



ARAŞTIRMA MAKALESİ

RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2024, Cilt 11 (1): 36-56

## Sıçan Travma Sonrası Stres Bozukluğu Modelinde Hatırlatıcı Stres Uygulaması ve Cinsiyetin Deneysel Modeli Üzerine Etkisi

### Reminder Stress Application and the Effect of Gender on the Experimental Model in the Rat Post-Trauma Stress Disorder Model

Ertan Darıverenli<sup>1</sup>, Pelin Akça<sup>1</sup>, Furkan Öztekin<sup>1</sup>, Elvan Hasan Yılmaz<sup>1</sup>, Tuğba Çavuşoğlu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

email: ertan6876@gmail.com, p\_akca@hotmail.com, furkanoztekin13@gmail.com,  
elvanhasanyilmaz19@gmail.com, tugbagurpinar@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9448-4912

ORCID: 0000-0002-6781-4047

ORCID:0000-0002-6669-4098

ORCID:0009-0001-2860-0089

ORCID: 0000-0002-9479-9655

\*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Tuğba Çavuşoğlu

Gönderim Tarihi / Received:04.05.2023

Kabul Tarihi / Accepted:19.03.2024

DOI: 10.34087/cbusbed.1292531

#### Öz

Travma sonrası stres bozukluğu [TSSB] önemli bir psikiyatrik hastalık olup, travmatik olaylara maruz kalma sonrasında gelişmekte ve görülme sıklığı yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Bu çalışmada stres+hatırlatıcı stres ile oluşturulan sıçan TSSB modelinde cinsiyet faktörünün ve stres öncesi uygulanan bazal test prosedürlerinin modele etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Deneysel hayvanlar çalışma prosedürü ve amacına göre 8 gruba ayrılmıştır. Hayvanların bazal testleri yapılacak gruplarına prosedürün başlangıcında davranış testleri, stres gruplarına stres protokolü uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda hayvanların tümüne yüksek artı labirent ve açık alan testi olmak üzere davranış deneyleri yapılmıştır.

Davranış testlerinde gruplarda çalışma sonunda yapılan istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılıklar görülmekle birlikte, total olarak değerlendirildiğinde davranış testlerinde bazal testleri yapılmış ve yapılmamış gruplar arasında ve dişi erkek sıçan grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin daha sonraki çalışmalarda kullanacağımız deneysel TSSB modellerinde oluşturulacak modelin başarısını ve bu konuda daha sonraları yapılması planlanan araştırmaları etkilemesi açısından önemli olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Travma sonrası stres bozukluğu, sıçan, cinsiyet

#### Abstract

Post-traumatic stress disorder [PTSD] is an important psychiatric disorder, and it is a common disorder that can develop after experiencing or witnessing traumatic events. In this study, it was aimed to evaluate the effect of gender factor and initial baseline test procedures on the results of the experimental model in the rat PTSD model created with stress+reminder stress.

Experimental animals were divided into 8 groups according to the study procedure and purpose. At the beginning of the procedure, behavioral tests were applied to the groups to be subjected to basal tests, and stress protocol was applied to the stress groups. At the end of the study, behavioral tests were performed on all animals. Behavioral tests were elevated plus maze and open field tests. The veri were analyzed statistically.

Although there were significant differences in some of the parameters of the groups at the end of the study in behavioral tests, when evaluated in total, there was no significant difference between the groups with and without baseline tests in behavioral tests, and between the groups of female and male rats.

As a result, in the light of the results resulting from the differences between the groups, it will be important that the rat model to be created in the PTSD models that we will use in future research will be more successful and that it will affect the results of future studies on this subject.

**Keywords:** Post-traumatic stress disorder, rat, gender

## 1. Giriş

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), önemli bir travma sonrası ortaya çıkan ve hoş olmayan anılar (flashbackler veya kabuslar), kaçınma, travmayı hatırlatan kişi ve yerlerin yeniden yaşanması, bilişlerde ve duygudurumda olumsuz değişiklikler gibi davranışsal belirtilerle karakterize bir anksiyete bozukluğudur [1]. Bazı bireylerde aşırı travmatik bir olaya doğrudan tekrar tekrar maruz kalmak suretiyle veya tek bir maruziyetten sonra ortaya çıkabilmesinin yanı sıra, bazı bireylerde ise bu durumlara tanık olduktan sonra da görülebilir. TSSB’de travmatik hatırlatmalar ve tekrarlayan kabuslar ile olayın sıklıkla yeniden yaşanması gerçekleşir [2,3]. Dünya nüfusunun %70’inin hayatının herhengi bir döneminde travmaya maruz kaldığı ve travmaya maruz kalan bireylerin yaklaşık %6’sının TSSB geliştirdiği tahmin edilmektedir [4]. Cinsiyet, stresle tetiklenen bozukluklara duyarlılıkta önemli bir rol oynar. Travmatik bir olaya maruz kaldıktan sonra gelişen bir psikiyatrik bozukluk olan TSSB, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha yaygındır [5]. Kadınlarda daha yüksek başlangıç ve stres sonrası kortikosteron seviyeleri gibi biyolojik parametrelerde farklılıklar görülmektedir [6,7]. Bununla birlikte, tek uzun süreli strese maruziyet (SPS) dahil olmak üzere TSSB’nin hayvan modellerinin büyük çoğunluğu, çoğunlukla erkek cinsiyetle gerçekleştirilmiştir. Cinsiyet travmatik stres faktörlerine tepkiyi etkilese bile, hayvan modellerinin çoğunda bunun oluşturduğu etkiler tam olarak araştırılmamıştır. Örneğin, tek uzun süreli stres (SPS) modelini kullanan 200’den fazla çalışma arasında sadece birkaç çalışmada iki cinsiyetin davranışsal tepkisi karşılaştırılmıştır [8].

Bu çalışmada uygulanan bazal test prosedürleri, davranış deneylerini yaptığımız açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent (YAL) gibi davranış testlerinin hayvanlara stres modeli oluşturulmadan önce de bir kez uygulanarak bu testlere ait bazal değerlerin stres modeli oluşturulmadan önce elde edilmesini ve stres modeli oluşturulduktan sonraki davranış testleri ile karşılaştırılmasını amaçlamaktadır. Böylece sıçanlara stres öncesi bu testlerin ilk kez uygulanması ile stres oluşturulduktan sonra tekrar uygulanması arasında, fark olup olmadığının da değerlendirilmesi sağlanacaktır.

Bu deneylerden elde ettiğimiz bilgilerin sonraki TSSB araştırmalarında oluşturacağımız hayvan

modelleri için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Essitalopram seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGI) grubundan bir antidepresan ilaç olup, SSGI grubu ilaçlar TSSB tedavisinde kullanılmaktadır [6]. Bu araştırmada pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda stres+hatırlatıcı stres ile oluşturulan sıçan TSSB modelinde cinsiyet faktörünün ve başlangıçta yapılan bazal test prosedürlerinin deney modelinin sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Hayvanların Alınması ve Barındırılması

Araştırmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi hayvan etik komitesinden Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 22/ 02 / 2022 tarihli ve 77.637.435 / 222 nolu onayıyla başlamıştır. Ayrıca bu araştırma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2022-050 proje numarasıyla desteklenmiştir. Bu çalışmada deney hayvanları merkezi’nden temin edilen, ilgili birimde görevli veteriner hekim tarafından kontrolden geçirilerek sağlıklı oldukları onaylanan 96 adet Wistar cinsi, yaklaşık 8 haftalık ve ağırlıkları yaklaşık 250 gr olan erkek ve dişi sıçan (48 erkek sıçan+ 48 dişi sıçan) kullanılmıştır. Hayvanların barınma, beslenme ve enjeksiyonları Manisa Celal Bayar Üniversitesi deney hayvanları merkezi (DEHAM) da gerçekleştirilmiş olup, stres oluşturma protokolü ve davranış deneyleri ise tıbbi farmakoloji anabilim dalı deneysel davranış laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Sıçanlar 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık sıklıta, nem oranı %50±5 ve sıcaklığı 22±2 C°’de tutulan odada ve her kafeste dörder adet olacak şekilde barındırılmıştır. Sıçanların kuyrukları boyanmak sureti ile işaretlenmiştir. Hayvanların beslenmesinde, standart sıçan yemi ve şehir suyu kullanılmış, yiyecek ve su alımlarına kısıtlama getirilmemiştir. Çalışmanın tüm aşamalarında Helsinki Bildirgesi’nde yazılı hayvan deneyleri için gerekli etik kurallara uyulmuştur.

### 2.2. Deney Grupları

Deney hayvanları rastgele dağılımla her grupta sekiz sıçan olacak şekilde sekiz gruba ayrılmıştır. Gruplar şu şekildedir:

1. Grup (Bazal çalışmaları yapılmış dişi stres grubu)
2. Grup (Bazal çalışmaları yapılmış ve essitalopram yapılmış dişi stres grubu)

- 3.Grup (Bazal çalışmaları yapılmış olan erkek stres grubu)
- 4.Grup (Bazal çalışmaları yapılmış ve essitalopram yapılmış olan erkek stres grubu)
- 5.Grup (Bazal çalışmaları yapılmamış olan dişi stres grubu)
- 6.Grup (Bazal çalışmaları yapılmamış ve essitalopram yapılmış olan dişi stres grubu)
- 7.Grup (Bazal çalışmaları yapılmamış olan erkek stres grubu)
- 8.Grup (Bazal çalışmaları yapılmamış ve essitalopram yapılmış olan erkek stres grubu)

### 2.3.TSSB Oluşturma Protokolü

Hayvanlarda TSSB oluşturmak için stres+hatırlatıcı stres (SRS) modeli uygulanmıştır. Bu modeli oluşturmak için stres grubundaki sıçanların her birine 2 saat boyunca tüpte sıkıştırma, 20 dakika zorlu yüzdürme ve 15 dakika kurulanmadan sonra eter anestezisi; sırasıyla ve ard arda olacak şekilde uygulanmıştır. 7. günde yine her bir stres grubundaki sıçan yeniden zorlu yüzme işlemine tabi tutulmuştur. Stres prosedürünün ilk gününden başlayarak serum fizyolojik ve essitalopram (5mg/kg/g) uygulanmasına başlanmıştır ve 14 gün boyunca uygulanmıştır.

### 2.4.Davranış Deneyleri

Hayvanlara TSSB protokolü uygulanmadan önce bazal testleri yapılacak gruplara ve sonunda tüm gruplara davranış deneyleri yapılmıştır. Davranış deneyleri olarak yükseltilmiş artı labirent (YAL) ve açık alan testi yapılmıştır.

#### 2.4.a.Açık Alan Testi

Açık alan düzeneği 100x100x40 cm boyutlarındadır. Aygıtın tepesine deneyi kayıt için bir kamera monte edilmiştir. Alan, transvers çizgiler ile bilgisayar ortamında 25 eşit kareye bölünmüştür. Her bir hayvan açık alanın ortasına bırakılmıştır. Testin toplam süresi 5 dakikadır. Her iki arka ayak bir kareye girdiğinde, bir giriş/geçiş olarak kaydedilmiştir. Bu giriş/geçişlerin ve arka ayaklar üzerinde doğrulmaların sayısı lokomotor ve araştırmacı aktivite olarak kaydedilmiştir. Ayrıca mobil zaman, donma süresi, toplam kat edilen mesafe, merkez alana giriş sayısı, merkezde geçirdiği süre, dış alana giriş sayısı, dış alanda geçirdiği süre, (şahlanma) ve grooming (tumar) gibi parametreler kaydedilmiş ve analiz edilmiştir.

#### 2.4.b.Yükseltilmiş Artı Labirent

YAL düzeneği yerden 60 cm yükseklikte kollarının ikisi açık, ikisi kapalı olmak üzere her kolu 42x14.5 cm olan ve kapalı kolların yanlarında 22,5 cm

yüksekliğinde duvarlar bulunan artı biçiminde bir labirenttir. Labirentin üzerinde deneyi kayıt etmek için bir kamera monte edilmiştir.

Her bir sıçan merkezdeki kare biçimindeki alana, yüzleri açık kollardan birine bakacak şekilde bırakılmıştır ve labirenti serbestçe keşfetmelerine izin verilmiştir. Deneyin toplam süresi 5 dakikadan oluşmaktadır. Hayvanların bu süredeki davranışları otomatik yazılım (Any maze) tarafından kaydedilerek ve analiz edilmiştir.

Bu testte ölçülen parametreler; kapalı ve açık kollarda geçirilen zaman, katedilen mesafe, donma süresi, açık kol giriş sayısı, açık kolda geçirilen zaman, kapalı kol giriş sayısı, rearing (şahlanma) ve grooming (tumar) gibi parametreler kaydedilmiş ve analiz edilmiştir.

### 2.5.İstatistiksel Analizler

Bilgisayar ortamına dijital veri olarak aktarılan kayıt verileri, SPSS for Windows 23.0 istatistik programında analiz edilmiştir. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak verilmiştir. İstatistiksel farklılıklar, gruplar arası değerlendirmelerde one-way ANOVA ya da her bir uygulama kendi içinde paired-t testi kullanılarak hesaplanmıştır.  $P<0,05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edilmiştir.

## 3.Bulgular ve Tartışma

### 3.1.Bulgular

#### 3.1.1.Davranış Deneyleri

##### 3.1.1.a.Açık Alan Testi

Açık alan testinde, sıçanlarda bazal testlerin yapılması, SRS uygulanması ve SRS uygulanması sonrası ilaç verilmesine bağlı gruplara ait veriler one-way ANOVA kullanılarak değerlendirilmiş ve Tablo 1.1’de gösterilmiştir.

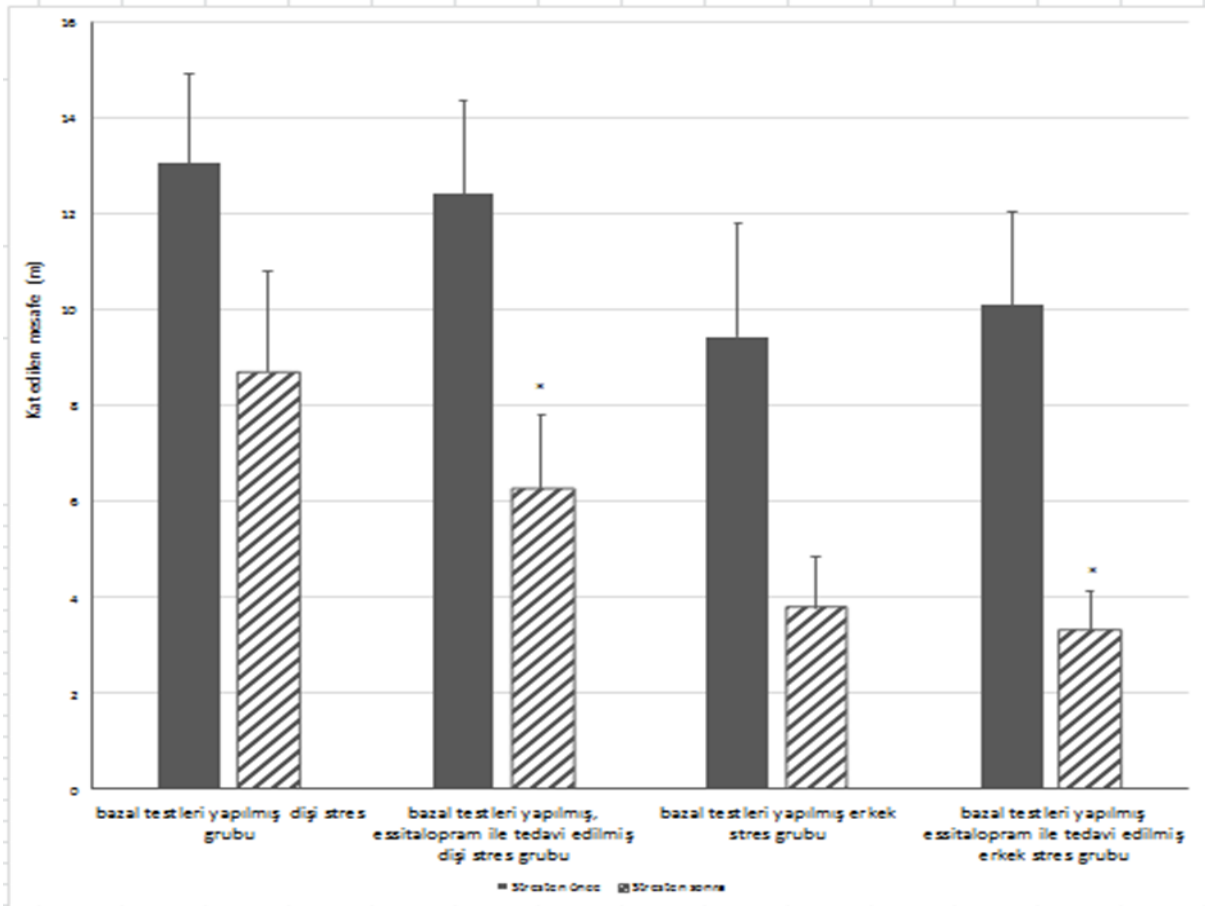
Deney gruplarının ortalamaları one-way ANOVA ile karşılaştırıldığında merkez zona giriş sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

Merkez zona giriş sayısı açısından bazal testleri yapılmış stres ve essitalopram uygulanmış dişi stres grubu ile bazal testleri yapılmamış dişi stres grubu arasında anlamlı farklılık vardır. Bazal testleri yapılmamış dişi stres grubunda bu sayı artmış bulunmuştur [Tablo 1.1].

Açık alan testinde, sıçanlarda bazal testlerin yapılması, SRS uygulanması ve SRS uygulanması sonrası ilaç verilmesine bağlı gruplara ait veriler paired t-test kullanılarak değerlendirilmiş ve Şekil 1.1-1.8’de gösterilmiştir.

**(Tablo 1.1.** Sıçanlarda TSSB modelinde açık alan testinde ölçülen parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması  
[one-way anova]

GRUPLAR	Mobil Zaman (s)	Katedilen Mesafe (m)	Donma Süresi (s)	Merkez Alana Giriş Sayısı	Merkez Alanda Geçirdiği Süre (s)	Dış Alana Giriş Sayısı	Dış Alanda Geçirdiği Süre (s)	Rearing (Şahlanma) Süresi (s)	Grooming (Tumar) Süresi (s)
bazal testleri yapılmış dişi stres grubu	69,37±13,63	8,72±2,07	32,13±3,65	1,25±0,25	3,25±1,12	1,38±0,18	296,74±1,12	31,56±7,65	16,34±5,93
bazal testleri yapılmış, essitalopram uygulanmış dişi stres grubu	52,39±12,33	6,26±1,56	27,38±1,84	0,88±0,23	4,01±1,71	1,38±0,26	295,99±1,71	14,24±2,84	31,53±6,79
bazal testleri yapılmış erkek stres grubu	34,03±8,14	3,79±1,07	29,38±2,81	1	1,5±0,32	1	298,49±0,32	16,4±4,62	49,28±11,26
bazal testleri yapılmış, essitalopram uygulanmış erkek stres grubu	32,28±6,68	3,32±0,82	28±3,70	1	8,78±6,52	1	291,2±6,52	10,09±3,5	49,65±13,85
bazal testleri yapılmamış dişi stres grubu	85,4±20,6	10,62±2,76	26±1,41	3±0,9	7,77±2,81	2,86±0,88	292,19±2,81	21,61±4,83	29,14±7,80
bazal testleri yapılmamış, essitalopram uygulanmış dişi stres grubu	80,8±14,17	9,38±2,22	31,71±2,03	2±0,76	4,29±1,74	2,14±0,70	295,61±1,77	28±6,21	43,01±16,12
bazal testleri yapılmamış erkek stres grubu	87,3±16,63	9,52±2,32	26,13±1,89	1,63±0,46	5,59±1,16	1,75±0,41	294,4±1,17	20,46±5,46	39,68±10,98
bazal testleri yapılmamış, essitalopram uygulanmış erkek stres grubu	57,45±15,32	6,14±2,15	28,13±2,03	1,5±0,38	4,73±1,35	1,63±0,38	295,13±1,39	17,2±5,8	67,76±22,51

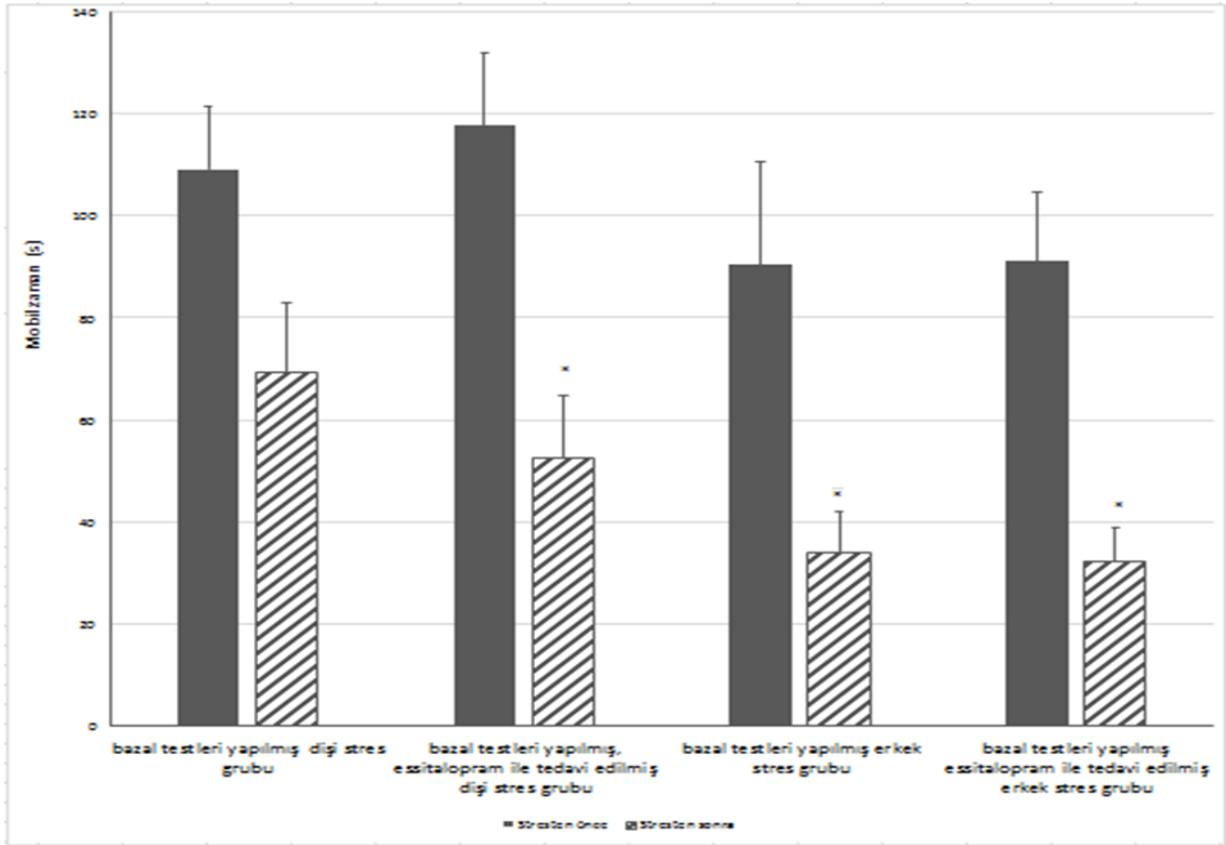


**Şekil 1.1.** Sıçanlarda açık alan testinde her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] kat edilen mesafe değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

Açık alan testinde kat edilen mesafe paired *t*-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubu ve bazal testleri yapılmış essitalopram ile tedavi edilmiş erkek stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir [Şekil 1.1].

Açık alan testinde mobil zaman paired *t*-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubu, bazal testleri yapılmış erkek stres grubu ve

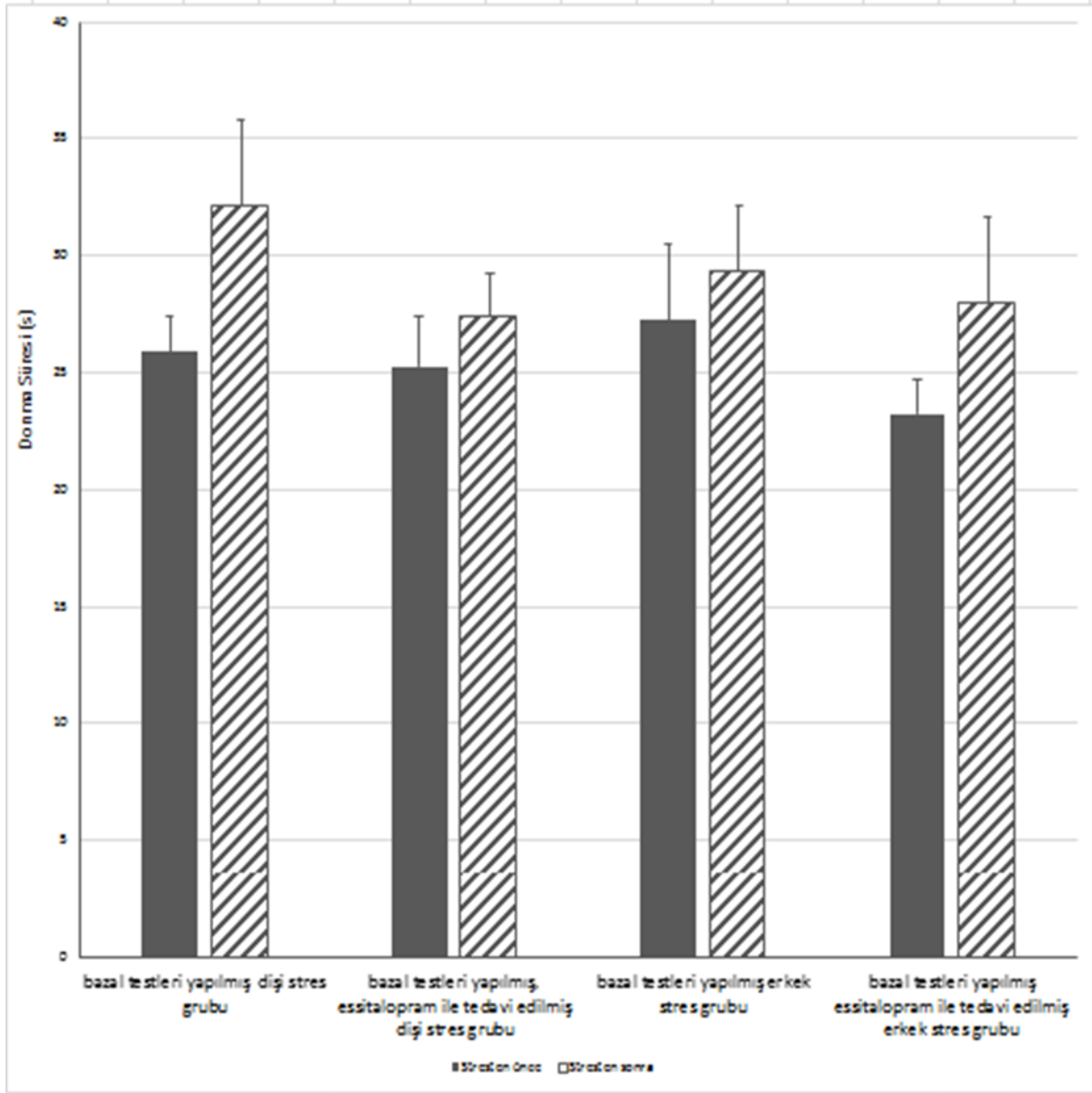
bazal testleri yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş erkek stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir [Şekil 1.2].



**Şekil 1.2.** Sıçanlarda açık alan testinde her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] mobil zaman değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

Açık alan testinde donma süresi paired *t*-test kullanılarak karşılaştırıldığında, grupların deney öncesi ve sonrası merkez zona giriş sayısında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.3].

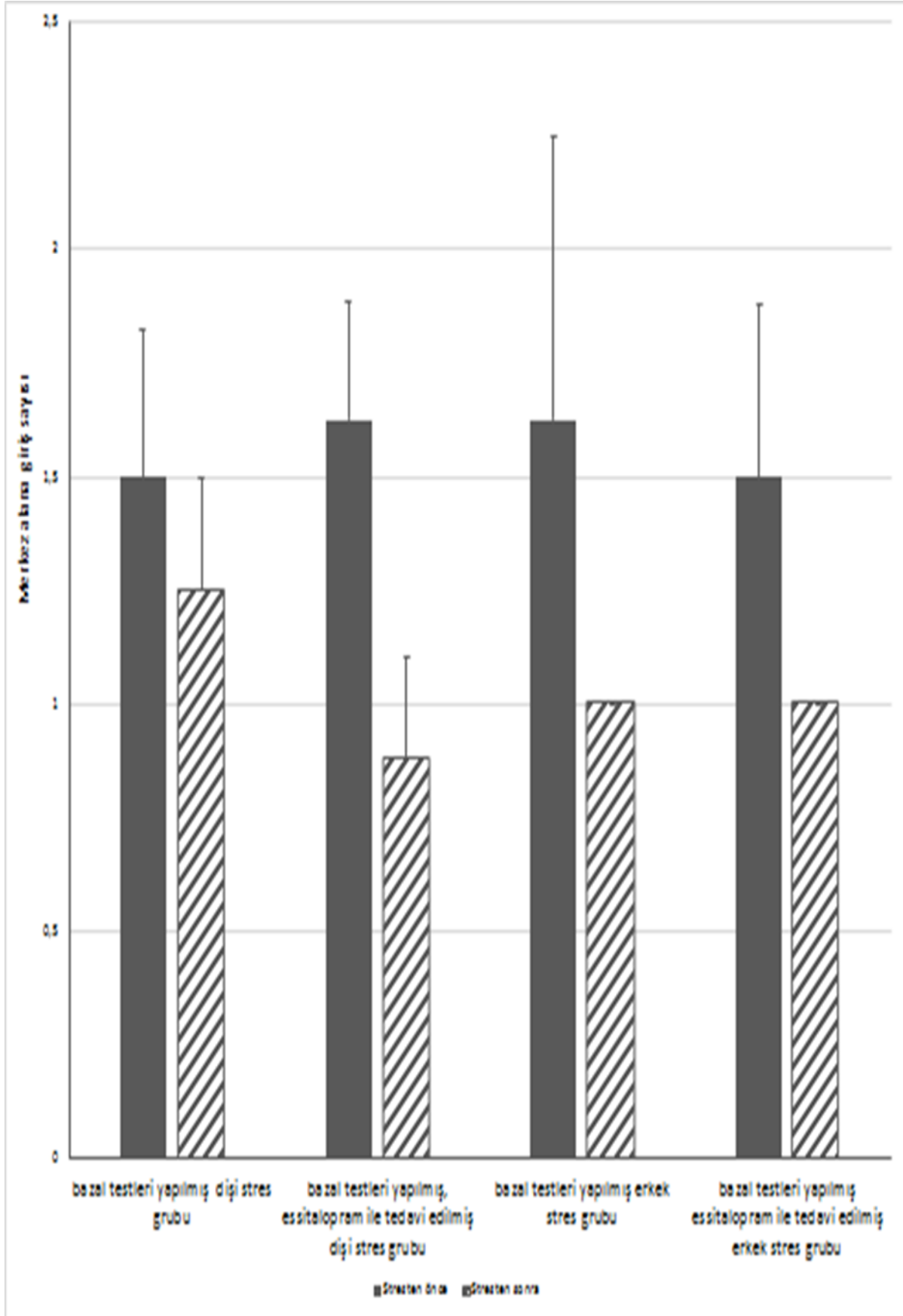
Açık alan testinde merkez zona giriş sayısı paired *t*-test kullanılarak karşılaştırıldığında, grupların deney öncesi ve sonrası merkez zona giriş sayısında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.4].



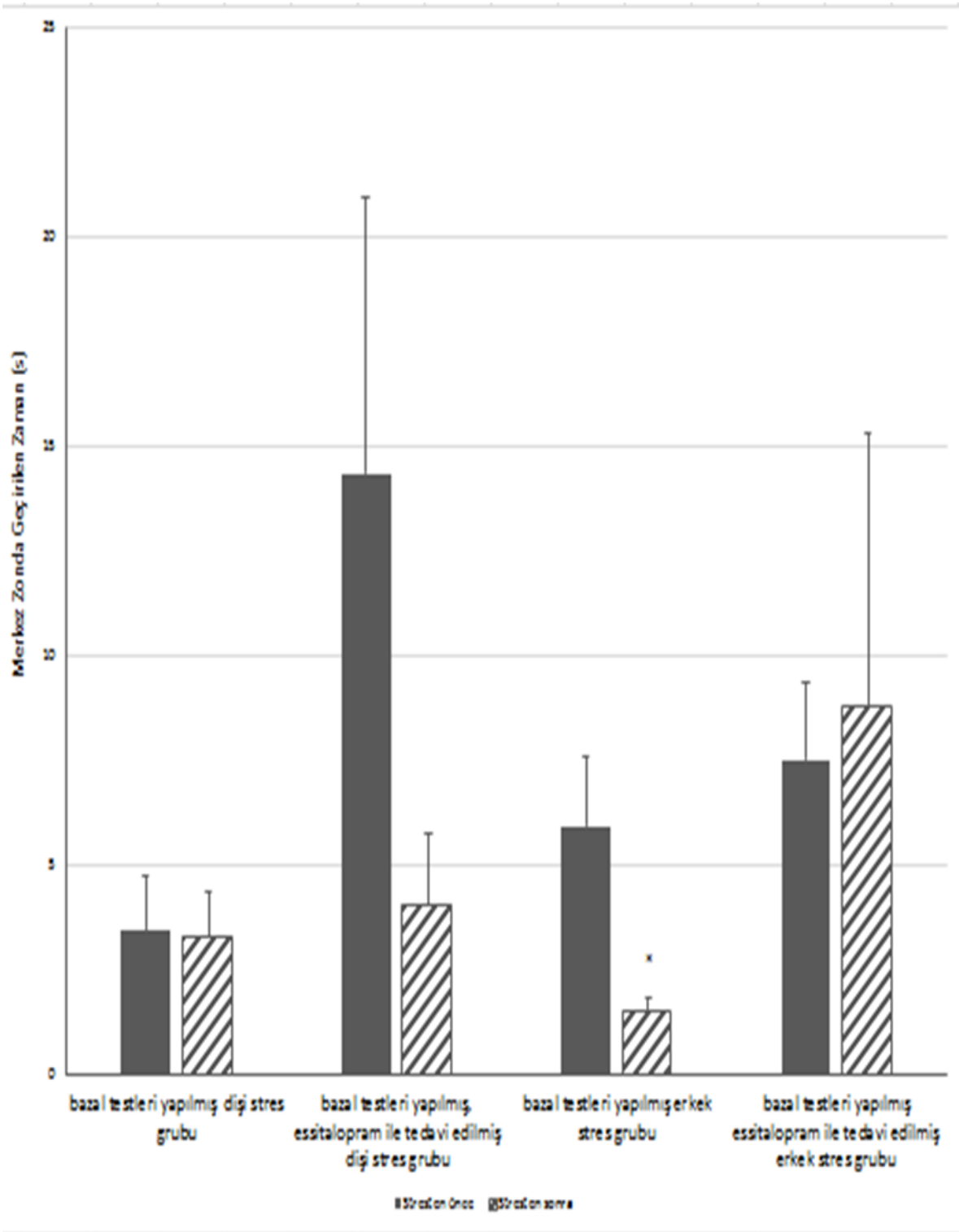
**Şekil 1.3.** Sıçanlarda açık alan testinde her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] donma süresi değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

Açık alan testinde merkez alanda geçirilen zaman paired *t*-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış erkek stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir [Şekil 1.5].

Açık alan testinde kenar zona giriş sayısı paired *t*-test kullanılarak karşılaştırıldığında, grupların deney öncesi ve sonrası merkez zona giriş sayısında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.6].

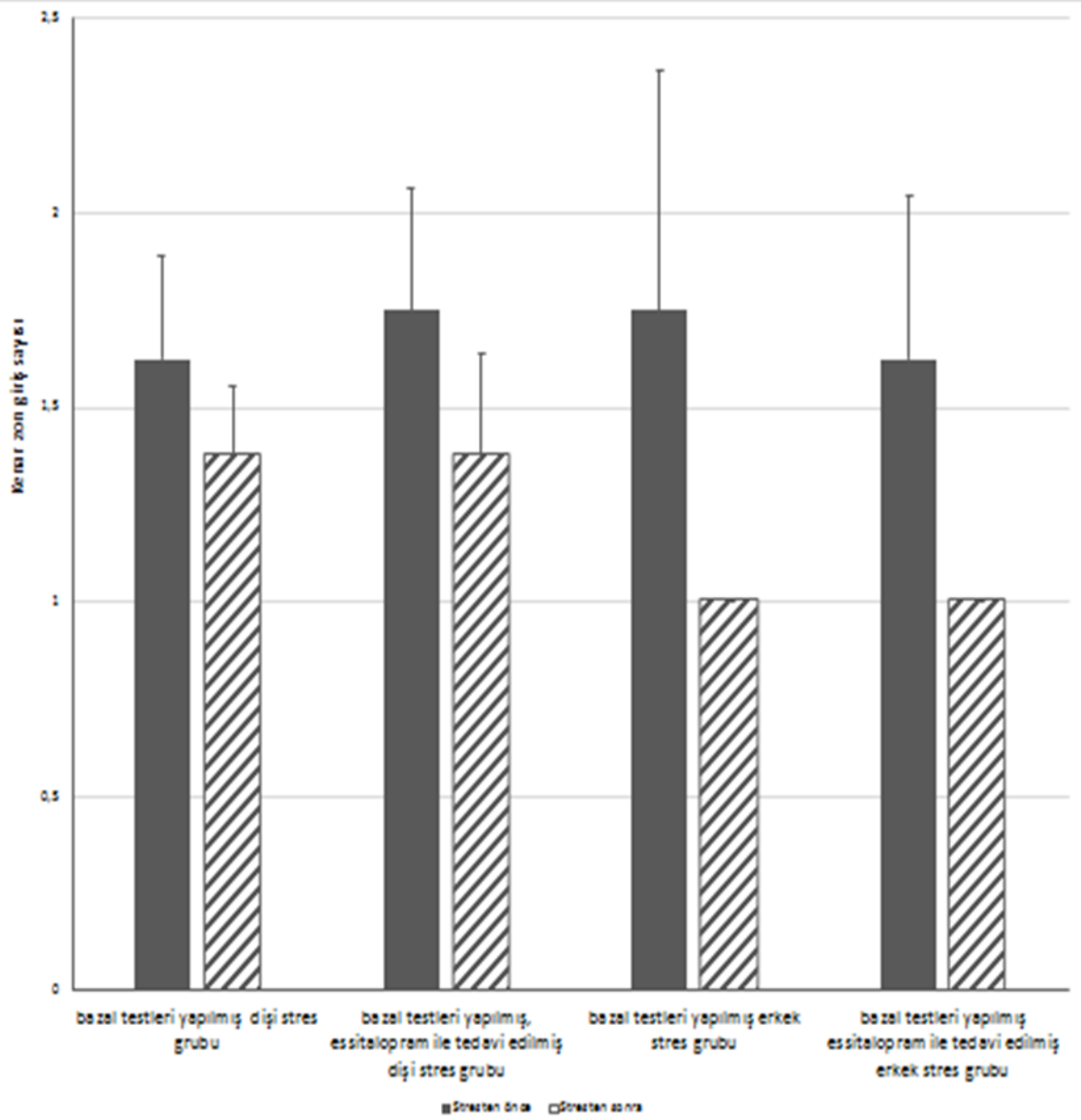


**Şekil 1.4.** Sıçanlarda açık alan testinde her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] merkez bölge giriş sayısı değerlerinin göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]



**Şekil 1.5.** Sıçanlarda açık alan testinde her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] merkez alanda geçirilen zaman değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

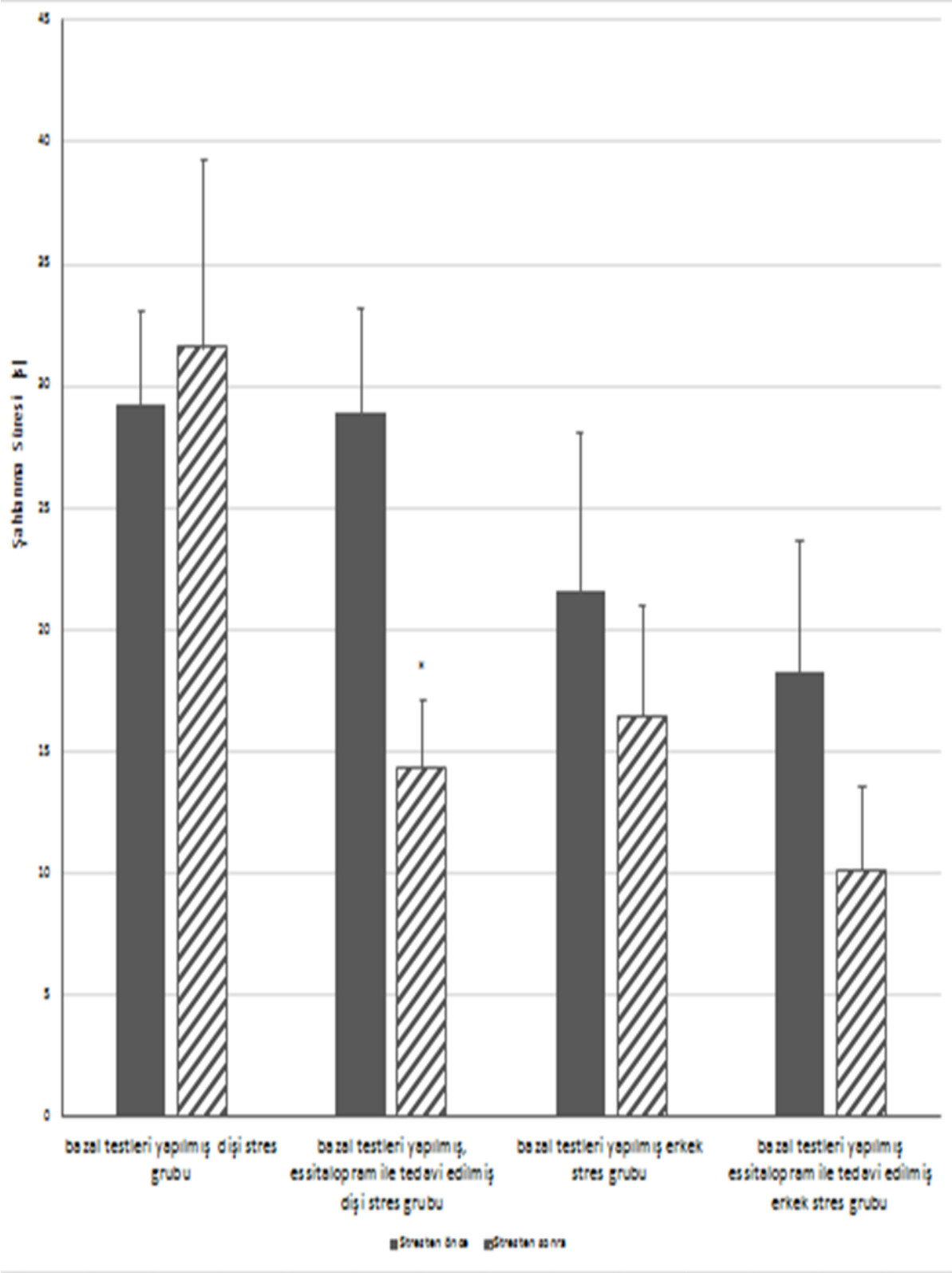




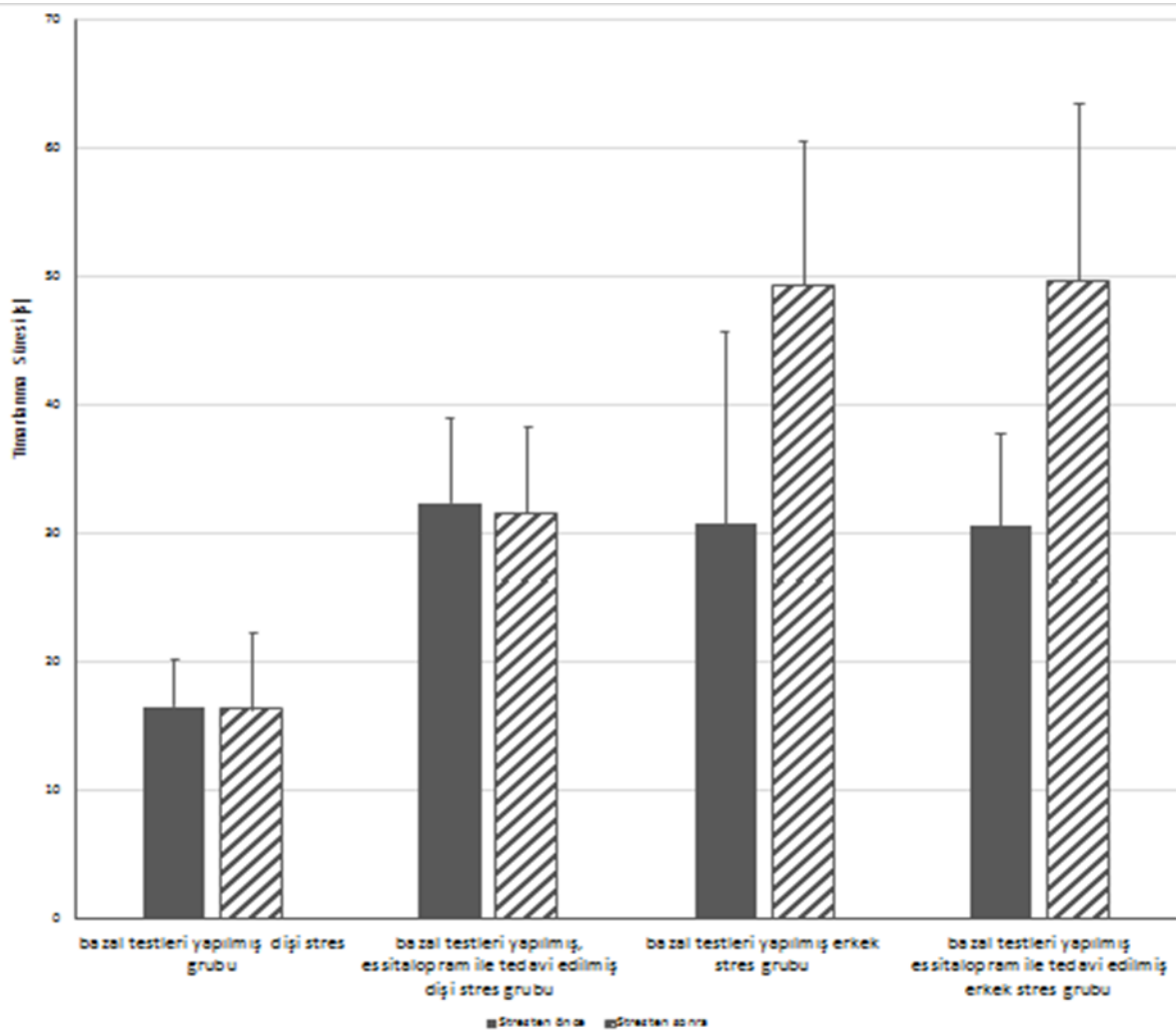
**Şekil 1.6.** Sıçanlarda açık alan testinde her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] kenar zona giriş sayısı değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

Açık alan testinde şahlanma süresi paired *t*-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış, esitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir [Şekil 1.7].

Açık alan testinde tımar süresi paired *t*-test kullanılarak karşılaştırıldığında, grupların deney öncesi ve sonrası merkez zona giriş sayısında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.8].



**Şekil 1.7.** Sıçanlarda açık alan testinde her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] şahlanma süresi değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]



**Şekil 1.8.** Sıçanlarda açık alan testinde her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] tımarlanma süresi değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

### 3.1.1.b.Yükseltilmiş Artı Labirent

YAL'de, sıçanlarda bazal testlerin yapılması, SRS uygulanması ve SRS uygulanması sonrası ilaç verilmesine bağlı gruplara ait veriler one-way anova kullanılarak değerlendirilmiş ve Tablo 1.2'de gösterilmiştir.

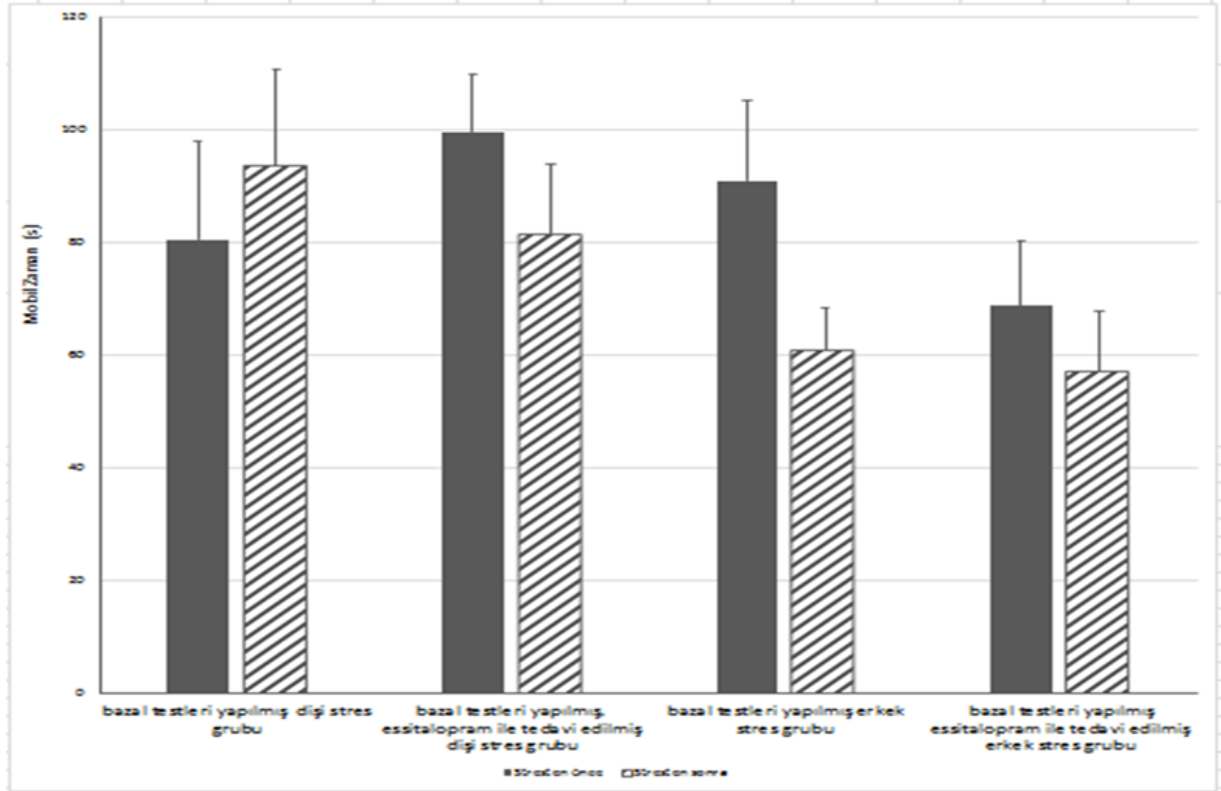
Açık kola giriş sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. Bazal testleri yapılmış, essitalopram uygulanmış dişi stres grubu ve bazal testleri yapılmış erkek stres grubunun; bazal testleri

yapılmış dişi stres grubu ile aralarında açık kola giriş sayısı açısından anlamlı farklılık vardır. Bazal testleri yapılmış dişi stres grubunda açık kola giriş sayısı bu iki gruptan daha fazladır [Tablo 1.2].

YAL'de, sıçanlarda bazal testlerin yapılması, SRS uygulanması ve SRS uygulanması sonrası ilaç verilmesine bağlı gruplara ait veriler paired t-test kullanılarak değerlendirilmiş ve Şekil 1.9-1.16'da gösterilmiştir.

**Tablo 1.2.** Sıçanlarda TSSB modelinde YAL'de ölçülen parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması [one-way ANOVA].

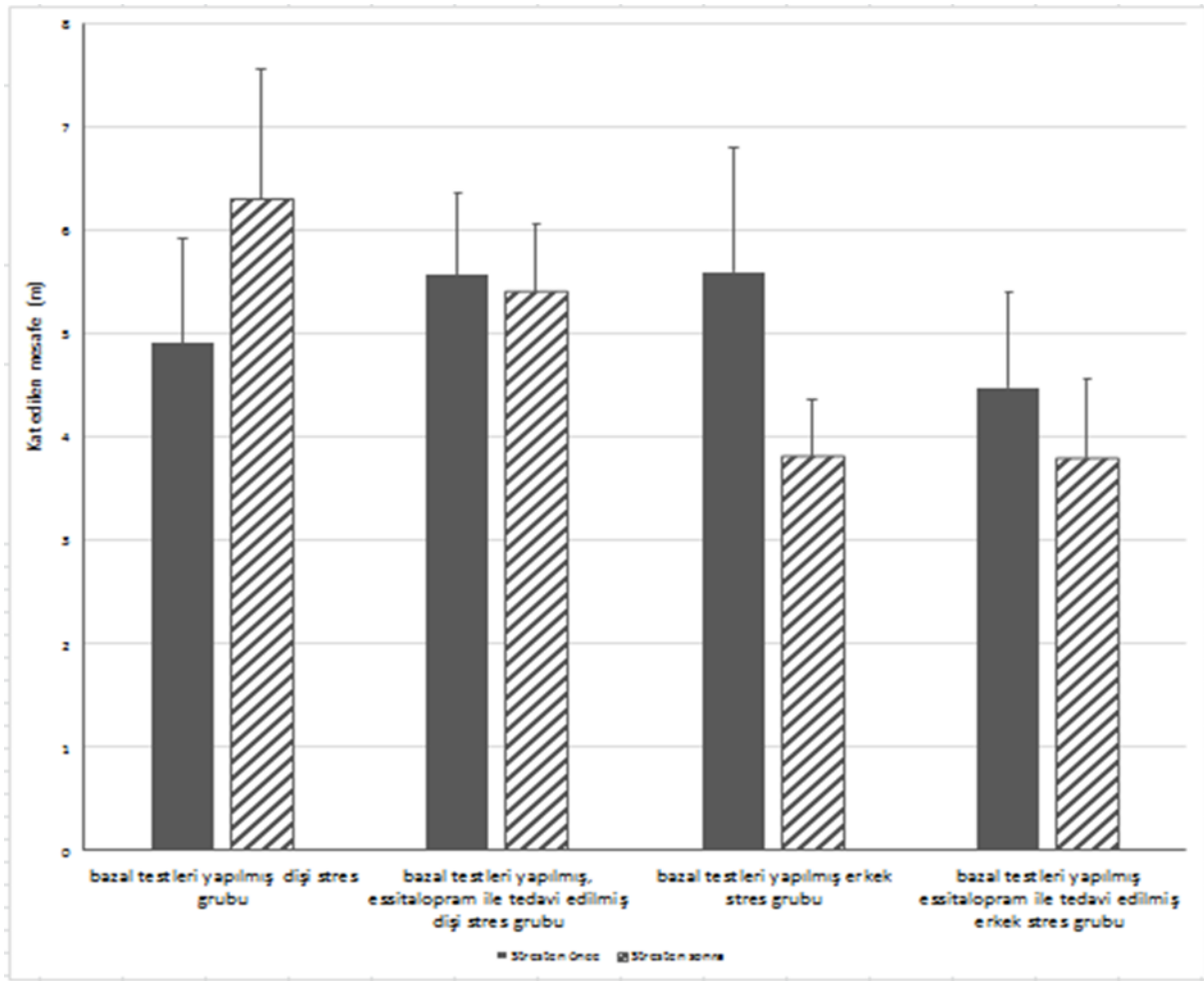
GRUPLAR	Mobil Zaman (s)	Katedilen Mesafe (m)	Donma Süresi (s)	Açık Kol Giriş Sayısı	Açık Kolda Geçirilen Zaman (s)	Kapalı Kol Giriş Sayısı	Rearing (Şahlanma) Süresi (s)	Grooming (Tımar) Süresi (s)
bazal testleri yapılmış dişi stres grubu	93,5±1,7	6,31±1,23	93,84±25,74	13,38±4,33	38±12,91	9,13±1,97	19,83±2,87	11,64±4,79
bazal testleri yapılmış,essitalopram uygulanmış dişi stres grubu	81,43±12,25	5,40±0,66	88,71±15,25	2,88±0,64	35,36±14,02	8,25±1,76	24,49±5,72	14,24±3,43
bazal testleri yapılmış erkek stres grubu	60,88±7,57	3,81±0,55	97,98±12,66	3,63±1,19	25,89±10,7	6,13±1,64	17,4±2,89	25,15±8,67
bazal testleri yapılmış,essitalopram uygulanmış erkek stres grubu	56,95±10,79	3,80±0,76	97,59±20,89	6,63±2,03	62,25±29,29	6±1,63	13,56±4,05	35,54±13,81
bazal testleri yapılmamış dişi stres grubu	99,53±17,42	7,09±1,67	77,57±17,93	5,43±1,32	89,1±38,17	10,86±2,51	21,96±5,87	12,97±4,79
bazal testleri yapılmamış,essitalopram uygulanmış dişi stres grubu	74,87±14,74	4,71±0,89	94,46±24,23	4,57±0,87	133,01±43,72	5,14±1,74	21,5±5,93	11,71±2,8
bazal testleri yapılmamış erkek stres grubu	99,15±16,9	7,38±1,46	52,64±21,3	7,13±1,78	64,59±30,88	9±1,22	26,53±4,79	29,37±11,96
bazal testleri yapılmamış,essitalopram uygulanmış erkek stres grubu	87,13±12,93	5,56±1,28	66,84±19,9	9±2,51	39,65±18,27	10,5±2,49	24,54±3,2	34,99±13,42



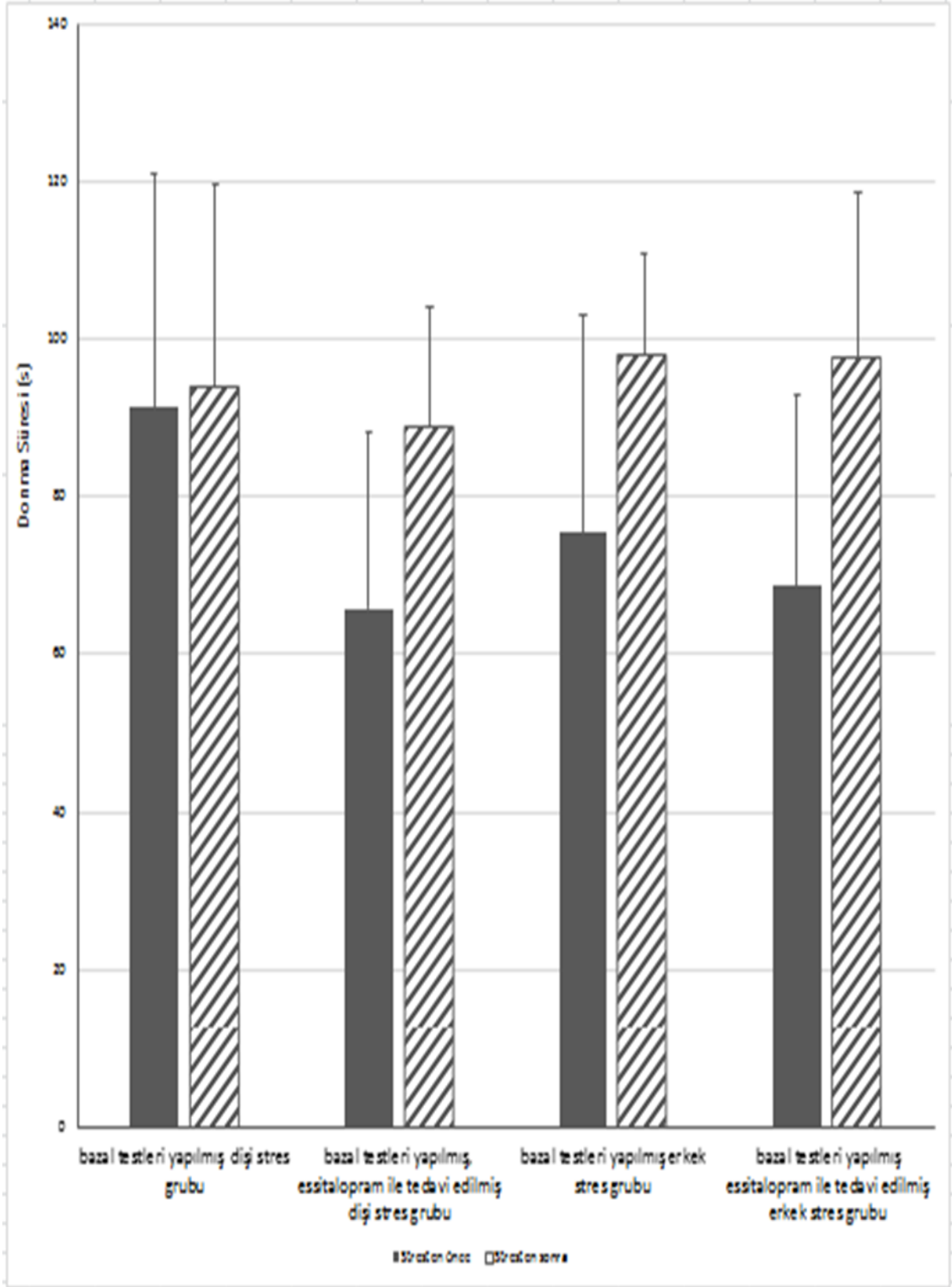
**Şekil 1.9.** Sıçanlarda YAL'de, her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] mobil zaman değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

YAL'de, mobil zaman paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, deney öncesi ve deney sonrası anlamlı azalma gözlemlenmemiştir [Şekil 1.9]. YAL'de, kat edilen mesafe paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.10]. YAL'de, testinde donma süresi paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.11]. YAL'de, açık kola giriş sayısı paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri

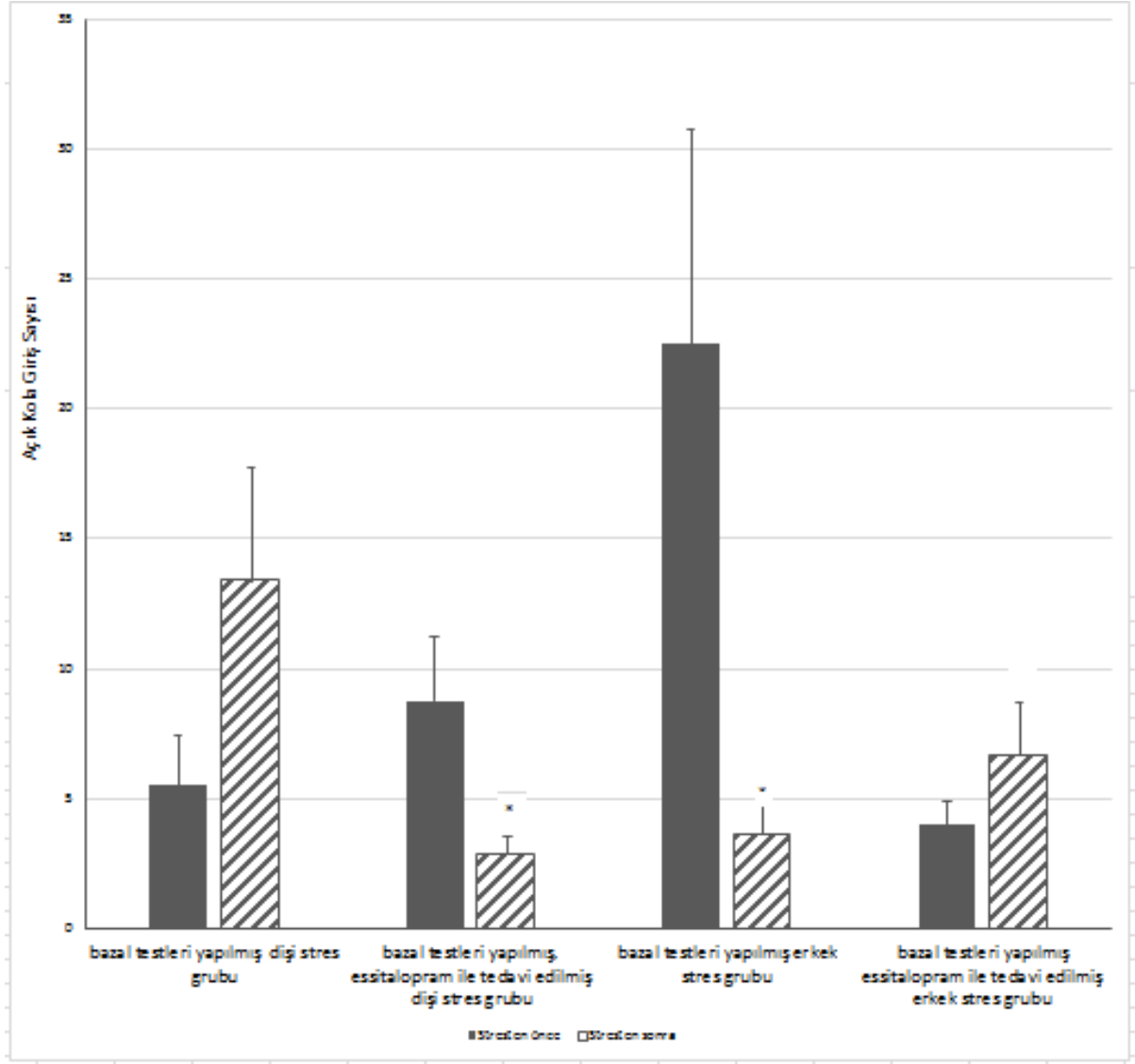
yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubu ve bazal testleri yapılmış erkek stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir [Şekil 1.12]. YAL'de, açık kolda geçirilen zaman paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.13]. YAL'de, kapalı kol giriş sayısı zaman paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.14].



**Şekil 1.10.** Sıçanlarda YAL'de, her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] kat edilen mesafe değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

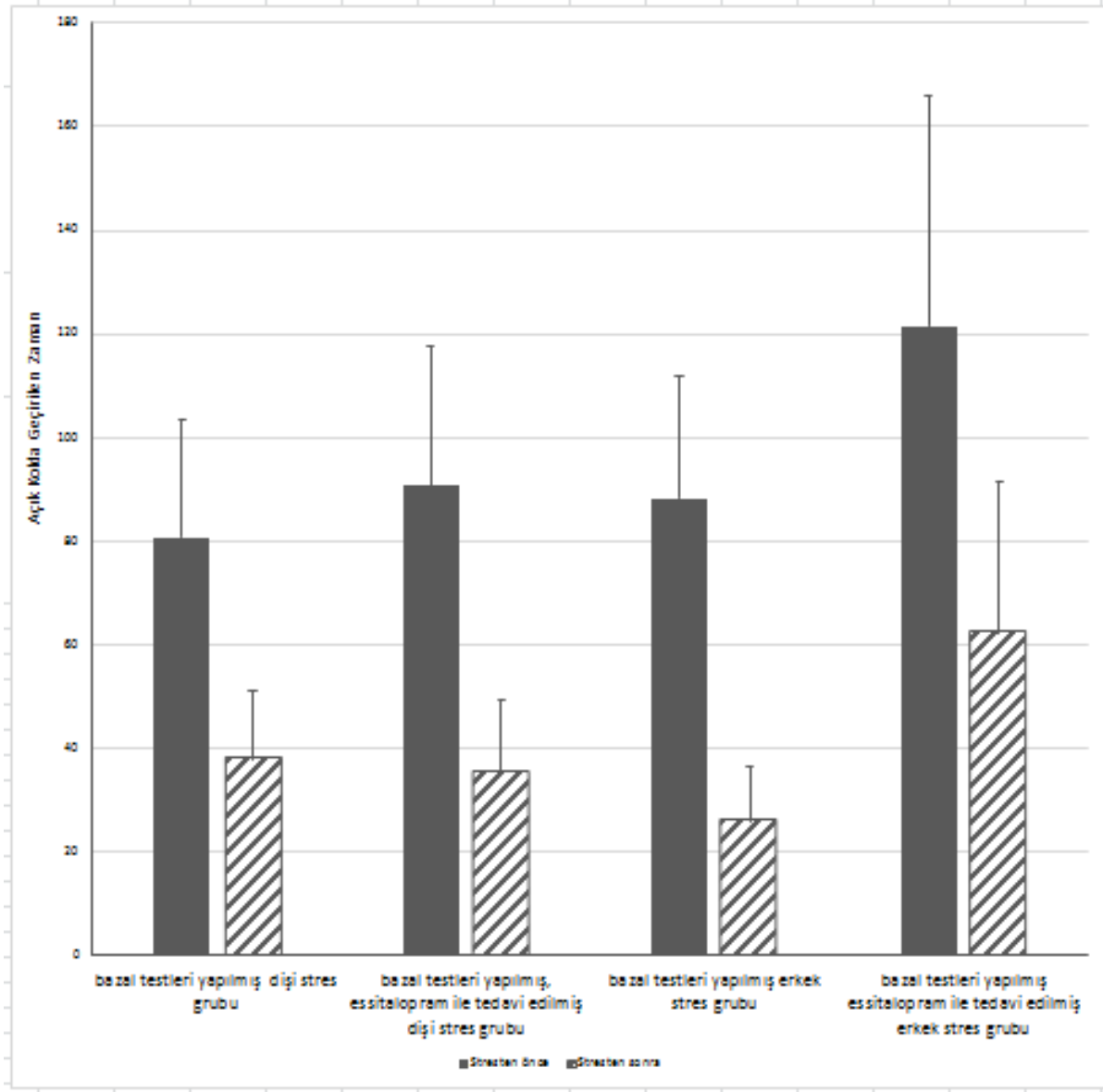


**Şekil 1.11.** Sıçanlarda YAL’de, her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] donma süresi değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-*t* testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]



**Şekil 1.12.** Sıçanlarda YAL'de, her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] açık kola giriş sayısı değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

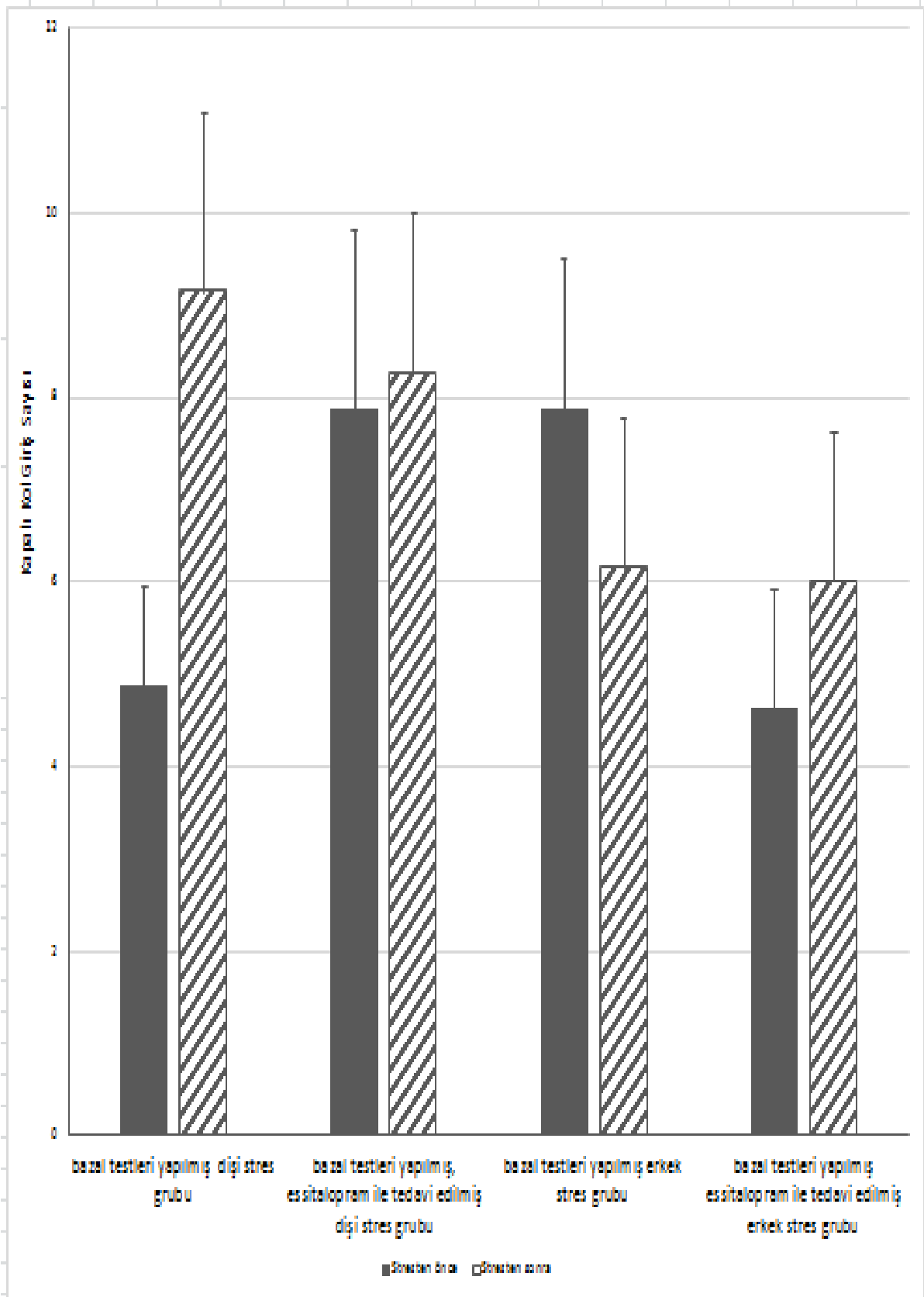
**Şekil 1.13.** Sıçanlarda YAL'de, her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] açık kolda geçirilen zaman değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]



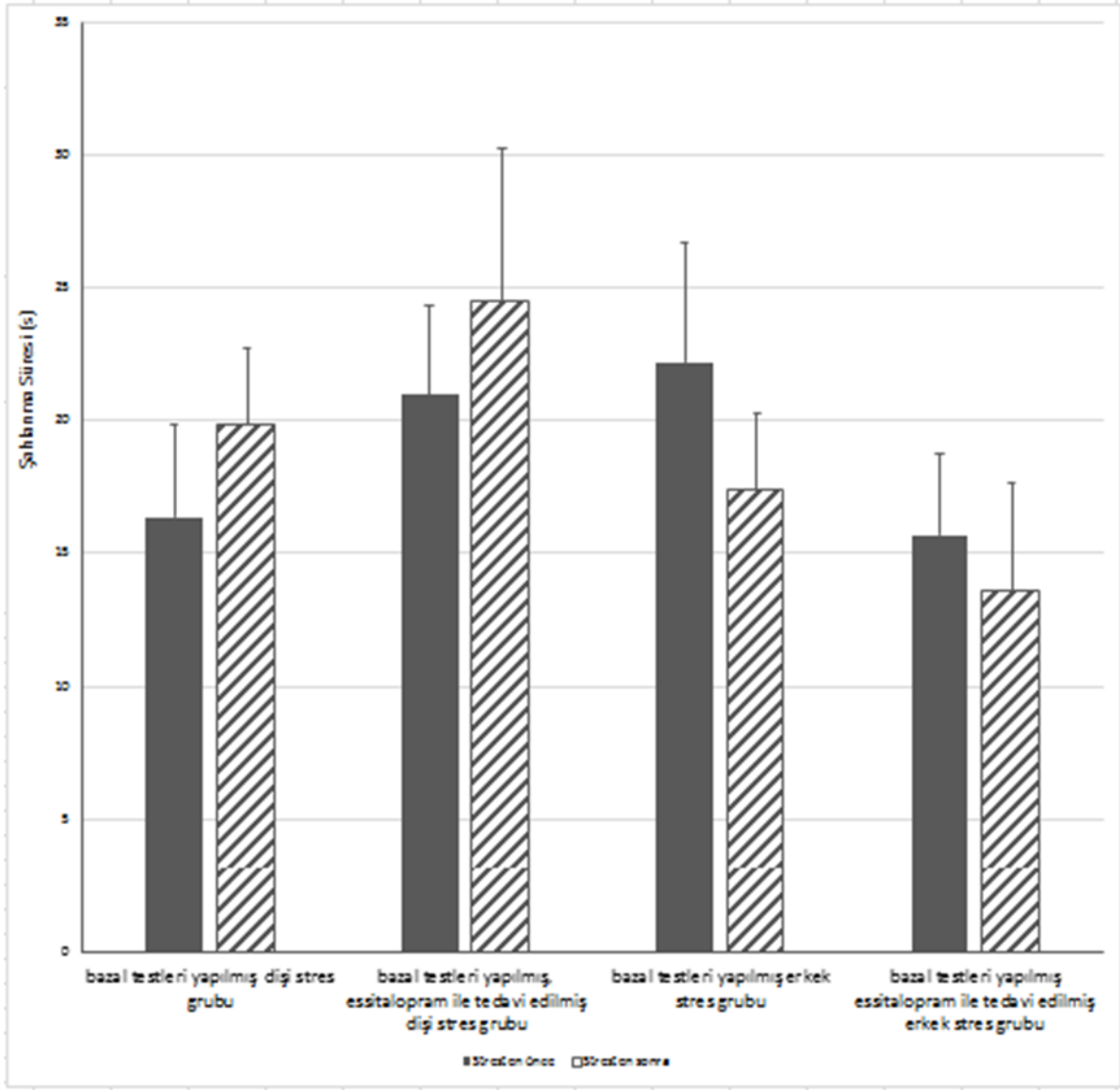
**Şekil 1.14.** Sıçanlarda YAL'de, her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] kapalı kol giriş sayısı değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]



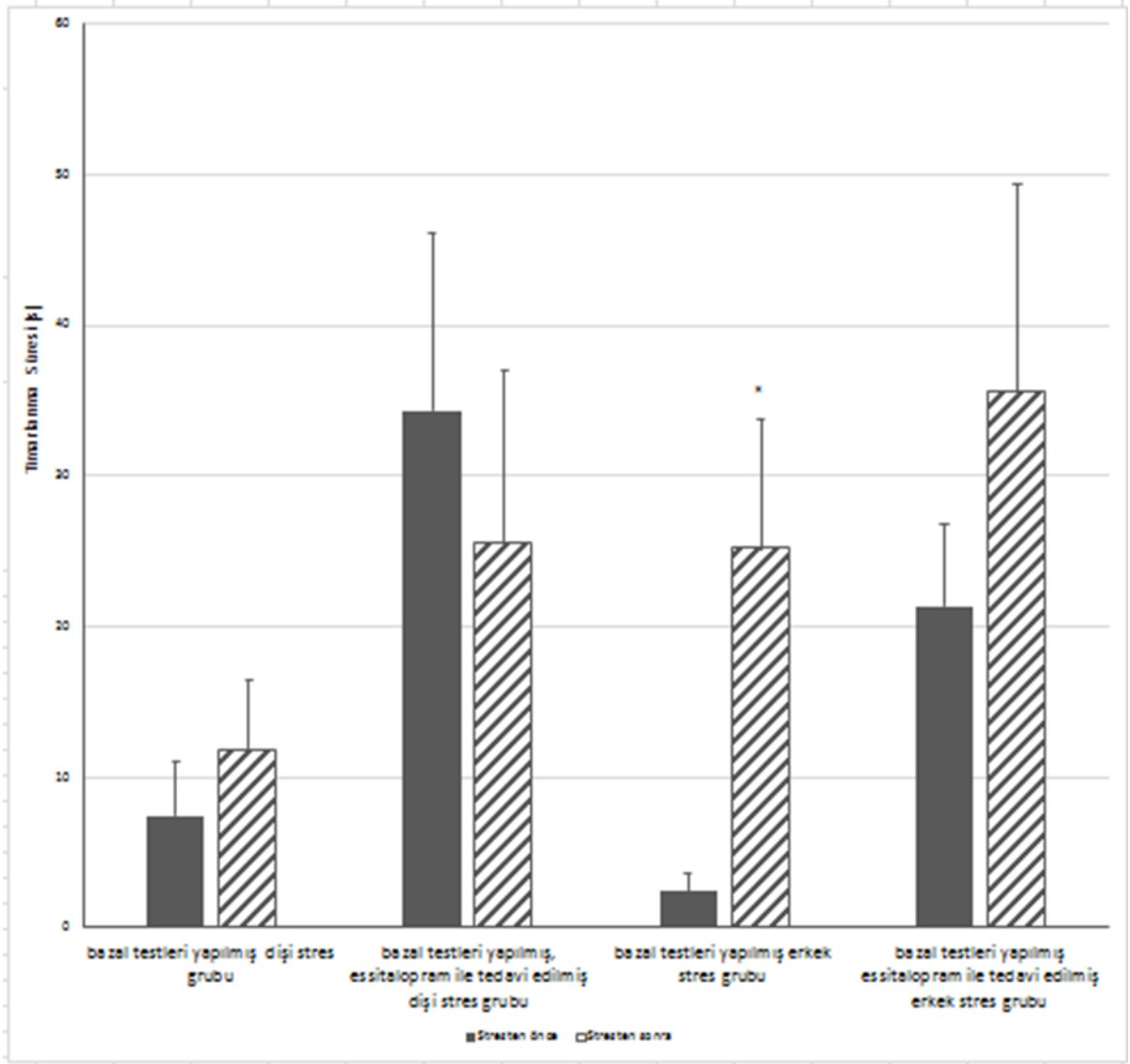
YAL'de, şahlanma süresi paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.15].



YAL'de, tımar süresi paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış erkek stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir [Şekil 1.16].



**Şekil 1.15.** Sıçanlarda YAL'de, her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] şahlanma süresi değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]



**Şekil 1.16.** Sıçanlarda YAL’de, her bir grupta aynı sıçanın deney öncesi [0. gün] ve deney sonrası [14. gün] tımar süresi değerlerinin karşılaştırılması. Koyu renkli sütun deney öncesi, çizgili sütun ise deney sonrası ölçümleri göstermektedir. İstatistiksel farklılıklar, her bir grubun deney öncesi ve sonrası farklılıkları [paired-t testi] olarak hesaplanmıştır. [\*;  $p < 0,05$ , \*\*;  $p < 0,01$ , \*\*\*;  $p < 0,001$ ]

### 3.2. Tartışma

Nöropsikiyatrik hastalıklarda cinsiyetin önemi oldukça tartışmalıdır. Anksiyete bozuklukları kadınlarda daha yaygındır. Kadınlarda erkeklere kıyasla travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) semptomları geliştirme riski neredeyse iki kat daha fazladır [9,10]. Kadınlarda daha yüksek başlangıç ve stres sonrası kortikosteron seviyeleri gibi biyolojik parametrelerdeki farklılık, erkeklerde ve kadınlarda farklı davranışsal sonuçlara yol açan cinsiyet yanlılığından kaynaklanan farklılıkları tam olarak açıklayamamaktadır [11,12] Ancak bu farklılıklar, insanlarda neden iki cinsiyetin travmaya karşı farklı bir davranışsal tepki gösterdiğini açıklamaya

yardımcı olabilir. Erkeklerde daha fazla dışsallaştırıcı semptom indüklenirken (saldırganlık, dürtüsellik ve aşırı uyarılma), içselleştirilmiş semptomlar kadınlarda daha yaygındır (anhedoni, üzüntü ve depresyon) [13,14].

Travmatik olaylarla ilgili nörobiyolojik mekanizmaların anlaşılmasında cinsiyetle ilgili bilgi eksikliği dişi erkek farkıyla ilgili çalışmalarını klinik öncesi araştırmalara dahil etmeyi bir öncelik haline getirmektedir [15].

Bu araştırmada oluşturulan TSSB modelinde erkek ve dişi sıçanlar arasındaki farkları ve hatırlatıcı stresin model üzerine etkisinin incelenmesini amaçlanmıştır.

Araştırmamızdaki bir diğer karşılaştırılacak parametre bazal ölçümleri yapılmış ve yapılmamış gruplar arasında farklılık olup olmadığını saptanmasıdır. Böylece bundan sonraki davranış deneylerinde oluşturulacak stres modellerinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

Davranış testlerinde açık alan test sonuçlarına bakıldığında kat edilen mesafe, bazal testleri yapılmış essitalopram uygulanmış dişi stres grubu ve bazal testleri yapılmış essitalopram uygulanmış erkek stres grubunda anlamlı azalma göstermiştir [Şekil 1.1]. Açık alan testinde katedilen mesafenin azalması stres durumunda görülen bir bulgudur. Ancak bizim çalışmamızda bazal testleri yapılan yani önceden açık alan testine aşına olan ve essitalopram ile tedavi alan grupta bu mesafenin azalmış bulunması ilginçtir. Açık alan testinde mobil zaman paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubu, bazal testleri yapılmış erkek stres grubu ve bazal testleri yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş erkek stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir (Şekil 1.2)

Açık alan testinde merkez zona giriş sayısı ve donma süresi ise tüm gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. [Şekil 1.3, 1.4] Bu da uygulanan stres modelinin bu parametreleri etkilemediğini göstermektedir.

Açık alan testinde merkez alanda geçirilen zaman paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış erkek stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Açık alan testinde şahlanma süresi paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Açık alan testlerinde essitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubunun aktivitelerinde anlamlı azalma olduğu gözlemlenmiştir.

Açık alan testinde deney gruplarının ortalamaları karşılaştırıldığında merkez zona giriş sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.

Merkez zona giriş sayısı açısından bazal testleri yapılmış stres ve essitalopram uygulanmış dişi stres grubu ile bazal testleri yapılmamış dişi stres grubu arasında anlamlı farklılık vardır (Şekil 1.4). Hem dişi hem de erkek gruplarında stres oluşturulduktan sonra merkez zona giriş sayılarında azalma görülmüştür. artmış bulunmuştur. Literatürde de merkez zona giriş sayısının stres durumunda azaldığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (12,13).

Ancak bizim çalışmamızda tedavisiz ve bazal testleri yapılmamış grupta merkez zona giriş sayısı fazla bulunmuştur. Bu durum essitalopramın post travmatik stres tedavisinde yeterince etki göstermemesi ile açıklanabilir.

Açık alan testinde şahlanma süresi de stresle azalma gösteren bir parametredir. Çalışmamızda bazal testleri yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubunda şahlanma süresinde anlamlı azalma

gözlemlenmiştir. [Şekil 1.7] Dişi grupta tedavi olsa da erkek gruba göre daha stresli olduğunu gösteren bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

YAL'de, mobil zaman ve kat edilen mesafe karşılaştırıldığında, gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.9, 1.10]. Literatürde stres modelinde mobil zaman ve katedilen mesafede azalma olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur (14,15).

YAL'de, testinde donma süresi gruplarda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [Şekil 1.11].

Açık kola giriş sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. Bazal testleri yapılmış, essitalopram uygulanmış dişi stres grubu ve bazal testleri yapılmış erkek stres grubunun; bazal testleri yapılmış dişi stres grubu ile aralarında açık kola giriş sayısı açısından anlamlı farklılık vardır. Bazal testleri yapılmış dişi stres grubunda açık kol giriş sayısı bu iki gruptan daha fazladır. [Şekil 1.12].

YAL de açık kola giriş sayısının azalması stresle birliktelik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda essitalopram tedavisi alan erkek grubu ve bazal testleri yapılmış ve ortama alıştırılmış erkek grubunda açık kola giriş sayısının az olduğu saptanmıştır. Bu durum literatürle uyumlu değildir. Bunun nedenlerinden biri essitalopramla stres tedavisinin 14 günde çok yeterli olmayışı olabilir. Bir diğer açıklama da davranış testlerinde deney gruplarındaki hayvan sayısının az olduğu için net bir sonuca varmanın güçlüğü olduğu düşünülmektedir.

Sıçan TSSB modellerinde, stresin modelinin ve tedavinin işe yarayıp yaramadığını göstermek için en çok başvurulan parametrelerden biri YAL'deki açık kolda geçirilen zaman değeridir. Bizim çalışmamızda da YAL'de, açık kola giriş sayısı paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış, essitalopram ile tedavi edilmiş dişi stres grubu ve bazal testleri yapılmış erkek stres grubu grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir (Şekil 1.13).

YAL'de, tımar süresi paired t-test kullanılarak karşılaştırıldığında, bazal testleri yapılmış erkek stres grubunda anlamlı azalma gözlemlenmiştir (Şekil 1.16). Bu sayısının azalması da stresle birliktelik göstermektedir.

Davranış deneylerinde sonuçlar multifaktöryel nedenlerle değişiklik gösterebilmektedir. Bu araştırmada da farklı davranış testlerinde farklı sonuçlar alınmasının nedeni bu olabilir. Bazal testlerin yapılmasının ortama alıştırma nedeniyle anksiyete üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülebilir. Bazal testlerin uygulanması konusundan literatürde yeterli araştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle bir literatür karşılaştırması yapılamamaktadır. Bu anlamda bizim araştırmamız bir ilk sayılabilir.

Bu veriler ışığında, tüm davranış testleri birlikte değerlendirildiğinde, bazal test yapılan ve yapılmayan gruplar arasında stres üzerine etkileri konusunda net bir farklılık gözlenmemektedir.

Bunun yanısıra cinsiyet farkının da davranış testleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmektedir.

#### 4.Sonuç

Sonuç olarak, TSSB modelinde dişi erkek arasında belirgin bir fark bulunmadığı ve hatırlatıcı stres uygulamasının da uygulanan davranış testlerinden açık alan testi ve yüksek artı labirent test parametrelerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.

#### Referanslar

1. Schöner J. et al. Kronenberg G. Post-traumatic stress disorder and beyond: an overview of rodent stress models. *J Cell Mol Med.* 2017 Oct;21(10):2248-2256.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Stanford S. Central noradrenergic neurones and stress. *Pharmacol Ther.* 1995;68:297-342.
4. Koenen KC. et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2017. 47:2260-74
5. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(3):263-78.
6. Aspesi D, Pinna G. Animal models of post-traumatic stress disorder and novel treatment targets. *Behav Pharmacol.* 2019 Apr;30(2 and 3-Spec Issue):130-150.
7. Seale JV. et al. Gonadectomy reverses the sexually diergic patterns of circadian and stressinduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in male and female rats. *J Neuroendocrinol.* 2004. 16:516-524.
8. Peri T. et al. Psychophysiological assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2000; 47:512-519.
9. Belzung C, Lemoine M. Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2011;1:9.
10. Murphy S. et al. Sex differences in PTSD symptoms: a differential item functioning approach. *Psychol Trauma.* 2018. 10:67-75.
11. Zoladz PR. Animal models for the discovery of novel drugs for post-traumatic stress disorder. *Expert Opin Drug Discov.* 2021 Feb;16(2):135-146.
12. Zoladz PR. et al. Psychosocial predator-based animal model of PTSD produces physiological and behavioral sequelae and a traumatic memory four months following stress onset. *Physiol Behav.* 2015;147:183-192.
13. Zoladz PR. Animal models for the discovery of novel drugs for post-traumatic stress disorder. *Expert Opin Drug Discov.* 2021 Feb;16(2):135-146.
14. Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. *Transl Psychiatry.* 2020 6;10(1):132.doi: 10.1038/s41398-020-0806-x.
15. Murphy S. et al. Sex differences in PTSD symptoms: a differential item functioning approach. *Psychol Trauma.* 2018. 10:67-75.