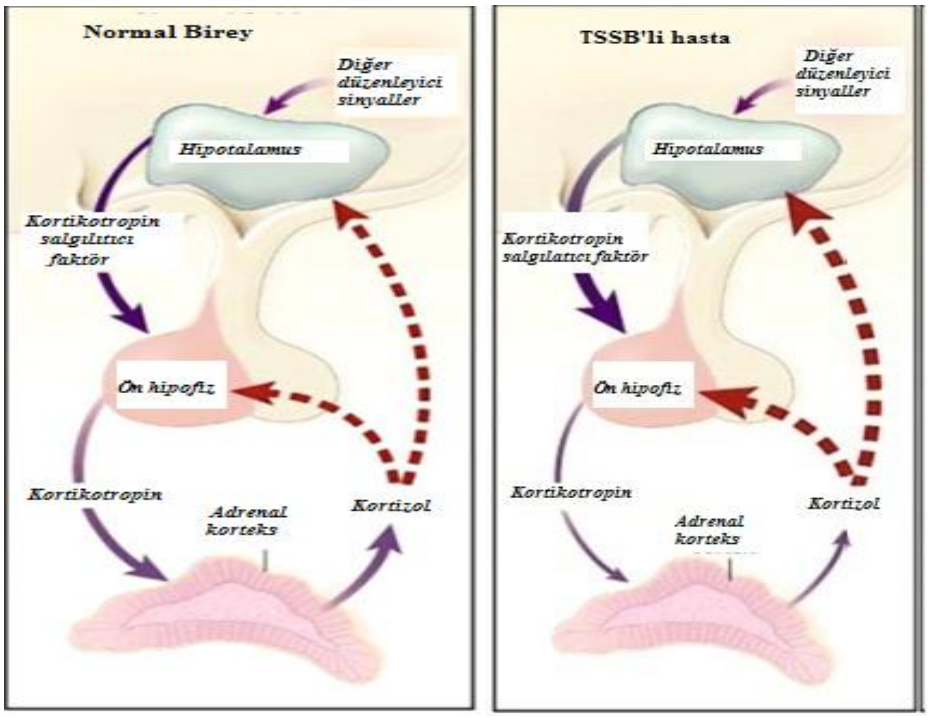
nöronlarda dentritik dallarda atrofiye neden olduğu (Watanabe ve ark., 1992; Wooley ve ark., 1990) ve kainik asit aracılığı ile nöronal hasarın dozunu arttırdığı gösterilmiştir (Stein-Behrens ve ark., 1992). Hipokampüste uyarıcı amino asit salınımının dozunu da arttırmaktadır (Stein-Behrens ve ark., 1994). Uzatılmış glutamerjik aktivite hipokampüs nöronlarında eksitotoksik zarara, nöronal atrofiye, kognitif eksiklik ve açık bellek performasında yıpranmalara neden olmaktadır. Stres süresince yükselen glukokortikoid seviye amigdalada noradrenerjik aktivasyon ile birlikte duygusal bellek konsolidasyonu ve kodlanmasında artışa neden olmaktadır (Roozendaal ve ark., 2006).

Hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal aksı, memelilerin stres yanıtında merkezi düzenleyicilerdendir ve TSSB çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Normal psikolojik koşullarda HPA aksı hipotalamustan CRF (kortikotropik serbestletici faktör) salınımını arttırmak suretiyle strese gereken cevabı vermektedir. HPA aksının aktive olması hipotalamus paraventriküler çekirdekçiğinden kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımına öncülük eder. CRH, adrenal korteksten glukokortikoid (insanlarda en önemli glukokortikoid kortizol, kemirgenlerde kortikosterondur) salınım uyarımını geri çeviren adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı için ön hipofiz bezini uyarır. ACTH da adrenal korteksten kortizol salınımını uyarmaktadır. Kortizol negatif geri bildirimde hipofiz ve hipotalamustaki biyodavranışsal stres cevabını sınırlandırılmaktadır. Bu da aşırı glukokortikoidin beyin ve diğer organlar üzerinde zararlı etkilerini kontrol altına alsa da kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Glukokortikoidler yüksek afiniteli mineralokortikoid ve düşük afiniteli glukokortikoid reseptörleri vasıtası ile işlevini yürütmektedir (de Kloet ve ark., 1993). Glukokortikoid reseptörleri stres yanıt modülasyonunu kapsamaktadır ve HPA aksından negatif feedback ile stresten kurtulmaya aracılık etmektedir (Şekil 5).



Şekil 5: Glukokortikoid sekresyonunun düzenlenme mekanizması, ACTH: Adrenokortikotropik hormon; CRF: Kortikotropik serbestletici faktör
(Guyton ve Hall, 2001)

Sağlıklı bir kişide ve TSSB hastalıklı kişide ise şekildeki gibi döngü özetlenebilir (Şekil 6). Şekilde de görüldüğü gibi TSSB'li hastada normal bireye göre kortikotropin serbestletici faktör ve kortizol salınımında artış vardır (Yehuda, 2002).



Şekil 6: Normal bireyin ve TSSB'li hastanın strese verdiği yanıt
(Yehuda, 2002)

Kortizol seviyesi travmadan hemen sonra artmasına rağmen, TSSB beklenmedik bir şekilde düşen kortizol seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Parker ve ark., 2003). Doğrusu TSSB'li hastalarda yapılan çalışmalar kortizolün "süper-supresyon"unu (Stein ve ark., 1997) ve periferal lenfositte glukokortikoid reseptörlerinin yoğunluğunda artışı göstermiştir. Bu da TSSB'deki hipokortizolemianın aşırı HPA aksı negatif geribildirim cevabından kaynaklandığını göstermektedir (Liberzon ve ark., 1999). Ayrıca CRF hipersalgısı ile de ilişkilendirilmektedir (Baker ve ark., 1999). CRF hipersekresyonu CRF'ye baskılanmış ACTH cevabına ve adrenal koteksten kortizol salınımındaki azalmaya yol açmaktadır. Bir stresöre maruz kalmak sempatik sinir sisteminde aktivasyona neden olur ve adrenal medulladan NA salınımına öncülük eder. Glukokortikoid salınımı sempatik sinir uçlarından NA salınımı inhibisyonundan sorumludur (Pacak ve ark., 2005). Düşük kortizol seviyesi adrenerjik sinapslarda NA bulunma durumunu uzatabilmektedir. Bu da strese cevabı kesmede bozukluğa yol açmaktadır (Yehuda, 1997).

Bununla beraber çeşitli beyin yolakları HPA aksı aktivitesini düzenlemektedir. Örneğin hipokampus ve prefrontal korteks HPA aksı salgısını inhibe ederken (Radley ve Sawchenko, 2011) amigdala glukokortikoid salınımı aktivitesini içermektedir (Feldman ve ark., 1995; Jacobson ve Sapolsky, 1991; Ma ve Morilak, 2005). Medial prefrontal korteks LC ve HPA aksında noradrenerjik nöronlara engelleyici aksiyon yapmaktadır. Stres, amigdala aktivasyonunu glukokortikoid ve NA ile duyarlılaştırmakta ve güçlendirilmiş korku hafıza konsolidasyonuna neden olmaktadır (Hurlemann, 2008). Hipokampüs, HPA aksı inhibisyonunu içermektedir (Herman ve Cullinan, 1997; Jacobson ve Sapolsky, 1991) ve bu da TSSB'deki bozulmuş hipokampal fonksiyonun kanıtıdır.

Kortikosteroidler ve adrenokortikoid biyosentez inhibitörleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Kortikosteroidler ve Adrenokortikoid biyosentez inhibitörleri

Kortikosteroidler	Adrenokortikoid biyosentez inhibitörleri
• Beklometazon • Betametazon • Kortizon • Dezoksikortikosteron • Deksametazon • Fludrokortizon • Hidrokortizon • Metilprednizolon • Perametazon • Prednizon • **Prednizolon** • Triamsinolon	• Aminoglutetimid • Ketokonazol • **Metirapon** • Mifepriston • Spironolakton

(Mycek ve ark., 2001)

4.4.1. Metirapon ve prednizolon

Metirapon çalışmalarda adrenal fonksiyonun aktivitesini değerlendirme amacıyla kullanılan adrenal steroid inhibitörüdür. Metirapon, glukokortikoid sentezindeki son basamak olan 11-hidroksilaksiyonu engellemekte ve 11-deoksikortizol, adrenal androjenler ve güçlü mineralokortikoid aktiviteye sahip 11-deoksikortikosteron konsantrasyonunu arttırmaktadır (Mycek ve ark., 2001).

Prednizolon, orta potansiyele sahip orta derecede etkili sentetik glukokortikoid sınıfına girmektedir. Prednizon, prednizolon, metilprednizolon ve triamsinolon sistematik tedavi için sık sık kullanılan glukokortikoidlerdir. Vücutta hızla prednizolona dönüşen prednizon, ilaç uygulaması için uygun bir maddedir. Orta dereceli bu glukokortikoidler 12-36 saat aralığında aktiviteye sahiptirler. Genel olarak kanser, inflamasyon, alerji ve otoimmün rahatsızlıklarda kullanılmaktadırlar (Bremner ve Stevens, 2013).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereçler

5.1.1. Kimyasal maddeler

1-Prednizolon	Santa Cruz Biotechnology
2-Metirapon	Santa Cruz Biotechnology

5.1.2. Cihazlar

1-Etüv	Memmert
2-Güç kaynağı	Dan-Kar
3-Güç kaynağı	Pharmacia LKB
4-Manyetik karıştırıcı	Hanna
5-Isıtıcılı manyetik karıştırıcı	Kotterman
6-pH metre	WTW
7-Santrifüj	Hettich 30 RF
8-Karıştırıcı (Vorteks)	Janke & Kunkel
9-Terazi	Oertling NA-114
10-Derindondurucu (-20ºC)	Arçelik
11-Derindondurucu(-20ºC)	Siemens
12-Derin dondurucu (-80ºC)	So-Low
13-Buzdolabı	Arçelik
14-Kırık buz makinesi	Scotsman AF-10
15-Çalkalama cihazı	IKA-Vibraz-VXR
16-Otomatik mikro pipetler	Gilson
17-Otoklav	Nüve
18-Distile su cihazı	Kotterman 1033
19-ELISA reader	Termo multiskan EX
20- ELISA reader	Biotek
21-Santrifüj	Beckman Coulter
22-Ultraturrax homojenizatör	IKA
23-Hayvan terazisi	Ohyo

24-Kamera Sony

5.1.3. Tampon ve çözelti bileşimleri

- Fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS), pH= 7,4

Tablo 10: PBS içeriği

	Formülü	
Sodyum klorür	NACI	140 mM
Potasyum klorür	KCI	3 mM
Sodyum dihidrojen fosfat	NA_2HPO_4	8 mM
Mono potasyum fosfat	KH_2PO_4	2 mM

- Smart BCA Protein kiti (Lowry) (iNtRON Biotechnology Company, Kore)
- Rat Noradrenalin Elisa Kit (Sunred Biotechnology Company, Şangay, Çin)

✓ Standart
✓ Standart diluent
✓ Str-HRP- Conjugate Reagent
✓ 30x washing solüsyon
✓ Biotin-NA ab
✓ Kromojen solüsyon A
✓ Kromojen solüsyon B
✓ Stop solüsyonu
✓ Closure plate membran

5.2. Yöntem

5.2.1. Çalışmada kullanılan deney hayvanları ve izolasyon koşulları

Deneylerde kullanılan sıçanlar Marmara Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'ndan (DEHAMER) temin edilmiştir. 200-250 gram ağırlığındaki Sprague-Dawley suşu dişi sıçanlar deneylerin yapılacağı yaşam koşullarına adapte edilmek için bir hafta öncesinden izole edilmiş ve ters siklusa alıştırılmıştır. Bakım şartları, nem oranı %50±5 ve sıcaklık 21±3 ^{o}C olacak şekilde ayarlanmıştır. Sıçanlar, standart sıçan yemi ve su ile beslenerek, yiyecek ve su alımlarına hiçbir kısıtlama getirilmemiştir. Davranış deneylerinin tamamı kırmızı loş ışık altında, karanlık fazda gerçekleştirilmiştir.

5.2.2. Stres modeli oluşturulma protokolü

Bir haftalık izolasyon sonrası gruplara gerekli enjeksiyonlar (FTS 0,1ml/100g, prednizolon 20 mg/kg veya metirapon 100 mg/kg dozlarında) yapılmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Travmatize ve travmatize olmayan deney grupları ve aldıkları tedaviler

İlaç	**Travmatize Gruplar**		**Travmatize olmayan gruplar**	
Enjeksiyonu	n	Doz	n	Doz
FTS	7	0,1ml/100g	6	0,1ml/100g
Prednizolon	7	20 mg/kg	7	20 mg/kg
Metirapon	7	100 mg/kg	6	100 mg/kg

n: kullanılan sıçan sayısı

Daha sonra sıçanlar 30cm x 30cm x 40cm boyutlarındaki pleksiglas kutulara tek tek yerleştirilmişlerdir. Kutunun içine, öncesinde aynı kedi tarafından 3 gün boyunca kullanılmış 125 ml kirli kedi kumu konulmuştur. Sıçanlar 10 dakika boyunca kirli kedi kumuna maruz bırakılmışlardır. Yedi gün sonra sıçanlar travma çağrıştırıcısı olarak kullanılacak temiz kedi kumu bulunan pleksiglas kafeslere yerleştirilmiş ve 10 dakika boyunca bekletilmişlerdir (Şekil 7).

Deney hayvanlarında stres modeli oluşturmak için saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakma testi (predator scent test) kullanılmıştır. Saldırgan hayvan kokusu

olarak aynı kedi tarafından üç gün boyunca ıslatılmış ve kirletilmiş kedi kumu kullanılmıştır.



Şekil 7: Stres oluşturulan gruplar için davranış deneyi akış şeması

5.2.3. Stres oluşturulmayan gruplara uygulanan deney protokolü

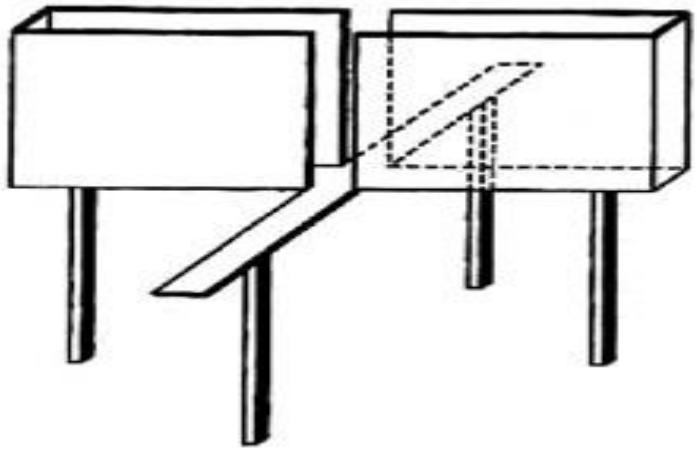
Bir haftalık izolasyon sonrası gruplara gerekli enjeksiyonlar (FTS 0,1ml/100g, prednizolon 20 mg/kg veya metirapon 100 mg/kg dozlarında) yapılmıştır. Daha sonra sıçanlar 30cm x 30cm x 40cm boyutlarındaki pleksiglas kutulara tek tek yerleştirilmişlerdir. Kutunun içine 125 ml temiz kedi kumu konulmuştur. Sıçanlar 10 dakika boyunca temiz kedi kumuna maruz bırakılmışlardır. Yedi gün sonra sıçanlar temiz kedi kumu bulunan pleksiglas kafeslere yerleştirilmiş ve 10 dakika boyunca bekletilmişlerdir (Şekil 8). Yani travmatize olmayan sıçan grupları her iki aşamada da temiz kedi kumuna maruz bırakılmışlardır.



Şekil 8: Stres oluşturulmayan gruplar için davranış deneyi akış şeması

5.2.4. Anksiyete indeksinin (N) belirlenmesi

Anksiyete indeksinin belirlenmesi için davranış deneylerinin 7. gününde temiz kedi uygulamasından hemen sonra EPM testine geçilmiştir ve sıçanlar labirentte 5 dakika süresince bekletilmişlerdir. Yükseltilmiş artı labirent iki açık (50cmx10 cm) ve iki kapalı (50cmx 10cm) kola sahiptir. Kapalı kollar 40 cm yüksekliğindeki duvarlarla çevrelenmiştir. Labirentin yerden yüksekliği 50 cm'dir (Şekil 9). Labirent testi sırasında kamera kaydı alınmıştır.



Şekil 9: Yükseltilmiş artı labirent düzeneği

(http://www.nature.com/scitable/knowledge/library/rapid-effects-of-steroid-hormones-on-animal-15104619, Erişim tarihi: 16 Kasım 2015)

5.2.5. Anksiyete indeksinin (N) skorlanması

Yükseltilmiş artı labirentin açık/ kapalı kollarına giriş sayısı skorlanırken sıçanın dört ayağının da içerde olduğu yani tam giriş yaptığı durumlar giriş sayısı olarak kabul edilmiştir (Resim 1). Anksiyete indeksi formülündeki değişkenler, kamera kaydı incelenip belirlenmiş ve her bir sıçan için anksiyete indeksi hesaplanmıştır.

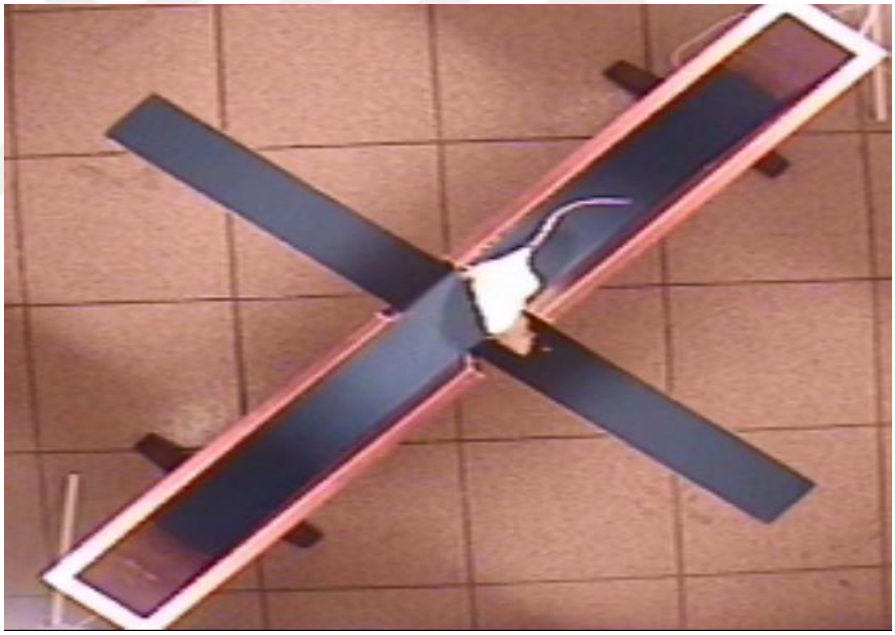
$$N_{anksiyete} = 1 - ½ \times [(a / 300) + (b / c)]$$

$N_{anksiyete}$**:** Anksiyete indeksi

a: açık kolda geçirilen zaman (s)

b: açık kollara giriş sayısı

c: tüm kollara toplam giriş sayısı



Resim 1: Yükseltilmiş artı labirent testi uygulamasından bir kare

(Exploratory Behavior laboratuvarında, Prof. PhD Silvio Morato tarafından, Sao Paulo Üniversitesinde çekilmiştir. http://dcm.ffclrp.usp.br/epmmodel/, Erişim tarihi: 16 Kasım 2015)

5.2.6. Donakalma süresi

Travma sonrası stres bozukluğu anksiyete ölçümünde bir başka bulgu olan donakalma süresi, travmatik sıçanların travma hatırlatıcısına maruz kaldıkları ve travmaya uğramayan sıçanların ise ikinci kez temiz kedi kumuna maruz kaldıkları 10 dakika süresince kamera kaydından kümülatif olarak hesaplanmıştır.

5.2.7. Doku homojenizasyonu

Davranış deneylerinin bitiminde sıçanlar giyotin ile dekapite edilmiş ve beyinleri çıkarılmıştır. Çıkarılan beyinler PBS ile yıkanarak -80°C'de muhafaza edilmiştir. Homojenizasyon işleminden önce muhafaza edildikleri yerden alınan beyinler Paxinos-Watson sıçan beyin atlasındaki koordinatlara göre rostral pons bölgelerine ayrılmıştır. Rostral pons bölgeleri ayrı ayrı olacak şekilde falkon tüplere yerleştirilmiş ve homojenizasyon tamponu olarak fosfat tamponu kullanılmıştır. Her bir örneğe 200µl PBS eklenerek tampon çözelti içerisindeki dokulara 60 saniye ultraturrax homojenizatörle muamele edilmiştir.

5.2.8. Lowry yöntemi ile protein tayini

Dokular +4^{o}C de 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra tüm dokuların protein miktarları, Lowry yöntemi ile Smart BCA Protein kiti (iNtRON) protokolü kullanılarak 562 nm'de okunmuştur.

5.2.9. Noradrenalin düzeyinin belirlenmesi

Santrifüj işlemi gerçekleştirilen doku homojenatları rat noradrenalin elisa kiti (Sunred) protokolü takip edilerek, üst fraksiyon 96 kuyucuklu plakalara yerleştirilmiş ve 450 nm dalga boylu ışık altında optik dansite ölçülmüştür.

Lowry ve Elisa okuyucu değerleri kullanılarak miligram doku başına Lowry protein tayinine göre pikogram cinsinden noradrenalin sonuçları elde edilmiştir.

Rat Noradrenalin elisa kitinin hassasiyeti üretici tarafından 0,125 ng/ml olarak ifade edilmiştir.

5.2.10. İstatistiksel analizler

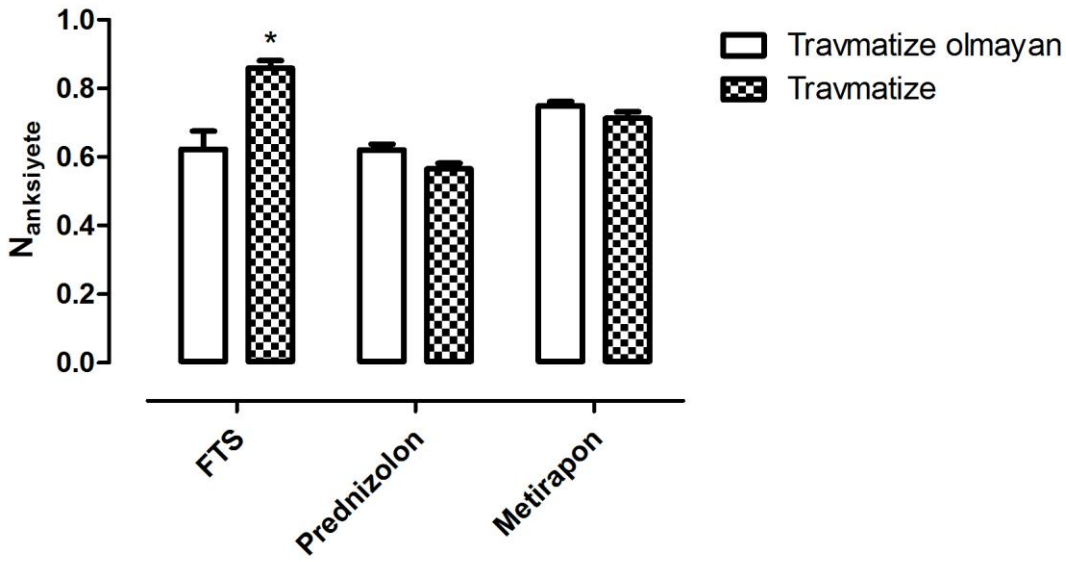
Davranışsal verilerden anksiyete indeksinin analizinde, donakalma sürelerinin analizinde ve NA analizlerinde iki yönlü varyans analizi ve Bonferroni post test kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Anksiyete İndeksi

6.1.1. Metirapon ve prednizolon tedavilerinin anksiyete indeksine etkisi

Yükseltilmiş artı labirent üzerinde alınan 5 dakikalık video kamera kaydı analiz edilmiştir. Yükseltilmiş artı labirentin açık ya da kapalı kollarına giriş sayısı skorlanırken, sıçanın dört ayağının da içerde olduğu, tam giriş yaptığı durumlar giriş sayısı olarak kabul edilmiştir. Analiz değerleri anksiyete indeksi formülünde yerine konularak uygulanan FTS (0,1ml/100gr), metirapon (20 mg/kg) ve prednizolon (100mg/kg) tedavilerinin uygulandığı, travmatize olan ve travmatize olmayan gruplar için anksiyete indeksleri hesaplanmıştır (Şekil 10).



Şekil 10: Sıçanların 7. gün EPM verilerinden hesaplanan anksiyete indeksleri (*, $p<0,05$)

Şekil 10'dan saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakılarak stres oluşturulmuş ve FTS uygulanan grupta yer alan sıçanların, stres oluşturulmamış FTS uygulanan gruplara göre anksiyete indeksi anlamlı derecede arttığı görülmektedir.

Travmatize olmayan kontrol grubunda anksiyete indeksi 0,63 olarak hesaplanırken, travmatize kontrollerde anksiyete indeksi 0,86 olarak hesaplanmıştır.

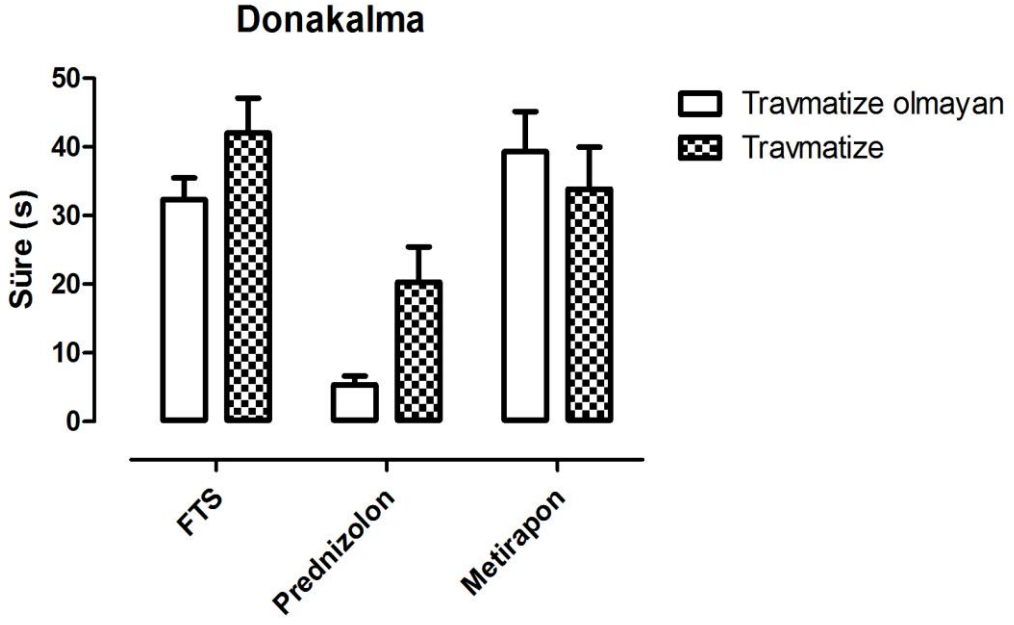
İki yönlü varyans analizi hem travmanın hem de ilaç uygulamalarının değişime neden olduğunu ve ikisinin de arasında etkileşme olduğunu göstermiştir ($p<0,0001$).

Bonferroni post testi ile travmatize olan ve travmatize olmayan gruplarda yapılan uygulamaların etkisi incelendiğinde FTS'nin varyansa neden olduğu ($p<0,001$) görülmüştür.

6.2. Donakalma Süresi

6.2.1.Metirapon ve prednizolon tedavilerinin donakalma süresine etkisi

Donakalma süresi, travmatik sıçanların travma hatırlatıcısına maruz kaldıkları ve travmaya uğramayan sıçanların ise ikinci kez temiz kedi kumuna maruz kaldıkları 10 dakika süresince kamera kaydından kümülatif olarak hesaplanmıştır. Donakalma süresi hesaplanırken sıçanın araştırma davranışlarında bulunmadığı ve hareket belirtisi göstermediği durumlar göz önüne alınmıştır (Şekil 11).



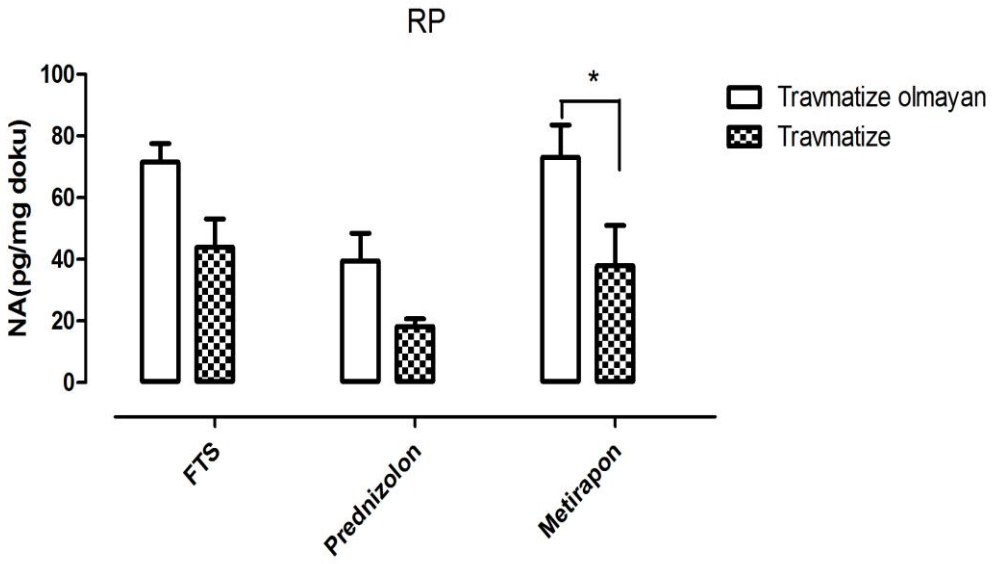
Şekil 11: Sıçanların 7. gün kamera kaydından kümülatif olarak hesaplanan donakalma süreleri

Donakalma grafiğine incelendiğinde kedi kumunun çok ağır bir stres oluşturmadığı görülmüştür. Diğer yandan prednizolon ilaç uygulamasının da stres oluşturduğu tespit edilmiştir.

6.3. Noradrenalin Analizleri

6.3.1. Metirapon ve Prednizolon tedavilerinin rostral pons bölgesinde noradrenalin düzeyine etkisi

Lowry ve Elisa okuyucu değerleri kullanılarak, miligram doku başına Lowry protein tayinine göre pikogram cinsinden noradrenalin sonuçları elde edilmiştir (Şekil 12).



Şekil 12: Sıçanların rostral pons bölgelerinden alınan dokularda hesaplanan NA düzeyleri

Noradrenalin grafiği incelendiğinde (Şekil 12), metirapon uygulamasının travmada anlamlı derecede farklı olduğu görülmektedir ($p<0.05$; $F=6,372$, $df=2$).

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Travma sonrası stres bozukluğu artan noradrenerjik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde birçok çalışmada davranış deneylerinde bu bilgi desteklenmiştir. Pasif kaçınma test dataları adrenerjik ve endojen opioid sistemlerinin hafıza düzenlenmesinde önemli olduğunu göstermiştir. Pasif kaçınma işleminde, hafıza düzenlenmesinde, beta adrenerjik veya opioid reseptörlerinin bloke edilme etkisi stresin yoğunluğuna bağlıdır. Korkuyu öğrenme konsolidasyonunda noradrenerjik uyarının artışı belirlenmiştir (Schneieder ve ark., 2011).

Glukokortikoid hormonları yaşamdaki stresli anılara karşı organizmanın adaptasyonunda temel bir role sahiptir. 60 yılı aşkın süredir yapılan çalışmalar, glukokortikoid hormonunun moleküler ve hücresel seviyedeki aktivitesinin fizyoloji ve davranış açısından çok yönlü sonuçları tespit edilmiştir (de Kloet ve ark.,1998; de Kloet ve Reul, 1987; McEwen, 2012a,b).

Yapılan araştırmalar kronik aşırı glukokortikoid hormon salınımının bir dizi metabolik, immün, endokrin ve nöropsikiyatrik bozuklukların oluşmasında etkisinin olduğunu göstermiştir. Psikiyatrik hastalıklar, depresyon ve anksiyete bozuklukları (örneğin TSSB) gibi stresle ilişkili rahatsızlıkları içermektedir. Yapılan araştırmadaki kanıtlar fiziksel olarak aktif yaşam stilinin strese karşı direnci güçlendirmede yararlı olduğunu göstermiştir (Reul ve Droste, 2005).

Glukokortikoid hormonlarının davranış üzerinde önemli etkileri olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Bu etkiler zorunlu yüzme testleri, Morris su labirent öğrenmeleri ve bağlamsal korku koşullandırma testleri gibi çeşitli davranışsal paradigmalarda tekrar tekrar gösterilmiştir (Beylin ve Shors, 2003; Cordero ve Sandi, 1998; Gutierrez-Mecinas ve ark., 2011; Jefferys ve ark., 1983; Oitzl ve de Kloet,1992; Veldhuis ve ark., 1985; Sandi ve ark., 1997; Zhou ve ark., 2010). Glukokortikoid hormonlarının artan konsantrasyonu özellikle kötü anılar ile ilişkili hafıza konsolidasyonunu kolaylaştırmaktadır. Glukokortikoid hormon salınımında artışa yol açan kronik stresin zihinsel diğer işlemlere zarar verdiği de bildirilmiştir (de Kloet ve ark., 2005; McEwen, 2001).

Beş yıllık çalışmalar, uzun vadeli yüksek kortizol seviyesine maruz kalan sağlıklı yaşlı hastalarda hafızanın önemli derecede bozulması ile hipokampal hacimde %14'lük azalmanın ilişkili olduğunu göstermiştir (Lupian ve ark., 2005). Hipokampal atrofi depresyon hastaları ve kronik TSSB görülen gazilerde de saptanmıştır. Hipokampal nöronal atrofi kısmen glukokortikoidlerin düzeyindeki artış ile açıklanabilmektedir. Çünkü artan glukokortikoid düzeyi sadece hipokampal hücrelerde değil aynı zamanda birçok hücre tipinde nöronlar tarafından glukoz alımını anlamlı biçimde engellemektedir. Bu inhibisyon nöronları ve diğer hücreleri serbest radikaller ve diğer mekanizmaların zararlarına duyarlı hale getirmektedir (Bremner ve ark., 1995; Sapolsky, 2000a; Sapolsky, 2000b).

Searcy ve arkadaşları bir beta blokere ek olarak kortikosteroidin farmakolojik anlamda TSSB terapisine yardımcı olduğu sonucuna varmışlardır (Searcy ve ark., 2012).

Travmatize TSSB beyninde zamanla zararlar birikmektedir. Hipokampüs, amigdala ve diğer beyin bölgelerindeki nöronlar glukokortikoidler tarafından tahrip edilmektedir. Kimyasal dengesizlikler ve onların eş etkileri (bununla birlikte zıt etkileri) meydana gelebilmektedir. Adrenerjik hormonlar ve glokokortikoidler TSSB'yi tanımlayabileceğimiz, kısa ve uzun vadeli etkileri üreten immün, kimyasal ve yapısal cevapları etkilemektedir (Griffin ve ark., 2014). Fizyolojik stresörleri de içeren içsel ve dışsal uyarılara cevapta HPA aksı önemli rol oynamaktadır. İnsan psikiyatrik hastalıklarında HPA aksı fonksiyonundaki anormallikler tanımlanmıştır (Checkley, 1996).

İki önemli stres aracı, kortikostreoid hormonlar ve NA içeren katekolamin dalgalanmaları sinapsları ve hafıza performansını düzenlemektedir. Bunlar birden fazla zamanda ve farklı bölgelerle etkileşebilmektedirler:

1. Stres aracının seviyesi yüksek iken strese maruziyetten yaklaşık bir saat sonra genomik olmayan etkiler görülmektedir.
2. Strese maruziyetten birkaç saat sonra (örneğin noradrenalin ve kortikosteroid konsantrasyonları stres öncesi seviyeye döndüğünde) genomik etkiler ortaya çıkmaktadır.

Sonraki aktivite ise öncelikle kortikostreoid hormonlarla ortaya konan katekolaminlerin erken etkilerini normalize etmek veya şifrelenen stresle ile bilginin korunmasına hizmet edebilmektir. Farelerde stresten sonra kortikosteron verilmesi amigdalada nöronal aktiviteyi düzeltmektedir (Krugers ve ark., 2012).

Sıçanlarda, canlı kedi ya da kedi kokusuna maruz bırakma spesifik bazı davranışları meydana çıkarmaktadır. Bu yanıtlara lokomotor aktivitede azalma ve tanımlanamayan davranışlarda artış eşlik etmektedir (Apfelbach ve ark., 2005; Blanchard ve ark., 1988; McGregor ve ark., 2002). Birçok çalışmada EPM testinde anksiyete benzeri davranışları gösteren hayvanların açık kol parametrelerinde azalma gösterilmiştir (Conrad ve ark., 2011).

Çalışmamızda saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakılarak stres oluşturulmuş ve FTS uygulanan grupta yer alan sıçanların, stres oluşturulmamış FTS uygulanan gruplara göre anksiyete indeksi anlamlı derecede artmıştır. İki yönlü varyans analizi hem travmanın hem de ilaç uygulamalarının varyansa neden olduğunu ve ikisinin de arasında etkileşme olduğunu göstermiştir. Bonferroni post testi ile travmatize olan ve travmatize olmayan gruplarda yapılan uygulamaların etkisi incelendiğinde FTS'nin anksiyete indeksinde varyansa neden olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak travmadan hemen önce uygulanan prednizolonun TSSB gelişmesini engellediği ve metirapon uygulamasının anksiyeteyi bir miktar artırsa da TSSB'nin gelişmesinde farmakolojik glukokortikoid uygulamasının endojen steroidlerden daha önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Tehdit altında primatlar, ortak olarak davranışsal inhibisyon veya donakalma davranışı göstermektedirler. Donakalma solunum için gerekenlerin dışında motor ve vokal aktivitenin tamamen yok olması ile karakterize olan otomatik cevaptır (Sanchez ve ark., 2009). Birçok raporda donakalmanın, kaçınılamayan korku uyarısına maruz kalan sıçanlarda ortak savunma cevabı olduğu belirtilmektedir (Yasuda ve ark., 1993). Yapılan önceki anksiyete ve stres çalışmalarında donakalma süresi yaygın şekilde kullanılmıştır (Ledgerwood ve ark., 2003; Lee ve ark., 2006; Walker ve ark., 2002). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada yer alan tüm deney gruplarında donakalma süresi yüksek seviyede gözlenmemiştir (Sarıdoğan ve

ark., 2015). Blanchard ve arkadaşları (2001) kedi kokusuna maruz bırakma ile hareketsiz büzülme/ donakalma süresinin artmadığını rapor etmiştir. Bu durum şöyle açıklanmaktadır: kedi kokusu önemli donakalma seviyelerini üretmek için ılımlı bir travmatik stres oluşturmuş olabilir. Saldıran kedinin deneysel ortamda bulunmadığı durumlarda donakalma %4 kadar düşük rapor edilmiştir (Fanselow, 1989). Travmatize sıçanlarda donakalma süresinin, deneysel gözlem periyodunun %8'ini oluşturduğu bulunmuştur. Sarıdoğan ve arkadaşları ise donakalma süresinin saldırgan hayvan koku stres modeline uygun bir parametre olmayabileceğini belirtmişlerdir (Sarıdoğan ve ark., 2015).

Çalışmamızın bulgularına göre saldırgan hayvan kokusuna maruziyet ile TSSB oluşturulan sıçanlarda donakalma sürelerinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz donakalma süresi grafiği incelendiğinde kedi kumunun çok ağır bir stres oluşturmadığı görülmüştür. Diğer yandan prednizolon ilaç uygulamasının da stres oluşturduğu tespit edilmiştir.

Noradrenalinin stres ve stresle ilgili hastalıklarda rolü saptanmıştır. Kemirgenlerde kontrol edilemeyen stresin NA döngüsünü arttırdığı gösterilmiştir. NA miktarının geçici olarak azalması bununla ilişkili bulunmuştur (Anisman ve Sklar,1979; Weiss,1981). Ayaktan elektrik şoku verilerek yapılan akut stres deneylerinde hipotalamusta NA miktarının %26,2 azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada Shinba ve arkadaşları akut stresin ortaya çıkmasındaki gecikmeye rağmen NA içeriğinde artış tespit etmişlerdir. Hem akut stres hem de kronik stres aynı mekanizma ile NA içeriğinde artışa sebep olabileceğini belirtmişlerdir (Shinba ve ark., 2010).

Stres uyarıcısına maruz kalındığında LC'de tekli nöron aktivitesindeki artış sempatik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Stresin, merkezi ve periferal sinir sisteminde NA salınımını tetiklediği bilinmektedir (Abercrombie ve Jacobs, 1987; Korf ve ark., 1973; Yokoo ve ark., 1990).

Kaçınılabilir şoka maruz kalan sıçanların beyin homojenatlarında, kaçınılamayan şoka maruz kalan kontrollerine göre NA konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (Weiss ve ark.,1970). Terzioğlu ve arkadaşları kedi kumu ile

travmatize edilen sıçanlarda rostral pons bölgesinde NA'nın arttığını göstermişlerdir (Terzioğlu ve ark., 2013).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar (NA grafiği) incelendiğinde ise metirapon uygulamasının kontrole göre travma grubunda anlamlı derecede azalma meydana getirdiği saptanmıştır.

TSSB'de endojen glukokortikoid sisteminde duyarsızlık olduğu görülmüştür. Bundan dolayı travmatize olmayan grup ile karşılaştırıldığında travmatize grupta metirapon uygulaması NA düzeyini düşürmüştür. Ayrıca uygulanan üç farklı tedaviden en etkili prednizolon tedavisi olarak görülse de deney gruplarındaki varyasyondan dolayı istatistiksel farklılık bulunamamıştır.

8. KAYNAKLAR

Abercrombie ED, Jacobs BL. Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. II. Adaptation to chronically presented stressful stimuli. J Neurosci.1987;7(9):2844-8.

Abercrombie ED, Jacobs BL. Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. J Neurosci. 1987; 7(9):2837–43.

Adamec R, Walling S, Burton P. Long-lasting, selective, anxiogenic effects of feline predator stress in mice. Physiology & Behavior. 2004. 83:401– 410.

Afifi TO, Asmundson GJG, Taylor S, Jang KL. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stressdisorder symptoms: A review of twin studies. Clinical Psychology Review. 2010. 30(1), pp. 101-112.

Akçay B.D. Travma sonrası stres bozukluğu tanısı alan hastaların uyku yapısındaki değişiklikler. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıpta uzmanlık tezi, 2011, Ankara. (Danışmanı: Prof. Tbp. Kd. Alb. Fuat ÖZGEN).

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. 2000. American Psychiatric Association, Washington.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. 2013. American Psychiatric Association, Washington.

Anisman H, Sklar LS. Catecholamine depletion in mice upon reexposure to stress: mediation of the escape deficits produced by inescapable shock. J Comp Physiol Psychol 1979. 93:610–625.

Apfelbach R, Blanchard CD, Blanchard RJ, Hayes RA, McGregor IS. The effects of predator odors in mammalian prey species: a review of field and laboratory studies. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29:1123-44.

Baker DG, West SA, Nıcholson WE, Ekhator NN, Kasckow JW, Hıll KK, Bruce AB, Orth DN, Geracıotı TD. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels

and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. The American Journal of Psychiatry, 1999, 156(4), pp. 585-588.

Barnett SA. The rat: a study in behavior. New Jersey: Transaction Publishers, 2007.

Becker JB, Monteggia LM, Perrot-Sinal TS, Romeo RD, Taylor JR, Yehuda R, Bale TL. Stress and Disease: Is Being Female a Predisposing Factor? The Journal of Neuroscience 2007. 27:11851-11855.

Belzung C, Misslin R, Vogel E. Anxiogenic effects of methyl- carboline-carboxylate in a light/dark choice situation. Pharmacol Biochem Behav 1987;28:29-33. doi:10.1016/0091-3057(90)90260-O.

Beylin AV, Shors TJ. Glucocorticoids are necessary for enhancing the acquisition of associative memories after acute stressful experience. Horm. Behav. 2003. 43, 124e131.

Blanchard DC, Blanchard RJ. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. Annu Rev Psychol. 1988;39:43-68.

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;25:587-95.

Boissier JR, Simon P, Soubrie P, Airaksinen M. New approaches to the study of anxiety and anxiolytic drugs in animal: CNS and behavioral pharmacology. New York: Pergamon, 1976.

Bowirrat A, Chen TJ, Blum K, Madigan M, Bailey JA, Chuan Chen AL, Downs BW, Braverman ER, Radi S, Waite RL. Neuro- psychopharmacogenetics and Neurological Antecedents of Posttraumatic Stress Disorder: Unlocking the Mysteries of Resilience and Vulnerability. Curr Neuropharmacol. 2010. 8:335-8.

Brady KPT. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: A randomized controlled trial. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2000. 283:1837–1844.

Bremner GM, Stevens CW. Chapter 33. 4th ed. USA; 2013: p: 343-350.

Bremner JD, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. The American Journal of Psychiatry 1999. 156:1787–95.

Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM. MRIbased measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry, 1995; 153: 973–981.

Bremner JD. Hypotheses and controversies related to effects of stress on the hippocampus; an argument for stress-induced damage to the hippocampus in patients with posttraumatic stress disorder. Hippocampus. 2001. 11, pp. 75-81.

Byrne CA, Rıggs DS. The cycle of trauma: Relationship aggression in male Vietnam veterans with symptoms of posttraumatic stres disorder. Violence and victims, 1996. 11(3), pp. 213-225.

Campos AC, Fogaca MV, Aguiar DC, Guimaraes FS. Animal models of anxiety disorders and stres. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2013;35:S101–S111.

Charney DS, Deutch AY, Krystal JH, Southwıck SM, Davıs M. Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. Archives of General Psychiatry, 1993. 50, pp. 295-305.

Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. Br Med Bull. 1996; 52(3):597-617.

Cohen H, Kozlovsky N, Alona C, Matar MA, Joseph Z. Animal model for PTSD: From clinical concept to translational research. Neuropharmacology. 2012 62:715–724.

Cohen H, Zohar J. An animal model of posttraumatic stres disorder: The use of cut-off behavioral criteria. Ann NY Acad Sci 2004; 1032: 167-78. doi: 10.1196/annals.1314.014.

Conrad KL, Louderback KM, Gessner CP, Winder DG. Stress-induced alterations in anxiety-like behavior and adaptations in plasticity in the bed nucleus of the strai terminalis. Physiol Behav, 2011; p: 104: 248-256. Doi: 10.1016/j.physbeh.2011.03.001 PMID: 21396387.

Cordero MI, Sandi C. A role for brain glucocorticoid receptors in contextual fear conditioning: dependence upon training intensity. Brain Res. 1998. 786, 11e17.

Çervatoğlu PG. Psikolojik travma ve sonuçları: tarihsel arka plan ve güncel kavramlar üzerine gözden geçirme. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi.2000;8(1):5-8.

Davidson JRT, Stein DJ, Shalev AY, Yehuda R. Posttraumatic Stress Disorder: Acquisition, Recognition, Course, and Treatment. The Journal of Neuropsychiatric and Clinical Neuroscience. 2004. 16:135–147.

De Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. Nat. Rev. Neurosci. 2005. 6, 463e475.

De Kloet ER, Oitzl MS, Joels M. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. Cell Mol Neurobiol. 1993. 13:433–55.

De Kloet ER, Reul JMHM, Van den Bosch FR, Tonnaer JADM, Saito H. Ginsenoside RG1 and corticosteroid receptors in rat brain. Endocrinol. Jpn. 1987. 34, 213e220.

De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocr. Rev. 1998.19, 269e301.

Defense Health Board Task Force on Mental H. 2007. Available from: http://www.health.mil/dhb/mhtf/MHTF-Report-Final.pdfID - 3556.

Doruk A. Travma sonrası Stres Bozukluğunda Etyolojik Faktörlerin Araştırılması. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Uzmanlık Tezi, 1998, Ankara.

Dunn AJ, Swıergıel AH, Palamarchouk V. Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. Annals of the New York Acadamy of Sciences. 2004. Jun(1018), pp. 25-34.

Erasmus M. An investigation into the role of noradrenergic receptors in conditioned fear: relevance for posttraumatic stress disorder North-West University School of Pharmacy, Magister Scientiae, 2011, Potchefstroom (Supervisor: Prof. Brian H. Harvey).

Fanselow MS. Conditioned and unconditional components of postshock freezing. Pavlov J Biol Sci. 1980;15:177-82.

Fanselow MS. The adaptive function of conditioned defensive behaviour: an etiologic approach to Pavlovian stimulus-substitution theory. In: Blanchard RJ, Brain PF, Blanchard DC, Parmigiani S, editors. Ethoexperimental approaches to the study of behavior. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1989, p.114-36.

Feldman S, Confortı N, Weıdenfeld J. Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1995. 19, pp. 235-240.

Fincham DS, Altes LK, Stein DJ, Seedat S. Posttraumatic stress disorder symptoms in adolescents: risk factors versus resilience moderation. Comprehensive Psychiatry, 2009. 50(3), pp. 193-199.

Foa EB, Keane TM, Freidman MJ, Kohen JA, (editors). Effective Treatments for PTSD: Practice Guidelines From the International Society of Traumatic Stress Studies. New York: Guilford Press, 2005.

Foa EB. Trauma and women: course, predictors, and treatment. J Clin Psychiatry.1997;58(9):25-28.

Gewirtz JC, McNish KA, Davis M. Lesions of the bed nucleus of the stria terminalis block sensitization of the acoustic startle reflex produced by repeated stress, but not fear-potentiated startle. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1998. 22:625–48.

Gılbertson MW, Shenton, ME, Cıszewskı A, Kasaı K, Lasko NB, Orr SP, Pıtman RK. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. Nature neuroscience, 2002. 5, pp. 1242-1247.

Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Brentzel S, Eisenhofer G. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. Neurology 2003. 60:1327–32.

Golıer JA, Yehuda R, Lupıen SJ, Harvey PD, Grossman R, Elkın A. Memory performance in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. American Journal of Psychiatry. 2002. 159, pp. 1682-1688.

Gören MZ, Cabadak H. Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder.1st ed. Switzerland, 2015. p: 1-16.

Gray JA. The neuropsychology of anxiety. Br J Psychol. 1978;69:417–34.

Gresack JE, Rısbrough VB. Corticotropin-releasing factor and noradrenergic signaling exert reciprocal control over startle reactivity. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2010. 14(9), pp. 1179-94.

Griffin GD, Charron D, Al-Daccak R. Post-traumatic stress disorder: revisiting adrenergics, glucocorticoids, immune system effects and homeostasis. Clinical & Translational Immunology. 2014; 3, e27; doi:10.1038/cti.2014.26.

Gutierrez-Mecinas M, Trollope AF, Collins A, Morfett H, Hesketh SA, Kersante F, Reul JMHM. Long-lasting behavioral responses to stres involve a direct interaction of glucocorticoid receptors with ERK1/ 2eMSK1eElk-1 signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2011. 108, 13806e13811.

Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical Physiology. Çeviren: Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji. 10. basım, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2001. s: 869-884.

Handley SL, Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of ‘fear’-motivated behaviour. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1984;327:1-5.

Hashimoto S, Inoue T, Muraki I, Koyama T. Effects of acute citalopram on the expression of conditioned freezing in naive versus chronic citalopram-treated rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33:113-7.

Herman JP, Cullınan WE. Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Trends in neurosciences, 1997. 20(2), pp. 78-84.

Hitchcock JM, Davis M. Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. Behav Neurosci. 1991. 105:826–42.

Hurlemann R. Noradrenergic-glucocorticoid mechanisms in emotion induce amnesia: from adaptation to disease. Psychopharmacology, 2008. 197(1), pp. 13-23.

Jacobson L, Sapolsky RM. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Endocrine Reviews, 1991. 12, pp. 118-134.

Jefferys D, Copolov D, Irby D, Funder J. Behavioural effect of adrenalectomy: reversal by glucocorticoids or (D-ALA2,MET5) enkephalinamide. Eur. J. Pharmacol. 1983. 92, 99e103.

Johansen JP, Cain CK, Ostroff LE, LeDoux JE. Molecular mechanisms of fear learning and memory. Cell. 2011;147:509-24.

Jordan BK, Marmar CR, Faırbank JA, Schlenger WE, Kulka RA, Hough RL, Weıss DS. Problems in families of male Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. Journal of consulting and clinical psychology, 1992. 60(6), pp. 916-926.

Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2006. 30(7), pp. 1004-1031.

Karney BR, Ramchand R, Osılla KC, Caldarone LB, Burns RM, Predicting the Immediate and Long-Term Consequences of Posttraumatic Stress Disorder, Depression, and Traumatic Brain Injury in Veterans of Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom. In: T Tanıelıan and LH Jaycox, eds, Invisible Wounds of War Psychological and Cognitive Injuries, Their Consequences, and Services to Assist Recovery. 1 edn. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2008. pp. 119-153.

Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE, Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Archives of General Psychiatry, 2005. 62(6), pp. 617-627.

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB, Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. Archives of General Psychiatry, 1995. 52(12), pp. 1048-1060.

Kessler RC,. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. Journal of Clinical Psychiatry. 2000. 61(Suppl. 5), pp. 4-12.

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. 19:43–49.

Korf J, Aghajanian GK, Roth RH. Increased turnover of norepinephrine in the rat cerebral cortex during stress: role of the locus coeruleus. Neuropharmacology. 1973, 12:933–938.

Krugers HJ, Karst H, Joels M. Interactions between noradrenaline and corticosteroids in the brain: from electrical activity to cognitive performance. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2012; Article 15.

Ledgerwood L, Richardson R, Cranney J. Effects of D-cycloserine on extinction of conditioned freezing. Behav Neurosci. 2003; 117:341–349.

LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. J Neurosci. 1988. 8:2517–29.

Lee JLC, Milton AL, Everitt BJ. Reconsolidation and extinction of conditioned fear: Inhibition and potentiation. The Journal of Neuroscience. 2006; 26:10051–10056.

Liberzon I, Lopez JF, Flagel SB, Vazquez DM, Young EA. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to posttraumatic stress disorder. Journal of neuroendocrinology.1999. 11(1), pp. 11-17.

Loughlin SE, Foote SL, Bloom FE. Efferent projections of nucleus locus coeruleus: Topographic organization of cells of origin demonstrated by three-dimensional reconstruction. Neuroscience, 1986. 18:291–306.

Lubow RE. Construct Validity of the Animal Latent Inhibition Model of Selective Attention Deficits in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2005. 31:139–153.

Lupian S, Schwarz G, Ng YK, Fiocco A, Wan N, Pruessner JC et al. The Douglas Hospital longitudinal study of normal and pathological aging: summary of findings. J Psychiatry Neursci, 2005; 30: 328–334.

Ma S, Morilak DA. Norepinephrine Release in Medial Amygdala Facilitates Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Response to Acute Immobilisation Stress. Journal of Neuroendocrinology, 2005. 17:22–28.

Marshall RD, Cloitre M. Maximizing treatment outcome in post-traumatic stres disorder by combining psychotherapy with pharmacotherapy. Curr Psychiatry Rep. 2000 Aug;2(4):335-40.

Mc Carthy MM, Mc Donald CH, Brooks PJ, Goldman D. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. Physiol Behav 1996. 60:1209–15.

Mc Farlane AC. The longitudinal course of posttraumatic morbidity: the range of outcomes and their predictors. J Nerv Ment Dis.1988;176:30-39.

McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. Current opinion in neurobiology, 5(2), 1995. pp. 205-216.

McEwen BS. Brain on stress: how the social environment gets under the skin. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109 (Suppl. 2), 2012a, 17180e17185.

McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001. 933, 265e277.

McEwen BS. The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. Dev. Neurobiol. 2012b. 72, 878e890.

McGaugh JL, Roozendaal B, Cahill L. Modulation of memory storage by stress hormones and the amygdaloid complex. In: The New Cognitive Neurosciences. Cambridge, MA: MIT Press. 2000. pp. 1081–1098.

McGregor IS, Schrama L, Ambermoon P, Dielenberg RA. Not all 'predator odours' are equal: cat odour but not 2,4,5 trimethylthiazoline (TMT; fox odour) elicits specific defensive behaviours in rats. Behav Brain Res. 2002;129:1-16.

Milliken CS, Auchterlonıe JL, Hoge CW. Longitudinal assessment of mental health problems among active reserve component soldiers returning from the Iraq war. JAMA, 298, pp. 2007. 2141-2148.

Mineka S, Oehlberg K. The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. Acta Psychol (Amst). 2008;127:567-80.

Montgomery KC. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behaviour. J Comp Physiol Psychol 1955;48:254-60. doi: 10.1037/h0043788.

Morgan CA, Southwıck SM, Grıllon C, Davıs M, Krystal, JH, Charney DS. Yohimbine- facilitated acoustic startle reflex in humans. Psychopharmacology 1993. 110(3), pp. 342-346.

Morris CG. Understanding Psychology. Çeviren: Ayvaşık HB, Sayıl M. Psikolojiyi Anlamak. 3. Basım, Türk Psikologlar Derneği Yayınları, Ankara; 2002, s: 493-541.

Mouton PR, Pakkenberg B, Gundersen HJ, Price DL. Absolute number and size of pigmented locus coeruleus neurons in young and aged individuals. J. Chem. Neuroanat,7(3), 1994.p:185–90.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell WW. Harper's Biochemistry. Çeviren: Dikmen N, Özgünen T. Harper Biyokimya. 25. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.,İstanbul; 2004, s: 588-594.

Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology: Milennium Edition-Updated Second Edition Çeviren: Zergeroğlu S, Zergeroğlu AM. Lippincott's Illustrated Reviews: Farmakoloji. 2. basım, Güneş Kitapevi Ltd. Şti., Ankara; 2001, s: 263-278.

Naloor RI. Post Traumatic Stress Disorder: Insights from cat hair and catfish. Georgia Health Sciences University. The faculty of the collage of graduate studies, 2012, Georgia (Committee of the faculty of the collage of graduate studies of the Georgia Health Sciences University).

Newman E, Riggs DS, Roth S. Thematic resolution, PTSD and Complex PTSD: the relationship between meaning and trauma-related diagnoses. J Trauma Stress.1997;10(2):197-213.

Noyes R, Hoehn-Saric R. The anxiety disorders. Cambridge, UK; New York, NY, USA: Cambridge University Press; 1998.

Oitzl MS, De Kloet ER. Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. Behav. Neurosci. 1992. 106, 62e71.

Olff M, Sıjbrandıj M, Opmeer BC, Carlıer IVE, Gersons BPR. The structure of acute posttraumatic stress symptoms: 'Reexperiencing', 'Active avoidance', 'Dysphoria', and 'Hyperarousal'. Journal of Anxiety Disorders. 2009. 23, pp. 656-659.

Pacak K, Palkovıts M, Kvetnansky R, Matern P, Hart C, Kopın IJ, Goldsteın DS. Catecholaminergic inhibition by hypercortisolemia in the paraventricular nucleus of conscious rats. Endocrinology, 2005. 136, pp. 4814-4819.

Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. Hormones and behavior, 2003. 43(1), pp. 60-66.

Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. Pharmacol Biochem Behav. 1986;24:525-9.

Pervanidou P, Chrousos GP. Chapter 5 - Neuroendocrinology of Post- Traumatic Stress Disorder. In: Neuroendocrinology Pathological Situations and Diseases. Vol. Volume 182. Elsevier. 2010. pp. 149–160. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612310820059

Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L, Orr SP. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. Biological Psychiatry. 2002. 51:189–192.

Radley JJ, Sawchenko PE. A Common Substrate for Prefrontal and Hippocampal Inhibition of the Neuroendocrine Stress Response. The Journal of Neuroscience 2011. 31:9683–9695.

Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research-past, present and future. Biol Psychiatry. 2006. 60:376-382. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.06.004.

Reul JMHM, Droste SK. The hypothalamicepituitaryeadrenal axis as a dynamically organized system: lessons from exercising mice. In: Steckler, T., Kalin, N.H.,

Reul, J.M.H.M. (Eds.), Handbook of Stress and the Brain e Part 1: the Neurobiology of Stress. Elsevier, Amsterdam, 2005. pp. 95e112.

Roozendaal B, Okuda S, Van der Zee EA, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006. 103(17), pp. 6741-6746.

Roth S, Newman E, Pelcovitz D, Van der Kolk B, Mandel FS. Complex PTSD in victims exposed to sexual and physical abuse: results from the DSM-IV Field Trial for Posttraumatic Stress Disorder. J Trauma Stress.1997;10(4):539-555.

Rozeske RR, Evans AK, Frank MG, Watkins LR, Lowry CA, Maier SF. Uncontrollable, But Not Controllable, Stress Desensitizes 5-HT1A Receptors in the Dorsal Raphe Nucleus. The Journal of Neuroscience 2011.31:14107–14115.

Ryoke R, Yamada K, Ichitani Y. Long-Term Effects of Traumatic Stress on Subsequent Contextual Fear Conditioning in Rats. Elsevier, Physology Behavior, 2014. 30-35.

Sanchez G, Alvares Lde O, Oberholzer MV, Genro B, Quillfeldtb J, da Costa JC. M4 muscarinic receptors are involved in modulation of neurotransmission at synapses of Schaffer collaterals on CA1 hippocampal neurons in rats. Journal of Neuroscience Research. 2009; 87(3): 691-700.

Sandi C, Loscertales M, Guaza C. Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. Eur. J. Neurosci. 1997. 9, 637e642.

Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. Journal of Neuroscience, 1985. 5(5), pp. 1222-1227.

Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry, 2000a; 57: 925–935.

Sapolsky RM. Glucocorticoids, stress and their adverse neurological effects: Relevance to aging. Experimental gerontology, 34(6), 1999. pp. 721-732.

Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. Neurochem Res 2003. 28:1735–42.

Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer in neuron death. Biol Psychiatry 2000b; 48: 755–765.

Sarıdoğan GE, Aykac A¸ Cabadak H, Cerit C, Çalışkan M, Gören MZ. D-cycloserine acts via increasing the GluN1 protein expressions in the frontal cortex and decreases the avoidance and risk assessment behaviors in a rat traumatic stress model. Behavioural Brain Research. 2015. doi:10.1016/j.bbr.2015.07.050.

Schneider AM, Simson PE, Ataputtu RK, Kirby LG. Stress-depent impairment of passive-avoidance memory by propranolol or naloxone. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2011; 98(4); 593-43.

Schoenfeld FB, Marmar CR, Neylan TC. Current concepts in pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. Psychiatr Serv. 2004 May;55(5):519-31.

Searcy CP, Bobadillo L, Gordon WA, Jacques S, Elliott L. Pharmacological prevention of combat-related PTSD: a literature review. Mil Med 2012; 177: 649–654.

Seedat S, Nyamai C, Njenga F, Vythilingum B, Stein DJ. Trauma exposure and posttraumatic stress symptoms in urban African school. Survey in Cape Town and Nairobi. British Journal of Psychiatry. 2004. (184), pp. 169-175.

Shalev AY, Vıdelock EJ, Peleg T, Segman R, Pitman RK, Yehuda R. Stress hormones and posttraumatic stress disorder in civilian trauma victims: A longitudinal study. Part I: HPA axis responses. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2008. 11(3), pp. 365-372.

Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, Peters PM, Metzger LJ, Dougherty DD, Cannistraro PA, Alpert NM, Fischman AJ, Pitman

RK. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. Arch Gen Psychiatry. 2004. 61:168-176. DOI: 10.1001/archpsyc.61.2.168.

Shinba T, Ozawa N, Yoshii M, Yamamoto K. Delayed Increase of Brain Noradrenaline After Acute Footshock Stress in Rats. Neurochem Res, 2010, 35:412–417. DOI 10.1007/s11064-009-0070-1.

Siegmund A, Wotjak CT. Toward an Animal Model of Posttraumatic Stress Disorder. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006. 1071:324– 334.

Simeon D, Knutelska M, Yehuda R, Putnam F, Schmeidler J, Smith LM. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Dissociative Disorders, Posttraumatic Stress Disorder, and Healthy Volunteers. Biological psychiatry, 2007. 61(8), pp. 966-973.

Simpson PE, Weiss JM. Responsiveness of locus coeruleus neurons to excitatory stimulation is uniquely regulated by 2-receptors. Psychopharcol Bull.1988;24:349-354.

Solomon Z, Kotler M, Shalev A, Lin R. Delayed onset PTSD among Israeli veterans of the 1982 Lebanon War. Psychiatry.1989;52(4):428-436.

Sotres-Bayon F, Bush DEA, LeDoux JE. Acquisition of Fear Extinction Requires Activation of NR2B-Containing NMDA Receptors in the Lateral Amygdala. Neuropsychopharmacology. 2007. 32:1929–1940.

Southwick SM, Krystal JH, Morgan CA, Johnson D, Nagy LM, Nıcolaou A, Henınger GR, Charney DS, Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. Archives of General Psychiatry.1993, 50(4), pp. 266-274.

Southwick SM, Davis M, Horner B, Cahill L, Morgan CA, Gold PE, Bremner JD, Charney DC. Relationship of Enhanced Norepinephrine Activity During Memory Consolidation to Enhanced Long-Term Memory in Humans. American Journal of Psychiatry 2002. 159:1420–1422.

Steil R, Ehlers A. Dysfunctional meaning of posttraumatic intrusions in chronic PTSD. Behaviour Research and Therapy. 2000. 38, pp. 537-558.

Steın MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. Biological psychiatry.1997., 42(8), pp. 680-686.

Stein DJ, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Lıvesley WJ. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. American Journal of Psychiatry. 2002. 159(10), pp. 1675-1681.

Stein MB, Walker JR, Hazen AL, Forde DR. Full and partial posttraumatic stress disorder: Findings from a community survey. Am J Psychiatry.1997;154:1114-1119.

Stein-Behrens BA, Elliott EM, Miller CA, Schilling JW, Newcombe R, Sapolsky RM. Glucocorticoids exacerbate kainic acid-induced extracellular accumulation of excitatory amino acids in the rat hippocampus. Journal of neurochemistry, 1992. 58(5), pp. 1730-1735.

Stein-Behrens BA, Lin WJ, Sapolsky RM. Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. Journal of neurochemistry, 1994. 63(2), pp. 596-602.

Strawn JR, Ekhator NN, Horn PS, Baker DG, Geracioti TD. Blood pressure and cerebrospinal fluid norepinephrine in combat-related posttraumatic stress disorder. Psychosom Med 2004. 66:757–9.

Strawn JR, Geracioti TD. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. Depress Anxiety. 2008. 25:260–71.

Takahashı T, Kımoto T, Tanabe N, Hattorı TA, Yasumatsu N, Kawato S. Corticosterone acutely prolonged N-methyl-daspartate receptor-mediated Ca2+ elevation in cultured rat hippocampal neurons. Journal of neurochemistry, 2002. 83(6), pp. 1441-1451.

Taylor F, Cahill L. Propranolol for Reemergent Posttraumatic Stress Disorder Following an Event of Retraumatization: A Case Study. Journal of Traumatic Stress. 2002. 15:433–437.

Terzioğlu B, Kaleli M, Aydın B, Ketenci S, Cabadak H, Gören MZ. Increased Noradrenaline Levels in the Rostral Pons can be Reversed by M1 Antagonist in a Rat Model of Post-traumatic Stress Disorder. Neurochem Res, 2013; 38:1726–1733 DOI: 10.1007/s11064-013-1076-2.

True WR, Rıce J, Eısen SA, Heath AC, Goldberg J, Lyons MJ, Nowak J. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. Archives of General Psychiatry. 1993. 50(4), pp. 257-264.

Uno H, Eisele S, Sakai A, Shelton S, Baker E, Dejesus O, Holden J. Neurotoxicity of Glucocorticoids in the Primate Brain. Hormones and behavior, 28(4), 1994. pp. 336-348.

Uzbay T. Depresyon Modelleri, PsikofarmakolojininTemelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2004.

VA/DoD. VA/Dod Clinical Practice Guideline: Management of Post-Traumatic Stress. 2010. Available from: http://www.healthquality.va.gov/ptsd/ptsd-sum_2010a.pdf

Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, Marmar CR.. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. Biological Psychiatry 2003. 54:947– 949.

Vasterling JJ, Brailey K, Constans JI, Sutker PB. Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder. Neuropsychology. 1998. 12: 125-133.

Veldhuis HD, De Korte CCMM, De Kloet ER. Glucocorticoids facilitate the retention of acquired immobility during forced swimming. Eur. J. Pharmacol. 1985. 115, 211e217.

Walker DL, Davis M. Anxiogenic effects of high illumination levels assessed with the acoustic startle response in rats. Biol Psychiatry. 1997. 42:461–71.

Walker DL, Ressler KJ, Lu KT, Davis M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intraamygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear potentiated startle in rats. J Neurosci. 2002; 22:2343–2351.

Ward CL, Flisher AJ, Zissis C, Muller M, Lombard C. Exposure to violence and its relationship to psychopathology in adolescents.01. Inj. Prev. 2001., 7(4), pp. 297-301.

Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. Brain research, 1992. 588(2), pp. 341-345.

Weber DL, Clark CR, McFarlane AC, Moores KA, Morrıs P, Egan GF. Abnormal frontal and parietal activity during working memory updating in posttraumatic stress disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2005. 140(1), pp. 27-44.

Weiss JM, Goodman PA, Losito BG, Corrigan S, Charry JM, Bailey WH. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. Brain Res Rev 1981. 3:167–205.

Weiss JM, Stone EA, Harrell N. Coping behavior and brain norepinephrine level in rats. J Comp Physiol Psychol 1970. 72:153–160.

Wilner P. Methods for Assessing the Validity of Animal models of human psychopathology. In: Animal Models in Psychiatry. 1991. Vol. I. pp. 1–23.

Wolf OT. The influence of stress hormones on emotional memory: Relevance for psychopathology. Acta Psychologica, 2008. 127(3), pp. 513-531.

Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excessglucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. Brain research, 1990. 531(1-2), pp. 225-231.

Xie H, Han F, Shi X. Single-Prolonged Stress Induce Changes of CaM/CaMKIIα in the Rats of Dorsal Raphe Nucleus. Neurochemical Research. 2012. 37:1043–1049.

Yasuda RP, Cilsa W, Flores LR, Wall SJ, Li M, Satkus SA. Development of antisera selective for M4 and M5 muscarinic cholinergic receptors: distribution of M4 and M5 receptors in rat brain. Molecular Pharmacology. 1993; 43(2): 149-57.

Yehuda R, Gıller EL, Southwıck SM, Lowy MT, Mason JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stres disorder. Biological psychiatry, 1991. 30, pp. 1031-1048.

Yehuda R, Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in posttraumatic stress disorder. Annals of the New York Academy of Sciences, 1997; 821, pp. 57-75.

Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. The Journal of clinical psychiatry, 62 Suppl 17. 2001. pp. 41-46.

Yehuda R. Posttraumatic stress disorder. The New England journal of medicine, 346(2). 2002. pp. 108-114.

Yehuda R. Posttraumatic Stress Disorder: Overview. In: Larry RS, ed, Encyclopedia of Neuroscience. Oxford: Academic Press. 2009. pp. 853-858.

Yokoo H, Tanaka M, Tanaka T, Tsuda A. Stress-induced increase in noradrenaline release in the rat hypothalamus assessed by intracranial microdialysis. Experientia 1990. 46:290–292.

Zatzick DF, Russo J, Pitman RK, Rivara F, Jurkovich G, Roy-Byrne P. Reevaluating the association between emergency department heart rate and the development of posttraumatic stress disorder: A public health approach. Biological Psychiatry 2005. 57:91–95.

Zhou M, Bakker EH, Velzing EH, Berger S, Oitzl M, Joels M, Krugers HJ. Both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors regulate emotional memory in mice. Neurobiol. Learn Mem. 2010. 94, 530e537.

9. ETİK KURULU ONAY BELGESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	13.2013.mar	Çalışma: Yükseklisans
	PROJE ADI	Travma sonrası stres modelinde Glukokortikoidlerin rolü	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç.Dr. Hülya CABADAK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Marmara Üniversitesi Biyofizik ABD.	
	DESTEKLEYİCİ	BAPKO	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 22.05.2014 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof. Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi ve Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürü	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. İnci ALİCAN	Fizyoloji	Yürütücü Sekreteri	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Hasan Raci YANANLI	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi	Var Yok	EVET HAYIR	
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi	Var Yok	Evet Hayır	
Vet. Hek. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü Tıp Fakültesi ve Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Sorumlu Veteriner	Var Yok	Evet Hayır	
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	İstanbul Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürlüğü Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	
Billur AYGÖR	Emekli Memur	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	

10. EK 1

Abstracts
www.anatomy.org.tr
doi:10.2399/ana.15.001s

anatomy
An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy

Abstracts for the 13th Turkish Neuroscience Congress

April 30th 2015 to May 3rd 2015, Konya, Turkey

Anatomy 2015; 9(Suppl 1):S1-S69 ©2015 Turkish Society of Anatomy and Clinical Anatomy (TSACA)

Invited Lectures and Conferences

(C-001 — C-52)

Thursday, 30 April 2015
17:30 – 18:30
OPENING LECTURE (CONFERENCE 1)
New perspectives in neurosciences
Chairs: Prof. Dr. Nuran Hariri & Prof. Dr. Serdar Gergerlioğlu

C-001

New perspectives in neurosciences

Yaşargil G

Department of Neurosurgery, Yeditepe University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Intensive research activities within the past 200 years have revealed that the central nervous system (CNS) is a heterogeneous, heteromorphic, multidimensional and multifunctional compound organ system. Scientists working in Comparative Anatomy and Embryology determined that the transformative-adaptive evolution of the CNS occurred over an extensive time period of 500 million years and continues to unfold and progress. The phylogenic, ontogenic, histogenic, angiogenic, endocrinogenic and immunogenic defined compartments of the CNS present a unique macro- and microarchitecture along the spinal cord, brain stem, diencephalon and telencephalon with archipallial, paleopallial and neopallial intertwining architecture. The continuing upswing in scientific technology is providing medicine and surgery with tools of immense value; the availability of achromatic microscope, free from spherical aberration, invented by J.J. LISTER, 1830, in the United Kingdom, later the formulation of the equation "Angular Aperture" by Ernst ABBE, in 1880, Zeiss Company, Jena, Germany, followed by the Electron Microscope in 1933, Scanning Tunneling Microscope in 1981 and Positron Microscope in 1987. Scientists in biology and neurobiology have thus been compelled and stimulated to initiate profound studies on morphology and function of all organs and their cells. Scientists in molecular biology and genetics were ultimately able to reveal a fascinating inter- and intracellular microarchitecture such as receptors, microtubules, mitochondria and synapses. Scientists in physics and chemistry finally succeeded to bypass Abbe's optical limitation of 0.2 micrometers and the nanoscope was born. This latter achievement opens a new era in biology and pathology, allowing the study in-vivo of ultrastructures. The visualization of living ultra- micro-structures is a great accomplishment, a culmination of centuries of scientific endeavors.In contrast, the phylogenic aspects of vascular, neoplastic, degenerative, toxic and viral diseases of the CNS had hitherto found only marginal attention. The clinical, neuroradiological and neuropathological observations on a large number of patients with neurovascular and neoplastic lesions, degenerative diseases and viral infections alerted us to specific predilection sites of these diseases, which affect certain compartments of the CNS, in relation to their phylogenic, ontogenic, histogenetic and angiogenic order. The adjacent compartments remain unaffected. The conduct of these lesions teaches us new aspects in neuropathology. These observations will be presented and discussed.

Friday, 1 May 2015
8:30 – 10:30
SYMPOSIUM 1
Neuroendocrine control of reproduction
Chairs: Prof. Dr. Haluk Keleştimur & Doç. Dr. Süleyman Sandal

C-002

Neuroendocrine control of hypothalamus-pituitary-gonadal axis

Keleştimur H

Department of Physiology, Firat University Medical School, Elazığ, Turkey

deomed.

Conclusion: These results indicate that Ginkgo biloba extract EGb 761 can increase the susceptibility to PTZ-induced seizures in rats. For a more conclusive statement, it could be suggested that the other experimental epilepsy models could be used to examine the potential adverse effects of EGb 761 on the epileptic seizures.

Keywords: Ginkgo biloba, pentylenetetrazole, seizure, rat

P-050

The effects of melatonin application on nervous system at experimental epilepsy model made by PTZ

Şirinyıldız F[1], Ek RO[1], Cesur G[1], Yıldız Y[1], Ergin K[2]

[1]Physiology Depatment, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Aydın, Turkey; [2]Histology Embryology Depatment, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Aydın, Turkey

Objective: The purpose of this study is to examine of central nervous system changing parameters, metabolic changing parameters and peripheric central sysytem changing parameters between control group, epileptic group which is induced by Pentylenetetrazole (PTZ) and melatonin treatment groups (25mg/kg and 100 mg/kg). The examinations were done both intragroups and intergroups.

Methods: 40 wistar albino rat that are male and 12-14 week old divided into 4 groups (Kontrol, PTZ, MEL25, MEL100). Only solvent was injected to rats from Kontrol group and 35mg/kg dose of PTZ was injected to rats from PTZ group every other day total 23 days and 12 injections. 25 mg/kg melatonin+35 mg/kg dose PTZ was injected to rats from MEL25 group and 100 mg/kg melatonin+35 mg/kg dose PTZ was injected to rats from MEL100 group. Melatonin was injected half hour before PTZ injection and after PTZ injection rats were monitored for one hour. All doses injected intraperitoneally. The parameters that we looked for were; histologically cerebellum evaluation (4X and 10X microscobic photograph, last day after decapitation), hot plate nociceptive test (second, 19th day), epileptic seizure power scale (scores, every PTZ injection days).

Results: We found statically significant data for seizure scores. However there is no significant data for the tests histological evalution of cerebellum, hot plate nociceptive test (Significans value= $p<0.05$).

Conclusion: Our study showed that, melatonin has protective and healing power againist physiological changes that caused by epileptical seizures.

Keywords: pentylenetetrazole, rats, experimental epilepsy, melatonin, seizure scoring

P-051

The role of glucocorticoids in rat model of post-traumatic stress disorder

Tanrıverdi AM[1], Cabadak H[1], Gören MZ[2]

[1]Department of Biophysics, Marmara University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey; [2]Department of Pharmacology, Marmara University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Objective: Post-traumatic stress disorder is aa anxiety disorder where the subjects re experience the trauma with a reminder Steroids have important roles during stress has been shown in previous studies. In this study, the role of steroids on anxiety index were studied using a steroid prednisolone and steroid synthesis inhibitor metyrapone.

Methods: Female Sprague-Dawley weighing 200-250 g were adopted to reverce light-dark cycle received physiological saline (PS; 0.1 ml/100 g), prednisolone (20 mg/kg) or metyrapone (100 mg/k). Following injections, the rats were subjected to dirty cat litter in plexiglass cage for 10 minutes. One week following trauma, the rats were subjected to clean cat litter that served as trauma reminder, the behavioral parameters were calculated in elevated plus maze test. All procedures were made under dim red light and the anxiety index was calculated for each rat according the video recordings.

Results: In the non-traumatized control group the anxiety index was calculated as 0.63, traumatized controls anxiety index was calculated as 0.86. Two-way analysis of variance indicated a variance and an interaction was found between trauma and treatments ($p<0.0001$). Bonferoni post-test showed the PS treatment caused the variance ($p<0.001$).

Conclusion: Consequently, we have observed that prednisolone administered immediately before the trauma can prevent the development of PTSD. Collectively a non-significant increase in the anxiety has been observed with metyrapon treatment, pharmacological use of glucocorticoids seems to be more important thant the endogenous steroids in the development of PTSD.

This research was supported by grants supplied from Marmara University Research Fund (SAG-C-YLP-141014-0347).

Keywords: metyrapone, elevated plus maze test, locus coruleus, noradrenalin, anxiety index

P-052

Event-related delta oscillations are sensitive to progression of mild cognitive impairment

Emek Savaş DD[1], Çavuşoğlu B[2], Güntekin B[3], Ada E[4], Başar E[3], Yener GG[5]

[1]Department of Psychology, Dokuz Eylül University Faculty of Arts, Izmir, Turkey; [2]Department of Neurosciences, Dokuz Eylül University Institute of Health Sciences, Izmir, Turkey; [3]Brain Dynamics, Cognition and Complex Systems Research Center, Istanbul Kultur University, Istanbul, Turkey; [4]Department of Radiology, Dokuz Eylül University Medical School, Izmir, Turkey; [5]Department of Neurology, Dokuz Eylül University Medical School, Izmir, Turkey

Objective: Mild cognitive impairment (MCI) is considered as prodromal stage of Alzheimer's disease (AD). Decreased delta event-related oscillations (EROs) due to cognitive impairment have been demonstrated in prior studies of AD and MCI. In this study, we aimed to define an electrophysiological biomarker to predict the conversion from MCI to AD by using delta EROs and volumetric magnetic resonance imaging (vMRI).

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı	AYŞE MELEK	**Soyadı**	TANRIVERDİ
Doğum Yeri	LİCE	**Doğum Tarihi**	01/09/1986
Uyruğu	TC	**Tel**	
E-mail	aysemelek42@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Ens./Biyofizik ABD.	-
Lisans	Selçuk Üniversitesi A.Keleşoğlu Eğitim Fak./ Fizik Öğretmenliği	2011
Lise	Diyarbakır Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
Fizik Öğretmeni (657'ye tabî)	Milli Eğitim Bakanlığı	4(2012- halen)

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama**	**Konuşma**	**Yazma**
İngilizce	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
40	52,5							

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı (2012)	90,27099	90,47794	75,08128
ALES Puanı (2014)	87,63097	86,76927	70,50237
KPSS P10 Puanı (2012)	88.913		

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	Çok iyi