



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU MODELİ
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA PRAZOSİN TEDAVİSİNİN
NÖROTRANSMİTTERLER DÜZEYİNDE YAPTIĞI
DEĞİŞİKLİKLER**

SEMA KETENCİ
DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF.DR. M. ZAFER GÖREN

2017- İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU MODELİ
OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA PRAZOSİN TEDAVİSİNİN
NÖROTRANSMİTTERLER DÜZEYİNDE YAPTIĞI
DEĞİŞİKLİKLER**

SEMA KETENCİ
DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF.DR. M. ZAFER GÖREN

2017- İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Doktora
Anabilim Dalı : Tıbbi Farmakoloji
Tez Sahibi : Sema Ketenci
Tez Başlığı : Travma Sonrası Stres Bozukluğu Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda
Prazosin Tedavisinin Nörotransmitter Düzeyinde Yaptığı Değişiklikler
Sınav Yeri : Tıbbi Farmakoloji anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 16.06.2017

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

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. M. Zafer Gören

Kurumu

Marmara Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. M. Zafer Gören

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Şule Gök

Üsküdar Üniversitesi

Doç. Dr. Demet Akan

Bahçeşehir Üniversitesi

Doç. Dr. Hülya Cabadak

Marmara Üniversitesi

Yard.Doç. Dr. Medine Gülcebi İdrisoğlu

Marmara Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 20.07.2017 tarih ve 25 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Azize Sener

V. 20.07.2017

-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 aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla 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.

Tarih

SEMA KETENCİ

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden tamamlanmasına kadar her aşamada beni yönlendiren, insani değerlerini örnek aldığım, mesleğimde bana akademisyenlik yolunu açan çalışmalarına sabır ve hoşgörüsüyle destek olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım Sayın hocam Prof. Dr. Zafer Gören'e,

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini esirgemeyen Tez İzleme Komitesi Üyesi hocalarımdan Sayın Doç. Dr. Demet Akın'a,

Tez izleme komitesi ara görüşmelerinde, deneyimlerini paylaşan Tez İzleme Komitesi Üyesi hocalarımdan olan Sayın Prof. Dr. Şule Gök'e,

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve Biyofizik Anabilim Dalı'nda imkan sağlayan, misafirperverliklerini sunan Doç. Dr. Hülya Cabadak'a ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında ki desteklerini gördüğüm diğer hocalarıma ve değerli çalışma arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde sevgi ve varlıklarını esirgemeyerek moral veren biricik Aileme,

Doktora ve Yüksek lisans aşamalarında her zaman yanımda olan, çalışmalarına katkılarını eksik etmeyen birlikte çalışmaktan keyif aldığım Yard. Doç. Dr. Medine Gülçebi İdrisoğlu ve Yük. Müh. Kimyager Ece İskender'e ve değerli asistan arkadaşlarım;

Dr. Gökçe Acet, Dr. Banu Aydın, Araş. Gör. Tuğba Eryiğit ve Uzm. Dr. Gökçe Sarıdoğan'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-DRP-130116-0003 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET.....	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.Travma sonrası stres bozukluğunun tanımı	5
2.2. Travmatik stres ve beyin	8
2.2.1. TSSB için DSM- V tanı kriterleri	9
2.2.2. Travma sonrası stres modeli.....	11
2.2.2.1. Saldırgan hayvan kokusuna maruziyet.....	11
2.2.2.1.1. Yükseltilmiş (+) labirenti	11
2.2.2.1.2. Davranışsal parametreler.....	12
2.2.2.1.2.1. Anksiyete indeksinin skorlanması	12
2.2.2.1.2.2.. Donakalma süresi	13
2.3. Travma sonrası stres patogeneğinde limbik yapıların rolü	13
2.4. Travma sonrası stres ve tedavisi	14
2.5. Prazosin ve etki mekanizması	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Deney protokolü.....	17
3.1.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler	18
3.1.2. Cihazlar	18
3.1.3 .Kullanılan kitler	18
3.2. Hayvanlar ve barındırma koşulları.....	18
3.3. Saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakma yöntemi	19
3.4. Yükseltilmiş (+) labirenti anksiyete değerlendirmesi	19
3.4.1.1. Anksiyete indeksinin (N) skorlanması	19
3.4.1.2. Donakalma süreleri	20

3.4.1.3. Dışkı pellet sayıları	20
3.5. Araştırılan beyin bölgelerinin diseksiyonu	21
3.6. Nörotransmitter düzeylerinin tayini	21
3.6.1. LOWRY metodu ile protein tayini.....	21
3.6.2. Dokuların ELISA yöntemi için hazırlanması.....	22
3.6.2.1. Elde edilen homojenizatlardan ELISA yöntemi ile kantitatif tayini.....	22
3.6.2.2. Nörotransmitter düzeyinin belirlenmesi.....	22
3.7. Verilerin analizi.....	23
4. BULGULAR	24
4.1. Donakalma süreleri	24
4.2 Anksiyete indeks skorları (Nanksyete)	25
4.3 Dışkı pellet sayılarının sonuçları.....	26
4.4. ELISA Yöntemi sonucunda beyin bölgelerinde nörotransmitter düzeyleri.....	27
4.5.1. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri	32
4.5.2. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri	33
4.5.3. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri	34
4.5.4. Hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri	35
4.5.5. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri	36
4.5.6. Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri	37
4.5.7. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri	38
4.5.8. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri	39
4.5.9. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri	40
4.5.10. Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri	41
4.5.11. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri.....	42

4.5.12. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri	43
4.5.13. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri	44
4.5.14. Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri	45
4.5.15. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri	46
4.5.16. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri	47
4.5.17. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait asetilkolin esterase düzeyleri	48
4.5.18. Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait asetilkolin esterase düzeyleri	49
4.5.19. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait asetilkolin esterase düzeyleri	50
4.5.20. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait asetilkolin esterase düzeyleri	51
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	52
KAYNAKLAR	56
ETİK KURULU KARARI	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan deney gruplarının donakalma süreleri bakımından karşılaştırılması

Şekil 2: Prazosinin (16 mg/kg) anksiyete indexine etkisi (Nanksiyete indeksi)

Şekil 3: FTS ve 16 mg/kg prazosin tedavisinin EPM üzerinde gözlenen dışkı pellet sayısına etkisi

Şekil 4: Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait Noradrenalin düzeyleri

Şekil 5: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri

Şekil 6: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri

Şekil 7: Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri

Şekil 8: Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri

Şekil 9: Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri

Şekil 10: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri

Şekil 11: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri

Şekil 12: Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri

Şekil 13: Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri

Şekil 14: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri

Şekil 15: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri

Şekil 16: Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri

Şekil 17: Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri

Şekil 18: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri

Şekil 19: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri

Şekil 20: Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait Asetilkolin esteraz düzeyleri

Şekil 21: Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait Asetilkolin esteraz düzeyleri.

Şekil 22: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait Asetilkolin esteraz düzeyleri

Şekil 23: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait Asetilkolin esteraz düzeyleri.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: TSSB için DSM- V Tanı Kriterleri

Tablo 2: Taravmatize olan ve travmatize olmayan gruplar ve uygulanacak tedaviler

Tablo 3: Travma uygulanan ve uygulanmayan sıçanlarda fizyolojik tuzlu su tedavisinin ardından farklı beyin bölgelerindeki nörotransmitter düzeyinin karşılaştırılması

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC	: Anterior Singulat Korteks
ANOVA	: Varyans Analizi (Analysis of variance)
ASB	: Akut Stres Bozukluğu
AchE	: Asetilkolin Esteraz
BDZ	: Benzodiazepin
EPM	: Yükseltilmiş (+) Labirent (Elevated Plus Maze)
FTS	: Fizyolojik tuzlu su
GABA	: Gama-aminobutirik asit
NA	: Noradrenalin
NMDA	: N- metil D –aspartat
PRA	: Prazosin
PFC	: Prefrontal Korteks
S.H.	: Standart Hata
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

ÖZET

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA PRAZOSİN TEDAVİSİNİN NÖROTRANSMİTTERLER DÜZEYİNDE YAPTIĞI DEĞİŞİKLİKLER

SEMA KETENCİ

DANIŞMAN : PROF. DR. M. ZAFER GÖREN

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Giriş ve Amaç : Travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB) seyri sırasında, hastalıkla ilgili süreçlerin etiyopatogenezini aydınlatmak, hastalığın semptomatik tedavisi için uygun ilaç kullanımını belirleyebilmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Tüm prosedürler, Üniversite'nin yerel etik komitesi tarafından kabul edilmiştir. Sıçanlar, karanlık / ışık döngüsünü tersine çevirmek için uyarlandı ve deneyler karanlık döngüde gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar kirlenmiş kedi kumuna maruz bırakılmış ve travma hatırlatıcısı olarak temiz kedi kumuna yeniden tabi tutulmuştur. Davranış deneylerinin tamamlanmasından sonra sıçanlar kurban edilmiştir ve beyin bölgeleri, sıçan beyin atlası koordinatlarına göre izole edilerek dokular homojenleştirilmiştir. Nörotransmitter düzeylerinin tayini için nörotransmitterlere spesifik ELISA kitleri kullanılmış ve öncesinde standardize etmek amacıyla yapılan Lowry yöntemi ile protein içeriği hesaplanması sırasında miktarlar mg doku başına düzeltilmiştir.

Sonuçlar: Davranış parametrelerinin bütünleyici bir oranı olan anksiyete indeksi değerleri travma sonrası ve travma uygulanmayan sıçanlarda sırasıyla $0,71 \pm 0,03$ ve $0,91 \pm 0,03$ olarak bulunmuştur. Travmanın varlığı anksiyete indekslerinde anlamlı derecede farklılık ortaya koymuştur ($n=10$, $P<0,0001$). Travmayla ilişkili davranış belirtilerinde iki önemli beyin bölgesi olan amigdaloid kompleksinin ve rostral ponsun kolinerjik aktivitesinde önemli artışlar vardır. FTS ile tedavi edilen travma oluşturulmuş sıçanların amigdaloid kompleks ve rostral pons bölgelerinde NA düzeyi travma oluşturulmamış gruba göre anlamlı olarak artmıştır.

Tartışma: Deney sonuçların, asetilkolin, gaba ve noradrenalin enzimlerinin özellikle amigdaloid kompleks bölgede ki yoğunluğu, TSSB hastalarında özellikle bu bölgenin önemini arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: TSSB, GABA, Glutamat, Asetilkolin Esteraz, Noradrenalin

SUMMARY

CHANGES IN THE LEVEL OF NEUROTRANSMITTERS OF PRAZOSIN TREATMENT IN THE BRAIN REGIONS OF RATS IN A POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER MODEL

SEMA KETENCI

INSTRUCTOR : PROF. DR. M. ZAFER GÖREN

MEDICAL PHARMACOLOGY DEPARTMENT

Objectives : This study was performed to show the neurochemical components of the post-traumatic stress disorder (PTSD) in order to supply evidence for the etiopathogenesis of the disease. The neurochemical changes following the use of prazosin a useful drug choice were also investigated.

Method: All procedures were accepted by University Local Ethics committee for experimental animals. Wistar rats of both sexes were adapted to reverse dark/light cycle and the experiments were performed in the dark cycle. Rats were exposed to well soiled dirty cat litter and they were re-subjected to clean litter as the trauma reminder. The rats were sacrificed upon completion of the behavioral experiments and the brain regions were isolated according to the coordinates of Rat Brain Atlas. The tissues were homogenized. The AChE was evaluated using ELISA kit and the analyses were corrected per mg tissue upon calculating the protein content with Lowry method.

Results: The anxiety index (Nanx) which is an integrative ratio of the behavioral parameters observed on the elevated plus maze. The Nanx values were 0.71 ± 0.03 and 0.91 ± 0.03 , in traumatized and non-traumatized rats respectively. Statistical analyses revealed that there is significant difference in the traumatized rats ($n=10$ per group; $P<0.0001$). The table below shows the AChE in different brain regions. There are significant increases in the cholinergic activity of the amygdaloid complex and the rostral pons, which are two important brain regions in the stress-related behavioral signs. The NA level in the amygdaloid complex and rostral pons regions of trauma-treated rats treated with FTS increased significantly compared to the trauma-free group.

Conclusion: The results of the experiment show that the concentration of acetylcholine, GABA and noradrenalin, especially in the amygdaloid complex region, increases the importance of this region especially in PTSD patients.

Key Words: PTSD, GABA, Glutamate, Acetylcholine Esterase, Noradrenaline

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), kişide travma yaratan önemli bir olay sonrası ortaya çıkan, en az bir ay boyunca süren mental bir bozukluktur. TSSB'nin seyri sırasında yer alan bulgular arasında, kişinin travmayı hatırlatan ya da çağrıştıran uyarılarla karşılaşmaktan kaçınması veya aşırı uyarılma haline girmesi; travmatik olayı rüyalar ve/veya geriye dönüşler aracılığıyla yeniden yaşaması sayılabilir (1-4). Bu hastalığın fizyopatolojisinde hücresel ve moleküler düzeyde mekanizmalar hakkında bilinenler yeterince aydınlatılmamıştır.

Bu çalışma, saldırgan bir hayvanın kokusuna maruz bırakmak (Predator Scent Test) ile şartlandırılan sıçanlarda hastalıkla ilgili olduğu düşünülen beyin bölgelerinde nörotransmitter düzeylerinin değişimini incelemektir. Buna göre anksiyetede saldırgan hayvan kokusunun etkileri görülen veya görülmeyen sıçanlar belirlenecektir.

Saldırgan hayvan kokusu ile post travmatik stres bozukluğu oluşturulan sıçanlara prazosin uygulanmasının ardından hastalıkla ilgili olduğu düşünülen beyin bölgelerinin diseksiyonun yapılarak uygun deney protokolleriyle elde edilmiş homojenatlarda ELISA cihazı ile nörodejenaratif ve Santral Sinir Sistemi hastalıklarında önemi olduğu bilinen GABA, Glisin ve Noradrenalin, Glutamat gibi nörotransmitterlerin ayrıca travma sırasında arttığı bilinen asetilkolin miktarı dolayısıyla asetilkolin-esteraz'ın kantitatif düzeyine bakılarak hastalıkla ilgili süreçlerin etiopatogenezini aydınlatmak ve hastalığın semptomatik tedavisi ya da radikal tedavisi için uygun ilaç kullanımını belirleyebilmek amacıyla tasarlanmıştır.

TSSB yönetiminde genellikle, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), atipik antipsikotikler ve benzodiazepinler kullanılmaktadır, fakat çoğu durumda bu tedaviler başarısız veya yan etkileri nedeniyle kesilir (6-8). Yüksek noradrenerjik aktivite aşırı uyarılma, travma ile ilişkili olabileceği gösterilmiş ve kabuslar muhtemelen beyin prefrontal kortekste α -1 adrenerjik reseptörlerin uyarılması yoluyla gerçekleşmektedir. Uyku bozuklukları ve kabusların, α -1 adreno reseptör antagonisti prazosin ile beyinde noradrenalin etkilerini azaltarak mümkündür ve umut verici bir ajan olarak görünmektedir. Bu nedenle, TSSB patofizyolojisinde noradrenerjik sis-

temin rolünü daha ayrıntılı bir şekilde incelemek amaçlanmıştır. Dahası, TSSB hastalarında prazosin'in etkinliği ve tolerabilitesini değerlendirmek de amaçlarımız arasındadır.

Merkezi sinir sisteminde α -1 adrenerjik reseptörlerin, irkilme ve uyku yanıtlarında önemli olduğu bilinmektedir. Bu reseptörlerin uyarılması TSSB'ye bağlı travmaya katkıda bulunabilir. Prazosin, geleneksel olarak hipertansiyon ve iyi huylu prostatik hiperplazi tedavi etmek için kullanılan bir yüksek lipofilik α -1 adrenerjik reseptör blokörü olarak, travma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (9, 29, 30). Randomize klinik çalışmalar TSSB'de gece kabusları ve insomni için Prazosin'in belirgin etkinlik gösterdiğini söylemiştir. Daha önceki araştırmalar prazosin gibi alfa adrenerjik blokerlerin akut dönemde katekolamin artışının yarattığı kalp hasarını önleyebildiği de bildirmiştir. 2012 yılının başlarında, Mayo klinik, post travmatik stres bozukluğuyla ilişkili kabus görme tedavisi için bir kan basıncını düzenleme ilacı olan prazosin kullanımını bildirmiştir. Amaçlarımız arasında; travma sonrası stresin başlaması ve ilerlemesinde moleküler düzeydeki olayların anlaşılmasına katkıda bulunmak, bu alanda temel araştırma bilgimiz ve stres modeli arasında araştırma etkinliğimizi ilerletmek, travma sonrası stres modelinden klinik araştırmalara temel oluşturması açısından önemli olacağı, travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde prazosin'in katkısını belirlemek , travma sonrası stres bozukluğu modelinde öğrenme ile ilişkili beyin bölgelerinde (dorsal hipokampusda, prefrontal korteks, amigdaloid kompleks, rostral pons gibi) nörotransmitter düzeylerini belirlemek ve nörotransmitterler arasındaki olası etkileşimlere bakmak, travma sonrası stres grupları ve normal gruplar arasındaki moleküler düzeydeki farklılıkları ortaya çıkarmaktır.

Bu temel araştırmanın hedefi travma sonrası stresin başlaması ve gelişiminde öğrenme süreci ile ilişkili beyin bölgelerinde nörotransmitter düzeyinin belirlenmesine odaklanmasıdır. Buradan elde edeceğimiz verilerin mevcut literatüre ve TSSB tedavisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Yapılan çalışmada travma olarak adlandırılan durumun anlaşılır bir tanımlanmasının yapılarak, travma tanısının konmasından sonra kişide oluşan psikolojik rahatsızlıkların hangi etken durumlardan kaynaklandığının, travmanın tehdit durumlarının ve bu durumlara verilen duygusal tepkilerin, daha önce yapılan çalışmalarla örtüştürülerek tedavi edilmesinde ilerleme kaydedilmesi gereklidir. Tedavi için farmakoterapi yaklaşımı için ilaçlar geliştirilmiş, başarılı sonuçlar alınmıştır. Çalışmalarda, beynin plastisite yeteneği fazla olan travma etkenlerine daha hassas olan kısımlarında yoğunlaştırılarak TSSB'nin oluşturduğu nöral devreyi açıklama amaçlanmıştır. Beynin verdiği tepkimelerin sınıflandırılmasıyla ilgili yapılan çalışmaların klinik sonuçları yayımlanmış, DSM tanı kriterleri tablosu oluşturulmuştur. Sonuçlar yol gösterici olsa da klinik tanılarının değerlendirilmesinde farklı çalışma ve yorumlara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1. Travma sonrası stres bozukluğunun tanımı

Kişinin ruh yapısını ciddi anlamda bozabilecek şiddet, taciz, kaza, saldırı gibi olaylara maruz kalınmasına veya şahit olunması sonrasında görülen psikolojik rahatsızlıklar Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) olarak tanımlanmaktadır (1).

Gerçek bir ölüm veya ölüm tehdidinin bulunduğu, ağır yaralanmanın veya fiziksel bütünlüğe yönelik bir tehdidin ortaya çıktığı ve kişinin kendisinin yaşadığı ya da şahit olduğu olaylar travmatik yaşantılar olarak daha önceki yıllarda da tanımlanmıştır (2). TSSB'nin ilerlemesinde travmatik olgunun varlığının mevcudiyeti ileri sürülse de, bu tanının koyulabilmesi için yeterli olmayabilir (1). Zira birçok araştırmacının ortak görüşüne göre, TSSB tanısından söz edebilmek için sadece bir olaydan değil, birden fazla etken durumun birbirleriyle etkileşimlerde bulunması sonucunda ortaya çıkabilecek bir durum olarak tanımlanmaktadır. Travma sonrasında TSSB görülmeyebilir. Yine de başka psikopatolojik durumların travmaya nedeni olarak ilişkilendirilebilir.

TSSB'nin şiddeti konusunda yapılan bir çalışmaya göre, 2647 vaka içinde, TSSB'ye neden olabilecek 476 adet travma nedenlerinden, ortak özellik gösteren yedi adedi şu şekilde sınıflandırılmıştır: daha önce yaşanan travmalar, daha önceki psikolojik uygunluk, aile ile ilgili psikopatolojik durum, yaşanan travmanın tehdit

boyutu, sosyal desteğin travmada ki yeri, travmaya verilen duygusal tepkiler, travmada dissosiasyon durumu (3).

Travmatik yaşantıları, insanlar tarafından yaratılan (Savaş, işkence, taciz, kazalar vs.) ve doğal olaylar (Sel, deprem, ani ölüm vs.) olarak iki gruba ayırabiliriz. Travmatik olaylardan sonra ortaya iki durum çıkabilir: Akut Stres Bozukluğu (ASB) ve TSSB. Akut stres bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu arasındaki en önemli fark zaman ayrımıdır. ASB, en az 2 gün, en fazla 4 hafta sürer. Olaydan sonraki 4 hafta içerisinde ortaya çıkar. TSSB’de ise herhangi bir zaman sınırlaması yapılmamaktadır.

Horowitz (1990) tarafından ileri sürülen psikodinamik görüşe göre travmatik olay kişinin zihninde sürekli olarak tekrarlanır ve o kadar acı verici olur ki ya bilinçli olarak uzaklaştırılır ya da bastırılır (4). Kişinin travmayı kendisi ve dünyayla ilgili varolan inanç sistemiyle bütünleştirebilmesi için bir iç mücadele yaşadığına inanılır.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu, bir psikiyatrik tanı kategorisi olarak yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmış ve bu süreçte tanı ölçütlerinde çeşitli değişikliklere uğramıştır. Travmatik bir olaya maruz kalanların yaklaşık %5-12’si TSSB geliştirmektedir ve bu kişilerin çoğunda diğer psikiyatrik hastalıklar TSSB’ye eşlik etmektedir (5). Belli travma tipleri ve travma sonrası çevre ve yaşam koşullarının, klinik tablonun ciddiyetinde etkili olduğu bilinmektedir. Demografik özellikler, kişilik özellikleri ve önceki ruh sağlığı da TSSB gelişiminde önemli risk faktörleridir.

Tedavi algoritmaları TSSB tedavisi için farmakoterapiyi ikinci seçenek olarak önermektedir. TSSB’nin yeniden yaşantılama, kaçınma ve aşırı uyarılmışlık gibi ana belirtileri ile işlevsellikte azalma ve psikiyatrik eş tanı gibi ikincil belirtiler tedavi hedeflerini oluşturmaktadır. Farmakoterapi yaklaşımı ilk seçenek olarak seçici serotonin geri alım inhibitörlerini içerir. Trisiklik antidepresanlar, duygudurum düzenleyicileri ve atipik antipsikotik ilaçlar diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (6).

Travma sonrası stres bozukluğu tedavisinde birçok ilaç türü kullanılmaktadır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, ekstraselüler serotonin konsantrasyonunu gerinalımı inhibe ederek artırır. Yapılan klinik denemelerde fluoksetin, sertralin, paroksetin gibi SSRI’ların TSSB semptomlarını iyileştirmede başarılı oldukları gösterilmiştir (7, 8). İmipramin, amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar etkili olsa da yan etkileri ve ciddi toksisiteleri nedeniyle nadiren kullanılmaktadır (9, 10). Fenelzelin

(MAO İnhibitörü), imipramine karşı daha başarılı olmasına rağmen ciddi hipertansiyon krizleri nedeniyle pek kullanılmaz. Bu ilaçların dışında semptomları kontrol altına almak için β -Blokörler, antikonvülzanlar gibi ilaçlar da kullanılabilir. TSSB'nin yanında oluşan depresyon gibi diğer hastalıklara yönelik de farmakoterapi uygulamak gerekebilir.

Travma sonrası stres bozukluğu, istenmeyen şekilde araya giren düşünceler, aşırı uyarılma hali, geriye dönük hatırlamalar, kabuslar, uyku bozuklukları, hafıza ve konsantrasyon değişiklikleri ve irkilme yanıtları gibi spesifik semptomlarla karakterizedir. Dekleratif hafızada önemli yeri olan dorsal hippocampus stres etkenlerine çok hassas ve beynin en çok plastisite yeteneği olan kısımlarından biridir. Amigdaloid kompleks bölgesi ise olayların duygusal hafızasında ve korku yanıtlarının ediniminde kritik rol oynamaktadır (11). Medial prefrontal korteksin amigdalayı inhibe etmesiyle duygusal yanıt da modüle edilmiş olur (12, 13). Tüm bunlar gözönüne alındığında TSSB'nin oluşturduğu nöral devreyi anlamak mümkündür. TSSB ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmalarında medial prefrontal korteks, hippocampus ve amigdalada disfonksiyon görülmüştür (11, 12). Glutamat, strese maruz kalındığında hippocampus ilişkili öğrenme ve amigdala ilişkili duygusal işlemede kritik öneme sahiptir. Uygun olmayan Glutamat/NMDA reseptör sistemindeki sinyal iletimi de travmatik belleğin işlenmesinde bozukluğa sebep olmaktadır (14). Dopaminin noradrenaline dönüşmesini sağlayan dopamin-beta hidroksilaz enziminin aktarıldığı gendeki varyasyonlar da noradrenerjik mekanizmadaki değişikliklere neden olarak TSSB gibi anksiyete bozukluklarının görülmesinde etkili olmaktadır (15, 16).

Travma sonrası stres bozukluğu; yaygın, süregen ve işlevsellikte ağır düzeyde bozulmalara yol açabilen ruhsal bozukluklardan biri olduğundan son yıllarda bu alanda işlevsel ve yapısal nörogörüntüleme, genetik, endokrinolojik ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalar dikkat çekicidir. Özellikle dorsal hipokampus, prefrontal korteks (PFC), anterior singulat korteks (ACC), amigdaloid kompleks ve nukleus akumbens gibi beyin yapılarında TSSB'ye ilişkin çalışmaların giderek artması ile bu alandaki bilgilerimizi derinleşmektedir (17, 18).

2.2. Travmatik stres ve beyin

Ruhsal bozuklukların ağır seyrettiği TSSB ile ilgili olarak son dönemlerde fonksiyonel anlamda genetik, nerogörüntü ve moleküler alanlarda ileri düzeyde çalışmalar yapılmaktadır. Beynin yapısında bulunan Prefontal korteks, hipokampus, anterior singulat korteks, amiglada ile ilgili üst düzey araştırmaların geliştirilmesi TSSB hakkında sağlıklı değerlendirmeler yapmamıza olanak sağlamaktadır.

Fiziksel ve psikolojik stresörler olarak adlandıracağımız olaylara tepkime şeklinde verdiğimiz ruhsal ve davranış durumları travma olarak tanımlanır. Yada vücudumuzda ki fizyolojik değişim durumlarının dengesi sayılan homeostazdaki bozulmalara bağlı olarak verilen tepkimedir de diyebiliriz. Homeostazis ile ilgili tanımlama ilk defa Walter Cannon tarafından yapılmıştır (19). Gerçekte travma biyolojik bir faktör olup, beyin hücrelerini değişikliğe uğratarak bellek yapısını tahrip edebilir.

Travma durumlarında beynimiz buna birbiri peşi sıra devam eden süreçlerin etkileşimleri sonucunda tepki vermektedir. Daha basit anlamda açıklayacak olursak, süreç iki aşamalıdır. Sempatik sinir sistemi ‘hızlı’ tepkime verdiğinde durumdan uzaklaş yada mücadele et komutu verir. ‘Geciken’ tepkime ise ‘uyum sağla- ya da iyileş’ komutudur (20).

Savaş stresinin yarattığı ruhsal bozuklukların sınıflandırılmasıyla ilgili olarak yapılan ilk çalışmalar ‘Büyük travma tepkileri’ DSM-I başlığıyla literatürde yer almıştır (21). Bir sonraki çalışma olan DSM-II ise; 2. Dünya Savaşı, Kore ve hatta Vietnam savaşı dönemlerini dikkate almadan yayımlanmıştır.

Dolayısıyla ruhsal bozuklukların sınıflandırma ile ilgili doğrulayıcı değerlendirmeler yapılamadığından ikinci kaynak olarak gösterilen DSM-II çok faydalı olamamış, büyük travma adlı tanımlama yerine geçebilecek yeni bulgular elde edilememiştir (22).

Daha sonra sırasıyla 1987’de DSM-III-R, 2000 yılında DSM-IV ve son olarakta 2004 yılında DSM-IV-TR yayımlanmış olup, bu yayımlarda TSSB ile ilgili tanımlamalara yer verilmiştir. Özellikle DSM-IV’de yapılan TSSB tanımlaması; ağır yaralanmalar, gerçek ölüm durumlarında yada kişiye zarar verebilecek yaşanmış tehdit olaylarında oluşan psikolojik travmalar şeklinde açıklanmıştır (23).

Ancak günümüzde yapılan çalışmaların sonuçları göstermektedir ki, TSSB tanımında ve klinik tanıların değerlendirilmesinde yeni yorumlamalara gerek duyulmaktadır. Bu anlamda yayımlanan DSM-V’de, TSSB tanımı; bireyin her yaşta kendisinin doğrudan yada duyarak şahit olduğu ölüm, yaralanma, cinsel istismar gibi vakalarda ortaya çıkan klinik bulgular olarak yapılmıştır (24).

2.2.1. TSSB için DSM- V tanı kriterleri

Son yıllarda yapılan çalışmaların artmasıyla TSSB tanımında ve klinik belirtilerin kapsamında bir takım değişikliklere gidilmesine neden olmuştur. DSM-V’te (2013) gerçek ya da göz korkutucu bir biçimde ölümle, ağır yaralanmayla karşılaşmış ya da cinsel saldırıya uğramış olma, başkalarının başına gelen travmatik olayları doğrudan doğruya görme ya da öğrenme sonrası ortaya çıkabilen, özgül belirtilerle kendini gösteren ve her yaşta görülebilen klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır. DSM-V’te travmanın öznel bileşenlerine (korku, çaresizlik, dehşet hisleri) yer verilmemiştir (25). DSM-IV’te tanımlanan akut ve kronik ayrımı da DSM- V’te yer almamıştır. Bunun yanında uzun süredir belirti bağlamında tartışılan ve travmanın temel bileşenlerinden biri olarak görülen disosiasyona yer verilmiş disosiyatif alt tip isminde yeni bir tanımlama yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: TSSB için DSM-V tanı kriterleri.

- | |
|--|
| <p>A. Aşağıdaki yollardan biriyle (ya da birden çoğuyla) gerçek ya da göz korkutucu bir şekilde ölümle, ciddi yaralanmayla karşılaşma ya da cinsel şiddet içerikli saldırıya maruz kalma.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Doğrudan travmatik olay(lar) yaşama2. Başkalarının başına gelen travmatik olay(lar)ı doğrudan doğruya görme (yaşadığına tanık olma)3. Yakın aile bireylerinin ya da arkadaşlarının travmatik olay (lar) yaşadığını öğrenme. Aile bireyinin ya da arkadaşının ölümü ya da ölüm olasılığı kaba güçle ya da kaza sonrasında olmalıdır.4. Travmatik olayın rahatsız edici ayrıntılarıyla yineleyici bir şekilde ya da aşırı düzeyde karşı karşıya kalma (insan kalıntıları toplayan kişiler, çocuk sömürsünün ayrıntılarıyla tekrar tekrar karşılaşan polis memurları gibi). Böyle bir karşı karşıya gelme işle ilgili olmadıkça, elektronik yayın ortamları, televizyon, sinema ya da görseller aracılığı ile olmuşsa bu ölçüt uygulanmaz. <p>B. Travmatik olay (lar) dan sonra başlayan, travmatik olay (lar) a ilişkin istem dışı gelişen aşağıdaki belirtilerin en az birinin bulunması.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Travmatik olay(lar)ın yineleyici, istemsiz ve rahatsız edici anıları <p>Not: Altı yaşından büyük çocuklarda, travmatik olay (lar) ın içeriğinin ya da bu olay (lar) ın bir takım yönlerinin dışı vurulduğu yineleyici oyunlar görülebilir.</p> <ol style="list-style-type: none">2. İçeriği ya da duygulanımı travmatik olay(lar)la ilişkili, tekrarlayıcı ve rahatsız edici rüyalar <p>Not: Çocuklar içeriği belirsiz, korkutucu düşler görüyor olabilir.</p> |
|--|

Tablo 1: TSSB için DSM-V tanı kriterleri. (devam)

3. Kişinin travmatik olay(lar)ı yeniden yaşıyormuş gibi hissettiği ya da davrandığı çözülme (disosiyatif) tepkileri (geçmiş dönüşler ya da flashback yaşantıları)

4. Travmatik olay(lar)ın bir yönüne benzeyen ya da sembolize eden bir uyarana maruz kalındığında yoğun ya da uzun süreli sıkıntı hissetme

5. Travmatik olay (lar) ın bir yönüne benzeyen ya da sembolize eden uyaranlara karşı belirgin fizyolojik tepkiler verme.

C. Aşağıdakilerden en az biri ile belirli travmatik olay (lar) dan sonra ortaya çıkan, travmatik olay (lar) ile ilgili uyaranlardan sürekli biçimde kaçınma.

1. Travmatik olay(lar)la ilgili ya da yakından ilişkili rahatsız edici anılar, düşünceler ya da duygulardan kaçınma ya da bunlardan uzak durma çabaları

2. Travmatik olay (lar) ile ilgili ya da yakından ilişkili, rahatsız edici anılar, düşünceler ya da duyguları uyarandış anımsatıcılardan (insanlar, yerler, konuşmalar, etkinlikler, nesneler, durumlar) kaçınma ya da bunlardan uzak durma çabaları.

D. Aşağıdakilerden en az ikisi ile belirli, travmatik olay(lar)ın sonrasında başlayan ya da kötüleşen travmatik olay(lar)a ilişkin bilişlerde ve duygudurumda olumsuz değişiklikler

1. Travmatik olay(lar)ın önemli bir yönünü anımsamada güçlük çekme (özellikle disosiyatif amneziye bağlı olup kafa travması, alkol ve madde kullanımı ile ilişkili değildir)

2. Kendisi, diğer insanlar ya da dünyaya dair kalıcı ya da abartılı olumsuz inanışlar ya da beklentiler (ben kötüyüm, kimseye güvenilmez, dünya tümüyle tehlikeli bir yerdir, bütün sinir sistemim kalıcı bir şekilde bozuldu gibi)

3. Travmatik olay(lar)ın nedenleri ya da sonuçlarıyla ilgili olarak, kişinin kendisini ya da başkalarını suçlamasına yol açan, süreklilik gösteren çarpıtılmış bilişler

4. Süreklilik gösteren olumsuz duygusal durum (korku, dehşet, öfke, suçluluk, utanç gibi)

5. Önemli aktivitelere karşı duyulan ilgide ya da katılımıda belirgin azalma

6. Başkalarından kopma ya da başkalarına yabancılaşma duyguları

7. Sürekli bir şekilde olumlu duygular (mutluluk, memnuniyet, aşk gibi) yaşamada kalıcı yetersizlik

E. Aşağıdakilerden en az ikisi ile belirli travmatik olay (lar) ın ortaya çıkmasıyla başlayan ya da kötüleşen, travmatik olayla ilişkili uyarılmışlık ve tepki gösterme biçiminde belirgin değişiklikler.

1. İnsanlara ya da nesnelere karşı sözel ya da sözel olmayan saldırganlıkla dışa vurulan, kızgın davranışlar ve öfke patlamaları (bir kışkırtma olmadan ya da çok az kışkırtma karşısında)

2. Sakınmaksızın davranma ya da kendine zarar verici davranışlarda bulunma

3. Sürekli tetikte olma veya Aşırı irkilme tepkisi gösterme

4. Konsantrasyon güçlüğü ve Uyku bozuklukları (uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük ya da dingin olmayan bir uyku uyuma).

F. Bu bozukluğun süresi (B, C, D ve E tanı ölçütleri) bir aydan daha uzundur.

G. Bu bozukluk klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlev azalmasına neden olur.

H. Bu bozukluk bir maddenin (ilaç, alkol gibi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Varsa Belirtiniz;

Çözülme (disosiyatif) belirtileri gösteren kişinin belirtileri TSSB tanı ölçütlerini karşılamaktadır. Ayrıca kişitetikleyici etkene tepki olarak depersonalizasyon (Kendine yabancılaşma) ya da derealizasyon (çevreye yabancılaşma) belirtilerinden en az birini sürekli ya datekrarlayıcı olarak yaşamaktadır.

Geç başlangıç gösteren: Olaydan sonra en az altı ay geçmeden tanı ölçütleri tam olarak karşılanmamaktadır.

2.2.2. Travma sonrası stres modeli

TSSB belirtilerinin anlaşılmasında katkısı bulunan nörobiyolojik, bilişsel, davranışsal ve psikodinamik bilgileri üreten çalışmalar son 10 yıldır hızla artarak sürmektedir. Yeni bilgiler, yeni tedavi modellerinin geliştirilmesi ve uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Preklinik ve klinik çok daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmasına ve sadece birkaç tane kontrollü olarak düzenlenmiş tedavi çalışması bulunmasına rağmen (26), işaret edilen bulgular "birbirini etkileyen modeller" anlayışını destekler.

Bu anlayışta biyolojik ve psikolojik yatkınlık faktörlerinden bağımsız olarak, travmatik stresle yüzleşme sonrasında gelişen TSSB'nin şiddet ve gidiş boyutunu etkileyen bileşenleri tanımlar (27). TSSB belirtilerini açıklayan ilk biyolojik modelleri hayvan modellerine dayanmaktadır. TSSB ortaya çıkan davranışsal ve biyokimyasal değişikliklerin "kaçılamaz " ve/veya "kaçınılamaz" şok koşullarında meydana geldiği ve "davranışsal değişikliklerin nörotransmitter aktivite tarafından belirlendiği" şeklinde ortaya attıkları tezlerinin de destekleyici kanıtların ileri sürülmüştür.

2.2.2.1. Saldırgan hayvan kokusuna maruziyet

Yapılan çalışmalarda deneysel yöntemlerin çoğunda saldırgan bir hayvanın kokusuna maruz bırakmak (Predator Scent Test) yöntemi kullanılmaktadır. Yöntem, TSSB modeli olarak validasyonu yapılmış, insan modeline en uygun hayvan deneylerinden biri olarak kabul edilen “saldırgan bir hayvanın kokusuna maruz bırakılma” testi olarak literatürde yer almaktadır. Travma modeli oluşturmak için öncelikle sıçanlarda ters siklus sağlamak amacıyla bir haftalık izolasyon uygulanır, daha sonra aynı kedi tarafından 2 gün boyunca kullanılmış (kirletilmiş) kedi kumu plastik bir kaba alınarak, her bir sıçan, ayrı ayrı olmak üzere, kirletilmiş kedi kumu bulunan kaba 10 dk. konularak 1 hafta bekletilir. Ardından 7.günün sonunda temiz ve kuru kedi kumuna 10 dk bırakılarak bu şartlanma sonunda ki anksiyete indeksleri belirlenir.

2.2.2.1.1. Yükseltilmiş (+) labirenti (Elevated Plus Maze; EPM)

Emosyonel aktiviteyi test ederek ilaçların davranışsal, fizyolojik ve farmakolojik etkilerini araştırmak için kullanılır. Yerden belli bir yükseklikte iki açık ve iki kapalı kolu olan artı şeklinde bir deney düzeneğidir. Farklı ebatlarda deney protokolüne göre tasarlanabilir. Kapalı kola konulan hayvanın açık kola girmesi için geçen süre ve bu

kolda kalış süresini değerlendirmek için kullanılır. Anksiyolitik ajanların bu iki süreyi artırdığı, anksiyojenik ajanların ise azalttığı bulunmuştur.

Yükseltilmiş (+) labirenti, sosyal izolasyon, yeni çevrenin beslenmeyi baskılaması, diğer deney hayvanlarıyla sosyal etkileşim, delikli kutu, ödüllendirme-cezalandırma, yabancı bir kokuya maruz bırakma, uygulamasına dayanan şartlı zıtlasma testleri ve cezalandırma uygulamasına dayanan savunmaya yönelik gömme, pasif sakınma, ayak şoku verme, sıcak tabaka gibi testlerdir.

2.2.2.1.2. Davranışsal parametreler

Klinik öncesi çalışmalar kapsamında oluşturulan hayvan modelleri ile yeni ilaçların etki mekanizmaları, hastalıkların etiyopatogenezi ve anksiyolitik etkileri araştırılmaktadır. Bu modellerde en sık kullanılan hayvanlar sıçan ve farelerdir. Stres oluşturulan hayvanlarda; çevreyi keşif etme ve tanıma davranışlarındaki değişiklikler kaydedilerek, ilaca verilen yanıtlar değerlendirilir. İnsanlarda görülen stresle ilgili davranışları tam olarak karşılamasa da hayvan modellerinde sıçanlardaki bu davranışlar modelin esasını oluşturmaktadır. Travma yaratan bir çok etmen kullanılabilir. Sık kullanılan modeller arasında; açık alan, zorunlu yüzme, tekrarlayan stres uygulamaları, kuyruktan asma, yükseltilmiş artı labirenti, sosyal izolasyon, saldırgan kokusuna maruziyet gibi testleri saymak mümkündür. Bu çalışmada saldırgan kokusuna maruziyet yöntemi kullanılarak hayvanların davranışlarındaki değişimler ölçümlenmiştir. Ayrıca modellerin özellikleri ve kullanım alanları gözden geçirildiğinde; kolay oluşturulabilir ve tekrarlanabilir olmaları dolayısıyla tedaviyi sağlamaları ve tedavi edici etkilerinin daha etkin araştırılmasını sağlamaktadır. Saldırgan kokusuna maruziyet yönteminde davranışsal parametreler anksiyete indeksi skoru, donakalma süresi, açık/kapalı alanda kalma süresi ve dışkı pellet sayısı gibi gözlemsel verilerle oluşturulmuştur.

2.2.2.1.2.1 Anksiyete indeksinin skorlanması

“Yükseltilmiş (+) Labirent” testi uygulandıktan sonra her sıçan EPM’ye tek başına yerleştirilmektedir. 5 dk’lık video kamera çekiminin ardından bir sonraki sıçan için EPM yüzeyi, %5’lik alkol-su ile temizlendikten sonra ölçümler yapılmaktadır.

Sıçanlar EPM’nin merkezine yüzü açık kollardan birine bakar halde bırakılmaktadırlar. Davranışlar aşağıdaki parametrelerin ölçümüyle değerlendirilmektedir:

a: Açık kolda geçirilen zaman (sn)

b: Açık kollara giriş sayısı

c: Bütün kollara toplam giriş sayısı

Sıçanın bir kola tam olarak girişi, dört ayağının da o kol üzerinde bulunmasıyla değerlendirilirken ön ayaklarının her ikisinin de bir kol üzerinde bulunması sıçanın o kola yarım girmesi (yarım boy ilerlemesi olarak) değerlendirmeye alınmayacaktır.

Anksiyete indeksi 0 ile 1 arasında bir değerdir. İndekste bir artış anksiyete benzeri davranışlarda artışın olduğunu gösterir. $[N = 1 - \frac{1}{2} \times [(a / 300 \text{ sn}) + (b / c)]$

2.2.2.1.2.2. Donakalma süresi

Travma sonrası stres bozukluğu için bir başka davranışsal bulgu olan donakalma süresi yükseltilmiş artı labirent üzerinde alınan 5 dk' lık video kayıt analizlerinden kümülatif olarak hesaplanan, sıçanın hareketsiz sadece nefes alıp verdiği zamanlar olarak değerlendirilmektedir.

2.3. Travma sonrası stres patogenezinde limbik yapıların rolü

Noradrenerjik sistem TTSB' de en çok incelenen sistemdir. Noradrenerjik sistem PTSB de anksiyete, korku, vijilans ve seçici dikkatte rol oynar. Noradrenalin (NA), tehlikelerle başa çıkmada temel nörotransmitter olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bellek ve öğrenmedeki rolü çok önemlidir (3). Noradrenerjik sistemin tonik aktivitesi dikkatli taramayı, noradrenerjik sistemin fazik aktivitesi ise odaklanılmış ve seçici dikkati sağlar.

TSSB de tonik/fazik dengesi bozulur ve neticede flashbackler ve uygunsuz düşünce tarzları gelişmeye başlar (22, 23). TSSB'nin anlaşılmasında hayvan modellerinden biri olan kaçınılmaz şok modeli önem taşır. Burada travmadan kaçamama, öğrenme, ödül motivasyonunda ve araştırmacı davranışta azalma ile TSSB'deki bilişsel işlevlerde bozulma, sosyal geri çekilme davranışı ve duygulanımdaki sığılaşma benzer bulunmuştur. Öğrenilmiş çaresizlik durumu NA'nın azalmasıyla ilişkilidir.

Vietnam gazilerinde yapılan çalışmalarda 24 saatlik idrarda NA atılımı artmıştır. Trombosit alfa-2 reseptör sayısı ve lenfosit bazal cAMP ve Adenilat siklaz düzeylerini azalmış olarak tespit etmişlerdir (24). Bu bulgular reseptör sayısının azalmasına böylece yanıt verme kapasitesinin de azalmasına sebep olan kronik NA yüksekliğini yansıtmaktadır.

Şok ile ilk kez karşılaşıldığında NA sentez ve salınımında artış olur; ancak tekrarlayan travmayla birlikte amigdala, hipokampus, hipotalamus, korteks gibi bölgelerdeki tüketim neticesinde üretim tüketime yetişemez hale gelir (25). Buna ikincil olarak, postsinaptik adrenerjik reseptörlerde duyarlılık artış olur. Bu da tekrarlayan hafif streslerde dahi koşullanmış yanıtın ortaya çıkmasına sebep olur.

GABA (Gama amino bütirik asit) ise; en çok GABA-A reseptörü üzerinden nöronları inhibe etmektedir. Aşırı stres sonucu GABA ile oluşan down regülasyon glutamat sisteminin ağır basmasına; bu da hatıranın hafızaya yerleşmesine sebep olur. Benzodiazepin 'in (BDZ), GABA etkilerini potansiyelize etmeleri ve alkolün buna ek olarak NMDA (N- metil D- aspartat) blokajı yapması; TSSB de amnezi sağlamak amacı ile alkol ve BDZ kullanımına yol açmıştır. Ancak bu ajanlar anterograd amneziyi sağlarken, retrograd amnezi sağlamakta başarısızdırlar.

Daha önce yapılan travma ile ilgili araştırmalarda hipokampus, amigdalalar bölge ve korteksde muskarinik reseptörlerin rolleri gösterilmiştir (26). Ayrıca rostral pons'ta travma ile NA düzeyinin artırdığı da belirlenmiştir (27).

2.4. Travma sonrası stres ve tedavisi

TSSB tedavisinde farmakoterapi etkilidir. SSRI'lar ilk seçenek ilaçlardır. Bazı durumlarda diğer grup ilaçlar düşünülebilir. Uzun dönem tedaviler gereklidir. İlaç grupları arasında yanıt ve semptom şiddetini azaltmak konusunda en inandırıcı kanıtlar SSRI'lar ile mevcuttur (21).

Çeşitli travmalara yanıt verdiği kabul edilen sistemler; 1- hipotalamik-pituiter-adrenal eksen ve lokus sereleus sistem 2- Serotonerjik, GABA ve glutamat nörotransmitter sistemlerdir. İşte bu iki sistemdeki aktivite bozuklukları TSSB tedavi sürecinde farmakoterapinin esaslarını oluşturur (28).

TSSB değerlendirilirken travma sonrası geliştiği düşünülen; kabus olarak adlandırılacak geriye dönüşler, uyarılmaların artması ve sonrasında bundan kaçış olarak kümeleyebileceğimiz üç ana belirti mevcuttur (2). Bu ana belirtilerin yanında; işlevde azalma, sorunla baş etme yeteneğinde azalış gibi belirtilerden de söz edilebilir (29). Psikoterapi yada ilaç uygulamasına geçilirken bu belirtilerden yararlanır (30).

Bu anlamda TSSB farmakolojisi başlangıç ayağında serotonin geri alım inhibitörleri yer alır. Sonraki aşamalarda ise, buspiron, antidepresanlar ve duygu-düzenleyici

antipsikotikler kullanılır. Bu ilaç tedavisi sürecinde hedef; başlıca belirtiler olan fazla uyarılma, zarar verici davranışlardan uzaklaşma, depresyonu ve psikotik belirtileri iyileştirmektir (7).

Savaşa iştirak etmiş kişilerle, savaşta gazi olmuş kişiler üzerinde yapılan çalışmada, rastgele, çift kör, plasebo kontrollü 5 hafta süren tedavi sonucunda, TSSB belirtileri ve depresyonun azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle savaşa iştirak etmiş gruptaki kişilerde depresyonun azalması belirgindir (31). Başka bir çift-kör kontrollü çalışmada ise, trisiklik antidepressanlardan olan imipramin ve fenelzin kullanılmış, başta fenelzin olmak üzere iki ilacında TSBB olgularını azaltma yönünde etkili olduğu görülmüştür (32). Yapılan diğer bir çalışmada ise, TSSB oluşumlarında düzelmeler sağlayan paroksetin ve sertralin gibi ilaçlara benzer özellikler gösteren, Venlafaksin ilacının serotonerjik ve noradronerjik sistemlere etkisi denenmiş ve tedavide olumlu sonuç alınmıştır (28). Son dönemlerde yapılan başka bir esnek doz aralıklı çalışmada da; 8 hafta sonrasında olanzapinin TSSB belirtilerini plaseboya kıyasla daha da azalttığı belirlenmiştir (33).

2.5. Prazosin ve etki mekanizması

Prazosin yüksek kan basıncı (hipertansiyon) tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte tek başına veya birlikte kullanılır. Prazosin antihipertansifler denilen ilaçların genel sınıfına aittir. Kan damarlarını genişletici etkisi bilinmektedir. Bu kan basıncını düşürmeye yardımcı olur. Prazosin, bir α_1 adrenoreseptör antagonisti olup, sedasyona yol açmayan ve postsinaptik α_1 adrenerjik reseptörü bloke ederek norepinefrin uyarısını baskılar. Oral verilmesi takiben, insan plazma konsantrasyonları 2-3 saatlik bir plazma yarı ömrü ile yaklaşık 3 saat sonra doruğa ulaşır. İlaç plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Hayvan çalışmalarında görülmüştür ki; prazosin, yoğun esas demetilasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize edilir ve esas olarak safra ve dışkı ile vücuttan atılır. Prazosin kısa ürün bilgisinde önerilen maksimum doz 40 mg'dır. Prazosin, 16 mg iyi tolere edildiği ve alkol bağımlılığına da faydası olduğu bildirilmiştir. Genel olarak, çalışmalar hastaların ortak yan etki olarak baş dönmesi günlük 16 mg tolere edebilir olduğunu göstermiştir (31). Kabuslar için prazosin tedavisinin etkinliğini desteklemek için küçük ama olumlu bir kanıt temeli bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda glutamaterjik disregülasyonun, nörotransmitterlerin (adrenerjik ve serotonerjik), nöroendokrin yolların TSSB'nun patolojisinde önemli rol oynadıkları ve

beyin yapısında fonksiyonel değişikliklere yol açabildiği bildirilmiştir. TSSB'daki patolojik değişiklikler yeni tedavilerin geliştirilmesi ve hastaların yaşam standartlarını yükseltmesi konusunda etkili olacaktır (29). Adrenerjik reseptör blokeri olan prazosin, kabus, olayı yeniden yaşar gibi hissetme ve uykusuzluk semptomları için TSSB'de kullanılan umut verici bir alternatiftir. Şimdiye kadar, bu ilaçlar gibi uykusuzluk veya anksiyete gibi bazı ilişkili spesifik olmayan belirtileri hafifletmesine veya önlemesine rağmen TSSB tedavisinde benzodiazepinlerle beraber kullanmak için hiçbir tutarlı ampirik desteği yoktur. Dahası kontrollü klinik çalışmalar ve metaanaliz TSSB antidepresan etkili farmakolojik alternatiflerin arayışlarında klinisyenlerin yönlendirmek için gereklidir (30).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney protokolü

Proje başlık ve önerilerine uygun olarak Hayvan araştırmaları etik kurul onay belgesi (**72.2015.mar**) tarih ve dosya numarasıyla Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınarak çalışmalar başlatılmıştır.

Travma oluşturulmamış ve saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakma ile travma oluşturulmuş olmak üzere deney hayvanları iki ana gruba ayrılmıştır. Her bir grup kendi altında fizyolojik tuzlu su (FTS) ve prazosin (16 mg/kg) ile tedavi edilmiş gruplar olmak üzere toplam 4 gruba ayrılmışlardır (Tablo 2). Tüm gruplarda erkek sıçan kullanılmıştır. Uygulanacak tedavi dozuna ve zamanına literatüre bakılarak karar verilmiştir.

Tablo 2. Travmatize olan ve olmayan gruplar ve uygulanacak tedaviler

Gruplar	Travma*	Travma sonrası verilen tedavi	Açıklama
I	(-)	FTS	(-) kontrol
II	(+)	FTS	(+) kontrol
III	(-)	Prazosin	Sham tedavi grubu
IV	(+)	Prazosin	Sham tedavi grubu

* Travma (-) temiz kuma maruziyet; Travma (+): kirli kuma maruziyet; Bütün gruplar travma uygulamasından 1 hafta sonra travma hatırlatıcısı olarak temiz kumla karşılaştırılacaktır.

16 mg/kg dozunda ip olarak travmaya maruz bırakmadan 30 dak. önce uygulanmıştır. Travma oluşturulmamış grupların davranış deneylerinde temiz ve kuru kedi kumu kullanılmıştır. Kontrol gruplarına 1. günde aldıkları tedavi doğrultusunda enjeksiyondan 10 dk sonra 30cmx30cmx40cm boyutlarındaki pleksiglas bir kaba temiz kedi kumundan 125 ml alınarak, her bir sıçan, ayrı ayrı olmak üzere, temiz kedi kumuna 10 dk maruz bırakılmıştır. Deneylerin 7. gününde travma oluşturulmamış gruplarda bulunan sıçanlar yine temiz kedi kumuna maruz bırakılmışlardır.

Deney hayvanlarında travma modeli oluşturmak için saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakma testi (Predator Scent Test) kullanılmıştır. Saldırgan hayvan kokusu

olarak aynı kedi tarafından iki gün boyunca ıslatılmış ve kirletilmiş kedi kumu kullanılmıştır. Islatılmış ve kirletilmiş kedi kumuna maruz bırakma ile travma oluşturulmuş grupların deneyleri, ıslatılmış ve kirletilmiş kedi kumundan 30cmx30cmx40cm boyutlarındaki pleksiglas bir kaba 125 ml alınarak, her bir sıçan, ayrı ayrı olmak üzere, ıslatılmış ve kirletilmiş kedi kumuna 10 dk süre ile maruz bırakılmıştır. Travma gruplarına davranış deneylerinin 1. gününde ıslatılmış ve kirletilmiş kedi kumuna maruz bırakılırken, 7. günde travmayı çağrıştıracı etki olarak temiz kedi kumuna 10 dk süre ile konulmuşlardır.

3.1.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Etil alkol, %1 'lik Fosfat tampounu ve kit solüsyonları kullanılmıştır.

3.1.2. Cihazlar

Mindray MR-96A Elisa Reader, Lowry cihazı, otoklav, homojenizatör, mikrosantrifüz, vortex, Mikroplate okuyucu, video kayıt cihazı kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan kitler

Smart BCA protein (intron Biotech) tayin kiti, Rat GABA Elisa kit, Rat Glisin Elisa kit ve Rat Noradrenalin Elisa kitleri, Rat Glutamat Elisa kitleri, Rat Asetilkolinesteraz Elisa kitleri kullanılmıştır.

3.2. Hayvanlar ve barındırma koşulları

Marmara Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'nda temin edilen Spraque Dawley suşu 250-300 g ağırlığında erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar deneyler başlamadan 10 gün önce deneylerin yapılacağı yaşam koşullarına adapte edilmiştir. Sıçanlar her gün elle bir kere tutularak, standart sıçan yemi ve su ile beslenmiş ve her kafeste 1 sıçan bulunacak şekilde 12 sa aydınlık 12 sa karanlık siklus oluşturulan, sıcaklığı $21\pm3^{\circ}\text{C}$ 'de tutulan odalarda barındırılmışlardır. Sıçanlar, standart sıçan yemi ve su ile beslenerek, yiyecek ve su alımlarına hiçbir kısıtlama getirilmemiştir. Bütün testler, loş ışık altında karanlık fazda yapılmıştır.

3.3. Saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakma yöntemi

Bu çalışmada TSSB modeli olarak validasyonu yapılmış, insan modeline en uygun hayvan deneylerinden biri olarak kabul edilen “saldırgan bir hayvanın kokusuna maruz bırakılma” testi kullanılmıştır. Travma modeli oluşturmak için bir haftalık izolasyondan sonra, aynı kedi tarafından 2 gün boyunca kullanılmış (ıslatılmış,

kirletilmiş) kedi kumu plastik bir kaba 125 ml alınarak, her bir sıçan, ayrı ayrı olmak üzere, kirletilmiş kedi kumu bulunan kaba 10 dk. konulacak ve 7. günün sonunda temiz ve kuru kedi kumuna 10 dk bırakılmışlardır. Bu şartlanmayı takiben “Yükseltilmiş (+) Labirent” testi uygulanarak anksiyete indeksleri belirlenecektir. Kontroller ise her iki oturumda sadece temiz kedi kumu bulunan kafeslere yerleştirilmiştir.

Deney hayvanlarına uygulanacak prazosin dozuna literatüre bakılarak karar verilmiştir (34). Kontrol grubuna serum fizyolojik, travma gruplarına 30 dk önce sodyum prazosin (16 mg/kg, i.p.; Sigma) enjekte edilmiştir.

3.4. Yükseltilmiş (+) labirentinde anksiyete değerlendirilmesi

Bu şartlanmayı takiben EPM testi uygulanmıştır. Her sıçan EPM’ye tek başına yerleştirilecek, 5dk’lık video kamera çekimi yapılacak ve bir sonraki sıçan için EPM yüzeyi, %5’lik alkol-su ile temizlendikten sonra ölçümler skorlanmıştır.

3.4.1.1. Anksiyete indeksinin (N) skorlanması

Bir haftalık izolasyon sonrası davranış deneylerinin 7. gününde temiz kedi kum uygulamasından 10 dk sonra anksiyetenin belirlenmesinde yükseltilmiş artı labirent (Elevated plus maze: EPM) kullanılmıştır. Yükseltilmiş artı labirent yapımında malzeme olarak ağaç (tahta) kullanılmıştır.

Görsel olarak 2 açık kol (50cmx10cm) ve 2 kapalı koldan (50cmx10cm) oluşmaktadır. Kapalı kolların çevresindeki duvar yüksekliği 40cm iken labirentin yerden yüksekliği 50 cm’ dir.

Tek başına pleksiglas kapta 10 dk temiz ya da ıslatılmış ve kirletilmiş kedi kumuna maruz kalan sıçan, bu uygulamanın hemen ardından labirent üzerine alınarak 5 dk süre ile hareketleri video kamera yardımıyla kaydedilmiştir. Sıçanlar labirentin merkezine yüzü açık kollardan birine bakar halde bırakılmıştır. Bir sonraki sıçan labirent üzerine alınmadan önce labirentin tüm yüzeyi %5’ lik alkol ile temizlenmiştir.

Yüzü açık kollardan birine bakacak şekilde merkezi alana bırakılan sıçanların yükseltilmiş (+) labirent üzerinde 5 dk’ lık video kayıtları alındıktan sonra anksiyete indeksinin (N) belirlenmesinde, aşağıdaki davranışsal parametreler daha önce yukarıda bahsedilen formüle göre hesaplanmıştır.

3.4.1.2. Donakalma süresi

Travma sonrası stres bozukluğu için bir başka bulgu olan donakalma süresi yükseltilmiş (+) labirent üzerinde alınan 5 dk' lık video kayıt analizlerinden kümülatif olarak hesaplanmıştır.

3.4.1.3. Dışkı pellet sayıları

Tüm sıçanların labirent üzerinde bulundukları 5 dk boyunca dışkılama pellet sayıları anksiyetenin bir belirteci olarak kayıt edilip değerlendirilmiştir.

Saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakma ile oluşturulan PTSD modelinde, FTS; 16 mg/kg Prazosin tedavisi uygulanan sıçanların 7. gün Yükseltilmiş (+) Labirent (Elevated plus maze; EPM) verilerinden hesaplanan anksiyete indeksleri.

Yükseltilmiş (+) labirent deneyinden elde edilen veriler sonucu hesaplanmıştır. Barlardaki (+) işareti saldırgan hayvan koku testine (kirli kedi kumu) ve bir hafta sonra travma hatırlatıcısına (temiz kedi kumuna) maruz bırakılmış gruptur. Barlardaki (-) işareti sıçanlar ise temiz kedi kumuna iki kez maruz bırakılmış grubu tanımlamaktadır.

3.5. Araştırılan beyin bölgelerinin diseksiyonu

Dorsal hipokampus, rostral pons, amigdaloid korteks ve prefrontal korteks beyin bölgelerinde nörotransmitterlerin düzeyi araştırılmıştır. Buna göre; Grupların hepsinde anksiyete indeksi ve donakalma süreleri değerlendirildikten sonra sıçanlar dekapite edilmiştir. Sıçanların beyinleri Paxinos-Watson Sıçan Beyin Atlası'ndaki koordinatlara göre çıkarılmıştır. Koordinatlar; interaural hat 9.00 mm kabul edilecek şekilde sırasıyla beyin ucundan 13.20-11.20 mm, 6.70-4.70 mm ve 7,20 - 5,70 mm önünden çıkarılmıştır (36). Araştırılacak beyin bölgeleri ayrıldıktan sonra PBS ile yıkayıp - 80 °C'de muhafaza edilmiştir.

3.6. Nörotransmitter düzeylerinin tayini

LOWRY yöntemi ile protein çözeltilerinin ölçümlemesi sonrasında dokular, ELISA yöntemi için hazırlanarak elde edilen homojenatlardan Sandwich modeli tekniği kullanılarak kantitatif miktarları tayini yapılmış ve donakalma süreleriyle karşılaştırılmıştır.

3.6.1. LOWRY yöntemi protein ölçümü

Alkali ortamda bakır iyonu (Cu^{+2}) proteinlerdeki peptid bağları ile bir kompleks oluşturur ve Cu^{+1} e indirgenir. İndirgenmiş bakır ve proteinlerin yan zincirinde yer

alan Tyr, Trp ve Cys aminoasitleri Folin-Fenol reaktifini indirgeyerek renk oluşumuna neden olur. Oluşan rengin şiddeti protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve 660 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Uygulama Basamakları 1. Örnek ve standart tüplerine 1 mL protein çözeltisi ve standart çözelti, kör tüpüne de 1 mL saf su koyulur. 2. Tüm tüplere 3 mL C reaktifi eklendi. (C reaktifi 100:1 oranında A ve B reaktifi karışımından oluşturulur. A reaktifi %2 Na₂CO₃, % NaOH, % 0.16 Na-tartarat; B reaktifi ise %4 CuSO₄, 5H₂O’dır.) 3. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletilir. 4. Tüm tüplere 300 µL Folin-Fenol reaktifi vorteksenerek eklenir. 5. Oda sıcaklığında 45 dakika bekletilir. 6. Absorbanslar 660 nm’de köre karşı okunur. 7. Protein miktarları oluşturulan standart kalibrasyon grafiğinden yararlanarak hesaplanır (35).

Homojenize edilen beyin bölgelerinde protein tayini yapabilmek için Lowry metodu kullanılmıştır. Örneklerin Smart BCA protein (intron Biotech) tayin kitiyle Lowry metodu temeline uygun olarak beyin bölgelerinde protein miktarı tayini yapılmıştır. Standardize etmek amaçlı Lowry hesaplarında 500 µg protein miktarına karşılık gelen değerler nmol/mg cinsinden hesaplanmıştır.

3.6.2. Dokuların ELISA yöntemi için hazırlanması

Enzim Bağlı İmmunosorbent Testleri, bilinmeyen bir konsantrasyon antijen veya antikoru ölçmek için kullanılır. Test hızlı ve doğrudur. Elisa’da, 96 gözlü bir plakada bir kuyunun tabanına saflaştırılmış bir antijen kaplanır. Daha sonra hedef antikor eklenir ve antijene, ardından hedefe bağlanan etiketli bir sekonder antikora bağlanır. Bağlanmamış ürünler, her basamak arasında yıkanarak çıkarılır. Son olarak, kolorimetrik bir substrat, ikincil antikor üzerindeki etiketle reaksiyona girmek üzere eklenir.

3.6.2.1. Elde edilen homojenatlardan ELISA yöntemi ile kantitatif nörotransmitter tayini

Bu çalışmada kullanılan Elisa yönteminde amaç incelenen beyin bölgelerinde olası nörotransmitter değişimlerine ve miktarlarına bakmaktır. Seçilen beyin bölgelerindeki nörotransmitter düzeyinin travmaya maruz bırakılan ve travmaya maruz bırakılmayan, ayrıca travmaya maruz bırakılıp FTS veya prazosin ile tedavi edilen

travma sonrası stres modeli oluşturulmuş sıçanlarda düzeyinin belirlenmesi amaçlanarak, hastalıkla ilgili moleküler değişikliklerin yorumlanması ve analiz edilmesi sağlanmıştır.

3.6.2.2. Nörotransmitter düzeyinin belirlenmesi

Doku homojenatlarından Rat GABA Elisa kit, Rat Glisin Elisa kit ve Rat Noradrenalin Elisa kit ile Elisa Cihazı Sandwich modeli tekniği ile kantitatif miktar tayini yapılmıştır. Kontrol gruplarıyla karşılaştırma yapılacaktır. Saldırgan hayvan kokusuna maruz kalan sıçanlar ile kontrol grubu sıçanlarda spesifik beyin bölgelerinden elde edilen dokulardan oluşan homejenizatlarda belirtilen nörotransmitterlerin düzeyi belirlenmiştir. Rat Gama Amino Hidroksi Butirik Asit (GABA) Elisa kit, Rat Glisin Elisa kit ve Rat Noradrenalin Elisa kitleri kullanılmıştır.

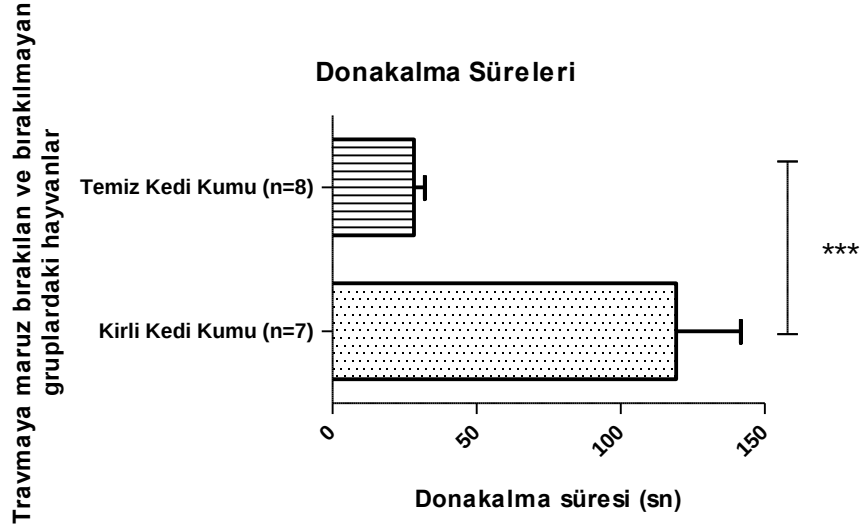
3.7. Verilerin analizi

Verilerin analizinde anksiyete indeksinin, donakalma sürelerinin ve dışkılama pellet sayılarının istatistik analizi için tek yönlü varyans analizi ve *post hoc* test olarak *Tukey's test* analizi kullanılmıştır. ELISA kantitatif sonuçları iki yönlü varyans analizi ve grupların ikili karşılaştırılmasında Student t-testi kullanılmıştır. Anlamlılık $P < 0,05$ düzeyinde araştırılmıştır. Veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Donakalma süreleri

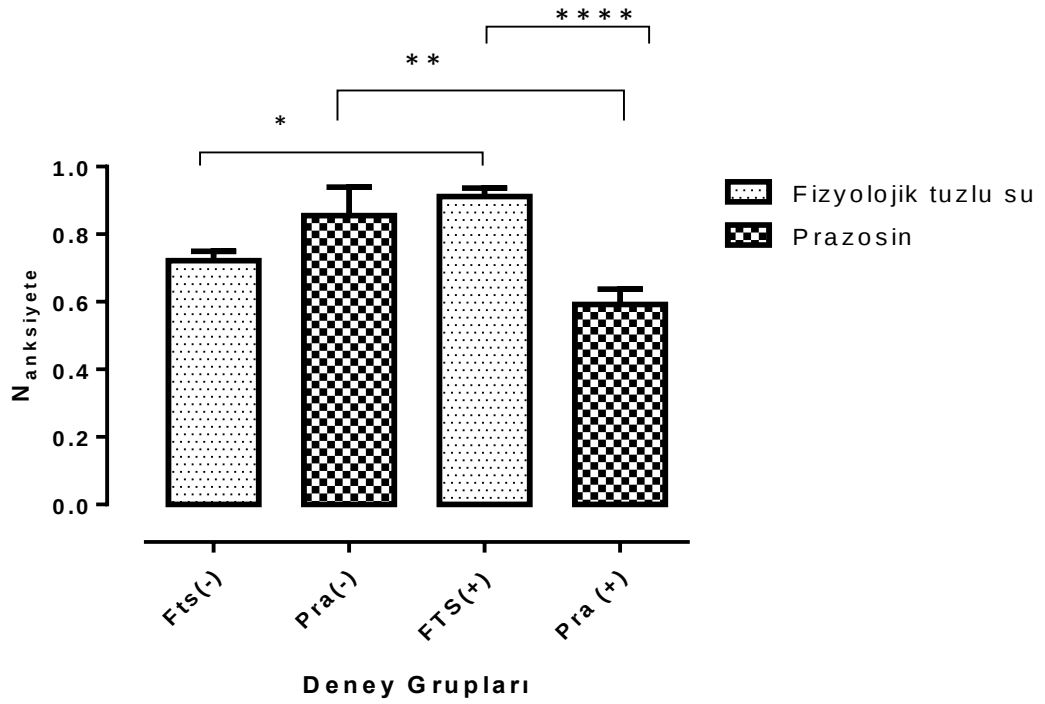
Saldırgan kokusuna maruziyet sağlayarak kirli kedi kumu ile travma oluşturulmuş sıçanlarda travmaya maruz bırakılmayan sıçanlar arasında 10 dk. boyunca kümülatif donakalma süreleri bakımından anlamlı olarak farklılık bulunmuştur. Kirli kedi kumu grubundaki sıçanların donakalma süreleri ortalama $119,3 \pm 22,43$ saniye iken temiz kedi kumundaki sıçanların donakalma süreleri ortalama $28,29 \pm 3,790$ saniyedir. Travmaya maruz bırakılan hayvanlarda donakalma sürelerinde anlamlı olarak artış gözlenmiştir ($P < 0,0004$); (Şekil 1).



Şekil 1: Travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan deney gruplarının travma çağrıştırıcısı olarak temiz kuma maruz bırakıldıktan sonra kaydedilen kümülatif donakalma sürelerinin (10 dk) karşılaştırılması (***; $P < 0,0004$).

4.2. Anksiyete indeks skorları (Nanksiyete)

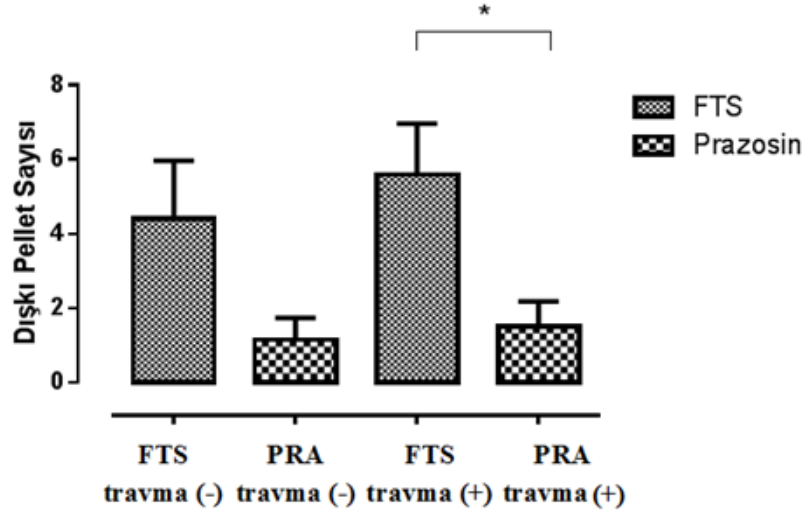
Travmanın varlığı anksiyete indekslerinde anlamlı derecede farklılık ortaya koymuştur (n=10, dF: 0,85, F=10,01, *P<0,001); (Şekil 2). Davranış parametrelerinin bütünüleyici bir oranı olan anksiyete indeksi değerleri travma sonrası ve travma uygulanmayan sıçanlarda sırasıyla $0,71 \pm 0,03$ ve $0,91 \pm 0,03$ olarak bulunmuştur.



Şekil 2: Prazosinin (16 mg/kg) anksiyete indeksine etkisi (Nanksiyete indeksi). Yükseltilmiş artı labirent deneyinden elde edilen veriler sonucu hesaplanmıştır. Barlardaki (+) işareti saldırgan hayvan koku testine (kirli kedi kumu) ve bir hafta sonra travma hatırlatıcısına (temiz kedi kumuna) maruz bırakılmış gruptur. Barlardaki (-) işareti sıçanlar ise temiz kedi kumuna iki kez maruz bırakılmış grubu tanımlamaktadır. Tek yönlü varyans analizi ile bulunan etkileşimde, varyans kaynağı prazosin etkisidir. (F=10.01, DF_n=3, Df_d: 31; **, P< 0.001) Sıçanlar iki maruziyet arası tedaviye tabi tutulmuşlardır. Saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakılarak travma oluşturulan ve prazosin ile tedavi edilen grupların anksiyete indeksleri, travma oluşturulmayan ve prazosin uygulanan gruba göre azalmıştır (Şekil 2). İki yönlü varyans analizi ile etkileşim ise ve varyans kaynağı prazosin verilen grup için (F=24, Df_n=1, Df_d: 32, ****, P<0.001) olarak belirlenmiştir.

4.3. Dışkı pellet sayıları

Davranış deneylerinin son günü olan yedinci günde yükseltilmiş artı labirent üzerinde sıçanın bu sürede dışkıladığı pellet sayısı kayıtları analiz edilmiştir.



Şekil 3: Saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakma ile oluşturulan PTSB modelinde, FTS ve 16 mg/kg prazosin tedavisinin EPM üzerinde gözlenen dışkı pellet sayısına etkisi (*; $P=0.01$).

Tek yönlü varyans analizi sonucu grupların kümülatif dışkı pellet sayısı ortalamaları arası anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır ($F: 4, 661$, $Df_n: 3$, $Df_d: 21$, $*P=0.01$).

Dışkı pellet sayısı saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakılarak stres oluşturulmuş ve FTS ile tedavi edilen gruptaki sıçanlarda anlamlı derecede artmıştır ($*P=0.01$); (Şekil 3)

Saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakılarak travma oluşturulmuş ve 16 mg/kg prazosin ile tedavi edilen gruptaki sıçanların dışkı pellet sayıları, saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakılarak travma oluşturulmuş ve FTS ile muamele edilen gruptaki sıçanların dışkı pellet sayısı ile kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı görülmektedir. 16 mg/kg prazosin tedavisi dışkı pellet sayısındaki artışı anlamlı derecede geri çevirmiştir. Emosyonelitenin bir göstergesi olan dışkı pelet sayısındaki artışı, prazosinin azalttığı görülmektedir.

4.4. ELISA yöntemi sonucunda beyin bölgelerinde nörotransmitter düzeyleri

Uygun kitlerle Elisa cihazında muamele edilen dokulardaki nörotransmitter düzeyleri sonuçları, çalıştığımız beyin bölgelerine göre farklılık göstermiştir. Bu sonuçlar aşağıdaki gibidir:

Travmatize etmek üzere kirli kedi kumu ve çağrıştırıcısı olarak temiz kedi kumu kullanılarak yapılan deneylerde farklı beyin bölgelerinden elde edilen homojenatlarda çeşitli nörotransmitterlerin düzeylerine bakılmıştır. Bakılan düzeyler mg doku başına düzeltilmiş ve Tablo.3'de sunulmuştur.

FTS tedavisi alan travmatize olan ve olmayan sıçanların amigdaloid komplekslerindeki noradrenalin düzeyi sırayla $3,07 \pm 0,24$ nmol/mg ve $3,88 \pm 0,22$ nmol/mg olarak bulunmuştur. Yapılan student t-testi analizinde strese maruz bırakılan ve fizyolojik tuzlu su (FTS) tedavisi alan gruplarda travma olmayan FTS gruplarına göre amigdaloid kompleks bölgesinde anlamlı olarak homojenatlarda noradrenalin düzeyi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($P=0,0424$).

Travmatize olmayan ve FTS ile tedavi edilen sıçanlardaki noradrenalin düzeyi $2,63 \pm 0,21$ nmol/mg iken travmatize olan sıçanlarda bu miktar $2,80 \pm 0,30$ nmol/mg'a yükselmiştir. Yapılan Student t-testi analizinde travmatize olan ve fizyolojik tuzlu su (FTS) tedavisi alan gruplarda travmatize olmayan FTS gruplarına göre prefrontal korteks bölgesinde noradrenalin düzeyinde anlamlı değişiklik ortaya çıkmamıştır ($P=0,6636$).

Travmatize olmayan ve FTS ile tedavi edilen sıçanlardaki noradrenalin düzeyi $7,394 \pm 0,23$ nmol/mg iken travmatize olan sıçanlarda bu miktar $18,89 \pm 3,6$ nmol/mg'a yükselmiştir (Tablo 3). Yapılan Student t-testi analizde travmaya maruz bırakılan ve fizyolojik tuzlu su (FTS) tedavisi alan gruplarda travma uygulanmayan FTS gruplarına göre rostral pons bölgesinde anlamlı olarak homojenatlarda noradrenalin düzeyi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($P=0,251$).

Travmatize olmayan ve FTS ile tedavi edilen sıçanlardaki dorsal hipokampus noradrenalin düzeyi $2,83 \pm 0,13$ nmol/mg iken travmatize olan sıçanlarda bu miktar $3,31 \pm 0,19$ nmol/mg'a yükselmiştir. Yapılan Studentt-testi analizinde travmatize edilen ve fizyolojik tuzlu su (FTS) tedavisi alan gruplarda travmatize edilmeyen FTS gruplarına

gore dorsal hipokampus bölgesinde noradrenalin düzeyinde anlamlı değişiklik ortaya çıkmamıştır ($P=0,80$).

Travmatize olmayan ve FTS ile tedavi edilen hayvanlarda amigdaloid kompleks bölgesinde GABA düzeyi $3,073 \pm 0,24$ nmol/mg iken; travmatize olan FTS tedavisi alan grupta GABA düzeyi $3,683 \pm 0,17$ nmol/mg olarak ölçülmüştür. Yapılan Student t-testinde travma ve FTS tedavisi arasında etkileşme bulunmuştur ($P=0,0424$).

Travmatize edilen FTS grubundaki hayvanlarda dorsal hipokampus bölgesinde ortalama GABA düzeyi $126,3 \pm 7,61$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama GABA düzeyi $122,9 \pm 2,83$ nmol/mg'dir. Travmanın hipokampüsteki GABA düzeyleri bakımından anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,6882$).

Travmatize edilen FTS grubundaki hayvanlarda rostral ponsta ortalama GABA düzeyi $136,2 \pm 6,58$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama GABA düzeyi $129,3 \pm 11,10$ nmol/mg'dir. Hem travmanın hemde FTS tedavisinin hipokampüsteki GABA düzeyleri bakımından anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,6071$).

Travmatize edilen FTS grubundaki hayvanlarda prefrontal kortekste ortalama GABA düzeyi $103,2 \pm 5,33$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama GABA düzeyi $110,6 \pm 5,84$ nmol/mg'dir. Hem travmanın hem de FTS tedavisinin hipokampüsteki GABA düzeyleri bakımından anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,3745$).

Travmatize edilen FTS grubundaki hayvanlarda amigdala ortalama glutamat düzeyi $31,8 \pm 2,28$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama glutamat düzeyi $32,22 \pm 2,79$ nmol/mg'dir. İstatistiksel olarak aralarında bir fark bulunamamıştır. Travma uygulanan FTS grubundaki hayvanlarda hipokampüste ortalama glutamat düzeyi $32,91 \pm 3,05$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama glutamat düzeyi $31,30 \pm 2,57$ nmol/mg'dir. Hem travmanın hem de FTS tedavisinin hipokampüsteki glutamat düzeyleri bakımından yapılan t-testine göre anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,6964$).

Travma uygulanan FTS grubundaki hayvanlarda prefrontal korteks için ortalama glutamat düzeyi $35,08 \pm 3,63$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama glutamat düzeyi $35,07 \pm 4,22$ nmol/mg'dir. Hem travmanın hem de FTS tedavisinin travmanın prefrontal korteks glutamat düzeyleri bakımından anlamlı derecede bir farkı olmadığı t-testi ile gösterilmiştir ($P= 0,9987$).

Travma uygulanan FTS grubundaki hayvanlarda rostral ponsda ortalama glutamat düzeyi $36,14 \pm 2,29$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama glutamat düzeyi $31,45 \pm 1,99$ nmol/mg'dir. Travmanın rostral pons glutamat düzeyleri bakımından yapılan t-testi analizine göre anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,1613$).

Travma uygulanan FTS grubundaki hayvanlarda amigdala ortalama glisin düzeyi $4,64 \pm 0,57$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama glisin düzeyi $4,03 \pm 0,44$ nmol/mg'dir. Hem travmanın hem de FTS tedavisinin amigdala da ki glisin düzeyleri bakımından t-testi analizine göre anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,4332$).

Travma uygulanan FTS grubundaki hayvanlarda hipokampus için ortalama glisin düzeyi $4,67 \pm 0,61$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama glisin düzeyi $5,08 \pm 0,84$ nmol/mg'dir. Travmanın dorsal hipokampus glisin düzeyleri bakımından t-testi analizine göre anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,7461$).

Travma uygulanan FTS grubundaki hayvanlarda prefrontal korteks için ortalama glisin düzeyi $3,99 \pm 0,35$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama glisin düzeyi $4,53 \pm 0,51$ nmol/mg'dir. Travmanın prefrontal korteks glisin düzeyleri bakımından t-testi analizine göre anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,4122$).

Travmatize edilen FTS grubundaki hayvanlarda rostral pons için ortalama glisin düzeyi $4,22 \pm 0,38$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama glisin düzeyi $4,262 \pm 0,5$ nmol/mg'dir. Hem travmanın hem de FTS tedavisinin rostral pons glisin düzeyleri bakımından t-testi analizine göre anlamlı derecede bir farkı olmadığı gösterilmiştir ($P=0,9551$).

Travmatize edilen sıçanlarda amigdaloid kompleks ortalama asetilkolin esteraz düzeyi $31,49 \pm 8,36$ nmol/mg iken travma uygulanmayan sıçanlarda ortalama asetilkolin esteraz düzeyi ise $2,76 \pm 0,31$ nmol/mg olarak bulunmuştur Travmanın amigdaloid kompleks bölgesinde asetilkolin esteraz düzeyleri bakımından yapılan t-testi analizine göre anlamlı derecede bir farkı olduğu gösterilmiştir ($P= 0,008$). Travmatize olmayan kontrol grubuna uygulanan prazosin grubunda da bir artışın olması bu kolin-erjik artışın prazosinden kaynaklandığını söylemektedir.

Travmatize edilen FTS grubundaki hayvanlarda dorsal hipokampüste ortalama asetilkolin esteraz düzeyi $3,87 \pm 1,0$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama asetilkolin esteraz düzeyi $29,76 \pm 19,07$ nmol/mg'dir. Travmanın hipokampus bölgesinde asetilkolin esteraz düzeyleri bakımından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,2123$).

Travmatize edilen FTS grubundaki hayvanlarda prefrontal korteks'te ortalama asetilkolin esteraz düzeyi $109,70 \pm 49,42$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama asetilkolin esteraz düzeyi $21,50 \pm 8,09$ nmol/mg'dir. Travmanın prefrontal korteks bölgesinde asetilkolin esteraz düzeyleri üzerine etkisinin t-testi analizine göre anlamlı olmadığı gösterilmiştir ($P= 0,1162$).

Travmatize edilen FTS grubundaki hayvanlarda rostral pons bölgesinde ortalama asetilkolin esteraz düzeyi $92,23 \pm 23,75$ nmol/mg iken travma uygulanmayan FTS grubunda ise ortalama asetilkolin esteraz düzeyi $1,53 \pm 0,22$ nmol/mg'dir. Travmanın hem de tedavinin prefrontal korteks bölgesinde, asetilkolin esteraz düzeyleri bakımından anlamlı olduğu gösterilmiştir ($P=0,0051$). Travma varlığında ACh düzeyinin arttığı gözlenmiştir.

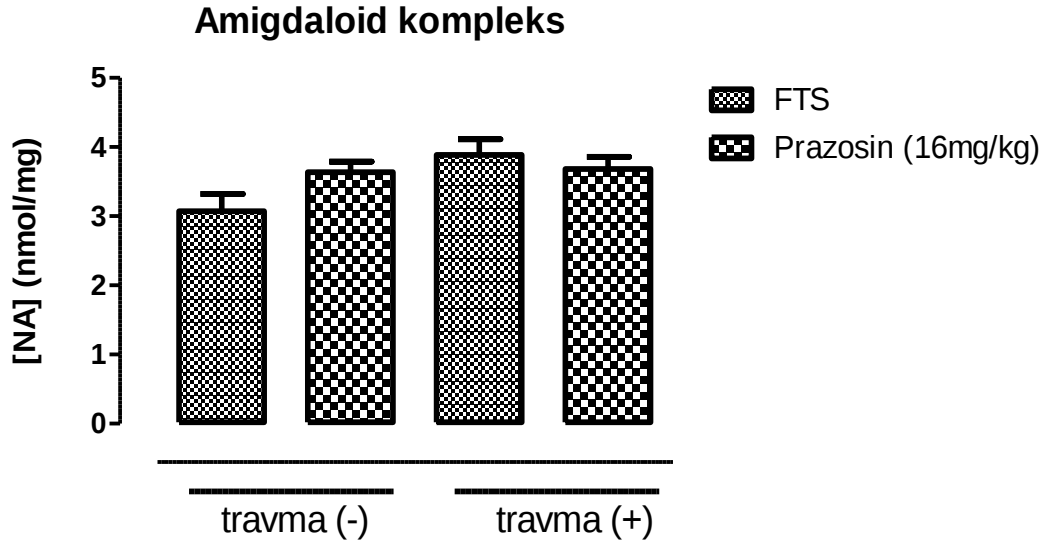
Özetle; noradrenalin, GABA ve asetilkolin esteraz aktivitesi amigdaloid komplekste anlamlı derecede travma uygulanan sıçanlarda farklı bulunmuştur. Noradrenalin düzeyi rostral ponsta anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. Rostral ponsta asetilkolin esteraz aktivitesi de istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Glisin ve glutamat düzeylerinde bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo.3 Travma uygulanan ve uygulanmayan sıçanlarda fizyolojik tuzlu su tedavisinin ardından farklı beyin bölgelerindeki nörotransmitter düzeyinin karşılaştırılması

Nörotransmitter ortalama $\pm$ osh (nmol/mg doku)	Beyin bölgeleri	Travma (-) (n=6)	Travma (+) (n=6)	P değeri
Noradrenalin	Amigdaloid kompleks	3,07 $\pm$ 0,24	3,88 $\pm$ 0,22	0,0424*
	Dorsal Hipokampus	2,83 $\pm$ 0,13	3,31 $\pm$ 0,19	0,080
	Prefrontal korteks	2,63 $\pm$ 0,21	2,80 $\pm$ 0,30	0,6636
	Rostral Pons	7,394 $\pm$ 0,23	18,89 $\pm$ 3,36	0,0251*
GABA	Amigdaloid kompleks	3,07 $\pm$ 0,24	3,86 $\pm$ 0,22	0,0424*
	Dorsal Hipokampus	122,9 $\pm$ 2,83	126,3 $\pm$ 7,61	0,6882
	Prefrontal korteks	103,2 $\pm$ 5,33	110,6 $\pm$ 5,84	0,3745
	Rostral Pons	136,2 $\pm$ 6,58	129,3 $\pm$ 11,10	0,6071
Glisin	Amigdaloid kompleks	4,03 $\pm$ 0,44	4,64 $\pm$ 0,57	0,4332
	Dorsal Hipokampus	5,08 $\pm$ 0,84	4,67 $\pm$ 0,61	0,7461
	Prefrontal korteks	4,53 $\pm$ 0,51	3,99 $\pm$ 0,35	0,4122
	Rostral Pons	4,262 $\pm$ 0,5	4,22 $\pm$ 0,38	0,9551
Glutamat	Amigdaloid kompleks	32,22 $\pm$ 2,79	31,81 $\pm$ 2,28	0,9132
	Dorsal Hipokampus	31,30 $\pm$ 2,57	32,91 $\pm$ 3,05	0,6964
	Prefrontal korteks	35,07 $\pm$ 4,22	35,08 $\pm$ 3,63	0,9987
	Rostral Pons	31,45 $\pm$ 1,99	36,14 $\pm$ 2,29	0,1613
Asetilkolin Esteraz	Amigdaloid kompleks	2,76 $\pm$ 0,31	31,49 $\pm$ 8,36	0,008*
	Dorsal Hipokampus	29,76 $\pm$ 19,07	3,87 $\pm$ 1,0	0,2123
	Prefrontal korteks	21,50 $\pm$ 8,09	109,7 $\pm$ 49,42	0,1162
	Rostral Pons	1,53 $\pm$ 0,22	92,23 $\pm$ 23,75	0,0051*

* Eşleşmemiş verilerde iki-yönlü “Student t- test”ine göre farklı ($P < 0, 05$).

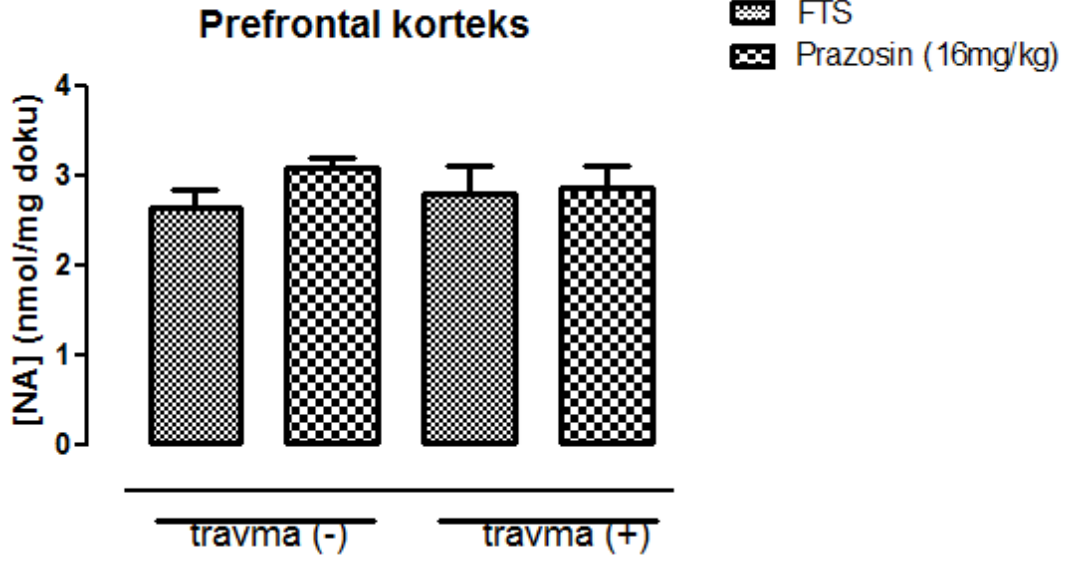
4.5.1. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri



Şekil 4: Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait Noradrenalin düzeyleri. ($F=0,78$, $Dfn= 1$, $Dfd= 17$, $P=0, 3891$)

Yapılan iki yönlü varyans analizi sonuçlarına göre travmatize edilip prazosin ile tedavi edilen hayvanların amigdaloid kompleks bölgesindeki NA düzeyinde travmatize olmayan prazosin grubuna göre farklılık göstermemiştir ($F=0,78$, $Dfn= 1$, $Dfd= 17$, $P=0, 3891$) ; (Şekil 4).

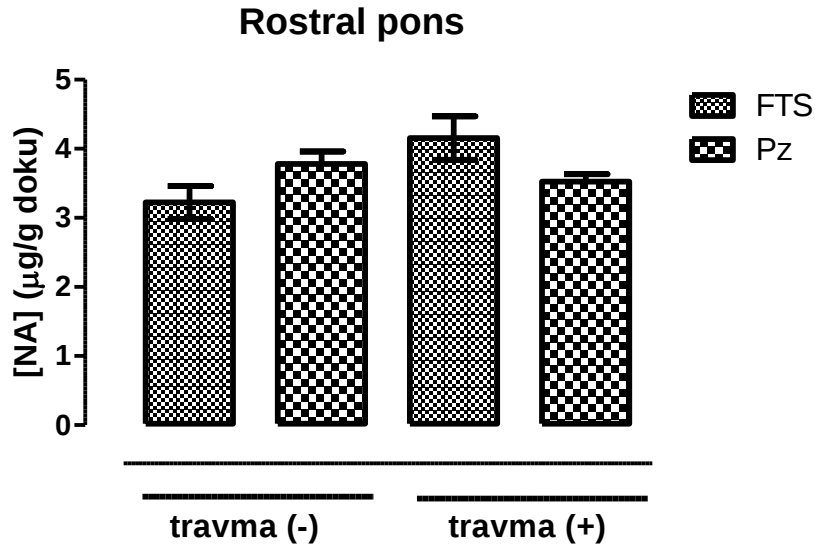
4.5.2. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri



Şekil 5: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait NA düzeyleri ($F=0,78$, $Dfn= 1$, $Dfd= 17$, $P = 0, 3891$).

Yapılan iki yönlü varyans analizi sonuçlarına göre travmatize edilip prazosin ile tedavi edilen hayvanların prefrontal korteks bölgesindeki NA düzeyinde travmatize olmayan prazosin grubuna göre farklılık göstermemiştir ($F=0,78$, $Dfn= 1$, $Dfd= 17$, $P=0,3891$); (Şekil 5).

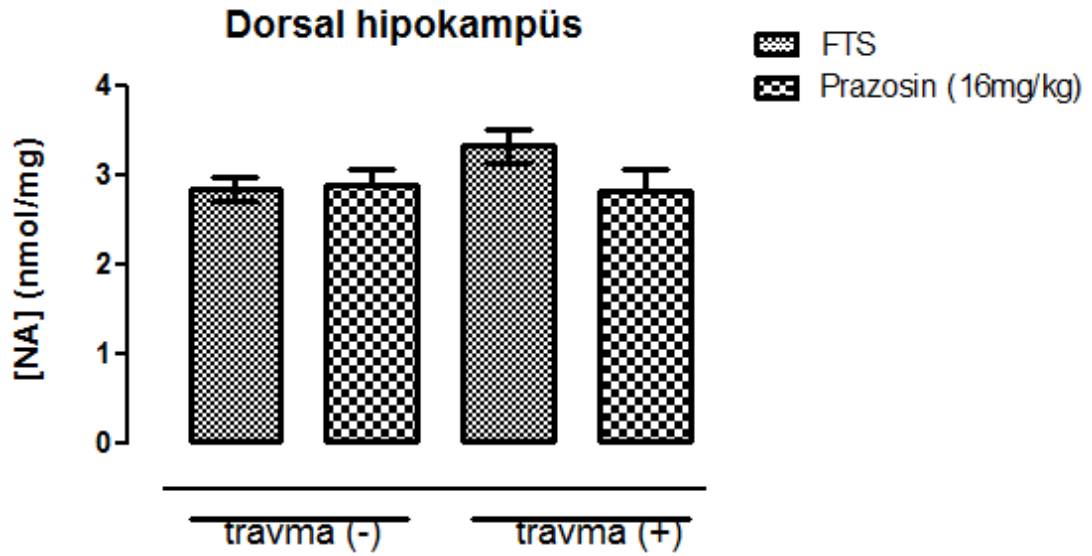
4.5.3. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri



Şekil 6: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait NA düzeyleri ($F=0,43$, $Dfn=1$, $Dfd=18$, $P=0,5187$).

Yapılan iki yönlü varyans analizi sonuçlarına göre travmatize edilip prazosin ile tedavi edilen hayvanların rostral pons bölgesindeki NA düzeyinde travmatize olmayan prazosin grubuna göre farklılık göstermemiştir ($F=0,43$, $Dfn=1$, $Dfd=18$, $P=0,5187$) ; (Şekil 6).

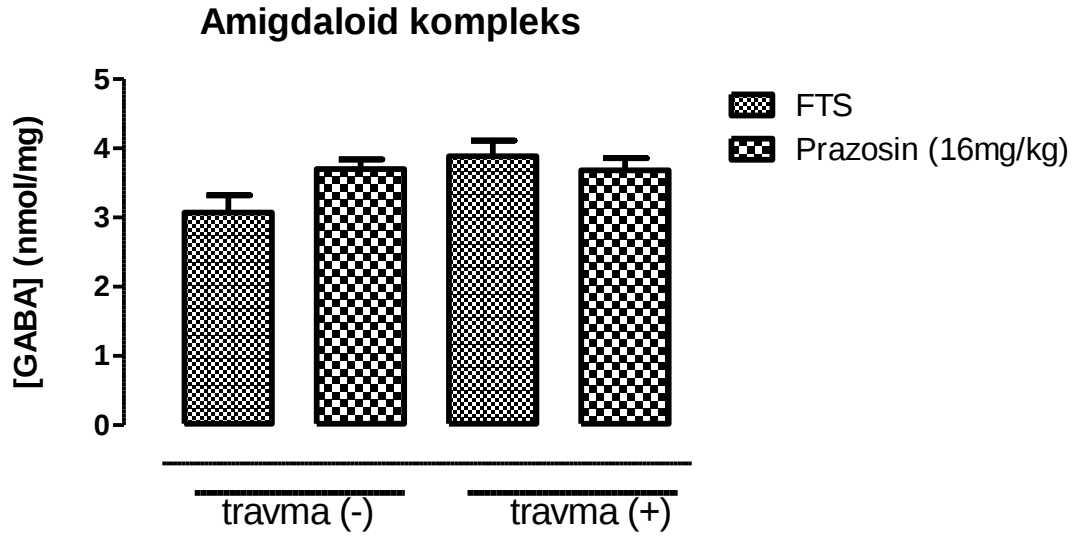
4.5.4. Dorsal hipokampüs bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait NA düzeyleri



Şekil 7: Dorsal hipokampüs bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait NA düzeyleri ($F=1,40$, $Df_n=1$, $Df_d=18$, $P=0,2519$).

Yapılan iki yönlü varyans analizi sonuçlarına göre travmatize edilip prazosin ile tedavi edilen hayvanların dorsal hipokampüs bölgesindeki NA düzeyinde travmatize olmayan prazosin grubuna göre farklılık göstermemiştir ($F=1,40$, $Df_n=1$, $Df_d=18$, $P=0,2519$) ; (Şekil 7).

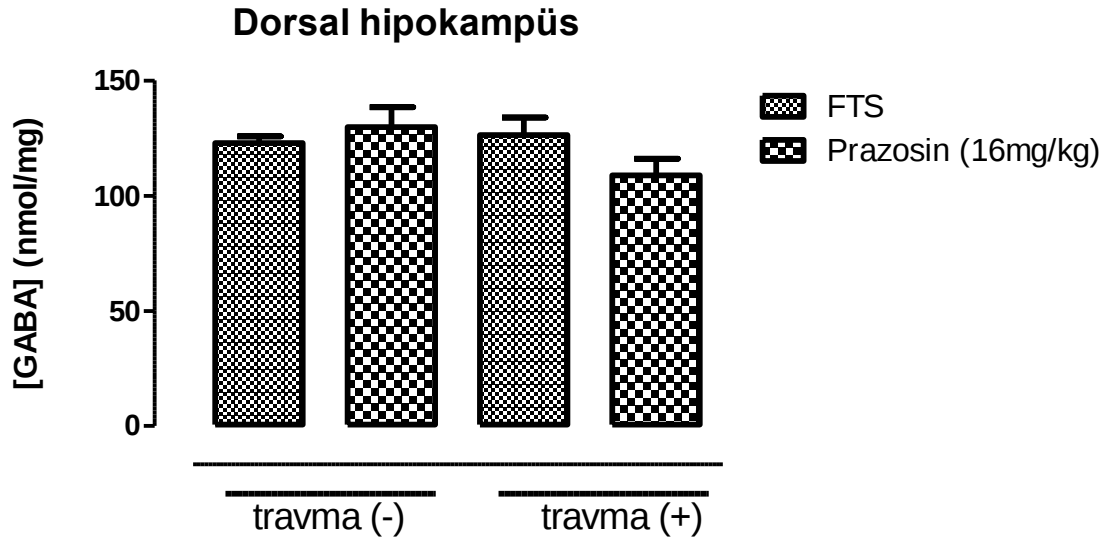
4.5.5. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri



Şekil 8: Amigdaloid kompleks bölgesinde travma maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait GABA düzeyleri ($F=1,16$, $Dfn= 1$, $Dfd= 18$, $P=0, 2954$).

Yapılan iki yönlü varyans analizi sonuçlarına göre travmatize edilip prazosin ile tedavi edilen hayvanların amigdaloid kompleks bölgesindeki GABA düzeyinde travmatize olmayan FTS grubuna göre farklılık göstermemiştir ($F=1, 16$, $Dfn= 1$, $Dfd= 18$, $P=0, 2954$) ; (Şekil 8).

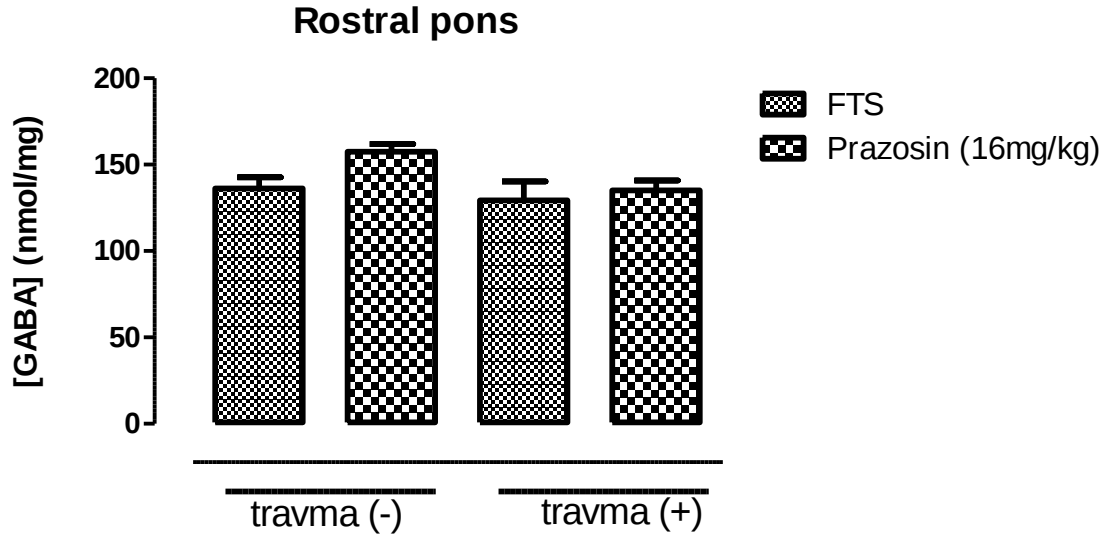
4.5.6. Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri



Şekil 9: Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait GABA düzeyleri ($F=0,14$, $Dfn=1$, $Dfd=18$, $P=0,4707$).

Yapılan iki yönlü varyans analizi sonuçlarına göre travmatize edilip prazosin ile tedavi edilen hayvanların dorsal hipokampus bölgesindeki GABA düzeyinde travmatize olmayan FTS grubuna göre farklılık göstermemiştir ($F=0,14$, $Dfn=1$, $Dfd=18$, $P=0,4707$) ; (Şekil 9).

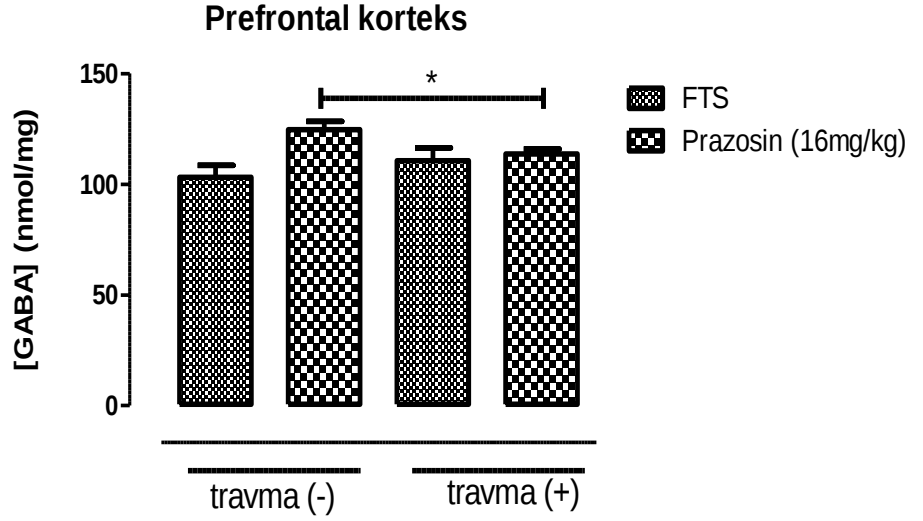
4.5.7.Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri



Şekil 10: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait GABA düzeyleri ($F=3,68$, $Dfn= 1$, $Dfd= 18$, $P=0, 0710$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların rostral pons bölgesindeki GABA düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F=3,68$, $Dfn= 1$, $Dfd= 18$, $P=0, 0710$); (Şekil 10).

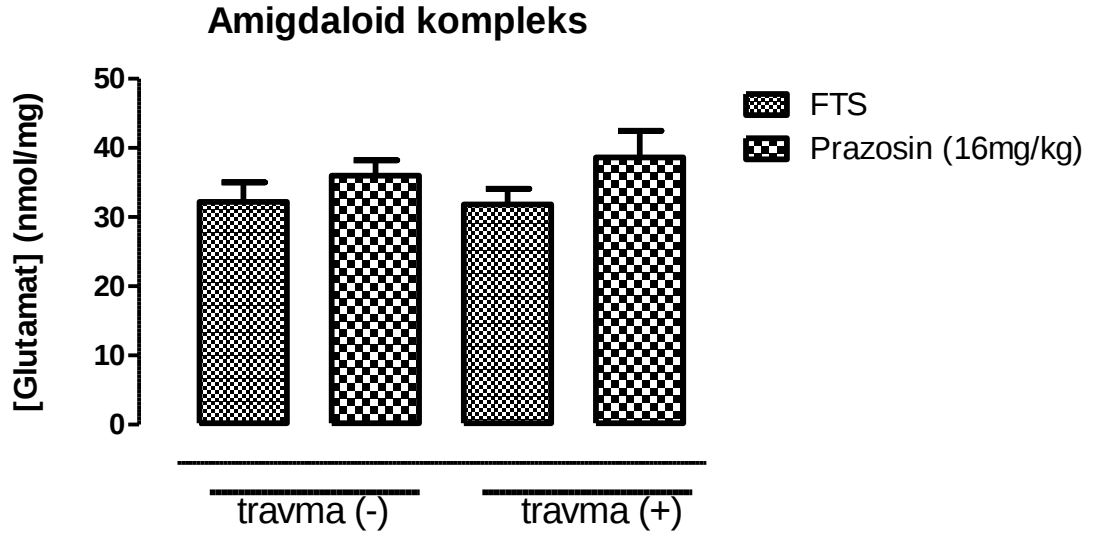
4.5.8. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait GABA düzeyleri



Şekil 11: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait GABA düzeyleri ($F= 894,23$, $DFn: 3$, $DFd: 36$, $P<0,0001$).

Yapılan iki yönlü varyans analizinde, deney gruplarındaki hayvanların prefrontal korteks bölgesindeki GABA düzeyleri hem travmanın hem de uygulanan prazosin tedavisinin arasında anlamlı derecede bir etki olduğu saptanmıştır. Grupların birbiriyle karşılaştırılması sırasında travmatize olmayan kontrol grubunun prazosin ile tedavi edilen travmatize gruptan anlamlı derecede farklı olduğu gösterilmiştir ($F= 894,2$, $DFn: 3$, $DFd: 36$, $P< 0,0001$) ; (Şekil 11). İstatistiksel farklılık, travmanın anlamlı derecede varyasyonun kaynağı olduğunu göstermiştir.

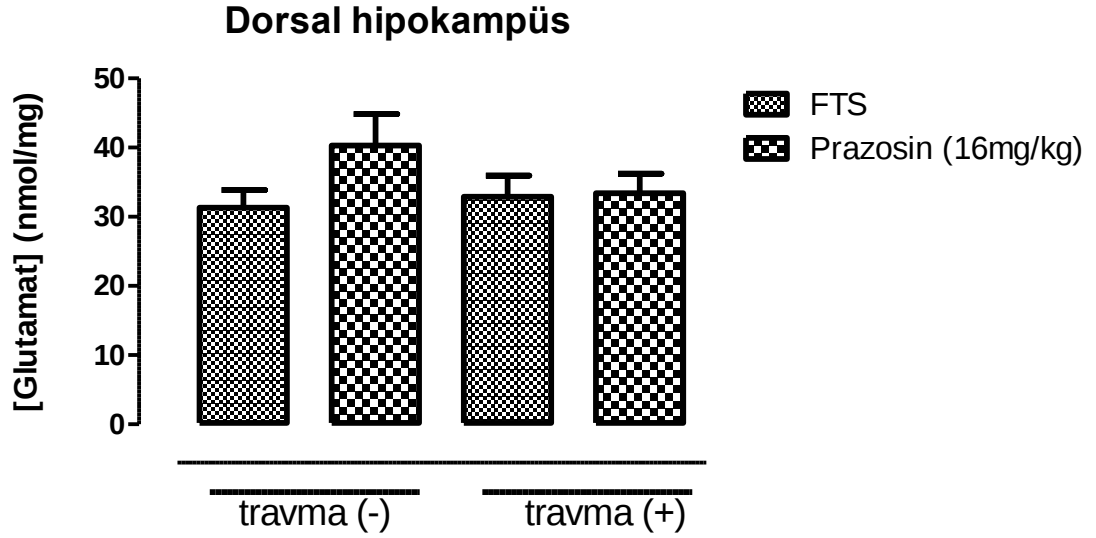
4.5.9. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri



Şekil 12: Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait glutamat düzeyleri ($F= 3,26$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,0876$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların amigdaloid kompleks bölgesindeki glutamat düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 3,26$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,0876$; (Şekil 12)).

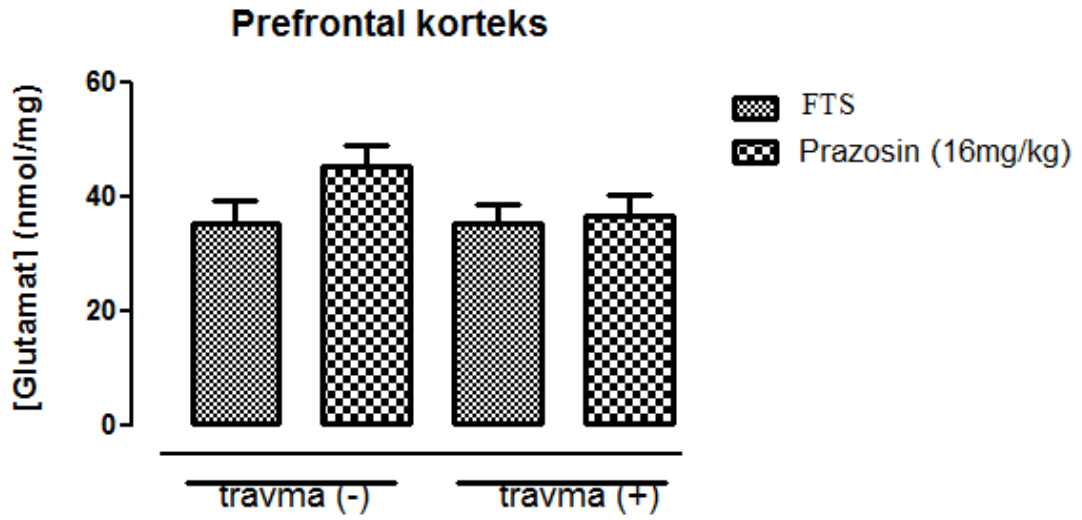
4.5.10. Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri



Şekil 13: Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait glutamat düzeyleri ($F= 1,40$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,2519$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların dorsal hipokampus bölgesindeki glutamat düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 1,40$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,2519$) ; (Şekil 13).

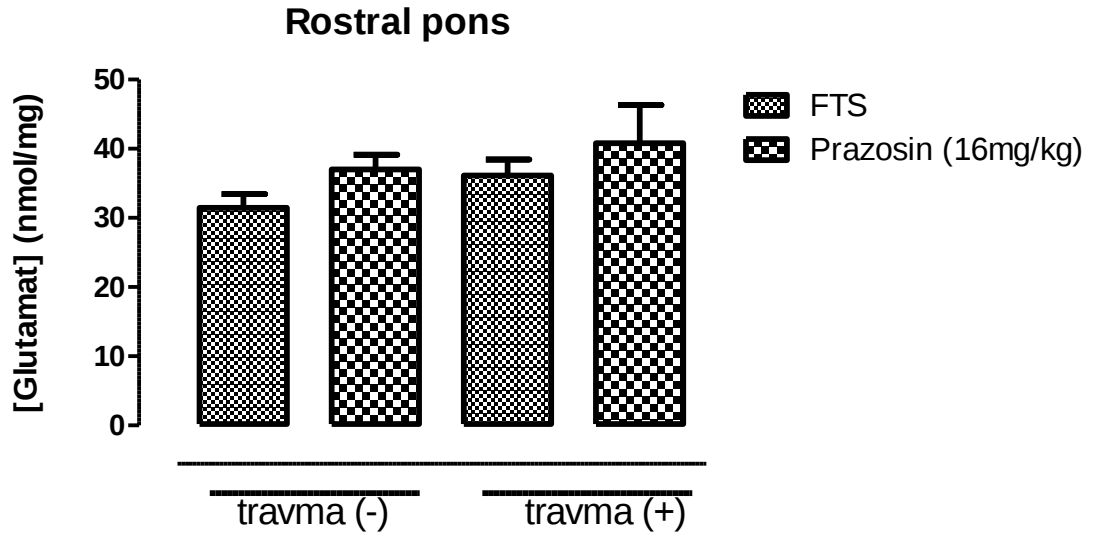
4.5.11. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri



Şekil 14: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait glutamat düzeyleri ($F= 1,27$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,2754$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların prefrontal korteks bölgesindeki glutamat düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 1,27$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,2754$); (Şekil 14).

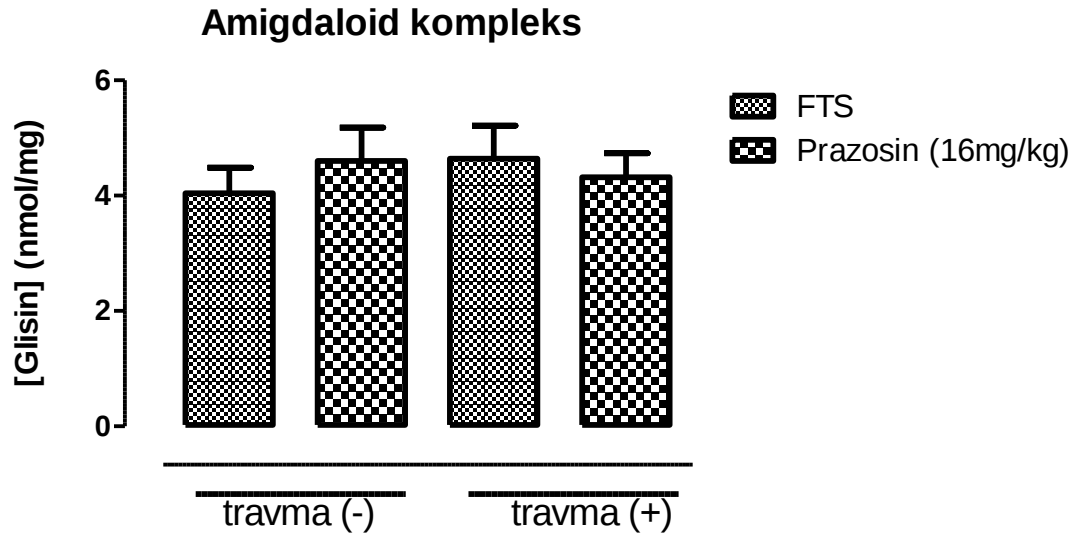
4.5.12. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glutamat düzeyleri



Şekil 15: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait glutamat düzeyleri ($F= 2,11$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,1633$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların rostral pons bölgesindeki glutamat düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 2,11$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,1633$) ; (Şekil 15).

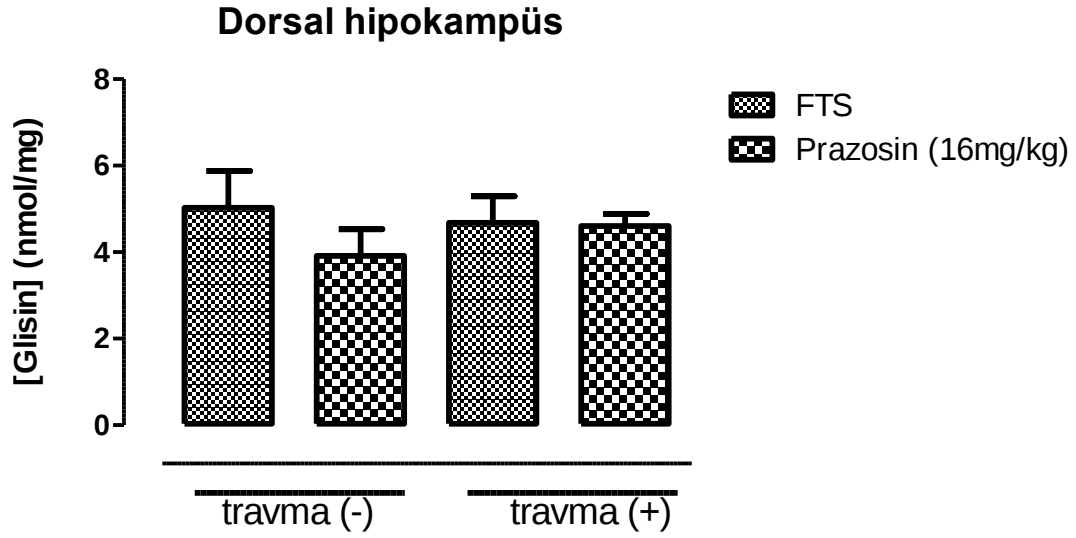
4.5.13. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri



Şekil 16 : Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait glisin düzeyleri ($F= 0,66$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,8142$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların amigdaloid kompleks bölgesindeki glisin düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 0,66$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,8142$) ; (Şekil 16).

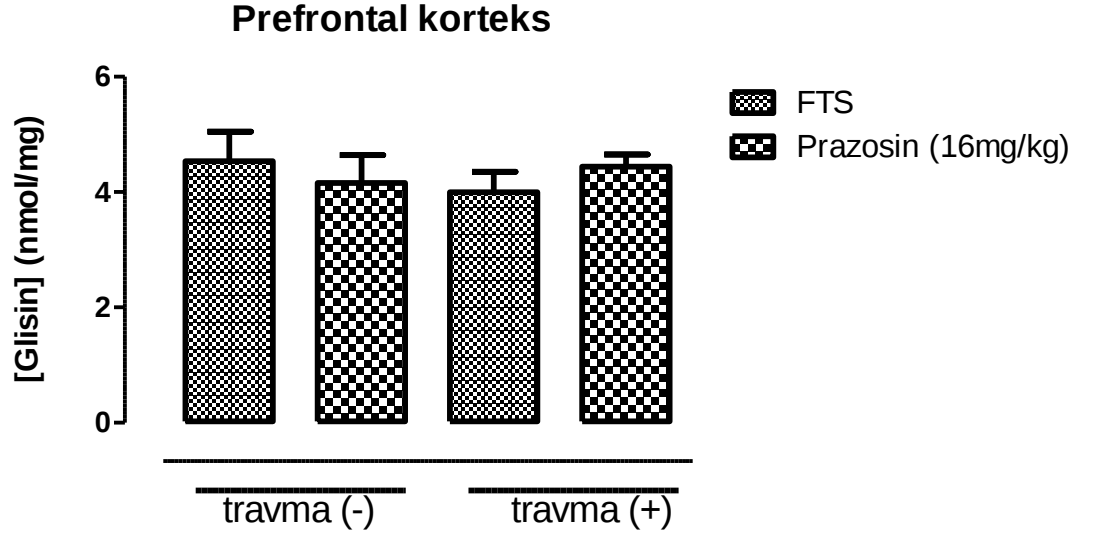
4.5.14. Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri



Şekil 17: Dorsal hipokampus bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait glisin düzeyleri ($F=0,98$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,3365$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların dorsal hipokampus bölgesindeki glisin düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 0,98$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,3365$) ; (Şekil 17).

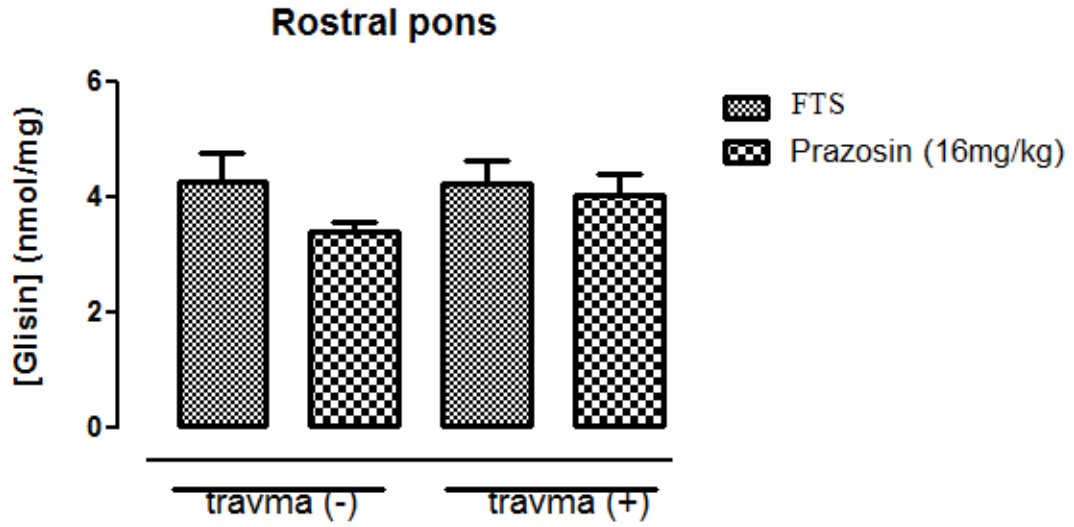
4.5.15. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri



Şekil 18: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait glisin düzeyleri ($F= 0, 10$, $DF_n: 1$, $DF_d: 18$, $P=0,7563$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların prefrontal korteks bölgesindeki glisin düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 0, 10$, $DF_n: 1$, $DF_d: 18$, $P=0,7563$) ; (Şekil 18).

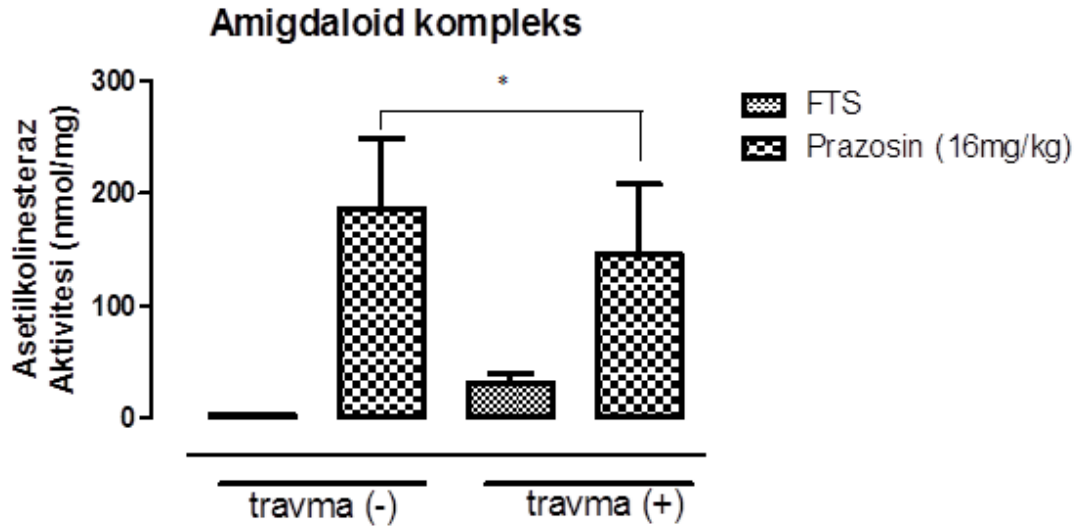
4.5.16. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait glisin düzeyleri



Şekil 19: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait glisin düzeyleri ($F= 0,66$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,4282$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların rostral pons bölgesindeki glisin düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 0,66$, $DFn: 1$, $DFd: 18$, $P=0,4282$) ; (Şekil 19).

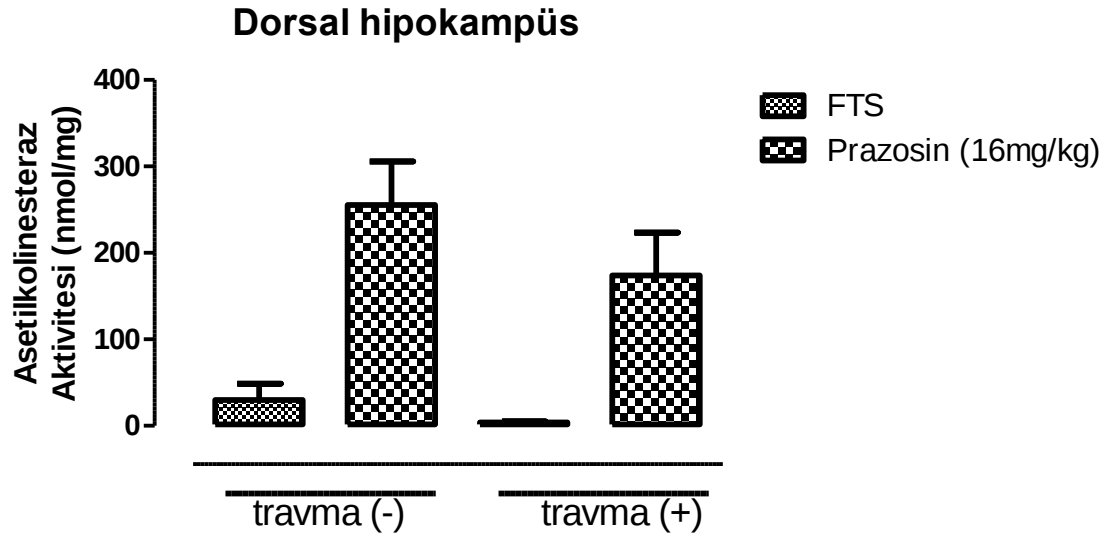
4.5.17. Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait asetilkolin esterase düzeyleri



Şekil 20: Amigdaloid kompleks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait Asetilkolin esterase düzeyleri ($F= 9,95$ DF_n: 1, DF_d: 17, $P=0,0058$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların amigdaloid kompleks bölgesindeki asetilkolin esterase düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre anlamlı farklılık bulunmuştur ($F= 9,95$ DF_n: 1, DF_d: 17, $P=0,0058$) ; (Şekil 20). Travmatize olmayan kontrol grubuna uygulanan prazosin grubunda da bir artışın olması bu kolinerjik artışın prazosinden kaynaklandığını söylemektedir.

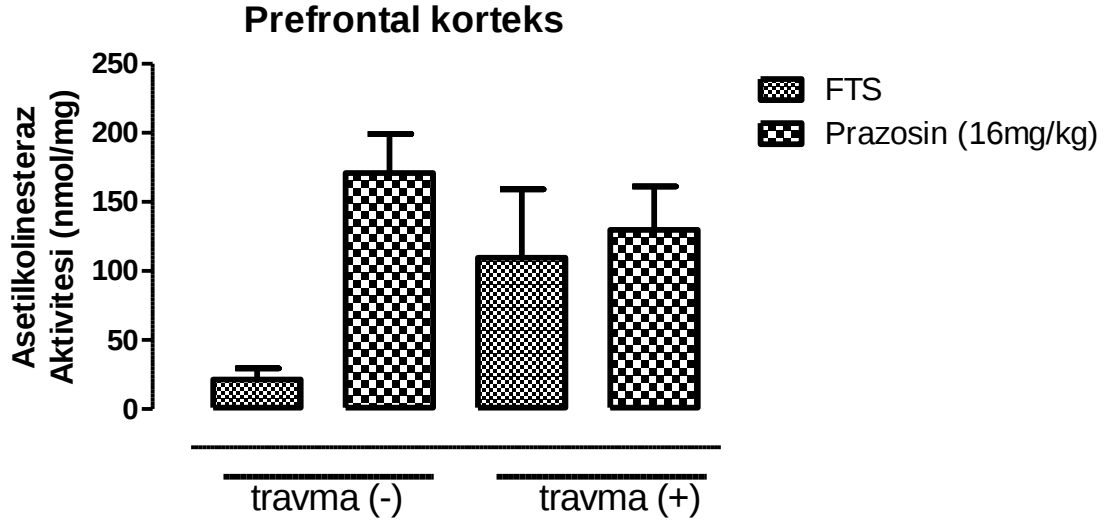
4.5.18. Dorsal hipokampüs bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait asetilkolin esteraz düzeyleri



Şekil 21: Dorsal hipokampüs bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait Asetilkolin esteraz düzeyleri. ($F= 3,75$ DF_n: 1, DF_d: 16, $P=0,0707$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların dorsal hipokampüs bölgesindeki asetilkolin esteraz düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 3,75$ DF_n: 1, DF_d: 16, $P=0,0707$) ; (Şekil 21).

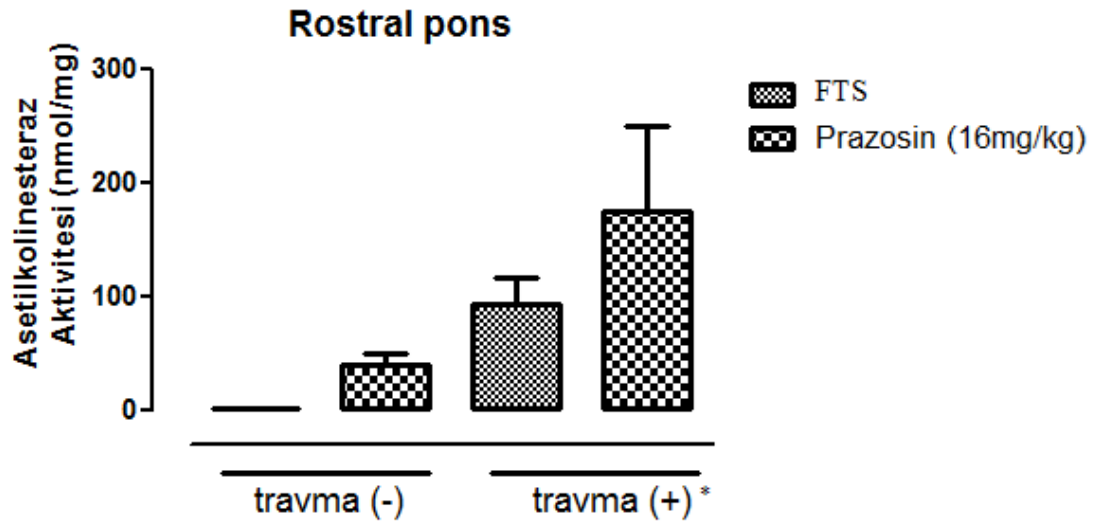
4.5.19. Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS gruplarına ve Prazosin tedavi gruplarına ait asetilkolin esteraz düzeyleri



Şekil 22: Prefrontal korteks bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait Asetilkolin esteraz düzeyleri ($F= 6,80$ DF_n: 1, DF_d: 18, $P=0,1178$).

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçları, travma uygulanan ve prazosin ile tedavi edilen hayvanların prefrontal korteks bölgesindeki asetilkolin esteraz düzeyinde travma uygulanmayan gruba göre farklılık bulunamamıştır ($F= 6,80$ DF_n: 1, DF_d: 18, $P=0,1178$) ; (Şekil 22).

4.5.20. Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait Asetilkolin esteraz düzeyleri



Şekil 23: Rostral pons bölgesinde travmaya maruz bırakılan ve bırakılmayan FTS grubu ve Prazosin tedavi grubuna ait Asetilkolin esteraz düzeyleri. ($F=9,13$ DFn: 1, DFd: 18, $P=0,0077$)

Yapılan çift yönlü varyans analizi sonuçlarına göre istatistiksel farklılık bakımından anlamlı derecede varyasyonun kaynağı, travmanın varlığı olmuştur ($F=9,13$, DFn: 1, DFd: 17, $P=0,007$) ; (Şekil 23).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sıçanlarda kirli kedi kumu ile oluşturulmuş travma ve temiz kumun travma çağrıştırıcısı olarak kullanıldığı bir TSSB modelinde farklı beyin bölgelerindeki nörokimyasal değişiklikleri göstermeye çalışan bu çalışmada fonksiyonel davranışsal veriler modelin çalıştığını ve tekrarlanabilir bir model olduğunu göstermektedir. Nitekim laboratuvarımızda daha önce yapılan çalışmalarda da Nanksiyete değeri benzer düzeylerde bulunmuştur (36,37).

Bu çalışmada kümülatif dona kalma süreleri de kaydedilmiştir. Travmaya maruz kalan sıçanlarda donakalma süresi anlamlı derece uzamıştır.

Bir başka davranışsal parametre olan dışkı pelet sayısı, travmatize olan sıçanlarda daha fazla bulunmuştur (38). Daha önce dışkı sayısındaki artışın sıçanın emosyonel durumla ilişkili bir olgu olduğu ve emosyonel durumun arttığı zaman pelet sayısının arttığı bilinmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada, saldırgan bir hayvana maruz kalmanın dayattığı stres derecesini belirlemek için sıçanlarda duygusallık ölçütü olan defakasyon yöntemi kullanılmıştır. 10 dakikalık periyotlar boyunca saldırgana direk maruz bırakılmış sıçanlarda dışkılama sayısında artış gözlenmiştir (39).

Başka bir çalışmada ise serotonin reseptör antagonisti uygulanan ve strese maruz bırakılmış sıçanlarda dışkılama sayısındaki artışın baskılandığı gösterilmiştir (40).

Prazosin tedavisi, sıçanların davranış parametrelerinde de anlamlı değişiklikler yapmıştır. Nanksiyete'de ve dışkı pelet sayısındaki artışı azaltmıştır. 10 yıldan uzun bir süre önce, adrenerjik bozukluğun TSSB'nin mekanizmasına katkıda bulunabileceği söylenmiştir (41). TSSB'nin belirtileri de noradrenerjik nöronların aşırı uyarılmasıyla ilişkilendirilmiştir (42).

Prazosin , $\alpha 1$ -adrenerjik reseptör antagonisti , noradrenerjik uyarımı azaltmak için kullanılarak; irkilme tepkisi ve ilkel korku tepkisi ve uykuyu normalize etmektedir (43).

Daha önce yayınlanmış çalışmalar (44-48) prazosinin hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ve prazosin tedavisi kesildiğinde hastaların yeniden kabuslar gördüğünü bildirmiştir (49).

Yapılan bir çalışmaya göre alfa adrenoseptör antagonisti prazosin, predatör stresine maruz bırakılan sıçanlarda stresle ilişkili davranış türlerinde artışları engellemede başarısız olurken (50), diğer çalışma sonuçlarının verilerine göre $\alpha 1$ adrenoseptör antagonisti prazosin ile $\alpha 1$ adrenoseptörünün bloke edilmesinin, çeşitli TSSB semptomlarını iyileştirdiği, fakat özellikle uyku halindeyken kabusları iyileştirdiği bildirilmiştir (51-53).

Nörokimyasal verilerimiz değerlendirildiğinde NA düzeyinin travmatize edilmiş sıçanlarda amigdaloid komplekste artmış olduğu bu çalışmada gösterilmiştir.

Anatomik, nörofizyolojik, fonksiyonel beyin görüntüleme ve nöropsikolojik kanıtlar doğrultusunda amigdala ve ön limbik yapıların; duygu, ödül değerlemesi ve ödüle bağlı karar verme (ancak hafıza değil) ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (54). Klinik olarak, amigdala bölgesindeki fonksiyon bozuklukları; otizm, depresyon ve şizofreni gibi sosyal, duygusal ve algı bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Birçok deneysel çalışma, amigdalanın çevresel uyaranlarla motivasyonel ve duygusal bağlantıları arasındaki ilişkileri oluşturmak için kritik olduğu hipotezini desteklemiştir. Amigdala'nın öğrenmedeki rolünün anatomik ve fizyolojik alt tabakaları, bir hayvanın daha önce tarafsız bir uyarıya koşullanmış bir korku tepkisi geliştirdiği korku koşullandırma paradigmlarında en iyi şekilde tarif edilmiştir; İnsan ve primatlarda yapılan çalışmalar, amigdalanın pozitif ilişkiler kurmak için önemli olduğunu göstermiştir. Amigdalanın kortikal ve subkortikal alanlarla olan yaygın bağlantıları, öğrenme ve davranıştaki rolü için alt tabakalar sağlar (55).

İnsanlarda, merkezi sinir sisteminde noradrenalinin en fazla bulunduğu yapılan lokus seraleus ve rostral pons'dur (56-58). Travma sonrasında travma sonrası çağrıştırıcı ile rostral pons bölgesinde artan noradrenalin miktarı dışkılama sayısındaki artış gibi otonomik belirtilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Prazosin farklı beyin bölgelerinde NA düzeyinde bir istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olamamıştır. Özellikle RP'de travma ile artan NA düzeyi azalmış

gibi görölse de istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Bu sonuçlar prazosinin noradrejik sistemi etkileyerek farmakolojik etkiler oluşturduğu, fakat beyin bölgelerindeki nörotransmitter salınımı üzerinde bir etkisi olmadığı görölmektedir.

GABA ise santral sinir sisteminin en önemli inhibitör nörotransmitteridir. Prazosin tedavisi sonucunda PFC'de GABA düzeyinde bir artış görölmektedir. Bu yükselme beyindeki artmış nöronal aktivitenin tedavi ile baskılanmasının bir sonucu olarak yansımış görölmektedir.

Post-Travmatik Stres Bozukluğu (TSSB) 'de çevreye artan bir reaktivite gözlemlenmiştir. Gamma Amino Butirik Asit (GABA) nörotransmisyonunun bozulmasıyla ilişkili olurdu. Çalışma plazma GABA konsantrasyonunu TSSB şiddeti biyomarkrarı için bir aday olarak değerlendirmeyi amaçladı.

Başlangıçta, TSSB, Kontrollerden daha düşük plazma GABA konsantrasyonlarına sahipti. Stroop çatışmalarından sonra TSSB'de GABA reaktivitesi Kontrollerden daha düşüktü. GABA başlangıç tonu, TSSB semptomlarının şiddeti ile negatif korelasyon gösterdi. Bu ilişki sadece GABA reaktivitesi için marjinal olarak gözlenmiştir. Verilen istatistiksel sonuçların sayısıyla karşılaştırıldığında, numunenin küçük boyutu nedeniyle sonuçlar bir eğilim yarattı. Tamamen, TSSB'de gözlemlenen azaltılmış GABA konsantrasyonu, TSSB şiddeti için olası bir biyolojik belirteç olarak düşünülebilir (59-61).

Travma uygulanan sıçanlardaki glutamat, GABA ve glisin düzeylerinde farklı beyin bölgelerinde bir değişiklik bulunamamıştır. Oysa bir çeşit NMDA reseptörü olan GluNR1 üzerindeki glisin bağlanma bölgesi için parsiyel olarak davranan D-sikloserin uygulaması saldırgan hayvan kokusuna maruz bırakılan sıçanlarda, saldırganlık alışmayı kolaylaştırdığı gösterilmiştir (64). Aynı çalışmada amigdaloid kompleks ve dorsal hipokampus bölgelerinde GluNR1 ekspresyonunda bir artış gösterilmiştir (64). Bu sonuçlar bu nörotransmitterlerin TSSB'nin temel mekanizmasında rol aldığı gösterse de bizim nörokimyasal bir değişiklik bulamamamız beklenen bir sonuç olmakta, bu nedenle incelediğimiz nörotransmitterlerin farmakolojik etki oluşturarak tedaviye katkı sağladıkları söylenebilir. Prazosinin de etkilediği mekanizmalar farklı olduğundan bu nörokimyasal sistemlerin etkilenmemiş olduğunu görmekteyiz.

Asetil kolinesteraz aktivitesindeki artış dolaylı yoldan beyindeki kolinerjik aktivitenin yani asetilkolin düzeyinin arttığını göstermektedir (65-67). Skopolamin gibi bir muskarinik antagonistin antidepresan etki oluşturmada da bunun dolaylı bir kanıtı olabilir.

Bizim bu çalışmadaki bulgularımızda amigdaloid kompleks ve rostral ponsta kolinerjik aktivitede artış görülmektedir. Amigdaloid kompleksten hipotalamusa ulaşan kolinerjik yollar mevcuttur ve elektriksel uyarı ile kardiyovasküler yanıtların ortaya çıktığı bu etkilerin, M1 aracılı olduğu gösterilmiştir (68). Prazosin tedavisinin bizim çalışmamızda kolinerjik aktiviteyi travma ile birlikte daha da artırması, uyanıklığı artırmasının dolaylı bir sonucu olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı uygulanan travmanın çok ağır bir travma olmamasıdır ve daha ağır bir travma ile daha farklı sonuçlar da ortaya çıkabileceği sonuçların değerlendirilmesi sırasında akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic statistical manual of mental disorders. Temporary revised 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association Press; 2000.
2. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association.
3. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2003; 129(1):52-73.
4. Davison, Gerald C.; Neale, John M.; Johnson, Sheri L. ; *Abnormal Psychology, Study Guide* Kring, Ann M., 12th Edition., 2016.
5. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:376-82.
6. Grabe HJ, Spitzer C, Schwahn C, Marcinek A, Frahnow A, Barnow S, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Wallaschowski H, Völzke H, Rosskopf D. Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry*. 2009; 166:926-33.
7. Davidson JR, Stein DJ, Shalev AY, Yehuda R. Posttraumatic stress disorder: acquisition, recognition, course, and treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004; 16:135-47.
8. Wittchen HU, Gloster A, Beesdo K, Schönfeld S, Perkonig A. Posttraumatic stress disorder: diagnostic and epidemiological perspectives. *CNS Spectr*. 2009; 14:5-12.
9. Kross EK, Gries CJ, Curtis JR. Posttraumatic stress disorder following critical illness. *Crit Care Clin*. 2008; 24:875-87, ix-x.
10. Mundy E, Baum A. Medical disorders as a cause of psychological trauma and posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2004;17:23–127
11. Bremner JD. Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17:523-38, ix.
12. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. *Biol Psychiatry*. 2006;60:376-82.
13. Budur K, Falcone T, Franco K. Diagnosing and managing posttraumatic stress disorder. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73:121-9.
14. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32:549-75.
15. Norrholm SD, Ressler KJ. Genetics of anxiety and trauma-related disorders. *Neuroscience*. 2009;164:272-87
16. Yehuda R. Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1071:137-66.

17. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr.* 2009;14:13-24.
18. Grabe HJ, Spitzer C, Schwahn C, Marcinek A, Frahnöw A, Barnow S, Lucht M, Freyberger HJ, John U, Wallaschowski H, Völzke H, Rosskopf D. Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry.* 2009;166:926-33
19. West BJ. The Wisdom of the Body; A Contemporary View. *Front Physiol* 2010;23(1):1.
20. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(6):463-75.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1952.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1968.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
25. Barboros Özdemir ve ark., Türkiye Klinikleri J. Psychiatry-Special Topics 2015;8 (1)
26. Solomon SD, Gerrity et, Muff Am. Efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder an empirical review. *Jama.* 1992 Aug 5;268(5): 633-8
27. Marmar CR, McCaslin SE, Metzler TJ, Best S, Weiss DS, Fagan J, et al. Predictors of posttraumatic stress in police and other first responders. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:1- 18.
28. Davidson JR. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 9:29-32.
29. Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: recognizing the many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 9:12-5.
30. Kozaric-Kovacic D, Kocijan-Hercigonja D. Assessment of post-traumatic stress disorder and comorbidity. *Mil Med* 2001;166(8):677-80.
31. van der Kolk BA, Fisler R. Dissociation and the fragmentary nature of traumatic memories: overview and exploratory study. *J Trauma Stress* 1995;8(4):505-25.
32. Frank JB, Kosten TR, Giller EL Jr, Dan E. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145(10):1289-91.
33. Carey P, Suliman S, Ganesan K, Seedat S, Stein DJ. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2012;27(4): 386-91.
34. Simpson TL, Malte CA, Dietel B, Tell D, Pocock I, Lyons R, Varon D, Raskind M, Saxon AJ. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015 May;39(5):808-17.

35. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RJ. 1951 Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry* 193: 265-275
36. Aykaç, Aslı, et al. "The change in muscarinic receptor subtypes in different brain regions of rats treated with fluoxetine or propranolol in a model of post-traumatic stress disorder." *Behavioural brain research* 232.1 (2012): 124-129.
37. Terzioğlu, Berna, et al. "Increased noradrenaline levels in the rostral pons can be reversed by M1 antagonist in a rat model of post-traumatic stress disorder." *Neurochemical research* 38.8 (2013): 1726-1733.
38. Broadhurst, P. L. "Determinants of emotionality in rat." *British Journal of Psychology* 48.1 (1957): 1-12.
39. Rogers, Malcolm P., et al. "Effect of psychological stress on the induction of arthritis in rats." *Arthritis & Rheumatism* 23.12 (1980): 1337-1342.
40. Sanger, G. J., et al. "Increased defecation during stress or after 5-hydroxytryptophan: selective inhibition by the 5-HT₄ receptor antagonist, SB-207266." *British journal of pharmacology* 130.3 (2000): 706-712.
41. T.R. Kosten, J.W. Mason, E.L. Giller, R.B. Ostroff, L.L. Harkness. Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 12 (1987), pp. 13–20.
42. S.M. Southwick, J.H. Krystal, J.D. Bremner, C.A. Morgan III, A.L. Nicolaou, L.M. Nagy, et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 54 (1997), pp. 749–758.
43. T.A. Mellman, V. Bustamante, A.I. Fins, W.R. Pigeon, B. Nolan. REM sleep and the early development of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 159 (2002), pp. 1696–1701.
44. Prazosin [package insert]. Mylan Pharmaceuticals Inc. Morgantown, WV, August 2014. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setId=1ce90aaf-d075-4617-9a47-e8d922096d23> Accessed June 22, 2015.
45. M.R. Nadorff, K.K. Lambdin, A. Germain. Pharmacological and non-pharmacological treatments for nightmare disorder. *Int Rev Psychiatry*, 26 (2014), pp. 225–236
46. S. Kung, Z. Espinel, M.I. Lapid. Treatment of nightmares with prazosin: a systematic review. *Mayo Clin Proc*, 87 (2012), pp. 890–900
47. M. Ahmadpanah, P. Sabzeiee, S.M. Hosseini, S. Torabian, M. Haghghi, L. Jahangard, et al. Comparing the effect of prazosin and hydroxyzine on sleep quality in patients suffering from posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, 69 (2014), pp. 235–242
48. D. Berardis, S. Marini, N. Serroni, F. Iasevoli, C. Tomasetti, A. Bartolomeis, et al. Targeting the noradrenergic system in posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of prazosin trials. *Curr Drug Targets*, 16 (10) (2015), pp. 1094–1106
49. M.A. Raskind, E.R. Peskind, E.D. Kanter, E.C. Petrie, A. Radant, C.E. Thompson, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo controlled study. *Am J Psychiatry*, 160 (2003), pp. 371–373

50. Peskind, E.R., Bonner, L.T., Hoff, D.J., Raskind, M.A., 2003. Prazosin reduces traumarelated nightmares in older men with chronic posttraumatic stress disorder. *J. Geriatr Psychiat. Neurol.* 16, 165e171.
51. Raskind, M.A., Peskind, E.R., Kanter, E.D., Petrie, E.C., Radant, A., Thompson, C.E., Dobie, D.J., Hoff, D., Rein, R.J., Straits-Tröster, K., Thomas, R.G., McFall, M.M., 2003. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am. J. Psychiat.* 160, 371e373.
52. Raskind, M.A., Peskind, E.R., Hoff, D.J., Hart, K.L., Holmes, H.A., Warren, D., Shofer, J., O'Connell, J., Taylor, F., Gross, C., Rohde, K., McFall, M.E., 2007. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 61, 928e934.
53. Taylor, F.B., Martin, P., Thompson, C., Williams, J., Mellman, T.A., Gross, C., Peskind, E.R., Raskind, M.A., 2008. Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biol. Psychiatry* 63, 629e632
54. Adams, R.D. and Victor, M., *Principles of Neurology*, 3rd edn., Mcgraw Hill, New York, 1985
55. Iversen, S. D. "Recent advances in the anatomy and chemistry of the limbic system." *Psychopharmacology of the limbic system*. Eds. M. R. Trimble, and E. Zarifian. Oxford University Press Oxford, 1984. 1-16.
56. Rolls, Edmund T. "Limbic structures, emotion, and memory." (2017).
57. R. Kelly, L. Stefanacci. Reference Module in Biomedical Sciences, from *Encyclopedia Neuroscience*, 2009, Pages 341-345, Current as of 1 June 2015.
58. B. Bogerts. A brainstem atlas of catecholaminergic neurons in man, using melanin as a natural marker. *J. Comp. Neurol.*, 197 (1) (1981), pp. 63–80
59. A. Dahlstrom, K. Fuxe. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system: I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 62 (Supplementum 232) (1964), pp. 1–55
60. E. Szabadi. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J. Psychopharmacol. (Oxf. Engl.)*, 27 (8) (2013), pp. 659–693
61. Trousselard, Marion, et al. "Is plasma GABA level a biomarker of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) severity? A preliminary study." *Psychiatry research* 241 (2016): 273-279.
62. D. Centonze, M.G. Palmieri, L. Boffa, M. Pierantozzi, P. Stanzione, L. Brusa, M.G. Marciani, A. Siracusano, G. Bernardi, M.D. Caramia. Cortical hyperexcitability in post-traumatic stress disorder secondary to minor accidental head trauma: a neuro-physiologic study. *J. Psychiatry Neurosci.*, 30 (2) (2005), pp. 127–132
63. S. Rossi, A. De Capua, M. Tavanti, S. Calossi, N.R. Polizzotto, A. Mantovani, V. Falzarano, L. Bossini, S. Passero, S. Bartalini, M. Ulivelli. Dysfunctions of cortical excitability in drug-naïve posttraumatic stress disorder patients. *Biol. Psychiatry*, 66 (2009), pp. 54–61

- 64.** Sarıdoğan, Gökçe Elif, et al. "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* 293 (2015): 227-233.
- 65.** Kaufer D, Friedman A, Seidman S, Soreq H (1998) Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression. *Nature* 393:373–377
- 66.** Hess C, Blozovski D (1987) Hippocampal muscarinic cholinergic mediation of spontaneous alternation and fear in the developing rat. *Behav Brain Res* 24:203–214
- 67.** Yasuda RP, Ciesla W, Flores LR, Wall SJ, Li M, Satkus SA, Weisstein JS, Spagnola BV, Wolfe BB (1993) Development of antisera selective for M4 and M5 muscarinic cholinergic receptors: distribution of M4 and M5 receptors in rat brain. *Mol Pharmacol* 43(2):149–157.
- 68.** Aslan, Neslihan, et al. "Carbachol-induced pressor responses and muscarinic M1 receptors in the central nucleus of amygdala in conscious rats." *European journal of pharmacology* 333.1 (1997): 63-67.

ETİK KURULU KARARI



MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	72.2015.mar	ÇALIŞMA: BİLİMSEL			
	PROJE ADI	Tavma Sonrası Stres Bozukluğu Modeli Oluşturulmuş Sıçanlarda Prazosin Tedavisinin Nörotransmitterler Düzeyinde Yaptığı Değişiklikler				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI	Prof. Dr. M. Zafer GÖREN				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHAMER				
	DESTEKLEYİCİ					
KARAR BİLGİLERİ	TARİH: 09.10.2015					
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, 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.					
YELER						
İnvani/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu/ Ek Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza	
rof.Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. İnci ALİCAN	Fizyoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul (Yürütücü Sekreter)	Var Yok	Evet Hayır		
rof.Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Vet.Hek. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır		
Dilek KÖKTÜRK	Emekli Memur	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sema	Soyadı	Ketenci
Doğum Yeri	Beyoğlu	Doğum Tarihi	03.05.1986
Uyruğu	T.C	Tel	05418344034
E-mail	semaketenci@yahoo.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi- İstanbul	2017
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi- İstanbul	2010
Lisans	Haliç Üniversitesi- İstanbul	2007
Lise	Şehit Oğuz Özgür Çevik Anadolu Lisesi -İzmir	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Öğretim Görevlisi	İstanbul Bilim Üniversitesi	4
Öğretim Görevlisi	İstanbul Bilgi Üniversitesi	3
Medikal Danışman	Publicis Healthcare İstanbul	Halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok İyi	Çok iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu ☐								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
*	85	*	3,5	*	*	*	*	*

☐ Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

☐ KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	73	75	70
ÜDS	85	*	*

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ofis Programları	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin