

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TRAVMAYA TANIKLIK ETMENİN ETKİLERİNİN
SIÇANLARDA İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AKIN COŞKUN**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. SELÇUK CANDANSAYAR**

**ANKARA
(TEMMUZ 2016)**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TRAVMAYA TANIKLIK ETMENİN ETKİLERİNİN
SIÇANLARDA İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AKIN COŞKUN**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. SELÇUK CANDANSAYAR**

**ANKARA
(TEMMUZ 2016)**

İçindekiler

TABLolar	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Travma.....	4
2.2. Travma Sonrası Stres Bozukluğu	5
2.2.1 Travma Sonrası Stres Bozukluğu risk faktörleri.....	7
2.2.2. Travma Sonrası Stres Bozukluğu'na eşlik eden eştanılar	8
2.2.3. Travma Sonrası Stres Bozukluğu tedavisi.....	8
2.3. Hayvan Modellerinin Tıpta Kullanılması.....	9
2.4. Psikiyatrik Hastalıklarda Hayvan Modellerinin Kullanımında Önemli Noktalar	12
2.4.1. Hayvan modellerine ilişkin sorunlar.....	12
2.4.2. Psikiyatrik hastalıkların doğasına ilişkin sorunlar	14
2.5. Travma Sonrası Stres Bozukluğu Hayvan Modelleri	16
2.5.1. Fiziksel stresörler.....	18
2.5.2. Sosyal stresörler	20
2.5.3 Psikolojik stresörler	23
2.6. Travma Sonrası Stres Bozukluğu'nun Hayvanlarda Modellenmesine İlişkin Özellikler	23
2.6.1. TSSB'nin hayvanlarda çalışılmasının sağladığı yararlar	23
2.6.2. TSSB modellemesinde stresörün türüne özgül avantajlar/ sorunlar	24
2.6.3. TSSB'de hayvan modellerinin uygunluk ve geçerliliği	25
2.6.4 Komorbidite ve bireyler arası farklılık sorunları.....	30
2.7 Travmaya Tanıklık ile İlgili Kavramlar.....	31
2.8. Travmaya Tanıklık ile İlgili Hayvan Çalışmaları	34
2.9. Travma ve Bellek.....	36
2.10. Travma ve Anksiyete.....	38
2.11. Travma ve Kaçınma	39
2.12. Travma ve c-fos	41
2.13. Travma ve Kortikosteron	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Deney Grupları.....	45
3.2. Kaçınma Arenası	46
3.3. Saldırganla Karşılaşma	47
3.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	47
3.5. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi	48
3.6. Hayvanların Ötenazisi ve Beyin Dokularının Çıkarılması	50
3.7. İmmünohistokimya	51
3.8. ELISA (Enzyme-linked immuno sorbent assay)	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	92
5.1. Ağırlık Artışı Yem, Su ve Sükröz Tüketimi.....	92

5.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	94
5.3. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi.....	95
5.4. Kaçınma Davranışı	97
5.5. ELİSA	99
5.6. Adrenal Ağırlık	100
5.7. C-fos.....	101
5.8. Etkilenen Hayvanların Seçimi.....	102
6. SONUÇ	118
7. ÖZET.....	122
8. SUMMARY.....	124
9. KAYNAKLAR.....	126
10. EKLER	145
11. ÖZGEÇMİŞ	149

GRAFİKLER

Grafik 1. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketim ortalamaları.....	54
Grafik 2. Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketim ortalamaları.....	55
Grafik 3. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketim ortalamaları.....	56
Grafik 4. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun kapalı kollara girme ve kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi ortalamaları	58
Grafik 5. Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun kapalı kollara girme ve kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi ortalamaları	59
Grafik 6. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun kapalı kollara girme ve kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi ortalamaları	61
Grafik 7. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- KSB ortalamaları.....	63
Grafik 8. Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- KSB ortalamaları.....	64
Grafik 9. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- KSB ortalamaları.....	66
Grafik 10. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- USB ortalamaları	67
Grafik 11 Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- USB ortalamaları	68
Grafik 12 Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- USB ortalamaları	69
Grafik 13 Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun kaçınma davranış ölçümleri ortalamaları	71
Grafik 14 Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun kaçınma davranış ölçümleri ortalamaları	73
Grafik 15 Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun kaçınma davranış ölçümleri ortalamaları	75
Grafik 16 Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun plazma kortikosteron ölçümleri ortalamaları	76
Grafik 17 Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun plazma kortikosteron ölçümleri ortalamaları	77
Grafik 18 Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun plazma kortikosteron ölçümleri ortalamaları.....	78
Grafik 19 Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun adrenal ağırlık/vücut ağırlık ölçümleri ortalamaları	79
Grafik 20 Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun adrenal ağırlık/vücut ağırlık ölçümleri ortalamaları	80

Grafik 21 Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun adrenal ağırlık/vücut ağırlık ölçümleri ortalamaları	81
Grafik 22 Deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun kaçınma davranış ölçümleri ortalamaları	84
Grafik 23 Deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- KSB ortalamaları...	86
Grafik 24 Deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- USB ortalamaları ..	87
Grafik 25 Deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun vücut ağırlık değişimi, yem ve su tüketimi, sukroz tercih oranı ortalamaları	88
Grafik 26 Adrenal Ağırlığı/Vücut Ağırlığı açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubuna ait ortalamalar.....	90
Grafik 27 Plazma Kortikosteron açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubuna ait ortalamalar	91
Grafik 28 C-fos açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubuna ait ortalamalar	92

TABLULAR

<i>Tablo 1 Travma Sonrası Stres Bozukluğu Risk Faktörleri</i>	7
Tablo 2. Deney Grubuna Ait Travma Yaşantısı Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	53
Tablo 3 Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketimlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4 . Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun başlangıç ve son ağırlıklarının, yem, su ve sukroz tüketimlerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 5. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun başlangıç ve son ağırlıklarının, yem, su ve sukroz tüketimlerinin	56
Tablo 6. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun Yükseltmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansın karşılaştırılması .	57
Tablo 7. Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun Yükseltmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansın karşılaştırılması	59
Tablo 8. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun Yükseltmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansın karşılaştırılması.....	60
Tablo 9. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Kısa süreli bellek sonuçlarının deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)	62
Tablo 10. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Kısa süreli bellek sonuçlarının deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)	64
Tablo 11. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Kısa süreli bellek sonuçlarının deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde).....	65
Tablo 12. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-uzun süreli bellek sonuçlarının deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)	67
Tablo 13. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Uzun süreli bellek sonuçlarının deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)	68
Tablo 14. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Uzun süreli bellek sonuçlarının deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde).....	69
Tablo 15. Kaçınma davranış ölçümlerinin deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması	70
Tablo 16. Kaçınma davranış ölçümlerinin deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun karşılaştırılması.....	72
Tablo 17. Kaçınma davranış ölçümlerinin deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması	74

Tablo 18. Plazma Kortikosteron ait ELİSA sonuçlarının deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması	76
Tablo 19. Plazma Kortikosteron ait ELİSA sonuçlarının deney grubu tanık grubu ile kontrol tanık grubunun karşılaştırılması	77
Tablo 20. Plazma Kortikosteron ait ELİSA sonuçlarının deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması	78
Tablo 21. Adrenal ağırlık/vücut ağırlık oranları açısından deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması	79
Tablo 22. Adrenal ağırlık/vücut ağırlık oranları açısından deney grubu tanık grubu ile kontrol tanık grubunun karşılaştırılması.....	80
Tablo 23. Adrenal ağırlık/vücut ağırlık oranları açısından deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması	81
Tablo 24. Kaçınma davranışları açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması	83
Tablo 25. Bellek ölçümleri açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması	85
Tablo 26. Vücut ağırlığı değişimi, yem, su ve sukroz tüketimi açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması	88
Tablo 27. Adrenal Ağırlığı/Vücut Ağırlığı açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması	89
Tablo 28. Plazma kortikosteron açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması	90
Tablo 29. C-fos değerleri açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması.....	91

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

cm	: santimetre
mA	: miliamper
ml	: mililitre
mg	: miligram
mm	: milimetre
ng	: nanogram
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
D	: Gün/Day
DI	: Ayırma İndeksi/ Discrimination İndex
DISC	: Disrupted in Schizophrenia
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El

kitabı/ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ELİSA	: Enzyme-linked İmmuno Sorbent Assay
EPM	: Yükseltilmiş Artı Labirent
HPA	: Hipotalamo-hipofizer-adrenal
Hz	: Hertz
IBM	: International Buseness Machines
ICD	: Hastalıkların ve sağlık sorunlarının uluslararası

sınıflama sistemi/ İnternational Stastistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Ig	: İmmunoglobulin
-----------	------------------

KSB	: Kısa süreli bellek
M	: Molar
MSH	: Melanosit Uyarıcı Hormon
N	: Sayı/ Number
NICE:	: İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik

Enstitüsü/ National Institute for Clinical Excellence

NOR	: Yeni Nesne Tanıma Testi/ New Object Recognition
Ort	: Ortalama
RI	: Tanıma İndeksi/ Recognition Index
SPSS	: Statistical Packages for Social Sciences
SSRI:	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü/ Selective

Serotonin Re-Uptake İnhibitor

VmPFK	: Ventromedial Prefrontal Korteks
TF	: Tanıdık nesne ile geçirilen süre
TN	: Yeni nesne ile geçirilen süre
TÖ	: Travma öncesi
TS	: Travma sonrası
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
USB	: Uzun süreli bellek

1. GİRİŞ

Travmatik yaşantılara ve kayıplara insan yaşamında sık olarak rastlanmaktadır. Travmanın insan ruhsallığı üzerindeki etki çeşitliliği ve boyutu her yönüyle tam olarak aydınlatılamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 21 ülkede yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, dünya nüfusunun %3,6'sının son bir yıl içerisinde travma sonrası stres bozukluğundan muzdarip olduğu bildirilmiştir. Bu rakam da yaklaşık olarak 265 milyon insan anlamına gelmektedir. Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre katılımcıların %10'undan fazlası bir travmaya uğradığını bildirmiştir. Bunların %18,8 kişilerarası şiddet, %17,7'si kazalar, %16,2 si savaş, %12,5'i sevdiği birinin kaybı şeklinde travmalara maruz kalırken, %21,8'i ise şiddete tanıklık yoluyla travmaya uğramıştır.(1) Yine bilindiği üzere, Ruhsal Bozukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda (DSM) travma ve stresörle ilişkili bozukluklara neden olabilecek travmatik olaylar içerisinde tanıklık da yer almaktadır. Yani travmaya tanık olma hali de başlı başına bir travma olarak etki edebilmektedir. (2, 3) Tanıklık, sayısal yayın ortamları, televizyon gibi görsellerin de yardımıyla, travmanın etkisinin geniş kitlelere yayılmasını sağlayabilir. Bu nedenle tanıklığın oluşturduğu etkinin şiddetini ve niteliğini yordayabilecek değişkenler ile nörobiyolojik temellerinin aydınlatılması önem kazanmaktadır. Bu amaçlara ulaşabilmek için hayvan çalışmaları kullanımının çeşitli avantajları mevcuttur. Öncelikle hayvan çalışmalarında, insanlarda yapılması mümkün olmayacak ileriye dönük bir tasarım ile, hayvanlar rastgele gruplara atanarak travmaya maruz bırakılabilir.

Uygulanacak travmaya dair tür, şiddet, zamanlama gibi tüm değişkenler kontrol edilip, üzerlerinde değişiklikler yapılabilir. Travma öncesinde de var olan etkenlerle, travma sonrasında edinilen değişkenlerin ayrımı yapılabilir. Hayvan çalışmaları ayrıca insanlarda etik olarak kabul edilmesi mümkün olmayan girişimsel tekniklerin kullanımına da olanak sağlar.(4) Travmaya tanıklık çalışmaları için kullanılan hayvan modellerinde uygulanan stres fiziksel (elektrik şoku, sualtı travması, kısıtlanma stresi) ya da psikolojik (sosyal yenilgi, sosyal izolasyon) olabilir. Travmaya tanıklık ile ilgili yapılan geçmiş çalışmalarda stresör olarak elektrik şoku, karın içi asetik asit enjeksiyonu, rahatsız edici koku gibi fiziksel stresörler kullanılmıştır.(5-7) Travmatik stres modellerinde özellikle fiziksel stres ön plana çıkmaktadır, bu durum fiziksel etki olmadan yalnızca psikolojik stresin yaratacağı etkiyi ihmal etme riski taşımaktadır.(8) Travmanın ruhsal etkilerini incelerken uygulanan stres modelinin de psikolojik olması anlamlı olacaktır. Bununla birlikte tanıklık aracılığıyla, yani tamamen ruhsal süreçlerden temel alan bir travma üzerinde çalışılırken birincil etkilenenin maruz kaldığı travmanın da ruhsal olması, fiziksel hasara neden olmadan yalnızca tehdit algısı yoluyla oluşan psikolojik stresin önemini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu nedenle travmaya tanıklık alanındaki çalışmalarda kullanılan önemli bir model de sosyal yenilgi modelidir. Bu yöntem etyolojik olarak uygun bulunan, ayrıca fizyoloji ve davranış üzerindeki stres etkilerini incelemek için kullanışlı olduğu kabul edilen bir yöntemdir.(9) Bu modelde, öncesinde saldırgan olduğu bilinen bir erkek sıçan tarafından sahiplenilmiş kafes içerisine, her gün belli bir süre boyunca başka bir sıçan bırakılır. Beklenen sonuç ev sahibinin saldırması ve

diğer sıçanın donma, edilgen postur alma gibi davranışlar göstermesidir. Çalışmanın kaç gün boyunca süreceği, karşılaşmaların kaç dakika süreceği, hayvanların arasına hangi özellikte, ne zaman ve ne kadar süre ile bariyer konulacağı gibi yöntemsel özellikler çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Hayvanlarda travmaya tanıklık alanında yapılan çalışmalarda, tanıklık nedeni ile oluşan etkilenmenin şiddetini artıran ve azaltan nedenler üzerinde durulmuştur. Bunlardan bir tanesi, tanık olunan travmaya daha öncesinden, tanıklıkla eş zamanlı olarak ya da tanıklıktan sonra maruz bırakılmış olmaktır.(5, 6, 10) Bir diğeri ise tanık ile mağdur arasındaki ilişkinin niteliğidir. İlişki niteliği ile kastedilen, hayvanların kardeş olup olmaması ya da deney süresince birlikte geçirilen sosyal etkileşim süresi gibi değişkenlerdir.(6, 11, 12) Bu ilişkinin etkilenme derecesi üzerindeki belirleyici etkisi, kemirgenlerde duygulanımın paylaşılması, empati, duygusal bulaş gibi kavramların geçerliliğinin ve nörobiyolojik temelinin tartışılmasına zemin hazırlamıştır.(13, 14) Bu çalışmadaki amaç; sosyal yenilgi modeli ile oluşturulan travmaya tanık olan sıçanlarda, bu tanıklığın anksiyete düzeyi, depresif belirtiler, bellek işlevleri ve stres biyo-belirteçleri üzerindeki etkisi ile bu etkilerin şiddetinin muhtemel belirleyicisi olarak tanık ile mağdur arasındaki yakınlık durumunun önemini araştırmaktır. Daha önce yapılan çalışmalarda fiziksel strese tanık olan hayvanlarda, tanık ile mağdur arasındaki ilişkinin niteliği araştırılmıştır ancak sosyal yenilgi modelinin kullanıldığı çalışmalarda bu bağ araştırılmamıştır. Çalışmanın hipotezi, sosyal yenilgi modeli ile travmaya maruz kalan sıçanlara tanık olan diğer sıçanlarda

stresin davranışsal ve nörobiyolojik etkilerinin izleneceği ve bu etkinin mağdurun kardeş olması durumunda daha fazla olacağı şeklindedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Travma

İlk defa 1980 yılında DSM-3 'te yer bulan travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) tanısı içerisinde başlatıcı bir stresör olarak travma ve bir takım belirtiler dizisi yer almaktadır. Bu aşamada travma genel olarak olağan sınırların dışında ezici bir deneyim olarak tanımlanmıştır.(15) DSM-4 ile travma ilk defa, stresörlerin nitelikleri (A1 ölçütü) ve kişinin bu stresörlere tepkisini (A2 ölçütü) içerecek şekilde detaylı bir şekilde tanımlanmıştır. Buna göre olayın travmatik sayılabilmesi için aşağıdaki iki özelliğin de karşılanması gerekmektedir.

1. Gerçek bir ölüm ya da ölüm tehdidi, ağır bir yaralanma ya da kendisinin ya da başkalarının fizik bütünlüğüne bir tehdit olayını yaşamış, böyle bir olaya tanık olmuş ya da böyle bir olayla karşılaşmıştır.

2. Kişinin tepkileri arasında aşırı korku, çaresizlik ya da dehşete düşme vardır.(16)

Bu tanım öncekilere göre çok daha kapsayıcı olmuştur. İlk defa bu tanımla ani ve beklenmedik olması koşulu ile sevilen birinin ölümü ya da yaşamı tehdit

eden bir hastalığa yakalandığını öğrenmek travmatik olay olarak kabul edilebilmiştir. Bu sayede olayın nesnel özellikleri üzerindeki vurgu kaldırılıp, aynı olayın farklı bireylerde farklı etkilere neden olduğu klinik gerçeği temel alınarak, öznel deneyimin önemine dikkat çekilmiştir.(17)

DSM-5 ile travmatik olay tanımı daha da detaylandırılarak 4 maddeye çıkarılmış ve dolaylı maruziyet durumlarına yapılan vurgu artırılmıştır. Örseleyici bir olaya tanık olma, böyle bir olayın yakınlarının başına geldiğini öğrenme ya da olayın sevimsiz detayları ile yineleyici bir biçimde ya da aşırı düzeyde karşı karşıya kalma (örn: İnsan kalıntılarını toplayan ilk kişiler; çocuk istismarının ayrıntılarıyla yeniden yeniden karşılaşan polis memurları) travmatik olay tanımlamasında ayrı maddeler halinde kendilerine yer bulabilmişlerdir.(2) DSM-5 ile doğrudan olmayan yollarla deneyimlenen örseleyici olayların da tek başına travma olarak kabul edildiği vurgulanmıştır. 1992’de yayınlanan Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama Sistemi’nde (ICD) ise “neredeysse herkeste yaygın bir sıkıntıya neden olabilecek, son derece tehdit edici ya da katastrofik yapıda olan stres verici bir olay ya da duruma maruz kalmak” olarak tanımlamıştır. Tanıklık veya öğrenme yolu bu metinde kendisine yer bulamamıştır.(18)

2.2. Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Travma Sonrası Stres Bozukluğu, çoğu psikiyatrik bozukluğun aksine etyolojik ajanın olduğu hatta bu etyolojik ajanın tanıda kullanıldığı bozukluklardan bir tanesidir. Tanı koydurucu belirtileri, etyolojik ajanının varlığını saptadıktan sonra 4 küme altında toplamak mümkündür. Bunlar;

-Yeniden yaşantılama

-Kaçınma

-Biliş ve duygulanımda negatif dalgalanma

- Uyarılmışlık ve tepkisellik

başlıkları altında incelenebilir.(2)

Bu bozukluğun çođu semptomu hastanın kendi bildirimini ile tanınır. Yeniden yaşantılama belirtileri; istemsiz gelen anılar, dūřler, çözüme tepkileri, hatırlatıcılara karşı duyarlı olma ve hatırlatıcılara karşı fizyolojik tepki vermedir. Kaçınma belirtileri; iç ve dış hatırlatıcılardan uzak durma şeklindedir. Biliř ve duygulanımda negatif dalgalanma; travmatik olayın bir yönünü anımsamama, kendisi, başkaları ve dünya hakkında olumsuz bilişler, travmatik olay ile ilgili kendisini ve başkalarını sürekli suçlar olumsuz bilişler ve süreklilik gösteren olumsuz duygulanım, etkinliklere karşı ilgide azalma, kendisine veya başkalarına karşı yabancılaşma, olumlu duygular yaşayamamadır. Uyarılmışlık ve tepkisellik başlığında ise saldırganlık ve öfke nöbetleri, kendine zarar verme davranışı, her an tetikte olma, abartılı irkilme tepkisi verme, odaklanma güçlükleri, uyku bozuklukları yaşama olarak sıralanabilir.(2)

2.2.1 Travma Sonrası Stres Bozukluğu risk faktörleri

Travma sonrası stresi bozukluğu risk faktörleri zamansal olarak üçe ayrılarak incelenebilirler. Travma öncesi, travma esnasında ve travma sonrası risk faktörleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1 Travma Sonrası Stres Bozukluğu Risk Faktörleri

Travma öncesi faktörler	Düşük sosyoekonomik durum
	Çocuklukta ihmal
	Kişisel veya ailesel psikiyatrik hastalık
	Kadın olmak
	Düşük sosyal destek
Peri-travmatik faktörler	Travmanın büyüklüğü, yoğunluğu, sıklığı ve süresi
	Kişinin travmaya ilk reaksiyonun şiddeti
	Travmanın tahmin edilemez ve kontrol edilemez oluşu
Travma sonrası faktörler	Sosyal desteğin düşük olması
	Yaşam stresleri
	Erken tanı ve tedavinin yokluğu

(19)

2.2.2. Travma Sonrası Stres Bozukluğu'na eşlik eden eştanılar

Travma Sonrası Stres Bozukluğu tanısının tek tanı olması oldukça nadirdir. Vakaların 2/3'ünde eşlik eden en az iki psikiyatrik tanı bulunur.(20) Sık görölen eş tanılar, major depresif bozukluk, alkol ve madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve bipolar bozukluktur.(21)

2.2.3. Travma Sonrası Stres Bozukluğu tedavisi

Travma Sonrası Stres Bozukluğu tedavisinde farmakolojik ve psikoterapötik yaklaşımlar mümkündür. Farmakolojik tedaviler arasında, seçici serotonin geri alım önleyicilerinden sertralin ve paroksetin kullanılan moleküllerdendir. Trisiklik antidepresanlardan ise amitriptilin ve imipramin molekülleri kullanılabilir.(22)

Psikoterapötik müdahalelerden TSSB tedavisinde kullanılan iki önemli müdahale, bilişsel davranışçı terapi ve göz hareketleri ile duyarsızlaştırma ve yeniden yapılandırma(EMDR)'dır.(19) Bilişsel davranışçı terapide travmatik anıya ya da bu anı ile ilişkili uyaranlara aşamalı olarak maruz bırakılmak suretiyle duyarsızlaşma sağlanır. Bunun dışında bilişsel teknikler ve gevşeme tekniklerinin de yardımıyla stresle baş etme becerileri geliştirilmesi hedeflenir.

TSSB gelişimini önlemek amacıyla erken müdahalenin de önemli olduğu bildirilmiştir. Bu müdahalenin amacı akut stres tepkileri hakkında bilgi vererek

damgalanmayı azaltmak, süreci normalize etmek, '*debriefing*' denilen olayın anlatılması yoluyla ise katarsis sağlamaktır. Ancak erken müdahalenin maliyet-etkinliği, riskli grubun belirlenme güçlüğü ve *debriefing* uygulamasının etkinliği konusunda tartışmalar vardır.(20, 21)

2.3. Hayvan Modellerinin Tıpta Kullanılması

Nörobiyoloji alanındaki en büyük zorluk, yüksek beyin fonksiyonlarını, yaşayan insan beyinde incelemenin pratik ve etik sorunlar oluşturmasıdır. Antidepresan, antipsikotik, benzodiazepin ve lityum gibi 4 büyük ilaç kategorisi, 1960'dan önce keşfedilmiş ilaçlardan klinik gözlemlere dayanarak tersine mühendislik ile üretilmekteydi. Bu durum yeni ve farklı düzenekler üzerinden ilaçların geliştirilmesini zorlaştırıyordu. Son zamanlarda girişimsel olmayan teknikler (görüntüleme teknikleri gibi), eş zamanlı gelişse de yeni ilaç geliştirme çalışmalarında hayvan modelleri kullanılmaktadır.(23)

Tıbbi hastalıkları hayvanlarda modellemenin birçok avantajı vardır. Birincisi, incelenmek istenen insan hastalıklarını, kontrollü şartlar altında, büyük sayılarla ve daha basitleştirilmiş hali ile incelemek mümkündür. İkinci olarak, insan hastalıklarının tersine hastalık aşkar hale gelmeden de semptomların gelişmesini incelemeyi mümkün kılmaktadır. Üçüncü olarak ise girişimsel teknikleri kullanılması, tedavi seçeneklerinin test edilmesine olanak verir.(24)

Hayvan modelleri temelde bir soruya yanıt getirmek için kurulan, analogi yöntemiyle çalışan bir teknikler bütünüdür. Bir hayvan modeli ile çalışırken bu modelin, gerçek durum ile ilişkisi ortaya konmalıdır.

Bu sorun alanları, geçerlilik kavramları çerçevesinde incelenebilir. Geçerlilik, bir test skoru ya da ölçümün, ölçtüğü inanılan şey ile uyumdur.(25) Daha basit bir ifade ile bir ölçümün, ölçtüğü iddia edilen şeyi aslında ne oranda ölçtüğüdür.(26) Örneğin depresyonu ölçtüğünü iddia eden bir hayvan modelinin geçerliliği incelenirken o modelin, başlatıcı etken, altta yatan nörobiyolojik süreçler, davranışsal semptomlar ve biyolojik belirteçler, semptomların düzelmesini sağlayan farmakolojik tedaviler gibi pek çok farklı yönlerden depresyon ile ne oranda benzerlik gösterdiği araştırılır. Hayvan modellerinde geçerlilik ölçütlerini tanımlama çabası 1960'lı yıllardan beri devam etmekte ancak en yaygın kabul edilen ölçütler 1984 yılında Willner tarafından öne sürülen 3 ölçüttür: yüzey (*face*) geçerliliği, yapı (*construct*) geçerliliği ve öngörme (*predictive*) geçerlilikleridir.(27, 28)

Yüzey geçerliliği, insan modelinde gözlenen değişiklikler ile hayvan modelinde gözlenenler arasındaki benzerliğe işaret eder.(29) Bu değişiklikler anatomik, biyokimyasal ya da davranışsal özelliklere ait olabilir. Örneğin bir şizofreni modelindeki geniş beyin karıncıkları gibi.(30) Yüzey geçerliliği, diğer bir ifade ile model ile hastalık arasındaki görüngübilimsel (fenomenolojik) benzerlik derecesi olarak da tanımlanabilir.(31)

Öngörme (*predictive*) geçerliliği ise insanlardaki hastalık patolojisini etkilediği bilinen yönlendirmelerin, hayvan modelinde ne oranda aynı etkiyi

oluşturabildiğine odaklanır. Örneğin stresli olaylar, gelişmiş bakım, zengin çevre olanakları ya da antidepresan/duygudurum dengeleyiciler insanlarda yaptığı aynı etkiyi hayvan modelinde de gösterecek mi?(32) Bu en kapsamlı tanım bir aşama daha sadeleştirilmiş hali ile, etiyolojik faktörler ve tedavi etkisinin gözlemlenebilen etkisindeki benzerlik olarak ifade edilebilir.(29) Ancak bu etkinin oluşum mekanizması öngörme geçerliliği kapsamı dışındadır, yapı geçerliliğinin konusudur. Diğer bir deyişle, girdi ve çıktı arasındaki ilişkinin geçerliliği, bu ilişkinin oluşum mekanizmasından ayrı olarak değerlendirilmelidir.(29)

Öngörme geçerliliği çoğu literatürde daha dar bir bağlamda bir hayvan modelinin tedaviye verdiği cevabın, insan durumunda tedaviye verilen yanıtla benzeşme derecesi olarak da tanımlanmaktadır.(23, 26)

Yapı geçerliliği, modelin davranışsal ve/veya sinirsel bileşenlerinin teoriye dayalı ve deneysel doğrulamasıdır.(33) Bu tanım altta yatan biyolojik işlev bozukluğunu, bu bozukluğun patolojik fenotipe neden olma mekanizmasını, hastalık oluşumuna katkıda bulunan işlev bozucu bilişsel, davranışsal, psikolojik süreçleri, etyolojiye dair faktörleri (erken yaşam olayları, çevresel stresörler, patojenik mikroorganizmalar, genetik nedenler gibi) içerir.(29, 34)

Bu üç ölçüt ile ortak ya da farklı yanları bulunan indüksiyon, remisyon ve homolojik gibi başka bazı geçerlilik ölçütleri tanımlamaları da yapılmıştır. Bu tanımlamalar geçerlilik ölçütlerini birbirinden olabildiğince ayırıp net olarak tanımlayarak, geçerliliğin tüm alanlarda kapsamlı olarak değerlendirilebilmesini

ve modelin özgün amacına uygun olarak geçerlilik ölçütlerinin hedeflenmesine olarak tanır. (35, 36)

2.4. Psikiyatrik Hastalıklarda Hayvan Modellerinin Kullanımında Önemli Noktalar

Psikiyatrik hastalıkları modellenmesindeki geçerlilik sorunları oluşturabilecek nedenleri iki kategoride incelenebilir. İlki hayvan modellerine ilişkin sorunlardır, diğeri ise psikiyatrik bozuklukların kendilerine has doğalarıdır.

2.4.1. Hayvan modellerine ilişkin sorunlar

Bu alandaki ilk sorun, tür farklılığından köken alan insandaki belirtilerin eşdeğerini bulma güçlüğü, ya da tam tersi hayvanlardaki belli davranışların insanlardaki eşdeğerini anlama güçlüğüdür. Örneğin varsanılar, sanrılar, mutsuzluk, intihar düşüncesi, suçluluk gibi insanlarda psikiyatrik tanı koymak için gerekli pek çok belirti hayvanlarda karşılığını bulmaz. Yine hayvanlardaki belli davranışların da insanlardaki karşılıklarını kestirmek güçtür. Genellikle bu sorunun kullanılan hayvanın insana olan evrimsel akrabalığı ile ters orantılı olarak büyüdüğü varsayılabilir. Rodent ile Homo Sapiensin son ortak atasının 80 milyon yıl önce yaşadığı düşünüldüğünde üstesinden gelinmeye çalışılan zorluk anlaşılacaktır.(34)

Örneğin genetiği değiştirilmiş farelerde izlenen zorlantılı tımar (*grooming*) (kendine zarar verene dek tımar davranışında bulunmak) denilen davranışın obsesif kompulsif bozukluktaki davranışlara karşılık geldiği düşünülmekte ancak altta yatan bilişsel ve emosyonel bağlam aydınlatılmadığından bu görüş yalnızca bir hipotez olarak kalmaktadır.(23, 37)

Bununla birlikte psikiyatride kullanılan pek çok hayvan modeli çeşitli hayvan davranışları ile insan davranışları arasında kurulan benzetmelere dayanmaktadır. Örneğin hayvan modellerinde sükröz tüketimindeki azalma, insanlardaki anhedoniye karşılık gelen depresyon belirtisi olarak yorumlanmaktadır. Bazı araştırmacılar, bu çıkarımın deneysel değil, tamamen varsayımsal olduğu ve geçerlilik tartışmalarının insana dair çıkarımda bulunmadan sürdürülmesi gerektiği düşüncesindedir.(38) Burada tartışılan, hayvan deneyinden elde edilen verilerin insanlara genellenebilirliğini ifade eden dışsal geçerliliğe dair iken, diğer yandan semptom benzerliğine işaret eden yüzey geçerliliğinin sağlanmasındaki güçlükle ilgilidir.

Hayvan modellerine ilişkin sorunlardan bir diğeri de deneysel yöntemin tutarlılığına işaret eden içsel geçerlilik konusudur. İçsel geçerlilik bir hayvan modelinin deneysel değerlendirmesine dair bir niteliktir. Çalışmanın ne kadar iyi bir şekilde yürütüldüğü, karıştırıcı değişkenlerin ne kadar kesin bir şekilde kontrol edildiğini konu alır. Bunun için bağımlı değişkende gözlenen değişimlerin, karıştırıcı faktörler ile değil de deneysel olarak bağımsız değişkenin yönlendirilmesi ile ortaya çıktığından emin olunması gerekir.(39)

2.4.2. Psikiyatrik hastalıkların doğasına ilişkin sorunlar

Psikiyatrik hastalıkların tanısında kullanılacak nesnel bir ölçüm ya da biyolojik bir özellik bulunmamaktadır.(40) Bu nedenle tanılar, belirtilere ve hastalığın seyrine dayandırılmaktadır. Bu durum hastalık ile normal varyasyon arasında ve hastalıkların kendi aralarındaki sınırların çoğunlukla rastgele ve belirsiz kalmasına neden olmaktadır.(23)

Hayvan modellerinde fenomenolojiyi geçerli kılacak herhangi bir moleküler, hücresel, biyolojik bozukluk olmadığı için yüzey geçerliliği semptom benzerliğine dayanmaktadır. Bu durum, hayvan modellerinde yüzey geçerliliğinin DSM tanılarını taklit etme çabasına karşılık geldiğini gösterir.(29) DSM-3'ten itibaren bu kılavuza hakim olan teorik olma özelliği geçerlilik sorunlarını artırır.(41)

DSM kılavuzlarına bakıldığında zıt belirtilerin aynı bozukluğu tanımlayabildiğini, pek çok belirtinin de farklı hastalıklarda ortak olarak bulunabildiğini görülmektedir.(42) Örneğin hem, enerji düşüklüğü hem de ajitasyon depresyon belirtileri arasında yer almaktadır.(16) Yine benzer şekilde uyku bozukluğu, duygu durum düzensizliği ve bilişsel değişiklikler pek çok tanı kategorisinde ortak olarak bulunur.(42) Aynı tanı içerisindeki bu semptom çeşitliliği, semptomların tanıya özgül olmamaları ve tanıların tamamen semptoma dayalı olması insanlardaki tanıların da geçerlilik sorunu olduğunu göstermektedir. Bu durum hayvan çalışmalarının geçerliliğine dair sorunları artırır. Bunlara ek

olarak semptomlar, bireyin öznel değerlendirmesine dayanmaktadır.(43) Psikiyatrik hastalık tanılarının doğasının bu özelliği modellemeyi güçleştirmektedir.

İkinci sorun psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezi ve patofizyolojisi konusundaki bilgilerin kısıtlı olmasıdır.(40) Psikiyatrik hastalıklar çoğunlukla genetik, psikolojik ve çevresel faktörler gibi bileşenin etkileşimi neticesinde ortaya çıkar.

Bu durum yapı geçerliliği bileşenlerinden ontopatojenik, tetikleyici ve mekanistik geçerliliğin sağlanmasını zorlaştırmaktadır. Örneğin; genetiği değiştirilmiş hayvanlar kullanılarak, hastalığın genetik etiyojisi iyi şekilde modellenenbilir. Bu durumun yapısal geçerliliği artırdığı düşünülebilir. Ancak genetik yönlendirme ile sağlanan model, hastalığın fenotipik özelliklerini modellemekte yetersiz kalabilmektedir.(23, 34) Daha da önemlisi, psikiyatrik hastalıklar için belirlenmiş genler bulunmamaktadır. Pek çok hastalık karmaşık bir genetik mimari sergilemektedir.(23) Bununla birlikte aynı genetik risk faktörü birden fazla hastalıkta görülebilmektedir.(44) Örneğin aynı Disc-1 mutasyonu şizofreni, bipolar bozukluk ve psikotik belirtili depresyona neden olabilmektedir.(45) Bu durumun önemli bir nedeni de çevresel faktörlerin katkısıdır. Belirli bir hastalık için iyi bilinen çevresel risk faktörlerinin modellenmesinin yapı geçerliliğini artıracakı düşünülebilir. Ancak bu faktörün de özgülüğü sorunu ortaya çıkmaktadır. Örneğin zorlu çocukluk yaşantıları bazı bireylerde hiç hastalığa yol açmazken, diğerlerinde anksiyete bozukluğu,

duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozukluğu gibi farklı bozukluklara neden olabilmektedir.(46)

Hastalık modelleri hastalık patogenezinde yer aldığı iddia edilen belirli proteinlerin ifadenmesi ile biyokimyasal yolların ya da nöral devrelerin işlevlerinin değiştirilmesi yoluyla oluşturulabilir. Nörobiyolojik süreci modelleme çabasının yapı geçerliliğini artıracığı düşünülebilir. Ancak pek çok psikiyatrik hastalık için altta yatan bu süreçlerin net olarak bilinmiyor oluşu nedeni ile böyle bir girişim, hastalık modellemesi değil, yalnızca bir fenokopi oluşumu ile sonuçlanabilir.(23)

2.5. Travma Sonrası Stres Bozukluğu Hayvan Modelleri

Travma sonrası stres bozukluğunun tanısı insanların yaşadıkları ile ilgili bildirdiği düşünceler, rüyalar, görüntülere dayanılarak konur. Bu durum hayvan çalışmalarında mümkün değildir. Örneğin TSSB'nin temel belirtilerinden biri olan girici düşünceler hayvan modellerine uyarlanamaz. Benzer şekilde, travmanın önemli bir özelliği, yaşamı tehdit edici olarak algılanmasıdır. Kemirgenlerin bu yargılamayı yapıp yapmadıkları net değildir. Bununla birlikte TSSB için hayvan modelleri kullanmanın avantajları da vardır. Örneğin pek çok psikiyatrik hastalığın aksine TSSB'de başlatıcı bir etiyolojik faktör belirlenmiştir. TSSB için oluşturulmuş bir modelde stresörün niteliği, şiddeti ve maruziyet derecesi gibi değişkenler çok dikkatli bir şekilde kontrol edilebilir. Tehdit edici uyarana karşı

gelişen davranışlar ve fizyolojik tepkiler çalışılabilir. İnsan çalışmalarında hastalığın travma öncesi etyolojik tarafları ile ilgili çok az bilgi vardır çünkü doğal olarak çalışmalar TSSB geliştikten sonra geriye dönük olarak yapılmıştır.(47) Hayvan çalışmaları ile ileriye dönük bir tasarım ile deney planlamak mümkündür.

Hayvan modelleri TSSB'nin nörobiyolojik mekanizmalarını ve davranışsal görüngülerini izlemek için oldukça önemli olsa da, veriler dikkatle yorumlanmalıdır. Çünkü TSSB ile ilişkilendirilen pek çok belirti aynı zamanda diğer psikiyatrik hastalıklarda da görülebilmektedir. Yehuda ve Antelman'a göre hayvanlarda stres yaratan bir modelin TSSB'yi daha iyi anlamamıza yardımcı olabilmesi için 5 önemli özelliğe sahip olmalıdır.

1. TSSB'nin biyolojik ve davranışsal yanıtlarını oluşturabilmeli
2. Bu yanıtları şiddet/doz bağımlı bir modelde oluşturmalı
3. Zamanla sebat eden değişikliklere neden olmalı
4. İki yönlü ifade edilebilen davranışsal değişikliklere neden olmalı (artmış ya da azalmış tepkisellik gibi)
5. Bireyler arası çeşitlilik göstermeli(24)

Hayvanlarda travma sonrası stres bozukluğu modelleri, uygulanan travmanın türüne göre sınıflandırılmıştır. Goswami ve arkadaşları TSSB hayvan modellerini fiziksel stresör kullanan modeller, psikososyal stresör kullanan modeller ve erken yaşam stresörleri kullanan modeller olarak sınıflamışlardır.(4) Whitaker ve arkadaşları ise fiziksel, sosyal ve psikolojik stresör kullanan modeller

olarak üçe ayırmışlardır.(48) Bu yazıda Whitaker ve arkadaşları tarafından yayınlanan sınıflandırma temel alınacaktır.

2.5.1. Fiziksel stresörler

İnsanlarda TSSB'ye yol açabilecek travmalar, hayatı tehdit edici bedensel hasarlar içerebilir. Stresör, bir organizmanın fiziksel, fizyolojik veya psikolojik dengesini bozucu ya da bozulma tehdidi yaratan etki olarak tanımlanmıştır.(49) Fiziksel stresör kullanılan modellerin avantajları yaygın bir şekilde kabul görmüş ve kullanışlı olmasıdır.

İnsan çalışmaları ve klinik gözlemlerden bilindiği kadarıyla, travma sonrasında TSSB'nin gelişip gelişmemesi ya da ortaya çıkan semptomların şiddeti ve niteliği kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Fiziksel stresörlerin bir dezavantajı, TSSB'deki bireysel yanıt çeşitliliğini yeterince iyi modelleyememesidir.(48) Bir diğer dezavantajı ise aynı stresörlerin depresyon modellerinde de kullanılmasıdır. İki hastalığın insanlarda sıkça birlikte görülmesi bu durumu açıklayabilir ancak aynı yöntemin depresyonu da modellemesi, belirtilerin TSSB'ye özgünlüğü konusunda şüpheye yol açmaktadır.(4)

2.5.1.1. Ayak şoku

Metal çubuklarla döşenmiş bir zemine alınan hayvana, 10-15 dakikalık periyotlar içerisinde, 1-6 saniye süren, 0.1mA-0,25mA büyüklüğünde elektrik akımı verilir. Kuyruk şoku paradigmalarında değerler ve süreler genellikle daha fazladır.(48) Hatırlatıcı durumlarla sürekli uygulanan, haftada bir sıklığında uygulanan şoklar, hastada işitsel (*acoustik*) irkilme tepkisine yol açar, ki bu da aşırı uyarılmışlık eşdeğeri olarak değerlendirilmiştir.(50)

2.5.1.2. Sualtı travması

Zorlu yüzme testi, depresyon modellemesinde yaygın olarak kullanılan bir test iken, su altı travması bir travmatik stres modellemesi olarak kullanılabilir. 60 saniyelik periyotların 40 saniyesinde serbest yüzmesine izin verilen hayvan kalan 20 saniyede su altında kalmasını sağlayacak şekilde bir süzgeç ile yavaşça batırılır.(51)

2.5.1.3. Kısıtlanma stresi (*Restraint stress*)

Kısıtlanma Stresi, hayvanın yüzükoyun yatırılarak 4 ekstremitesi ve kafası hareket edemeyecek şekilde sabitlenmesi ile oluşturulur. Seans süreleri ve deney günü sayısı değiştirilerek akut ya da kronik stres oluşturulabilir. Akut stres, 15 ila 2 saat arasında uygulanan tek seans ile sağlanır. Kronik stres için ise 40 gün

boyunca günde 1 saat süren seanslar tamamlanır.(52, 53) Hemen ardından zorlu yüzme testi uygulanarak travmatik etki güçlendirilebilir.(52)

2.5.1.4. Tek uzamış stres (*Single Prolonged Stres*)

İsminin çağrıştırdığının aksine tek bir travmadan oluşmayan bir protokoldür. Liberzon ve arkadaşlarının ilk defa tanımladığı şekliyle, 2 saat kısıtlama stresine maruz kalan hayvanlar, ara verilmeden 20 dakika süre ile 24 santigrat derece suya bırakılırlar, peşi sıra bilinçlerini kaybetmelerine yetecek kadar etere maruz bırakılırlar.(52) Bu uygulamalardan sonra hayvanlar 7 gün rahatsız edilmemektedir. Bu sürenin TSSB belirtilerinin gelişmesi için gerekli olduğu düşünülmüştür.(54)

2.5.2. Sosyal stresörler

Sosyal stresörler, barınak değişkenliği (*housing instability*) erken yaşam stresi ve sosyal yenilgidir.(48)

2.5.2.1. Barınak değişkenliği (*Housing Instability*)

Barınak değişkenliği yönteminde, deney hayvanlarının bulunduğu kafesler ve kafes arkadaşları her gün, rastgele olacak şekilde değiştirilir.(55) Genellikle araştırmacılar, bu yöntemi psikolojik stresörlerle kombine olacak şekilde kullanmışlardır.(56, 57) Bu modelin uygulandığı hayvanlarda anksiyete davranışının arttığı, donma davranışının sıklaştığı, yeni ortamlara uyumun bozulduğu ve deksametazon baskılama testinde bozulmuş hipotalamik hipofizer aks işlevleri izlenmiştir.(56, 58) Sosyal izolasyon uygulanan hayvanların, elektrik şokunun bir ses ile eşlendiği bağlamsal korku paradigmasında donma sürelerinin uzadığı ve korku sönmesinin bozulduğu izlenmiştir(59). Aksine sosyal gruplar halinde barınmanın ödöl işlevindeki uzun dönemli bozulmayı düzeltebileceği gösterilmiştir.(60)

2.5.2.2. Erken yaşam stresi

İnsanlarda erken yaşam stresine maruziyet uzun dönemde TSSB gelişmesine yatkınlık ve hormonal anormallikler yapabilir.(61) Anneden ayrılma erken yaşam streslerinden bir tanesidir. Post-natal 2-9 günler arası 1-3 saat anneden ayırma, akustik irkilme tepkisi, anksiyete benzeri davranışlar ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aks yanıtlarında değişime neden olur.(62)

2.5.2.3. Sosyal yenilgi

İlk olarak Miczek (63) tarafından tanımlanmış olan bu yönteme yerleşik-işgalci (*Resident-intruder*) paradigması da denilir. Bu modele göre erişkin bir erkek sıçan yaşam alanı olan kafesini sahiplenir, sahiplenme dışisinin varlığında daha da artar. Kafesine yabancı bir erkek girerse saldırır.(64) Bu modelin iyi bir yapı ve yüzey geçerliliği olduğu bildirilmiştir.(65) Bu modelin sıçanlarda ve farelerde uygulanması sürecinde kullanılacak laboratuvar ekipmanı, hayvanların karşılaşma süresi, sıklığı ve pek çok çeşitli yöntemsel detay çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte sıçanlar (64) ve fareler (65) için standardize güncel protokoller bulunmaktadır. Bu protokolün geliştirilmesi sürecinde ilk çalışmalar erkek deney hayvanlarının sosyal karşılaşma sonrasındaki davranışlarının gözlenmesine, saldırgan ve boyun eğen (*submissive*) davranış kalıplarının tanımlanmasına dayanmaktadır.(66, 67) Sonrasında yapılan davranışsal testlerle yenilgiye uğrayan hayvanlarda depresyon, anksiyete benzeri belirtiler ile sosyal kaçınmanın varlığı tespit edilmiş ve bu belirtilerin kalıcı olduğu görülmüştür.(67-69) Dişilerde ise bu belirtilere çok daha az rastlanmıştır.(70) 2006 yılında Berton ve arkadaşları taraflarından kullanılan protokol güncel çalışmalarda küçük yöntemsel farklılıklarla uygulanmaya devam etmiştir.(71) Bu modelin kullanıldığı çalışmalarda ayrıca sosyal yenilgiye duyarlılık ya da direncin moleküler belirteçleri de araştırılmaktadır.(71)

2.5.3 Psikolojik stresörler

2.5.3.1 Avcı hayvan ve avcı hayvan kokusu (*Predator and predator odor*)

Hayvanlar avcının kendisine veya avcının idrarı, feçesi, kumu ya da trimetiltiazoline (tilki feçesinde bulunan bir bileşik) maruz bırakılır. Kokuya maruz bırakılan hayvanlarda donma davranışında uzun süreli artışlar izlenmiştir.(72) Avcı kokusuna maruz kalan hayvanlarda davranışsal etkilerin yanı sıra sempatik sinir sistemi ve HPA aksında bozulma izlenmiştir.(48) Genellikle bir sosyal stres modeli ile kombine edilirler. Bu modelin uygulandığı hayvanlarda, adrenal bezin ağırlığında artma, büyüme hızında düşme, bilişsel bozulmalar, endokrin bozulmalar, artmış anksiyete ve artmış irkilme reaksiyonu görülür.(55)

2.6. Travma Sonrası Stres Bozukluğu'nun Hayvanlarda Modellenmesine İlişkin Özellikler

2.6.1. TSSB'nin hayvanlarda çalışılmasının sağladığı yararlar

Hayvanlarda TSSB modellemesinin bir takım avantajları vardır. İlk olarak çoğu ruhsal hastalığın aksine, TSSB'de temel tetikleyici etken bilinmektedir.(24) TSSB tanısında, hayatı tehdit edici, travmatik bir olayla karşılaşma etiyolojik etken olarak belirtilmiştir. Hayvan çalışmaları etik gerekçelerle insanlarda

yürütülmesi mümkün olamayacak deney düzeneklerine olanak tanır. Bu durum üç farklı avantaj sağlar. Bu sayede stresörün niteliği, zamanlaması, şiddeti gibi tüm bileşenleri kontrol edilerek davranışsal ve fizyolojik yanıtlar çalışılabilir.(47) Yalnızca stresörün özellikleri değil, strese maruz bırakılana dair tüm özellikler de kontrol edilebilir ve değişiklikler yapılabilir. Bu, travma öncesi etkenler ile, travma sonrasında edinilen etkenleri birbirinden ayırmayı sağlar. İnsan çalışmaları çoğunlukla TSSB başladıktan sonra geriye dönük değerlendirmelere dayandığından, bu ayırmada yetersiz kalmaktadır. Son olarak hayvan çalışmaları hastalığın patofizyolojisini araştırmaya odaklı daha girişimsel tekniklere de (ötenazi, beyin kesitlerinde mikroskopik inceleme) olanak tanır.(4)

2.6.2. TSSB modellemesinde stresörün türüne özgül avantajlar/ sorunlar

TSSB hayvan modelleri, stres etkilerinin ayırt edilme ve sınıflandırılma güçlüğü nedeni ile stresörün türüne göre yapılmıştır. Buna göre stresörler fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak üçe ayrılır.(48)

Fiziksel stresörler ile oluşan etki her hayvanda aynı olma eğilimindedir. Bu yöntem ile travmatik etkinin bireyler arası farklılığı modellenememektedir. Ayrıca fiziksel stresörün neden olduğu ağrının etkileri ile travmanın psikolojik etkilerini ayırt etme güçlüğü doğar. Fiziksel stresörlerin TSSB dışında depresyon modellemesinde de kullanılması(73), önemli bir karıştırıcı faktördür.

Psikolojik stresörlerin ekolojik geçerliliği yüksektir. Doğadakine en yakın stres durumunu modeller. Avcı (predator) stresi ya da avcı tehditi, insanlarda TSSB gelişimine neden olan ölüm-kalım durumlarını kesinlikle en iyi modelleyen yöntemdir.(4) Hem psikolojik hem sosyal stresörler TSSB benzeri davranışları geliştirme eğilimi açısından bireysel farklılıkları incelemek için iyi bir yöntemdir.(74)

2.6.3. TSSB’de hayvan modellerinin uygunluk ve geçerliliği

TSSB hayvan modellerinin uygunluğunu sistematik olarak değerlendiren ilk makale 1993 yılına aittir. Bu makalede Antelman ve Yehuda TSSB benzeri belirtilerin oluşumu için gerekli olan etkenlerle bu belirtilerin görünümünü etkileyen faktörlerin birbirinden ayırt edilmesinin önemine değinmiş. Bu amaçla bir hayvan modelinin TSSB oluşumunu anlamada yararlı olabilmesi için karşılaması gereken 5 ölçütten bahsetmişlerdir. (24) Hayvan modellerinin geçerliliği hakkında 1984 yılında Willner tarafından öne sürülen(28) ve halen yaygın olarak kabul gören üç ölçüt de TSSB hayvan modellerinin uygunluğunu araştırmada değerlidir.

1. Yüzey Geçerliliği: Kullanılan modelin insan durumu ile fenomenolojik ortaklığına dayanır. Hastalığa özgü davranışsal, biyokimyasal, anatomik, fizyolojik değişiklikleri kapsar. TSSB tanısı için gerekli olan temel belirtilerden,

yeniden deneyimleme, girici düşünceler gibi insana özgü olanları modellemek mümkün değildir ancak aşırı uyarılmışlık, kaçınma, anksiyete benzeri davranış modellenebilmiştir.(75, 76) Diğer psikiyatrik hastalıklarda da olduğu gibi patognomonik bir belirteç olmamasına rağmen beyinde birtakım değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlar arasında artmış korku koşullanması (77-79), sönme yanıtında azalma(80-84), bazal irkilme yanıtında artış(85), amigdala aktivitesinde artış(86, 87), ventromedial prefrontal kortekste (vmPFK) volüm ve aktivite azalması(88, 89), hipokampuste volüm azalması ve hipokampal bağımlı görevlerde düşük performans(90, 91), hipotalamo-hipofizer-adrenal aksında (HPA aks) artmış negatif geribildirim(54, 56, 92-94) yer alır.

Farklı türde TSSB hayvan modellerinde bu özelliklerin karşılanıp karşılanmadığı farklı yöntem ve kapsamda çalışmalar ile araştırılmıştır.(4, 43, 48) Sözü edilen değişiklikler tanımlanan bir hayvan modelinde ne oranda mevcutsa, o modelin yüzey geçerliliğinin de o oranda yüksek olacağı söylenebilir.

Fiziksel stresör içeren TSSB hayvan modellerinin pek çoğunda anksiyete benzeri davranış(48) ve hipokampal işlev bozuklukları(95, 96) izlenirken, yalnızca tek uzamış stres *single prolonged stres*) yönteminde HPA aks değişiklikleri, aşırı uyarılmışlık, artmış korku ve anksiyete yeterli oranda oluşturulabilmiştir.(52, 75, 76, 82, 97) Korku koşullanmasındaki artış ise elektrik şoku ile sağlanırken, sönme(extinction) yanıtında bozulma tüm fiziksel stres türlerinde izlenmiştir.(82, 98, 99)

Sosyal stresörlerin, psikolojik stresörlerle birlikte daha belirgin olmak üzere, irkilme tepkisi, donma davranışı, HPA aks işlev bozuklukları, anksiyete

benzeri davranışlar, artmış korku koşullanması, azalmış sönme yanıtı, hipokampus bağımlı performansta düşüş, sönme yanıtında bozulma gibi TSSB'ye dair pek çok özelliği ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir.(55-57, 59, 76, 92, 100-104)

Psikolojik stresörler ile de yine artmış anksiyete, irkilme tepkisi, korku, kaçınma davranışı, adrenal bez ağırlığı ile bilişsel ve endokrin işlevlerde bozulma, HPA aks değişikli klikleri, sönme yanıtında azalma, hipokampus bağımlı performansta bozulma gibi TSSB ile ilişkili pek çok değişiklik oluşturulabilmiştir.(55, 72, 92, 104-108)

Sosyal stresörlerin tek başına kullanımı, psikolojik stresörlere göre daha az olduğundan psikolojik stresörlere ilişkin elde edilen veriler görece daha güçlüdür. Ayrıca psikolojik stresörlerin ekolojik geçerliliğinin yüksek olması nedeni ile insan durumunu en iyi taklit eden yöntem olduğu düşünülmektedir.(4) Bu açıdan diğer yöntemlere göre yüzey geçerliliğinin daha iyi olduğu söylenebilir.

2. Yapı Geçerliliği: Yapı geçerliliği kavramı, bir insan hastalığı ile hayvan modelinin her ikisinde de aynı etiyoloji, oluşum mekanizması ve altta yatan nörobiyolojik süreçleri paylaşabileceğini varsayar. Her ikisi de homolog beyin bölgeleri ve karmaşık bir davranışsal repertuara sahip olsa da nöral devreler açısından farklılık gösterebilir, hatta ortak olan nöral devreler evrimsel süreçte farklı işlevler kazanmış olabilir.(32) Tekrarlayıcı davranışlar açısından insanlar, insan dışı primatlar ve rodentlerde evrimsel tarih ve kortiko-striatal,talamo,kortikal döngü işlevi benzer olsa da(109, 110), rodentler ve

primatların sosyal davranışlarının altında yatan nöral devreler, farklı evrimsel tarihleri dikkate alınacak olursa oldukça farklılık gösterebilir.(111) Davranışlar ve nöral döngü işlevleri evrimsel süreçte büyük oranda değişime uğramış olsa bile, sinaptik genler ve bunların hücresel işlevlerinin vertebralı ve vertebrasız evriminde korunmuştur.(112) Bu açıdan davranışsal benzerliktense hastalığa özgü mutasyonların nörofizyolojik izdüşümleri üzerine odaklanmanın hayvan çalışmalarının insanlara genellenebilirliğini artıracakı düşünülmektedir.(34) Bu nedenle yapı geçerliliğine verilen önem gittikçe artmaktadır. 20-30 yıl öncesine kadar çoğu TSSB hayvan modeli yüzey geçerliliğine dayanırken, TSSB'nin patofizyolojisinin de daha iyi anlaşılmasına başlanması ile iyi bir yapı geçerliliğini hedefleyen modellerde artış görülmüştür. Bu açıdan görece güçlü kabul edilen modellere örnek olarak avcı (*predator*) maruziyeti, tek uzamış maruziyet (*single prolonged exposure*) ve elektrik şoku ile birlikte ek stresörler verilebilir.

Yapı geçerliliğine ait bir bileşenin de etyolojik faktör ortaklığı olduğunu düşünecek olursak, aslında TSSB modelleri, tek bir etyolojik faktörün tanımlanamadığı diğer psikiyatrik hastalık modellerine göre avantajlı konumdadır. TSSB modelleri içerisinde de bu başlatıcı etkeni (travmayı) doğadakine en yakın şekilde modelleyen (ekolojik geçerliliği en yüksek) yöntemlerden biri de sosyal yenilgi modelidir.

3. Öngörme geçerliliği: Öngörme geçerliliği, basitçe farmakoterapinin TSSB insan durumu ve hayvan modelinde yaptığı etki benzerliği olarak

tanımlanacak olursa, öncelikle insanlarda TSSB durumunda etkin olan farmakoterapi müdahalelerine gözden geçirme zorunluluğu doğmaktadır.

İnsanlarda travma sonrası stres bozukluğu tedavisinde kanıt derecesi en iyi farmakoterapi fluoksetin ve paroksetin başta olmak üzere selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile elde edilmiştir.(22) Bunun dışında bir serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin ile de kayda değer sonuçlar elde edilmiştir(113). Prazosin(114) ile İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tanı rehberinde TSSB tedavisinde ikinci sıra tedavi olarak önerilen mirtazapin(115), fenelzin(116), amitriptilin(117) gibi çeşitli ilaçlarla da olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen pek çok ilacın TSSB'deki etkinliği konusundaki kanıt düzeyi yetersizdir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.(22) Bunun dışında glukokortikoidler, kortikotropin salıcı faktör, norepinefrin sinyal düzenleyicileri, glukokortikoid reseptör modülatörleri ve d-sikloserin gibi pek çok yeni molekül de araştırma aşamasındadır.(118) Önleyici yaklaşımlar arasında ise özellikle hidrokortizon umut vermektedir.(119)

SSRI tedavisi etkinliği en iyi gösterilmiş yöntem olsa da, farmakoterapi ilk sıra tedavi seçenekleri arasında yer almaz. Bu alandaki pek çok diğer molekül hakkında da yeterince çalışma bulunmamaktadır TSSB modellerinin depresyon modelleri ile gösterdiği benzerlik ve yüksek komorbidite oranları da göz önüne alındığında SSRI'ların da özgün bir tedavi seçeneği olduğu söylenemez. Alandaki bu belirsizlik öngörme geçerliliğini sağlamada da güçlüğüne neden olmaktadır.

2.6.4 Komorbidite ve bireyler arası farklılık sorunları

TSSB ile ilişkili birçok belirti diğer psikiyatrik hastalıklarda da ortaya çıkabilmektedir.(48) Hayvanlarda TSSB fenotipi olarak değerlendirilen değişiklikler depresyon başta olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklarda izlenebilmektedir. Örneğin, EPM, sükroz tercih testi, HPA aks değişimleri, hipokampal volümde azalma gibi. Bunun bir nedeni de travmanın, TSSB dışında, depresyon, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluklarına neden olmasıdır.(120) Bu nedenle TSSB tanısı için bir etiyolojik faktör tanımlanmış olmakla birlikte bu etken hastalığa özgül değildir. Hatta çoğunlukla bu hastalıklar komorbidite gösterir. İnsanda da olan bu birliktelik, hayvan modellerinde depresyon ve TSSB belirtilerin örtüşmesinin ciddi bir problem olmadığını düşündürür.(4)

Travma, farklı bireylerde farklı ruhsal bozukluklara neden olabileceği gibi, hiçbir bozukluk yaratmayabilir.(121) Ayrıca travmaya maruz bırakılan bireylerin gösterdikleri stres tepkilerinin niteliği ve şiddeti de değişkenlik gösterir. Her travma TSSB geliştirmez. Bunun için karşılanması gereken tanı ölçütleri mevcuttur.(2) Benzer ölçütlerin hayvan modellerinde de yer alması gerektiği, her travma uygulanan hayvanın da TSSB olarak değerlendirilemeyeceği düşüncesi yaygınlaşmıştır. Bu amaçla travmaya maruz bırakılan hayvanları gösterdikleri davranışsal tepkilerden, etkilenme derecesine göre ağır, kısmi ve minimal olarak ayıran bir sistem geliştirilmiştir.(122) Bu sistem ile hayvanlarda korku uyandırıcı stresli bir deneyim travmatik deneyimden ayırt edilebilecektir.(47) Daha önce de belirtildiği üzere bireyler arası etkilenme derecesi farklılığı bir TSSB hayvan

modelinin, geçerliliğini artıran bir özelliktir.(24) Bu farklılığın nesnel ölçütler ile ortaya konulması aynı zamanda dirençli ve yatkın bireyleri ayırmaya ve bu ayrıma neden olabilecek faktörleri anlamaya olanak tanır.

2.7 Travmaya Tanıklık ile İlgili Kavramlar

Travmaya dolaysız maruz kalmanın dışında çeşitli şekillerde maruz kalmak mümkündür. Bunlardan biri olan vekaleten travma, ilk defa 1990 yılında McCann ve Pearlman tarafından cinsel travma yaşamış danışanlarla uzun süre çalışmış klinisyenlerde izlenen değişiklikler olarak tanımlanmıştır.(123) Bu tarihten sonra travmatize danışanlarla çalışmanın olumsuz etkilerini tanımlama çabası ile çeşitli terimler öne sürülmüştür. Bunlar arasında tükenmişlik, karşı aktarım, ikincil travmatik stres ve merhamet yorgunluğu yer alır.(124)

Tükenmişlik, işyerinde strese uzun süre maruziyet sonrasında psikolojik kaynakların tükenmesi anlamına gelir.(125) Duygusal aşırı yüklenme ve yorgunluk ile başlar. Danışanların depersonalizasyonu ile devam eden süreç, aşırı iş yükü ve sosyal destek azlığının da etkisi ile yetersizlik duygusu ve kişisel başarıda düşme ile sonuçlanır.(126) İkincil travma ve vekaleten travma, travma mağdurlarının dehşet verici, korkutucu ve şok edici görüntüleri ile güçlü, kaotik etkili ve girici travmatik anılarına maruz kalınması neticesinde yüklenen duygusal ihtiyaçlara verilen bir tepki olarak tanımlanmıştır.(127) Bunlardan ikincil travma daha çok Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal El Kitabı'ndaki travma

sonrası stres bozukluğu gibi bir belirti kümesini ifade etmek için kullanılırken (128), vekaleten travma, danışanla empatik ilgilenme ve danışanın travmatik görüntüsünün terapistin bilişsel şemalarında ve temel inançlarında, neden olduğu değişikliklere odaklanır. Bu değişiklikler klinisyenin kendiliği algılayışı, ruhsallığı, dünya görüşü, kişilerarası ilişkileri, ego kaynakları, psikolojik ihtiyaçları ve davranışı gibi pek çok alanı içermektedir.(123, 129) İkincil travmadan farklı olarak travmatik materyale kronik bir maruziyet gerektirir.(130)

Merhamet acıya dayanma olarak tanımlanır.(131) Sağlık çalışanlarının, danışanları ya da hastalarının acı çekmelerine tanık olma deneyimleri esnasında bu kapasitelerinin azalmasına ise merhamet yorgunluğu denilir. Muhtaç kimseler ile girilen talepkar bir ilişkinin sonucunda artarak devam eden fiziksel ve psikolojik strestir.(132) Figley, merhamet yorgunluğunu, ikincil travmadan ayırıp travma çalışanlarında normal olarak görülen bir meslek kazası olarak nitelendirmiş ve daha az damgalayıcı olduğu için bu tanımlamayı seçtiğini ifade etmiştir.(133)

Karşı aktarım da klinisyenin hastaya olan duygusal tepkisini konu alan bir terimdir ancak karşı aktarım belirli bir hastaya özgün belirli bir tepkidir ve tedavi sürecinde istenilen ve yararlanılan bir özelliktir. (134)

Tüm bu tanımlamaları birbirinden çeşitli farkları olsa da(127, 130, 133, 134) literatür henüz sınırları çok kesin çizgilerle ayrılmış bir tanımlama sistemine sahip değildir. Bu durum aslında travmatik etkinin diğer bireylere geçişinin tam olarak anlaşılmadığına işaret etmekle birlikte, aynı zamanda bu geçiş ve etkilenmenin bir çeşitlilik dahilinde olabileceğini göstermektedir. Bu spektrumun,

bir ucunda travmaya dolaysız maruz kalan, travmaya zamansal ve mekânsal olarak en yakın olan bireyler varsa; diğerk ucunda da dolaylı yoldan, aradaki çeşitli araçlar vasıtasıyla öğrenen bireyler bulunmaktadır. Örneğın travmayı günler sonra gazeteden okuyanlar gibi. Ara formlarda ise travma oluştuktan hemen sonra yardım eden insanlar, sağlık görevlileri, olayın duyuşal ayrıntılarına maruz kalan acil servis çalışanları ya da emosyonel ayrıntılarına maruz kalan ruh sağlığı çalışanları vardır. Bu noktadan hareketle tanığın travmadan etkilenip etkilenmeyeceğini ya da ne oranda etkileneceğini, dolayısıyla bu spektrumdaki yerini belirleyecek bir takım değışkenler olduğunu varsayabiliriz.

1. Zamansal ve mekânsal yakınlık: Travmatik materyale zamansal ve mekânsal yakınlık ile(135) orantılı olarak olayın duyuşal ayrıntılarına maruz kalma şiddeti etkilenmeyi belirler. Haber merkezinde sıkça şiddet içeren görsel materyale maruz kalan habercilerle kontrol grubu arasında ruhsal sorunlar açısından fark görülmezken,(136) travma mağdurları ile birebir çalışan sağlık çalışanlarda ruhsal sorunlarda artış sık olarak bildirilmiştir.(137-139) Travma mağdurları ile çalışan klinisyenlerin etkilenme derecesini yordayan en belirgin değışkenin travma mağdurları ile çalışma süresi olduğu izlenmiştir.(128, 137)

2. Tanığa ait özellikler (psikolojik dirençlilik, geçmiş travma öyküsü): Ruhsal direnci, travmatik yaşam olaylarına uyum sağlama ve mevcut ruhsallığı koruyabilme kapasitesi olarak tanımlayabiliriz.(140) Yalnızca tanıklıktan değıl, her tür travmadan etkilenebilirliği yordayan bir faktördür. Aktif baş etme

becerileri, bilişsel esneklik ve sosyal destek bu dirence katkıda bulunur.(141)
Nörobiyolojik altyapısı üzerinde yaygın olarak çalışılan psikolojik direnç(101),
tanığın geçmiş travma öyküsü varlığında azalır.(139)

3. Tanık ile mağdur arasındaki ilişkiye dair özellikler. Kan bağı, arkadaşlık, tıbbi bakım alma-verme ilişkisi gibi. Olayın duyusal ayrıntıları kadar duygusal ayrıntılarına maruz kalmak da etkilenmeyi belirler. Bu duygusal maruz kalmanın önemli koşullarından biri de, travmaya dolaysız maruz kalan ile kurulan ilişkinin niteliğidir. Örneğin, travmadan etkilenme diğer sağlık çalışanlarına kıyasla ruh sağlığı çalışanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. (137)

2. 8. Travmaya Tanıklık ile İlgili Hayvan Çalışmaları

1959 yılından beri travmaya tanıklığın etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Uygulanan travma türü, kafes dövüşü(142), elektrik şoku, (5, 6, 10, 11, 143, 144) rahatsız edici koku (7) ya da sosyal yenilgi,(5, 145, 146) olmuştur. Daha eski çalışmalar tanıklığın dopaminerjik yolak üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bunlardan biri olan Hadfield ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kafes dövüşüne tanık olan hayvanlarda mezokortikal dopamin alımının sınır düzeyde artış gösterdiğini izlemişlerdir.(142) Bir diğer çalışmada ise araştırmacılar psikolojik stres ve fiziksel stres olarak tanımladıkları tanık ve kurban gruplarında yine dopamin döngüsünü araştırmışlar ve tanık grubunda

travmadan 30 dakika sonra seçici olarak mezofrontal dopaminerjik nöronlarda aktivite artışı izlenmiştir.(143) Daha güncel çalışmalarda ise tanıklığın hem davranışsal hem nörobiyolojik parametreler üzerindeki etkisi gösterilmiştir.(8)

Bu alanda yapılan çalışmalardan elde edilen bir başka sonuç da önceden benzer stres deneyimi yaşamış olmanın tanıklıktan etkilenme derecesini artırmasıdır. Örneğin Church ve arkadaşları daha önce aynı deneyimi yaşamış olmanın diğerlerinin ağrı davranışlarına olan tepkiyi artırdığını göstermişlerdir.(10) Benzer şekilde, hayvanlar arasında korku davranışlarının geçişini araştıran bir başka çalışmada, acı çeken türdeşin 22Hz'lik stres seslerini duyduklarında daha önceden benzer stres yaşamış hayvanların donma davranışı gösterdiği izlenmiştir.(144)

Patki ve arkadaşları sosyal desteğin travmanın ve travmaya tanıklığın yarattığı etki üzerindeki önemini araştırmışlar ve travma sonrasında yalnız bırakılan hayvanların stres düzeylerinin hem kurban hem de tanık grubunda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.(145) Patki ve arkadaşları başka bir çalışmada tanıklığın yalnızca işitsel ya da koku duyusu ile sınırlı olduğunda travma sonrası stres bozukluğu benzeri belirtilere neden olmadığını göstermişlerdir. Literatürde yalnızca iki çalışmada tanık ve kurban arasındaki sosyal bağın tanıklık yoluyla etkilenme üzerindeki etkisine bakılmıştır.(6, 11) Bunlardan ilkinde araştırmacılar, ağrı çeken bir türdeşe tanıklığın ağrı duyarlılığını artırdığını ve bu artışın kurbanın yabancı, kafes arkadaşı ya da kardeş olup olmasına göre değişiklik gösterdiğini bulmuşlardır. (6) İkinci çalışmada ise elektrik şokuna maruz bırakılan türdeşini izleyen hayvanlarda donma davranışı gözlemlenmiş, tanık ve kurbanın kardeş

olduğu durumlarda ise donma davranışında artış izlenmiştir.(11) Ancak bu çalışmalarda da tanıklıktan etkilenme sadece donma davranışı ya da ağrı davranışı gibi sınırlı parametreler üzerinden değerlendirilmiştir. Tanık ve kurban arasındaki sosyal bağın tanıklık üzerindeki etkisini depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar, kaçınma davranışı ve nörobiyolojik parametrelerden üzerinden geniş kapsamlı olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

2.9. Travma ve Bellek

Bellek işlevlerinde bozulma travma sonrası stres bozukluğunda sık görülen ve tanı ölçütlerinde yer almış bir belirtidir. TSSB ölçütlerinden, travmatik olaya ait girici anılar, yeniden deneyimleme; travmaya dair önemli ayrıntıların hatırlanamaması ise kaçınma ölçütleri içerisinde yer alır.(2) Travma sonrası stres bozukluğunda bellek işlevlerinde bozulma literatürdeki pek çok çalışmada daha önce belirtilmiştir.(3, 147-150) Bellek ile ilgili olarak, kapasitesi, içeriği ve süreçleri gibi pek çok farklı alan etkilenebilmektedir. Bu değişimlerden bazıları TSSB'nin etkisi ile oluşurken, bazıları da hastalığın oluşup sürmesine neden olur. Bunlar arasında, kelime ve işlem belleğindeki bozulmalar, kendiliğe dair olumsuz kavramsal bilgi, düzensiz ve parçalı travma anıları, zihinsel bastırma, aşırı genellenmiş bellek (belirli otobiyografi olayları hatırlama güçlüğü) yer alır.(151) TSSB'deki bellek bozukluğunun yeni bilgi edinme aşamasında da olduğu düşünülmektedir.(152) Dikkat ve öğrenmedeki bozulma, yeni bilgi edinilmesi

sürecindeki bozulmanın nedeni olabilir. Yapılan işlevsel görüntüleme çalışmalarında TSSB’de aktivitesi en çok artan alanların amigdala, orta ve dorsal anterior singulat korteks, en çok azalan alanların ise vmPFK ve inferior frontal girus olduğu izlenmiştir.(153) vmPFK’nın amigdala üzerindeki inhibitör etkisinin azalmasının tehdiye karşı dikkat yanlılığına neden olduğu öne sürülmektedir.(91, 154) Bu durum dikkatin yeni alanlara yönlendirilmesini güçleştirip belleğin kayıt işlevinde bozulmaya yol açıyor olabilir. Bunun dışında hipokampustaki hacim(155) ve işlev azalmasının(156) da nötral materyali hatırlamada güçlüğe neden olabileceği bildirilmiştir.(97) Travma insanlarda, travma sonrası stres bozukluğu dışında neden olduğu depresyon, anksiyete bozukluğu gibi komorbiditeler aracılığı ile de bellek işlevlerinde bozulmaya neden olur. (152)

TSSB modeli kullanılarak yapılan hayvan çalışmalarında, travma sonrasında kısa dönemde nesne tanıma testi ile değerlendirilen bellek işlevlerinde, yeni bilgi edinilmesinin ve edinilen bilginin çağırılmasının bozulduğu izlenmiştir.(157) Ayrıca radial arm labirenti ile değerlendirilen uzamsal öğrenmenin de bozulduğu izlenmiştir.(57, 158, 159) İzlenen bu bellek değişikliklerinin uzun süreli olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır.(160-162) Bu bellek değişikliklerinden sorumlu tutulanlar arasında kolinerjik sistem(163), kortikosteroidler(162), noradrenarjik sistem (164, 165), hipokampal işlevlerde azalma (158) yer almaktadır. Travma bellek ilişkisinin nörobiyolojik altyapısı ile ilgili öne sürülen ve hayvan deneyleri ile desteklenen bir başka modele göre memelilerde biri hipokampus bağımlı bilişsel bellek, diğeri striatum bağımlı alışkanlık belleği olmak üzere iki bellek sistemi vardır.(166, 167). Travma

anındaki anksiyete durumunda bazolateral amigdalaadaki aktivite artışı bu bellek sistemlerinden hipokampus bağımlı olanın etkinliğini azaltıp, striatum bağımlı olanını artırır.(164, 168, 169) Bu değişimin TSSB'deki çeşitli bellek bozukluklarının (amnezi, anının parçalı olması) ve travma ipuçlarından kaçınma davranışlarının nedeni olabileceği düşünülmektedir.(170)

2.10. Travma ve Anksiyete

Tüm travma sonrası stres bozukluğu hayvan modellerinde (fiziksel, psikolojik, sosyal) anksiyete benzeri davranışların artmış olduğu izlenmiştir. Anksiyete benzeri davranışlar çalışmalarda aydınlık/karanlık tercih testi, açık alan testi ve yükseltilmiş labirent kullanılarak değerlendirilmiştir.(8, 171, 172). Yükseltilmiş artı labirent hayvan modellerinde anksiyeteyi ölçmek için kullanılan en etkili ve yaygın yöntemdir.(173, 174) Açık kollar anksiyojenik kabul edilir ve bu nedenle anksiyete davranışı sergileyen hayvanlar açık kollarda az zaman geçirme eğilimli olurlar.(175)

Sosyal stresör kullanılarak yapılan çalışmalarda anksiyete testleri son travmadan hemen sonrası ile 8 hafta sonrasına varan değişken sürelerde gerçekleştirilmiştir.(146, 176) Bu çalışmalarda travmaya maruz bırakılan gruptaki hayvanların yükseltilmiş artı labirentin açık kollarında geçirdiklerini sürenin azaldığı ve bu değişikliğin son travmadan en fazla 6 hafta sonrasına kadar devam ettiği gösterilmiştir. (146) Stresör olarak elektrik şoku(177, 178) ya da psikolojik

stres (kedi ya da kedi kokusu) (179, 180) kullanılan çalışmalarda da EPM ile ölçülen anksiyete benzeri davranışta anlamlı artış izlenmiştir.

2.11. Travma ve Kaçınma

Travma ile ilişkili uyarlardan kaçınma travma sonrası stres bozukluğunun en önemli tanı ölçütlerinden bir tanesidir.(2) TSSB ile ilişkili kaçınma belirtileri arasında travma ile ilişkili düşüncelerden ya da eylemlerden kaçınma çabaları, anhedoni, travma ile ilişkili olayları anımsama becerisinde zayıflama, duygulanımda küntleşme, başkalarından uzaklaşma ya da derealizasyon ve geleceğin olmadığı hissi bulunmaktadır.(21) Bu belirtilerin bir kısmı bilinçlidir. Hissizlik, donukluk gibi bilinçdışı kaçınma belirtileri ise yeniden deneyimlemenin neden olduğu aşırı uyarılmışlık halinden doğan duygusal tükenmenin nörobiyolojik ifadesidir.(181) Travma sonrası stres bozukluğunun hayvanlarda modellenmesinde karşılaşılan sınırlılıklardan bir tanesi de bazı TSSB belirtilerinin insanlara özgü olması ve kemirgenlerde izlenememesi olmuştur. Örneğin, TSSB'nin çekirdek belirtilerinden bir tanesi olan travmatik anıya dair girici anılar hayvan modellerine uyarlanamaz.(47) Bunun aksine kaçınma belirtisi TSSB hayvan modellerine başarı ile aktarılabilmiş bir belirtidir. Kaçınmanın TSSB tanısı için en spesifik belirti(182) olması nedeni ile de, hayvan deneylerine uyarlanabilmiş olması değerlidir. TSSB hayvan modellerinde uygulanan TSSB

modelinin türünden (fiziksel, psikolojik, sosyal) bağımsız olarak tüm modellerde kaçınma belirtisi kullanılmıştır.

Kaçınma belirtisi için göz önüne alınan parametre, farklı çalışmalarda sosyal etkileşim, önceki saldırgan, travma ile ilişkili ipuçları, yabancı nesne ya da ortam olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Sosyal etkileşimdeki kaçınma ortamda sosyal bir hedef varlığında ve yokluğunda hayvanın belirlenen etkileşim alanında geçirdiği zamanların karşılaştırılması yoluyla hesaplanmaktadır. Buna göre kronik sosyal yenilgiye maruz bırakılan hayvanlarda sosyal etkileşimdeki azalmanın travmadan 4 hafta sonrasına kadar devam ettiği görülmüştür.(71, 100, 183) Eğer sosyal hedef sosyal yenilgi işleminde daha önce kullanılmış bir saldırgan ise kaçınmanın daha fazla arttığı görülmüştür.(71) Elektrik şoku yoluyla travmaya maruz bırakılan hayvanlarda da, travmadan 10 gün sonrasına kadar devam eden sosyal kaçınma belirtileri izlenmiştir.(184, 185) Sosyal kaçınma belirtilerinin anksiyolitikler(184) ya da antidepresanlar (71) ile azaldığı bildirilmiştir. Travmaya maruz bırakılan hayvanların yeni nesnelere kaçınıp tanıdık olana yöneldikleri gösterilmiştir. Yeni nesne tanıma testi (NOR) ile değerlendirilen bu parametrenin ne oranda bellek işlevlerini, ne oranda yenilik arayışı davranışını gösterdiği tartışma konusudur.(186) Yeni nesne tanıma testi ile benzer bir test olan sosyal seçim testinde ise, travmaya maruz kalmış hayvanların yabancı hayvanlardansa tanıdık olana yöneldikleri izlenmiştir.(187) Bellek işlevlerinin bu yönelim üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bununla birlikte travmanın uzun süreli olarak yeni ortamlarda anksiyete artışına neden olmadan

lokomotor aktivitede azalmaya neden olduğu tespit edilmiş ve bu durum korku koşullanmasının travma dışı alanlara yayılımı olarak yorumlanmıştır.(98)

Mikics ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada travmaya maruz bırakılmış hayvanların travma ipucu olan nesnelere gömme çabaları da bir kaçınma davranışı olarak değerlendirilebilir.(188)

Kaçınma anksiyete ya da depresyon belirtisi olarak değerlendirilebilir. Travmatik olay korku koşullanması olarak değerlendirildiğinde, travma ile ilişkili hayvan ya da nesnelere kaçınma anksiyete belirtisi olabilir. Ancak yeni nesne ya da hayvanlara olan azalmış tepki, bellek işlevlerindeki bozulmanın etkisi olabileceği gibi, korku koşullanmasının yaygınlaşması ya da anhedoni, motor aktivite azlığı, öğrenilmiş çaresizlik gibi depresif içerikli bir belirti de olabilir. Bu nedenle farklı durumlarda anksiyolitik ya da antidepresan etkili ilaçlar kaçınma belirtisini dolaylı yoldan azaltıyor olabilir.

2.12. Travma ve c-fos

C-fos, gen düzenlenmesinde rol alan bir transkripsiyonel aktivatör proteindir. Dinlenme halindeki hücrelerde, c-fos çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Hedef hücrenin uyarılması, c-fos sentezlenmesine ve 30-60 dakika içerisinde protein miktarının önemli ölçüde artışına neden olur. Bu nedenle, sentezi doğrudan uyarı etkisi ile tetiklendiği için c-fos'a ani erken gen (*immediate early gene*) de denilir. Bir kere sentezlendiğinde, c-fos ikinci sıra (*second-order*)

gen sentezini uyaran transkripsiyonal aktivatör olarak işlev görür. Bunlara gecikmiş yanıt genleri denilir çünkü aktive olabilmeleri için önce bir ani erken genin aktive olması gerekir.(189) Sosyal yenilgi protokolü sonrasında c-fos kullanılarak beyin bölgelerinin aktivasyon düzeyini değerlendiren pek çok çalışma bulunmaktadır. (71, 190-192) Bu çalışmalarda tek yenilgi sonrasında özellikle de beynin stres ile ilgili bölgeleri başta olmak üzere birçok alanda aktivite artışı izlenmektedir. Aksine; tekrarlayan yenilgiler bu aktivasyon düzeylerinde alışma ile değişkenlik gösteren adaptasyonlara neden olmaktadır.(193) Deney protokollerinde uygulanan stresin süresi, şiddeti, yoğunluğu, öncesindeki şartlar (ellenip ellenmeme durumu vb), sonrasındaki şartlar (yalnız, saldırganla ya da başka bir hayvanla kafeslenme), kontrol grubuna dair değişkenler (boş kafese konma, saldırganın kokusunun olduğu kafese konma vb) gibi pek çok farklılık içerdiğinden çalışma sonuçları farklılık gösterebilmektedir. Bu alanda yapılan bir gözden geçirmede genel olarak alışmaya (*habituation*) uğramadan kalıcı aktivite artışı izlenen bölgeler arasında septotalamik çekirdek, hipotalamusun ventromedial çekirdeği, ön hipotalamik alan, medial amigdala, küneiform çekirdek yer almaktadır.(193) Bu alandaki çalışmalarda c-fos ekspresyonu yalnızca travma sonrası aktivasyonu değil, aynı zamanda hatırlatıcı ipuçlarına verilen tepkiyi değerlendirmek amacıyla da kullanılmıştır.(71)

2.13. Travma ve Kortikosteron

Travmaya maruziyet hipotalamustaki paraventriküler çekirdeğin parvoselüler sinir hücrelerini harekete geçirerek, kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve vazopressin salınmasını sağlar. Bu hormonlar bir polipeptit öncülü olan pro-opiomelanokortin ürünlerinin sentezini sağlar. Bu ürünler arasında kortikotropin ve melanosit uyarıcı hormon (MSH) yer almaktadır.(194) Kortikotropin adrenal bezde glukokortikoidlerin salınmasını sağlar. Glukokortikoidlerin içinde insanlarda aktif form kortizol, kemirgenlerde ise kortikosterondur. Hipotalamik-Pituiter-Adrenal aks glukokortikoidlerin olumsuz geri bildirim ile düzenlenir.(92)

TSSB'nin insanlarda bozulmuş kortizol düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu bozulmanın yönü konusunda çelişkili bulgular mevcuttur.(195-197) Bulguların bir kısmı, TSSB'li bireylerde kortizol düzeylerinin az olduğu ve bunun da baskılanmış HPA aksı ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.(92, 198) Kortizol düzeylerindeki bozulmanın, bellek konsolidasyonu ve geri çağırma işlevlerini etkileyerek TSSB belirtilerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.(199) Kortizol, TSSB tedavisi ve önlenmesinde üzerinde çalışılan ve olumlu sonuçlar bildirilen bir moleküldür.(200, 201) Hayvan çalışmalarında da travmanın kortikosteron düzeylerini etkilediği gösterilmiştir.(8, 98, 145, 202) Bu etkilenmenin doğrultusu konusundaki bulgular travmanın tek ya da tekrarlayan nitelikte olması, erken dönemde ya da erişkinlikte deneyimlenmesi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.(202-204) Sosyal yenilgi yöntemi kullanılan çalışmaların çoğunluğunda travmaya maruz bırakılan hayvanlarda serum kortikosteron düzeylerinin yüksek olduğu izlenmiştir.(202,

205) Ayrıca sosyal yenilgi sürecini izleyerek emosyonel strese maruz bırakılan tanık hayvanlarda da serum kortikosteron düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır.(8, 146, 206)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eylül 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (bakınız Ekler Bölümü) Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından maddi olarak desteklenmiştir. (Proje kodu: 01/2015-39) Erişkin sıçanlar, Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinden sağlanmıştır.

Bu çalışmanın varsayımları;

- Sosyal yenilgiye uğrayan sıçanlar travmatik belirtiler gösterirler.
- Sosyal yenilgiye uğrayan sıçanlara tanık olan sıçanlar benzer belirtiler gösterirler.
- Kurban hayvan ile tanık olan hayvanın aralarındaki sosyal bağın niteliği, belirtilerin şiddetini etkiler.

3.1. Deney Grupları

Çalışmada erişkin yaşta Sprague-Dawley sıçanlar kullanmıştır. Saldırgan olarak kullanılan Long-Evans erkek sıçanlar eşleri ile birlikte kafeslenmiştir. Çalışmadaki hayvanlar 8 gruba ayrılmıştır.

3.1.1 Kardeş Kurban

3.1.2 Kardeş Tanık

3.1.3 Kafes Arkadaşı Kurban

3.1.4 Kafes Arkadaşı Tanık

3.1.5 Kontrol Grubu Kardeş Kurban

3.1.6 Kontrol Grubu Kardeş Tanık

3.1.7 Kontrol Grubu Kafes Arkadaşı Kurban

3.1.8 Kontrol Grubu Kafes Arkadaşı Tanık

Çalışmanın deseni

D0: Hayvanların laboratuvara getirilmesi

D1-7: Aklimatizasyon

D8: Saldırgan ile sosyal yenilgi yaşamadan, kaçınma arenasında davranış analizi

A: 5 dakika süre ile saldırgan olmadan

B: 5 dakika süre ile saldırgan varlığında

D9-15: Saldırgan ile karşılaşma

D9-16: Sükröz tercih testi, yem, su ve ağırlık kontrolü

D16: Yükseltilmiş artı labirent

D17-19: Yeni cisim tanıma testi

D20: Saldırgan ile karşılaştıktan sonra kaçınma arenasında davranış analizi,

D20: Yükseltilmiş artı labirent

D20: Dokuların elde edilmesi

3.2. Kaçınma Arenası

Daha önceki çalışmalardan uyarlanarak 61 X 61 X 45 cm boyutlarında bir kafes düzenlenmiştir.(65) Kaçınma alanın bir kenarının ortasına yerleşerek ortak bir kenar kullanacak şekilde 15 X 15 X 45 cm boyutlarında, porları bulunan şeffaf bir alan saldırgan alanı olarak ayrılmıştır. Bu alanın etrafı 8 cm uzaklıkta çizgilerle ayrılmış ve bu sınır arasındaki mesafeye, literatürle uyumlu olacak şekilde etkileşim bölgesi ismi verilmiştir.(71) Büyük alanın her köşesi 15 X 15cm boyutlarında, -saldırganın koyulacağı iç kutuya uzaklıklarına göre- iki yakın iki de uzak köşe isimlendirilmiştir. Verinin analizi sıçanların bu alanlarda geçirdiği süreler hesaplanarak yapılacaktır.

3.3. Saldırganla Karşılaşma

Bu çalışmada önceki çalışmalarda detayları belirtildiği üzere sosyal yenilgi modelinin yeniden düzenlenmesi ile oluşturulan travma tanık modelinden (*trauma-witness model*) yararlanılmıştır. (8, 145) Bu protokole göre bir adet Long-Evans sıçan tarafından sahiplenilmiş kafese kurban sıçan bırakılır. Bu kafesin hemen dışına tanık sıçan görsel kokusal ve işitsel temas kurabileceği fakat saldırgan tarafından ulaşılamayacak şekilde bırakılır. Kurbanın saldırgan tarafından sırt üstü pozisyona getirilmesi sosyal yenilgi olarak tanımlanır. Bu durum gerçekleştiği anda saldırgan ve kurban görsel, işitsel ve kokusal temasa izin veren ancak fiziksel teması engelleyen delikli saydam bir engelle ayrılır. 10 dakika sonra engel kaldırılır. İkinci yenilgi sonrası tekrar konan engel bu kez 5 dakika sonra kaldırılır. Son yenilgi sonrası sıçanlar kafeslerine alınır. 3 yenilgi 45 dakika içerisinde tamamlanmazsa işlem sonlandırılır. Bu işlem günde bir kez 7 gün boyunca tekrarlanır.

3.4. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Bu deneyde Pellow ve arkadaşları tarafından geliştirilen test protokolü kullanılmıştır.(207) Bunun için yerden 50 cm yükseklikte 50x10cm boyutlarındaki 4 kolundan, karşılıklı gelen iki kolu açık, iki kolu kapalı (38cm yükseklikte duvar) olan artı şeklinde bir platform kullanılmıştır. Hayvan platformun ortasına kapalı kollardan birine dönük olacak şekilde yerleştirilir ve hareketleri 5 dakika boyunca izlenir. Anksiyete ilişkili davranış hayvanın yeni bir

ortamı keşfetme arzusu ile korunmuş alanlara olan doğal yönelim arasındaki çatışmayı yansıtır.(208) Yükseltilmiş artı labirentin açık kolları anksiyojenik kabul edilir ve bu nedenle anksiyete ilişkili davranışı fazla olan hayvanların açık kollara daha az gireceği ve burada daha az zaman geçireceği varsayılır. Açık kollarda kalma yüzdesinin anksiyojenik maddelerle azalırken, anksiyolitik maddelerle arttığı gösterilmiştir. (175, 207)

Bu çalışmada deneyin 16. ve 20. günlerinde yani son travma seansından 24 saat ve 5 gün sonrasında hayvanların anksiyete düzeylerini ölçmek üzere yükseltilmiş artı labirent testi uygulanmıştır.

Hayvanların kollara giriş sayısı ve kollarda geçirdikleri süre aygıtı tüm kollarını görece şekilde mekanizmaya temas etmeden yukarıdan sabitlenmiş, kamera (GoPro HERO4 Black Edition) ile kaydedilmiş ve izlenmiştir. Yükseltilmiş artı labirentinden elde edilen veriler yüzde olarak hesaplanmıştır.(208)

$$\text{Kapalı (açık) kollara girme yüzdesi} = \frac{\text{Kapalı (açık) kola girme sayısı}}{\text{Toplam kollara girme sayısı}}$$

$$\text{Kapalı (açık)kolda geçirilen (saniye) yüzdesi} = \frac{\text{Kapalı (açık) kollarda geçirilen süre}}{\text{Kollarda geçirilen toplam süre}}$$

3.5. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi

Bu deneyde hayvanlarda görsel tanıma belleğinin değerlendirilmesi amacı ile ilk defa 1988 yılında Ennaceur ve Delacour tarafından tanımlanan test protokolü kullanılmıştır. (209) Bu test için kullanılan gereçler 100x100x50 cm boyutlarında bir açık alan kutusu, 4 er kopyası olan farklı ve renk ve şekillerdeki 3 cisimden (A1,A2,A3,A4,B1,B2,B3,B4,C1,C2,C3,C4) oluşmaktadır. Bu cisimler hayvanların hareket ettiremeyeceği şekilde zemine sabitlenecektir. Test alışma seansı, tanıma seansı, kısa süreli bellek seansı ve uzun süreli bellek seansı olmak üzere 4 aşamadan oluşmaktadır. Tanıma seansı her hayvanın 2 seans halinde 10'ar dakika boş kutuya konması ve hareketlerinin izlenmesi ile tamamlanır. Tüm seanslar deney düzeneğine temas etmeden tüm açık alanı görecektir şekilde konumlandırılmış kamera (GoPro HERO4 Black Edition) ile kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir.

Son alışma seansından 24 saat sonra tanıma seansı başlar. Bu aşamada hayvanlar, birbirinden 10 cm uzaklıkta ve kutunun kenarlarına eşit mesafelerde olacak şekilde yerleştirilmiş, özdeş nesnelerin (A1 ve A2) olduğu açık alan kutusuna yerleştirilir ve 10 dakika boyunca hareketleri izlenir, daha sonra kutudan çıkarılarak tanıma seansı tamamlanmış olur. Tanıma seansından 1 saat sonra gerçekleştirilen kısa süreli bellek testi için, önceki nesnelere çıkarılarak kutuya daha önce belirtilen şekilde bir aynı (A3), bir de farklı (B) nesnelere konur ve ardından kutuya yerleştirilen sıçanın hareketleri 5 dakika boyunca izlenir ve kaydedilir. 5 dakika sonunda sıçanın kutudan çıkarılması ile kısa süreli bellek seansı da tamamlanmış olur. Uzun süreli bellek seansı ise tanıma seansından 24 saat sonra gerçekleştirilir. Bunun için de boşaltılan kutunun içine yine bir aynı

(A4), bir de yeni (C) nesne yerleştirilir ve sıçan davranışları 5 dakika boyunca izlenir ve kaydedilir. Bu seansların her birinde sıçanın nesneyi inceleme davranışları sayısal verilere dönüştürülür. Nesneyi inceleme nesneye 2cm ya da daha fazla yaklaşma, dokunma ve koklamayı içerir. Yeni nesnelere (B ve C) daha fazla zaman geçiren sıçanların tanıma belleklerinin daha iyi olduğu kabul edilir. Sıçanların yeni nesne ile geçirdikleri süre (TN), tanıdık nesne ile geçirdikleri süre (TF) ve nesnelere geçirdikleri toplam süre saniye olarak kaydedilir. Elde edilen sayısal veriler, hatırlamanın temel göstergesi olan tanıma indeksi (*recognition index-RI*) ile yeni ve tanıdık nesnelere ayırt etme becerisini gösteren ayırma indeksi (*discrimination index-DI*) olarak iki farklı veriye dönüştürülür. Bu hesaplamalara ait formüller aşağıdaki gibidir. (210)

$$RI = \frac{TN}{TN + TF}$$

$$DI = \frac{TN - TF}{TN + TF}$$

3.6. Hayvanların Ötenazisi ve Beyin Dokularının Çıkarılması

Saldırgan ile hatırlatma seanslarından 2 saat sonra, hayvanlara yüksek doz tiyopental sodyum verilerek ötenazi uygulandı. Kortikosteron düzeylerinin enzyme-linked immüno sorbent assay (ELISA) ile ölçülmesi için kan örnekleri

alındı. Transkardiyak perfüzyonu önce heparinli salin ile ardından %4'lük 0,1 M paraformaldehit çözeltisi ile tespit sağlandı. Adrenal bezleri çıkarılıp tartıldı. Beyinler c-fos immunhistokimya için daha önce belirtilen şekilde hazırlandı.(211, 212) Skalp dokusu ile birlikte muhafaza edilen baş kısmı +4 santigrad derecede %4'lük paraformaldehit içerisinde 48 saat bekletildikten sonra beyin dokusu çıkarıldı. Çıkarılan beyin dokusu %30'luk sükroz solüsyonunda +4 santigrad derecede muhafaza edildi.

3.7. İmmünohistokimya

Serbest yüzen beyin kesitleri (50 mikron), c-fos benzeri immunoreaktivite için avidin, biyotin-peroksidaz yöntemi ile boyandı. Sükroz solüsyonundan çıkarılan kesitler, kuru buz yardımıyla donmuş olarak 50 mikron kalınlığında kesilerek, sodyum azit solüsyonuna alındı. Kesitler yıkandıktan sonra, endoperoksidaz aktivitesinin önlenmesi için %0,3'lük hidrojen peroksitte 15 dakika bekletildi ve ardından birkaç defa fosfat tamponlu salinle yıkandı. Endojen proteinler, 2 saat boyunca %10'luk normal keçi serumunda bekletilmek suretiyle bloke edildi. Doku kesitleri +4 °C'de 48 saat boyunca, %0,3'lük Triton X ve %2'lik keçi serumu ile 1:2000 oranında seyreltilmiş primer antikorda (anti-rabbit c-fos, Millipore, ABE457) bekletildi. %0,3'lük Triton X ile 1: 600 oranında seyreltilmiş biyotinlenmiş sekonder antikor (keçi anti-tavşan Ig G- *goat anti-rabbit IgG*) 2 saat süreyle uygulandı. Kesitlere avidin-biyotin-peroksidaz

kompleksi (Vectastain Elite Kit; Vector Laboratories) uygulandı ve boyar madde olarak diaminobenzidin kulanıldı. Kesitler daha sonra aşamalı etanol konsantrasyonu aracılığı ile dehidrate edildi, kurutuldu ve Vectamount (Vector Laboratories) ile lamellendi.

Beyin bölgelerindeki c-fos sayılarına sıçan atlası yardımı ile karar verildi.(213) Amigdala çekirdekleri (bregma, 2.0 mm and 3.3 mm)(214), bulunarak c-fos değerleri sayısal veri haline getirildi.

3.8. ELİSA (Enzyme-linked immuno sorbent assay)

Sıçan serum kortikosteron düzeyleri, ELISA yöntemiyle hazır kit (CUSABIO Rat Corticosterone (CORT) ELISA Kit) kullanılarak çalışıldı. Kitin ölçüm aralığı 0,2-40 ng/ml'dir. Kitin intra-assay varyasyonu <%15, inter-assay varyasyonu <%15' dir. Serum örnekleri, kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Sonuçlar standart eğrisinden hesaplanarak, ng/ml olarak hesaplandı.

3.9. İstatistiksel Analizler

İstatistik değerlendirmeler *IBM Statistical Packages for the Social Sciences* (SSPS) 21.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm

değerlendirmelerde non-parametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma yaparken *Mann Whitney U* analiz yöntemleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan deney grubunun deney sonundaki travma yaşantılarına ilişkin ortalama ve standart sapmalar Tablo 2’de gösterilmiştir.

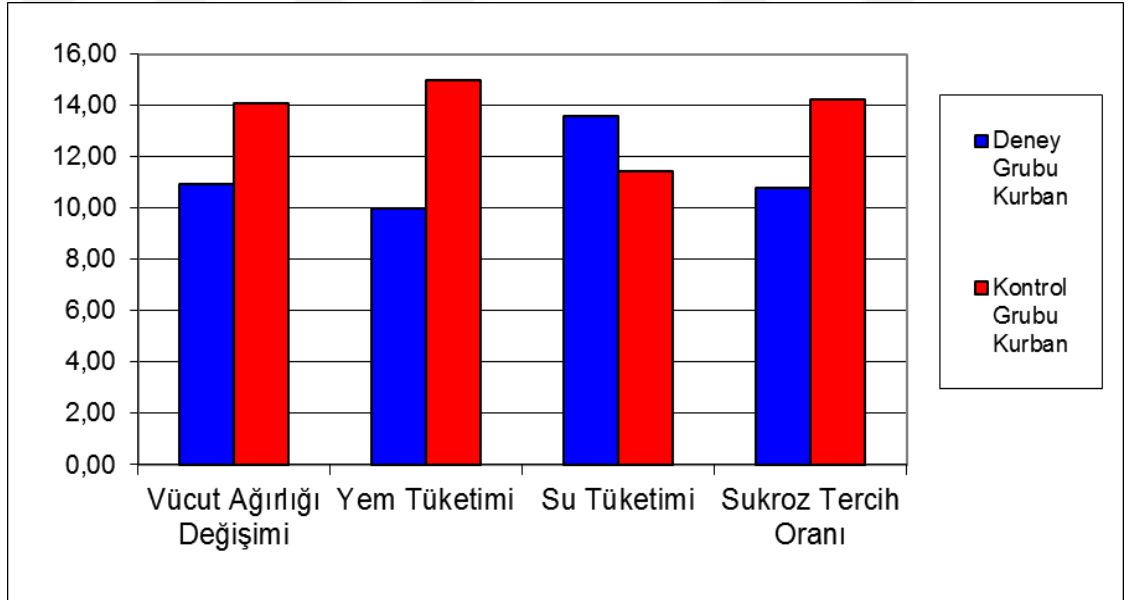
Tablo 2. Deney Grubuna Ait Travma Yaşantısı Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Deney Grubu	N	Ortalama	s.d.
Kardeş Kurban	6	11	6.96
Kardeş Tanık	6	11	6.96
Kardeş Değil Kurban	6	14.83	5.84
Kardeş Değil Tanık	6	14.83	5.84

Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban gruplarının vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketimleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 3’de belirtilmiştir. Buna göre gruplar arasında ölçülen tüm bu değerler açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 3 Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketimlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar				z	p
	Deney Grubu Kurban (N=12)		Kontrol Grubu Kurban (N=12)			
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Vücut Ağırlığı Değişimi (kg)	10.92	131	14.08	169	-1.100	.272
Yem Tüketimi	10	120	15	180	-1.732	.083
Su Tüketimi	13.58	163	11.42	137	-0.751	.453
Sukroz Tercih Oranı	10.79	129.5	14.21	170.5	-1.184	.236

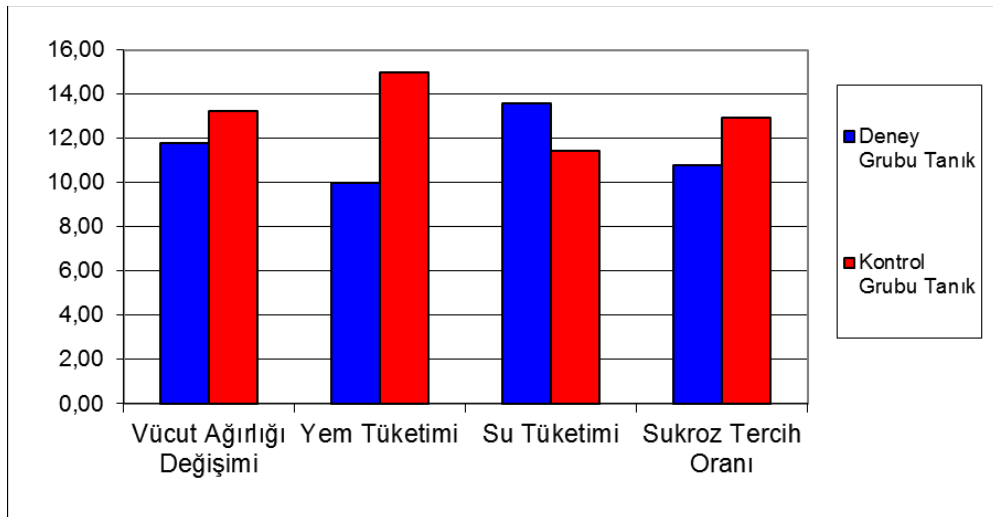


Grafik 1. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketim ortalamaları

Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık gruplarının da vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketimleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4’te belirtilmiştir. Buna göre gruplar arasında ölçülen tüm bu değerler açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 4 . Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun başlangıç ve son ağırlıklarının, yem, su ve sukroz tüketimlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar				z	p
	Deney Grubu Tanık (N=12)		Kontrol Grubu Tanık (N=12)			
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Vücut Ağırlığı Değişimi (kg)	11.79	141.5	13.21	158.5	-0.496	.620
Yem Tüketimi	10	120	15	180	-1.732	.083
Su Tüketimi	13.58	163	11.42	137	-0.751	.453
Sukroz Tercih Oranı	10.79	14.21	12.95	173.5	-1.184	.236

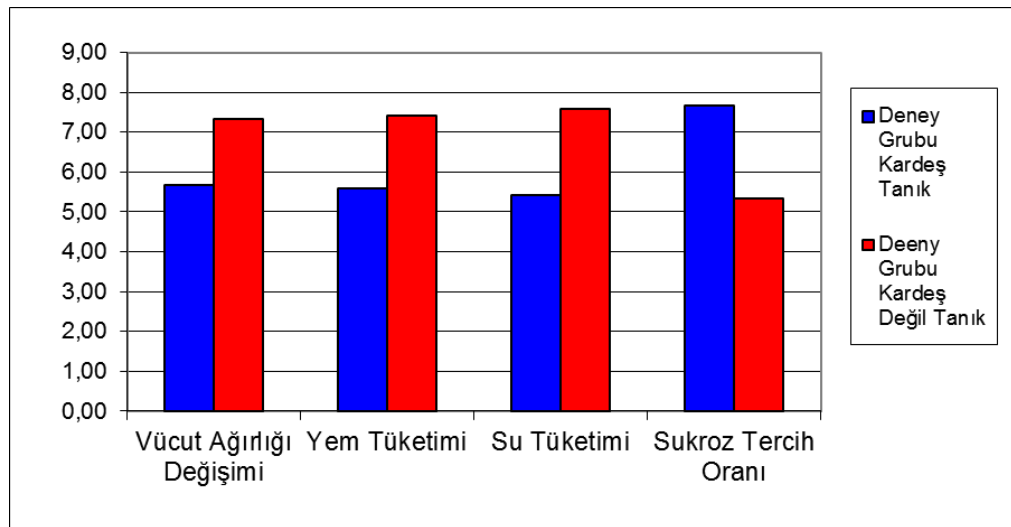


Grafik 2. Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketim ortalamaları

Benzer şekilde, deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık gruplarının da vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketimleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 5'te belirtilmiştir. Buna göre gruplar arasında ölçülen tüm bu değerler açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 5. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun başlangıç ve son ağırlıklarının, yem, su ve sukroz tüketimlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar				z	p
	Deney Grubu Kardeş Tanık (N=6)		Deney Grubu Kardeş Değil Tanık (N=6)			
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Vücut Ağırlığı Değişimi (kg)	5.67	34	7.33	44	-0.803	.422
Yem Tüketimi	5.58	33.5	7.42	44.5	-0.882	.378
Su Tüketimi	5.42	32.5	7.58	45.5	-1.043	.297
Sukroz Tercih Oranı	7.67	46	5.33	32	-1.121	.262



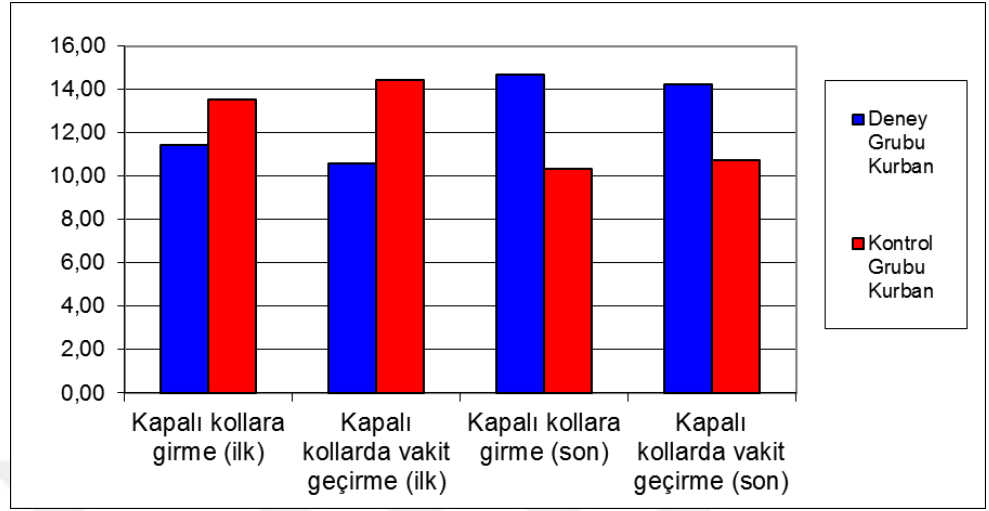
Grafik 3. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun vücut ağırlıkları değişimi, yem, su ve sukroz tüketim ortalamaları

Yükseltilmiş Artı Labirent

Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban gruplarının Yükseltilmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir. Yükseltilmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performanslar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo 6. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun Yükseltilmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansın karşılaştırılması

Değişkenler	Deney Grubu Kurban (N=12)		Kontrol Grubu Kurban (N=12)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Kapılı kollara girme yüzdesi (ilk)	11.46	137.5	13.54	162.5	-0.760	.447
Kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi (ilk)	10.58	127	14.42	172	-1.396	.163
Kapalı kollara girme yüzdesi (son)	14.67	176	10.33	124	-1.518	.129
Kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi (son)	14.25	171	10.75	129	-1.222	.222

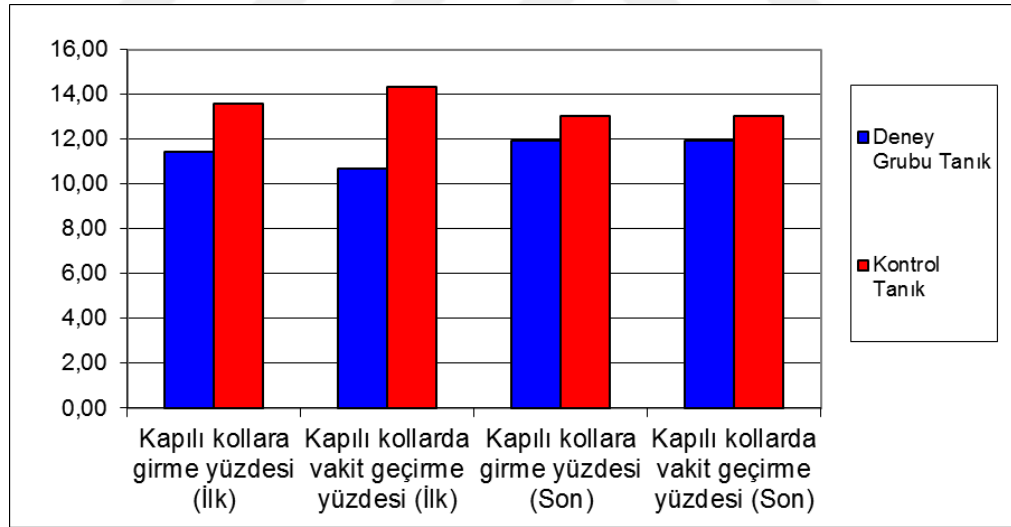


Grafik 4. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun kapalı kollara girme ve kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi ortalamaları

Deney grubu tanık grubu ile kontrol tanık gruplarının da Yükseltilmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 7'de gösterilmiştir. Tablo incelendiği, Yükseltilmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performanslar açısından yine gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 7. Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun Yükseltilmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansın karşılaştırılması

Değişkenler	Deney Grubu Tanık (N=12)		Kontrol Grubu Tanık (N=12)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Kapılı kollara girme yüzdesi (ilk)	11.42	137	13.58	163	-0.762	.446
Kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi (ilk)	10.67	128	14.33	172	-1.286	.198
Kapalı kollara girme yüzdesi (son)	11.96	143.5	13.04	156.5	-0.379	.705
Kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi (son)	11.96	143.5	13.04	156.5	-0.378	.705



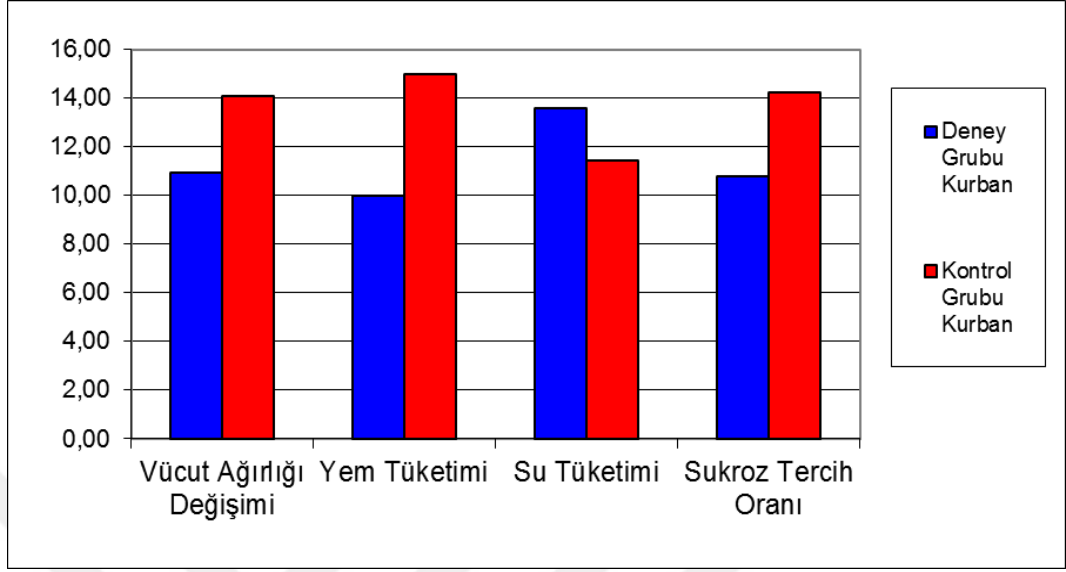
Grafik 5. Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun kapalı kollara girme ve kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi ortalamaları

Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık gruplarının da Yükseltmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 8'de gösterilmiştir. Tablo incelendiği, Yükseltmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları kapılı kollara girme yüzdesi ilk ($z=-2.173$, $p<.05$) hariç diğer performanslar açısından yine gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Deney grubu kardeş tanık olanlar (Ort.= 8.75), deney grubu kardeş olmayan tanıklara (Ort.= 4.25) göre anlamlı olarak ilk ölçümlerde daha fazla kapalı kollara girmişlerdir.

Tablo 8. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun Yükseltmiş Artı Labirent'te göstermiş oldukları performansın karşılaştırılması

Değişkenler	Deney Grubu Kardeş Tanık (N=6)		Deney Grubu Kardeş Değil Tanık (N=6)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Kapılı kollara girme yüzdesi (ilk)	8.75	52.5	4.25	25.5	-2.173*	.030
Kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi (ilk)	7.33	44	5.67	34	0.801	.423
Kapalı kollara girme yüzdesi (son)	6.06	36.5	6.92	41.5	-0.404	.686
Kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi (son)	5	30	8	48	-1.451	.147

* $p<.05$



Grafik 6. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun kapalı kollara girme ve kapalı kollarda vakit geçirme yüzdesi ortalamaları

Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi Sonuçları

Kısa süreli ve uzun süreli bellek için Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi sonuçları incelenmiş ve sonuçlar sırasıyla sunulmuştur.

Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek için yapılan testte, tanıdık nesne, yeni nesne ile geçirdikleri süre, her iki nesneyle geçirdikleri toplam süre, ayırma indeksi ve tanıma indeksi açısından deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban

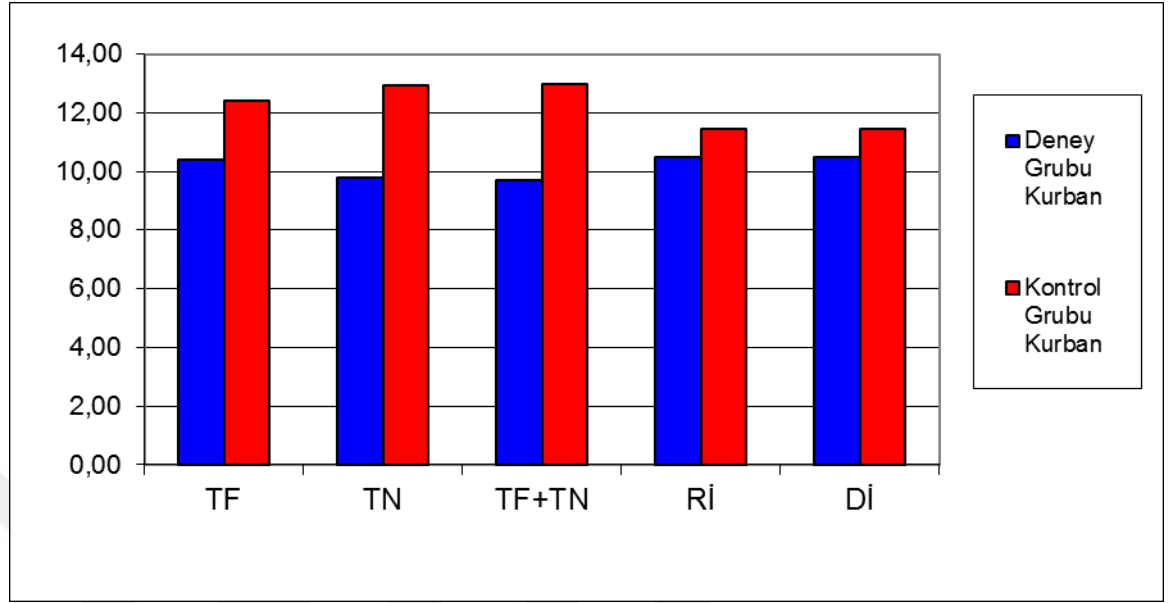
gruplarının arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. (Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11).

Tablo 9. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Kısa süreli bellek sonuçlarının deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)

Değişkenler	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	z	p
TF	Deney Grubu Kurban	10	10.40	104	-0.729	.466
	Kontrol Grubu Kurban	12	12.42	149		
TN	Deney Grubu Kurban	10	9.80	98	-1.123	.261
	Kontrol Grubu Kurban	12	12.92	155		
TF+TN	Deney Grubu Kurban	10	9.70	97	-1.188	.235
	Kontrol Grubu Kurban	12	13	156		
Rİ	Deney Grubu Kurban	10	10.50	105	-0.352	.725
	Kontrol Grubu Kurban	11	11.45	126		
Dİ	Deney Grubu Kurban	10	10.50	105	-0.352	.725
	Kontrol Grubu Kurban	11	11.45	126		

TF: Tanıdık nesne ile geçirilen süre, TN: Yeni nesne ile geçirilen süre, Rİ:

Tanıma İndeksi, Dİ: Ayırma İndeksi



Grafik 7. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- KSB ortalamaları

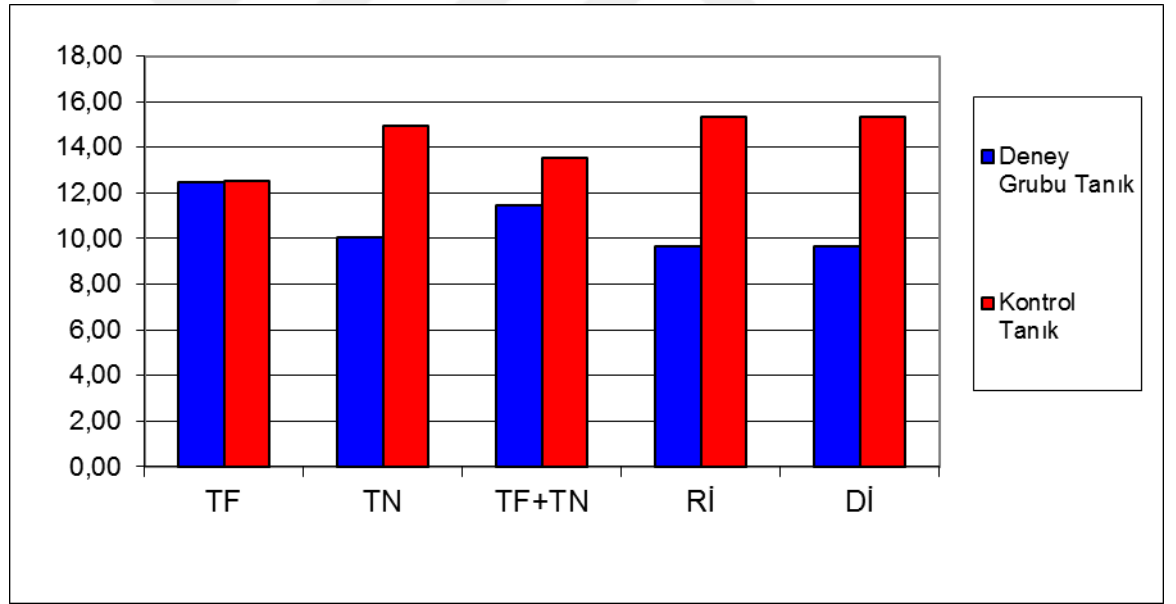
Deney grubu tanık grubu ile kontrol tanık gruplarının arasında, kısa süreli bellek için yapılan testte, tanıdık nesne, yeni nesne ile geçirdikleri süre, her iki nesneyle geçirdikleri toplam süre açısından anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Ayırma indeksi ($z=-1.966$, $p<.05$) ve tanıma indeksi ($z=-1.966$, $p<.05$) açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Buna göre, kontrol tanık grubundakiler, deney grubu tanık grubundakilerden anlamlı olarak daha fazla ayırma ve tanıma indeksi puanı almışlardır.

Tablo 10. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Kısa süreli bellek sonuçlarının deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)

Değişkenler	Deney Grubu Tanık (N=12)		Kontrol Grubu Tanık (N=12)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
TF	12.46	149.5	12.54	150.5	-0.029	.977
TN	10.04	120.5	14.96	179.5	-1.713	.087
TF+TN	11.46	13.75	13.54	162.5	-0.723	.470
Rİ	9.67	116	15.33	184	-1.966*	.049
Dİ	9.67	116	15.33	184	-1.966*	.049

TF: Tanıdık nesne ile geçirilen süre, TN: Yeni nesne ile geçirilen süre, Rİ:

Tanıma İndeksi, Dİ: Ayırma İndeksi



Grafik 8. Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- KSB ortalamaları

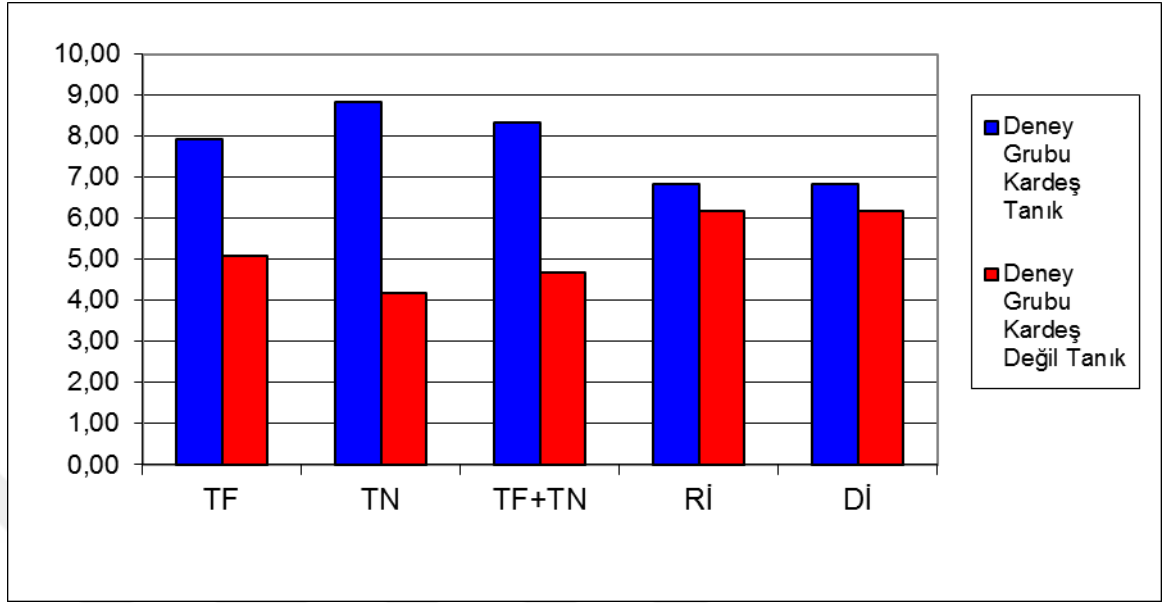
Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grupları arasında, kısa süreli bellek için yapılan testte, yeni nesne ile geçirdikleri süre ($z=-2.266$, $p<.05$) hariç, tanıdık nesne, her iki nesneyle geçirdikleri toplam süre, ayırma indeksi ve tanıma indeksi açısından anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Yeni nesne ile geçirdikleri süre açısından bakıldığında deney grubu kardeş tanık grubu (Ort.=8.83), deney grubu kardeş olmayan tanık grubundan (Ort.=4.17) anlamlı olarak daha fazla süre geçirdikleri gözlenmiştir.

Tablo 11. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Kısa süreli bellek sonuçlarının deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)

Değişkenler	Deney Grubu Kardeş Tanık (N=6)		Deney Grubu Kardeş Değil Tanık (N=6)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
TF	7.92	47.5	5.08	30.5	-1.368	.171
TN	8.83	53	4.17	25	-2.266*	.023
TF+TN	8.33	50	4.67	28	-1.777	.076
Rİ	6.83	41	6.17	37	-0.322	.747
Dİ	6.83	41	6.17	37	-0.322	.747

TF: Tanıdık nesne ile geçirilen süre, TN: Yeni nesne ile geçirilen süre, Rİ:

Tanıma İndeksi, Dİ: Ayırma İndeksi



Grafik 9. Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- KSB ortalamaları

Uzun Süreli Bellek

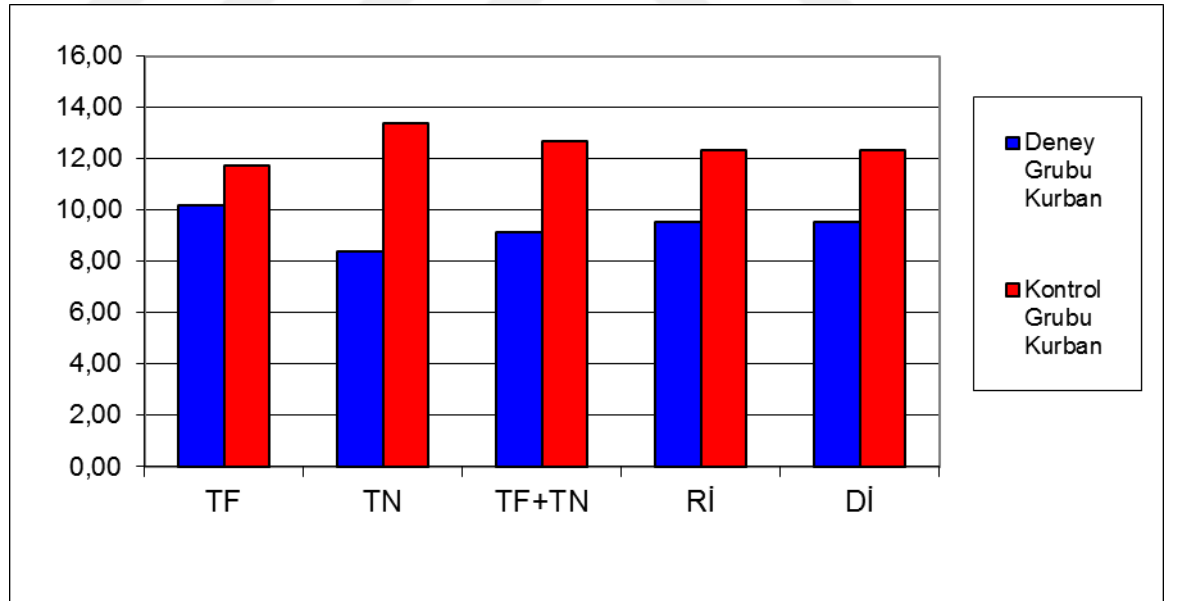
Yapılan değerlendirmede; uzun süreli bellek için yapılan testte gruplar arasında yeni nesne, tanıdık nesne ve her iki nesneyle geçirdikleri toplam süre ayırma indeksi ve tanıma indeksi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Sonuçlar Tablo 12, Tablo 13 ve Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 12. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-uzun süreli bellek sonuçlarının deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)

Değişkenler	Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	z	p
TF	Deney Grubu Kurban	10	10.20	102	-0.566	.572
	Kontrol Grubu Kurban	11	11.73	129		
TN	Deney Grubu Kurban	10	8.40	84	-1.833	.067
	Kontrol Grubu Kurban	11	13.36	147		
TF+TN	Deney Grubu Kurban	10	9.15	91.5	-1.304	.192
	Kontrol Grubu Kurban	11	12.68	139.5		
Rİ	Deney Grubu Kurban	10	9.55	95.5	-1.021	.307
	Kontrol Grubu Kurban	11	12.32	135.5		
Dİ	Deney Grubu Kurban	10	9.55	95.5	-1.021	.307
	Kontrol Grubu Kurban	11	12.32	135.5		

TF: Tanıdık nesne ile geçirilen süre, TN: Yeni nesne ile geçirilen süre, Rİ:

Tanıma İndeksi, Dİ: Ayırma İndeksi



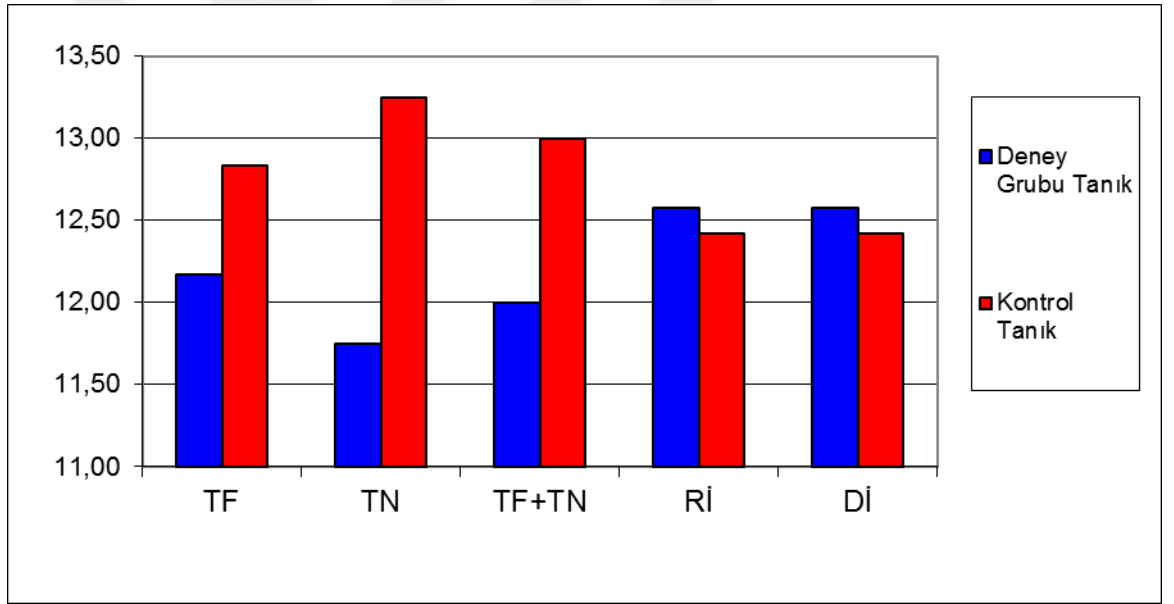
Grafik 10. Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- USB ortalamaları

Tablo 13. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Uzun süreli bellek sonuçlarının deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)

Değişkenler	Deney Grubu Tanık (N=12)		Kontrol Grubu Tanık (N=12)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
TF	12.17	146	12.83	154	-0.231	.817
TN	11.75	141	13.25	159	-0.520	.603
TF+TN	12	144	13	156	-0.347	.729
Rİ	12.58	151	12.42	149	-0.058	.954
Dİ	12.58	151	12.42	149	-0.058	.954

TF: Tanıdık nesne ile geçirilen süre, TN: Yeni nesne ile geçirilen süre, Rİ:

Tanıma İndeksi, Dİ: Ayırma İndeksi



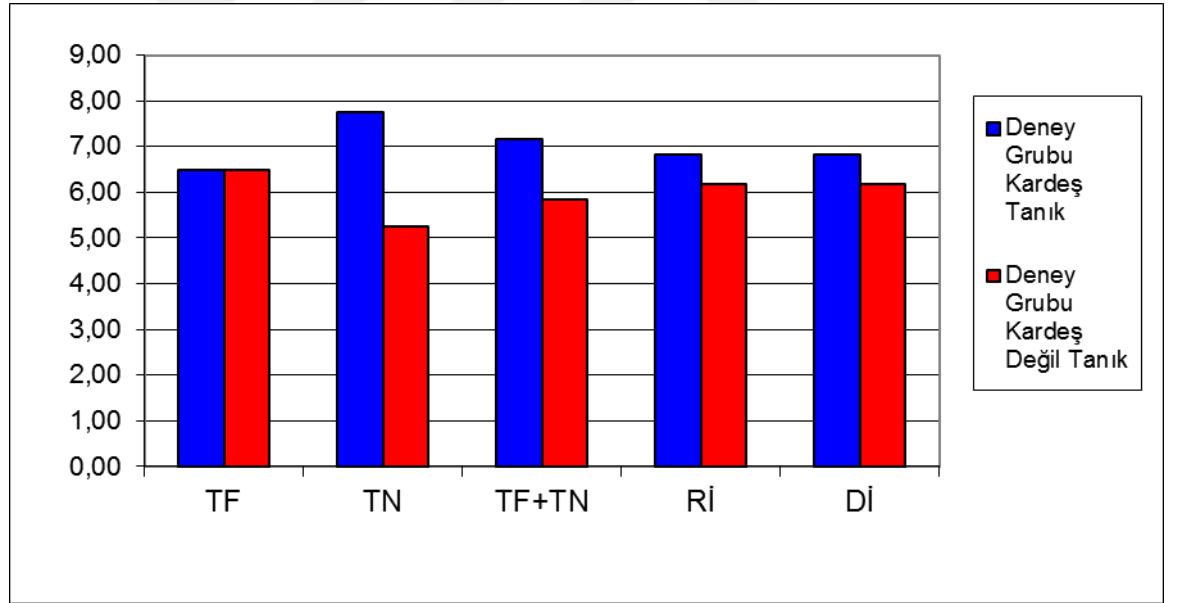
Grafik 11 Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- USB ortalamaları

Tablo 14. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi-Uzun süreli bellek sonuçlarının deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması (saniye ölçüsünde)

Değişkenler	Deney Grubu Kardeş Tanık (N=6)		Deney Grubu Kardeş Değil Tanık (N=6)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
TF	6.5	39	6.5	39	0	1.000
TN	7.75	46.5	5.25	31.5	-1.203	.229
TF+TN	7.17	43	5.83	35	-0.642	.521
Rİ	6.83	41	6.17	37	-0.321	.748
Dİ	6.83	41	6.17	37	-0.321	.748

TF: Tanıdık nesne ile geçirilen süre, TN: Yeni nesne ile geçirilen süre, Rİ:

Tanıma İndeksi, Dİ: Ayırma İndeksi



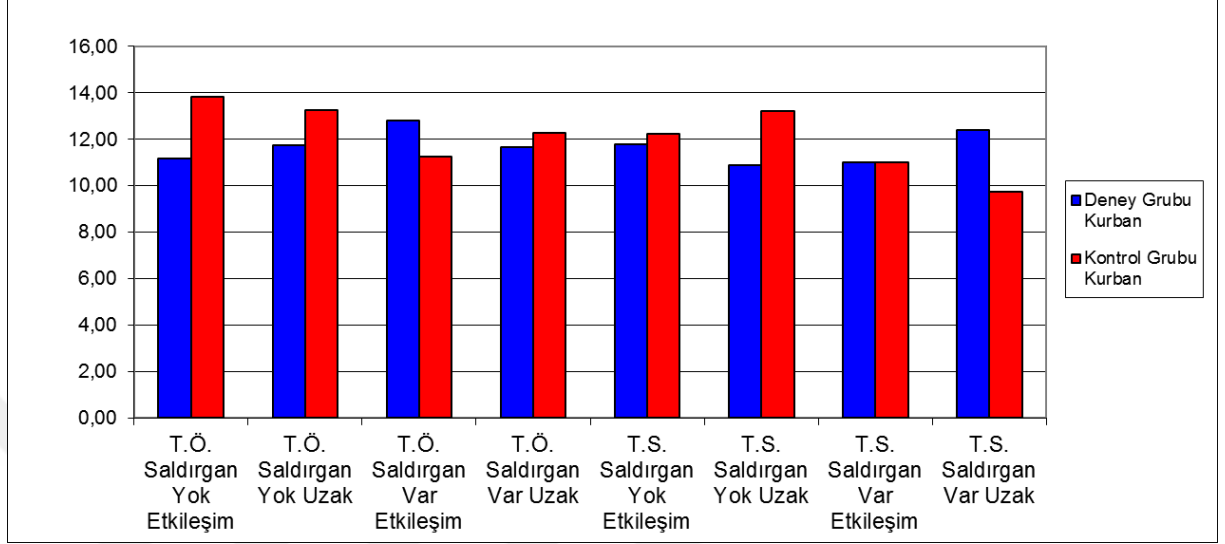
Grafik 12 Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- USB ortalamaları

Kaçınma Davranışı

Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban gruplarının kaçınma davranışları incelenmiş ve sonuçlar Tablo 15’de gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde hem etkileşim hem uzaklık açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 15. Kaçınma davranış ölçümlerinin deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması

Değişkenler		Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	z	p	
Travma Öncesi	Saldırgan Yok	Etkileşim	Deney Grubu Kurban	12	11.17	134	-0.924	.355
			Kontrol Grubu Kurban	12	13.83	166		
		Uzak	Deney Grubu Kurban	12	11.75	141	-0.520	.603
			Kontrol Grubu Kurban	12	13.25	159		
	Saldırgan Var	Etkileşim	Deney Grubu Kurban	11	12.82	141	-0.554	.580
			Kontrol Grubu Kurban	12	11.25	135		
		Uzak	Deney Grubu Kurban	11	11.68	128.5	-0.217	.828
			Kontrol Grubu Kurban	12	12.29	147.5		
Travma Sonrası	Saldırgan Yok	Etkileşim	Deney Grubu Kurban	12	11.79	141.5	-0.154	.878
			Kontrol Grubu Kurban	11	12.23	134.5		
		Uzak	Deney Grubu Kurban	12	10.88	130.5	-0.831	.406
			Kontrol Grubu Kurban	11	13.23	145.5		
	Saldırgan Var	Etkileşim	Deney Grubu Kurban	10	11	110	0	1.000
			Kontrol Grubu Kurban	11	11	121		
		Uzak	Deney Grubu Kurban	10	12.40	124	-0.988	.323
			Kontrol Grubu Kurban	11	9.73	107		

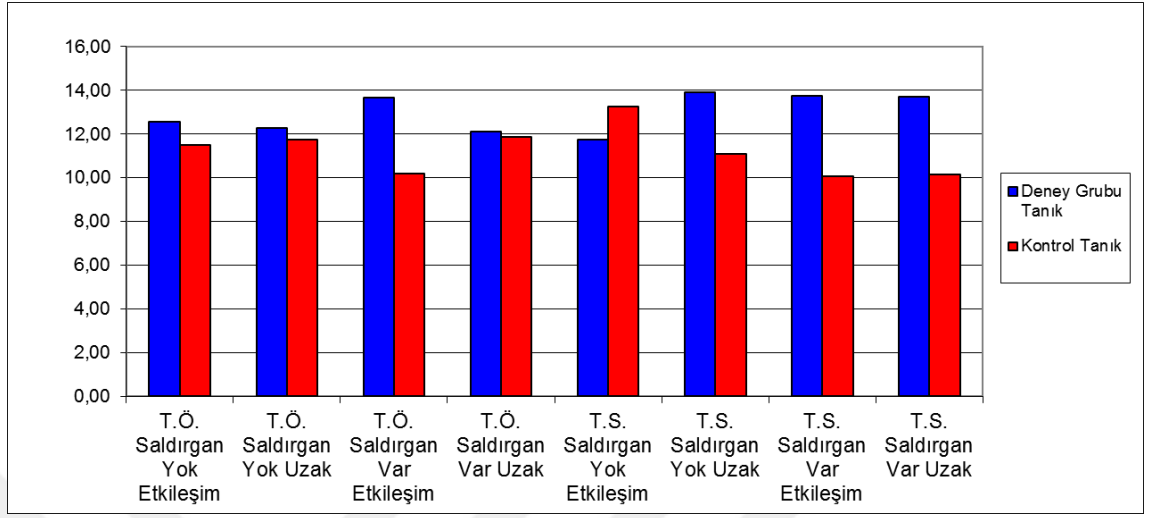


Grafik 13 Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun kaçınma davranış ölçümleri ortalamaları

Deney grubu tanık grubu ile kontrol tanık gruplarının da kaçınma davranışları açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Sonuçlar Tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 16. Kaçınma davranış ölçümlerinin deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun karşılaştırılması

Değişkenler		Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	z	p	
Travma Öncesi	Saldırgan Yok	Etkileşim	Deney Grubu Tanık	11	12.55	138	-0.369	.712
			Kontrol Grubu Tanık	12	11.50	138		
		Uzak	Deney Grubu Tanık	11	12.27	135	-0.185	.853
			Kontrol Grubu Tanık	12	11.75	141		
	Saldırgan Var	Etkileşim	Deney Grubu Tanık	12	13.67	164	-1.231	.218
			Kontrol Grubu Tanık	11	10.18	112		
		Uzak	Deney Grubu Tanık	12	12.13	145.5	-0.092	.926
			Kontrol Grubu Tanık	11	11.86	130.5		
Travma Sonrası	Saldırgan Yok	Etkileşim	Deney Grubu Tanık	12	11.75	141	-0.520	.603
			Kontrol Grubu Tanık	12	13.25	159		
		Uzak	Deney Grubu Tanık	12	13.92	167	-0.982	.326
			Kontrol Grubu Tanık	12	11.08	133		
	Saldırgan Var	Etkileşim	Deney Grubu Tanık	12	13.75	165	-1.293	.196
			Kontrol Grubu Tanık	11	10.09	111		
		Uzak	Deney Grubu Tanık	12	13.71	164.5	-1.263	.206
			Kontrol Grubu Tanık	11	10.14	111.5		

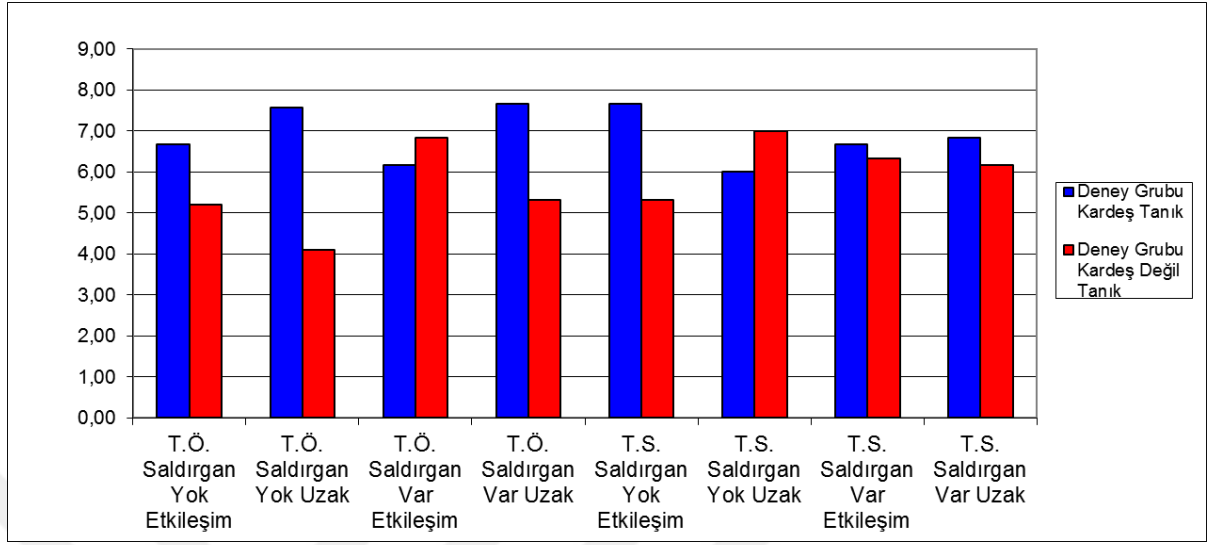


Grafik 14 Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun kaçınma davranış ölçümleri ortalamaları

Benzer şekilde, deney grubu kardeş tanık olanlar ile deney grubu kardeş olmayan tanık grupları arasında, kaçınma davranışlarından hem etkileşim hem uzaklık açısından anlamlı bir fark yoktur (Tablo 17).

Tablo 17. Kaçınma davranış ölçümlerinin deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması

Değişkenler			Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	z	p
Travma Öncesi	Saldırınan Yok	Etkileşim	D deney Grubu Kardeş Tanık	6	6.67	40	-0.732	.464
			D deney Grubu Kardeş Değil Tanık	5	5.20	.26		
		Uzak	D deney Grubu Kardeş Tanık	6	7.58	45.5	-1.742	.081
			D deney Grubu Kardeş Değil Tanık	5	4.10	20.5		
	Saldırınan Var	Etkileşim	D deney Grubu Kardeş Tanık	6	6.17	37	-0.320	.749
			D deney Grubu Kardeş Değil Tanık	6	6.83	41		
		Uzak	D deney Grubu Kardeş Tanık	6	7.67	46	-1.121	.262
			D deney Grubu Kardeş Değil Tanık	6	5.33	32		
Travma Sonrası	Saldırınan Yok	Etkileşim	D deney Grubu Kardeş Tanık	6	7.67	46	-1.123	.261
			D deney Grubu Kardeş Değil Tanık	6	5.33	32		
		Uzak	D deney Grubu Kardeş Tanık	6	6	36	-0.480	.631
			D deney Grubu Kardeş Değil Tanık	6	7	42		
	Saldırınan Var	Etkileşim	D deney Grubu Kardeş Tanık	6	6.67	40	-0.160	.873
			D deney Grubu Kardeş Değil Tanık	6	6.33	38		
		Uzak	D deney Grubu Kardeş Tanık	6	6.83	41	-0.320	.749
			D deney Grubu Kardeş Değil Tanık	6	6.17	37		



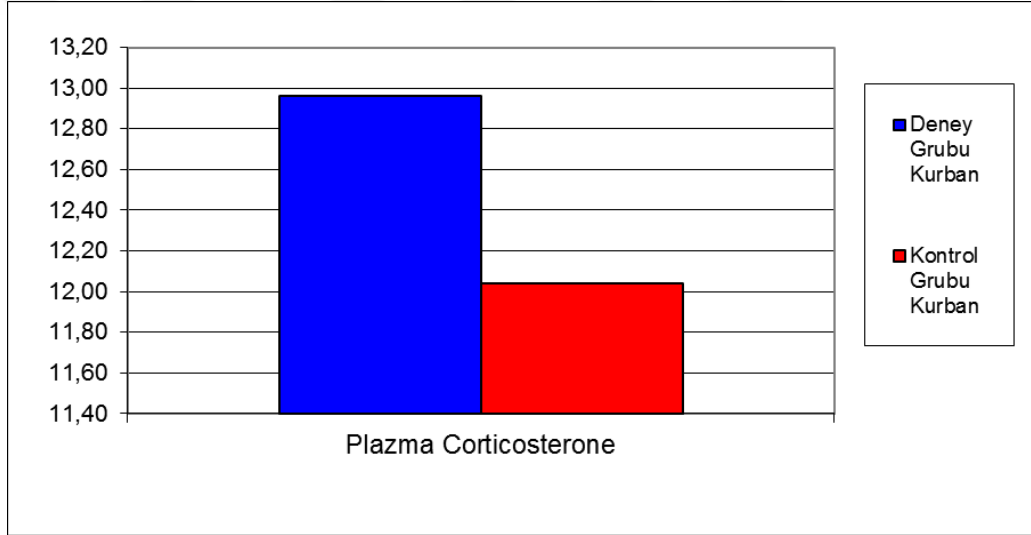
Grafik 15 DeneY grubu kardeş tanık grubu ile deneY grubu kardeş olmayan tanık grubunun kaçınma davranış ölçümleri ortalamaları

ELISA

Hayvanlardan elde edilen plazma kortikosteron düzeylerinin ELISA yöntemi ile analizinin tüm gruplar için sonuçları Tablo 18, Tablo 19 ve Tablo 20’de verilmektedir. Tablolar incelendiğinde deneY grubu kurban ile kontrol grubu kurban grubu arasında ve deneY grubu kardeş tanık ile deneY grubu kardeş olmayan tanık gruplar arasında plazma kortikosteron sonuçları açısından anlamlı bir fark bulunmazken, deneY grubu tanık ile kontrol grubu tanık grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($z=-3.004$, $p<.01$). Buna göre deneY grubu tanık grubu (Ort.=16.83), kontrol grubu tanık grubuna (Ort.=8.17) göre anlamlı olarak daha fazla plazma kortikosteron düzeyine sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 18. Plazma Kortikosteron ait ELISA sonuçlarının deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması

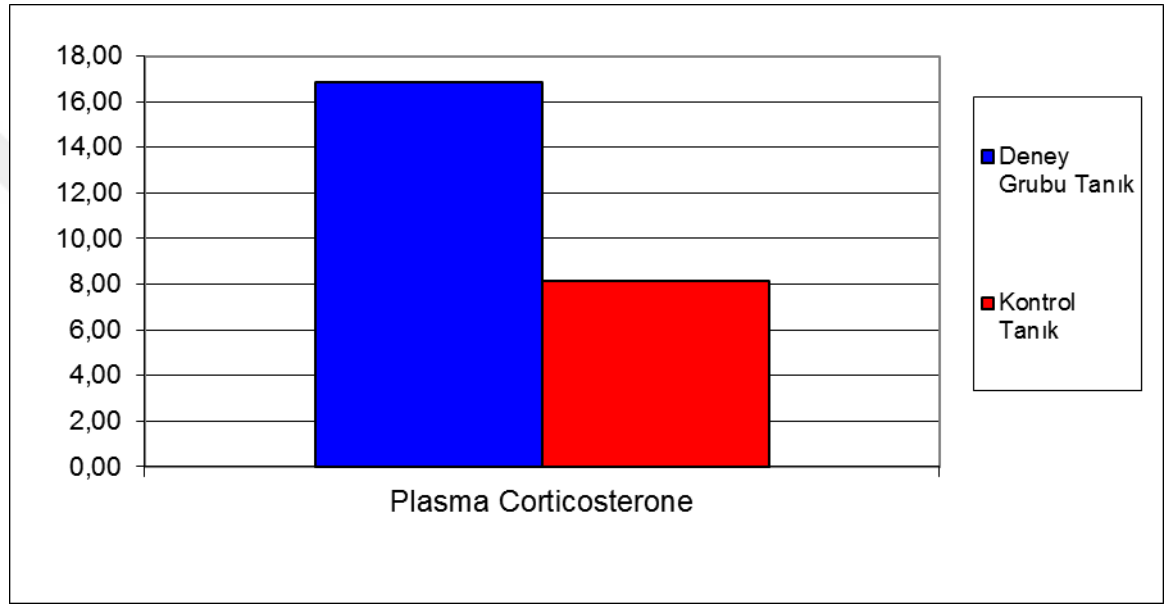
Değişken	Deney Grubu Kurban (N=12)		Kontrol Grubu Kurban (N=12)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Plazma Kortikosteron (ng/ml)	12.96	155.5	12.04	144.5	-0.318	.751



Grafik 16 Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun plazma kortikosteron ölçümleri ortalamaları

Tablo 19. Plazma Kortikosteron ait ELİSA sonuçlarının deney grubu tanık grubu ile kontrol tanık grubunun karşılaştırılması

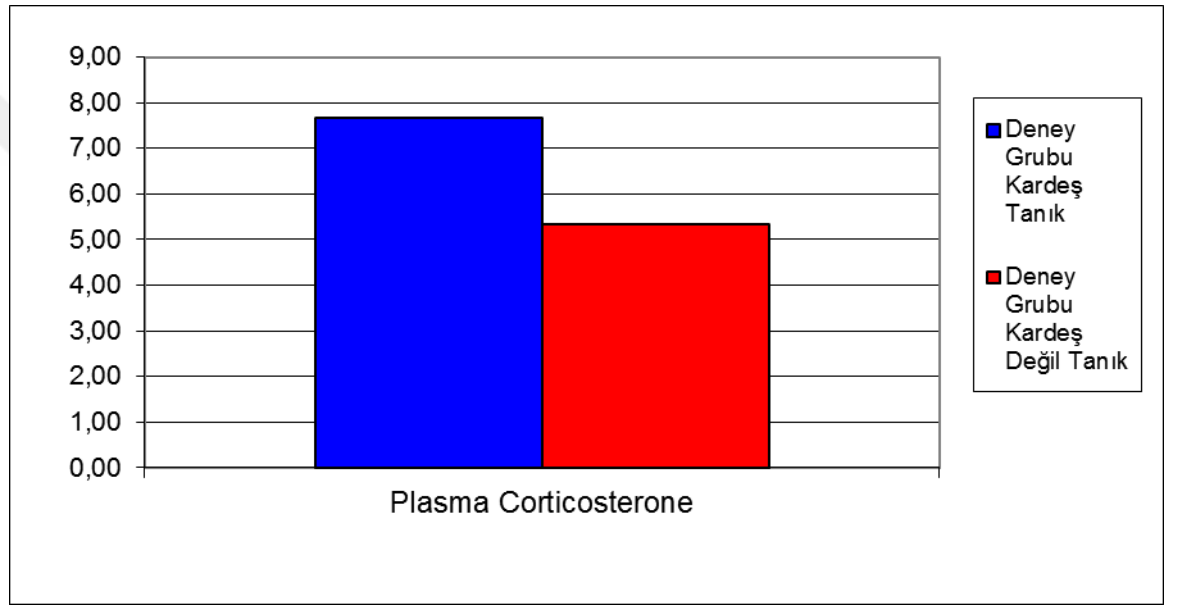
Değişken	Deney Grubu Tanık (N=12)		Kontrol Tanık (N=12)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Plazma Kortikosteron (ng/ml)	16.83	202	8.17	98	-3.004*	.003



Grafik 17 Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun plazma kortikosteron ölçümleri ortalamaları

Tablo 20. Plazma Kortikosteron ait ELİSA sonuçlarının deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması

Değişken	Deney Grubu Kardeş Tanık (N=6)		Deney Grubu Kardeş Değil Tanık (N=6)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Plazma Kortikosteron (ng/ml)	7.67	46	5.33	32	-1.125	.261



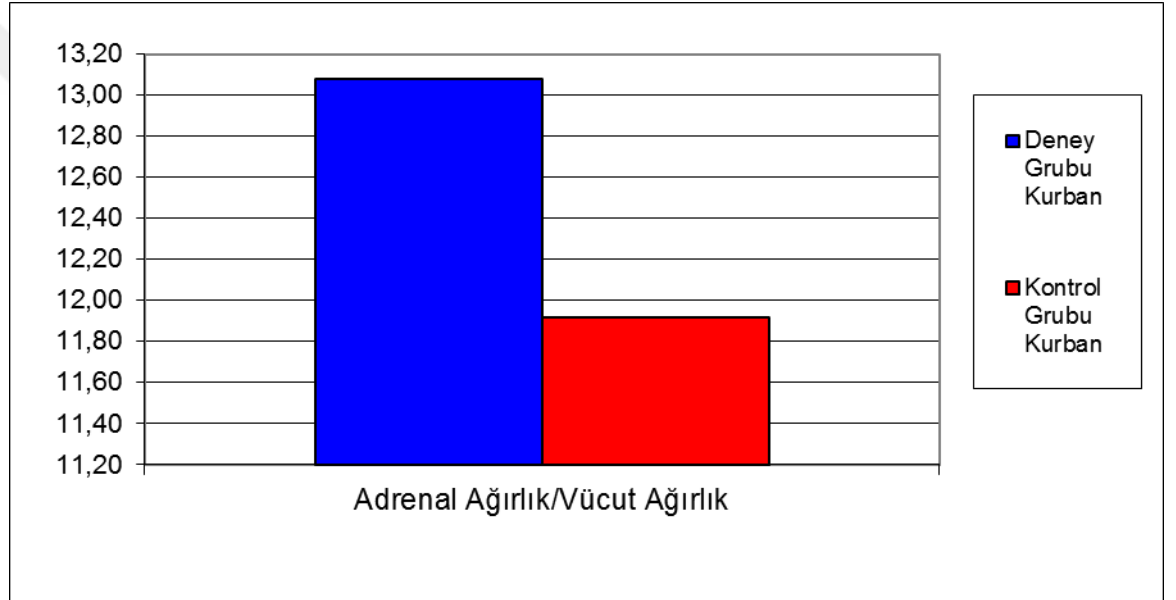
Grafik 18 Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun plazma kortikosteron ölçümleri ortalamaları

Adrenal Ağırlık/ Vücut Ağırlık Sonuçları

Gruplar adrenal ağırlık/vücut ağırlık oranları açısından da karşılaştırılmış ve sonuçta gruplar arasında bu ölçümler açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Sonuçlar Tablo 21, Tablo 22 ve Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 21. Adrenal ağırlık/vücut ağırlık oranları açısından deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun karşılaştırılması

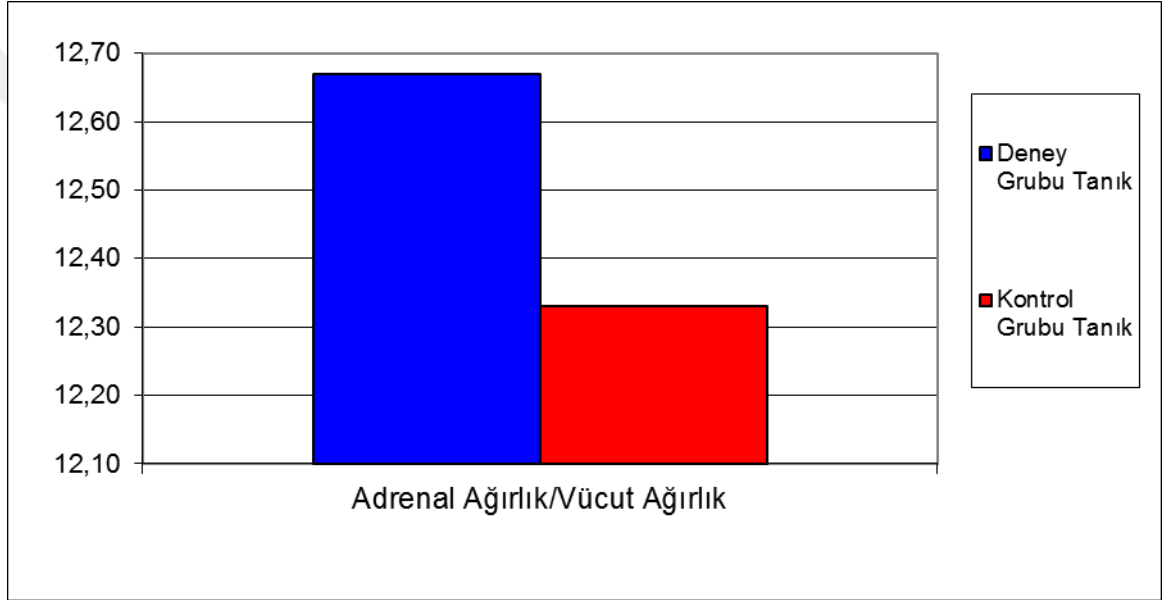
Değişken	Deney Grubu Kurban (N=12)		Kontrol Grubu Kurban (N=12)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Adrenal Ağırlık/Vücut Ağırlık	13.08	157	11.92	143	-0.404	.686



Grafik 19 Deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu kurban grubunun adrenal ağırlık/vücut ağırlık ölçümleri ortalamaları

Tablo 22. Adrenal ağırlık/vücut ağırlık oranları açısından deney grubu tanık grubu ile kontrol tanık grubunun karşılaştırılması

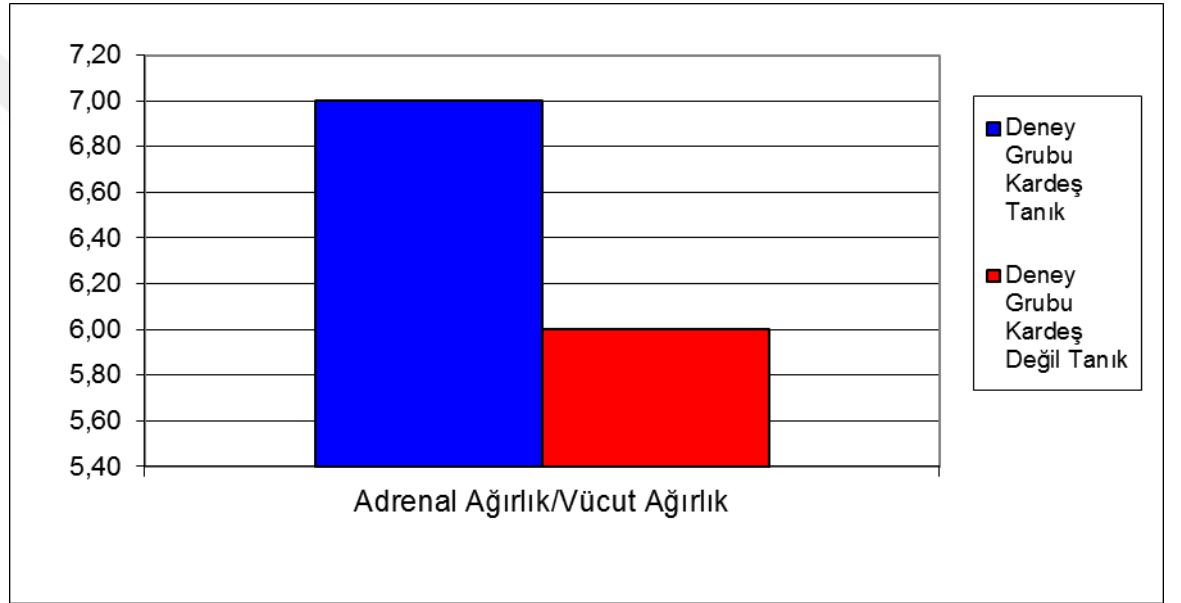
Değişken	Deney Grubu Tanık (N=12)		Kontrol Grubu Tanık (N=12)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Adrenal Ağırlık/Vücut Ağırlık	12.67	152	12.33	148	-0.115	.908



Grafik 20 Deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubunun adrenal ağırlık/vücut ağırlık ölçümleri ortalamaları

Tablo 23. Adrenal ağırlık/vücut ağırlık oranları açısından deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun karşılaştırılması

Değişken	Deney Grubu Kardeş Tanık (N=6)		Deney Grubu Kardeş Değil Tanık (N=6)		z	p
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Adrenal Ağırlık/Vücut Ağırlık	7	42	6	36	-0.480	.631



Grafik 21 Deney grubu kardeş tanık grubu ile deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun adrenal ağırlık/vücut ağırlık ölçümleri ortalamaları

İlk Seans EPM Sonuçları'na Göre Oluşturulan Gruplar

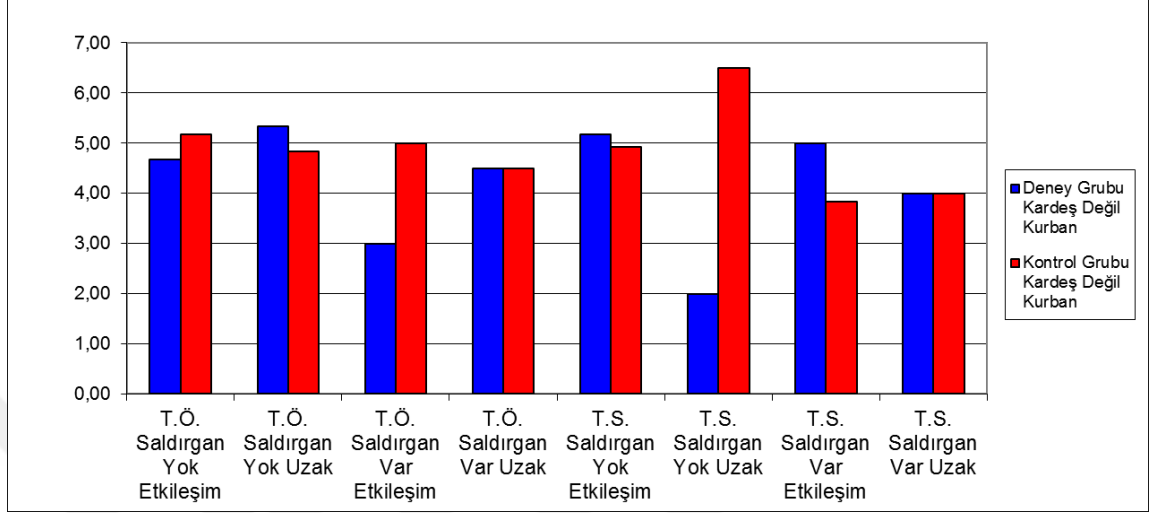
İlk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubuyla kaçınma davranışları açısından karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 24'te gösterilmiştir. Tabloya göre, travma öncesi ölçümlerin hiçbirisinde gruplar arası anlamlı bir fark

yoktur. Ancak travma sonrası uygulamalardan saldırganın olduğu koşulda, kaçınma davranışlarından biri olan uzak köşe açısından gruplar arasında anlamlı bir fark vardır ($z=-2.324$, $p<.05$). Bu sonuca göre, kardeş olmayan kontrol grubu kurban grubu (Ort.=6.5) kardeş olmayan deney grubu kurban grubundakilere göre (Ort.=2) saldırgandan anlamlı olarak daha fazla uzak durmuşlardır. Travma sonrasında, diğerk koşullardan elde edilen ölçümler arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 24. Kaçınma davranışları açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması

Değişkenler			Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	z	p	
Travma Öncesi	Saldırgan Yok	Etkileşim	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	3	4.67	14	-0.258	.796	
			Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	5.17	31			
		Uzak	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	3	5.33	16	-0.259	.795	
			Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.83	29			
	Saldırgan Var	Etkileşim	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	3	6	-1.000	.317	
			Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	5	30			
		Uzak	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	4.5	9	0	1.000	
			Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.5	27			
	Travma Sonrası	Saldırgan Yok	Etkileşim	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	3	5.17	15.5	-0.130	.897
				Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.92	29.5		
			Uzak	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	3	2	6	-2.324*	.020
				Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	6.5	39		
Saldırgan Var		Etkileşim	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	1	5	5	-0.505	.614	
			Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	3.83	23			
		Uzak	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	1	4	4	0	1.000	
			Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4	24			

*p<.05



Grafik 22 Deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun kaçınma davranış ölçümleri ortalamaları

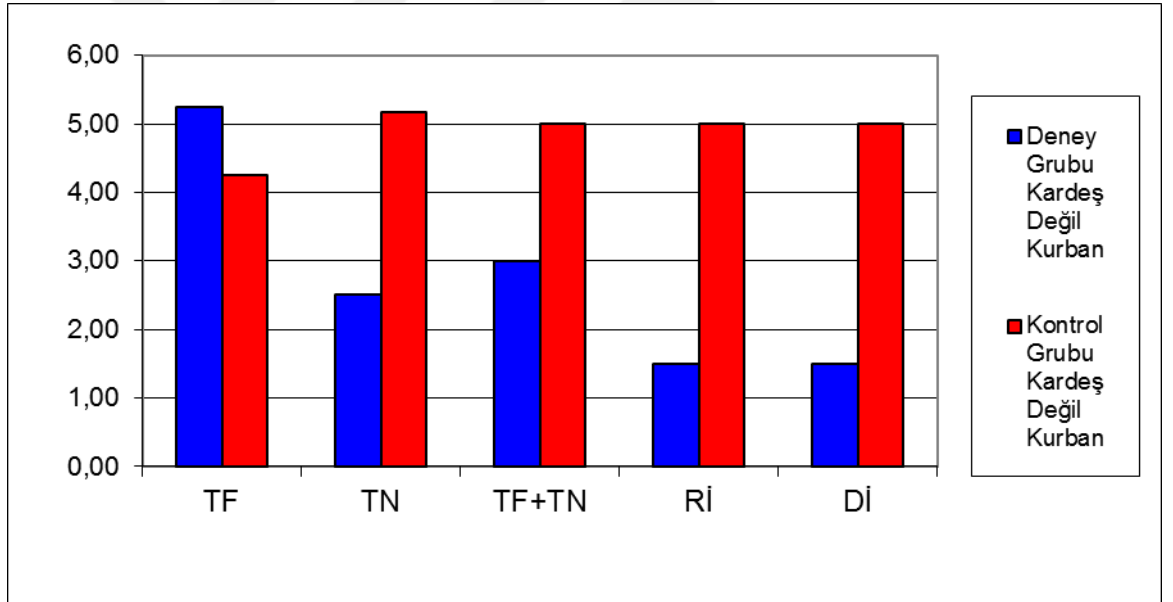
İlk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubu arasında bellek ölçümleri açısından anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiş ve sonuçlar hiçbir ölçüm açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Tablo 25).

Tablo 25. Bellek ölçümleri açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması

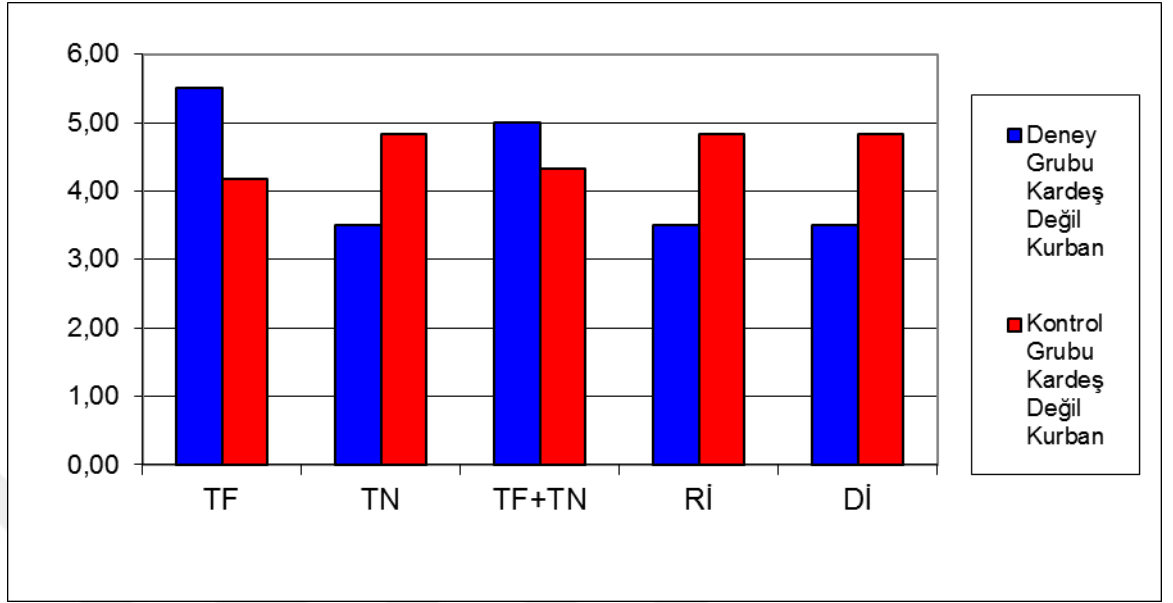
Değişkenler		Gruplar	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	z	p	
KSB	TF	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	5.25	10.5	-0.506	.613	
		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.25	25.5			
	TN	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	2.5	5	-1.341	.180	
		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	5.17	31			
	TF+TN	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	3	6	-1.000	.317	
		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	5	30			
	Rİ	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	1.5	3	-1.936	.053	
		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	5	5	25			
	Dİ	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	1.5	3	-1.936	.053	
		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	5	5	25			
	USB	TF	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	5.5	11	-0.675	.500
			Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.17	25		
TN		Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	3.5	7	-0.667	.505	
		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.83	29			
TF+TN		Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	5	10	-0.333	.739	
		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.33	26			

Rİ	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	3.5	7	-0.667	.505
	Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.83	29		
Dİ	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban	2	3.5	7	-0.667	.505
	Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban	6	4.83	29		

TF: Tanıdık nesne ile geçirilen süre, TN: Yeni nesne ile geçirilen süre, Rİ: Tanıma İndeksi, Dİ: Ayırma İndeksi



Grafik 23 Deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- KSB ortalamaları



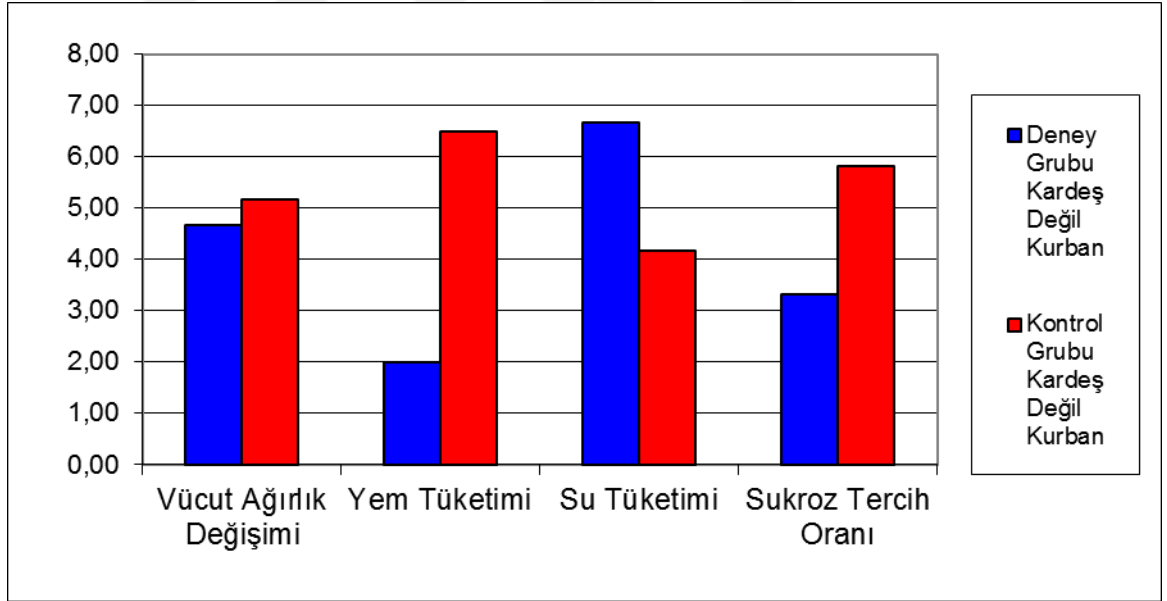
Grafik 24 Deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi- USB ortalamaları

Vücut ağırlığı değişimi, yem, su ve sukroz tüketimi açısından, İlk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubu arasında anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiş ve sonuçlar Tablo 26'da özetlenmiştir. Buna göre, Yem tüketimi hariç ($z=-2.234$, $p<.05$), diğer ölçümler arasında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubundakiler (Ort.=6.5) deney grubu kardeş olmayan kurban grubundakilere (Ort.=2) anlamlı olarak daha fazla yem tüketmişlerdir.

Tablo 26. Vücut ağırlığı değişimi, yem, su ve sukroz tüketimi açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar				z	p
	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban (N=3)		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban (N=6)			
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Vücut Ağırlık Değişimi (kg)	4.67	14	5.17	31	-0.263	.793
Yem Tüketimi	2	6	6.5	39	-2.324*	.020
Su Tüketimi	6.67	20	4.17	25	-1.291	.197
Sukroz Tercih Oranı	3.33	10	5.83	35	-1.291	.197

*p<.05



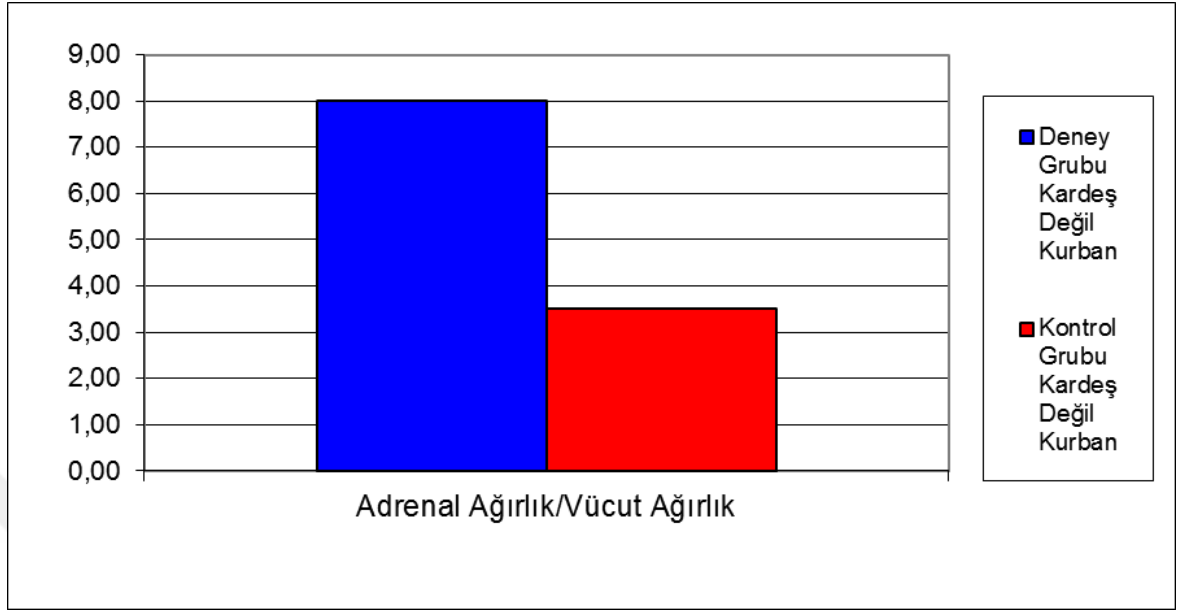
Grafik 25 Deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun vücut ağırlık değişimi, yem ve su tüketimi, sukroz tercih oranı ortalamaları

Son olarak, İlk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubu, adrenal ağırlık/vücut ağırlık, plazma kortikosteron ve c-fos değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta adrenal ağırlık/vücut ağırlık ($z=-2.324$, $p<.05$) hariç, diğer ölçümler arasında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubundakiler (Ort.=3.5) deney grubu kardeş olmayan kurban grubundakilere (Ort.=8) anlamlı olarak daha az adrenal ağırlık/vücut ağırlık oranına sahiptir (Tablo27, Tablo 28 ve Tablo 29).

Tablo 27. Adrenal Ağırlığı/Vücut Ağırlığı açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar				z	p
	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban (N=3)		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban (N=6)			
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Adrenal Ağırlık/Vücut Ağırlık	8	24	3.5	21	-2.324*	.020

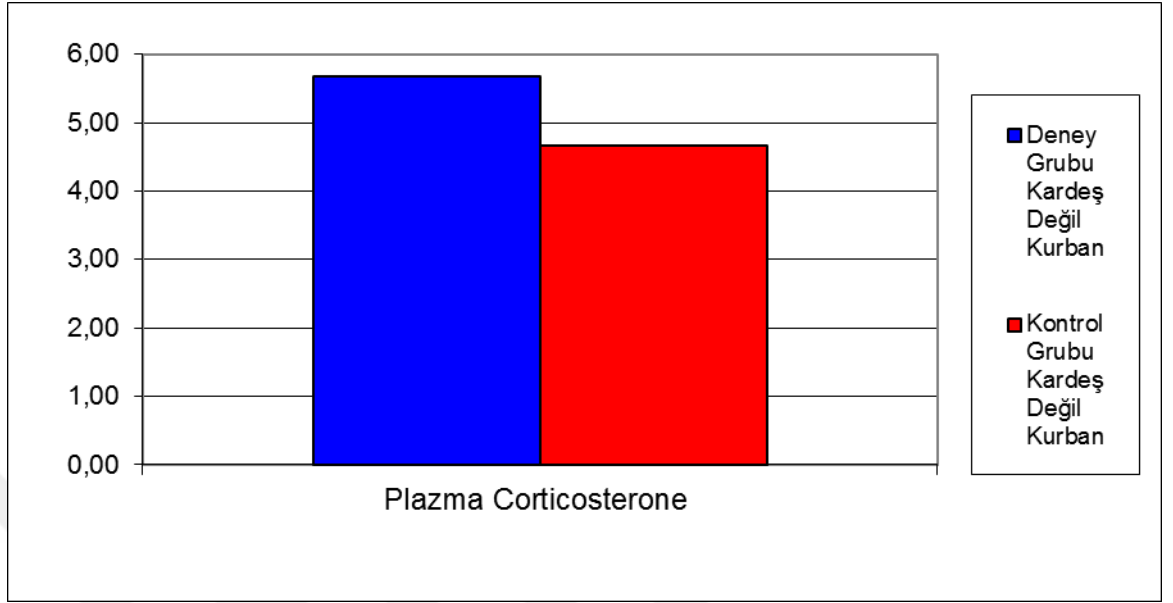
* $p<.05$



Grafik 26 Adrenal Ağırlığı/Vücut Ağırlığı açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubuna ait ortalamalar

Tablo 28. Plazma kortikosteron açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması

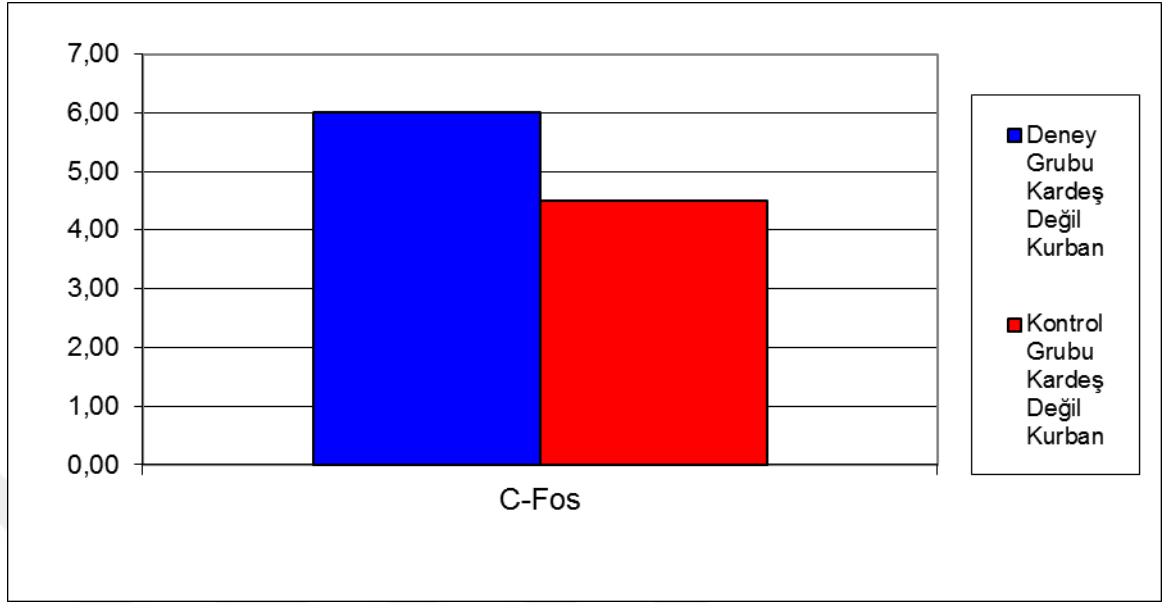
Değişkenler	Gruplar				z	p
	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban (N=3)		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban (N=6)			
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
Plazma Corticosterone (ng/ml)	5.67	17	4.67	28	-0.516	.606



Grafik 27 Plazma Kortikosteron açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubuna ait ortalamalar

Tablo 29. C-fos değerleri açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubunun karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar				z	p
	Deney Grubu Kardeş Değil Kurban (N=3)		Kontrol Grubu Kardeş Değil Kurban (N=6)			
	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı		
c-fos	6	18	4.5	27	-0.775	.439



Grafik 28 C-fos açısından ilk EPM uygulamasında açık kola hiç çıkmayan deney grubu kardeş olmayan kurban grubu ile kontrol grubu kardeş olmayan kurban grubuna ait ortalamalar

5. TARTIŞMA

5.1. Ağırlık Artışı Yem, Su ve Sükroz Tüketimi

Deney grupları arasında ağırlık, yem, su ve sükroz tüketimi açısından gruplar arasında bazı farklar izlenmekle birlikte, anlamlı fark saptanmamıştır.

Sosyal strese maruz kalan hayvanlarda kilo artışında azalma izlenmektedir.(202, 215, 216) Bu durumun azalmış besin alımına ya da artmış metabolizmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir.(203)

Bu çalışmada kontrol grubu kurban grubunda deney grubu kurban grubuna göre, deney grubu tanık grubunda ise kontrol grubu tanık grubuna göre daha fazla ağırlık artışı izlense de, bu fark anlamlı çıkmamıştır. Deney grubu tanık grubunda kardeş olan ve olmayanların ağırlık artışları karşılaştırıldığında ise, kardeş olmayanlarda ağırlık artışının daha fazla olduğu ancak yine de farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.

Stresin HPA aksı ve glukokortikoidler üzerinden besin alımını azaltması beklenmektedir.(217) Bununla birlikte literatürde çelişkili bulgulara da rastlanmaktadır.(145, 202, 218-221) Kontrol grubu kurban grubu ile deney grubu kurban grubu arasında yem tüketimi açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgu genel literatür bilgisi ile çelişmektedir.(221-223) Kontrol grubu tanık grubunun deney grubu tanık grubundan, deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun da deney grubu kardeş grubundan daha fazla yem tüketimi olduğu izlenmekle birlikte, bu fark da anlamlı bulunmamıştır.

Sükroz tercih testinde azalmış sükroz tüketiminin ödül arayışında azalmayı ve anhedoniyi gösterdiği kabul edilmektedir.(224, 225) Sosyal yenilgi işleminin sükroz tercihinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.(145, 226-228) Bu çalışmada deney kurban grubunda kontrol grubuna göre, deney tanık grubunda kontrol tanık grubuna göre, deney grubu kardeş olmayan tanık grubunda, kardeş

olan gruba göre sükroz tüketiminin azaldığı izlenmiş ancak bulgular istatistiksel açıdan anlamlı çıkmamıştır.

5.2. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi anksiyete düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Testin bu amaçla kullanılması yaygındır. Bu teste göre kapalı kollara girme yüzdesi ve kapalı kollarda geçirilen süre ne kadar fazla ise anksiyetenin o ölçüde yüksek olduğu varsayılabilir.(207) Bu çalışmada İlk EPM travmadan bir gün sonra, ikinci EPM ise travmadan 5 gün sonra travma hatırlatıcısı olan saldırganla kaçınma arenasında karşılaşma sonrasında yapılmıştır.

Kapalı kollara girme yüzdesi ve kapalı kollarda geçirilen süre açısından göre deney grubunun kurban grubu kontrol grubundan, kontrol grubu tanık grubunun deney grubu tanık grubundan anlamlı fark göstermediği izlenmiştir. Bu bulgu travmanın ve travma hatırlatıcılarının kurban ve tanık üzerinde anksiyete yaratmadığını göstermektedir. Bu bulgu uygulanan travmanın yeterince etkin olmaması ya da travmatik etkinin bireylerarası çeşitliliğinin gözetilememiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İlk EPM ölçümlerinde kapalı kollara girme sayısı açısından deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun deney grubu kardeş tanık grubundan anlamlı ölçüde daha yüksek değerler aldığı görülmüştür. Bu durum kardeş olmayan

tanıkların travmadan hemen sonraki anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterir. Bu bulgunun kardeş ile birlikte kafeslenmenin anksiyeteyi azalttığını gösterdiği düşünülebilir.

5.3. Yeni Nesne Tanıma Belleği Testi

Deney grubu kurban grubunun yeni nesne ile geçirilen süre, toplam nesnelere geçirilen süre, tanıma ve ayırma indekslerinin kontrol grubu kurban grubundan daha düşük olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı görülmektedir. Kontrol tanık grubunun hatırlama ve ayırma indeksleri, deney tanık grubundakilerden anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Bu durum sosyal yenilgiye tanık olmanın kısa süreli bellek işlevlerinde bozulmaya neden olduğu şeklinde yorumlanabilir. Literatürde travmaya tanıklığın kısa süreli bellek işlevleri üzerindeki etkisini değerlendiren iki çalışma yer almaktadır.(145, 146) Bu çalışmaların birinde kontrol grubu ile fark izlenmezken(145), diğerinde tanık grubunun kısa süreli bellek işlevlerinde anlamlı bozulma izlenmiştir.(146) Ancak bu çalışmalarda bellek işlevleri radial kol su labirenti ile değerlendirilirken bu çalışmada yeni nesne tanıma testi kullanılmıştır. Yeni nesne tanıma testinin bellek işlevleri ile birlikte yenilik arayışı davranışını da değerlendirdiği düşünülmektedir.(186) Travmaya maruz kalan hayvanların yeni nesnelere daha az ilgi gösterdikleri saptanmıştır.(229) Bu durum yüksek anksiyete düzeyleri ile ilişkilendirilebilir. Anksiyete kortikosteron düzeylerinde artışa neden olur.

Kortikosteron düzeyleri yüksek olan deney tanık grubunda yeni nesne tanıma testi ile ölçülen bellek işlevleri bozukluğunun kaynağı bu ilişki olabilir.

Deney grubu kardeş tanık grubunun, deney grubu kardeş olmayan tanık grubuna göre yeni nesnelerle anlamlı oranda daha fazla vakit geçirdiği izlenmiştir. Tanıma ve ayırma indeksleri de kardeş olan grupta daha fazla olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır. Literatürde kardeş olan ya da olmayan tanık gruplarının kısa süreli bellek işlevlerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada kardeş olmayan gruptaki yüksek anksiyete düzeyleri yeni nesne ile geçirilen sürenin de azalmasına neden olmuş olabilir.

Uzun süreli bellek işlevleri (USB) açısından bakıldığında deney kurban grubunun kontrol kurban grubundan daha düşük değerlere sahip olduğu görülmüş ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Sosyal yenilgi travması uygulanan hayvanların uzun süreli bellek işlevlerinin bozulduğunu gösteren bildirimler vardır.(230, 231) Bu çalışmadaki bulgu ise literatür ile çelişmektedir. Deney tanık grubu ile kontrol tanık grubu arasında da uzun süreli bellek işlevleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tanık grubunda USB'yi değerlendiren iki çalışmada da USB işlevlerinde bozulma saptanmıştır.(145, 146) Çalışma bu yanıyla da literatürdeki bulgularla çelişmektedir. Deney grubu kardeş tanık grubunun uzun süreli bellek işlevleri açısından deney grubu kardeş olmayan tanık grubundan daha yüksek değerlere sahip olduğu ancak farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu sosyal yenilgiye tanık olan hayvanlarda kurbanla olan kardeşlik bağının uzun süreli bellek işlevleri üzerinde etkili olmadığını göstermektedir. Literatürde bu karşılaştırmayı yapan çalışma bulunmamaktadır.

5.4. Kaçınma Davranışı

Kaçınma davranışı, TSSB'nin hayvan modellerine uyarlanabilmiş en özgün belirtisidir.(182) Kaçınma davranışı sosyal hedef varlığında etkileşim zonu ve uzak köşelerde geçirilen zamanlarla değerlendirilir. Sosyal yenilgiye maruz kalan hayvanlarda haftalar sonra bile kaçınma davranışının devam ettiği, sosyal hedef önceden kullanılmış bir saldırgansa bu davranışın arttığı izlenmiştir.(71) Tanık grubunda da kaçınma davranışının arttığını gösteren bir çalışma mevcuttur.(8) Kurbanla tanık arasında kardeşlik bağı olmasının kaçınma davranışı üzerine etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada deney grubu kurban grubu ile kontrol grubu arasında, deney grubu tanık grubu ile kontrol grubu tanık grubu arasında, deney grubu kardeş olan ve olmayan tanık grupları arasında kaçınma davranışı açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bu bulgular sosyal yenilgiye maruz kalan ya da tanık olan hayvanların travma ile ilişkili uyarılar karşısında kaçınma davranışı sergilemediklerini göstermektedir. Bu sonuç literatürdeki bilgilerle örtüşmemektedir.

Travma ile ilişkili bir uyarandan kaçınma davranışının anksiyete ve bellek işlevleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.(184, 232) Travmayı hatırlatıcı uyarın klasik koşullanma yolu ile, koşullu uyarın halini alarak anksiyeteyi artırabilir. İnsanlarda travma sonrası stres bozukluğunda hatırlatıcı uyarana uzamış

maruziyet terapisi (*prolonged exposure*) bu koşullanmayı kırarak kaçınma belirtilerini azaltmayı hedefler. (233) Sosyal yenilgiye maruziyet yabancı hedeflerden sosyal kaçınmaya neden olur.(234) Bu durum anhedoni benzeri depresif bir belirti olarak değerlendirilebileceği gibi, travmanın neden olduğu klasik koşullanmanın farklı alanlara taşınması olarak da yorumlanmaktadır.(98) Kaçınma testi daha önce saldırgan olarak kullanılan bir hayvan ile yapıldığında, kaçınma belirtilerinin daha fazla olduğu izlenmiştir.(232) Bu durum kaçınma davranışı için saldırganın ve travmatik deneyimin hatırlanmasını gerektirdiğinden korku belleği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.(235) Bu çalışmada deney tanık grubunun bellek işlevlerinde kontrol tanık grubuna göre anlamlı bozulma saptanmıştır. Deney tanık grubu bu bozulma nedeni ile kaçınma davranışlarında artış göstermemiş olabilir. Ancak bu çalışmada bellek işlevlerini değerlendirmek için kullanılan test öncelikli olarak medial temporal lob ve peririnal korteks işlevlerini değerlendirirken, korku belleği hipokampus ve özellikle amigdala işlevlerine bağlıdır. Daha üst beyin yapılarının işlevlerindeki bozulma, kaçınma davranışının kaybolmasına neden olmaz. Bu çalışmada kaçınma davranışları arasında belirgin fark izlenememesinin bir nedeni de deney süresince aynı saldırganın kullanılmasının alışmaya yol açmış olması olabilir. Ayrıca bireyler arası farklar da kaçınma davranışını değiştirmektedir. Krishnan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sosyal yenilgiye maruz bırakılan hayvanların %50'sinde kaçınma davranışlarının saptanmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar kaçınma davranışını strese yatkınlık/direnç göstergesi olarak önermişlerdir.(100) Böyle bir ayırımın bu çalışmada yapılmamış olması, dirençli

bireylerin de analize katılmasına ve sonuçların anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir.

5.5. ELİSA

Bu çalışmada kortikosteron diğer bir çok çalışmada olduğu gibi strese maruziyeti gösteren biyolojik bir belirteç olarak kullanılmıştır.

Deney grubu kurban grubunun plazma kortikosteron düzeyleri, kontrol grubu kurban grubundan daha yüksek bulunmuş ancak bu fark anlamlı çıkmamıştır. Bu durum deney ve kontrol grubu arasında stres düzeyleri arasında fark olmadığını gösteriyor olabilir. Bu çalışmadakinin aksine literatürdeki pek çok çalışma sosyal yenilgi sonrasında deney grubunun plazma kortikosteron düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermektedir.(202-205) Bu çalışmalarda kan örnekleri son yenilgi seansından en geç 24 saat içerisinde alınmıştır.(8, 100, 226) Bu çalışmada ise örnekler son yenilgiden 5 gün sonra yapılan kaçınma testinden sonra alınmıştır. Bu nedenle sosyal yenilgi ile değil, kaçınma testi ile uyarılan stres düzeyi ölçülmüş olabilir. Kaçınma testinde, travmatik deneyimle ilgili hatırlatıcının varlığıyla deneyin stres verici bir deneyim olması beklenmektedir. Bu bulgular travma hatırlatıcılarına karşı stres tepkisinin oluşmadığını göstermektedir. Bu durumun bir nedeni travmanın yeterli etkinlikte oluşturulamaması olabileceği gibi bir diğer nedeni de travmatik deneyim ile ilişkili bellek işlevlerindeki bozulma olabilir. Ancak iki

grup arasında bellek işlevleri açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer yandan yeni nesne tanıma testi ile ölçülen tanıma belleği işlevleridir. Travma hatırlatıcılarına verilen stres tepkisi korku belleği ile ilişkilidir. Yeni nesne tanıma testi ile elde edilen değerlerden korku belleğine dair çıkarım yapmak mümkün olmayabilir.

Deney grubu tanık grubunun kortikosteron düzeyleri ise kontrol grubu tanık grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Literatürde sosyal yenilgi tanıklarının kortikosteron düzeylerinin araştırıldığı iki çalışma da bu bulguları doğrulamaktadır. (146, 206) Bu bulgu deney grubundaki hayvanların travmatik deneyim ile ilişkili hatırlatıcılar karşısında stres düzeylerinin anlamlı olarak arttığını göstermektedir. Sosyal stresin bellek işlevleri üzerindeki etkisi önceki çalışmalarla gösterilmiştir.(157) Bu çalışmada da deney grubu tanık grubunun bellek performansının kontrol grubu tanık grubundan daha düşük bulunması bu bulguları desteklemektedir.

Deney grubu kardeş olan ve olmayan tanık grupları arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır.

5.6. Adrenal Ağırlık

Stres durumunda HPA aksının aktive olması sonucu adrenal ağırlığın artması beklenir.(236) Bu çalışmada adrenal ağırlığı açısından, deney grubu kurban grubunun kontrol grubundan; deney grubu tanık grubunun kontrol grubu tanık grubundan; deney grubu kardeş tanık grubunun kardeş olmayan tanık

grubundan daha yüksek değerler aldığı görülmüş, ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular çalışma gruplarında stres düzeyleri arasında fark olmadığını göstermektedir. Bu bulgu literatür ile çelişmektedir. Birçok çalışmada sosyal yenilgiye maruz bırakılan hayvanlarda adrenal bez ağırlığının arttığı bildirilmiştir. (237-239) Adrenal bez ağırlığında anlamlı fark bulmayan bir çalışma bulunmaktadır.(240) Bu çalışmada açık alan testi, vücut ağırlığı gibi diğer stres parametrelerinde de değişim izlenmemesi, bu bulguların nedeninin yetersiz travmatik etki olabileceğini düşündürmektedir.

Sosyal yenilgiye maruz kalan hayvanları izleyen tanıklarda da adrenal bez ağırlıklarının artmış olduğunu bildiren bir çalışma bulunmaktadır.(145) Kardeşlik bağının sosyal yenilgiye uğrayan hayvanlarda adrenal ağırlık üzerindeki etkisini inceleyen çalışma ise bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki çelişkili bulguların nedeni de travmatik etkinin yetersizliği olabilir.

5.7. C-fos

C-fos, birçok araştırmada olduğu gibi bu çalışmada da sosyal yenilgi ile uyarılan nöral aktivasyonun belirteci olarak kullanılmıştır. Deney grubu kurban grubunun kontrol grubundan, deney grubu tanık grubunun kontrol grubu tanık grubundan, deney grubu kardeş olmayan tanık grubunun kardeş olan tanık grubundan daha yüksek değerler aldığı görülmüş ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular sosyal yenilgi ile amigdalada hücre uyarılmasının

anlamli değişim göstermediğini ifade etmektedir. Bu bulgu literatür ile çelişmektedir. Bir çok çalışma da tek bir sosyal yenilgi sonrasında amigdala dahil olmak üzere beynin pek çok bölgesinde c-fos ifadesinin arttığı izlenmiştir.(71, 190-192) Tekrarlayan sosyal yenilgi deneylerinde ise beynin bazı bölgelerinin adaptasyon gösterdiği izlenmiştir. Bunlardan santral amigdala adaptasyon gösterirken, medial amigdala aktivite artışını sürdürmektedir. Bu nedenle çalışmalarda çoğunlukla medial amigdalada sayım yapılmıştır.(241, 242) Bu çalışmada amigdalanın altbölümleri dikkate alınmadan bütün olarak değerlendirilmesi bu farkın görülmemesine neden olmuş olabilir.

Bulgulardaki bu farklılığın bir nedeni diğer çalışmaların aksine(243), bilgisayar yazılım sistemi kullanılmadan sayım işleminin yapılmış olması olabilir. Yeterli travmatik etkinin sağlanamaması da bulguların anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir.

5.8. Etkilenen Hayvanların Seçimi

Deney grubu kurban grubunun kontrol grubu kurban grubundan ağırlık, yem, sükröz tercihi, kapalı kollara girme yüzdesi, bellek işlevleri, kaçınma davranışı, plazma kortikosteron düzeyi, adrenal ağırlığı, c-fos değerleri açısından anlamlı fark göstermemesi, yeterli şiddette travma etkisi oluşmadığını düşündürmektedir. Stres farklı şiddetlerde birbirine zıt etkilere bile neden olabilmektedir. Örneğin düşük düzeyde stresin bellek işlevlerini güçlendirdiği,

ağır stresin ise bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir.(244) Erken dönemde anneden ayrılma bir travma modeli olarak kullanılmaktayken, kısa süreli anne ayrılıklarının yaşamın ileriki dönemlerinde stres etkilerine karşı güçlenme sağladığı bildirilmiştir.(245, 246) Bu çalışmada uygulanan stres etkisiz ya da düşük etkili olmuş olabilir. Bunun nedeni uygulanan sosyal yenilgi işlemi ile ilgili yöntemsel sorunlar olabileceği gibi bireylerin strese verdiği tepkilerdeki çeşitlilik de olabilir. Yöntemsel sorunlar ilerleyen bölümde tartışılacaktır. Strese verilen tepki çeşitliliği ise hayvanlarda tasarlanan travma modelleri ile ilgili tartışılan bir konudur. Aynı travmatik etkiye maruz kalan insanların hepsinde TSSB ortaya çıkmamaktadır. TSSB tanı kriterlerini karşılamayanlarda da stres etkileri görölmektedir. Sonuç olarak travma her bireyde farklı nitelik ve nicelikte etkilere neden olabilmektedir. TSSB tanısı belirli alanlarda yeterli şiddet ve sayıda belirtisi olan bireyleri kapsamaktadır. Hayvan modellerinde de buna benzer ölçütlerin olması gerektiği görüşü yaygınlaşmıştır. (247) Travmaya yatkın olan hayvanların sečilmesi için sosyal yenilgiye uğrama latansı(248), kaçınma davranışı(100), işitsel irkilme tepkisi ve yükseltilmiş artı labirent testi(74) önerilmiştir.

Bu çalışmada travmaya verilen yanıtta ki bireylerarası farklılığın deney sonuçlarına etkisini görebilmek için deney grubu kurban grubundan yalnızca yatkın bireyler sečilerek kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu sečilim daha yaygın kabul görmesi nedeniyle hayvanların yükseltilmiş artı labirentteki performanslarına göre yapılmıştır. 1. EPM testi travmanın neden olduğu anksiyeteyi, 2. EPM testi ise hatırlatıcı uyararla ilişkili anksiyeteyi gösterdiğinden

1. EPM testinin verileri kullanılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda EPM'deki davranışlarına göre hayvanlar aşırı davranışsal yanıt, minimal davranışsal yanıt ve kısmi davranışsal yanıt gösterenler olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Aşırı davranışsal yanıt gösterenler TSSB eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.(47) EPM'de tüm zamanı kapalı kollarda geçiren, hiç açık kol girişi olmayan hayvanların aşırı davranışsal yanıt gösterdiği ve TSSB modellemesinde kullanılabileceği belirtilir.

Buna göre deney grubu kurban grubundaki 4 hayvan (%33) aşırı davranışsal yanıt göstermiştir. Bunlardan 1 tanesi deney grubu kardeş olan kurban grubunda, diğer 3'ü ise deney grubu kardeş olmayan kurban grubundadır. Kardeş olmayan grupta etkilenme oranı %50 iken, kardeş olan grupta %16 olarak saptanmıştır. Literatürde Sprague Dawley sıçanlar için bildirilen etkilenme oranı %25'tir.(92) Bu çalışmada hayvanlar travma sonrasında kardeşi olmayan bir türdeş ile kafeslenmiştir. Bu çalışmadaki etkilenme oranı daha yüksek (%50) bulunmuştur. Bunun nedeni diğer çalışmalarda travma olarak avcı kokusu kullanılması ya da bu çalışmadaki sayının daha düşük olması olabilir. Travma sonrasında kardeşi ile kafeslenen hayvanlarda etkilenme oranının(%16), yabancı ile kafeslenen göre(%50) belirgin ölçüde düşük olduğu görülmektedir. İnsanlarda sosyal desteğin TSSB gelişimine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir.(249, 250) Hayvan çalışmalarında da travmadan sonra grup halinde kafeslenen hayvanlarda kilo artışının azalması, yeni uyaranlara ve travma hatırlatıcılarına karşı stres belirtileri olan kalp hızı, vücut sıcaklığı değişimleri gibi bir çok davranışsal ve fizyolojik tepkinin izlenmediği saptanmıştır.(215) Plazma kortikosteron düzeyi,

anksiyete, anhedoni ve depresyon benzeri davranışların sosyal grup halinde kafeslenen hayvanlarda, yalnız kafeslenenlere göre anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır.(145) Bu çalışmada sosyal desteği kardeşinden alan hayvan grubunda etkilenen hayvan sayısı, bu desteği yabancı bir türdeşinden alan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu sosyal destek kaynağı ile travma öncesinde kurulan bağın niteliğinin travmadan etkilenip etkilenmeme durumunu değiştirebileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada kardeşler doğumdan itibaren 2 ay boyunca aynı kafesi paylaşmışken, kardeş olmayan gruptaki hayvanlar son 1 haftalarını aynı kafeste geçiren hayvanlardı. Bu nedenle kardeşlikle ilgili biyolojik bağın mı yoksa birlikte geçirilen sürenin mi daha etkili olduğu çıkarımı yapılamamaktadır. Bu çalışmada deney grubu sayısının yetersizliği de sonuçları etkilemiş olabilir. Araştırmacılar yeterli sayıda etkilenen bireye ulaşabilmek için deney grubunun en az 40 hayvandan oluşması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada kardeş olan kurban grubunda etkilenen birey sayısı çok düşük (1) olduğu için kardeş olmayan deney kurban grubu ile kardeş olmayan kontrol kurban grubu karşılaştırılmıştır. Buna göre beklenenin aksine, kontrol grubunun saldırgan varlığında kaçınma arenasının uzak köşesinde daha fazla zaman geçirdiği izlenmiştir. Bellek ölçümleri açısından ise kardeş olmayan deney ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Patki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sosyal yenilgi sonrasında birlikte ya da yalnız kafeslenmenin travmanın bellek işlevleri üzerindeki bozucu etkisini değiştirmediği görülmüştür.(145) Bu çalışmada sosyal destek kaynağı ile kurulan ilişki niteliğinin de bellek işlevleri üzerinde anlamlı

etki yaratmadığı görülmüştür. Sosyal desteğin bellek işlevleri üzerinde olumlu etkisini de bildiren çalışmalar bulunmaktadır ancak bu çalışmalarda fiziksel stresörler kullanılmıştır. Stresin türü, şiddeti, süresi, bilişsel işlevleri değerlendirmek için uygulanan farklı ölçüm yöntemleri bulgulardaki farklılığı açıklayabilir.(244, 251, 252) Kardeş olmayan deney ve kontrol grupları ağırlık, yem, sükröz tercih oranı, plazma kortikosteron düzeyi, adrenal ağırlık açısından da karşılaştırılmış, yem tüketimi ve adrenal ağırlık açısından anlamlı fark izlenmiştir. Kontrol grubunda ağırlık artışının deney grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Deney grubunda adrenal ağırlığın kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgular etkilenen hayvanların seçilmesi ile travmatik etkiye dair daha anlamlı sonuçlara ulaşılabileceğini göstermektedir.

5.9. Deney Sonuçlarını Açıklayabilecek Olası Nedenler

5.9.1. Travmatik deneyimin oluşturulamaması

5.9.1.1. Saldırganın uygunluğu

Irk: İlk defa Miczek tarafından tanımlanmış ve kabul görmüş bir TSSB modeli olan sosyal yenilgi modelinde saldırgan olarak Long-Evans sıçanları kullanılır.(63, 202, 203) Bu çalışmada da Long-Evans sıçanlar kullanılmıştır.

Yaş: Sosyal yenilgi modeli ile yapılan çalışmalarda çoğunlukla zirve üreme yaşını geçmiş yaklaşık 8-9 aylık '*retired breeders*' denilen hayvanlar kullanılır. Long-Evans sıçanların yaşa göre kafese konulan yabancıya (*intruder*) gösterdikleri saldırganlık özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada 200-600 günler arasında saldırganlığın artarak devam ettiği, 700 günden sonra azaldığı görülmüştür.(253) Bu çalışmada kullanılan sıçanlar 60 günlükten yaşlıdır.

Cinsiyet: Long-Evans tarafından sahiplenilmiş kafese konulan yabancı sıçana (*intruder*) yönelik davranışları incelendiğinde erkek sıçanların, dişi sıçanlara göre 14 kat daha fazla saldırganlık gösterdiği saptanmıştır.(253) Bu nedenle saldırgan olarak erkek sıçan kullanılır. Bu çalışmada da erkek sıçan kullanılmıştır.

Kafeslenme koşulları: Karşılaşmalardan önce 1 hafta süre ile yumurtalıkları alınmış dişiler, sağlam dişiler ya da erkeklerle birlikte kafeslenen 3 farklı Long-Evans grubundan sağlam dişilerle kafeslenenlerde saldırganlık seviyesinin daha yüksek olduğu izlenmiştir.(254) Bu durumun dişi ve/veya cinsel deneyim varlığında Long-Evans tarafından kafesin daha fazla sahiplenilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.(64, 255) Bu çalışmada da karşılaşmalardan önce 1 hafta süre ile sağlam bir dişi ile birlikte kafeslenmiş Long-Evans sıçanlar kullanılmıştır.

5.9.1.2. Saldırgan Seçimi/Deney öncesi davranış analizi

Long-Evans sıçanlarda saldırgan davranışın niteliği ve şiddeti bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir.(230) Bu nedenle deney öncesinde saldırganlık açısından dahil etme ölçütlerini karşılamayan sıçanlar çalışmaya alınmaz. Bu ölçüt, Sprague Dawley sıçanını en fazla 5 dakika içerisinde yenilgiye (en az 3 saniye boyunca supin pozisyonda tutmak) uğratabilmektir.(202) Bu çalışmada da belirtilen ölçütler göz önüne alınarak saldırgan seçimi yapılmıştır. Ancak deney süresince sıçanların bu ölçütleri taşımaya devam edip etmediği anlamak için, her sosyal yenilgi deneyi öncesinde yeniden inceleme yapılmamıştır. Bu durum Sprague-Dawley sıçanların varlığına alışarak saldırganlık özellikleri azalan Long-Evansların çalışmada kalmasına neden olmuş olabilir.

5.9.1.3. Deney esnasında davranış analizi

Koolhaas ve ark. sosyal yenilgi deneyi süresince hayvanların gösterdikleri agresif davranış, şiddet ve savunma davranışlarının süresi ve sıklığını inceleyip sayısal verilere dönüştürmüşlerdir.(64) Bu yöntemin sosyal yenilgi deneylerinde standart olarak kullanılması önerilmemiştir. Bu çalışmada da kullanılmamıştır. Ancak hayvanların karşılaşmalardaki davranışlarını niceliksel verilere dönüştürmek travmanın etkinliği konusunda fikir verebilirdi.

5.9.1.4. Deney süresi

Deneyin kaç gün süreceği, günde kaç defa yapılacağı, her karşılaşmada geçirilen süre ile yenilgi sonrasında -fiziksel temasa engel olan ancak görsel ve koku geçişine izin veren- delikli bölmenin konulup konulmayacağı ya da ne süreyle konulacağı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir.(8, 64, 171, 248) Ancak en yaygın olarak kullanılan yöntemde 7 gün boyunca, günde 1 defa, toplamda 30 dakikalık karşılaşmalar sağlanmış, tek bir yenilgi sonrasında ise kalan süre boyunca bölme yerleştirilmiştir.(64, 145, 202) Travma tanık modelinin kullanıldığı çalışmalarda ise tanığın maruz kaldığı görsel stresi artırabilmek amacı ile her karşılaşmada 3 yenilgi hedeflenmiş, ilk yenilgi sonrasında 10, diğer iki yenilgi sonrasında 5 dakika süre ile bölme konulup kaldırılmış, 3 yenilgi ve toplam 30 dakikalık süre sonunda deney sonlandırılmıştır.(145, 146) Yenilgi sağlanamaması durumunda yapılacaklar da çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Patki ve ark.larının yaptığı bir çalışmada eğer 10 dakika süre içerisinde yenilgi sağlanamamışsa 5 dakika süre ile bölme yerleştirilip, kaldırıldıktan sonra deneye devam edilmesi önerilmekteyken,(230) Wood ve ark.larının yaptığı çalışmada ise 15 dakika süre boyunca yenilgi sağlanamamışsa 15. dakikada bölme yerleştirilip sürenin sonuna kadar tutulması önerilmektedir.(248) Bu çalışmada 7 gün boyunca günde 1 defa karşılaşma sağlanmıştır. Karşılaşmalarda ilk yenilgi sonrasında 10, diğer yenilgiler sonrasında ise 5 dakika süre ile bölme tutulmuş ve 3 yenilgi hedeflenmiştir. 10 dakika süre boyunca yenilgi sağlanamadığı durumlarda ise önceki çalışmalarda da

belirtildiği üzere(230) 5 dakika süre ile bölme yerleştirilmiştir. 3 yenilgi tamamlandığında ya da 45 dakikalık sürenin sonuna gelindiğinde deney sonlandırılmıştır. Sürenin diğer çalışmalardakine kıyasla daha uzun olması saldırganın Sprague-Dawley'e alışıp, daha az saldırgan davranış sergilemesine ve travmatik etkinin azalmasına neden olmuş olabilir. Bunun dışında kabul edilen deneyi sonlandırma ölçütleri (3 yenilgi tamamlandığında ya da 45 dakikalık sürenin sonuna gelindiğinde) nedeni ile toplam karşılaşma süresi ve yenilgi sayısı çeşitlilik göstermiştir. Bu durum travmanın standardize olmasına engel olmuş olabilir.

5.9.1.5 Saldırganın sabitliği

Sosyal yenilgi çalışmalarında çoğunlukla saldırgan ve kurban arasında gelişebilecek tanıdıklık ve alışmayı engellemek için her karşılaşmada farklı saldırgan kullanılmıştır.(64, 171, 203) Bu çalışmada saldırganın sabit tutulması belirtilen nedenlerden dolayı yeterli travmatik etkinin sağlanamamasına yol açmış olabilir.

5.9.1.6 Kurbanın ait özellikler

Irk: İlk defa Miczek tarafından tanımlanmış ve kabul görmüş bir TSSB modeli olan sosyal yenilgi modelinde kurban olarak Sprague-Dawley sıçanları kullanılır.(63, 202, 203) Bu çalışmada da Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır.

Yaş: Sosyal yenilgi modelinin kullanıldığı önceki çalışmalarda kullanılan yaklaşık 7-9 haftalık Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Bu modelde 20 haftadan büyük hayvanların kullanılması saldırganlığın azalmasına neden olacağından önerilmemektedir.(65) Bu çalışmada da standart olarak 8 haftalık hayvanlar kullanılmıştır.

Cinsiyet: Sosyal yenilgi modelinde dişilere saldırının daha az olması ve çiftleşme riski nedeni ile erkek Sprague-Dawley kullanılmaktadır.(63, 64) Bu çalışmada da erkek cinsiyet seçilmiştir.

Kafeslenme koşulları: Sosyal yenilgi deneyinde kurbanlar travma sonrasında tek (228) ya da grup halinde (171) kafeslenebilmektedir. Sosyal stres sonrasında grup halinde kafeslenen hayvanlarda, tek kafeslenenlerde görülen uzun süreli etkilerin izlenmediği gösterilmiştir.(64)

Travma tanık modelinde de grup halinde kafeslenmenin hem tanık hem de kurbanda anksiyete, anhedoni ve depresyon benzeri davranışları azalttığı izlenmiştir.(145) Bu çalışmada tanık ve kurban ikili gruplar halinde kafeslenmişlerdir. Bu durum yeterli travmatik etkinin oluşmasını önlemiş olabilir. Bu konuya çevresel faktörler bölümünde tekrar değinilecektir.

5.9.1.7. Ağırlık farkı

Önceki çalışmalarda kullanılan Sprague-Dawley'lerin kilosu 190 ila 300 mg arasında (203, 248) Long-Evanslarinki ise 400 ila 850 mg arasında (230, 256) değişmektedir. Kurbanın saldırgandan bir miktar daha küçük olması, saldırgan davranışların daha rahat sergilenebilmesi için önerilmektedir. Bu çalışmada 150-200 mg ağırlığında Sprague-Dawley sıçanlar ile, mümkün olduğunca büyük Long-Evans sıçanlar kullanılmıştır.

5.9.1.8. Maternal agresyon

Sağlıklı bir dişi ile birlikte kafeslenen Long-Evanslarda saldırgan davranışların bir erkek ya da sterilize bir dişi ile kafeslenenlere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. (254) Bu nedenle bu çalışmada saldırganlar sağlıklı dişilerle birlikte kafeslenmiştir. Toplam deney süresi üreme döngüsünden kısa olduğu için doğum ya da eş değişimi gerekliliği olmamıştır. Ancak dişilerde gebelik ve hormonlar etkisi ile gelişebilecek davranış değişikliklerinin ya da maternal agresyonun birlikte kafeslendiği erkek Long-Evans üzerindeki muhtemel etkisi bilinmemektedir. Bu etkinin standardizasyonu bozması ve saldırgan davranışları azaltmış olma riski bulunmaktadır.

5.9.2. Bireylerarası farklılık

Travmaya maruz kalan çoğu birey 1 ila 4 hafta içerisinde uyum gösterirken yalnızca küçük bir kısmında uzun süreli psikopatoloji gelişir. (257, 258) Yaşam boyu en az bir ciddi travmatik olay yaşama oranı farklı çalışmalarda %40 ila %60 arasında değişmektedir.(259-262) DSM 4'te tanı ölçütleri genişlemesi ile bu oranın %90'lara kadar arttığı bildirilmiştir.(263) Yaşam boyu TSSB prevalansı ise %5 ila %14 arasında bildirilmiştir.(259, 264, 265) Travmaya uğrayan bireylerin yalnızca %20 ila %30'unda TSSB gelişmektedir.(261) TSSB'nin hayvan modellerinde de benzer özelliklerin görülmesi doğal ve istenilen bir özelliktir.(24) Bireyler arasındaki bu farklılığa neden olabilecek çeşitli risk faktörleri insanlarda tanımlanmıştır.(250) Hayvan modellerinden sağlanacak bilgiler ise direnç ve yatkinlıkta rol alan nörobiyolojik mekanizmaları daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.(266) Ancak hayvanları etkilenme derecesine göre ayıracak üzerinde yaygın olarak görüş birliğine varılmış ölçütler bulunmamaktadır ve bu nedenle çalışmalarda çoğunlukla travmaya maruz bırakılan hayvanlar grup olarak TSSB kabul edilip istatistiksel analize tabi tutulmaktadır. Deney grubunda etkilenen birey oranı ne kadar yüksekse sonuçlar o oranda anlamlı çıkacaktır. Eğer herhangi bir nedenle etkilenme oranı düşük bir deney grubu oluşturulduysa kontrol grubu ile arasında anlamlı fark saptanmaması olasılık dahilindedir. Başka bir deyişle, deney grubunun herhangi bir nedenle travmaya dirençli olması kontrol grubu ile benzer bulguların elde edilmesine

neden olmuş olabilir. Bu olası nedenler ırk farklılığı, bireysel farklılık ve çevresel faktörler olarak üç başlık altında gözden geçirilecektir.

Irk farklılığı: Yaygın kabul görmüş bir TSSB modeli olan sosyal yenilgi modeli, büyük bir Long-Evans sıçan ile küçük bir Sprague Dawley sıçanın karşılaşmasını içerir.(63, 202, 203, 230) Sosyal yenilgi modelinin kullanıldığı bu çalışmada da Sprague-Dawley ırkı sıçanlar kullanılmıştır. Farklı ırkların travmaya verdikleri yanıt değişkenlik göstermektedir. Cohen ve arkadaşları travmaya maruz bırakılan hayvanları gösterdikleri davranışsal yanıtta göre şiddetli, kısmi ve minimal davranışsal yanıt gösterenler olarak sınıflamıştır.(74) Buna göre şiddetli davranışsal yanıt gösteren (yani modele göre TSSB kabul edilen) hayvanların oranı, Lewis ırkında %50, Sprague Dawley ırkında %25 ve Fisher ırkında %10 olarak tespit edilmiştir.(92) Bu durumda yeterli bir şiddetli davranışsal yanıt popülasyonu elde edebilmek için en az 40 hayvana ihtiyaç olduğu söylenebilir. Buna rağmen deney grubunun bu sayıdan daha az tutulduğu pek çok çalışmada anlamlı sonuçlar bildirilmiştir.(145, 146, 202, 248) Sosyal yenilgi modelinin kullanıldığı başka bir çalışmada Sprague Dawley sıçanlar yenilgiye uğrama latansına göre dirençli ve yatkın olarak gruplara ayrıldığında ise, %42'sinin yatkın olduğu bildirilmiştir.(248) Bir başka çalışmada fareler kaçınma davranışlarına göre dirençli ve yatkın olarak gruplara ayrılmış ve %55'inin yatkın grupta olduğu izlenmiştir.(100)

Bireysel Faktörler: Travmaya uğrayan bireylerde TSSB gelişimi açısından en önemli risk faktörleri arasında psikiyatrik öykü, ailede psikiyatrik hastalık hikayesi, olumsuz çocukluk çağı yaşantıları yer alır.(250) Hayvan çalışmalarında da erken dönemde anneden ayırma, sosyal izolasyon ya da avcı (*predator*) kokusu gibi bir psikolojik stresöre maruz kalmanın erişkinlik döneminde deneyimlenen travmanın etkilerini artırdığı doğrulanmıştır.(202, 248) Erken yaşam stresine maruziyet, TSSB modellerinde diğer stresörlerle kombine edilerek kullanılmıştır.(76) Ancak bu çalışmada travmaya tanıklık konu edinildiğinden bu yöntem uygulanmamıştır. Travmaya yatkınlık ya da direnci açıklayacak bireysel nörobiyolojik nedenler araştırılmakla birlikte (92, 202) üzerinde yaygın olarak görüş birliğine varılmış etkenler saptanamamıştır.

Çevresel faktörler: Travmaya maruz kalan insanlarda sosyal desteğin TSSB gelişim riskini belirgin olarak azalttığı iyi bilinmektedir.(202, 250) Bu durum hayvan çalışmalarında da doğrulanmıştır. Sosyal yenilgiye maruz bırakılan hayvanlar, birlikte kafeslendiklerinde (*paired-housing*) travmanın fizyolojik ve davranışsal etkilerini daha az gösterdikleri tespit edilmiştir.(202) Hatta kilo değişikliği, yükseltilmiş artı labirentteki davranışları gibi bazı etkilerin travma sonrası birlikte kafeslenen hayvanlarda kontrol grubu ile farklılık göstermediği izlenmiştir.(202, 248) Bu çalışmada hayvanları birlikte kafeslemek, travma etkilerinin oluşumunu önemli ölçüde önlemiş olabilir.

5.10. Daha Sonraki Araştırmalar İçin neriler

Sosyal yenilgi yöntemi ile yapılacak deneylerde yeterli şiddette travmatik etki sağlayabilmek için saldırgan seçimi önem taşımaktadır. Yenilgi, saldırganın kurbanı 3 saniye boyunca sırtüstü pozisyonda tutması olarak tanımlanmaktadır. Saldırganın ilk 5 dakika içerisinde yenilgiyi gerçekleştirmesi en sık kullanılan dahil etme ltüdür. Bir başka dahil etme ltne göre ise saldırgan ardışık 3 gün boyunca, günde 1 defa, 3 dakika sürelerle yapılacak karşılaşmaların en az ikisinde 1 dakikadan kısa süre içerisinde yenilgiyi gerçekleştirebilmelidir.(65) Hayvanların saldırganlık düzeylerinin değişkenlik gösterdiği ve test edilen hayvanların en az yarısının bu ltleri karşılamadığı akılda tutulmalıdır. Bir diğer önemli nokta ise, her karşılaşma öncesi saldırganın yeniden değerlendirilmesi ve artık ltleri karşılamayan hayvanların çalışmadan çıkarılmasıdır. Bir hayvan deneyin başında ltleri karşılıyor olsa bile süreç içerisinde alışma nedeni ile saldırganlığı azalabilir.

Bir saldırganın birden fazla aynı kurban ile karşılaşması da tanıdıklık nedeni ile alışma ve saldırganlığın azalmasına neden olabilir. O nedenle her karşılaşmada farklı bir saldırgan kurban çifti kullanılmalıdır.

Sosyal olarak izole edilen sıçanlarda saldırgan davranışların arttığı izlenmiştir.(202) Dişisi ile birlikte kafeslenmek cinsel deneyim varlığında kafesin daha fazla sahiplenilmesine ve saldırganlığın artmasına neden olur.(64) Bununla birlikte sağlıklı bir dişi ile birlikte kafeslenen sıçanların bir erkek ya da steril bir dişi ile kafeslenenlere göre daha saldırgan olduğu gösterilmiştir.(254) Diğer

yandan sterilizasyon gebelik ya da maternal saldırganlık gibi karıştırıcı faktörleri önlemektedir. Bu nedenle saldırgan ya yalnız ya da sterilize bir dişi ile kafeslenmelidir.

Yaygın kullanılmamakla birlikte karşılaşmalar sırasındaki kayıtlar incelenip saldırgan davranışlar ve savunma davranışları, önceki çalışmalarda tanımlandığı üzere niceliksel verilere dönüştürülebilir.(64) Bu veri uygulanan travmanın ne ölçüde standardize olduğunu anlamaya yardımcı olacağından oldukça değerli olacaktır.

Her travma uygulanan hayvanın TSSB olduğunun varsayılmaması ve hayvanların etkilenme derecelerine göre sınıflandırılarak, ağır etkilenenlerin analize katılması verilerin güvenilirliğini artıracaktır.

Travmatik etkinin kurbanın ırkına göre de değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle Lewis sıçanı gibi TSSB'ye daha yatkın bir ırk kullanmak daha az hayvan ile yeterli sayıda ağır davranışsal yanıt gösteren (TSSB olan) deney grubu elde etmeyi sağlar. Travmaya maruz bırakılan Lewis sıçanlarının %50'sinde ciddi davranışsal tepkiler izlenmiştir.(202) Bu oran yatkınlık direnç çalışmaları için de dengeli bir dağılım oluşturur.

Travma sonrasında grup halinde kafeslenme travmatik etkiyi azaltır.(64) Yapılan çalışma zaten bu etkiyi incelemiyorsa tüm hayvanlar ya da en az bir deney grubu bireysel kafeslenmelidir.

6. SONUÇ

Bu çalışmanın varsayımlarından ilki sosyal yenilgiye uğrayan hayvanların travmatik belirtiler göstereceğidir. Travmatik belirtiler, ağırlık, yem, sükroz terci oranı, uzun ve kısa süreli bellek işlevleri, yükseltilmiş artı labirentteki anksiyete düzeyleri, adrenal ağırlıkları, plazma kortikosteron düzeyleri ve amigdalada c-fos düzeyleri ile değerlendirilmiştir. Deney kurban ve kontrol kurban grupları arasında bu değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

İkinci varsayım sosyal yenilgi kurbanlarını izleyen tanıkların da travmatik belirtiler göstereceği şeklindedir. Çalışmanın sonuçlarına göre sosyal yenilgiye tanık olan hayvanlarda kortikosteron düzeylerinde artış ve kısa süreli bellek işlevlerinde bozulma izlenmiştir. Ancak bunun dışında stres parametreleri açısından belirgin farklılık saptanmamıştır.

Çalışmanın üçüncü varsayımı ise kurban ile tanık arasındaki sosyal bağın fazlalığının travmatik etkilenmeyi artıracığıydı. Kurban ile kardeş olan tanıkların travmadan bir gün sonra yapılan EPM testinde kardeş olmayan gruba göre daha anksiyeteli oldukları izlenmiştir ancak diğer bir çok stres parametresinde anlamlı değişim saptanmamıştır.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular çalışmanın varsayımlarını desteklememektedir. Bu bulgular genel literatür ile de farklılıklar göstermektedir. Literatürdeki çalışmalar sosyal yenilgiye maruz kalan hayvanlarda ve bunu izleyen tanıklarda travmanın davranışsal, emosyonel ve nörobiyolojik etkilerini göstermişlerdir. Kardeşlik bağının etkisi konusunda ise yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır.

Genel literatür bulguları ile farklılığın iki nedeni olabilir.

Biri yöntemsel sorunlar nedeni ile yeterli şiddette travmatik etki oluşturulamaması, ikincisi ise travmaya verilen stres tepkisinin bireyler arası farklılığının göz önüne alınamayıdır.

Yeterli travmatik etki oluşturulamamasının olası nedenleri saldırgan seçimi, aynı saldırganın kullanılması, deney süresinin uzun olması, saldırgan ve kurban arasındaki kilo farkının yetersizliği, kurbanların travma sonrasında sosyal kafeslenmeleri olabilir. Bu çalışmada saldırganlar önceki çalışmalarda da belirtildiği üzere deney öncesinde yapılan testte 5 dakika içerisinde kurbanı 3 saniye boyunca sırtı üstü pozisyonda tutan sıçanlardan seçilmiştir. Ancak her deney öncesinde bu test tekrarlanmamış ve aynı kurban her seansta aynı saldırganla karşılaştırılmıştır. Ayrıca deney süresi diğer çalışmalarda sıklıkla 10 ya da 30 dakikayken, bu çalışmada 45 dakika tutulmuştur. Bu üç özellik saldırganın kurbanı alışmasına ve saldırganlığını yitirmesine neden olmuş olabilir.

Seansın sonlandırılması sürenin dolması ya da yeterli sayıda yenilgiye ulaşılması olarak iki farklı değişken üzerinden belirlenmiştir. Bu durum her seansın süre ve yenilgi sayısı açısından farklı olmasına dolayısı ile uygulanan stresin standardize olmamasına neden olmuş olabilir.

Karşılaşmalarda sosyal yenilginin ne oranda etki sağlandığına dair veri oluşturulamamıştır. Çeşitli davranış analizleri ile saldırganlık ve savunma davranışları sayısal verilere dönüştürebilmektedir. Pek çok çalışmada yer

almamasına rağmen bu yöntemin kullanılması sonuçları bozan etkenin yetersiz travmatik etki olup olmadığını anlamamıza yardımcı olabilirdi.

Yeterli travmatik etki oluşturulamamasının kurban ile ilgili nedenleri de olabilir. Örneğin saldırgan ve kurban arasındaki kilo farkı standardize edilememiştir. Kurbanlar travma sonrasında tanıkları ile birlikte kafeslenmişlerdir. Sosyal grup halinde kafeslenmenin travmanın pek çok davranışsal ve fizyolojik etkisini önleyeceği bilinmektedir. Yalnız kafeslenen grup oluşturulamadığından bu etkiyi izlemek mümkün olmamıştır.

Bulguların literatürden farklı çıkmasının ikinci nedeni travmaya verilen tepkinin bireylerarası farklılık göstermesi olabilir. İnsanlarda bireylerin travmaya farklı şiddet ve nitelikte tepkiler vermesi doğaldır. TSSB tanısı belirli belirtileri belirli şiddette karşılayan bireylere konur. Bu nedenle belli bir TSSB modelinde bireyler arası farklılık istenilen bir özelliktir. Sosyal yenilgi modelinde fiziksel stresörler kullanılan TSSB modellerine oranla daha fazla bireyler arası farklılık izlenmektedir. Her travma uygulanan hayvanın TSSB kabul edilmemesi gerektiği, hayvanlarda TSSB modeli için de insanlardakine benzer ölçütlerin gerekli olduğu görüşü yaygınlaşmıştır. Bu nedenle önerilen ölçütlerden biri EPM'de açık kollara hiç çıkmamış olmaktadır. Bu hayvanların travmaya karşı ağır davranışsal yanıt gösterdiği ve TSSB modellemesinde yalnızca bu ölçütü karşılayan hayvanların dahil edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada ağır davranışsal yanıt gösteren hayvanlar belirlenmiştir. Deney grubu kurban grubunda kardeşiyle kafeslenen hayvanların %16'sı, bir haftalık kafes arkadaşı ile kafeslenen hayvanların ise %50'si ağır davranışsal yanıt

göstermiştir. Çalışmanın önemli bir sonucu travma sonrasında daha yakın sosyal bağın olduğu bir kaynaktan sosyal destek alınmasının travma etkileri azalttığıdır.

Ağır davranışsal yanıt gösteren grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise yem tüketiminin daha düşük olduğu, adrenal ağırlığın ise daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgu yalnızca etkilenen hayvanların analize dahil edilmesi ile daha anlamlı sonuçlara ulaşılabileceğini göstermektedir. Ağırlık, plazma kortikosteron, bellek işlevleri gibi diğer parametreler açısından ise fark saptanmamıştır. Bunun nedeni sayının yetersizliği olabilir. Yapılan çalışmalarda sosyal strese maruz bırakılan Sprague Dawley sıçanların yalnızca %25'inin ağır davranışsal yanıt gösterdiğini, yeterli sayıya ulaşabilmek için deney grubu sayısının en az 40 olması gerektiği belirtilmiştir. Bu analizde ise finansal ve diğer alt yapı yetersizlikleri yüzünden 6 hayvan kullanılabilmiştir.

Sonraki çalışmalarda her seans öncesinde saldırganın test edilmesi, farklı saldırganlar kullanılması, sosyal desteğin etkisini görebilmek için bir grubun travma sonrasında yalnız kafeslenmesi, deney grubu kurban grubuna en az 40 hayvanın dahil edilmesi, yalnızca ağır davranışsal yanıt gösterenlerin analize dahil edilmesi önerilir.

7. ÖZET

Travmaya Tanıklık Etmenin Etkilerinin Sıçanlarda İncelenmesi

Travmaya tanıklık etmenin ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir. Bu etki bireylerde farklılık göstermektedir. Bunun bir nedeni kurban ve tanık arasındaki sosyal yakınlık olabilir. Çalışmanın amacı, sıçanlarda travmanın kurban ve tanık üzerindeki etkisini ve sosyal bağın önemini araştırmaktır.

Deney öncesinde hayvanların saldırgan dan kaçınma davranışı test edilmiştir. (D8) Deney grubundaki (n:24) sıçanlar 7 gün boyunca 45 dakika sosyal yenilgiye maruz bırakılmışlardır(D9-15). Tanıklar (n:12) ise izlemişlerdir. Ardından kurban ve tanıklar birlikte kafeslenmişlerdir. Çiftlerin yarısı birbirleri ile kardeş (n:6), yarısı kafes arkadaşıdır. Kontrol grubuna (n:24) işlemler saldırgan olmadan uygulanmıştır. Seanslarının sonunda yem, su, ağırlık kontrolü yapılmış, yeni cisim tanıma testi ile bellek işlevleri, yükseltilmiş artı labirent (EPM) testi ile anksiyete düzeyleri değerlendirilmiştir.(D16-19) Travma ile ilişkili hatırlatıcıya tepkiyi ölçmek için kaçınma davranışı analizi (D20) ve EPM (D20) uygulanmış, plazma kortikosteron ve amigdala da c-fos düzeylerine bakılmıştır.

Kurban grupları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Deney tanık grubunda bellek işlevlerinde bozulma ve kortikosteron düzeylerinde artış saptanmıştır. Kardeş olan tanıkların anksiyete düzeyleri yüksek izlenmiştir.

Yöntemsel sorunlar ya da travmaya yanıtta farklılıklar nedeniyle deney kurban grubunda travmatik etki oluşturulmadığı izlenmiştir.

Etkilenen hayvan sayısının, kurban grubunda travma sonrası kardeşi ile birlikte kafeslenenlerde az olduğu izlenmiştir. Bu sosyal bağın kurbanlarda etkilenmeyi azalttığını göstermektedir.

Yalnızca ağır davranışsal yanıt gösteren kurbanlar analize dahil edildiğinde deney grubunda yem tüketiminde, adrenal ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Seanslardan önce saldırganın uygunluğunun test edilmemesi, aynı saldırganın kullanılması, deney süresinin uzunluğu ve hayvan sayısının yetersizliği temel kısıtlılıklardandır.

Bu çalışma, sosyal bağın kurbanın travmadan etkilenme oranını değiştireceğini göstermektedir. Belirtilen kısıtlılıkların aşılarak yürütülecek gelecek çalışmalar bu konudaki bilgilerin artmasını sağlayacaktır.

8. SUMMARY

Researching The Effects of Witnessing Trauma in Rats

The negative impacts of witnessing trauma on mental health is well known. This effect varies between people. One of the reasons for this variability could be the social bond between victim and witness. The purpose of this study is to examine the effect of trauma and the importance of the social bond on victim and witness rats.

Before the experiment the avoidance behaviour of the rats from the aggressor had been tested. (D8) The experiment group (n:24) rats were socially defeated for 7 days, 45 minutes/day. (D9-15) Witnesses (n:12) watched this procedure. Then victims and witnesses were caged together. Half of the couples were siblings (n:6) and the other half were cage-mates. The procedure was applied to the control group (n:24) without using the aggressor. At the end of the sessions body weight, food and water intake were measured, memory functions were evaluated with NOR and anxiety degrees were evaluated with EPM. (D16-19) Avoidance behaviour analysis and EPM were used to evaluate the response to trauma related stimulus. The plasma corticosterone and c-fos levels in amigdala were evaluated.

There weren't any statistically significant difference between the victim groups. In the witness group, impairment of memory functions and increase in corticosterone levels were detected. The anxiety degree in the sibling witness were high.

The experiment victim group couldn't get traumatized sufficiently because of the methodological problems and the difference of trauma responses.

The ratio of effected animals were lower in the victim group which were caged with siblings after the trauma. This indicates that social bond could ameliorate the effects of trauma.

When only the extreme behavioural response subjects were analysed, the experiment group had statistically significant higher adrenal weight and lower food intake.

The major limitations of this study were, not re-evaluating the aggressor before each session, using the same aggressor, long session periods and small number of animals.

This study indicates that social bond could ameliorate the effects of trauma. Future studies which overcome the above mentioned limitations could provide more information about this issue.

9. KAYNAKLAR

1. Organization WH. WHO releases guidance on mental health care after trauma 2013 [
2. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
3. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Capelli S, Delaney R, McCarthy G, et al. Deficits in short-term memory in adult survivors of childhood abuse. *Psychiatry research*. 1995;59(1):97-107.
4. Goswami S, Rodríguez-Sierra O, Cascardi M, Paré D. Animal models of post-traumatic stress disorder: face validity. *Front Neurosci*. 2013;7(89.10):3389.
5. Atsak P, Orre M, Bakker P, Cerliani L, Roozendaal B, Gazzola V, et al. Experience modulates vicarious freezing in rats: a model for empathy. *PLoS One*. 2011;6(7):e21855.
6. Langford DJ, Cragger SE, Shehzad Z, Smith SB, Sotocinal SG, Levenstadt JS, et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science*. 2006;312(5782):1967-70.
7. Zalaquett C, Thiessen D. The effects of odors from stressed mice on conspecific behavior. *Physiology & Behavior*. 1991;50(1):221-7.
8. Warren BL, Vialou VF, Iniguez SD, Alcantara LF, Wright KN, Feng J, et al. Neurobiological sequelae of witnessing stressful events in adult mice. *Biol Psychiatry*. 2013;73(1):7-14.
9. Vasconcelos M, Stein DJ, de Almeida RM. Social defeat protocol and relevant biomarkers, implications for stress response physiology, drug abuse, mood disorders and individual stress vulnerability: a systematic review of the last decade. *Trends Psychiatry Psychother*. 2015;37(2):51-66.
10. Church RM. Emotional reactions of rats to the pain of others. *J Comp Physiol Psychol*. 1959;52(2):132-4.
11. Jeon D, Kim S, Chetana M, Jo D, Ruley HE, Lin S-Y, et al. Observational fear learning involves affective pain system and Cav1. 2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nature neuroscience*. 2010;13(4):482-8.
12. Bruchey AK, Jones CE, Monfils M-H. Fear conditioning by-proxy: social transmission of fear during memory retrieval. *Behavioural brain research*. 2010;214(1):80-4.
13. Panksepp JB, Lahvis GP. Rodent empathy and affective neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(9):1864-75.
14. Martin LJ, Hathaway G, Isbester K, Mirali S, Acland EL, Niederstrasser N, et al. Reducing social stress elicits emotional contagion of pain in mouse and human strangers. *Current Biology*. 2015;25(3):326-32.
15. Association AP, Nomenclature APATFo, Statistics, Nomenclature APACo, Statistics, DSM-III. APAWGtR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: American Psychiatric Association; 1980.

16. Association AP, DSM-IV. APATFo. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR: American Psychiatric Association; 2000.
17. Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. The Praeger handbook on stress and coping. 2007;1:221-33.
18. Organization WH. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines: World Health Organization; 1992.
19. Kirkpatrick HA, Heller GM. Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update. The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2014;47(4):337-46.
20. Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry: Wolters Kluwer Health; 2012.
21. Sadock BJ, Ruiz P, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
22. Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol WA, et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry. 2015;206(2):93-100.
23. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. Nature neuroscience. 2010;13(10):1161-9.
24. Yehuda R, Antelman SM. Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. Biological psychiatry. 1993;33(7):479-86.
25. Kaplan RM, Saccuzzo DP. Psychological Testing: Principles, Applications and Issues, 3rd ed, Brooks Cole, Pacific Grove, CA. 1993.
26. Razafsha M, Behforuzi H, Harati H, Wafai RA, Khaku A, Mondello S, et al. An updated overview of animal models in neuropsychiatry. Neuroscience. 2013;240:204-18.
27. Janssen PA, editor Screening tests and prediction from animals to man. Ciba Foundation Symposium-Animal Behaviour and Drug Action; 1964: Wiley Online Library.
28. Willner P. The validity of animal models of depression. Psychopharmacology. 1984;83(1):1-16.
29. Belzung C, Lemoine M. Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. Biology of mood & anxiety disorders. 2011;1(1):1.
30. Kaffman A, Krystal JJ. New frontiers in animal research of psychiatric illness. Psychiatric Disorders: Methods and Protocols. 2012:3-30.
31. Geyer MA, Markou A. Animal models of psychiatric disorders 2000.
32. Neumann I, Wegener G, Homberg J, Cohen H, Slattery D, Zohar J, et al. Animal models of depression and anxiety: What do they tell us about human condition? Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2011;35(6):1357-75.

33. Sarter M, Bruno JP. Animal models in biological psychiatry. *Biological psychiatry*. 2002;37-44.
34. Kaiser T, Feng G. Modeling psychiatric disorders for developing effective treatments. *Nature medicine*. 2015;21(9):979-88.
35. van der Staay FJ, Arndt SS, Nordquist RE. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behavioral and Brain Functions*. 2009;5(1):1.
36. Cryan JF, Sweeney FF. The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *British journal of pharmacology*. 2011;164(4):1129-61.
37. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding J-D, et al. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*. 2007;448(7156):894-900.
38. Holmes PV. Rodent models of depression: reexamining validity without anthropomorphic inference. *Critical Reviews™ in Neurobiology*. 2003;15(2).
39. Guala F. Experimental localism and external validity. *Philosophy of science*. 2003;70(5):1195-205.
40. Salgado JV, Sandner G. A critical overview of animal models of psychiatric disorders: challenges and perspectives. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35:S77-S81.
41. Davis WW, First MB. DSM-IV: Work in progress. *Am J Psychiatry*. 1990;147(1):1439.
42. Donaldson ZR, Hen R. From psychiatric disorders to animal models: A bidirectional and dimensional approach. *Biological psychiatry*. 2015;77(1):15-21.
43. Cohen H, Matar MA, Zohar J. Maintaining the clinical relevance of animal models in translational studies of post-traumatic stress disorder. *ILAR Journal*. 2014;55(2):233-45.
44. Consortium C-DGotPG. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*. 2013;381(9875):1371-9.
45. O'donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature genetics*. 2008;40(9):1053-5.
46. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(2):113-23.
47. Cohen H, Matar MA, Joseph Z. Animal Models of Post-Traumatic Stress Disorder. *Current Protocols in Neuroscience*. 2013;9.45. 1-9.. 18.
48. Whitaker AM, Gilpin NW, Edwards S. Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights. *Behavioural pharmacology*. 2014;25(5-6):398-409.
49. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*. 2007;87(3):873-904.

50. Pynoos RS, Ritzmann RF, Steinberg AM, Goenjian A, Priscearu I. A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biological psychiatry*. 1996;39(2):129-34.
51. Moore NL, Gauchan S, Genovese RF. Differential severity of anxiogenic effects resulting from a brief swim or underwater trauma in adolescent male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;102(2):264-8.
52. Liberzon I, Krstov M, Young EA. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(6):443-53.
53. Gameiro GH, Gameiro PH, da Silva Andrade A, Pereira LF, Arthuri MT, Marcondes FK, et al. Nociception-and anxiety-like behavior in rats submitted to different periods of restraint stress. *Physiology & behavior*. 2006;87(4):643-9.
54. Liberzon I, Lopez J, Flagel S, Vazquez D, Young E. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *Journal of neuroendocrinology*. 1999.
55. Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM. Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress*. 2008;11(4):259-81.
56. Zoladz PR, Fleshner M, Diamond DM. Psychosocial animal model of PTSD produces a long-lasting traumatic memory, an increase in general anxiety and PTSD-like glucocorticoid abnormalities. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1531-45.
57. Park CR, Campbell AM, Diamond DM. Chronic psychosocial stress impairs learning and memory and increases sensitivity to yohimbine in adult rats. *Biological psychiatry*. 2001;50(12):994-1004.
58. Saavedra-Rodríguez L, Feig LA. Chronic social instability induces anxiety and defective social interactions across generations. *Biological psychiatry*. 2013;73(1):44-53.
59. Pibiri F, Nelson M, Guidotti A, Costa E, Pinna G. Decreased corticolimbic allopregnanolone expression during social isolation enhances contextual fear: a model relevant for posttraumatic stress disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(14):5567-72.
60. Von Frijtag J, Reijmers L, Van der Harst J, Leus I, Van den Bos R, Spruijt B. Defeat followed by individual housing results in long-term impaired reward-and cognition-related behaviours in rats. *Behavioural brain research*. 2000;117(1):137-46.
61. Delahanty DL, Nugent NR. Predicting PTSD prospectively based on prior trauma history and immediate biological responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1071(1):27-40.
62. de Jongh R, Geyer MA, Olivier B, Groenink L. The effects of sex and neonatal maternal separation on fear-potentiated and light-enhanced startle. *Behavioural brain research*. 2005;161(2):190-6.

63. Miczek KA. A new test for aggression in rats without aversive stimulation: differential effects of d-amphetamine and cocaine. *Psychopharmacology*. 1979;60(3):253-9.
64. Koolhaas JM, Coppens CM, de Boer SF, Buwalda B, Meerlo P, Timmermans PJ. The resident-intruder paradigm: a standardized test for aggression, violence and social stress. *J Vis Exp*. 2013(77):e4367.
65. Golden SA, Covington HE, 3rd, Berton O, Russo SJ. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat Protoc*. 2011;6(8):1183-91.
66. Siegfried B, Frischknecht H-R, Waser PG. Defeat, learned submissiveness, and analgesia in mice: effect of genotype. *Behavioral and neural biology*. 1984;42(1):91-7.
67. Kudryavtseva N, Bakshantovskaya I, Koryakina L. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1991;38(2):315-20.
68. Avgustinovich DF, Gorbach OV, Kudryavtseva NN. Comparative analysis of anxiety-like behavior in partition and plus-maze tests after agonistic interactions in mice. *Physiology & behavior*. 1997;61(1):37-43.
69. Avgustinovich D, Kovalenko I, Kudryavtseva N. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2005;35(9):917-24.
70. Huhman KL, Solomon MB, Janicki M, Harmon AC, Lin SM, Israel JE, et al. Conditioned defeat in male and female Syrian hamsters. *Hormones and Behavior*. 2003;44(3):293-9.
71. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*. 2006;311(5762):864-8.
72. Takahashi LK, Nakashima BR, Hong H, Watanabe K. The smell of danger: a behavioral and neural analysis of predator odor-induced fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005;29(8):1157-67.
73. Seligman ME, Maier SF. Failure to escape traumatic shock. *Journal of experimental psychology*. 1967;74(1):1.
74. Cohen H, Zohar J, Matar M. The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2003;53(6):463-73.
75. Khan S, Liberzon I. Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology*. 2004;172(2):225-9.
76. Imanaka A, Morinobu S, Toki S, Yamawaki S. Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behavioural brain research*. 2006;173(1):129-37.
77. Peri T, Ben-Shakhar G, Orr SP, Shalev AY. Psychophysiological assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2000;47(6):512-9.

78. Orr SP, Metzger LJ, Lasko NB, Macklin ML, Peri T, Pitman RK. De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of abnormal psychology*. 2000;109(2):290.
79. Blechert J, Michael T, Vriends N, Margraf J, Wilhelm FH. Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses. *Behaviour research and therapy*. 2007;45(9):2019-33.
80. Milad MR, Orr SP, Lasko NB, Chang Y, Rauch SL, Pitman RK. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *Journal of psychiatric research*. 2008;42(7):515-20.
81. Guthrie RM, Bryant RA. Extinction learning before trauma and subsequent posttraumatic stress. *Psychosomatic medicine*. 2006;68(2):307-11.
82. Knox D, George SA, Fitzpatrick CJ, Rabinak CA, Maren S, Liberzon I. Single prolonged stress disrupts retention of extinguished fear in rats. *Learning & Memory*. 2012;19(2):43-9.
83. Maren S, Chang C-h. Recent fear is resistant to extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(47):18020-5.
84. Myers KM, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*. 2002;36(4):567-84.
85. Morgan Cr, Grillon C, Southwick SM, Davis M, Charney DS. Fear-potentiated startle in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 1995;38(6):378-85.
86. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1071(1):67-79.
87. Admon R, Lubin G, Stern O, Rosenberg K, Sela L, Ben-Ami H, et al. Human vulnerability to stress depends on amygdala's predisposition and hippocampal plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(33):14120-5.
88. Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Progress in brain research*. 2007;167:171-86.
89. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, et al. Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biological psychiatry*. 2002;52(11):1066-78.
90. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(5):924-32.
91. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. *Biological psychiatry*. 2006;60(4):376-82.

92. Cohen H, Zohar J, Gidron Y, Matar MA, Belkind D, Loewenthal U, et al. Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats. *Biological psychiatry*. 2006;59(12):1208-18.
93. Cohen H, Kozlovsky N, Savion N, Matar M, Loewenthal U, Loewenthal N, et al. An Association Between Stress-Induced Disruption of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Disordered Glucose Metabolism in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of neuroendocrinology*. 2009;21(11):898-909.
94. Kozlovsky N, Matar MA, Kaplan Z, Zohar J, Cohen H. A distinct pattern of intracellular glucocorticoid-related responses is associated with extreme behavioral response to stress in an animal model of post-traumatic stress disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2009;19(11):759-71.
95. Andero R, Daviu N, Escorihuela RM, Nadal R, Armario A. 7, 8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, blocks long-term spatial memory impairment caused by immobilization stress in rats. *Hippocampus*. 2012;22(3):399-408.
96. Wang J, Akirav I, Richter-Levin G. Short-term behavioral and electrophysiological consequences of underwater trauma. *Physiology & behavior*. 2000;70(3):327-32.
97. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(11):769-87.
98. Daviu N, Fuentes S, Nadal R, Armario A. A single footshock causes long-lasting hypoactivity in unknown environments that is dependent on the development of contextual fear conditioning. *Neurobiology of learning and memory*. 2010;94(2):183-90.
99. Chauveau F, Lange MD, Jüngling K, Lesting J, Seidenbecher T, Pape H-C. Prevention of stress-impaired fear extinction through neuropeptide s action in the lateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(7):1588-99.
100. Krishnan V, Han MH, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*. 2007;131(2):391-404.
101. Russo SJ, Murrough JW, Han M-H, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of resilience. *Nature neuroscience*. 2012;15(11):1475-84.
102. Yang R, Daigle Jr BJ, Muhie SY, Hammamieh R, Jett M, Petzold L, et al. Core modular blood and brain biomarkers in social defeat mouse model for post traumatic stress disorder. *BMC systems biology*. 2013;7(1):1.
103. Callaghan BL, Richardson R. Early experiences and the development of emotional learning systems in rats. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2013;3(1):8.
104. Goswami S, Cascardi M, Rodríguez-Sierra OE, Duvarci S, Paré D. Impact of predatory threat on fear extinction in Lewis rats. *Learning & Memory*. 2010;17(10):494-501.

105. Edwards S, Baynes B, Carmichael C, Zamora-Martinez E, Barrus M, Koob G, et al. Traumatic stress reactivity promotes excessive alcohol drinking and alters the balance of prefrontal cortex-amygdala activity. *Translational psychiatry*. 2013;3(8):e296.
106. Nalloor R, Bunting K, Vazdarjanova A. Predicting impaired extinction of traumatic memory and elevated startle. *PloS one*. 2011;6(5):e19760.
107. Diamond DM, Park CR, Heman KL, Rose GM. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*. 1999;9(5):542-52.
108. Park CR, Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM. Acute predator stress impairs the consolidation and retrieval of hippocampus-dependent memory in male and female rats. *Learning & memory*. 2008;15(4):271-80.
109. Ahmari SE, Spellman T, Douglass NL, Kheirbek MA, Simpson HB, Deisseroth K, et al. Repeated cortico-striatal stimulation generates persistent OCD-like behavior. *Science*. 2013;340(6137):1234-9.
110. Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Féger J, François C, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*. 2004;127(9):2039-54.
111. Shultz S, Opie C, Atkinson QD. Stepwise evolution of stable sociality in primates. *Nature*. 2011;479(7372):219-22.
112. Bayés À, Collins MO, Croning MD, van de Lagemaat LN, Choudhary JS, Grant SG. Comparative study of human and mouse postsynaptic proteomes finds high compositional conservation and abundance differences for key synaptic proteins. *PloS one*. 2012;7(10):e46683.
113. Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(10):1158-65.
114. Calohan J, Peterson K, Peskind ER, Raskind MA. Prazosin treatment of trauma nightmares and sleep disturbance in soldiers deployed in Iraq. *Journal of traumatic stress*. 2010;23(5):645-8.
115. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *American Journal of Psychiatry*. 2010.
116. Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDOUGLE CJ, GILLER Jr EL. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *The Journal of nervous and mental disease*. 1991;179(6):366-70.
117. Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47(3):259.
118. Steckler T, Risbrough V. Pharmacological treatment of PTSD—established and new approaches. *Neuropharmacology*. 2012;62(2):617-27.

119. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7.
120. Cavalcanti-Ribeiro P, Andrade-Nascimento M, Morais-de-Jesus M, De Medeiros GM, Daltro-Oliveira R, Conceição JO, et al. Post-traumatic stress disorder as a comorbidity: impact on disease outcomes. *Expert review of neurotherapeutics.* 2012;12(8):1023-37.
121. Holmes A, Singewald N. Individual differences in recovery from traumatic fear. *Trends in neurosciences.* 2013;36(1):23-31.
122. Matar M, Zohar J, Cohen H, editors. *Animal models of post traumatic Stress Disorder: The use of Cut-off Behavioral Criteria.* INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY; 2004: CAMBRIDGE UNIV PRESS 40 WEST 20TH ST, NEW YORK, NY 10011-4211 USA.
123. McCann IL, Pearlman LA. Vicarious traumatization: A framework for understanding the psychological effects of working with victims. *Journal of traumatic stress.* 1990;3(1):131-49.
124. Way I, VanDeusen KM, Martin G, Applegate B, Jandle D. Vicarious trauma a comparison of clinicians who treat survivors of sexual abuse and sexual offenders. *Journal of interpersonal violence.* 2004;19(1):49-71.
125. Schaufeli WB, Maslach C. Historical and conceptual development of burnout. *Professional burnout: Recent developments in theory and research.* 1993:1-16.
126. Maslach C. *Burnout: The cost of caring.* ISHK; 1982.
127. Jenkins SR, Baird S. Secondary traumatic stress and vicarious trauma: A validation study. *Journal of traumatic stress.* 2002;15(5):423-32.
128. Bober T, Regehr C. Strategies for reducing secondary or vicarious trauma: Do they work? *Brief Treatment and Crisis Intervention.* 2006;6(1):1.
129. Canfield J. Secondary traumatization, burnout, and vicarious traumatization: A review of the literature as it relates to therapists who treat trauma. *Smith College Studies in Social Work.* 2005;75(2):81-101.
130. Pearlman LA, Saakvitne KW. *Trauma and the therapist: Countertransference and vicarious traumatization in psychotherapy with incest survivors.* WW Norton & Co; 1995.
131. Figley CR. Compassion fatigue: Psychotherapists' chronic lack of self care. *Journal of clinical psychology.* 2002;58(11):1433-41.
132. Huggard P, Unit G. A Systematic Review of the Measurement of Compassion fatigue, Vicarious Trauma, and Secondary Traumatic Stress in Physicians. *Australasian Journal of Disaster and Trauma Studies.* 2013;2013:1.
133. Figley C. Compassion fatigue as secondary traumatic stress disorder: An overview In CR Figley. *Compassion Fatigue: Coping with Secondary Stress Disorder in Those Who Treat the Traumatized.* 1995.
134. Berzoff J, Kita E. Compassion fatigue and countertransference: Two different concepts. *Clinical Social Work Journal.* 2010;38(3):341-9.

135. May CL, Wisco BE. Defining Trauma: How Level of Exposure and Proximity Affect Risk for Posttraumatic Stress Disorder. 2015.
136. Weidmann A, Papsdorf J. Witnessing trauma in the newsroom: posttraumatic symptoms in television journalists exposed to violent news clips. *The Journal of nervous and mental disease*. 2010;198(4):264-71.
137. Mishori R, Mujawar I, Ravi N. Self-reported vicarious trauma in asylum evaluators: a preliminary survey. *Journal of Immigrant and Minority Health*. 2014;16(6):1232-7.
138. Munger T, Savage T, Panosky DM. When Caring for Perpetrators Becomes a Sentence Recognizing Vicarious Trauma. *Journal of Correctional Health Care*. 2015;21(4):365-74.
139. Raunick CB, Lindell DF, Morris DL, Backman T. Vicarious trauma among sexual assault nurse examiners. *Journal of forensic nursing*. 2015;11(3):123-8.
140. Norris FH, Tracy M, Galea S. Looking for resilience: Understanding the longitudinal trajectories of responses to stress. *Social science & medicine*. 2009;68(12):2190-8.
141. Genet JJ, Siemer M. Flexible control in processing affective and non-affective material predicts individual differences in trait resilience. *Cognition and emotion*. 2011;25(2):380-8.
142. Hadfield MG. Dopamine: mesocortical vs nigrostriatal uptake in isolated fighting mice and controls. *Behavioural brain research*. 1983;7(3):269-81.
143. Kaneyuki H, Yokoo H, Tsuda A, Yoshida M, Mizuki Y, Yamada M, et al. Psychological stress increases dopamine turnover selectively in mesoprefrontal dopamine neurons of rats: reversal by diazepam. *Brain research*. 1991;557(1):154-61.
144. Kim EJ, Kim ES, Covey E, Kim JJ. Social transmission of fear in rats: the role of 22-kHz ultrasonic distress vocalization. *PLoS One*. 2010;5(12):e15077.
145. Patki G, Solanki N, Salim S. Witnessing traumatic events causes severe behavioral impairments in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(12):2017-29.
146. Patki G, Salvi A, Liu H, Salim S. Witnessing traumatic events and post-traumatic stress disorder: Insights from an animal model. *Neuroscience letters*. 2015;600:28-32.
147. Yehuda R, Keefe RS, Harvey PD, Levengood RA. Learning and memory in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*. 1995;152(1):137.
148. Uddo M, Vasterling JJ, Brailey K, Sutker PB. Memory and attention in combat-related post-traumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 1993;15(1):43-52.
149. Vasterling JJ, Duke LM, Brailey K, Constans JI, Allain AN, Sutker PB. Attention, learning, and memory performances and intellectual resources in Vietnam veterans: PTSD and no disorder comparisons. *Neuropsychology*. 2002;16(1):5.

150. Samuelson KW, Neylan TC, Metzler TJ, Lenoci M, Rothlind J, Henn-Haase C, et al. Neuropsychological functioning in posttraumatic stress disorder and alcohol abuse. *Neuropsychology*. 2006;20(6):716-26.
151. Brewin CR. The nature and significance of memory disturbance in posttraumatic stress disorder. *Annual review of clinical psychology*. 2011;7:203-27.
152. Samuelson KW. Post-traumatic stress disorder and declarative memory functioning: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(3):346-51.
153. Hayes JP, Hayes SM, Mikedis AM. Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biology of mood & anxiety disorders*. 2012;2(1):1.
154. Elzinga BM, Bremner JD. Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Journal of affective disorders*. 2002;70(1):1-17.
155. Douglas J. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:973-98.
156. Shin LM, Shin PS, Heckers S, Krangel TS, Macklin ML, Orr SP, et al. Hippocampal function in posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*. 2004;14(3):292-300.
157. El Hage W, Peronny S, Griebel G, Belzung C. Impaired memory following predatory stress in mice is improved by fluoxetine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004;28(1):123-8.
158. Diamond DM, Park CR. Predator exposure produces retrograde amnesia and blocks synaptic plasticity: Progress toward understanding how the hippocampus is affected by stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;911(1):453-5.
159. Hölscher C. Stress impairs performance in spatial water maze learning tasks. *Behavioural brain research*. 1999;100(1):225-35.
160. Philbert J, Pichat P, Palme R, Belzung C, Griebel G. The CRF 1 receptor antagonist SSR125543 attenuates long-term cognitive deficit induced by acute inescapable stress in mice, independently from the hypothalamic pituitary adrenal axis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;102(3):415-22.
161. El Hage W, Griebel G, Belzung C. Long-term impaired memory following predatory stress in mice. *Physiology & behavior*. 2006;87(1):45-50.
162. Philbert J, Belzung C, Griebel G. Long-lasting memory abnormalities following exposure to the mouse defense test battery: An animal model of PTSD. *Physiology & behavior*. 2015;146:67-72.
163. Jodar L, Takahashi M, Kaneto H. FS stress induces long-lasting memory facilitation: involvement of cholinergic pathways. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1996;53(3):735-40.

164. Packard M, Gabriele A. Peripheral anxiogenic drug injections differentially affect cognitive and habit memory: role of basolateral amygdala. *Neuroscience*. 2009;164(2):457-62.
165. Pitman RK, Delahanty DL. Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. *CNS spectrums*. 2005;10(02):99-106.
166. White NM, McDonald RJ. Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of learning and memory*. 2002;77(2):125-84.
167. Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*. 2004;82(3):171-7.
168. Wingard JC, Packard MG. The amygdala and emotional modulation of competition between cognitive and habit memory. *Behavioural brain research*. 2008;193(1):126-31.
169. Schroeder JP, Wingard JC, Packard MG. Post-training reversible inactivation of hippocampus reveals interference between memory systems. *Hippocampus*. 2002;12(2):280-4.
170. Goodman J, Leong K-C, Packard MG. Emotional modulation of multiple memory systems: implications for the neurobiology of post-traumatic stress disorder. 2012.
171. Kinsey SG, Bailey MT, Sheridan JF, Padgett DA, Avitsur R. Repeated social defeat causes increased anxiety-like behavior and alters splenocyte function in C57BL/6 and CD-1 mice. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(4):458-66.
172. Huang G-B, Zhao T, Gao X-L, Zhang H-X, Xu Y-M, Li H, et al. Effect of chronic social defeat stress on behaviors and dopamine receptor in adult mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016;66:73-9.
173. Rodgers R, Dalvi A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1997;21(6):801-10.
174. Carobrez A, Bertoglio L. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005;29(8):1193-205.
175. Bertoglio LJ, Carobrez AP. Previous maze experience required to increase open arms avoidance in rats submitted to the elevated plus-maze model of anxiety. *Behavioural Brain Research*. 2000;108(2):197-203.
176. Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B, et al. Anxiolytic-and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(9):6370-5.
177. Bentefour Y, Bennis M, Garcia R, M'hamed SB. Effects of paroxetine on PTSD-like symptoms in mice. *Psychopharmacology*. 2015;232(13):2303-12.
178. MacLean RR, Datta S. The relationship between anxiety and sleep-wake behavior after stressor exposure in the rat. *Brain research*. 2007;1164:72-80.
179. Muñoz-Abellán C, Andero R, Nadal R, Armario A. Marked dissociation between hypothalamic-pituitary-adrenal activation and long-term behavioral

effects in rats exposed to immobilization or cat odor. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(8):1139-50.

180. Adamec RE, Shallow T, Budgell J. Blockade of CCK B but not CCK A receptors before and after the stress of predator exposure prevents lasting increases in anxiety-like behavior: Implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Behavioral neuroscience*. 1997;111(2):435.

181. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

182. North CS, Suris AM, Davis M, Smith RP. Toward validation of the diagnosis of posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2009.

183. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature neuroscience*. 2006;9(4):519-25.

184. Leveleki C, Sziray N, Levay G, Barsvári B, Soproni K, Mikics E, et al. Pharmacological evaluation of the stress-induced social avoidance model of anxiety. *Brain research bulletin*. 2006;69(2):153-60.

185. Haller J, Bakos N. Stress-induced social avoidance: a new model of stress-induced anxiety? *Physiology & behavior*. 2002;77(2):327-32.

186. Vargas-López V, Torres-Berrio A, González-Martínez L, Múnera A, Lamprea MR. Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. *Behavioural brain research*. 2015;291:60-6.

187. Eagle AL, Knox D, Roberts MM, Mulo K, Liberzon I, Galloway MP, et al. Single prolonged stress enhances hippocampal glucocorticoid receptor and phosphorylated protein kinase B levels. *Neurosci Res*. 2013;75(2):130-7.

188. Mikics E, Baranyi J, Haller J. Rats exposed to traumatic stress bury unfamiliar objects—A novel measure of hyper-vigilance in PTSD models? *Physiology & behavior*. 2008;94(3):341-8.

189. Purves D. *Neuroscience*: Sinauer Associates; 2012.

190. Kollack-Walker S, Newman S. Mating and agonistic behavior produce different patterns of Fos immunolabeling in the male Syrian hamster brain. *Neuroscience*. 1995;66(3):721-36.

191. Matsuda S, Peng H, Yoshimura H, Wen T-C, Fukuda T, Sakanaka M. Persistent c-fos expression in the brains of mice with chronic social stress. *Neuroscience research*. 1996;26(2):157-70.

192. Miczek KA, Nikulina E, Kream RM, Carter G, Espejo EF. Behavioral sensitization to cocaine after a brief social defeat stress: c-fos expression in the PAG. *Psychopharmacology*. 1999;141(3):225-34.

193. Martinez M, Calvo-Torrent A, Herbert J. Mapping brain response to social stress in rodents with c-fos expression: a review. *Stress*. 2002;5(1):3-13.

194. Jessop DS. β -endorphin in the immune system—mediator of pain and stress? *The Lancet*. 1998;351(9119):1828-9.

195. Yehuda R. Status of Glucocorticoid Alterations in Post-traumatic Stress Disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1179(1):56-69.
196. Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, van Dyck R, Bremner JD. Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(9):1656-65.
197. Daskalakis NP, Lehrner A, Yehuda R. Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2013;42(3):503-13.
198. Meewisse M-L, Reitsma JB, De Vries G-J, Gersons BP, Olf M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults. *The British Journal of Psychiatry*. 2007;191(5):387-92.
199. Hauer D, Kaufmann I, Strewé C, Briegel I, Campolongo P, Schelling G. The role of glucocorticoids, catecholamines and endocannabinoids in the development of traumatic memories and posttraumatic stress symptoms in survivors of critical illness. *Neurobiology of learning and memory*. 2014;112:68-74.
200. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, Stoll C, Rothenhäusler H-B, Kapfhammer H-P. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biological psychiatry*. 2001;50(12):978-85.
201. Dominique J-F, Margraf J. Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. *European journal of pharmacology*. 2008;583(2):365-71.
202. Bhatnagar S, Vining C, Iyer V, Kinni V. Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function, Body Temperature, Body Weight and Food Intake with Repeated Social Stress Exposure in Rats. *Journal of neuroendocrinology*. 2006;18(1):13-24.
203. Bhatnagar S, Vining C. Facilitation of hypothalamic–pituitary–adrenal responses to novel stress following repeated social stress using the resident/intruder paradigm. *Hormones and Behavior*. 2003;43(1):158-65.
204. Bazak N, Kozlovsky N, Kaplan Z, Matar M, Golan H, Zohar J, et al. Pre-pubertal stress exposure affects adult behavioral response in association with changes in circulating corticosterone and brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(6):844-58.
205. Furuta M, Ninomiya-Baba M, Chiba S, Funabashi T, Akema T, Kunugi H. Exposure to social defeat stress in adolescence improves the working memory and anxiety-like behavior of adult female rats with intrauterine growth restriction, independently of hippocampal neurogenesis. *Hormones and behavior*. 2015;70:30-7.
206. Sial OK, Warren BL, Alcantara LF, Parise EM, Bolaños-Guzmán CA. Vicarious social defeat stress: bridging the gap between physical and emotional stress. *Journal of neuroscience methods*. 2016;258:94-103.

207. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of neuroscience methods*. 1985;14(3):149-67.
208. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature protocols*. 2007;2(2):322-8.
209. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural brain research*. 1988;31(1):47-59.
210. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive processing*. 2012;13(2):93-110.
211. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*. 2002;59(5 suppl 2):S2-S7.
212. Akcali D, Sayin A, Sara Y, Bolay H. Does single cortical spreading depression elicit pain behaviour in freely moving rats? *Cephalalgia*. 2010;30(10):1195-206.
213. Paxinos G, Franklin K. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates* 2nd edn Academic Press: San Diego. CA, USA. 2001.
214. Tepe N, Filiz A, Dilekoz E, Akcali D, Sara Y, Charles A, et al. The thalamic reticular nucleus is activated by cortical spreading depression in freely moving rats: prevention by acute valproate administration. *European Journal of Neuroscience*. 2015;41(1):120-8.
215. Ruis M, Te Brake J, Buwalda B, De Boer S, Meerlo P, Korte S, et al. Housing familiar male wildtype rats together reduces the long-term adverse behavioural and physiological effects of social defeat. *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24(3):285-300.
216. Meerlo P, Overkamp G, Daan S, Van Den Hoofdakker R, Koolhaas J. Changes in behaviour and body weight following a single or double social defeat in rats. *Stress*. 1996;1(1):21-32.
217. Bazhan N, Zelena D. Food-intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Brain research bulletin*. 2013;95:46-53.
218. Castaneda T, Nogueiras R, Müller T, Krishna R, Grant E, Jones A, et al. Decreased glucose tolerance and plasma adiponectin: resistin ratio in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Diabetologia*. 2011;54(4):900-9.
219. Goto T, Kubota Y, Tanaka Y, Iio W, Moriya N, Toyoda A. Subchronic and mild social defeat stress accelerates food intake and body weight gain with polydipsia-like features in mice. *Behavioural brain research*. 2014;270:339-48.
220. Ryu V, Yoo SB, Kang D-W, Lee J-H, Jahng JW. Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation. *Brain research*. 2009;1295:127-34.
221. Vallès A, Martí O, García A, Armario A. Single exposure to stressors causes long-lasting, stress-dependent reduction of food intake in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2000;279(3):R1138-R1144.

222. Calvez J, Fromentin G, Nadkarni N, Darcel N, Even P, Tomé D, et al. Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiology & behavior*. 2011;104(5):675-83.
223. Rybkin II, Zhou Y, Volaufova J, Smagin GN, Ryan DH, Harris RB. Effect of restraint stress on food intake and body weight is determined by time of day. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1997;273(5):R1612-R22.
224. Rygula R, Abumaria N, Flügge G, Fuchs E, Rütther E, Havemann-Reinecke U. Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic social stress. *Behavioural brain research*. 2005;162(1):127-34.
225. Willner P, Muscat R, Papp M. An animal model of anhedonia. *Clinical neuropharmacology*. 1992;15(Part A):550A-1A.
226. Iñiguez SD, Riggs LM, Nieto SJ, Dayrit G, Zamora NN, Shawhan KL, et al. Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. *Stress*. 2014;17(3):247-55.
227. Kinn Rød A, Milde A, Grønli J, Jellestad F, Sundberg H, Murison R. Long-term effects of footshock and social defeat on anxiety-like behaviours in rats: relationships to pre-stressor plasma corticosterone concentration. *Stress*. 2012;15(6):658-70.
228. Wei S, Ji XW, Wu CL, Li ZF, Sun P, Wang JQ, et al. Resident intruder paradigm-induced aggression relieves depressive-like behaviors in male rats subjected to chronic mild stress. *Med Sci Monit*. 2014;20:945-52.
229. Eagle AL, Fitzpatrick CJ, Perrine SA. Single prolonged stress impairs social and object novelty recognition in rats. *Behavioural brain research*. 2013;256:591-7.
230. Patki G, Solanki N, Atrooz F, Allam F, Salim S. Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress. *Brain Res*. 2013;1539:73-86.
231. Patki G, Solanki N, Atrooz F, Ansari A, Allam F, Jannise B, et al. Novel mechanistic insights into treadmill exercise based rescue of social defeat-induced anxiety-like behavior and memory impairment in rats. *Physiology & behavior*. 2014;130:135-44.
232. McCann KE, Huhman KL. The effect of escapable versus inescapable social defeat on conditioned defeat and social recognition in Syrian hamsters. *Physiology & behavior*. 2012;105(2):493-7.
233. McNally RJ. Mechanisms of exposure therapy: How neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. *Clinical psychology review*. 2007;27(6):750-9.
234. Mikics É, Tóth M, Varjú P, Gereben B, Liposits Z, Ashaber M, et al. Lasting changes in social behavior and amygdala function following traumatic experience induced by a single series of foot-shocks. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(9):1198-210.

235. Bader LR, Carboni JD, Burleson CA, Cooper MA. 5-HT_{1A} receptor activation reduces fear-related behavior following social defeat in Syrian hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2014;122:182-90.
236. Armario A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: what can it tell us about stressors? *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2006;5(5):485-501.
237. Schmidt M, Scharf S, Liebl C, Harbich D, Mayer B, Holsboer F, et al. A novel chronic social stress paradigm in female mice. *Hormones and behavior*. 2010;57(4):415-20.
238. Bartlang MS, Neumann ID, Slattery DA, Uschold-Schmidt N, Kraus D, Helfrich-Förster C, et al. Time matters: pathological effects of repeated psychosocial stress during the active, but not inactive, phase of male mice. *Journal of Endocrinology*. 2012;215(3):425-37.
239. Dubreucq S, Matias I, Cardinal P, Häring M, Lutz B, Marsicano G, et al. Genetic dissection of the role of cannabinoid type-1 receptors in the emotional consequences of repeated social stress in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(8):1885-900.
240. Kinn AM, Grønli J, Fiske E, Kuipers S, Ursin R, Murison R, et al. A double exposure to social defeat induces sub-chronic effects on sleep and open field behaviour in rats. *Physiology & behavior*. 2008;95(4):553-61.
241. Morrison KE, Curry DW, Cooper MA. Social status alters defeat-induced neural activation in Syrian hamsters. *Neuroscience*. 2012;210:168-78.
242. Chung KK, Martinez M, Herbert J. C-fos expression, behavioural, endocrine and autonomic responses to acute social stress in male rats after chronic restraint: modulation by serotonin. *Neuroscience*. 1999;95(2):453-63.
243. Morrison KE, Bader LR, Clinard CT, Gerhard DM, Gross SE, Cooper MA. Maintenance of dominance status is necessary for resistance to social defeat stress in Syrian hamsters. *Behavioural brain research*. 2014;270:277-86.
244. Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural plasticity*. 2007;2007.
245. Levine S, Otis L. The effects of handling before and after weaning on the resistance of albino rats to later deprivation. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie*. 1958;12(2):103.
246. Rodrigues AL, Arteni NS, Abel C, Zylbersztejn D, Chazan R, Viola G, et al. Tactile stimulation and maternal separation prevent hippocampal damage in rats submitted to neonatal hypoxia–ischemia. *Brain research*. 2004;1002(1):94-9.
247. Cohen H, Matar MA, RICHTER-LEVIN G, Zohar J. The contribution of an animal model toward uncovering biological risk factors for PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1071(1):335-50.
248. Wood SK, Walker HE, Valentino RJ, Bhatnagar S. Individual differences in reactivity to social stress predict susceptibility and resilience to a depressive phenotype: role of corticotropin-releasing factor. *Endocrinology*. 2010;151(4):1795-805.

249. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS, editors. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies, 14th, Nov, 1998, Washington, DC, US; This article is based on a paper presented at the aforementioned meeting; 2008: Educational Publishing Foundation.
250. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2000;68(5):748.
251. Schrijver NC, Pallier PN, Brown VJ, Würbel H. Double dissociation of social and environmental stimulation on spatial learning and reversal learning in rats. *Behavioural brain research*. 2004;152(2):307-14.
252. Knapska E, Mikosz M, Werka T, Maren S. Social modulation of learning in rats. *Learn Mem*. 2010;17(1):35-42.
253. Blanchard RJ, Flannelly KJ, Blanchard DC. Life-span studies of dominance and aggression in established colonies of laboratory rats. *Physiology & behavior*. 1988;43(1):1-7.
254. Flannelly K, Lore R. The influence of females upon aggression in domesticated male rats (*Rattus norvegicus*). *Animal Behaviour*. 1977;25:654-9.
255. Albert D, Dyson E, Walsh M, Petrovic D. Cohabitation with a female activates testosterone-dependent social aggression in male rats independently of changes in serum testosterone concentration. *Physiology & behavior*. 1988;44(6):735-40.
256. Wood SK, McFadden KV, Grigoriadis D, Bhatnagar S, Valentino RJ. Depressive and cardiovascular disease comorbidity in a rat model of social stress: a putative role for corticotropin-releasing factor. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;222(2):325-36.
257. Bryant RA. Recovery after the tsunami: timeline for rehabilitation. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(suppl 2):50-5.
258. Foa EB, Stein DJ, McFarlane AC. Symptomatology and psychopathology of mental health problems after disaster. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl 2):15-25.
259. Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(7):626-32.
260. Norris FH. Epidemiology of trauma: frequency and impact of different potentially traumatic events on different demographic groups. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1992;60(3):409.
261. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Archives of general psychiatry*. 1991;48(3):216-22.
262. Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS, Saunders BE, Best CL. Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1993;61(6):984.

263. Breslau N, Kessler RC. The stressor criterion in DSM-IV posttraumatic stress disorder: an empirical investigation. *Biological psychiatry*. 2001;50(9):699-704.
264. Fairbank JA, Schlenger WE, Saigh PA, Davidson JR. An epidemiologic profile of post-traumatic stress disorder: Prevalence, comorbidity, and risk factors. 1995.
265. Breslau N. Epidemiology of trauma and posttraumatic stress disorder. 1998.
266. Krishnan V. Defeating the fear: new insights into the neurobiology of stress susceptibility. *Experimental neurology*. 2014;261:412-6.



10. EKLER

Bu tez çalışması, T.C. Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 01/06/2015 tarih ve 65477 sayılı izni ile yapılmıştır.



Evrak Tarih ve Sayısı: 01/06/2015-65477



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. R. ASLIHAN DÖNMEZ
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Aslıhan DÖNMEZ, Akın COŞKUN, Hayrunnisa BOLAY BELEN, Selçuk CANDANSAYAR ve Özlem GÜLBAHAR'dan oluşan, G.Ü.ET-15.033 kod numaralı ve "*Travmaya Tanıklık Etmenin Etkilerinin Ratlarda İncelenmesi*" adlı başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-15.033 and entitled "*Researching the Effects of Witnessing Trauma in Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

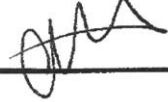
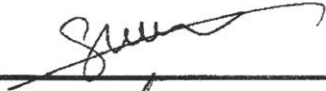

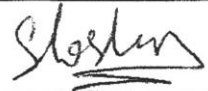
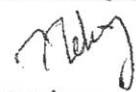
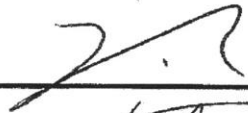

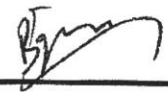
e-İmzalıdır
Prof. Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

EK :
1 Liste

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :18.05.2015

TOPLANTI SAYISI : 05

ADI-SOYADI	İMZA
Prof.Dr.Leyla AÇIK (Başkan)	X.AĞLIC
Uzman Dr.Şeyda DİKER (Başkan Yrd.)	
Prof.Dr.Esra AKKOL	KATILAMADI
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU	
Prof.Dr.Tuncay PEKER	
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER	
Doç.Dr.Turgay TEKİNAY	
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL	
Yrd.Doç.Dr.İhsan YIKILGAN	
Uzm.Dr.Burcu EKİM	
Dr.Kadir BAŞAR	KATILAMADI
Osman İÇ	KATILAMADI

Evrak Tarih ve Sayısı: 29/09/2015-111110



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Selçuk CANDANSAYAR
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Daha önce onay alan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç Dr. R. Aslıhan DÖNMEZ'in yürüttüğü G.Ü.ET-15.033 kod numaralı "*Travmaya Tanıklık Eimenin Etkilerinin Ratlarda İncelenmesi*" adlı çalışma hakkında adıgeçenden alınan 14.07.2015 tarihli dilekçesinde Üniversitemizden ayrılması nedeniyle, çalışma yürütücüsünün değiştirilme talebi incelenmiş olup,

Araştırma ile ilgili yürütücü (Proje yürütücüsü olarak atanmanız) değişikliği talebi Başkanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://dhek.gazi.edu.tr/

Bilgi için Şenay Setoğlu
Genel Evrak Sorumlusu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Akın

Soyadı : COŞKUN

Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 06.03.1987

Eğitimi :

2015-Halen Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nörobilim

Doktora Programı öğrencisi

2012-Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

2005-2011 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001-2005 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türkiye Psikiyatri Derneği

Türk Tabipleri Birliği