



**ZONİSAMİDİN SIÇANLARDA TRAVMA SONRASI
STRES BOZUKLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Özge KUTLU

VETERİNERLİK FARMAKOLOJİ VE

TOKSİKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU

Tez No: 2024/285

2024/TEKİRDAĞ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ZONİSAMİDİN SIÇANLARDA TRAVMA SONRASI STRES
BOZUKLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ

Özge KUTLU

1228216101

VETERİNERLİK FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİSİ

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU

Bu Tez Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Komisyonu tarafından NKUBAP.02.YL.23.532 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez No: 2024/285

2024/TEKİRDAĞ

KABUL ve ONAY

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans
Programı çerçevesinde Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU
danışmanlığında yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

03.06.2024

Prof. Dr. Nuriullah ÖZDEMİR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Fulya USTUN

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa
Üye

Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Özge KUTLU'nun "Zonisamidin Sıçanlarda Travma Sonrası Stres Bozukluğu Üzerine Etkileri" başlıklı tezi 03.06.2024 Pazartesi günü saat 10:00'da Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Akademik alanda ilerlemek için üstlendiğim lisansüstü eğitimim boyunca rehberliği ve desteği sayesinde kendimi geliştirme fırsatı bulduğum, bilgeliği ve deneyimlerinden faydalanabildiğim, yol göstericim saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU'ya, lisansüstü eğitimim boyunca bana sunduğu katkılar için Prof. Dr. Nurullah ÖZDEMİR'e, birlikte yol aldığımız sevgili çalışma arkadaşlarım Serdar AKPINAR ve Elif ÖĞLEK'e, beni destekleyerek her zaman yanımda olan aileme ve sevgili yol arkadaşım Ezgi GÜL'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (NKUBAP.02.YL.23.532).

Haziran 2024

Özge KUTLU

ÖZET

Kutlu Ö., Zonisamidin Sıçanlarda Travma Sonrası Stres Bozukluğu Üzerine Etkileri, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2024. Yırtıcı hayvan kokusu ile travma sonrası stres bozukluğu oluşturulan sıçanlara sistemik verilen zonisamidin donakalma süresi, kaygı indeksi ve serum nörotrofin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada yirmi dört adet dişi Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele kontrol, travma, zonisamid ve travma geliştirilerek zonisamid uygulanan tedavi grubu olmakla dört gruba ayrıldı. Travma ve tedavi grubu sıçanları yırtıcı koku stresine maruz bırakıldı. Bir hafta sonra kontrol ve travma grubu hayvanlarına serum fizyolojik, zonisamid ve tedavi grubu hayvanlarına ise 50 mg/kg zonisamid oral gavaj yoluyla uygulandı. Uygulamaları takiben sıçanlar travma hatırlatıcısına maruz bırakıldı ve davranışları yükseltilmiş artı labirentinde izlendi. Davranış deneyinden hemen sonra kan örnekleri alındı ve hayvanlar sakrifiye edildi.

Travma grubunda kontrol grubuna göre artan donakalma süresi ve kaygı indeksi oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan zonisamid tedavisi ile baskılandı. Zonisamid tedavisi serum nörotrofin düzeylerini etkilemedi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular zonisamidin travma sonrası stres bozukluğunda etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Donakalma zamanı, kaygı indeksi, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, pro-beyin kaynaklı nörotrofik faktör, yırtıcı hayvan kokusu

ABSTRACT

Kutlu O., Effects of Zonisamide on Post-traumatic Stress Disorder in Rats, Tekirdag Namik Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology Postgraduate Thesis, Tekirdag, 2024. It was aimed to investigate the effects of zonisamide administered systemically to rats with post-traumatic stress disorder due to predatory odor on freezing time, anxiety index and serum neurotrophin levels.

Twenty-four female Wistar rats were used in the study. The rats were randomly divided into four groups: control, trauma, zonisamide and trauma-developed zonisamide administered treatment group. Rats in the trauma and treatment groups were exposed to predatory odor stress. A week later, saline was administered to the control and trauma groups, and 50 mg/kg zonisamide was administered to the zonisamide and treatment groups via oral gavage. Following the administrations, the rats were exposed to a trauma reminder and their behaviour were monitored in an elevated plus maze. Immediately following the behavioural experiment, blood samples were taken and the animals were sacrificed.

Increased freezing time and anxiety index in the trauma group compared to the control group were suppressed with zonisamide administered systemically via oral gavage. Zonisamide treatment did not affect serum neurotrophin levels.

The findings obtained in our study indicate that zonisamide may be effective in post-traumatic stress disorder.

Keywords: Freezing time, anxiety index, brain-derived neurotrophic factor, pro-brain-derived neurotrophic factor, predatory odor

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| KABUL ve ONAY..... | iv |
| TEŞEKKÜR..... | v |
| ÖZET..... | vi |
| ABSTRACT..... | vii |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | x |
| ŞEKİLLER..... | xi |
| TABLolar | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 Travma Sonrası Stres Bozukluğu..... | 3 |
| 2.2 Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Epidemiyolojisi | 3 |
| 2.3 Travma Sonrası Stres Bozukluğuna Duyarlılığı Arttıran Faktörler | 4 |
| 2.4 Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Gelişim Mekanizması | 5 |
| 2.5 Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Belirtileri | 7 |
| 2.6 Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Tedavisi | 10 |
| 2.6.1 İlaçsız Tedavi Yöntemleri | 10 |
| 2.6.2 İlaçlı Tedavi Yöntemleri | 12 |
| 2.7 Nörotrofinlerinler ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu | 18 |
| 2.8 DeneY Hayvanı Stres/Travma Modelleri | 19 |
| 2.8.1 Elektrik Şoku Modeli | 19 |
| 2.8.2 Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli | 19 |
| 2.8.3 Kısıtlama-İmmobilizasyon Modeli | 20 |
| 2.8.4 Sosyal Yenilgi Modeli | 20 |
| 2.8.5 Sualtı Travma Modeli | 20 |

| | |
|---|-----------|
| 2.8.6 Yırtıcı Hayvan Stres Maruziyeti Modeli..... | 20 |
| 2.8.7 Zorlu Yüzme Testi | 21 |
| 2.8.8 Kuyruk Asma Testi | 21 |
| 2.8.9 Yükseltilmiş Artı Labirenti | 21 |
| 2.9 Araştırmanın Amacı | 22 |
| 3. MATERYAL ve METOT | 23 |
| 3.1 Kullanılan Hayvanlar | 23 |
| 3.2 Deney Prosedürü | 23 |
| 3.3 Davranış Deneyi..... | 24 |
| 3.4 Numunelerin Alınması ve Analizi | 24 |
| 3.5 BDNF ve proBDNF Düzeylerinin Tayini | 24 |
| 3.6 İstatistiksel Analiz..... | 24 |
| 4. BULGULAR..... | 25 |
| 4.1 Sistemik Zonisamid Uygulamasının Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Davranış Üzerine Etkisi..... | 25 |
| 4.2 Sistemik Zonisamid Uygulamasının Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Nörotrofinler Üzerine Etkisi | 26 |
| 5. TARTIŞMA | 28 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 31 |
| KAYNAKLAR | 32 |
| EKLER..... | 44 |
| Ek 1. Etik Kurul Onayı | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------------|---|
| ACTH: | Adrenokortikotropik hormon |
| AMPA: | α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit |
| APA: | Amerikan Psikiyatri Birliği |
| BDNF: | Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör |
| BDT: | Bilişsel Davranışçı Terapi |
| BFTT: | Bilinçli farkındalık (<i>mindfulness</i>) tabanlı terapi |
| CRH: | Kortikotropin Salıverici Hormon |
| DSM: | Amerikan Psikiyatri Birliği Tanı Ölçütleri, Başvuru El Kitabı |
| EMDR: | Göz Hareketleriyle Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme |
| EPM: | Yükseltilmiş Artı Labirenti |
| FDA: | Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi |
| GABA: | Gama-Aminobütirik Asit |
| GABAerjik: | Gama-Aminobütirik Asiterjik |
| GC: | Glukokortikoid |
| HPA: | Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal |
| OKB: | Obsesif Kompulsif Bozukluk |
| TrkB: | Tropomiyozin reseptör kinaz B |
| TSSB: | Travma Sonrası Stres Bozukluğu |
| SEM: | Ortalama \pm Standart Hata |
| SSRI: | Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri |
| SNRI: | Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|--|-------|
| Şekil 2.1. HPA ekseninin şematik gösterimi | 7 |
| Şekil 2.2. Yükseltilmiş artı labirentinin gösterimi | 21 |
| Şekil 4.1. Oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan zonisamidin donakalma süresi üzerine etkisi | 25 |
| Şekil 4.2. Oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan zonisamidin kaygı indeksi üzerine etkisi | 26 |
| Şekil 4.3. Oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan zonisamidin serum proBDNF düzeyi üzerine etkisi | 27 |
| Şekil 4.4. Oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan zonisamidin serum BDNF düzeyi üzerine etkisi | 27 |

TABLÖLAR

| | Sayfa |
|---|-------|
| Tablo 2.1. Travma türleri ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu gelişme olasılığı | 5 |
| Tablo 2.2. Travma Sonrası Stres Bozukluğunun belirtileri | 8 |
| Tablo 2.3. DSM-V için Travma Sonrası Stres Bozukluğu kontrol listesi | 9 |



1. GİRİŞ

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), deprem, ölüm tehdidi, yaralanma, cinsel şiddet, askeri çatışma, trafik kazası gibi olaylara maruz kalan, tanık olan veya bu gibi olaylardan haberdar olan kişilerde ortaya çıkan; kaygı, korku, hipervijilans ve uyku bozukluğu gibi bulgularla kendini gösteren ruhsal hastalık durumudur. Travmaya maruz kalan bireylerin tümünde TSSB gelişmemektedir. Bu durum duyarlılığı arttıran faktörlerin varlığına, maruz kalınan travmanın türüne ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir (DSM-V 2013). Travma maruziyeti ve TSSB gelişimi ile ilgili yapılan bir çalışmada travmaya maruz kalanların üçte birinden fazlasında TSSB geliştiği ve yıllar sonra bile semptomatik oldukları gösterilmiştir (Kessler ve diğ. 1995). TSSB, genellikle savaş veya doğal afet mağdurlarında görülse de trafik kazası, cinsel saldırı veya fiziksel şiddet gibi birçok farklı olay sonrasında da ortaya çıkabilmektedir (Alpay ve Çelik 2022). Ayrıca kadın cinsiyet, genç olmak, evli olmamak, eğitim düzeyinin düşüklüğü, daha düşük hane gelirine sahip olmak ve işsizlik gibi faktörler de TSSB'nun gelişim olasılığını arttırabilmektedir (Koenen ve diğ. 2017).

TSSB'nun gelişim mekanizması henüz tam anlaşılmamıştır. TSSB'nda amigdala, hipokampus ve medial prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde aktivite artışı görülmüş, ayrıca glutamaterjik, gama-aminobütirik asiderjik (GABAerjik), serotonerjik ve noradrenerjik yollarda değişiklikler bildirilmiştir (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022). Stres ile karşılaşma durumunda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen de uyarılmakta ve perifer dokuda 'savaş ya da kaç' yanıtını başlatmaktadır (Leonard ve Myint 2009). Tüm bu değişiklikler kişinin stres ile karşılaşma durumunda ortaya çıkmakta, stresle baş etme sürecinde devam etmekte, stres faktörlerinin ortadan kalkması ile eski haline dönebilmekte, böylece kişi stres ile baş etmiş sayılmaktadır. Fakat TSSB hastaları maruz kaldıkları travma ile baş edemediği için bu değişiklikler stresle karşılaşmadan önceki haline dönememektedir. TSSB'nda önemi bilinen beyin bölgelerinde görülen aktivasyon ve uyarıcı nörotransmitter düzeyindeki artışın devam ettiği, hatta hasar verici boyutlara ulaştığı; uyarılan HPA ekseninin negatif geri-bildirim mekanizması ile kontrol edilemediği ve aşırı glukokortikoid (GC) salınımı yanıtı oluşturduğu düşünülmektedir (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022).

TSSB'nun tedavisinde güncel yaklaşıım, ilaçsız ve ilaçlı tedavi yöntemlerinin eş zamanlı uygulanmasıdır (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022). İlaçsız tedavi yöntemlerinde hasta bireysel değerlendirilmekte, travma odaklı olan ve olmayan psikoterapi yöntemleri kullanılmaktadır (Schnurr 2017). İlaçlı tedavide antidepresanlar, antipsikotikler, adreseptr blokörleri vb. ilaçlar kullanılmaktadır (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022). Antiepileptik ilaçların da TSSB'nda etkinliğini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (Van Ameringen ve diğ. 2004).

Zonisamid, epilepsi nöbetlerinin kontrolünde ve aşırı yeme bozukluğu tedavisinde kullanılan ilaçtır (Zonogran 2000). Zonisamidin henüz bilinen etki mekanizmalarına göre sodyum ve kalsiyum kanallarını baskılamakta, ayrıca glutamaterjik, GABAerjik, dopaminerjik ve serotonerjik yolakları etkilemektedir (Ueda ve diğ. 2003).

Bu çalışmada yırtıcı hayvan kokusu ile TSSB sıçan modeli oluşturulmuş, TSSB'na yatkınlığı arttırdığı için dişi cinsiyet tercih edilmiş, yırtıcı hayvan kokusu olarak kedi idrarı kullanılmış, TSSB'nun gelişmesi için strese maruz bırakılan hayvanlara bir hafta dinlenme süresi tanınmış, etkinliği araştırılan zonisamid hastalarda tercih edilen uygulama yolu ile uyumlu olması adına oral gavaj yoluyla uygulanmış ve kaygı indeksi, donakalma süresi, serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve proBDNF düzeyleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Travmaya maruz kalan kişilerde ortaya çıkan TSSB, ilk defa Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1980 yılında yayımlanan Tanısal ve İstatistiksel Ruhsal Bozukluklar El Kitabı (DSM)-III'te tanımlanmıştır (DSM-III 1980). DSM-III'e göre TSSB fiziksel bütünlüğü bozan durumlara maruz kalan kişilerde ortaya çıkmaktaydı. DSM-III'ün araba kazası ve çocuk istismarı gibi travma türleri açısından yetersizliğinin anlaşılması üzerine 1987 yılında DSM-III-TR yayımlandı (DSM-III-TR 1987). TSSB'na yol açan travma türünün 'bireyin kendi yaşadığı stres' ile sınırlandırıldığı DSM-III-TR'nin de yetersiz kalması sebebiyle güncelleme ihtiyacı tekrar doğmuş ve travma türü 'bireyin kendi yaşadığı stresin dışında başkalarının fiziksel bütünlüğüne yönelik bir tehdide tanık olmak veya öğrenmek' olarak genişletildiği DSM-IV 1994 yılında yayımlanmıştır. DSM-IV'e 'akut stres bozukluğu' kavramı da ilave edilmiştir (DSM-IV 1994). TSSB'nun güncel tanı ölçütlerinde ise 2013 yılında yayımlanan DSM-V kullanılmaktadır (DSM-V 2013).

2.2 Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Epidemiyolojisi

24 ülkeden yaklaşık 70.000 kişinin katılımıyla gerçekleşen bir epidemiyolojik çalışmada dünya nüfusunun travma deneyimi ve TSSB gelişimi araştırılmış, travmaya maruziyet %70'in üzerinde bulunmuş, TSSB'nun ise bu kişilerin %6'sında geliştiği gözlenmiştir (Benjet ve diğ. 2016). Bir başka çalışmada ise TSSB'nun savaş dışı travma türlerine maruz kalanların yaklaşık %10'unda, savaş gazilerinin ise yaklaşık %25'inde geliştiği bildirilmiştir (Abdallah ve diğ. 2019). Yaklaşık 3.000 kişinin katılımıyla gerçekleşen bir çalışmada ise katılımcıların %76'sının en az bir travmatik olayı deneyimlediği ve bunların sadece %2,4'ünde TSSB geliştiği bildirilmiş, yaşam boyu TSSB prevalansı %9,2 olarak hesaplanmıştır (Van Ameringen ve diğ. 2008).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yürütülen ve 71.000 yetişkin bireyin katılımıyla gerçekleşen bir çalışmada TSSB'nun yaşam boyu prevalansı %3,9; travmayı deneyimleyenler arasında ise %5,6 bulunmuştur. Çalışmada katılımcıların tedavi arayışı da araştırılmış, yüksek gelirli ülkelerde %53,5 iken, üst-orta ve düşük-çok düşük gelirli ülkelerde sırasıyla %28,7 ve %22,8 hesaplanmıştır (Koenen ve diğ. 2017).

Amerika’da yaklaşık 4.000 yetişkin kadınla yürütülen çalışmada katılımcıların yaşam boyu herhangi bir travmatik olaya maruz kalma olasılığı %69; cinsel saldırı, fiziksel şiddet ve cinayet gibi olaylara maruz kalma olasılığı ise %36 saptanmıştır. Çalışmada TSSB’nun yaşam boyu ve son 6 aylık prevalansı ise, sırasıyla %12,3 ve %4,6 hesaplanmıştır (Resnick ve diğ. 1993). Bir başka çalışmaya göre TSSB özellikle kadınlarda ve erken evlenmiş kişilerde görülmektedir. Yaşam boyu prevalansı %7,8 olarak hesaplanan bir TSSB çalışmasında sıklıkla maruz kalınan travma türü erkeklerde savaşa katılmak veya maruz kalmak iken kadınlarda cinsel taciz olduğu saptanmış olup travmatik deneyimi olan kişilerin üçte birinden fazlasının yıllar sonra bile iyileşemediği gösterilmiştir (Kessler ve diğ. 1995).

2.3 Travma Sonrası Stres Bozukluğuna Duyarlılığı Arttıran Faktörler

Yapılan çalışmalara göre, TSSB travmaya maruz kalan bireylerin hepsinde ortaya çıkmamaktadır. Bu, TSSB’na duyarlılığı arttıran faktörlerin varlığı ile ilişkili olabilir. Kadın olmak, TSSB öyküsünün bulunması, maruz kalınan travma süresinin uzun olması, travmanın küçük yaşta deneyimlenmesi, maruz kalınan travmanın tekrarlanması, ailede kaygı bozukluğu, depresyon vb. psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı TSSB’na duyarlılığı arttıran faktörler arasında yer almaktadır (DSM-III 2013). Ayrıca genç olmak, evli olmamak, düşük eğitim düzeyi, düşük hane geliri ve işsizlik gibi durumların da TSSB gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Koenen ve diğ. 2017).

TSSB’nun cinsiyet ile ilişkisinin incelendiği çalışmalara göre kadınların travmaya sebep olabilecek olaylara maruz kalma olasılığı erkeklere göre daha düşüktür, fakat bu olaylardan etkilenme olasılığı yüksektir. Ayrıca, bazı travma türlerine kadınlar daha çok maruz kalmaktadır. Özellikle cinsel saldırı, istismar veya taciz gibi travma türleri buna örnek verilebilir. Cinsel olmayan saldırı, kaza, yaralanma, çatışma vb. olaylara kadınların maruz kalma olasılığı erkeklere oranla daha düşük bulunmuştur (Tolin ve Foa 2006).

Maruz kalınan travma türü ve şiddetinin, ayrıca travma sırasında hissedilen korku ve ağrının da TSSB ile ilişkisi araştırılmıştır (Tablo 2.1). Özellikle ölüm korkusu içeren ve ağırlı travma türlerinin TSSB gelişme olasılığını arttırdığı ve hastaların daha fazla semptomatik olduğu düşünülmektedir (Holbrook ve diğ. 2001, Norman ve diğ. 2008). Japonya’da doğal afet bölgesinde görev alan, %97’si erkek ve yaş ortalaması

34 olan, yaklaşık 56.000 kişiden oluşan ilk müdahale ekibi TSSB gelişimi açısından ileriye dönük 6 yıl süre ile takip edilmiş, katılımcıların %2,7'sinde TSSB ilk ayın sonunda, %6,75'inde ise ilk yıldan sonra gelişmiştir. Araştırmacılara göre TSSB gelişme olasılığı doğal afet konusunda deneyimi olanlarda, minimum 3 ay süre ile görev yapanlarda, yaşı büyük olanlarda, görevlendirme sonrasında fazla mesai ile çalışanlarda özellikle artmaktadır (Nagamine ve diğ. 2020).

Tablo 2.1. Travma türleri ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu gelişme olasılığı (Kessler ve diğ. 2014)

| Travma Türleri | TSSB olasılığı |
|--|----------------|
| - Cinsel istismar, cinsel şiddet veya tecavüze uğramak | %33 |
| - Sevilen kişinin apansız ölümü veya diğer travmatik olaylara maruz kalması - Bir çocuğun yaşamını tehdit eden hastalığa yakalanması | %30 |
| - Fiziksel şiddete çocukluk çağında maruz kalmak, tanık olmak veya fiziksel şiddet tehdidi altında olmak | %12 |
| - Savaş, ölüm tehdidi veya ciddi yaralanmaya maruz kalmak, ölüme veya ciddi yaralanmaya sebep olmak - Trafik kazası, doğal afet, toksik kimyasallara maruz kalmak | %11 |
| - Mülteci olmak, kaçırılmak veya alıkonulmak | %3 |

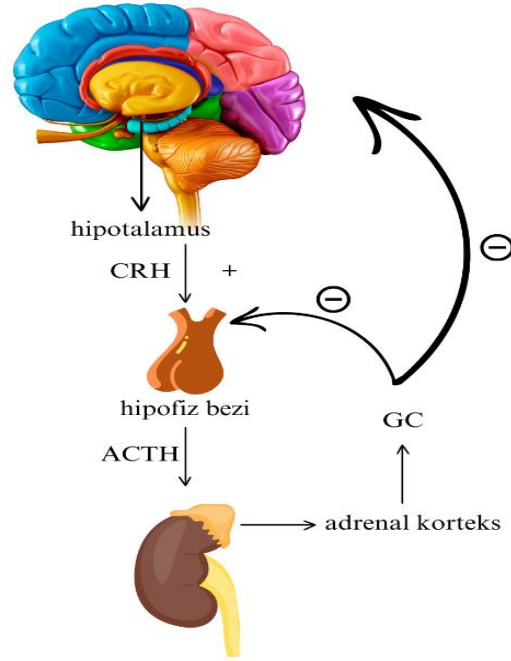
2.4 Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Gelişim Mekanizması

TSSB'nun gelişim mekanizması henüz tam aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalar TSSB ile bazı beyin bölgeleri ve nörotransmitter sistemleri arasındaki bağlantıya dikkat çekmektedir. Bu beyin bölgelerinden özellikle amigdala, hipokampus ve medial prefrontal korteks, nörotransmitter sistemlerinden ise glutamat, gama-aminobutirik asit (GABA), serotonin ve noradrenalin daha fazla araştırılmıştır (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022).

Amigdalanın endişe, kaygı ve korku gibi duygusal olaylarla ilişkili belleğin oluşumunda; hipokampüsün hafıza ve öğrenmede, medial prefrontal korteksin ise duyguların düzenlenmesi ve karar verme aşamasında görev aldığı bilinmektedir (Morey ve diğ. 2012, Daviu ve diğ. 2019, Giotakos 2020). Kaygı ve korku bulguları ön planda olan TSSB hastalarında amigdalanın aşırı aktivite gösterdiği görülmüştür (Morey ve diğ. 2012). TSSB ile hipokampüs arasındaki bağlantının incelendiği çalışmalarda ise hipokampal hacmin azaldığı görülmüş, bunun yeni bilgileri işleme ve hatırlama olaylarını olumsuz etkileyebileceği düşünülmüştür (Daviu ve diğ. 2019; Giotakos 2020). TSSB hastalarıyla yapılan ve beyin görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı klinik çalışmada ise medial prefrontal korteksin aktivitesinde baskılanma görülmüş, bu durumun TSSB’nda görülen duygusal düzenlemede bozukluk ve dürtü kontrolündeki zorluklarla ilişkili olabileceği tahmin edilmiştir (Daviu ve diğ. 2019).

TSSB ile ilişkili beyin bölgelerinde özellikle ana inhibitör nörotransmitter olan GABA ve ana uyarıcı nörotransmitter olan glutamat dikkat çekmektedir (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022). Travmaya maruz kalan kişilerin beyin bölgelerinde GABAerjik aktivitenin azaldığı, glutamaterjik aktivitenin ise arttığı görülmüş, bu değişikliklerin TSSB bulgularından hipervijilans, dikkat bozukluğu, panik yapma ve kaygı vb. bulgularla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Meyerhoff ve diğ. 2014). TSSB’nda GABA ve glutamatın yanı sıra serotonerjik ve noradrenerjik yollar da rol oynamaktadır (Giotakos 2020). Sinaptik aralıkta serotonerjik ve noradrenerjik etkinliğin artırılması TSSB bulgularında iyileşme sağlamaktadır (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022).

Travmaya yanıt olarak HPA eksenini uyarılmaktadır. HPA eksenini merkezi sinir sistemi ile endokrin sistem arasında bağlantıyı sağlayan nöroendokrin bir yoldur. Travmayla karşılaşma durumunda ilk önce hipotalamus uyarılmakta ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) üretilmektedir. CRH ise hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH)’un üretimini tetiklemektedir. Dolaşıma salınan yüksek düzey ACTH adrenal korteksi uyararak GC üretimini arttırmaktadır (Leonard ve Myint 2009). Artan GC düzeyi ise negatif geri bildirim mekanizması ile hem CRH’u hem de ACTH’un düzeyini baskılamakta ve kendi düzeyini düşürmektedir. Kısacası fizyolojik koşullarda HPA eksenini stresle karşılaşma öncesi durumunu korumaktadır (Leistner ve Menke 2020, Şekil 2.1).



Şekil 2.1. HPA ekseninin şematik gösterimi

Travmaya yanıt olarak hem beyinde hem de perifer dokuda görülen fizyolojik değişiklikler kişinin stresle baş etmesine yardımcı olmaktadır. Dolayısıyla travmayla baş eden kişide tüm fizyolojik değişiklikler eski haline dönebilmekte, aktive olan sistem, yolak ve beyin bölgeleri stres öncesi durumuna geri dönmektedir. Fakat TSSB’nda önemi bilinen beyin bölgelerinde görülen aktivasyonun ve uyarıcı nörotransmitter düzeyindeki artışın devam ettiği, hatta hasar verici boyutlara ulaştığı; uyarılan HPA ekseninin negatif geri-bildirim mekanizması ile kontrol edilemediği ve aşırı GC yanıtının sürdürüldüğü düşünülmektedir (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022).

2.5 Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Belirtileri

TSSB hastalarının öncelikle maruz kalınan travma öyküsü bulunmalıdır (DSM-V 2013). Maruz kalınan travmayı takip eden bir ay içinde TSSB hastaları travma ile ilgili istemsiz ve tekrarlayan anılar yaşamakta, kâbus görmektedir. Travma hatırlatıcıları ile istemsiz karşılaşma sonucu korku, kaygı, öfke, sinirlilik ve hipervijilans gibi bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu gibi durumlarla baş etmeye çalışan

TSSB hastaları kaçınma davranışları sergilemektedir (Kira ve diğ. 2008). TSSB hastalarının ailesi, sosyal çevresi, iş ve okul arkadaşları ile iletişimi ve etkileşimi bozulmakta, ikincil depresyon ve bağımlılık yapan madde suistimali sıklıkla görülmektedir (Serinçay ve diğ. 2021).

TSSB bulguları maruz kalınan travmanın türü ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Savaşa maruz kalan TSSB hastalarında kâbus, istemsiz anı ve hipervijilans gibi bulgular baskın iken, cinsel saldırı veya fiziksel şiddet mağdurlarında kendini suçlama, utanma, içine kapanma, özgüven kaybı gibi bulgular görülmektedir (Karbeyaz 2009). TSSB'nun bazı belirtileri Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Travma Sonrası Stres Bozukluğunun belirtileri (DSM-V 2013)

| Belirti Türleri | Açıklama |
|----------------------------|--|
| İntrüzyon Belirtileri | Kişi, maruz kaldığı travma ile ilgili tekrarlayan ve istemsiz anılar, düşünceler yaşamakta ve kâbus görmektedir. Ayrıca, travma hatırlatıcıları ile tetiklenen ani, yoğun duygusal veya fiziksel tepkiler verebilir. |
| Kaçınma Belirtileri | Kişi, maruz kaldığı travma ile ilgili tekrarlayan ve istemsiz anıları, düşünceleri veya duyguları önlemek için çaba sarf etmektedir. Sosyal veya diğer aktivitelere katılmamaya gayret etmektedir. Ayrıca, travma hakkında konuşmayı ve düşünmeyi engelleyen bellek ve duygu kaybı yaşamaktadır. |
| Negatif Değişimler | Kişi, kişisel ilişkilerinde, kendine olan özgüveninde, duygusal durumunda ve düşüncelerinde güvensizlik yaşamaktadır. Umutsuzluk, depresyon veya öfke gibi olumsuz duygudurum değişiklikleri de görülebilir. |
| Aşırı Uyarılma Belirtileri | Kişi, travma hatırlatıcılarıyla karşılaştığında aşırı tepkiler verebilir; huzursuzluk, irritabilite, uyku bozukluğu, dikkat eksikliği, hipervijilans ve kaygı yaşayabilir. |

TSSB hastalarının tespit edilmesi, uygun tedaviye ulaşımın kolaylaştırılması, bulguların zaman içindeki seyrini ve tedavi yanıtının izlenmesi için 20 maddelik TSSB ölçeği geliştirilmiştir. Yüksek oranda duyarlılık ve özgüllük içeren TSSB ölçeğinden

38 puan ve üzeri alanların TSSB tanısıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Blevins ve diğ. 2015).

Tablo 2.3. DSM-V için Travma Sonrası Stres Bozukluğu kontrol listesi (Weathers ve diğ. 2013)

| Geçen ay aşağıdaki durumlardan ne derecede rahatsız oldunuz? | | | | |
|---|------------|-----------------|-------------------|-----------|
| 1. Yaşamış olduğunuz stresli olayla ilgili tekrarlanan, rahatsız edici ve istenmeyen anınız var mı? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 2. Yaşamış olduğunuz stresli olayla ilgili tekrarlanan, rahatsız edici rüyalar görüyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 3. Stresli deneyimi gerçekten yeniden yaşıyormuş gibi, aniden hissediyor veya davranıyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 4. Bir şey size stresli olayı hatırlattığında çok üzülüyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 5. Bir şey size stresli olayı hatırlattığında çarpıntı, nefes darlığı, terleme gibi güçlü fiziksel tepki veriyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 6. Stresli olayla ilgili anı, düşünceler veya duygulardan kaçınıyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 7. Stresli olayın hatırlatıcılarından (örn: kişi, mekân, konuşma, aktivite, nesne veya durum) uzak durmaya çalışıyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 8. Stresli olayla ilgili önemli kısımları hatırlamakta zorlanıyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 9. Kendiniz, insanlar veya dünya hakkında kuvvetli olumsuz inancınız (örn: ben kötüyüm, bende ciddi bir sorun var, kimseye güvenilmez, dünya çok tehlikeli) var mı? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 10. Stresli olay ya da sonrasında yaşananlar için kendinizi ya da bir başkasını suçluyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 11. Korku, dehşet, öfke, suçluluk veya utanç gibi güçlü olumsuz duygular yaşıyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 12. Eskiden keyif aldığınız aktivitelere karşı ilgi kaybınız var mı? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 13. Kendinizi diğer insanlardan uzak veya kopuk hissediyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |

Tablo 2.3. (Devam) DSM-V için Travma Sonrası Stres Bozukluğu kontrol listesi (Weathers ve diğ. 2013)

| | | | | |
|--|------------|-----------------|-------------------|-----------|
| 14. Mutlu olmak, çevrenizdeki insanlara karşı sevgi dolu olmak gibi olumlu duygular yaşamakta sorun yaşıyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 15. Öfke patlamaları yaşıyor, sinirli veya saldırgan davranış sergiliyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 16. Fazlasıyla risk almak ya da size zarar verebilecek şeyler yapmak sizi bunalttı mı? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 17. Aşırı tetikte olmak, temkinli olmak veya hazırda beklemek sizi bunalttı mı? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 18. Tedirgin hissediyor ya da kolayca ürküyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 19. Dikkatinizi toplamakta zorluk yaşıyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |
| 20. Uykuya dalmakta ya da deliksiz uyku çekmekte zorlanıyor musunuz? | | | | |
| Hiç (0) | Çok az (1) | Orta derece (2) | Oldukça fazla (3) | Aşırı (4) |

2.6 Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Tedavisi

TSSB'nun güncel tedavisinde ilaçsız ve ilaçlı tedavi yöntemleri eş zamanlı kullanılmaktadır. İlaçsız tedavide psikoterapi türleri uygulanıyor iken, ilaçlı tedavide antidepresanlar, antipsikotikler, adrenoseptör blokörleri vb. ilaçlar kullanılmaktadır (Schnurr 2017, Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022).

2.6.1 İlaçsız Tedavi Yöntemleri

a. Travma Odaklı Psikoterapi Yöntemleri

Travma odaklı psikoterapi yöntemlerinde hastanın travma yaratan olayı kontrollü bir şekilde yeniden deneyimlemesi sağlanmakta ve daha uygun davranış biçimi sergilemesine olanak tanınmaktadır. Bu yöntemlere bilişsel davranışçı terapi (BDT), uzun süreli maruz kalma terapisi, göz hareketleriyle duyarsızlaştırma ve yeniden işleme (EMDR) ve yazılı maruz bırakma terapisi örnek verilebilir. Travma odaklı psikoterapi yöntemleri TSSB semptomlarını azaltmada ve kişinin maruz kaldığı travmadan sonraki yaşamını iyileştirmede etkili bulunmuştur (Schnurr 2017).

Bilişsel Davranışçı Terapi

BDT, kişinin travmaya sebep olan olayla ilişkili düşüncesini ve inancını anlamasına ve değiştirmesine odaklanmaktadır. Bu yöntem, travma sonrası kaygı ve korku bulgularını hafifletmek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Travma yaratan olayla ilgili düşüncelerini gözden geçiren TSSB hastası bu düşüncelere daha sağlıklı ve yapıcı yaklaşmayı, ayrıca bu gibi durumlarla nasıl baş edeceğini öğrenmektedir (Öst ve diğ. 2023).

Göz Hareketleriyle Duyarsızlaştırma ve Yeniden İşleme

EMDR yönteminde TSSB hastasının daha önce yaşamış olduğu travmatik olayı deneyimlemesi ile eş zamanlı terapistin el hareketlerini veya başka uyarıcılarını takip etmesi istenmektedir. Travmatik olayın kontrollü bir şekilde yeniden deneyimlenmesi olayların ve düşüncelerin daha sağlıklı bir şekilde yeniden işlenmesine ve anlamlandırılmasına yardımcı olmaktadır. Bu yöntemin TSSB bulgularını hafiflettiği düşünülmektedir (Wilhelmus ve diğ. 2023).

Yazılı Maruz Bırakma Terapisi

Bu yöntem TSSB hastasının travmatik deneyimlerini detaylı bir şekilde ve yazılı olarak ifade etmesine odaklanmaktadır. TSSB hastalarından daha önce yaşanmış ve travmaya sebep olan olayı, olayla ilgili duygularını, düşüncelerini ve fiziksel duyularını bir günlüğe yazması veya hikâye olarak yazması istenmektedir. Bu terapi genellikle kısa süreli bir tedavi yaklaşımıdır ve beş-altı seans kadar sürmektedir (Marx ve diğ. 2021).

b. Travma Odaklı Olmayan Psikoterapi Yöntemleri

Travma odaklı olmayan terapi yöntemlerinde hastanın travmaya sebep olan olayı yeniden deneyimlemesi istenmemektedir, kişinin mevcut duygusal durumunu anlaması, kabullenmesi ve stresle baş etme becerilerini geliştirmesi amaçlanmaktadır. Bu yöntemlere bilinçli farkındalık (*mindfulness*) tabanlı terapi (BFTT) ve kişilerarası terapi örnek verilebilir (Bleiberg ve Markowitz 2005, Bohlmeijer ve diğ. 2010).

Bilinçli Farkındalık (Mindfulness) Tabanlı Terapi

BFTT, travmaya maruz kalan kişinin farkındalığını arttırmaya, duygusal zekâ becerilerini geliştirmeye odaklanmakta ve hastanın travmatik deneyimle baş etmesine

yardımcı olmayı hedeflemektedir. Bu yöntem ile hastanın olumsuz düşünce ve duygularla başa çıkma yetenekleri güçlendirilmekte, olumlu düşünce ve duyguları desteklenmektedir (Bohlmeijer ve diğ. 2010).

Kişilerarası Terapi

Kişilerarası terapi yöntemi TSSB hastalarının günlük yaşam olaylarına ve bu olayların ruh hali üzerine etkilerine odaklanmayı teşvik etmektedir. TSSB hastalarında görülen kişilerarası ilişki sorunlarına başkalarına güvenememe, düşük özsaygı, sınır koyamama, sosyal etkileşimlerde yakınlık ve kırılabilirlik korkusu örnek verilebilir. Kişilerarası terapi yöntemi bu tür zorluklarla başa çıkma becerilerini geliştirmeye ve kişilerarası ilişkileri iyileştirmeye odaklanmaktadır (Bleiberg ve Markowitz 2005).

2.6.2 İlaçlı Tedavi Yöntemleri

a. Antidepresanlar ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu

TSSB'nun ilaçlı tedavisinde sıklıkla antidepresanlar tercih edilmektedir. Bu grupta seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) yer almaktadır. SSRI sadece serotoninin, SNRI ise hem serotonin hem de noradrenalinin nöronal geri alımını engelleyerek sinaptik aşırımı arttırmakta, postsinaptik reseptör doluluk oranını arttırmakta, daha güçlü ve uzun süreli nörotransmisyon sağlamaktadır (Stein ve diğ. 2006a). TSSB tedavisinde SSRI'nden sertralin ve paroksetin; SNRI'nden ise venlafaksin ve duloksetin sıklıkla kullanılmaktadır (Davidson ve diğ. 2006a, 2006b, Karamustafalıoğlu ve Bozkurt 2009).

Sertralin

Sertralin depresyon, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, TSSB ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tedavisinde kullanılan SSRI grubu ilaçtır. Ağızdan alındığında gastrointestinal sistemden emilimi hızlıdır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %98, dağılım hacmi yaklaşık 20 L/kg'dır. Maksimum plazma konsantrasyonuna 4,5-8,4 saatte ulaşmaktadır. Karaciğerde mikrozomal enzimlerle biyotransformasyona uğramaktadır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 26 saattir. Atılımı yoğun olarak idrarla gerçekleşmektedir, değişmemiş sertralinin %12-14'ü dışkıyla atılmaktadır (Zoloft 1991).

TSSB hastaları ile daha önce yapılan, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör klinik çalışmada sertralin 50-200 mg/gün dozunda ve 12 hafta süre ile uygulanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Sertralin, özellikle fiziksel ve duygusal şiddet, cinsel istismar ve çocukluk istismarı gibi travmalara maruz kalan TSSB hastalarında etkili bulunmuştur (Stein ve diğ. 2006b).

Paroksetin

Paroksetin anksiyete bozuklukları, OKB, panik bozukluk ve TSSB tedavisinde kullanılan SSRI grubu ilaçtır. Ağızdan alınan paroksetin gastrointestinal sistemden tamamen emilmektedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %93-95 arasında, dağılım hacmi yaklaşık 8,7 L/kg'dır. Karaciğerde CYP2D6 enzim aracılığıyla metabolize olmaktadır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 21 saattir. Atılımı idrar ve dışkı yoluyla. İdrarla atılan değişmemiş ilaç oranı %2'dir (Paxil 1992).

TSSB hastaları ile yapılan klinik çalışmada paroksetin 20-50 mg/gün dozunda ve 12 hafta süre ile kullanılmış, şiddetli depresyon bulgularında %48 iyileşme sağladığı görülmüştür. Paroksetin TSSB tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen ilaç sayılsa da çocukluk çağı istismarına maruz kalan TSSB hastalarında genellikle etkisizdir (Marshall ve diğ. 1998).

Venlafaksin

Venlafaksin majör depresif bozukluk, jeneralize kaygı bozukluğu, sosyal kaygı bozukluğu ve panik bozukluk tedavisinde kullanılan SNRI grubu ilaçtır. Ağızdan alımda gastrointestinal sistemden %92 oranında emilmektedir. Maksimum plazma düzeyine 2-4 saatte ulaşmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %27-30 arasındadır. Dağılım hacmi yaklaşık 7,5 L/kg'dır. Karaciğerde CYP2D6 aracılığıyla biyotransformasyona uğramakta ve aktif metabolite (O-desmetilvenlafaksin) dönüşmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü 3-7 saat arasındadır. Atılımı yoğun olarak idrarla gerçekleşmektedir (Effexor 2017).

TSSB hastaları ile yapılan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör klinik çalışmada venlafaksinin uzatılmış salınım (SR) preparatı 37,5-300 mg/gün dozunda, 12 ve 24 hafta süre ile kullanılmış, TSSB bulgularında belirgin iyileştirici etki sergilediği gösterilmiştir (Davidson ve diğ. 2006a, 2006b). Bu bulgular

venlafaksinin TSSB tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

Duloksetin

Duloksetin majör depresif bozukluk, fibromiyalji, kronik ağrı, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve OKB gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan SNRI grubu bir ilaçtır. Ağızdan alındığında gastrointestinal sistemden emilimi iyi ve tamdır. Maksimum plazma düzeyine yaklaşık 6 saatte ulaşmaktadır. Biyoyararlanımı %50-80 arasındadır. Dağılım hacmi 1640-2170 L arasında değişmektedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'dan fazladır. Karaciğerde CYP1A2 ve CYP2D6 enzimleri aracılığıyla biyotransformasyona uğramaktadır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4 saattir. Atılımı yoğun olarak idrarla gerçekleşmektedir (Cymbalta 2010).

TSSB hastaları ile yapılan klinik çalışmada duloksetin 60-120 mg/gün dozunda 8 hafta süre ile uygulanmış, TSSB bulgularını hafiflettiği, özellikle uyku bozukluğu ve kâbus üzerine iyileştirici etki sergilediği görülmüştür (Walderhaug ve diğ. 2010).

b. Antipsikotik İlaçlar ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Antipsikotik ilaçlar TSSB hastalarında özellikle uyku bozukluğu ve hipervijilans bulguları üzerine iyileştirici etkisinden dolayı tercih edilmektedir. Bu grupta yer alan ilaçlara risperidon, olanzapin, ketiapin, haloperidol örnek verilebilmektedir (Berger ve diğ. 2009, Detweiler ve diğ. 2011, Crapanzano ve diğ. 2023).

Risperidon

Risperidon şizofreni, bipolar bozukluğun manik evresinde, psikoz ve majör depresif bozukluğun tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçtır. Ayrıca, şiddetli demansı olan hastalarda saldırgan davranış ve psikotik bulguların semptomatik tedavisinde kısa süre kullanılabilir. Beyinde dopaminerjik D2 ve serotonerjik 5-HT2A reseptörlerini baskılayarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Ağızda çözünen tabletin emilimi hızlı ve tamdır, tokluk durumundan etkilenmemektedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %77-90 arasındadır. Dağılım hacmi 1-2 L/kg arasındadır. Karaciğerde CYP2D6 enzimi aracılığıyla biyotransformasyona uğramaktadır. Atılımı yoğun olarak idrarla ve aktif metabolit olarak gerçekleşmektedir (Risperdal 2009).

TSSB hastalarına 1-2 mg/gün dozunda uygulanan risperidonun uyku bozukluğu ve kâbus şikayetlerini hafiflettiği görülmüştür (Detweiler ve diğ. 2011).

Ketiapin

Ketiapin şizofreni, bipolar bozukluğun manik evresi ve majör depresif bozukluk tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçtır. Etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Etkisini dopaminerjik D2, serotonerjik 5-HT2A, H1, alfa1-adrenerjik ve muskarinik M1 reseptörlerini baskılayarak, ketiapinin hem kendisinin hem de metabolitinin noradrenalin taşıyıcısına bağlanarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Ağızdan alındığında emilimi hızlı ve tamdır. Biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Dağılım hacmi yaklaşık 10 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %83'tür. Maksimum plazma düzeyine 1,5 saatte ulaşmaktadır. Karaciğerde CYP3A4 enzimi tarafından biyotransformasyona uğramaktadır. Eliminasyon yarılanma ömrü 6-7 saat arasındadır. Yaklaşık %73'ü idrarla, %20'si dışkı ile atılmaktadır (Seroquel 2019).

TSSB hastaları ile yapılan klinik çalışmada ketiapin tedavisinin kaçınma davranışlarını, hipervijilans, istemsiz travma anıları ve düşüncelerini, depresif bulguları, kaygı, uyku bozukluğu ve kâbus üzerinde iyileştirici etki sergilediği görülmüştür (Crapanzano ve diğ. 2023).

c. Adrenoseptör blokörleri ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Alfa- ve beta-adrenoseptör blokörleri adrenerjik reseptörleri bloke ederek ve noradrenalinin etkinliğini baskılayarak etki göstermektedir. Alfa-blokörlerin özellikle uyku bozukluğu ve kâbus üzerine iyileştirici etki sergilediği, beta-blokörlerin ise kaygı ve hipervijilans gibi TSSB bulgularını hafiflettiği düşünülmektedir (Berger ve diğ. 2009).

Prazosin

Prazosin total periferik direnci düşüren ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan alfa1-blokördür. Ağızdan alındığında maksimum plazma düzeyine yaklaşık 3 saatte ulaşmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %97'dir, dağılım hacmi 0,6 L/kg'dır. Karaciğerde metabolize olmaktadır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saat arasındadır. Atılımı safra ve dışkı ile gerçekleşmektedir (Minipress 2015).

TSSB hastaları ile yapılan klinik çalışmada prazosinin uyku bozukluğunu ve kâbusu azalttığı, hatta uyku kalitesini artırdığı görülmüştür (Taylor ve Raskind 2002).

Propranolol

Propranolol hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, migren, esansiyel tremor ve feokromositoma gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan beta-blokördür. Ağızdan alındığında emilimi hızlı ve tamdır. Maksimum plazma düzeyine 1-4 saatte ulaşmaktadır. Dağılım hacmi 4 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'dır. Eliminasyon yarılanma ömrü 3-6 saattir. Karaciğerde metabolize olmakta ve idrarla atılmaktadır (İnderal 2010).

TSSB hastaları ile yapılan klinik çalışmada propranolol haftada 1 kez olmakla toplam 6 hafta boyunca uygulanmış, TSSB bulgularında belirgin azalma sağladığı görülmüştür (Brunet ve diğ. 2018).

d. Antiepileptik İlaçlar ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Epilepsi tedavisinde kullanılan bu ilaçların glutamaterjik etkinliği baskıladığı, GABAerjik etkinliği arttırdığı, böylece TSSB'nda da görülen hipervijilans, aşırı tepki verme, dikkat eksikliği ve kaygı gibi bulgularda iyileşme sağlayabileceği düşünülmektedir. Pregabalinin sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisinde, gabapentinin sosyal fobi tedavisinde, lamotrijinin TSSB ve panik bozukluk tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (Van Ameringen ve diğ. 2004).

Lamotrijin

Lamotrijin epilepsi nöbetlerinin kontrolünde ve bipolar bozukluk tedavisinde duygudurum düzenleyici ilaç olarak kullanılan ajandır. Etki mekanizması henüz tam bilinmemektedir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını baskılamakta, nöron membranlarını stabilize etmekte ve presinaptik nörotransmitter salınımını modüle etmektedir. Ağızdan alındığında emilimi hızlıdır. Maksimum plazma düzeyine 1,4-4,8 saat arasında ulaşmaktadır. Biyoyararlanımı %98, dağılım hacmi 0,9-1,3 L/kg arasındadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %55'tir. Glukuronidasyona uğramakta, yoğun olarak idrarla atılmaktadır (Lamictal 2015).

TSSB hastaları ile yapılan çalışmada lamotrijin 500 mg/gün dozunda 12 hafta boyunca uygulanmış, istemsiz anı ve düşünceleri azalttığı, kaçınma davranışları üzerine iyileştirici etki gösterdiği belirlenmiştir (Hertzberg ve diğ. 1999).

Zonisamid

Zonisamid, 16 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde kısmi başlangıçlı epilepsi tedavisinde kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2000 yılında onaylanmıştır. Ayrıca yeme bozukluğu tedavisinde de kullanılmaktadır (Zonegran 2000, McElroy ve diğ. 2006).

Zonisamidin etki mekanizması henüz tam bilinmemektedir, fakat sodyum ve kalsiyum kanallarını baskılayarak antiepileptik etki sergilediği düşünülmektedir. Sodyum kanallarını bloke ederek voltaj bağımlı akımların hücre içine geçişini baskılamakta, nöronal membranları stabilize etmekte ve aşırı senkronizasyonu engellemektedir. T-tipi kalsiyum kanallarını bloke etmektedir (Zonegran 2000, Schulze-Bonhage 2010). Glutamat, GABA, dopamin, serotonin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin üretimini, salınımını ve yıkımını değiştirerek nörotransmisyonu baskılamaktadır (Ueda ve diğ. 2003).

Zonisamid, 100 mg/gün dozunda, günde 1 veya 2 defa ağızdan alınır. Tolere eden hastalarda doz 400 mg/gün'e kadar arttırılabilir. Emilimi hızlıdır, maksimum plazma düzeyine 0,5-6 saat arasında ulaşmaktadır. Eritrositlerde daha yoğun dağılım gösteren zonisamidin dağılım hacmi 1,45 L/kg, proteine bağlanma oranı %40'tır. Biyoyararlanımı %90'dan fazladır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 63 saattir. Karaciğerde CYP3A4 enzim aracılı metabolize olmakta, idrar (%35'i değişmemiş ilaç, %65'i metabolit olarak) ve gaita ile atılmaktadır (Patsalos ve diğ. 2018).

Zonisamidin böbrek yetmezliğinde kullanımı önerilmemektedir. Üreme üzerine olumsuz etki sergileyebileceği için hem tedavi sırasında hem de tedaviyi takip eden bir ay boyunca etkin korunma yöntemi önerilmektedir. Hamilelikte kullanımına ilişkin yeterli bilgi bulunmadığından kullanımı önerilmemektedir. Anne sütüne geçer. Laktasyonda kullanımına anneye sağlayacağı yarar ve bebeğe olası zarar göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (Zonegran 2000).

Zonisamid kullanımına bağlı sıklıkla anoreksi, baş dönmesi ve uyuşukluk gibi yan etkiler görülebilmektedir. Sıklığı daha az olmakla birlikte baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık, kaşıntı, döküntü, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, metabolik asidoz, aplastik anemi, ajitasyon, kaygı, ataksi, konfüzyon, asteni, diplopi, kulakta çınlama, rinit vb. yan etkiler de görülebilir (Zonegran 2000).

Zonisamidin TSSB üzerine etkisi henüz bilinmemektedir, fakat TSSB ile ilişkili bazı durumlarda etkinliği araştırılmıştır. Yapılan çalışmalardan birinde ‘tedaviye dirençli kaygı bozukluğu’ olan on hastanın anksiyolitik tedavisine zonisamid eklenmiş ve 8 hafta sonrasında anksiyolitik tedavi yanıtının arttığı bildirilmiştir (Kinrys ve diğ. 2007). Yetişkin erkek sıçanlarla yapılan ve Morris Su Labirentinin kullanıldığı davranış deneyinde 50 mg/kg ve 100 mg/kg olmakla iki farklı dozda kullanılan zonisamid belleği 100 mg/kg dozunda bozarken 50 mg/kg dozunda etkilememiştir (Krupa-Burtnik ve diğ. 2020). Bipolar hastalığın depresyon bulguları üzerine etkinliğinin incelendiği çalışmalarda zonisamid on iki hastada altı hafta boyunca ortalama 240 mg/gün dozunda, sekiz hastada sekiz hafta boyunca ortalama 250 mg/gün dozunda, altmış iki hastada sekiz hafta boyunca ortalama 300 mg/gün dozunda, yirmi hastada sekiz hafta boyunca ortalama 250 mg/gün dozunda, yirmi dört hastada on iki hafta boyunca ortalama 60 mg/gün dozunda, otuz beş hastada on iki hafta boyunca ortalama 130 mg/gün dozunda kullanılmış ve tedavi etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir (McElroy ve diğ. 2005, Ghaemi ve diğ. 2006, Ghaemi ve diğ. 2008, Fornaro ve diğ. 2011). TSSB’nin yanında alkol kullanım bozukluğu olan yirmi dört gazi ile yapılan çalışmada zonisamid on iki hafta boyunca ilaçsız tedavi yöntemi ile birlikte uygulanmış, zonisamidin hem TSSB belirtilerinde önemli azalmaya sebep olduğu hem de tüketilen alkol miktarı ile alkol özlemini baskıladığı görülmüştür (Petrakis ve diğ. 2020).

2.7 Nörotrofinlerinler ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Nörotrofinler sinir sisteminde yaygın olarak bulunan, sinir hücrelerinin büyümesi, gelişimi, onarımı ve işlevinden sorumlu olan proteinlerdir (Gibon ve Barker 2017). Nörotrofin ailesinin altı üyesi tanımlanmıştır: sinir büyüme faktörü, BDNF, nörotrofin-3, nörotrofin-4/5, nörotrofin-6 ve nörotrofin 7. Beyinde en fazla bulunan nörotrofin BDNF'dür (Lee ve diğ. 2004).

BDNF, tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB) reseptörlerine bağlanarak sinir hücrelerinin büyümesi, gelişmesi, olgunlaşması ve işlevini sürdürmesini sağlamaktadır (Massa ve diğ. 2010). Ayrıca sinir hücreleri arasında sinaps oluşumuna ve hücreler arası iletişimin gerçekleşmesine katkıda bulunmaktadır. BDNF, nörotransmisyonu modüle ederek öğrenme ve hafıza ile ilgili süreçlerin temelini oluşturan sinaptik plastisiteyi de arttırmaktadır (Park ve Poo 2013). BDNF beyin yanı

sıra plazmada da bulunmakta, hatta beyin BDNF düzeyi ile plazma BDNF düzeyi arasında paralellik göstermektedir (Zhang ve diğ. 2014).

BDNF, sinir hücrelerinin gövdesinde üretilmektedir. Öncelikle pre/proBDNF sentezlenmekte, pre- kısmını kaybederek apoptoz ile ilişkili proBDNF'üne, daha sonra pro- kısmını kaybederek BDNF'üne dönüşmektedir (Leal ve diğ. 2015). Çocukluk döneminde proBDNF düzeyinin BDNF düzeyine göre daha fazla olduğu, maruz kalınan çevresel faktörler ve stres dolayısıyla nöroprotektif etkili BDNF'e dönüşümün arttığı düşünülmektedir (Cao ve diğ. 2014).

TSSB ile BDNF arasında ilişki az sayıda çalışmada araştırılmış, sonuçlar çelişkili bulunmuştur. TSSB'nda plazma BDNF düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, farksız olduğunu, hatta düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Faure ve diğ. 2007, Hauck ve diğ. 2010, Matsuoka ve diğ. 2013).

2.8 Deney Hayvanı Stres/Travma Modelleri

Deney hayvanlarında travmanın nörolojik, davranışsal ve psikolojik etkilerini incelemek üzere çeşitli stres/travma modelleri geliştirilmiştir. Deney hayvanları ile yapılan araştırmalarda elektrik şoku modeli, öğrenilmiş çaresizlik modeli, kısıtlama-immobilizasyon modeli, sosyal yenilgi modeli, sualtı travma modeli, yırtıcı hayvan stres maruziyeti modeli, zorlu yüzme testi, kuyruk asma testi, yükseltilmiş artı labirenti sıklıkla kullanılmaktadır (Atay 2016).

2.8.1 Elektrik Şoku Modeli

Bu modelde elektrik şoku oluşturan aparat ve elektrik şoku uygulanan kafesten oluşan sistem kullanılmaktadır. Kafese konulan kemirgene 5-30 dakika ara ile 1-2 saniye süren 0.3-3 mA şok uygulanmakta ve davranışları kaydedilmektedir. Öğrenme ve bellek ile ilgili çalışmalarda bu modele ses, ışık veya koku gibi belirteçler eklenerek hayvanların koşullanması sağlanmaktadır (Flandreau ve Toth 2018, Verbitsky ve diğ. 2020).

2.8.2 Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli

Bu model kaçamayacağı bir strese maruz bırakılan hayvanın kaçma çabasının sona ermesi üzerine kuruludur. Deney hayvanı öncelikle kaçma girişimlerinde bulunmakta, başaramayınca kaçma çabaları azalmakta, hatta durmaktadır (Slattery ve Cryan 2017).

2.8.3 Kısıtlama-İmmobilizasyon Modeli

Bu modelde kemirgenlerin hareketi belli bir süre ile kısıtlanmakta veya hareketsiz bırakılmakta, daha sonra davranışları takip edilmektedir. Kısıtlama-immobilizasyon stres modeli uygulanan kemirgenlerin kaygı-benzeri davranışlar sergilediği, ACTH ve GC düzeylerinde değişikliğe yol açtığı görülmüştür (Harvey ve diğ. 2006, Andero ve diğ. 2013).

2.8.4 Sosyal Yenilgi Modeli

Bu model sosyal karşılaşma ve sosyal yenilgi olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Sosyal karşılaşma aşamasında kemirgenler aynı kafese konulmakta, birbirlerini tanınmasına ve sosyal hiyerarşi oluşturulmasına fırsat verilmektedir. Hiyerarşide zayıf kalan hayvan daha güçlü ve agresif hayvan tarafından saldırıya maruz kalmaktadır. Tekrarlanan karşılaşma ve saldırı hiyerarşide zayıf kalan hayvanı sosyal yenilgiye uğratmaktadır. Sosyal yenilgiye uğrayan deney hayvanlarında kaygı-benzeri davranışlar, kaçınma davranışları ve HPA ekseninde değişiklikler görülebilmektedir (Pulliam ve diğ. 2010, Golden ve diğ. 2011).

2.8.5 Sualtı Travma Modeli

Bu modelde su altında kalabilmeleri için eğitime tabi tutulan deney hayvanları su tankının içine daldırılmakta, devamında davranışları takip edilmektedir. Sualtı travma modeli suda uzun süre kalma veya boğulma gibi travma türüne maruz kalan TSSB hastalarını temsilen kullanılan modeldir. Ayrıca öğrenme ve bellek ile ilgili çalışmalarda da kullanılabilir (Cohen ve diğ. 2004, Flandreau ve Toth 2018).

2.8.6 Yırtıcı Hayvan Stres Maruziyeti Modeli

Yırtıcı hayvan stres modelinde deney hayvanı yırtıcı hayvan ile, yırtıcı hayvan koku stres modelinde ise yırtıcı hayvana ait kokuya (dışkı, yatak, kürk veya idrar) maruz bırakılmaktadır. Hayati tehlike veya ölüm korkusu gibi travma türlerine maruz kalan TSSB hastalarını temsilen kullanılan bu model deney hayvanlarında kaygı-benzeri davranışlara, ACTH ve GC düzeylerinde değişikliklere neden olmaktadır (Perrot-Sinal ve diğ. 1996, Zoladz ve diğ. 2008).

2.8.7 Zorlu Yüzme Testi

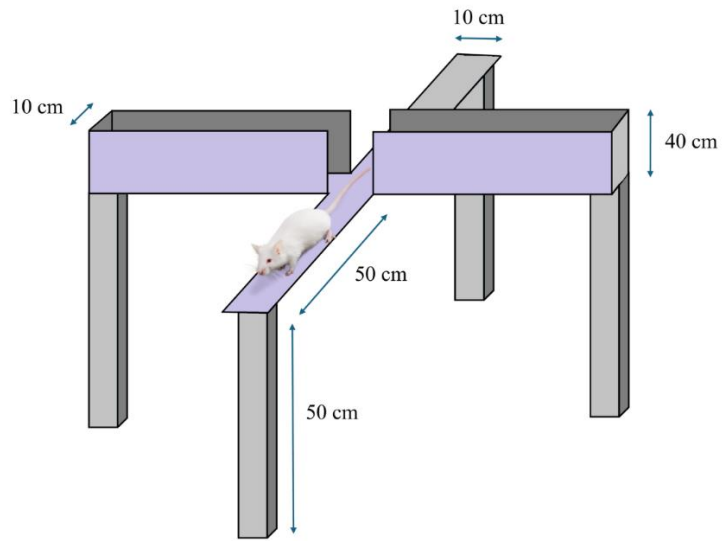
Bu modelde içi su ile dolu silindirik tank kullanılmaktadır. Kemirgen bu tankın içine yerleştirilmekte, hareketsiz kalana kadar geçen süre kaydedilmektedir. Daha sonra aynı hayvan ikinci kez tankın içine konulmakta ve hareketsiz kalana kadar geçen süre tekrar kaydedilmektedir. Deney hayvanının tank içine 2. girişinde elde edilen sürenin ilk girişe göre daha kısa olduğu görülmektedir. Bu durumun hayvanın deneyimlerinden, ya da strese daha az tepki verdiği kaynaklandığı düşünülmektedir (Atay 2016).

2.8.8 Kuyruk Asma Testi

Bu modelde bir platformun üzerine yerleştirilmiş çubuk kullanılmaktadır. Çubuğun ucuna asılan kemirgenin çubuktan kurtulmak için kuyruğunu sallayıp sallamadığı, asılı olduğu çubuğa tutunma süresi ve hareketsiz kalma süresi hesaplanmaktadır (Atay 2016).

2.8.9 Yükseltilmiş Artı Labirenti

Yükseltilmiş artı labirenti (EPM), birbirine dik olarak konumlandırılmış, iki açık ve iki kapalı kol olmak üzere toplam dört koldan oluşan bir labirenttir. Deney hayvanı EPM'nin merkezine, yüzü açık kola bakacak şekilde bırakılır ve 5 dakika süre ile takip edilir. Hayvanların açık ve kapalı kollara giriş sayısı, bu kollarda geçirdiği zaman kullanılarak kaygı düzeyi belirlenir (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022).



Şekil 2.2. Yükseltilmiş artı labirentinin gösterimi

2.9 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada yırtıcı hayvan kokusuna maruz bırakılarak TSSB oluşturulan sıçan modeli kullanılmış, 50 mg/kg zonisamidin oral gavaj yoluyla uygulanmasını takiben kaygı indeksi, donakalma süresi ve serum nörotrofin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



3. MATERYAL ve METOT

Çalışmamız Tekirdağ NKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (T2023-1621, 2023-08-24) tarafından onaylanmıştır (Ek-1).

3.1 Kullanılan Hayvanlar

Çalışmamızda 200-250 gram ağırlığında, her grupta altı hayvan olmakla dört grupta (kontrol, TSSB, ZNS ve TSSB-ZNS) toplam yirmi dört adet dişi Wistar sıçan kullanıldı. Sıçanlar oda ısısı $21\pm 4^{\circ}\text{C}$, nem oranı $\%50 \pm 5$ olan odalarda ve ters 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde barındırıldı. Hayvanların standart sıçan yemi ve suya sınırsız erişimleri sağlandı.

3.2 Deney Prosedürü

Deneyler Tekirdağ NKÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Hayvanlar rastgele kontrol grubuna, kedi kokusuna maruz bırakılarak travma oluşturulan TSSB grubuna, kedi kokusuna maruz bırakılmayan ve sadece oral gavaj yolu ile zonisamid (Sigma-Z2001) uygulanan ZNS grubuna, kedi kokusuna maruz bırakılarak travma oluşturulan ve bir hafta sonra oral gavaj yolu ile zonisamid tedavisi uygulanan TSSB-ZNS grubuna ayrıldı.

Deneyin 1. gününde TSSB ve TSSB-ZNS gruplarında yer alan hayvanlar sırayla iki gün üst-üste aynı kedi tarafından kullanılan ve gaitası temizlenen kedi kumu bulunan pleksiglas kafeslere konuldu ve bu kafeslerde 10 dakika bekletildi. Kontrol ve ZNS gruplarında yer alan hayvanlar ise temiz kedi kumu konulan pleksiglas kafeslere yerleştirildi ve bu kafeslerde 10 dakika bekletildi. Hayvanlar bir hafta dinlenmeye bırakıldı, günlük su ve yem kontrolü yapıldı.

Deneyin 8. gününde hayvanlara grubuna uygun uygulamalar oral gavaj yolu ile yapıldı. Kontrol ve TSSB gruplarında yer alan hayvanlara oral gavaj yolu ile serum fizyolojik, ZNS ve TSSB-ZNS gruplarında yer alan hayvanlara ise serum fizyolojik içinde çözünen zonisamid 50 mg/kg dozunda oral gavaj yolu ile verildi (Takahashi ve diğ. 2005, Krupa-Burtnik ve diğ. 2020). Uygulamalardan 30 dakika sonra hayvanlar travma hatırlatıcısı olarak temiz kedi kumuna maruz bırakıldı. Bu amaçla hayvanlar sırayla temiz kedi kumu bulunan kafeslere konuldu, maruz kalma süresi 10 dakika ile sınırlandırıldı. Travma hatırlatıcısına maruz kalan hayvanlar sırayla ve bekletilmeden EPM'nin merkezine konuldu.

3.3 Davranış Deneyi

Sırayla travma hatırlatıcısına maruz bırakılan ve bekletilmeden EPM'nin merkezine, yüzü açık kollara bakacak şekilde konulan hayvanların video kaydı 5 dakika süre alındı. Deneyler bittikten sonra video kayıtları okundu. Sıçanların nefes almak dışında herhangi bir hareket yapmama durumu olarak tanımlanan donakalma davranışının toplam süresi hesaplandı. EPM'nin açık kollarına giriş sayısı, açık ve kapalı kollarına toplam giriş sayısı, açık kollarda geçirdiği süre kullanılarak kaygı düzeyi belirlendi. Kaygı düzeyinin belirlenmesinde 'kaygı indeksi= $1-1/2((x/300 \text{ saniye}) + (y/z))$ ' formülü kullanıldı. Formülde x- açık kollarda geçirilen toplam süreyi (saniye), y- açık kola giriş sayısını, z- açık ve kapalı kollara toplam giriş sayısını temsil etmektedir (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022).

3.4 Numunelerin Alınması ve Analizi

Davranış deneyi biten hayvanlardan sırayla kan örnekleri alındı, devamında yüksek doz anestezi kullanılarak sakrifiye edildi. Kan örnekleri bekletilmeden santrifüjden geçirildi ve inceleme gününe kadar -80 °C'de bekletildi.

3.5 BDNF ve proBDNF Düzeylerinin Tayini

Serum BDNF ve proBDNF düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Serum BDNF düzeyinin ölçümünde Bioassay Technology Laboratory (BT-LAB, Zhejiang, CHINA) ELISA Kiti (katalog no: E0476Ra) kullanıldı, kitin ölçüm aralığı 0.05-10 ng/mL, duyarlılığı ise 0.01 ng/mL olarak belirlendi. Serum proBDNF düzeyinin tayininde Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (Fine Test, Wuhan, CHINA) ELISA Kiti (katalog no: ER1484) kullanıldı, kitin ölçüm aralığı 78.125-5000 pg/mL, duyarlılığı ise 46.875 pg/mL olarak kabul edildi.

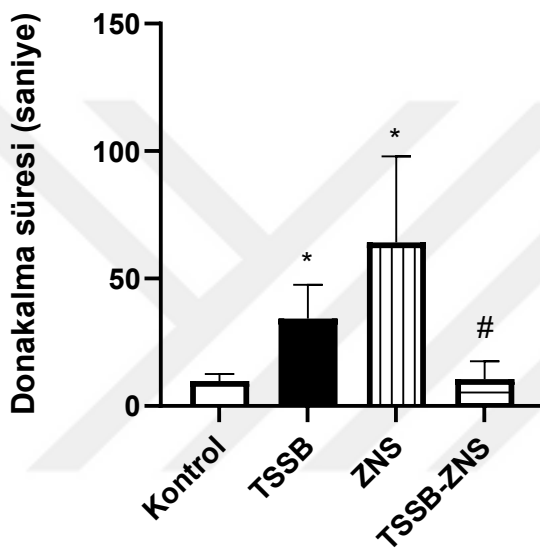
3.6 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde GraphPad Prism 10.2.3 yazılımı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak verildi. Veri dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Verilerin analizinde One-way ANOVA post hoc Tukey testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

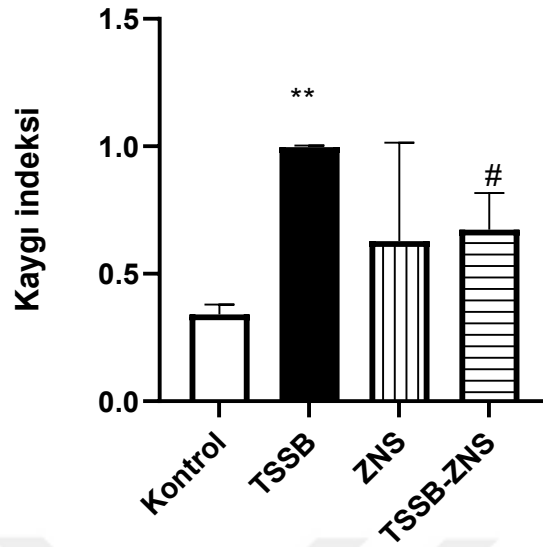
4.1 Sistemik Zonisamid Uygulamasının Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Davranış Üzerine Etkisi

TSSB ($34,33 \pm 5,38$) ve ZNS ($64,17 \pm 13,77$) gruplarında donakalma süresi kontrol grubuna ($9,83 \pm 1,14$) göre istatistiksel anlamlı artış gösterdi ($p < 0,05$; Şekil 4.1). TSSB grubunda görülen bu artış sistemik zonisamid tedavisi uygulanan TSSB-ZNS grubunda ($10,50 \pm 2,86$) istatistiksel açıdan anlamlı azaldı ($p < 0,05$; Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan 50 mg/kg zonisamidin (TSSB-ZNS, n=6) donakalma süresi üzerine etkisi. Travma geliştirilmeyen ZNS grubuna (n=6) 50 mg/kg zonisamid uygulanırken kontrol (n=6) ve travma (TSSB, n=6) gruplarına aynı hacimde serum fizyolojik uygulandı. Bulgular ortalama \pm SEM olarak verildi, * $p < 0,05$ kontrol grubuna göre, # $p < 0,05$ TSSB grubuna göre.

TSSB grubunda ($0,996 \pm 0,003$) kaygı indeksi kontrol grubuna ($0,341 \pm 0,015$) göre istatistiksel anlamlı artış gösterdi ($p < 0,001$; Şekil 4.2). TSSB grubunda görülen bu artış sistemik zonisamid tedavisi uygulanan TSSB-ZNS grubunda ($0,674 \pm 0,058$) istatistiksel açıdan anlamlı azaldı ($p < 0,001$; Şekil 4.2).

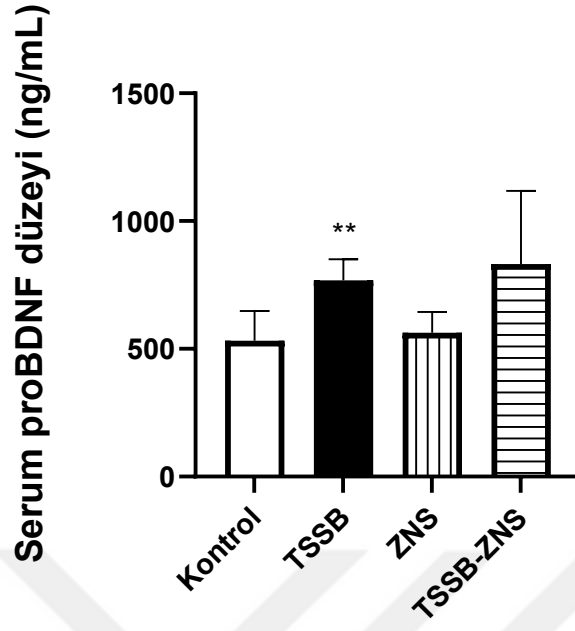


Şekil 4.2. Oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan 50 mg/kg zonisamidin (TSSB-ZNS, n=6) kaygı indeksi üzerine etkisi. Travma geliştirilmeyen ZNS grubuna (n=6) 50 mg/kg zonisamid uygulanırken kontrol (n=6) ve travma (TSSB, n=6) gruplarına aynı hacimde serum fizyolojik uygulandı. Bulgular ortalama \pm SEM olarak verildi, * $p < 0,001$ kontrol grubuna göre, # $p < 0,001$ TSSB grubuna göre.

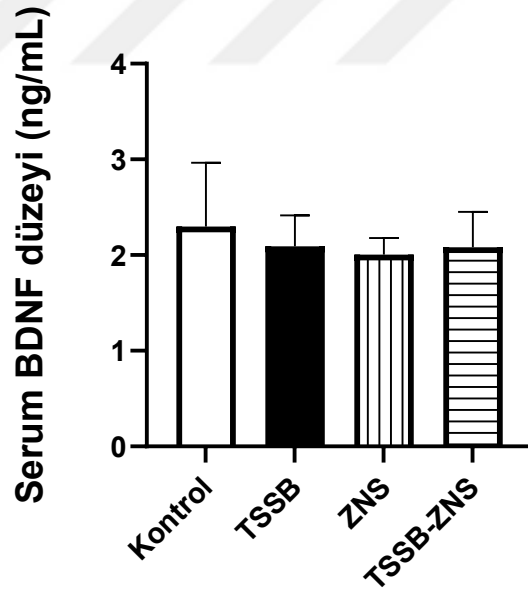
4.2 Sistemik Zonisamid Uygulamasının Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Nörotrofinler Üzerine Etkisi

TSSB grubunda ($768,5 \pm 33,57$) serum proBDNF düzeyi kontrol grubuna ($532,1 \pm 47,42$) göre istatistiksel anlamlı artış gösterdi ($p < 0,05$; Şekil 4.3). Diğer gruplar arasında serum proBDNF düzeyinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$; Şekil 4.3).

Tüm gruplar arasında serum BDNF düzeyinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$; Şekil 4.4).



Şekil 4.3. Oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan 50 mg/kg zonisamidin (TSSB-ZNS, n=6) serum proBDNF düzeyi üzerine etkisi. Travma geliştirilmeyen ZNS grubuna (n=6) 50 mg/kg zonisamid uygulanırken kontrol (n=6) ve travma (TSSB, n=6) gruplarına aynı hacimde serum fizyolojik uygulandı. Bulgular ortalama \pm SEM olarak verildi. * $p < 0,05$ kontrol grubuna göre.



Şekil 4.4. Oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan 50 mg/kg zonisamidin (TSSB-ZNS, n=6) serum BDNF düzeyi üzerine etkisi. Travma geliştirilmeyen ZNS grubuna (n=6) 50 mg/kg zonisamid uygulanırken kontrol (n=6) ve travma (TSSB, n=6) gruplarına aynı hacimde serum fizyolojik uygulandı. Bulgular ortalama \pm SEM olarak verildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz ilk bulgu, yırtıcı hayvan kokusu ile TSSB geliştirilen sıçanlarda soluma hareketi dışında herhangi bir hareket yapmama olarak bilinen ve travma sırasında yaşanmış korkunun göstergesi olan donakalma süresinin artması ve bu artışın oral gavaj yoluyla uygulanan zonisamid tedavisi ile geri çevrilmesidir (Maren ve Holt 2004). Daha önce yaşanan ve travmaya sebep olan olay TSSB hastaları tarafından unutulmamaktadır. Travmaya sebep olan olay sırasında hissedilen korku da TSSB hastaları tarafından unutulmamaktadır. Hatta travmaya sebep olan olay sırasında hissedilen korku, travma hatırlatıcıları ile istemsizce anımsama sırasında da ilk başta deneyimlenen şiddette tekrarlanmaktadır (Fani ve diğ. 2012). Yapılan çalışmalara göre travmaya sebep olan olay sırasında deneyimlenen korku şiddeti ile donakalma süresi arasında paralellik bulunmaktadır (Siegmond ve Wotjak 2007). Korku duygusu beynin amigdala bölgesi ile ilişkili bulunmuştur (Gül ve Eryılmaz 2015). Talamik ve duyuşal korteks kaynaklı olumsuz duyuşal iletiler glutamaterjik yollarla bazolateral amigdala çekirdeğinden merkezi amigdala çekirdeğine taşınmaktadır (Royer ve diğ. 1999). İletiyi taşıyan glutamaterjik yollar aktive olmaktadır. Bazolateral amigdala çekirdeği ile merkezi amigdala çekirdek arasında iletişim sadece glutamaterjik yollarla sağlanmamaktadır, ayrıca her iki yönde çalışan GABAerjik yollar da bulunmaktadır. Olumsuz duyuşal iletilerin merkezi amigdala çekirdeğince kabulü GABAerjik yolları da aktive etmektedir. Yapılan çalışmalarda donakalma davranışı hipokampus ve bu bölgede bulunan serotonerjik yollarla da ilişkili bulunmuştur (Maren ve Holt 2004, Zhang ve diğ. 2014). TSSB grubunda yer alan sıçanlarda donakalma süresinin uzaması, TSSB'nda önemi bilinen glutamaterjik yolların aktivasyonu ve bu durumun eski haline dönmemesinden kaynaklanıyor olabilir (Royer ve diğ. 1999). Çalışmamızda TSSB-ZNS grubuna oral gavaj yoluyla uyguladığımız zonisamid glutamat, GABA, dopamin, serotonin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin üretimini, salınımını ve yıkımını değiştirerek ya da voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını inhibe ederek donakalma süresini baskılamış olabilir (Zonegran 2000, Ueda ve diğ. 2003).

Çalışmamızda elde ettiğimiz ikinci bulgu, TSSB geliştirilen sıçanlarda kaygı indeksinin artması ve bu artışın oral gavaj yoluyla uygulanan zonisamid tedavisi ile geri çevrilmesidir. TSSB ile ilgili yapılan çalışmalara göre hipokampus, amigdala ve

medial prefrontal korteks gibi beyin bölgeleri arasında iletişimi sağlayan glutamaterjik, GABAerjik, serotonerjik ve noradrenerjik yollarda modülasyon gerçekleşmektedir (Jafarova Demirkapu ve diğ. 2022). TSSB bulgularından özellikle glutamaterjik yollar sorumlu tutulmaktadır. Daha önce yapılan çalışmada glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonisti ve antagonisti medial prefrontal kortekse uygulanmış, agonistin kaygı-benzeri bulgulara yol açarken antagonistin bu bulguları baskıladığı görülmüştür (Dunn ve diğ. 1989). Yapılan çalışmalara göre glutamaterjik α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptör antagonisti düşük dozda kaygıyı baskılamakta, yüksek dozda ise arttırmaktadır (Karcz-Kubicha ve Liljequist 1995, Kotlinska ve Liljequist 1998). Voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını baskılamamanın yanı sıra glutamat, GABA, dopamin, serotonin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin üretimini, salınımını ve yıkımını değiştirerek etki gösteren zonisamidin TSSB'ndeki rolü henüz araştırılmamıştır. Fakat TSSB ile ilişkili olan kaygı üzerine etkisi kısıtlı sayıda tedaviye dirençli kaygı bozukluğu hastasının yer aldığı çalışmada incelenmiş ve tedavi yanıtını arttırdığı görülmüştür (Kinrys ve diğ. 2007). Çalışmamızda TSSB-ZNS grubuna oral gavaj yoluyla uyguladığımız zonisamidin TSSB grubunda artan kaygı indeksini tersine çevirmesi (baskılaması) glutamat, GABA, dopamin, serotonin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin üretimini, salınımını ve yıkımını modüle etmesi ya da voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını baskılaması sonucu gerçekleşmiş olabilir (Zonegran 2000, Ueda ve diğ. 2003).

Çalışmamızda elde ettiğimiz son bulgu zonisamid tedavisinin TSSB geliştirilen sıçanlarda serum BDNF ve proBDNF düzeylerini etkilememesidir. TSSB ile ilgili yapılan çalışmalarda nörotrofinlerin düzeyleri çelişkili bulunmuştur (Shafia ve diğ. 2017, Molendijk ve diğ. 2012, Stratta ve diğ. 2016, Angelucci ve diğ. 2014, Wu ve diğ. 2021, Biggio ve diğ. 2019). Deney hayvanlarıyla yapılan prelinik TSSB çalışmalarında BDNF düzeyinin strese bağlı olarak değiştiği, stresle karşılaşma durumunda azaldığı, stresin ortadan kalkmasıyla yükseldiği gösterilmiştir (Biggio ve diğ. 2019, Shafia ve diğ. 2017). TSSB ile ilgili klinik çalışmalarda ise BDNF düzeyi kontrol grubundan farksız, düşük ve yüksek bulunmuştur (Angelucci ve diğ. 2014, Wu ve diğ. 2021, Stratta ve diğ. 2016, Molendijk ve diğ. 2012). Çalışmamızda zonisamid

uygulamasının serum BDNF ve proBDNF düzeylerini değiştirmemesi nörotrofinleri ne doğrudan ne de dolaylı yolla etkilememesinden kaynaklanıyor olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

TSSB daha önce yaşanan ve travmaya yol açan olay sonrasında gelişen, güncel ilaçsız ve ilaçlı tedavi yöntemlerinin eş zamanlı kullanımına rağmen sıklıkla nüks eden, hatta ikincil depresyon ve bağımlılık yapan madde suistimaline yol açan kaygı bozukluğudur. Güncel tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması TSSB'nun gelişim mekanizmalarının henüz tam aydınlatılamamasından kaynaklanıyor olabilir. Biz bu çalışma ile TSSB'nun gelişim mekanizmalarının aydınlatılmasına ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkıda bulunmayı amaçladık, TSSB'na duyarlılığı arttırdığı için dişi sıçanlar kullandık ve klinik çalışmalarla uyumlu olması adına zonisamidi oral gavaj yoluyla sistemik uyguladık. Çalışmamızda oral gavaj yoluyla sistemik uygulanan zonisamid sıçanlarda donakalma süresini ve kaygı-benzeri davranışları baskıladı, fakat serum nörotrofin düzeylerini etkilemedi. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular zonisamidin farklı dozlarda ve farklı uygulama yolları ile TSSB'da rolünün araştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- ABDALLAH, C. G., AVERILL, L. A., AKIKI, T. J., RAZA, M., AVERILL, C. L., GOMAA, H., ADIKEY, A., KRYSTAL, J. H. 2019. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 59, 171–189.
- ALPAY, E. H., CELIK, D. 2022. Karmaşık Travma Sonrası Stres Bozukluğu: Bir Gözden Geçirme. *Current Approaches in Psychiatry*, 14(4), 589-596.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 1980. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) 3rd Edition*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 1987. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III TR) 3rd Edition TR*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) 4th Edition*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, D., AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5, No. 5)*. Washington, DC: American psychiatric association.
- ANDERO, R., BROTHERS, S. P., JOVANOVIĆ, T., CHEN, Y. T., SALAH-UDDIN, H., CAMERON, M., BANNISTER, T. D., ALMLI, L., STEVENS, J. S., BRADLEY, B., BINDER, E. B., WAHLESTEDT, C., RESSLER, K. J. 2013. Amygdala-dependent fear is regulated by Oprl1 in mice and humans with PTSD. *Science translational medicine*, 5(188), 188ra73.
- ANGELUCCI, F., RICCI, V., GELFO, F., MARTINOTTI, G., BRUNETTI, M., SEPEDE, G., SIGNORELLI, M., AGUGLIA, E., PETTORRUSO, M., VELLANTE, F., DI GIANNANTONIO, M., CALTAGIRONE, C. 2014. BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure. *Brain and cognition*, 84(1), 118–122.
- ATAY, I. M. 2016. Psikiyatrik bozukluklarda deney hayvan modelleri. Yücel Orhan, Başal Özgür (Ed.). Deney hayvani rat. *derman medical publishing*.
- BENJET, C., BROMET, E., KARAM, E. G., KESSLER, R. C., MCLAUGHLIN, K. A., RUSCIO, A. M., SHAHLY, V., STEIN, D. J., PETUKHOVA, M., HILL, E., ALONSO, J., ATWOLI, L., BUNTING, B., BRUFFAERTS, R., CALDAS-DE-ALMEIDA, J. M., DE GIROLAMO, G., FLORESCU, S., GUREJE, O., HUANG, Y., LEPINE, J. P., KAWAKAMI, N., VIVIANE

- KOVES-MASFETY, MEDINA-MORA, M. E., NOVARRO-MATEU, F., PIAZZA, M., POSADA-VILLA, J., SCOTT, K. M., SHALEV, A., SLADE, T., TEN HAVE, M., TORRES, Y., VIANA, M. C., ZARKOV, Z., KOENEN, K. C. 2016. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychological medicine*, 46(2), 327–343.
- BERGER, W., MENDLOWICZ, M. V., MARQUES-PORTELLA C., KINRYS, G., FONTENELLE L.F., MARMAR, C.R., FIGUEIRA, I. 2009. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 33(2), 169-80.
- BIGGIO, F., MOSTALLINO, M. C., TALANI, G., LOCCI, V., MOSTALLINO, R., CALANDRA, G., SANNA, E., BIGGIO, G. 2019. Social enrichment reverses the isolation-induced deficits of neuronal plasticity in the hippocampus of male rats. *Neuropharmacology*, 151, 45–54.
- BLEIBERG, K. L., MARKOWITZ, J. C. 2005. A pilot study of interpersonal psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*, 162(1), 181–183.
- BLEVINS, C. A., WEATHERS, F. W., DAVIS, M. T., WITTE, T. K., DOMINO, J. L. 2015. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *Journal of traumatic stress*, 28(6), 489–498.
- BOHLMMEIJER, E., PRENGER, R., TAAL, E., CUIJPERS, P. 2010. The effects of mindfulness-based stress reduction therapy on mental health of adults with a chronic medical disease: a meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*, 68(6), 539–544.
- BRUNET, A., SAUMIER, D., LIU, A., STREINER, D. L., TREMBLAY, J., PITMAN, R. K. 2018. Reduction of PTSD Symptoms with Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *The American journal of psychiatry*, 175(5), 427–433.
- CAO, W., DUAN, J., WANG, X., ZHONG, X., HU, Z., HUANG, F., WANG, H., ZHANG, J., LI, F., ZHANG, J., LUO, X., LI, C. Q. 2014. Early enriched environment induces an increased conversion of proBDNF to BDNF in the adult rat's hippocampus. *Behavioural brain research*, 265, 76–83.
- COHEN, H., ZOHAR, J., MATAR, M. A., ZEEV, K., LOEWENTHAL, U., RICHTER-LEVIN, G. 2004. Setting apart the affected: the use of behavioral criteria in animal models of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1962–1970.

CRAPANZANO, C., DAMIANI, S., CASOLARO, I., AMENDOLA, C. 2023. Quetiapine Treatment for Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 21(1), 49–56.

CYMBALTA. 2010. Erişim Linki: [https://accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022516lbl.pdf], Erişim tarihi: 27.04.2024.

DAVIDSON, J., BALDWIN, D., STEIN, D. J., KUPER, E., BENATTIA, I., AHMED, S., PEDERSEN, R. MUSGNUNG, J. 2006a. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Archives of general psychiatry*, 63(10), 1158–1165.

DAVIDSON, J., ROTHBAUM, B. O., TUCKER, P., ASNIS, G., BENATTIA, I., MUSGNUNG, J. J. 2006b. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(3), 259–267.

DAVIU, N., BRUCHAS, M. R., MOGHADDAM, B., SANDI, C., BEYELER, A. 2019. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiology of stress*, 11, 100191.

DETWEILER, M. B., KHACHIYANTS, N., DETWEILER, J. G., ALI, R., KIM, K. Y. 2011. Risperidone for post-traumatic combat nightmares: a report of four cases. *The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 26(12), 920–928.

DUNN, R. W., CORBETT, R., FIELDING, S. 1989. Effects of 5-HT_{1A} receptor agonists and NMDA receptor antagonists in the social interaction test and the elevated plus maze. *European journal of pharmacology*, 169(1), 1–10.

EFFEXOR. 2017. Erişim Linki: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020699s1071lbl.pdf], Erişim tarihi: 27.04.2024.

FANI, N., TONE, E. B., PHIFER, J., NORRHOLM, S. D., BRADLEY, B., RESSLER, K. J., KAMKWALALA, A., JOVANOVIĆ, T. 2012. Attention bias toward threat is associated with exaggerated fear expression and impaired extinction in PTSD. *Psychological medicine*, 42(3), 533–543.

- FAURE, J., UYS, J. D., MARAIS, L., STEIN, D. J., DANIELS, W. M. 2007. Early maternal separation alters the response to traumatization: resulting in increased levels of hippocampal neurotrophic factors. *Metabolic brain disease*, 22(2), 183–195.
- FLANDREAU, E. I., TOTH, M. 2018. Animal Models of PTSD: A Critical Review. *Current topics in behavioral neurosciences*, 38, 47–68.
- FORNARO, M., MARTINO, M., DALMASSO, B., COLICCHIO, S., BENVENUTI, M., ROCCHI, G., ESCELSIOR, A., PERUGI, G. 2011. An open pilot study of zonisamide augmentation in major depressive patients not responding to a low dose trial with duloxetine: preliminary results on tolerability and clinical effects. *Annals of general psychiatry*, 10(1), 23.
- GHAEMI, S. N., SHIRZADI, A. A., KLUGMAN, J., BERV, D. A., PARDO, T. B., FILKOWSKI, M. M. 2008. Is adjunctive open-label zonisamide effective for bipolar disorder?. *Journal of affective disorders*, 105(1-3), 311–314.
- GHAEMI, S. N., ZABLOTSKY, B., FILKOWSKI, M. M., DUNN, R. T., PARDO, T. B., ISENSTEIN, E., BALDASSANO, C. F. 2006. An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(4), 385–388.
- GIBON, J., BARKER, P. A. 2017. Neurotrophins and Proneurotrophins: Focus on Synaptic Activity and Plasticity in the Brain. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 23(6), 587–604.
- GIOTAKOS O. 2020. Neurobiology of emotional trauma. *Psychiatrike = Psychiatriki*, 31(2), 162–171.
- GOLDEN, S. A., COVINGTON, H. E., 3RD, BERTON, O., RUSSO, S. J. 2011. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nature protocols*, 6(8), 1183–1191.
- GUL, I.G., ERYILMAZ, G. 2015. The Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Clinical psychiatry*, 71-79.
- HARVEY, B. H., BRAND, L., JEEVA, Z., STEIN, D. J. 2006. Cortical/hippocampal monoamines, HPA-axis changes and aversive behavior following stress and restress in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Physiology & behavior*, 87(5), 881–890.
- HAUCK, S., KAPCZINSKI, F., ROESLER, R., DE MOURA SILVEIRA, E., JR, MAGALHÃES, P. V., KRUEL, L. R., SCHESTATSKY, S. S., CEITLIN, L. H. 2010. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 34(3), 459–462.

HERTZBERG, M. A., BUTTERFIELD, M. I., FELDMAN, M. E., BECKHAM, J. C., SUTHERLAND, S. M., CONNOR, K. M., DAVIDSON, J. R. 1999. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 45(9), 1226–1229.

HOLBROOK, T. L., HOYT, D. B., STEIN, M. B., SIEBER, W. J. 2001. Perceived threat to life predicts posttraumatic stress disorder after major trauma: risk factors and functional outcome. *The Journal of trauma*, 51(2), 287–293.

INDERAL. 2010. Erişim Linki: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/016418s080,016762s017,017683s008lbl.pdf], Erişim tarihi: 28.04.2024.

JAFAROVA DEMIRKAPU, M., DOGAN, F. C., KARABAG, S., YILMAZ, A., CELIKKOL, A., YANANLI, H. R. 2022. Effects of acute topiramate administration on post-traumatic stress disorder in rats. *Cukurova Medical Journal*, (47), 301-309.

KARAMUSTAFALIOGLU, O., BOZKURT, S. 2009. Post Traumatic Stress Disorder and Pharmacotherapy. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, (19).

KARBELAZ, K. 2009. Cinsel suç mağdurlarında “beden veya ruh sağlığında bozulma kavramı”, bu hususta düzenlenen adli raporların yargı kararı üzerindeki etkinliği. *Adli Tıp Uzmanlık Tezi*, Eskişehir.

KARCZ-KUBICHA, M., LILJEQUIST, S. 1995. Evidence for an anxiogenic action of AMPA receptor antagonists in the plus-maze test. *European journal of pharmacology*, 279(2-3), 171–177.

KESSLER, R. C., ROSE, S., KOENEN, K. C., KARAM, E. G., STANG, P. E., STEIN, D. J., HEERINGA, S. G., HILL, E. D., LIBERZON, I., MCLAUGHLIN, K. A., MCLEAN, S. A., PENNELL, B. E., PETUKHOVA, M., ROSELLINI, A. J., RUSCIO, A. M., SHAHLY V., SHALEV, A. Y., SILOVE, D., ZASLAVSKY, A. M., ANGERMEYER, M. C., BROMET E. J., DE ALMEIDA, J. M., DE GIROLAMO, G., DE JONGE, P., DEMYTTENAERE, K., FLORESCU, S. E., GUREJE, O., HARO, J. M., HINKOV, H., KAWAKAMI, N., KOVESH-MASFETY, V., LEE, S., MEDINA-MORA, M. E., MURPHY, S. D., NAVARRO-MATEU, F., PIAZZA, M., POSADA-VILLA, J., SCOTT, K., TORRES, Y., CARMEN VIANA, M. 2014. How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(3), 265–274.

- KESSLER, R. C., SONNEGA, A., BROMET, E., HUGHES, M., NELSON, C. B. 1995. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 52(12), 1048–1060.
- KINRYS, G., VASCONCELOS E SA, D., NERY, F. 2007. Adjunctive zonisamide for treatment refractory anxiety. *International journal of clinical practice*, 61(6), 1050–1053.
- KIRA, I. A., LEWANDOWSKI, L., TEMPLIN, T., RAMASWAMY, V., OZKAN, B., MOHANESH, J. 2008. Measuring cumulative trauma dose, types, and profiles using a development-based taxonomy of traumas. *Traumatology*, 14(2), 62-87.
- KOENEN, K. C., RATANATHARATHORN, A., NG, L., MCLAUGHLIN, K. A., BROMET, E. J., STEIN, D. J., KARAM, E. G., MERON RUSCIO, A., BENJET, C., SCOTT, K., ATWOLI, L., PETUKHOVA, M., LIM, C. C. W., AGUILAR-GAXIOLA, S., AL-HAMZAWI, A., ALONSO, J., BUNTING, B., CIUTAN, M., DE GIROLAMO, G., DEGENHARDT, L., KESSLER, R. C. 2017. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychological medicine*, 47(13), 2260–2274.
- KOTLINSKA, J., LILJEQUIST, S. 1998. The putative AMPA receptor antagonist, LY326325, produces anxiolytic-like effects without altering locomotor activity in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 60(1), 119–124.
- KRUPA-BURTNİK, A., ZWIERZYŃSKA, E., PIETRZAK, B. 2020. The effect of zonisamide on memory processes - A preclinical study. *Epilepsy & behavior: E&B*, 102, 106659.
- LAMICTAL. 2015. Erişim Linki: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020241s045s0511bl.pdf], Erişim tarihi: 27.04.2024.
- LEAL, G., AFONSO, P. M., SALAZAR, I. L., DUARTE, C. B. 2015. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain research*, 1621, 82–101.
- LEE, J. L., EVERITT, B. J., THOMAS, K. L. 2004. Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5672), 839–843.
- LEISTNER, C., MENKE, A. 2020. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handbook of clinical neurology*, 175, 55–64.
- LEONARD, B. E., MYINT, A. 2009. The psychoneuroimmunology of depression. *Human psychopharmacology*, 24(3), 165–175.

- MAREN, S., HOLT, W.G, 2004. Hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats:muscimol infusions into the ventral, but not dorsal, hippocampus impair the acquisition of conditional freezing to an auditory conditional stimulus. *Behavioral Neuroscience*, (118)97-110.
- MARSHALL, R. D., SCHNEIER, F. R., FALLON, B. A., KNIGHT, C. B., ABBATE, L. A., GOETZ, D., CAMPEAS, R., LIEBOWITZ, M. R. 1998. An open trial of paroxetine in patients with noncombat-related, chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 18(1), 10–18.
- MARX, B. P., FINA, B. A., SLOAN, D. M., YOUNG-MCCAUGHAN, S., DONDANVILLE, K. A., TYLER, H. C., BLANKENSHIP, A. E., SCHRADER, C. C., KAPLAN, A. M., GREEN, V. R., BRYAN, C. J., HALE, W. J., MINTZ, J., PETERSON, A. L., STRONG STAR CONSORTIUM. 2021. Written exposure therapy for posttraumatic stress symptoms and suicide risk: Design and methodology of a randomized controlled trial with patients on a military psychiatric inpatient unit. *Contemporary clinical trials*, 110, 106564.
- MASSA, S. M., YANG, T., XIE, Y., SHI, J., BILGEN, M., JOYCE, J. N., NEHAMA, D., RAJADAS, J., LONGO, F. M. 2010. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *The Journal of clinical investigation*, 120(5), 1774–1785.
- MATSUOKA, Y., NISHI, D., NOGUCHI, H., KIM, Y., HASHIMOTO, K. 2013. Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*, 68(1), 44–50.
- MCELROY, S. L., KOTWAL, R., GUERDJIKOVA, A. I., WELGE, J. A., NELSON, E. B., LAKE, K. A., D'ALESSIO, D. A., KECK, P. E., HUDSON, J. I. 2006. Zonisamide in the treatment of binge eating disorder with obesity: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(12), 1897–1906.
- MCELROY, S. L., SUPPES, T., KECK, P. E., JR, BLACK, D., FRYE, M. A., ALTSHULER, L. L., NOLEN, W. A., KUPKA, R. W., LEVERICH, G. S., WALDEN, J., GRUNZE, H., POST, R. M. 2005. Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(5), 617–624.
- MEYERHOFF, D. J., MON, A., METZLER, T., NEYLAN, T. C. 2014. Cortical gamma-aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality. *Sleep*, 37(5), 893–900.

- MINIPRESS. 2015. Erişim Linki: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/017442%20s0431bl.pdf], Erişim tarihi: 27.04.2024.
- MOLENDIJK, M. L., BUS, B. A., SPINHOVEN, P., PENNINX, B. W., PRICKAERTS, J., OUDE VOSHAAR, R. C., ELZINGA, B. M. 2012. Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in anxiety. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(7), 535–543.
- MOREY, R. A., GOLD, A. L., LABAR, K. S., BEALL, S. K., BROWN, V. M., HASWELL, C. C., NASSER, J. D., WAGNER, H. R., MCCARTHY, G., MID-ATLANTIC MIRECC WORKGROUP. 2012. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Archives of general psychiatry*, 69(11), 1169–1178.
- NAGAMINE, M., GILTAY, E. J., SHIGEMURA, J., VAN DER WEE, N. J., YAMAMOTO, T., TAKAHASHI, Y., SAITO, T., TANICHI, M., KOGA, M., TODA, H., SHIMIZU, K., YOSHINO, A., VERMETTEN, E. 2020. Assessment of Factors Associated With Long-term Posttraumatic Stress Symptoms Among 56 388 First Responders After the 2011 Great East Japan Earthquake. *JAMA network open*, 3(9), e2018339.
- NORMAN, S. B., STEIN, M. B., DIMSDALE, J. E., HOYT, D. B. 2008. Pain in the aftermath of trauma is a risk factor for post-traumatic stress disorder. *Psychological medicine*, 38(4), 533–542.
- OST, L. G., ENEBRINK, P., FINNES, A., GHADERI, A., HAVNEN, A., KVALE, G., SALOMONSSON, S., WERGELAND, G. J. 2023. Cognitive behavior therapy for adult post-traumatic stress disorder in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis. *Behaviour research and therapy*, 166, 104323.
- PARK, H., POO, M. M. 2013. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(1), 7–23.
- PATSALOS, P. N., SPENCER, E. P., BERRY, D. J. 2018. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic drug monitoring*, 40(5), 526–548.
- PAXIL. 1992. Erişim Linki: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020031s0771bl.pdf], Erişim tarihi: 27.04.2024.

- PERROT-SINAL, T. S., HEALE, V. R., OSSENKOPP, K.-P., KAVALIERS, M. 1996. Sexually dimorphic aspects of spontaneous activity in meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*): Effects of exposure to fox odor. *Behavioral Neuroscience*, 110(5), 1126–1132.
- PETRAKIS, I., RALEVSKI, E., ARIAS, A. J., DENEGRE, D., NEWCOMB, J., GIANOLI, M., MCCARTHY, E., MESHBERG-COHEN, S., YOON, G. 2020. Zonisamide as an Adjunctive Treatment to Cognitive Processing Therapy for Veterans With Posttraumatic Stress Disorder and Comorbid Alcohol Use Disorder: A Pilot Study. *The American journal on addictions*, 29(6), 515–524.
- PULLIAM, J. V., DAWAGHREH, A. M., ALEMA-MENSAH, E., PLOTSKY, P. M. 2010. Social defeat stress produces prolonged alterations in acoustic startle and body weight gain in male Long Evans rats. *Journal of psychiatric research*, 44(2), 106–111.
- RESNICK, H. S., KILPATRICK, D. G., DANSKY, B. S., SAUNDERS, B. E., BEST, C. L. 1993. Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *Journal of consulting and clinical psychology*, 61(6), 984–991.
- RISPERDAL. 2009. Erişim Linki:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020272s056,020588s044,021346s033,021444s031bl.pdf, Erişim tarihi: 27.04.2024.
- ROYER, S., MARTINA, M., PARÉ, D. 1999. An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala. *Journal Neuroscience*. 19(10), 575-83.
- SCHNURR, P. P. 2017. Focusing on trauma-focused psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Current opinion in psychology*, 14, 56–60.
- SCHULZE-BONHAGE A. 2010. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11(1), 115–126.
- SERINCAY, H., MAT, G., ULGER, E., OZCAKIR, A., ALPER, Z., UNCU, Y. 2021. Post-traumatic stress disorder in the Covid-19 pandemic: A family medicine approach. *Turkish Journal of Family Medicine*, 25(2), 37-46.
- SHAFIA, S., VAFAEI, A. A., SAMAEI, S. A., BANDEGI, A. R., RAFIEI, A., VALADAN, R., HOSSEINI-KHAH, Z., MOHAMMADKHANI, R., RASHIDY-POUR, A. 2017. Effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on behavioural and cognitive deficits, hypothalamic-pituitary- adrenal axis dysfunction and alternations in hippocampal BDNF and

mRNA expression of apoptosis- related proteins in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of learning and memory*, (139), 165–178.

SEROQUEL. 2019. Erişim Linki: [\[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020639s069lbl.pdf\]](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020639s069lbl.pdf), Erişim tarihi: 27.04.2024.

SIEGMUND, A., WOTJAK, C. T. 2007. A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear. *Journal of psychiatric research*, 41(10), 848–860.

SLATTERY, D. A., CRYAN, J. F. 2017. Modelling depression in animals: at the interface of reward and stress pathways. *Psychopharmacology*, 234(9-10), 1451–1465.

STEIN, D. J., IPSEY, J. C., SEEDAT, S. 2006a. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006(1), CD002795.

STEIN, D. J., VAN DER KOLK, B. A., AUSTIN, C., FAYYAD, R., CLARY, C. 2006b. Efficacy of sertraline in posttraumatic stress disorder secondary to interpersonal trauma or childhood abuse. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 18(4), 243–249.

STRATTA, P., SANITÀ, P., BONANNI, R. L., DE CATALDO, S., ANGELUCCI, A., ROSSI, R., ORIGLIA, N., DOMENICI, L., CARMASSI, C., PICCINNI, A., DELL'OSSO, L., ROSSI, A. 2016. Clinical correlates of plasma brain-derived neurotrophic factor in post-traumatic stress disorder spectrum after a natural disaster. *Psychiatry research*, (244), 165–170.

TAKAHASHI, A., ONODERA, K. SAITO, T., SUGAWARA, M. 2005. Effects of antiepileptics phenytoin, zonisamide and valproate on bone metabolism in growing rats. *International Congress Series*, 1284, 87-88.

TAYLOR, F., RASKIND, M. A. 2002. The alpha-1-adrenergic antagonist prazosin improves sleep and nightmares in civilian trauma posttraumatic stress disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 22(1), 82–85.

TOLIN, D. F., FOA, E. B. 2006. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychological bulletin*, 132(6), 959–992.

UEDA, Y., DOI, T., TOKUMARU, J., WILLMORE, L. J. 2003. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. *Brain research. Molecular brain research*, 116(1-2), 1–6.

- VAN AMERINGEN, M., MANCINI, C., PATTERSON, B., BOYLE, M. H. 2008. Post-traumatic stress disorder in Canada. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(3), 171–181.
- VAN AMERINGEN, M., MANCINI, C., PIPE, B., BENNETT, M. 2004. Antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders: role in therapy. *Drugs*, 64(19), 2199–2220.
- VERBITSKY, A., DOPFEL, D., ZHANG, N. 2020. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Translational psychiatry*, 10(1), 132.
- WALDERHAUG, E., KASSERMAN, S., AIKINS, D., VOJVODA, D., NISHIMURA, C., NEUMEISTER, A. 2010. Effects of duloxetine in treatment-refractory men with posttraumatic stress disorder. *Pharmacopsychiatry*, 43(2), 45–49.
- WEATHERS, F. W., LITZ, B. T., KEANE, T. M., PALMIERI, P. A., MARX, B. P., SCHNURR, P. P. 2013. *The ptsd checklist for dsm-5 (pcl-5)*.
- WILHELMUS, B., MARISSSEN, M. A. E., VAN DEN BERG, D., DRIESSEN, A., DEEN, M. L., SLOTEMA, K. 2023. Adding EMDR for PTSD at the onset of treatment of borderline personality disorder: A pilot study. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 79, 101834.
- WU, G. W. Y., WOLKOWITZ, O. M., REUS, V. I., KANG, J. I., ELNAR, M., SARWAL, R., FLORY, J. D., ABU-AMARA, D., HAMMAMIEH, R., GAUTAM, A., DOYLE, F. J., 3RD, YEHUDA, R., MARMAR, C. R., JETT, M., MELLON, S. H., SBPBC 2021. Serum brain-derived neurotrophic factor remains elevated after long term follow-up of combat veterans with chronic post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 134, 105360.
- ZHANG, L., BENEDEK, D. M., FULLERTON, C. S., FORSTEN, R. D., NAIFEH, J. A., LI, X. X., HU, X. Z., LI, H., JIA, M., XING, G. Q., BENEVIDES, K. N., URSANO, R. J. 2014. PTSD risk is associated with BDNF Val66Met and BDNF overexpression. *Molecular psychiatry*, 19(1), 8–10.
- ZOLADZ, P. R., CONRAD, C. D., FLESHNER, M., DIAMOND, D. M. 2008. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 11(4), 259–281.
- ZOLOFT. 1991. Erişim Linki: [\[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019839s74s86s87_20990s35s44s45lbl.pdf\]](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019839s74s86s87_20990s35s44s45lbl.pdf), Erişim tarihi: 27.04.2024.

ZONEGRAN.

2000.

Erişim

linki:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214273s000lbl.pdf],
tarihi: 27.04.2024.

Erişim



EKLER**Ek 1. Etik Kurul Onayı**

T.C.
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi
 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı
KARARLAR

Toplantı Tarihi-Saati:2023-08-24 - 16:00

Toplantı Sayısı:T2023-1621

Toplantı Yeri:Rektörlük Binası 9. Kat Toplantı Salonu

KARAR - 2 :

Proje Yürütücülüğünü Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU'nun yaptığı Yüksek Lisans Öğrencisi Özge KUTLU ile ortak çalışmaları olan " Zonisamidin Sıçanlarda Travma Sonrası Stres Bozukluğu Üzerine Etkileri " adlı proje hakkında görüşüldü.İlgili mevzuatlara uygunluğu incelenerek projenin onaylanmasına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.

| | |
|-----------------------|------------------------------|
| Hayvan Türü ve Sayısı | Rat (Wistar Albino), 40 Adet |
|-----------------------|------------------------------|

| | | |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | |
| Ziraat Fakültesi | Veteriner Fakültesi (İzinli) | Veteriner Fakültesi (İzinli) |
| | | |
| Ziraat Fakültesi (İzinli) | Tıp Fakültesi (İzinli) | |
| | | |
| | | |
| Tıp Fakültesi (Katılmadı) | | Eczacı |

