

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA TALAMUS HACİMLERİ VE KLİNİK
DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer ÖZER**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murad ATMACA**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN V.

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Murad ATMACA

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Murad ATMACA _____

Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ _____

Doç. Dr. Osman MERMİ _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve becerilerini benden esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan ve tezimin oluşmasında desteğini gördüğüm Prof. Dr. Murad ATMACA başta olmak üzere, değerli hocalarım, Yard. Doç. Dr. Osman MERMİ ve Yard. Doç. Dr. Sevda KORKMAZ' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarım ve klinik personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime, sevgili eşim Mesude hanıma teşekkür ederim.



ÖZET

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), travmatik yaşantı sonrası, olayı tekrar tekrar yaşama, anımsatan uyaranlardan kaçınma, artmış uyarılmışlık hali ile karakterize iyi tanımlanmış ruhsal bir bozukluktur. Son yıllarda travma sonrası stres bozukluğu hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, hastalığın belirleyici belirti ve bulguları ile ilişkili olması muhtemel anormallikler saptanmıştır. Bu çalışmada, travma sonrası stres bozukluğunun etyopatogenezini daha iyi anlayabilmek için hastalarda sağ ve sol talamustaki morfometrik değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre TSSB tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 16 hasta ile 15 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Klinisyen Tarafından Uygulanan Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ölçeği (TSSB-Ö) ve SCID-I uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak sağ ve sol talamusun volümetrik ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar TSSB' li hastaların hem sağ hem de sol talamus hacimlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, sol talamus hacmi ile TSSB-Ö kaçınma/küntlük (C) alt ölçek puanı arasında korelasyon saptandı.

Sonuç olarak talamusun travma sonrası stres bozukluğunun hem patofizyolojisi hem de klinik seyri ile ilişkisinin olabileceği söylenebilir. Bu bölgelerin fonksiyonel özelliklerini inceleyen görüntüleme teknikleri ve bilişsel işlevleri inceleyen testlerin birlikte ele alındığı çalışmaların daha önemli ve verimli sonuçlara ulaşılmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Travma sonrası stres bozukluğu, talamus hacimleri, MRG

ABSTRACT

THALAMIC VOLUMES IN PATIENT WITH POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER AND RELATIONSHIP WITH THE CLINICAL VARIABILITIES

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder whose properties of diagnosis were well-determined and characterized with re-experiencing symptoms (e.g., nightmares, flashbacks), hyperarousal and avoidance symptoms. Recently, in neuroimaging studies, some abnormalities that may be related to the signs and symptoms of the disease have been shown. In this study; it has been aimed to investigate the morphometric alterations of thalamus in patients with PTSD for understanding the pathophysiology.

The study comprised 16 PTSD patients who had applied to Firat University Hospital Department of Psychiatry as out- or in- patients and had been diagnosed with PTSD according to the criteria of DSM-IV-TR and 15 healthy controls. The patients were administered the sociodemographical data form, Clinician-Administered PTSD Scale, Beck Depression Scale, Beck Anxiety Scale and SCID. The volumetric measurements of thalamus was performed on patients and control group by using MRI.

The results of the present study showed that patients with PTSD had significantly smaller left and right thalamic volumes than healthy controls. In addition, the reduced left thalamic volume was found to be correlated with CAPS symptom subscore C (avoidance/numbing).

Finally, this can be considered thalamus has a relationship with both pathophysiology and clinical course of the disease. Our study suggested that the investigations which use together the imaging technique that examine the functional qualifications of this area and the tests research the cognitive functions, make us to provide to reach more important and effective results.

Key Words: Posttraumatic stress disorder, thalamic volumes, MRI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Tanım	3
1.1.3. Etyoloji	6
1.1.3.1. Travma Sonrası Stres Bozukluğu ile ilgili teorik görüşler	6
1.1.3.1.1. Dinamik teori	6
1.1.3.1.2. Bilişsel ve bilgi işleme modelleri	7
1.1.3.1.3. Koşullanma modeli	9
1.1.3.1.4. Atıf Teorisi	9
1.1.3.1.5. İkili temsiliyet teorisi	9
1.1.3.2. Travma Sonrası Stres Bozukluğu ile ilgili biyolojik modeller	9
1.1.3.2.1. Noradrenerjik sistem	10
1.1.3.2.2. Serotonerjik sistem	12
1.1.3.2.3. Dopaminerjik sistem	13
1.1.3.2.4. Endojen opiyat sistemi	13
1.1.3.2.5. Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve hipotalamo-pituiter-adrenal aks sistemi (HPA)	13
1.1.3.2.6. Benzodiazepin sistemi	14
1.1.3.2.7. Yapısal anormallikler	14
1.1.3.3. Travma ile ilişkili bulunan travma sonrası tanı grupları	14

1.1.3.4. Sınıflama sistemlerinde genel olarak stresörlerle ilişkilendirilen tanılar	15
1.1.3.5. Ruhsal travma sonrasında ortaya çıkan stres bozukluğu gelişiminin belirleyici faktörleri	15
1.1.4. Epidemiyoloji	17
1.1.5. TSSB’de klinik seyir	18
1.1.6. TSSB’de ayırıcı tanı	19
1.1.7. TSSB ve komorbidite	21
1.1.8. TSSB’de tedavi	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	25
2.2. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	25
2.3. Çalışmada Kullanılan Araçlar	26
2.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	26
2.3.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders) (SCID-I)	26
2.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)	26
2.3.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)	26
2.3.5. Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ölçeği (TSSB-Ö)	27
2.4. Uygulama	27
2.5. MRG İşlem ve Volümetrik Ölçümler	27
2.5.1. İşlem	27
2.5.2. Volümetrik Ölçümler	28
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	31
3. BULGULAR	32
3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	32
3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Talamus Volümleri	34
3.3. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri	34
4. TARTIŞMA	35
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	33
Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Amigdala Volümleri	34



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.	29
Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.	30
Şekil 3. Kesitlerden örnekler III.	30



KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: Anterior Cingulate Cortex
BAÖ	: Beck Anksiyete Ölçeği
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BZ	: Benzodiyazepin
CCK	: Kolesistokinin
CRF	: Kortikotropin Releasing Faktör
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DMPFC	: Dorsomedial Prefrontal Korteks
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
DSM-IV-TR	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı
ECA	: Epidemiologic Catchment Area
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GAD	: Generalized Anxiety Disorder
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter- Adrenal aks
ICD	: International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması)
LC	: Lokus Seruleus
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PFK	: Prefrontal Korteks
SCID-I	: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

SSRI : Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor
TSA : Trisiklik Antidepresan
YAB : Yaygın Anksiyete Bozukluğu



1. GİRİŞ

Travma, bireyin biyolojik ve psikolojik savunma mekanizmalarında yıkım yaratan bir durumdur (1). Travmatik yaşantıyla ilgili olarak 4 temel özellik mevcuttur:

1. İnsan kavrayışının dışında olması: Normalde travmatik olaylar kabul edilen insan kavrayışının dışındadırlar. Dış çevreden gelen herhangi bir tehdide karşı tampon görevi gören bilişsel şemalar dıştan gelen uyarıyı çözemediği zaman ya da bu uyarı bilişsel şemalarda yer almadığında bu yaşantı içselleştirilemez. Karşılaşılan durumla başa çıkabilme yeteneğinin olmaması sonucunda yoğun bir fizyolojik uyarılmışlık ortaya çıkar. Bu uyarılmışlık bilişsel işlemleri birbirinden ayırır ve dezorganize ederek yaşanmakta olan olayın anlamlandırılmasını engeller. Sonuç olarak bu travmatik deneyim kendiliğe dahil edilemeden kalmakla birlikte tekrarlayıcı bir biçimde ilk haliyle yaşanır. Yeniden yaşama durumu motor olarak davranışsal yeniden yaşantılar, görsel olarak flashback ve kabuslar ve dissosiyatif krizler biçiminde ortaya çıkmaktadır (2).

2. Bağlantının koparılması: Çocuklar çevrelerini tanıyıp sosyal açıdan gelişebilmeleri için kendilerini buldukları ortamda güvende hissetmelidirler. Benzer şekilde erişkinlerin de kendilerini güvenli hissedebilmeleri için sosyal ilişkilerin sürekliliği gerekir. Tehlike ve stres durumlarında kişinin diğer insanlarla bağlantıda olma gereksiniminin daha da arttığı bilinmektedir. Çünkü bu bağlantılar kişinin fizyolojik aşırı uyarılmışlığı dengelemesinde büyük önem taşımaktadır (2).

3. Travmatik bağlanma: Özellikle tacize uğramış çocuklarda ortaya çıkmaktadır. Travmatik ilişkinin devamı ancak dissosiyasyonla mümkün olmaktadır. Çocuğa hem sevgiyi veren hem de tacizi yapan aile bireyi varlığında çocuk bu durumu kendisi yaşamıyor şeklinde dissosiyasyonla o aile bireyi ile ilişkisine devam edebilmektedir (2).

4. Kaçışın olmaması: Tüm kaçış yollarının kapalı olması durumunda travmatik yaşantı ortaya çıkmaktadır. Tehdidin güvenli bir şekilde ortadan kaldırılabilme yolları tam anlamıyla kapalı olduğunda başa çıkma mekanizmaları yetersiz kalmaktadır (2).

Stresör, strese sebep olan etmendir ve TSSB tanısının konması için gereklidir. Ancak bozukluğun oluşumu için tek başına yeterli değildir. Travmanın öncesindeki

biyolojik ve psikososyal etmenler ve travma sonrasında gelişen olaylar göz önüne alınmalıdır. Felaketin kitlesel olarak yaşanması durumunda buna maruz kalan grubun bir parçası olmak başa çıkmayı kolaylaştırabilir. Büyük deprem felaketlerinde olduğu gibi, travma nedeniyle sosyal destek sistemlerinin çökmesi başa çıkmayı zorlaştırabilir. TSSB'nin ortaya çıkmasıyla ilişkili çalışmalar stresörün kendi özelliklerinden çok, kişinin travmaya özel yanıtının daha önemli olduğunu göstermektedir. Ağır bir travmadan sonra bile pek çok insanda TSSB gelişmeyebilir. Bununla birlikte, insanların çoğu için önemsiz olabilecek olaylar, öznel anlamından dolayı bazı kişilerde TSSB'ye neden olabilir (3). TSSB'nin gelişimi ile ilgili olarak yatkınlık sağlayan durumlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Borderline, bağımlı veya antisosyal kişilik bozukluğu
2. Çocukluk çağı travması
3. Yetersiz sosyal destek sistemi
4. Psikiyatrik hastalıklara kalıtsal ve bedensel yatkınlık
5. Eşzamanlı aşırı alkol kullanımı
6. Eşzamanlı, stresli yaşam değişiklikleri.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

Travmatik stres ile ilgili ilk tıbbi yaklaşımların 19.yuzyılda ortaya çıktığı, erkek savaş gazileri ile kadınların travmatik stres yaşantıları sonucu ortaya çıkan semptomları alkol ve opiyatlar ile bastırmaya çalıştıkları bildirilmiştir (4, 5). Büyük savaşlar travmatik nöroz tablosu ile ilgili bilgi ve deneyimlerin artmasına neden olmuştur. I. Dünya Savaşı'nda bu bozukluk "siper şoku" ve "asker kalbi" olarak adlandırılmıştır. II. Dünya Savaşı'nda ise benzer tablolar "muharebe yorgunluğu" ve "savaş nörozu" adları ile tanımlanmıştır. II. Dünya Savaşı'nda bu tip kayıpları gözleyen Abraham Kardiner bütün ciddi travmatik yaşantılardan sonra yaygın olarak ortaya çıkan bir semptom kümesi tanımladı. Abraham Kardiner'in "fizyonöroz" olarak adlandırdığı bu semptomlar; atipik rüyalar, travmatik yaşantı ile meşguliyet, kişilikte değişiklikler, korku ve irritabilitydi. Askeri psikiyatristler, II. Dünya Savaşı'nda akut travmatik stresi tedavi etmek için barbituratlar, amfetamin, insülin, eter ve karbondioksit kullanmıştır. Klinik semptomların kronik seyirli olduğunu gözlemleyerek, tedaviyi kısa surede uygulamak, travmanın yakınında olmak ve

askeri göreve geri döndürmek gibi prensiplerin önemli olduğunu vurgulamışlardır. Yine II. Dünya Savaşı sıralarında toplama kamplarında anksiyete, motor huzursuzluk, uyku bozukluğu, gece kabusu, yorgunluk, fobik reaksiyonlar, aşırı endişe, şüphecilik tanımlanmış ve bunlar “toplama kampı sendromu” olarak adlandırılmıştır (6).

II. Dünya Savaşı ve 1941 yılındaki unlu “Coconut Grove” gece kulübü yangınından sonra görülen ve psişik bir travmaya bağlanan bu semptomlar önemli bir akıl hastalığı olarak kabul edilmiş ve 1952’de yayımlanan DSM-I’de yer almıştır. DSM-I’de travmatik stres cevabına ayrı bir kategori olarak yer verilirken sivil ve asker alt tipleri olduğu belirtilmiştir. DSM-II’de ayrı bir kategori olmaktan çıkarılmış, erişkin yaşamda uyum bozukluğu başlığı altına yerleştirilmiştir. DSM-III-R’de 1970’ler boyunca süren çatışmalardan ve Vietnam Savaşı’nın deneyimlerinden faydalanılmıştır. Anksiyete, uyku bozuklukları, kabuslar, amnezi, duygusal küntlük, huzursuzluk, sosyal geri çekilme, dürtüsellik gibi belirtilerin söz konusu olduğu bu klinik tablo için TSSB tanısı kullanılmaya başlanmıştır. DSM-III-R’de travmatik olayın insanların yaşadığı sıradan olaylardan daha farklı şiddette olması gerektiği belirtilmiş, ayrıca kaçınma semptomlarının (gelecek belirsizliği ve travmatik olaya azalmış ilgi) varlığı vurgulanmıştır (5, 7, 8). DSM-IV’te travmatik olayın tanımlanmasına ilişkin değişiklikler (olayın kendisi ve travmaya emosyonel yanıt) yer almıştır. DSM-III-R’deki belirtilere ek olarak travmayı anımsatan durumlarda fizyolojik bir aşırı tepki söz konusudur. Kaçınma ve tepkisizlikle birlikte olması beklenmektedir.

1.1.2. Tanım

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel Elkitabı-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) (DSM-IV) travmatik olayı gerçek bir ölüm tehdidi, ağır bir yaralanma ya da fiziksel bütünlüğe bir tehdit olayını yaşamak, tanık olmak veya öğrenmek olarak tanımlamıştır. Buna bağlı olarak işkence, savaş, saldırı, tecavüz, bombalama, yangın, doğal felaketler (deprem, su baskını, fırtına, vb.), çeşitli kazalar (iş kazaları, trafik kazaları) travmatik olaylar olarak belirtilmiştir. Travmatik olaylar anksiyete bozuklukları, depresyon, alkol ve uyuşturucu madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı, TSSB, intihar düşünceleri ve girişimleri gibi

ruhsal sorunlara neden olabilir. Travmatik olayların en çok neden olduğu ruhsal sorun TSSB'dir. TSSB belirtileri üç grupta toplanır:

1. Travmatik olayı yeniden yaşama belirtileri: Travmatik olayı çağrıştıran bir uyarana karşılaşılan kişi o olay sanki tekrar oluyormuş gibi hisseder ve davranır. Travmatik olayla ilgili canlı görsel imgeler ve o sırada yaşanan bedensel duyumların hissedilmesi ile tekrar yaşama durumu ortaya çıkar.

2. Kaçınma ve küntlük belirtileri: Travmatik olayı hatırlatan her türlü etkinlik, yer ve kişilerden kaçınma görülebilir. Bu, genellikle bilinçli bir kaçınmadır. Sevdiklerini kaybeden kişiler yeniden sevmeye ve bağlanma konusunda korku duymalarından ötürü insanlarla yakın ilişkiler kurmaktan kaçınırlar. Sevgi, bağlanma nedeniyle travmatik anılar yeniden canlanabilir. Felaketlerle karşılaşanlar, başlarından geçenleri, böyle bir deneyim yaşamamış olan başka insanların anlayamayacağını düşündükleri için travmanın ardından içe kapanıklılık, çevreye yabancılaşma gösterirler.

3. Artmış uyarılmışlık belirtileri: Bu grupta uyku bozuklukları ön plana çıkmaktadır. Uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük yaşanır. Uyku kabuslarla bölündüğünden kabus görmemek için uyumaktan kaçınma görülebilir. Travmatik olayın uyku esnasında olması da bilinçli uyumama çabasının nedeni olabilir. Yine bu grupta dokunma, ses, ışık gibi uyarılara aşırı irkilme tepkisinde bulunma, solunum sıkıntısı, çarpıntı, yerinde duramama gibi sempatik hiperaktivasyona bağlı belirtiler de önemlidir.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel Elkitabı-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR) (DSM-IV-TR) 'ye göre;

1) TSSB semptomları (yeniden yaşama, kaçınma, aşırı uyarılma) en az bir ay sürmelidir,

2) Semptomların travmatik olaydan sonraki dört hafta içinde ortaya çıktığı ve iki günle dört hafta arasında sürdüğü kişilere akut stres bozukluğu tanısı konur,

3) Semptomlar üç aydan daha kısa sürerse bu bozukluk akut olarak belirtilir,

4) Semptomlar üç ay ya da daha uzun sürerse bu bozukluk kronik olarak belirtilir,

5) TSSB travmatik olaydan altı ay veya daha uzun bir süre sonra başlarsa "gecikmeli başlangıçlı" olarak tanımlanır.

Travma sonrası stres bozukluğu tanısı almış olan hastalar travmatik olaya yönelik öfke ve utanma, dış dünyaya karşı güvensizlik duyguları besleyebilirler. Kişinin normal hayatını engelleyen bu bozukluk tedavi edilmeme durumunda senelerce ve hatta ömür boyu sürebilmekte ve sosyal, çalışma ve aile hayatını olumsuz yönde etkilemektedir.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel Elkitabı-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR) (DSM-IV-TR) 'ye göre travma sonrası stres bozukluğu tanı ölçütleri:

A. Aşağıdakilerden her ikisinin de bulunduğu bir biçimde kişi travmatik bir olayla karşılaşmıştır:

(1) Kişi, 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 karşı karşıya gelmiştir.

(2) Kişinin tepkileri arasında aşırı korku, çaresizlik ya da dehşete düşme vardır. Not: Çocuklar bunların yerine dezorganize ya da ajite davranışla tepkilerini dışa vurabilirler.

B. Travmatik olay aşağıdakilerden biri (ya da daha fazlası) yoluyla sürekli olarak yeniden yaşanır:

(1) Olayın, elde olmadan tekrar tekrar anımsanan sıkıntı veren anıları; bunların arasında düşümler, düşünceler ya da algılar vardır. Not: Küçük çocuklar, travmanın kendisini ya da değişik yönlerini konu alan oyunları tekrar tekrar oynayabilirler.

(2) Olayı, sık sık, sıkıntı veren bir biçimde rüyada görme. Not: Çocuklar, içeriğini tam anlamaksızın korkunç rüyalar görebilirler.

(3) Travmatik olay sanki yeniden oluyormuş gibi davranma ya da hissetme (uyanmak üzereyken ya da sarhoşken ortaya çıkıyor olsa bile, o yaşantıyı yeniden yaşıyor gibi olma duygusunu, illüzyonları, hallüsinasyonları ve dissosiyatif “flashback” epizodlarını kapsar).

(4) Travmatik olayın bir yönünü çağrıştıran ya da andıran iç ya da dış olaylarla karşılaşma üzerine yoğun bir psikolojik sıkıntı duyma

(5) Travmatik olayın bir yönünü çağrıştıran ya da andıran iç ya da dış olaylarla karşılaşma üzerine fizyolojik tepki gösterme

C. Aşağıdakilerden üçünün (ya da daha fazlasının) bulunması ile belirli, travmaya eşlik etmiş olan uyarılardan sürekli kaçınma ve genel tepki gösterme düzeyinde azalma (travmadan önce olmayan)

(1) travmaya eşlik etmiş olan düşünce, duygu ya da konuşmalardan kaçınma çabaları

(2) travma ile ilgili anıları uyandıran etkinlikler, yerler ya da kişilerden uzak durma çabaları

(3) travmanın önemli bir yönünü anımsayamama

(4) önemli etkinliklere karşı ilginin ya da bunlara katılımın belirgin olarak azalması

(5) insanlardan uzaklaşma ya da insanlara yabancılaştığı duyguları

(6) duygulanımda kısıtlılık (örn. sevme duygusunu yasayamama)

(7) bir geleceği kalmadığı duygusunu tasıma (örn. bir mesleği, evliliği, çocukları ya da olağan bir yaşam süresi olacağı beklentisi içinde olmama)

D. Aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması ile belirli, artmış uyarılmışlık semptomlarının sürekli olması:

(1) uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük

(2) irritabilite ya da öfke patlamaları

(3) düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada zorluk çekme

(4) hipervijilans

(5) aşırı irkilme tepkisi gösterme

E. Bu bozukluk (B, C ve D Tanı Ölçütlerindeki semptomlar) 1 aydan daha uzun sürer.

F. Bu bozukluk, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur (3).

1.1.3. Etyoloji

1.1.3.1. Travma Sonrası Stres Bozukluğu ile ilgili teorik görüşler:

1.1.3.1.1. Dinamik teori: Sigmund Freud'a göre travma önceden mevcut olan, yatışmış fakat çözülmemiş psikolojik bir çatışmayı yeniden harekete geçirmektedir. Çocukluk çağı ile ilgili travmanın tekrar canlanması regresyonla ve represyon, inkar, yapma-bozma savunma mekanizmalarının kullanılmasıyla sonuçlanmaktadır (1). Krystal, çocukluk çağındaki psikik travma neticesinde affektif gelişimin durakladığını ve erişkinlikte yaşanan travma neticesinde affektif gelişimin regresyona uğradığını belirtmektedir. Horowitz travmaya maruz kalanların travmayı

inkar ettiğini veya kabuslar ve flashback gibi kompulsif tekrarlar içinde olduğunu gözlemlemiştir. Ağır bir travma sonrasında en sık ortaya çıkan psikolojik durumları belirlemiştir:

1. Yas veya keder
2. Hayatta kalmaya dair suçluluk duygusu
3. Yıkıcı dürtüler, öfke ve öfke duygularına yönelik suçluluk duyguları
4. Yıkıcı olmakla ilgili korkular
5. Çaresizlikle ilgili utanç duyguları
6. Kurban olarak belirlenme korkusu
7. Travmatik olayın tekrarlayacağı ile ilgili korku
8. Direkt travma kaynağına yönelik yoğun öfke (1)

1.1.3.1.2. Bilişsel ve bilgi işleme modelleri: Belirli kognitif şemalara oturmayan ve günlük hayatta yaşanan deneyimlerin dışında kalan travmanın, bu özelliklerinden ötürü inkar, kabuslar ve zorlayıcı travma anılarıyla yeniden yaşandığı düşünülmektedir (9). Kişide var olup dünyadaki yerini, güven duygularını, benlik saygısını ilgilendiren bazı temel varsayımların çığnenmesi travmanın bir diğer etkisidir (9). İnsanların birbiriyle bağ kurma ihtiyacı bilinen bir gerçek olmakla birlikte bu bağların travma sonrasında ortaya çıkan fizyolojik uyarılmayı azalttığı ileri sürülmektedir. Bu bağların kopması TSSB oluşumunda bir etken olarak ortaya çıkmaktadır (9). Bilişsel modelde, anksiyete, kızgınlık ya da umutsuzluk gibi olumsuz duygular yaşanmasının en önemli sebebi, olayların kendisi değil, bu olaylarla ilgili beklentiler ve yorumlardır. Var olan tehlikenin daha abartılı olarak değerlendirilmesi sonucunda kişide otomatik olarak “anksiyete programı” aktive olur. Bu program evrimsel geçmiş sonunda kazanılan, kişisel deneyimlerle geliştirilen ve tehlike karşısında oluşabilecek zararlardan korunma amacını güden tepkileri kapsamaktadır. Bu programın aktive olmasıyla devam ettirilen davranışta inhibisyon oluşur; kaçmak ya da mücadele etmekle ilgili olarak otonomik uyarılmışlık düzeyinde değişiklik gözlenir ve muhtemel tehlike kaynakları gözden geçirilir (10).

İnsanlardaki anksiyete ve depresyonu açıklamaya yönelik önemli katkıda bulunan hayvan deneylerinde kontrol kaybı ve beklenmeyen stresin rolü araştırılmıştır. Bu deneylerde kontrol edilemeyen, önceden kestirilemeyen stresin

davranış üzerinde yaptığı etkilerdir. Elektirik şokuyla ortaya çıkarılan bu stres, hayvanlarda şok sonrasında ortaya çıkan davranış bozukluklarını belirleyen en önemli etkidir. Hayvanlardaki davranış bozuklukları insandaki anksiyete ve depresyona karşılık gelen davranış özellikleridir. Kontrol kaybı insanlarda da problem çözme yetilerini azaltır; edilgenliği artırır; anksiyete, depresyon ve düşmanlık duyguları oluşturur. Kontrol edilemeyen şokların öğrenilmiş çaresizlik meydana getirdiği hayvanlar, sonraki dönemde kontrol edebilecekleri şoklar uygulandığında kontrolü sağlayamamaktadırlar. Bu durum, gelecekte karşılaşılabilecek stres etkeni üzerinde kontrol sağlamaya çalışmanın fayda vermeyeceği inancı; tepki-sonuç ilişkilerini görememe ve dolayısıyla gelecekte kontrol edilebilecek durumları tanıyamama; meydana gelen şoka karşı duygusal tepkilerde azalma ile birlikte edilgenliğin artması şeklinde, kontrol kaybının oluşturduğu bozukluklara bağlı olabilmektedir (9). Kaçılabilir şokla karşılaşan hayvanlar daha uzun süreli kaçılmayan şoklara maruz kaldıklarında çaresizlikle ilgili belirtiler göstermeyip şok sonrası oluşan fizyolojik değişiklikleri önleyen ve uzun süre kalıcı olan bağışıklık kazanmaktadırlar. Öğrenilmiş çaresizlik ise etkinliğini kaybetmektedir. Stresi ortaya çıkaran durumlardan kendini sorumlu tutup bu nedenin kalıcı olduğunu düşünen ve olayları genelleme eğiliminde olan insanların daha çok depresyona yatkın oldukları ileri sürülmektedir. Sadece kontrolsüzlük fikri ve çaresizlik değil, kontrolü sağlamaya yönelik girişimlerin de faydasız olacağı şeklindeki inanç, umutsuzluk da depresyonda belirleyici rol oynarlar. Anksiyete ve korkunun etyolojisinde kontrolsüzlük önemli bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Anksiyete ve depresyonun yüksek oranda birlikte görülmesi kontrolsüzlüğün her ikisinde de önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (9). Travmanın ardından oluşan ilk tepkileriyle yeterince baş edemeyenler travma ile ilgili uyarılardan kaçınma geliştirirler ve böylece anksiyeteyi azaltma yoluna giderler. Kaçınma fiziksel çevreyle ilişkili olabileceği gibi duygusal, düşünsel, imgesel düzeyde de olabilir. Psikojenik amnezi anksiyete oluşturan uyarana karşı bilişsel bir kaçınmadır (11). Kontrol edilebilir olma korkuya sebep olan uyarının oluşturduğu stresi azaltabilir. Bunun tersi durumda öğrenilmiş çaresizlik, yanıt vermede ve yanıtların etkili olduğunu görmede güçlükler meydana gelir (11). Travmadan sonra birtakım düşünsel/bilişsel çarpıtmalar görülebilir. Bunlar sorunların başlamasına ve mevcut

sorunlarda artışa yol açarlar. Yaşanan ciddi bir travma sonrasında benzer bir travmanın yeniden yaşanabileceği ihtimali daima olması beklenenden daha yüksektir. Travmanın ardından ortaya çıkan olumsuz şartlara karşı yardım çalışmalarına katılma gibi faaliyetler travmanın etkileriyle daha kolay başa çıkabilmeyi ve kontrol duygusunu sağlayabilir (12).

1.1.3.1.3. Koşullanma modeli: Korku ve kaçınmanın edimsel koşullanma ile edinildiğini, travma esnasında bulunan nötral uyarıların koşullanmış hale gelerek TSSB’de yüksek seviyede irkilme tepkisine sebep olduğunu ileri sürmektedir (13). Kestirilemezlik ve kontrol edilemezlik: Travmatik stresörün kestirilemez ve/veya kontrol edilemez olup olmaması korku yanıtının gelişmesini ve sürmesini etkilemektedir. Stresörlerin kestirilebilir olması travmaya maruz kalanları psikolojik travmatizasyondan koruyabilir (14).

1.1.3.1.4. Atıf teorisi: Travmatik olaylar ile ilgili olarak farklı atıflarda bulunmak değişik baş etme ve uyum düzeneklerini harekete geçirmektedir (14). Bütünleyici model: Travmatik olay travma esnasında travmanın hemen işlenmesine müdahale eden aşırı bir sıkıntıya neden olur. Bu işleme bozukluğu travma sonrasındaki dönemde de devam eder. Travma bilinç düzeyine ulaşamaz veya kasıtlı bir şekilde bilinç düzeyine geri getirilip düzenlenir. Bu modelde yeniden yaşantılama durumu geçmiş yaşantılardan ve/veya kişilikten etkilenmektedir (14).

1.1.3.1.5. İkili temsiliyet teorisi: Travmaya maruz kalan kişinin olumsuz duyguları kontrol edebilmek amacıyla değişik şekillerde düzenlediği “sözel açıdan kabul edilebilir” lerin tekrarlayıcı biçimde kabulünü (öfke, üzüntü, suçluluk gibi duygusal yanıtlar) ve “durumsal açıdan kabul edilebilir” lerin aktivasyonunu (tekrar eden anılar, geri dönüşler) kapsamaktadır.

1.1.3.2. Travma Sonrası Stres Bozukluğu ile ilgili biyolojik modeller:

Travma sonrası stres bozukluğu belirtileri, biyolojik ve psikolojik etkenlerin bir bileşkesidir. İç ve dış çevreden ulaşan bilgileri süzme ve işleme amacıyla beyin sapı, talamus, bazal gangliya, limbik sistem, serebellum önemli bir sistem oluştururlar. Uyarılara uygun yanıt verilebilmesi için bu sistemin uyum içinde çalışması gereklidir. Ancak TSSB’de bu sistemin işlevlerinde aksamalar meydana gelmektedir. Beyinde saldırgan ve zararlı belirtileri algılama açısından en hassas bölge amigdaladır. Esas olarak strese verilen yanıtı belirleyen amigdala korkunun

neden olduğu nörokimyasal süreçleri aktive eder. Vücutta strese karşı verilen en çabuk yanıtlardan biri olan sempatik boşalım sonucunda kalp atım hızında ve kan basıncında artış meydana gelir ve iskelet kaslarında kan akımı ve glukoz tüketimi artar. Böylece karşıt durumdan kaçma yanıtı oluşur. Bu, “savaş ya da kaç” reaksiyonu olarak tanımlanmıştır (15). Bunun ardından, sempatik sinir sisteminden bağımsız olan parasempatik yanıt ortaya çıkar. Beyin nöropeptitleri hipotalamo-pituiter-adrenal aksı aktive eder ve sonuçta adrenal bezden kortizol salgınır (15). Stresörün şiddetinin artmasıyla katekolamin ve kortizol düzeyleri de artar. Katekolaminler hayati organların enerji kullanımını artırırken, kortizol stresin başlangıcında sempatik aktivasyonu ve diğer nöronal savunma reaksiyonlarını yani strese yanıtı sona erdirir (16).

1.1.3.2.1. Noradrenerjik sistem: Organizmanın tehlikelerle başa çıkabilmesi ile ilgili olarak temel nörotransmitter olan noradrenalinin en çok poststaki locus ceruleusta bulunduğu saptanmıştır. Locus ceruleus orta beyinde yerleşmiş olan, korku ve alarm yanıtlarında önemli bir rol oynayan ve “travma merkezi” olarak adlandırılan küçük bir çekirdektir (17). Hayvanlarda locus ceruleusun tahribi aldırılmaz bir biçimde cesaretle tehlikeli davranışlara yönelmeye sebep olur (18). TSSB’de noradrenerjik sistem en fazla araştırılan sistem olmakla birlikte, anksiyete, korku, vijilans ve seçici dikkatte rol oynamaktadır. Bellek ve öğrenme açısından da önemli bir konuma sahiptir (19). TSSB’nin anlaşılmasında, hayvan modellerinden birisi olan “kaçınılmaz şok” (inescapable shock) yardımcı olmaktadır. Öğrenilmiş çaresizlik ile sonuçlanan bu model insanların verdikleri yanıtlara benzerlik göstermektedir. Yani hayvanlardaki stresten kaçamama, öğrenme, ödül amaçlı davranış motivasyonunda ve araştırıcı davranışta azalma gibi öğrenilmiş çaresizlik belirtileri ile TSSB’deki sosyal geri çekilme, anhedoni, bilişsel işlevlerde bozulma, mesleki disfonksiyon ve afektif sıklık gibi kaçınma belirtileri birbirine benzerlik göstermektedir (20). Kaçınılmaz şok ile ilk defa karşılaşma durumunda noradrenalin sentezi ve salgınımında artış olduğunu, tekrarlayan stres esnasında bu sentezin hipokampus, hipotalamus, amigdal, locus ceruleus, korteks gibi bölgelerde tüketilen noradrenalinin karşılayamadığını düşündüren kanıtlar mevcuttur (21). Aşırı tüketime bağlı olarak, noradrenalin eksikliği postsinaptik adrenerjik reseptörlerde duyarlılık artışına veya up-regulasyona sebep olabilir. Tekrarlayan hafif stresler karşısında bile,

tüketim sonucu aşırı üretim koşullanmış bir yanıt şeklinde ortaya çıkar. Kaçınılmaz şoka bağlı öğrenilmiş çaresizlik yanıtı, travma öncesi noradrenerjik Q2 agonisti klonidin uygulamasının sağladığı noradrenerjik blokaj ile engellenebilmektedir. Locus ceruleus baskılayan trisiklik antidepressan, monoaminoksidaz inhibitörleri, benzodiazepin, etanol gibi ilaçlarla da öğrenilmiş çaresizlik hafifletilebilmektedir (20, 21). Katekolamin depolarını boşaltan rezepin ile yohimbin, kokain gibi locus ceruleus uyarıcı ilaçlar öğrenilmiş çaresizlik belirtilerini alevlendirmektedir (22). TSSB tanısı olan bir grup hastada yapılan bir çalışmada bu hastalara yohimbin verilip anormal adrenerjik etkinlik gösterilmeye çalışılmıştır (20, 23). Yohimbin presinaptik Q2 otoreseptör antagonistidir. Noradrenerjik nöronların aktive olmasını sağlar. Southwick ve arkadaşları bu çalışmayı travmatik yaşantının amigdaledeki noradrenerjik reseptörlerin bellek ve bellek kayıtlarıyla ilişkisi olduğunu düşünerek gerçekleştirmişlerdir (23). Bu ilişki yüzyılımızın başında Janet ve Freud tarafından hastaların travmaya bağlandıkları, kompulsif biçimde tekrar yaşantıladıkları şeklinde bildirilmiştir (24). Gece kabusları, canlı anılar, geriye dönüşler (flashback) tekrarlayıcı bir şekilde bilince gelmektedirler. Travma tarafından indüklenen nörobiyolojik faktörler yeniden yaşantılamaya katkıda bulunmaktadır. Locus ceruleusun hipokampus ve amigdale uzanan noradrenerjik projeksiyonları hafızadan çağırmaı kolaylaştırıcıdır (21, 25). Locus ceruleusun uyarılması ve amigdale yansıtılması yoluyla yaşantıyla ilgili anıların kodlanması sağlanır. Yohimbin herhangi bir anı henüz belleğe gelmeden bu sistemin uyarılmasına yol açar (23). Yohimbin uygulandıktan sonra TSSB olanlarda %40 oranında geriye dönüş ve %70 oranında panik atak görülmüştür. Panik bozukluğu olanlarda yohimbin verilmesi sonucunda aynı oranda panik atak geliştiği görülmüştür. Bu, TSSB ile panik bozukluğun aynı nörobiyolojik yolu paylaştığını düşündürmektedir. Trisiklik antidepressanlar, monoaminoksidaz inhibitörleri, klonidin locus ceruleus baskılama yoluyla şartlı aşırı uyarılmayı, gece kabuslarını ve geriye dönüşleri azaltabilirler (26). Ayrıca bu ilaçlar locus ceruleusta katekolamin aşırı üretimini ve sonrasındaki katekolamin açığımı engeller. Sinaps aralığında noradrenalin seviyesinde artışa neden olup postsinaptik adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonuna yol açarlar. Sonuçta postsinaptik reseptör duyarlılık artışını geriye çevirmiş olurlar.

1.1.3.2.2. Serotonerjik sistem: Trisiklik antidepresanların ve serotonin geri alım inhibitörlerinin septumda serotoninini arttırarak öğrenilmiş çaresizlik belirtilerini azalttığı belirlenmiştir (27). Böylece serotoninin kaçınılmaz şok ve travma yanıtında rol aldığı gösterilmiştir. Hayvanlardaki tecrit (forced isolation) modeline bağlı saldırganlığın serotonin seviyesinin azalmasına bağlı olduğu bulunmuştur. Bu azalma sonucunda irritabilite, aşırı uyarılma, agresif görünüm ortaya çıkmaktadır ki, bunlar TSSB ile uygunluk göstermektedir (20, 22, 28). Hayvan deneylerinde serotonin agonistlerinin agresyonu azalttığı gösterilmiştir (29). Önceden intihar girişimi olmayıp agresyonu olan 64 hastadaki BOS ile ilgili çalışmalarda serotonin metaboliti 5-HİAA seviyelerinde anlamlı bir düşüklük gösterilmiştir (30). Yapılan bir başka çalışmada dorsal hipokampal nöronlardaki 5-HT₂ reseptörlerinin öğrenilmiş çaresizlikte rol oynadığı ileri sürülmüş ve kaçınılmaz nitelikteki bir stresörle karşılaşmanın ardından anormal bir cevap şeklinde davranışsal inhibisyonun meydana geldiği bildirilmiştir (31). TSSB belirtileri üzerinde serotonerjik sistemin etkisinin meta-klorfenilpiperazin (m-CPP) kullanma yoluyla belirlenmeye çalışıldığı çalışmada m-CPP'nin yohimbine benzer bir şekilde anksiyete, panik ve TSSB belirtilerini meydana çıkardığı gözlenmiştir (32). m-CPP'ye bağlı olarak ortaya çıkan panik ve anksiyetenin 5-HT_{2C} reseptörü, flashback ve travmatik olayı tekrar yaşantılamanın ise 5-HT_{2A} reseptörü ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu sonuçlara göre TSSB hastalarında 5-HT_{2C} ve 5-HT_{2A} reseptör duyarlılığında artış olduğu belirtilebilir (33). Stresörler merkezi sinir sisteminde nöron kaybına neden olabilir ya da morfolojik değişikliklere yol açabilir. Fareler üzerinde yapılan çalışmada stresin ve glukokortikoidlerin hipokampus CA3 (CornuAmmon) piramidal nöronlarında dallanma azalması, boy kısalması ve dendrit morfolojisinde değişiklik oluşturduğu belirlenmiştir (34). Farelerin kullanıldığı bir çalışmada hayvanlara tianeptin uygulanarak bunların hipokampal CA3 nöronlarında stresin etkilerinin gözlenmediği belirtilmiştir (35). Tianeptin deneysel ortamda hipokampüste K⁺ uyarılmalı ekstrasellüler serotonin artısını azaltmak suretiyle etkisini ortaya çıkarmaktadır. Akut stres nedeniyle beyinde serotonin miktarının artış gösterdiğini iddia eden bazı araştırmacılara göre tianeptin serebral korteks ve hipokampüste akut ve kronik uygulanma yoluyla serotonin geri alınımını arttırmakta ve bu da strese karşı nöronal duyarlılığı azaltmaktadır.

1.1.3.2.3. Dopaminerjik sistem: Strese neden olan bir durum sonucu medial prefrontal kortikal bölgede dopaminerjik sistem aktive olur. Stres öncesinde benzodiazepin uygulanması dopamin nörotransmisyonunu azaltır. Dopamin ve dopamin boşalmasına yol açan kokain paranoid belirtilerle birlikte hipervijilansa neden olabilir (19). Ayrıca bellekle ilişkili olan prefrontal korteksin stres sonrasında aktive olması sebebiyle TSSB’de görülen bellek bozukluklarının dopaminerjik sistemle ilgili olabileceği belirtilmiştir (36).

1.1.3.2.4. Endojen opiyat sistemi: Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar stresin indüklediği analjezinin ortaya çıktığını göstermiştir (37). Stres insanlarda da opiyat sentezini arttırmaktadır. Van der Kolk ve arkadaşları şiddetli travmadan kurtulan kişilerde fiziksel analjezi, depersonalizasyon ve psişik uyuşma triadı gözleminden yola çıkmakta ve endojen opiyat salınımının travmaya eşlik eden dissosiyasyon ve psişik uyuşmada da rol oynadığını ileri sürmektedirler (17). Hayvanlarda uygulanan kısa süreli sosyal izolasyon opiyat aracılı analjezi meydana getirirken yakın ilişki kurma davranışı opiyat reseptör blokajı ile arttırılmaktadır. TSSB’deki sosyal kaçınma ve geri çekilmeye opiyat salınımının katkısı olabilir. Opiyatlar locus ceruleus nöronlarının uyarılmasını azaltmaktadır (37). Ayrıca kaçınılmaz şok öncesi hayvanlara opiyat uygulanması sonucunda hipotalamus, hipokampus, talamus, amigdale ve orta beyin gibi bölgelerde noradrenalin salınımı zayıflamaktadır. TSSB tedavisinde denenen opiyaterjik reseptör antagonisti Naltrexone (38, 39) ile flashback’ler düzelmiş ve bu tedavinin sona erdirilmesiyle belirtide tekrarlı görülmüştür.

1.1.3.2.5. Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) ve hipotalamo-pituiter-adrenal aks sistemi (HPA): Özellikle hipokampüste ve amigdalin merkez çekirdeğinde bol miktarda bulunan CRF hayvanlarda intraserebroventriküler yoldan uygulandığında anksiyete davranışını ortaya çıkarmaktadır (40, 41). Noradrenerjik sistem ile CRF-HPA sistemi arasında karşılıklı bir uyarım mevcuttur. Akut stres sonucunda hayvanlarda CRF ve ACTH aracılığıyla glukokortikoid miktarında artış ortaya çıkmaktadır (42). Glukokortikoidler nöron hasarına yol açan mekanizmalardan biridir. Hipokampüsün CA3 hücreleri glukokortikoidlere en duyarlı nöron grubudur. Fareler üzerinde yapılan çalışmada CA3 nöronlarının strese verdiği dejeneratif yanıt ve hipotalamo-pituiter-adrenal aksın strese bağlı uyarılma

yanıtı tianeptin ile engellenebilmiştir. Stres yanıtının inhibe olmuş büyüme ve üreme ile savunma sistemi baskılanması ve artmış glikoneogenezis yanıtlarından glukokortikoidler sorumludur. Kronik TSSB tanısı alan Vietnam gazileri ile ilgili yapılan çalışmalarda kortizol düzeyleri düşük, deksametazon supresyon testinde de süpersupresyon görülmüştür (43). Bunun yanı sıra CRF'ye ACTH yanıtlarının da anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu verilerin ışığında, hipokampus gibi bölgelerdeki glukokortikoid reseptörlerinin duyarlılığında artış olduğu ileri sürülmüştür.

1.1.3.2.6. Benzodiazepin sistemi: Kaçınılmaz şokla karşı karşıya kalan hayvanlarda benzodiazepin reseptörüne bağlanma miktarı %30 azalmaktadır (44). Bu azalma hipotalamus, hipokampus, orta beyin ve striatumda belirgindir ve stres öncesi benzodiazepin uygulaması ile engellenebilmektedir. Benzodiazepinler TSSB'de gerginlik, aşırı uyarılma gibi belirtiler üzerinde etkili olmaktadır (45).

1.1.3.2.7. Yapısal anormallikler: Travma oluşumunda aracı olan beyin bölgeleri metabolizmalarıyla ilgili ölçümler yapılarak belirlenmeye çalışılmıştır. Sol paralimbik yapılarda, sağ hemisfer limbik yapılarda ve sağ ikincil görme alanında akım artışı tespit edilmiştir. Sol inferior frontal (Broca alanı) ve sol orta temporal kortekste akımın azaldığı saptanmıştır (46). TSSB tanısı alan Vietnam gazilerinde yapılan bir çalışmada sağ hipokampus hacminin kontrol grubundakilere göre daha küçük olduğu ve bu durumun sözel bellekte bozulmaya neden olduğu saptanmıştır. Aşırı stres ile salgılanan glukokortikoidler, serotonin ve diğer nöropeptidlerin hipokampüste hasar oluşturduğu veya doğuştan hipokampusü küçük olanların TSSB'ye yatkın olabilecekleri şeklinde bazı hipotezler ortaya atılmıştır (47). Subkortikal yapılardan kaynaklanan emosyonel tepkilerin TSSB belirtilerini meydana çıkarabileceği saptanmakla birlikte kortikal etkilenme ve bilinç kaybının görüldüğü travmalarla ilgili olarak TSSB oluşmayacağı hipotezleri de mevcuttur. Bu hastalarda emosyonel tepkisellik fazla, zorlayıcı düşünceler ise az olarak tespit edilmiştir ki bu durum TSSB belirti kümelerinin beynin farklı bölgelerinden kaynaklanabileceğini akla getirmiştir (48, 49).

1.1.3.3. Travma ile ilişkili bulunan travma sonrası tanı grupları:

a) Travma ile doğrudan bağlantısı olan bozukluklar: Akut stres reaksiyonu, akut stres bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu.

b) Travma öyküsünün olmadığı veya gösterilemediği durumlarda da meydana çıkabilen bozukluklar: Dissosiyatif bozukluk, anksiyete ve depresyon spektrum bozuklukları, borderline kişilik bozukluğu ve yeme bozuklukları.

c) Komorbid durumlar: Alkol-madde kullanımı, depresyon-anksiyete spektrum bozuklukları (50).

1.1.3.4. Sınıflama sistemlerinde genel olarak stresörlerle ilişkilendirilen tanılar:

- a) Akut stres reaksiyonu
- b) Akut stres bozukluğu
- c) Travma sonrası stres bozukluğu
- d) Travma sonrası kalıcı kişilik değişikliği
- e) Uzamış kronik travma sonrası stres bozukluğu
- f) Dissosiyatif bozukluk
- g) Borderline kişilik bozukluğu
- h) Konversiyon bozukluğu
- ı) Somatizasyon bozukluğu
- j) Uyum bozuklukları
- k) Yeme bozuklukları
- l) Depresif bozukluk.

1.1.3.5. Ruhsal travma sonrasında ortaya çıkan stres bozukluğu gelişiminin belirleyici faktörleri:

1.1.3.5.1 Travma öncesi faktörler:

a) Cinsiyet: Kadın olmak TSSB açısından çoğunlukla risk faktörü olarak görülmektedir. Yapılan pek çok çalışmada travmaya maruz kalmış gruplardaki kadınlarda TSSB oranları erkeklerden yüksek bulunmuştur (51-54, 55). Travma tipinin benzer olması durumunda da kadınlarda TSSB oranları erkeklerin iki katı kadar yüksek bulunmaktadır (56).

b) Yaş: Travma anında yaş küçüldükçe TSSB oranları artmaktadır (56, 57). Savaş mağdurlarında yaşlı olmak koruyucu bir faktör olarak kendini göstermektedir (54).

c) Medeni durum: Yapılan çalışmalarda bekar, dul ya da boşanmış olan kişilerde evli olanlara göre daha çok psikopatoloji görüldüğü bildirilmektedir (58).

d) Zeka: Zekanın, travma sonrasında ortaya çıkan strese karşı koruyucu etkiye sahip olduğu çocuklarda ve yetişkinlerde tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada Vietnam

gazilerinde zeka düzeyi düşük olarak tespit edilenlerde TSSB oranlarının daha çok olduğu belirlenmiştir (59). TSSB'ye neden olan etkenin düşük zekanın değil, travmanın kendisi olduğu belirtilmektedir.

e) Travma öyküsü: Geçmişte travmatik bir olayı yaşamış olma gelecekte yaşanacak travmalar sonrasında TSSB gelişimini kolaylaştırmaktadır (53-56, 60). Ancak benzer travma yaşama durumu yeni travmaya daha hazırlıklı olmayı sağlayabilmektedir (61).

f) Ruhsal hastalık öyküsü: Pek çok çalışmaya göre ruhsal rahatsızlık geçirmiş olma TSSB ile pozitif bir ilişki göstermektedir (53, 60, 62-64). Ailede ruhsal hastalık hikayesinin bulunması da önemlidir (65, 66). Geçmişte herhangi bir hastalığın olması şu andaki TSSB ile veya diğer bir ruhsal hastalıkla ilişkili bulunmaktadır. Örneğin yapılan çalışmalarda geçmişteki ruhsal hastalığın türü sorgulanmış ve geçmiş majör depresyonun şu andaki TSSB'yi etkin bir şekilde belirlediği ortaya konmuştur (53, 60).

g) Olumsuz yaşam olayları: Travmatik olayların yanı sıra sıkıntı verici yaşam olayları da TSSB'ye neden olabilmektedir (53, 62, 67, 68). Bu yaşam olayları TSSB yaygınlığı ile ya da TSSB şiddeti ile ilişkili bulunmaktadır. Ayrıca yine bu olumsuz yaşam olaylarının TSSB belirtilerinin kronikleşmesinde rol oynadığını ortaya koyan bulgular mevcuttur (69).

h) Etnik özellikler: Farklı kültür ve ırklardan olan kişileri kapsayan çalışmalarda farklı etnik gruplarda TSSB oranlarının değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Örneğin, Newcastle depremini yaşayan göçmenlerde yerlilere göre daha yüksek oranda TSSB görüldüğü bildirilmiştir (70).

1.1.3.5.2. Travma içi faktörler:

a) Travmanın şiddeti: Genel olarak, travma tipinin şiddetle ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bazı travma türleri daha fazla korku ve dehşete neden olduğu için daha çok psikopatolojiye yol açarlar. Saldırı ve tecavüzün sebep olduğu travma sonrası stres belirtilerinin diğer travma türlerine oranla daha fazla olduğu konusunda genel bir kanı mevcuttur (60). Yaralanma olup olmadığı ya da derecesi (63), yakınların kaybedilip kaybedilmediği (63, 71) gibi durumlar travma şiddetiyle ilişkilidirler. Deprem ve patlama gibi felaketlerde olayın meydana geldiği yere olan yakınlık derecesi de travma şiddetinin bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır.

b) Algılanan şiddet: Travma sırasında algılanan tehdit en önemli belirleyicilerden biridir (72, 73).

c) Maddi kayıplar: Travma nedeniyle oluşan maddi kayıplar travmatik stres belirtilerine yol açabilmektedir (71, 73). Felaketler sonrasında kişinin evini, işini kaybetmesi ya da işini değiştirmek zorunda kalması, taşınması gibi olumsuz şartlar alışılan sosyal destek çevrenin kaybedilmesine neden olur. Maddi kayıplar travmanın göstergesi olabileceği gibi travma sonrasında ortaya çıkan olumsuz yaşam olayları arasına da eklenebilir.

1.1.3.5.3. Travma sonrası faktörler:

a) Olumsuz yaşam olayları: Travmaya maruz kalanlarda yeni insanlarla tanışma, yardım sağlayanlara ulaşma ve mevcut kaynakları kullanma konularında sorunlar ortaya çıkar. Aile problemleri yaşama ve işsiz kalma olasılıkları da daha yüksektir. Tüm bunlar sosyal ve maddi yönden birtakım zorluklara neden olarak travma sonrasındaki stres semptomlarının meydana çıkmasına katkı sağlarlar.

b) Sosyal destek azlığı: Travmanın yol açtığı fiziksel şartlar (yıkılan evler, iş kaybı, sevilen kişilerin ölümü, taşınma) ve ruhsal sorunlar (çevreden uzaklaşma, sosyal ilişki kurmada yetersizlik, ümitsizlik ya da öfke duyguları ile yardım aramama) yüzünden sosyal destek yönünden kayıp yaşanabilir. Bireysel ve sosyal destek kaybı TSSB'ye neden olan faktörlerden biri olarak ortaya konmuştur (53, 71).

c) Hatalı başa çıkma stratejileri: Yaşanan stresli olayla baş etmek için kullanılan çeşitli yöntemler zaman zaman istenmeyen durumlarla sonuçlanabilir. Başa çıkma stratejileri aktif (durumu ya da sonuçlarını değiştirmeye yönelik) ve pasif (kaçınma, olmamış gibi davranma) olarak gruplanabilmektedir. Kişilerin uyguladığı bu stratejilerin kendisi ruhsal problemlerin sebebi olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kaçınma şeklindeki başa çıkma ile travma sonrasında ortaya çıkan ruhsal sorunlar arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (52, 53, 62, 67). Belirli bir başa çıkma yönteminin kullanılması travmanın çok ağır olduğu durumlar için olabilir. Ancak esas olan, başa çıkma stratejilerinin öğretilmesi ve mevcut uygun olmayan stratejilerin değiştirilmesi yoluna gidilmesidir.

1.1.4. Epidemiyoloji

Herhangi bir travmatik olay yaşama olasılığının yapılan çalışmalara göre erkeklerde %43 ile %81,3, kadınlarda ise %36,7 ile %74,2 arasında değiştiği

saptanmıştır. Kadınlarda en sık görülen travma tecavüz ve cinsel saldırılardır. Erkeklerde en sık görülen travma ise savaş yaşantısı, diğer fiziksel saldırılar ve kazalardır. Başkalarının yaşadığı travmayı öğrenme, doğal afete maruz kalma, yakınların ani kaybı gibi olaylarla ilgili olarak cinsiyet farkı saptanmamıştır. Yapılan birçok araştırma sonucunda TSSB'nin yaşam boyu prevalansı %1 ile %9 arasında bulunmuştur (74-76). Bu oran erkeklerde %5 ile %6, kadınlarda %10 ile %14 arasında değişmektedir. TSSB her yaşta görülebilmekle birlikte, yaşları sebebiyle ortaya çıkartıcı durumlarla daha çok karşılaşan genç erişkinlerde daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Bekarlarda, boşanmış kişilerde veya dul olanlarda, ekonomik durumu iyi olmayan kişilerde ve sosyal desteği az olanlarda daha çok görülmektedir (77).

1.1.5. TSSB'de klinik seyir

Çok şiddetli olmayan stresörlerin neden olduğu travmalardaki akut belirtiler genellikle kısa süre içerisinde kaybolmaktadır. TSSB olgularının yaklaşık olarak %30'u tamamen iyileşir. %40'ı hafif ve %20'si ılımlı düzeyde belirtiler göstermeye devam eder. %10'u ise değişmeden yıllar boyu aynı şekilde sürer ya da daha da kötüye gider (77). Tekrar yaşama, kaçınma, artmış uyarılmışlık semptomları oran olarak zaman içinde değişebilir. Tekrar yaşama ile ilgili semptomlar başlangıçta ön plandayken, daha sonra kaçınma semptomları belirginleşebilir. Zaman içerisinde kendiliğinden düzelme oluşmaz. Yaşla birlikte semptomlarda kötüleşme ortaya çıkar. Özellikle irkilme, tedirginlik, kötü rüyalar, depresyon zamanla artış gösterir (78).

Orta yaşlılara göre, genellikle çok gençler ve çok yaşlılar travmatik olayların etkisinde daha fazla kalırlar. Gençlerle ilgili olarak, travmanın yol açtığı sorunlarla başa çıkma konusunda yeterli olmadıkları düşünülmektedir. Yaşlıların genç erişkinlere göre daha katı başa çıkma yöntemlerine sahip oldukları söylenebilir. Ayrıca hayatın sonraki yıllarında ortaya çıkabilen fiziksel sorunlar veya hastalıklar nedeniyle de travmanın etkileri şiddetlenebilir. Kişinin önceden sahip olduğu psikiyatrik rahatsızlık, kişilik bozukluğu gibi durumlar belirli stresörlerin etkilerinde artış sağlar. Sosyal destek sağlanıp sağlanmaması da TSSB'nin gelişimini, şiddetini ve süresini etkileyebilmektedir. İyi bir sosyal destek sağlanması TSSB gelişimi ihtimalini düşürmektedir (79).

Travma mağdurlarından TSSB belirtileri olanlarda depresyon da değerlendirilmelidir. Depresyonun tedavisi ile uzun dönem TSSB'nin prognozu iyileşebilir. Ancak TSSB'de iyileşmenin tam olmayabileceği bilinmelidir. TSSB belirtilerinde düzelme olanlar, travmalarla tekrar karşılaşabilecekleri düşünülerek (örneğin polisler) izlenmelidirler (80).

Travma sonrası stres bozukluğu tanısı alan kişilerin diğer anksiyete bozuklukları ve genel popülasyona göre daha fazla intihar riski taşıdığı belirlenmiştir (81). Kronik TSSB'nin prognozu daha kötü seyretmektedir. Sosyal izolasyon, yeniden yaşantılaşma, aşırı uyarılma alkol ve madde tüketimini arttırabilir. Fobik kaçınmalar da günlük yaşamı olumsuz etkiler. Stresör ne kadar şiddetli olursa TSSB'nin ortaya çıkma ihtimali de o kadar fazla olmaktadır. İyi prognozun kriterleri:

1. Belirtilerin ani başlaması
2. Belirtilerin kısa süreli olması (6 aydan az)
3. Hastalık öncesindeki işlevselliğin iyi olması
4. Güçlü bir sosyal desteğin sağlanması
5. Fiziksel yaralanma ya da tıbbi hastalığın olmaması
6. Önceden psikiyatrik bozukluğun olmaması
7. Madde kullanımının olmaması (78).

Devamlı ve tekrarlayıcı travmaya maruz kalan kişilerde TSSB oranları daha düşük seyretmekle birlikte yüksek oranda kronikleşmektedir. Bozukluğun oluşması kadar seyrinde de travma tipinin yanı sıra yaşanış şekli, yoğunluğu, şiddeti ve kontrol edilebilirliği önemli rol oynamaktadır. Kaliforniya'da çıkan bir yangına maruz kalanlarda olaydan 7-9 ay sonra yapılan bir çalışmada, erken dönemde oluşan belirtilerin TSSB oluşumu ve kronikleşmesinde belirleyici olduğu belirtilmiştir (82). TSSB genel olarak travmanın hemen sonrasında ortaya çıksa da, travmadan yıllar sonra bile gelişebilmektedir. Geç başlangıçlı TSSB'nin geçerliliğini sorgulayan bazı araştırmacılar bunların esasında geç tanı konmuş TSSB vakaları veya eşik altı TSSB'nin alevlenmesi olduğunu ileri sürmektedirler (83).

1.1.6. TSSB'de ayırıcı tanı

Travma sonrası stres bozukluğu diğer psikiyatrik bozukluklarla sıklıkla karıştırılır, dolayısıyla yanlış tedavi edilir. TSSB tanısında göz önünde bulundurulması gereken öncelikli durumlardan biri hastanın geçirdiği travma

sırasında ayrıca bir kafa travması da geçirmiş olma olasılığıdır (84). Ayırıcı tanıda yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, depresif bozukluklar ve organik nedenli psikiyatrik bozukluklar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca sık olarak bu bozuklukların, eş zamanlı olarak birlikte bulunabileceği de akılda tutulmalıdır. İrritabilite, uyarılara aşırı irkilme tepkisi, artmış uyanıklık hali, uyarılardan kaçınma gibi TSSB belirtileri, anksiyete bozukluklarında tanımlanan belirtilerle çok benzeşir. Bu nedenle ki, TSSB anksiyete bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır. Aralarında bazı temel ayrılık noktaları vardır. TSSB'de hastayı rahatsız edici ve zorlayıcı nitelikteki zihinsel meşguliyet travma ve ilişkili anılarla ilgili iken, yaygın anksiyete bozukluğunda hastaların zihinleri, gelecek yaşantılarıyla ilgili korku ve sıkıntılarla meşguldür (85). TSSB ile majör depresyon arasındaki ayırıcı tanıda birtakım nörobiyolojik farklılıklar bilinmelidir:

TSSB'de;

1. REM kısalır
2. REM latensi uzar
3. Rüya ve kabus REM ve non-REM'de görülür
4. Hipotalamik adreno-kortikal hipoaktivite
5. Propranolol tedavide etkili.

Majör depresyonda;

1. REM uzar
2. REM latensi kısalır
3. Sadece REM'de görülür
4. Anormal DST testi
5. Hipotalamik adreno-kortikal hiperaktivite
6. Propranolol agrevasyon yapabilir.

Travma sonrası stres bozukluğundaki birtakım belirti ve bulgular panik bozukluğunda da görülür. Artmış sempatik uyarılmışlık, ani anksiyete artışları ve atakları, trisikliklere, MAOI ve propranolole iyi cevap, depresif semptomlarla sıklıkla beraberlik, locus coeruleus disregülasyonunun ikisinde de önemli rol oynaması ve TSSB'deki yeniden yaşantılama ataklarının panik bozukluk kriterlerini doldurabilmesi gibi benzerliklerine rağmen şu farklılıklar gözden kaçırılmamalıdır:

TSSB'de;

1. Anlamli uyarilarla tetiklenme ve primer olarak anlamli psikolojik etki
2. Uykunun 4. donemi kisalir
3. Ailesel ozellik yok.

Panik bozukluğunda;

1. Ataklar spontan ve primer olarak fizyolojik karakterli
2. Uykunun 4. donemi uzar
3. Ailesel ozellik olabilir (86).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel Elkitabı-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) (DSM-IV)' ye göre TSSB semptomları en az bir ay devam etmelidir. Yine DSM IV'e göre semptomların travmatik olaydan sonraki bir ay içinde ortaya çıktığı ve iki günle dört hafta arasında sürdüğü kişilere "akut stres bozukluğu" tanısı konur. Bu tanı kategorisi ilk kez DSM IV'de yer almıştır (87).

1.1.7. TSSB ve komorbidite

Yaşam boyu TSSB olanlarda diğer birçok psikiyatrik bozukluğun ek tanısı olasılığı da anlamli derecede artmaktadır (88). Breslau ve ark. (89) TSSB'ye en sık eşlik eden Eksen I bozukluklarının majör depresyon ve alkol/madde bağımlılığı olduğunu bildirmişlerdir. Kessler ve ark. (90) erkeklerde %48, kadınlarda ise %49 oranında majör depresyonun TSSB'ye eşlik ettiğini saptamışlardır. Bağımlılarda çocukluk çağı travmasına genel popülasyona göre daha sık rastlanmakta ve yaygınlık oranının %30-%59 arasında olduğu bildirilmektedir (91). Diğer yandan çocukluk çağı travması kişilik bozuklukları, TSSB ve alkol/madde kullanımı için yatkınlığı artıran bir faktör olarak kabul edilmektedir (89, 92, 93).

Travma sonrası stres bozukluğu olan savaş gazilerinden oluşan erkekler ile yapılmış bir çalışmada; alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı, depresyon, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları ve alkol dışı madde kullanımının yaygın olarak görüldüğü belirtilmiştir (94). Sivil popülasyonda yapılan başka bir çalışmada ise; TSSB tanısı olan kişilerdeki madde kullanım bozukluğu prevalansı %21,6 ile %43,0 arasında iken, TSSB tanısı olmayanlarda madde kullanım bozukluğu prevalansının %8,1 ile %24,7 arasında değiştiği bildirilmiştir (89). TSSB olan kadınlarda alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığına göre depresyon ve diğer anksiyete bozukluklarının daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Alkol

bağımlılığının kadın hastalarda daha çok TSSB ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (95, 96).

Alkol/madde bağımlılığı ve TSSB arasındaki yüksek komorbidite oranını açıklamak üzere 4 temel model ortaya atılmıştır. Bu modellerin ilkinde göre alkol/madde kullanım örüntüsü TSSB'den önce gelişmektedir. Alışkanlıklarını devam ettirmek isteyen kullanıcılar kendilerini tekrar tekrar tehlikeli durumlara sokmakta ve neticede çok sayıda fiziksel ve psikolojik travmaya maruz kalmaktadırlar. İkinci modele göre ise TSSB, alkol/madde kullanım örüntüsünden önce gelişmektedir. Bu model alkol/madde kullanımını bir çeşit kendi kendini tedavi etme yönünde kullanmayı kapsamaktadır. Üçüncü modele göre alkol/madde kullanan kişilerde travmadan sonra TSSB gelişimine yatkınlık artmaktadır. Bu yatkınlığın ise, başa çıkma mekanizmalarındaki yetersizlik ve/veya beyin nörokimyasında ortaya çıkan değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dördüncü modele göre ise, TSSB ve alkol/madde kullanım bozuklukları ortak kalıtsal ve psikososyal yatkınlığa sahiptirler (97).

1.1.8. TSSB'de tedavi

Travma sonrası stres bozukluğunda tedavisinde ilk yapılması gereken tanının kesinleştirilmesidir. Travmatik yaşantının önceden var olan psikiyatrik tanılarını alevlendirme olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç tedavisi ve psikoterapi iki ana tedavi yaklaşımıdır. Çoğunlukla her iki tedavi yönteminin birlikte uygulanmasının, tedavi başarısını ve işlevsellik düzeyini arttırdığı kabul edilmektedir.

1.1.8.1. İlaç tedavisi: TSSB tedavisinde SSRI'lar birinci sıra ilaçlar olarak kabul edilir. Bununla birlikte ikinci sıra ilacın seçilirken, sadece TSSB belirtileri değil, eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıkların, varsa geçmiş hastalık dönemlerindeki tedavi yanıtının, ilaç etkileşmelerinin, yan etkilerin ve hastanın fiziksel durumunun da dikkate alınması gerektiği söylenmektedir (98). Geniş spektrumlu, yan etkilerinin az olması ve iyi tolere edilebilmeleri bu ilaçların kullanımını arttıran özellikler arasında sayılmaktadır. Ayrıca, SSRI'ların eşlik eden diğer psikiyatrik bozuklukların tedavisi açısından da faydalı olduğu düşünülmekte; dürtüsellik, uyku bozuklukları ve intihar düşüncelerinin giderilmesinde SSRI'lardan yararlanılmaktadır (99). Literatürde trisiklik antidepresanların TSSB tedavisinde

kullanımına ilişkin çalışmalar mevcut olmakla birlikte, etkinlik açısından SSRI'lerden farklı bulunmaması, yan etkilerinin daha fazla olması ve tedavi uyumunun daha düşük olması, SSRI'ları tedavide öncelikli hale getirmiştir. TSSB'de hem noradrenerjik hem de serotonerjik sistemde bozulmalar olduğu bilinmektedir. Bu nedenle SNRI'ların tedavide etkili olacağı düşünülmektedir. Davidson ve ark.'nın (100) yaptığı, TSSB tanılı 56 hastada 6 ay süreyle venlafaksin kullanıldığı bir çalışmada, ilacın plaseboya göre hem kısa süreli tedavide hem de sürdürüm tedavisinde üstün olduğu, belirtilerde anlamlı ölçüde düzelme görüldüğü saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalara göre, atipik antipsikotiklerin TSSB tedavisinde hem tek ilaç hem de güçlendirme stratejisi olarak kullanıldığı gösterilmiştir. Pae ve ark.'nın (101) antipsikotik ilaçların TSSB tedavisinde kullanımı ile ilgili yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, genel olarak atipik antipsikotiklerin tedavide etkili olduğu belirlenmiştir. Anksiyolitiklerin TSSB tedavisindeki yeri ise tartışmalıdır. Hızlı etki gösterdikleri bilinen bu ilaçların özellikler tedavinin başlangıç aşamasında belirtileri yatıştırmak amacıyla kullanılabilmesi düşünülmektedir. Bununla birlikte TSSB'de akut dönemde kullanıldıklarında hastalık belirtilerini kötüleştiribildikleri de söylenmektedir (102). Özellikle geri çekilme belirtileri ve bağımlılık riski nedeniyle TSSB hastalarında kullanılmaması gerektiğini söyleyen araştırmacılar da mevcuttur (103).

1.1.8.2. Psikoterapötik tedavi: İlaç tedavisinin yanında, hastayı rahatlatarak, gevşetecek, korku ve endişelerini azaltacak psikoterapötik tedaviler de tedavi yaklaşımında önemli bir yere sahiptir. TSSB'de uygun ruhsal sağaltım bilişsel davranışçı terapilerdir. En çok kullanılan ve en yararlı olan alıştırma (exposure) yöntemidir. Hasta travmatik olayla çağrışım yapan her hangi bir yer, eşya ya da kişiyle karşılaştığında belirgin tedirginlik yaşandığından bu gibi durumlardan kaçınmayı yeğler. Alıştırma tedavisinde ya zihinde ya da gerçek yaşamda giderek artan biçimde karşılaşarak bu durumlara bir duyarsızlaşma sağlanmaya çalışılır. Bunun yanı sıra bilişsel olarak travmanın anlamı, önemi, organizmadaki etkileri açıklandıktan sonra bu tür bir yaşantının üstesinden gelmesi için hastanın yeni bakış açıları geliştirmesine çalışılır. Ağır travmaya maruz kalmış kişilerin anılarını dinlemek, olayı ayrıntılarına dek anlattırmak, boşalmayı sağlamak da kuşkusuz bu tedavinin önemli bir yanıdır. Bunu yaparken hastada gevşeme ve anksiyeteyi azaltma

yöntemleri de uygulanabilir. Ayrıca, uygun hastalarda iyi eğitim görmüş kişilerce hipnozla rahatlama yolları hastaya öğretilir (104).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre TSSB tanısı almış hastalardan, çalışma ölçütlerine uyan 16 hasta araştırmaya alındı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan 15 kişi kontrol grubu oluşturularak çalışmaya dahil edildi.

2.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 18 ile 50 yaşlar arası olması
- 2) DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2013)'e göre travma sonrası stres bozukluğu tanısı konması
- 3) Başka bir eksen I bozukluğunun eşlik etmemesi (major depresif bozukluk dışında)
- 4) Nörolojik bir hastalık bulunmaması
- 5) Kafa travması öyküsünün bulunmaması
- 6) Son 6 ay içerisinde alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı öyküsünün olmaması
- 7) Hastada var olan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek herhangi bir önemli bedensel patolojinin veya herhangi bir bedensel hastalığın olmaması
- 8) MRG incelemeleri için herhangi bir kontra endikasyonun bulunmaması
- 9) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması

2.2. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) 18 yaş altı ve 50 yaş üstü olması
- 2) DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2013)'e göre travma sonrası stres bozukluğu tanısı almayanlar
- 3) Başka bir eksen I bozukluğunun eşlik etmesi (major depresif bozukluk dışında)
- 4) Nörolojik bir hastalık bulunması
- 5) Kafa travması öyküsünün bulunması
- 6) Son 6 ay içerisinde alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı öyküsünün olması
- 7) Hastada var olan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek herhangi bir önemli bedensel patolojinin veya herhangi bir bedensel hastalığın olması
- 8)MRG incelemeleri için herhangi bir kontra endikasyonun bulunması
- 9)Yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamamış olması

Kontrol grubunda ise dışlanma kriterlerinin olmaması ve hastane personeli olmaması gerekli kabul edilecektir.

2.3. Çalışmada Kullanılan Araçlar

2.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum, gibi sosyodemografik, alkol ve sigara kullanım durumu, tedavi şekli, doktora başvuru öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalığın süresi gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

2.3.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I)

First ve ark. (105) tarafından tanımlanan SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur. SCID-I, Çorapçioğlu ve ark. (106) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması ise Özkürkçügil ve ark. tarafından tamamlanmıştır (107). Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören hastalarda DSM-IV tanı ölçütleri ve SCID-I'e göre travma sonrası stres bozukluğu tanısı konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar araştırmaya alındı. Yine hastalardaki komorbid psikiyatrik bozuklukların varlığı SCID-I kullanılarak araştırıldı. Çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

2.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. Toplam 21 sorudan oluşur. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ulusoy ve ark. (108) tarafından yapılmıştır.

2.3.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Hastada depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddetini ölçmek amacıyla yapılır. Toplam 21 sorudan oluşur. Her madde

0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam 0-63 arasında değişebilir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli (109) tarafından yapılmıştır.

2.3.5. Klinisyen Tarafından Uygulanan Travma Sonrası Stres Bozukluğu Ölçeği (TSSB-Ö): Blake ve ark. (110) tarafından geliştirilmiş; Aker ve ark. (111) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Soruların 17'si DSM-III-R'deki TSSB belirtilerini değerlendirirken, diğer 8 soru ise TSSB'ye eşlik eden belirtiler başlığı altında yer almaktadır. Bunların dışında, belirtilerin toplumsal ve mesleki işlevsellik üzerine olan etkileri, bir önceki değerlendirmeye veya 6 ay öncesine göre TSSB belirtilerinin durumu, değerlendirmenin tahmini geçerliliği ve TSSB şiddetinin bütünsel değerlendirilmesiyle ilgili sorular da yer almaktadır. Toplam ölçek puanı daha çok bozukluğun şiddetiyle ilgili bir fikir verip belirtilerin sıklık ve şiddet puanlarının toplanmasıyla elde edilir ve 0-136 arasında değişir. Niceliksel değerlendirme dışında, niteliksel bir değerlendirmeye de olanak veren şimdiki ve yaşam boyu TSSB tanısını koydurabilen bir ölçektir. Herhangi bir TSSB belirtisinin sıklığının en az 1, şiddetinin ise en az 2 olduğu durumlarda yani o belirtiyeye ait sıklık ve şiddetin toplam puanı en az 3 ise belirti "var" olarak kabul edilmektedir. En az 1 tekrar yaşantılama belirtisi, 3 kaçınma veya küntleşme belirtisi ve 2 tane uyarılabilmişlik hali belirtisinin varlığıyla TSSB tanısı konulabilmektedir.

2.4. Uygulama

Çalışmaya başlamak için yerel etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak yazılı ve imzalı bir onam formu alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısız değerlendirme yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna BAÖ, BDÖ ve TSSB-Ö uygulandı. Uzman bir psikiyatrist tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanılar pekiştirildi. Hasta gruplarında ilaç dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi.

2.5. MRI İşlemi ve Volümetrik Ölçümler

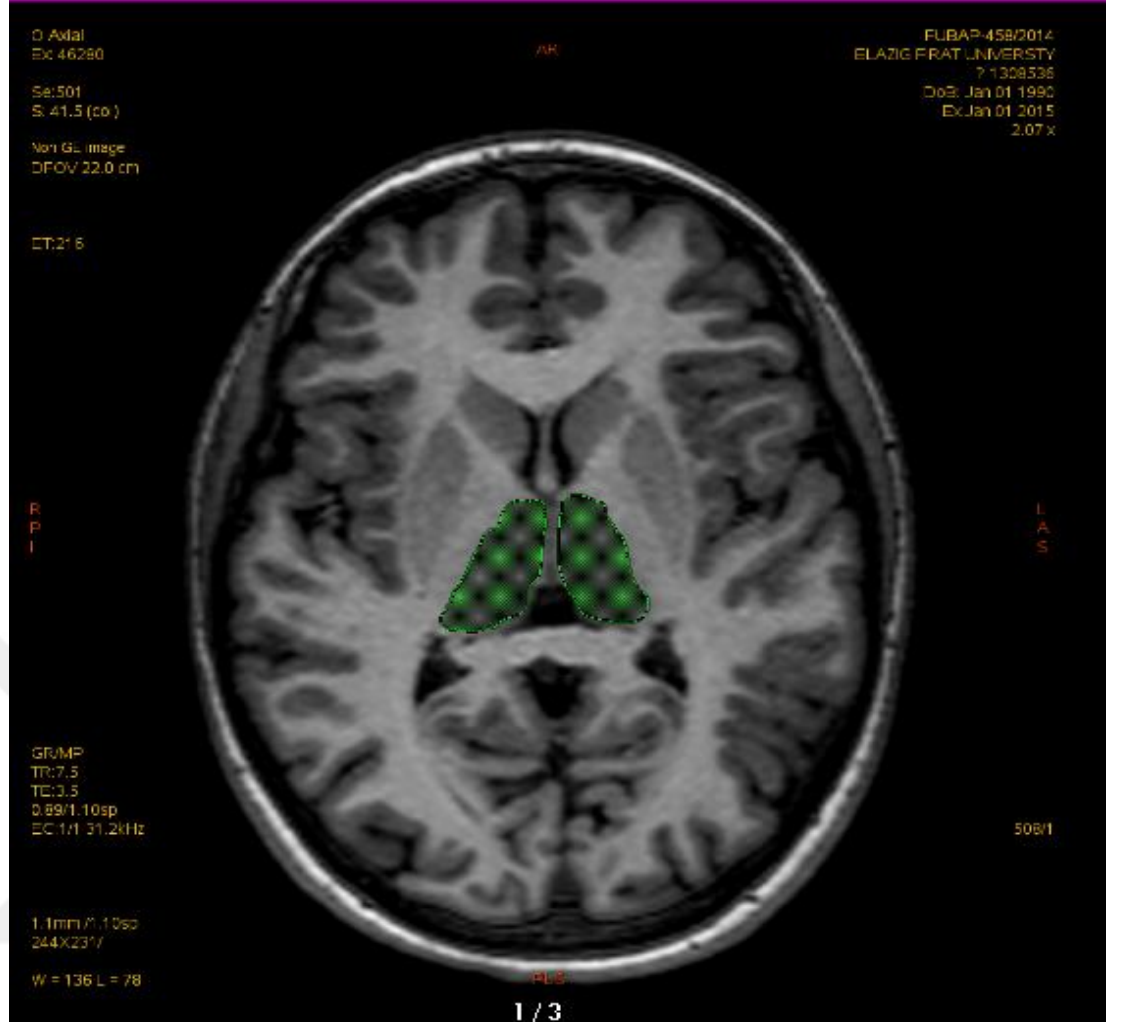
2.5.1. İşlem

Görüntüleme üç boyutlu (3D) T1 ağırlıklı MRI görüntüleri elde eden 1.5 Tesla GE medikal sistem kullanılarak gerçekleştirildi. Şu görüntüleme parametreleri incelendi; eko zamanı [TE]: 10.2 ms, repetisyon zamanı [TR]: 600 ms, eksitasyon sayısı: 1, görüntü açısı [FOV]: 240 mm, rotasyon açısı 62.5, bant genişliği 28, kesit kalınlığı 1 mm.

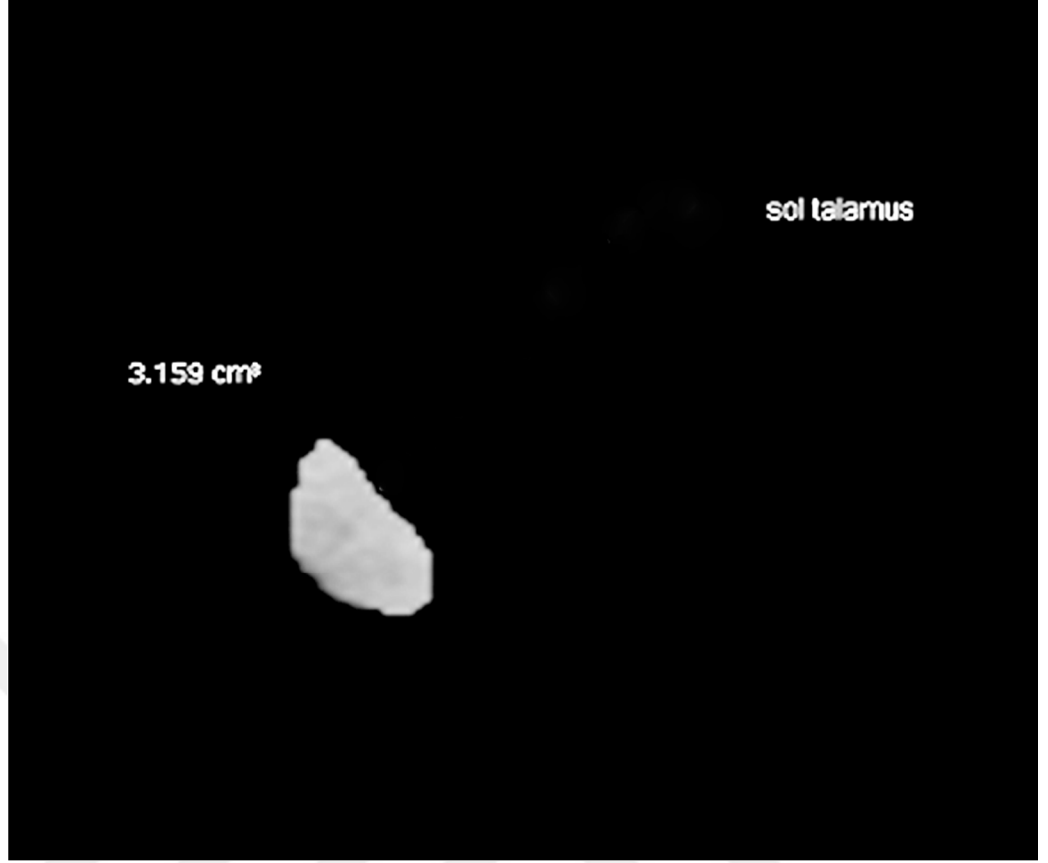
2.5.2. Volümetrik Ölçümler

Talamus alanı 'GE workstation' kullanılarak, koronal, sagittal ve aksiyel planlarda incelenmiştir. Anatomik sınırlar Keith Johnson ve Alex Becker'in atlasına (112) ve Talairach Stereotaksi Atlası'na (113) göre belirlenmiştir. Talamusun ön ucu interventriküler foramene kadar uzanır, bu nedenle ön (anterior) sınır interventriküler foramenin önde sonlandığı düzey olarak kabul edilmiştir. İç (mediyal) sınır; 3. ventrikülün yan duvarının üst kısmı ve intertalamik adezyon, alt (inferior) sınır hipotalamik sulkus, hipotalamus kabul edilmiştir. Arka (posterior) sınır; aşağıda orta beynin üst sınırı, pulvinarın sonu, medial ve lateral genikulat cisimler, dış (lateral) sınır; internal kapsülün arka bacağı ve korpus striatum, üst (superior) sınır; lateral ventrikülün santral parçası ve dışta kaudat nukleus, olarak kabul edilmiştir.

Volümetrik ölçümler esnasında kesitlerden aldığımız örneklerden bazıları Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.



Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.



Şekil 3. Kesitlerden örnekler III.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplardan elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD) olarak gösterildi. İstatistiksel yonem olarak kovaryans analizi (ANCOVA), Student t ve Chi-square testleri kullanıldı. Gruplardaki volümetrik değerlerin, klinik ölçekler ve hastalık süreleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiki değerlendirme SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı.



3. BULGULAR

3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 11'i kadın ve 5'i erkek olmak üzere toplam 16 hasta alındı. Hastaların yaşları 18-46 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 27.12 ± 9.63 yıl idi. Kontrol grubu da 10'u kadın ve 5'i erkek toplam 15 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaşları 22-44 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 34.13 ± 7.19 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Sosyodemografik özellikler ele alındığında; hasta grupta ortaöğretim-lise mezunu ya da üniversite mezunu olma, evli olma, orta sosyoekonomik düzeyde olma ve il-ilçede ikamet ediyor olma önde gelen özelliklerdi. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri. *p:0,029

	Kontrol (n=15)	Hasta (n=16)
Yaş	34.13±7.19	27.12±9.63*
Cins (E/K)	5/10	5/11
Hastalık süresi		
0- 5 Yıl	-	14
6-10 yıl	-	1
11 yıl ve üzeri	-	1
Eğitim Durumu		
Okuryazar değil	-	-
İlkokul	8	5
Ortaöğrenim-Lise	3	6
Üniversite	4	5
Medeni Durum		
Evli	8	9
Bekar	6	6
Dul	1	1
Sosyoekonomik düzey		
İyi	-	-
Orta	6	9
Kötü	9	7
İkamet		
İl-İlçe	7	9
Kasaba	5	4
Köy	3	3
Meslek		
Ev hanımı	5	6
Öğrenci	4	4
Memur	3	3
İşçi	2	2
İşsiz	1	1

3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Talamus Volümleri

Travma sonrası stres bozukluğu olan hasta grubunun yapılan ölçümlerinde talamus volümü sağda 4.58 ± 0.74 ml ve solda 4.27 ± 0.76 ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunun talamus volümü sağda 5.85 ± 0.65 ml ve solda 5.37 ± 0.78 ml olarak ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda, hasta grubuyla kontrol grubu arasında sağ talamus hacimleri ve sol talamus hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun talamus volümleri

GRUPLAR			
	Kontrol (n=15)	Hasta (n=16)	P
Sağ talamus (ml)	5.85 ± 0.65	4.58 ± 0.74	$p<0,05$
Sol talamus (ml)	5.37 ± 0.78	4.27 ± 0.76	$p<0,05$

3.3. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri

Travma sonrası stres bozukluğu olan hastalarda Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ile belirlenen ölçek puanı 30.93 ± 11.52 iken; kontrol grubunun düzeyi ise 6.06 ± 2.21 olarak belirlendi ($p<0,05$). Diğer taraftan hastaların Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanı 33.06 ± 11.27 olarak belirlenirken; kontrol grubunun ortalaması ise 7.46 ± 1.92 idi ($p<0.05$). Hastaların ortalama hastalık süresi 37.31 ± 58.66 ay idi. Hasta grubunun TSSB-Ö hayat boyu toplam puanı 77.31 ± 22.95 , şimdiki toplam puanı ise 72.18 ± 17.68 olarak saptandı. BAÖ puanı ve BDÖ puanı ile talamik hacimler arasında herhangi bir ilişki saptanmamakla birlikte, sol talamus hacmi ile TSSB-Ö alt testlerinden olan kaçınma/küntlük şimdiki puanı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. ($p<0.05$). Bunun dışındaki klinik ya da volümetrik parametreler arasında, hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Beyin görüntüleme yöntemleri, nöron kimyasının anlaşılmasına yardımcı olan, psikiyatrik bozukluklara neden olan fonksiyonel değişiklikleri ortaya koyan önemli tekniklerdir. Görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen ilerlemeler ile birlikte, psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinin aydınlatılması amacıyla bu yöntemlerden sıkça faydalanılmaktadır. Günümüzde pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi TSSB'nin de nörobiyolojisinin aydınlatılmadığı bilinmektedir. TSSB ile ilgili az sayıda nörogörüntüleme çalışması bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında TSSB'nin henüz aydınlatılmamış olan etyopatogenezinin ve biyolojik yönünün aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlandı.

Travma sonrası stres bozukluğunda bugüne kadar yapılan nörogörüntüleme çalışmaları genel olarak yapısal (bilgisayarlı tomografi, MR) ya da fonksiyonel (tek foton emisyon tomografi, pozitron emisyon tomografi; fonksiyonel MR, manyetik rezonans spektroskopisi) görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları beynin anatomisi hakkında bilgi vermekte iken; fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da beynin canlı etkinliği ve aktivitesi hakkında bilgi vermektedir.

Yapısal beyin inceleme çalışmalarında hipokampus ilgi odaklarından biri olmuştur. Bunun nedenlerinden biri travma sonrası oluşan yeniden yaşantılama (flashback) ve hafızaya alma fonksiyonlarında önemli olduğu bilinen hipokampusun, TSSB'nin patofizyolojisinde önemli role sahip olduğunun düşünülmesidir. Bremner ve ark.'nın 1995 yılında yaptıkları morfometrik beyin görüntüleme çalışmasında, 26 Vietnam gazisi TSSB hastası ve sosyodemografik açıdan eşleştirilmiş 22 kontrol incelenmiştir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, TSSB tanılı hasta grubunda sağ hipokampus hacmi %8 oranında daha küçük olduğu belirlenmiştir. Sol hipokampus hacimleri açısından bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (114). Chen ve ark. (115) tarafından yapılan voxel tabanlı morfometrik bir çalışmada ise, hasta grubuyla (n: 12) sosyodemografik açıdan eşleştirilmiş kontrol grubu (n: 12) karşılaştırıldığında, hasta grubunda sol hipokampus gri madde hacminde azalma tespit edilmiştir. Bu bulgulara dayanılarak, akut travmanın neden olduğu yüksek kortizol düzeylerinin hipokampal hasara yol açtığı teorisi öne sürülmüştür. Literatürde mevcut olan iki boylamsal TSSB çalışmasında ise, hipokampüsteki

belirtilen nörotoksositeye kanıt olabilecek bulgulara rastlanmadı (116, 117). Öte yandan Neylan ve ark. (118) yaptıkları bir incelemede ise kontrol grubuyla kıyaslandığında, hasta grubunun hipokampus hacimlerinde kayda değer bir azalmaya rastlanmamıştır. İlk çalışmalarda hipokampal hacimde azalma tekrarlanan bir bulgu olmasına rağmen, son çalışmalarda doğrulanmamıştır. Hipokampal atrofinin TSSB etiolojisinden ziyade travmaya maruz kalma ile ilişkili olduğu, daha küçük bir hipokampüse sahip olmanın TSSB için yatkınlık doğurabileceği görüşü öne çıkmıştır (119, 120). Ayrıca hipokampusun özelleşmiş alt birimlerinin (dentat girus ve CA3 bölgesi gibi) stres yanıtı ve TSSB gelişimi açısından önem taşıdığı düşünülmektedir. Dentat girus erişkinlerde multipotent nöral kök hücreleri içerir, nörogenезisin temel bölgesidir. CA3 bölgesi ise stresli durumlara yanıt olarak artan glukokortikoidlerin temel hedeflerinden biridir. Yüksek çözünürlüğe sahip teknikler ile yapılan son çalışmalar, TSSB hastalarında bu bölgelerde özgül bir hacim kaybı olduğunu, kronik stresin bu yapılarda nörogenезisi baskıladığı ve dendritik dallanmayı azalttığını düşündürmektedir (121, 122).

Travma sonrası stres bozukluğunda hipokampus işlev bozukluğunu destekleyen diğer bulgular, sözel bellek sorunları ve disosiyatif belirtilerin şiddetinin hipokampus hacmi ile ilişkili bulunması (123, 124) ve hipokampus ve anterior singulatta nöron canlılığının bir belirleyicisi olan N-asetilaspartat düzeylerinde azalma bulunmasıdır (125).

Hayvan modellerinde stresle ortaya çıkan sinaptik yapılanma ve TSSB hastalarında artmış amigdala aktivitesi, araştırmacıları amigdala anatomisini daha iyi anlamak için araştırmalara yönlendirmiştir. Pavlisa ve ark. (126) 11 hasta ve 40 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri bir incelemede, kontrollerle karşılaştırıldığında hastaların sol amigdala hacmini sağ amigdala hacminden daha geniş olduğunu saptadı. Pediatrik yaş grubunda yaptıkları bir metaanaliz çalışmasında, Karl ve ark. (127) hasta ve kontrol grupları arasında sağ amigdala hacmi açısından fark olmadığını, hasta grubunun sol amigdala hacminin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirdi. Limbik sistemin bir diğer önemli parçası anterior singulat korteksi (ACC) araştıran Woodward ve ark. (128), 51 TSSB tanılı 48 TSSB tanısı olmayan savaş gazisini dahil ettikleri bir çalışmada, hasta grubunun sağ ve sol ACC hacminin daha düşük olduğunu ortaya koydu.

Travma sonrası stres bozukluğunun nörobiyolojisi hakkındaki bilgilerin çoğu yapısal beyin görüntüleme çalışmalarından ziyade emosyonel uyaranlar karşısında beyin işlevlerindeki değişiklikleri araştıran çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. İlk PET çalışmalarından biri olan Rauch ve ark. (129) anksiyeteyi senaryo yardımcı imajinasyon yöntemi ile indükledikleri çalışmalarında, nötral duruma göre provoke edilen durumda sağ amigdal ve rostral singulat korteks ve diğer anterior paralimbik bölgelerde kan akımı artışı, sol inferior frontal bölgede (Broca alanı) kan akımı azalması saptamışlardır. Daha sonra travmatik bir olay yaşayan fakat TSSB geliştirmeyen kontrolleride benzer durumda karşılaştırarak yapılan çalışmalarda travmatik olayın hatırlanması sırasında, TSSB hastalarında amigdal yanıtın arttığı ve ventromedial PFK yanıtının azaldığını bulunmuştur (130, 131). Travmaya maruz kalıp TSSB geliştirmeyen olgulara göre hastaların korkulu yüz ifadeleri karşısında sağ amigdal aktivasyonu ile yanıt verdikleri, aktivasyon düzeyinin TSSB belirtileri ile korele olduğu fonksiyonel MRI çalışmalarında bulunmuştur (132, 133). TSSB hastalarında amigdalin ventral bölgesinin hiperaktif, dorsal posterior bölgesinin hipoaktif bulunduğu bildirilmektedir. Amigdaldeki ventral hiperaktivitenin TSSB hastalarında korku yanıtının oluşmasından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Dorsal hipoaktivitenin dorsal amigdal ve anterior hipokampusu içerdiği, TSSB’de görülen emosyonel küntlük ve disosiyatif belirtilere aracılık ettiği düşünülmüştür. Anterior hipokampusun hipoaktivasyonu tanımlayıcı bellek ve hipotalamohipofizer eksenin işlev bozukluğuna yol açar. Bu ilginç alt bölümlenin TSSB hastalarında daha direkt ve daha yüksek çözünürlüğe sahip tekniklerle araştırılması gerekmektedir (134).

Bilişsel bir test (görev) yapılırken aynı zamanda travma ile ilişkili uyaranların eşzamanlı uygulandığı çalışmalarda, testte başarılı olabilmek için travma ile ilgili uyaranların baskılanması gerekir. TSSB hastalarının bu şekilde ki bilişsel işlemleri yaparken TSSB olmayan bireylere göre rostral ASK yanıtlarının azaldığı gösterilmiştir (135, 136). Emosyonel çatışma yaratan durumlarda rostral ASK aktivasyonunun amigdal etkinliğini baskılayarak çatışmalı duruma bir çözüm bulunmasını sağladığı düşünülmektedir (137).

Aslında hepimiz bizi tehdit eden durumlara karşı bir koşullanma geliştiririz, örneğin gece şiddetli bir deprem yaşayan biri için deprem asıl tehdit edici durum

olmasına karşın bir süre gece yalnız kalmaktan, karanlıkta uyumaktan korkmaya başlar. Burada asıl tehlikeye eşlik eden durumlara karşı bir koşullanma söz konusudur. Ancak çoğumuzda bu koşullanmış korku tepkisi zamanla söner. TSSB hastalarında ise bu sönme yanıtı oluşmaz, travmayı anımsatan pek çok yer ve durum amigdalin aracı olduğu aşırı bir korku yanıtına neden olur. Korku yanıtının sönmesi ise medial prefrontal korteks işlevi ile ilgilidir. Beyin görüntüleme çalışmaları TSSB hastalarında, hipoaktif ventromedial frontal korteksin artmış olan amigdal aktivitesini baskılayamadığını düşündürmektedir. Çalışmalar TSSB hastalarında amigdal ile medial prefrontal korteks arasında resiprokal bir etkileşim olduğunu, amigdal kan akımı artışı ile medial prefrontal kortekste kan akımı azalması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmektedir (119, 138, 139). Ancak bu çalışmalar anksiyete doğuran bir uyaran verilerek yapılmış çalışmalardır, TSSB hastalarında bu varsayımı doğrulayacak doğrudan sönme fenomeni model alınarak yapılmış az sayıda görüntüleme çalışması vardır. Bu çalışmalar varsayımı destekler biçimde korku koşullanması sırasında amigdal hiperaktivitesi, sönme sırasında da medial prefrontal korteks ve anterior singulat hipoaktivitesi bildirmektedir (138, 139). TSSB hastalarının sosyal fobi hastalarına göre daha tutarlı bir biçimde dorsal ve rostral ASK ve ventromedial prefrontal korteks hipoaktivasyonu göstermelerinin bu hastaların klasik korku koşullanmasının ötesinde daha çok emosyonların yukarıdan aşağı düzenlenmesinde bir yetersizlik taşıdıkları biçiminde yorumlanmaktadır (134).

Travma sonrası stres bozukluğunda insulanın rolü ile ilgili çalışmalarda azdır. Bir çalışmada TSSB hastalarında tanımlayıcı bellek bozuklukları ile insulada düşük aktivitenin ilişkili olduğu ve bilateral insula hacminde azalma bulunmuştur (140). Farmakoterapinin hipokampus hacminde artışa yol açtığı, medial frontal korteks aktivitesinde azalmanın belirti şiddetinin azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (141, 142).

Bilişsel davranışçı terapi (BDT) TSSB hastalarında korku koşullanması ve sönmenin öğrenilmesi üzerinde durur. Korkulu yüz ifadelerine yüksek ventral ASK aktivasyonu ile yanıt gösteren hastaların BDT'ye kötü yanıt verdiği gösterilmiştir (143). Rostral anterior singulat hacminin terapiye iyi yanıtı öngördüğü bildirilmiştir (144). Bu da daha küçük ASK 'i olan hastaların terapi süresince korkularını düzenleme kapasitelerinin daha az olduğunu düşündürmektedir.

Talamus, serebral kortekse giden iletilerin ana bağlantı noktasıdır (145). Koku duyusu hariç, bütün duyular talamustan geçerek kortekse uzanır. Travma sonrası stres bozukluğu fenomenolojisiyle ilgili dikkat ve uyarılma arasındaki etkileşimi düzenlediği kabul edilir (146). Bu özellikleri nedeniyle TSSB tanılı hastalarda talamus yapısı ve fonksiyonları önem arz etmektedir. Her nasılsa literatürde talamus hacmini inceleyen çalışmalar nadir olmakla birlikte bu konudaki araştırmalar daha çok fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine yönelmiştir.

Bizim bu tez çalışmamızdaki bulgularımız değerlendirildiğinde kontrol grubuyla kıyaslandığında TSSB tanılı hastalarda hem sağ hem de sol talamus hacminde anlamlı düşüklük saptandı ($p<0.05$). Yaş, eğitim durumu, hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı ile talamus hacimleri arasında bir ilişki görülmedi ($p>0.05$). Sol talamus hacmi ile TSSB-Ö alt testlerinden olan kaçınma/küntlük şimdiki puanı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. ($p<0.05$). Diğer TSSB-Ö puanları, Beck Anksiyete, Beck Depresyon ölçeği puanları ile talamik hacimler arasında bir korelasyon görülmedi. Literatüre baktığımızda, TSSB' li hastalarda talamus hacimleriyle ilgili tekrarlayan bir bulguya rastlanmamakla birlikte, bu konudaki incelemelerden elde edilen sonuçlar talamus disfonksiyonuna işaret etmektedir (147, 148). Lanius ve ark.'nın 2001 yılında yaptıkları bir fonksiyonel MR çalışmasına 9 TSSB tanılı hasta ve sosyodemografik özellikler açısından eşleştirilmiş 9 kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında TSSB tanılı hastalarda sağ ve sol talamus aktivasyonu daha düşük olduğu görüldü (149). Travma deneyimi sırasındaki aşırı uyarılmışlık düzeyinin tetiklediği frontal korteks, singulat korteks, amigdala ve hipokampüsteki duyuşal bilginin işlenmesiyle ilgili nörotransmitter iletimindeki bozulmanın, talamustaki duyuşal yollarda değişiklik meydana getirdiği görüşü ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte bu mekanizmanın TSSB kliniğinde görülen disosiyatif belirtilere, aşırı uyarılmışlık durumuna ve yeniden yaşantılama (flashback) belirtilerine neden olabileceği düşünülmektedir (150).

Bu çalışma bir dizi tartışılabilir kısıtlılıklar içermektedir. Bunlardan birincisi çalışmada kullanılan örneklem sayısının küçüklüğüdür ve bu da çalışmadaki bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Yine çalışmada kullanılan ölçüm tekniğinin uygulanmasındaki farklılıklardan kaynaklanan değişimler sonuçları etkilemiş olabilir. Yine bu çalışmadan önce travma sonrası stres bozukluğunda yapılmış beyin

görüntüleme çalışmaları kısıtlı sayıda olup, bu durum çalışmadan elde edilen bulguları yorumlayıp genellemeyi kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak travma sonrası stres bozukluğunun patofizyolojisiyle de ilişkili olabilecek talamus hacimlerine ait anormallikler saptandı. Bununla birlikte bu bulguların önem kazanabilmesi için daha büyük örneklem gruplarında daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



5. KAYNAKLAR

1. Glen OG. Posttraumatic stres disorder. Psychodynamic Psychiatric in Clinical Practice 3rd Edition, 2000: 252-256.
2. Tutkun H. Ruhsal travma ve dissosiyatif bozukluklar. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları 1998; 3: 579-598.
3. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı. 4. Baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000. (Çev. Köroğlu E), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001.
4. Beall Posttraumatic stress disorder: a bibliographic essay. Choice 1997; 34: 917-930.
5. Pfefferbaum B. Posttraumatic stress disorder. Lewis M (ed.) Child and Adolescent Psychiatry: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 912-925.
6. Battal S. Özmenler. Posttravmatik stres bozukluğu ve akut stres bozukluğu. Güleç C, Köroğlu E (ed), Temel Psikiyatri. Ankara: Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık, 1997; 505-516.
7. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed. Revised (DSM-IV) Washington DC: APA, 1994.
8. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3 rd ed. Revised (DSM-III-R) Washington DC: APA, 1987.
9. Başoğlu M. Psikolojik Travma Sonrası Stres Hastalığı-Psikobiyolojik Kuramlar, Tedavide Yeni Gelişmeler ve Güncel Konular. Türk Psikiyatri Dergisi 1992; 3: 13-16.
10. Kabakçı E. Panik ve Anksiyete Bozukluklarında Bilissel-Davranışçı Tedaviler. Savaşır I, Boyacıoğlu G, Kabakçı E (Editörler), Bilissel-Davranışçı Terapiler. Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 1998: 89-109.
11. Aker T. Travma sonrası stres bozukluğunun bilişsel ve davranışçı tedavileri. 3P Dergisi, 2000; 9: 11-14.

12. Aker T. Psikososyal Travmaya Yaklaşım. Temel Sağlık Hizmetlerinde Psikososyal Travmaya Yaklaşım Eğitim Programı (TREP) kapsamında PAREM (Psikiyatrik Araştırmalar ve Eğitim Merkezi) ve DABATEM (Davranış Bilimleri Araştırma ve Tedavi Merkezi) 2000.
13. Derrick S. Is posttraumatic stress disorder an overlearned survival response? An evolutionary-learning hypothesis. *Psychiatry* 1998; 61: 181-190.
14. Livano Maria. Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Teorik Yönleri. *Travma Yazıları* 2001: 14-27.
15. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 41-46.
16. Coupland Nick J. Brain Mechanism and Neurotransmitters, Posttraumatic Stress Disorder. *Diagnosis, Management and Treatment* 2000; 69-93.
17. Van der Kolk BA, Greenberg MS, Boyd H. Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma: toward a psychobiology of posttraumatic stress. *Biological Psychiatry* 1985; 20: 314-325.
18. Abercrombie ED, Jacobs BL. Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus ceruleus of freely moving cats I: acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *J Neurosci* 1987; 7: 2837-2843.
19. Bremner JD, Davis M, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Review of Psychiatry* 1993; 12: 183-237.
20. Saporta JA, van der Kolk BA. Psychobiological consequences of severe trauma. Basoglu M (ed), *Torture and its consequences*. Glasgow: Cambridge University Press, 1992.
21. Simpson PE, Weiss JM. Responsiveness of locus ceruleus neurons to excitatory stimulation is uniquely regulated by 2-receptors. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 349-35.
22. Van der Kolk BA. The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16-24.

23. Southwick SM, Krystal JH, Morgan AC. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 266-274.
24. Van der Kolk, Van der Hart O. Pierre Janet and breakdown of adaptation in psychological trauma. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1530-1540.
25. Van der Kolk BA. The compulsion to repeat the trauma; re-enactment, revictimization, and masochism. *Psych Clin North Am* 1989; 12: 389-411.
26. Davidson J. Drug therapy of posttraumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 309-314.
27. Giral P, Martin P, Soubrie P. Reversal of helpless behavior in rats by putative 5-HT_{1A} agonist. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 237-242.
28. Weismann A, Herbert CA. Recent developments relating serotonin and behavior. *Ann Reports Med Chem* 1972; 7: 747-758.
29. Copenhaver JH, Schalock RL, Johnson L, Stull T, Pankratz T. Relationship between preexposure to prey and PCPA-induced filicidal activity in Sprague-Dawley rats. *Physiol Behav* 1989; 48: 343-346.
30. Stanley B, Molcho A, Stanley M, Winchel R, Gameroff MJ, Parsons B, et al. Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 609-614.
31. Petty E, Kramer GL, Wu L. Serotonergic modulation of learned helplessness. *Psychobiology of PTSD*. Yehuda R, McForlane AC (Eds). New York: The New York Academy of Sciences, 1999.
32. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 749-758.
33. Yehuda R: Biology of Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 14-21.
34. McEwen BS, Angulo J, Cameron H, Chao H, Daniels D, Gannon M, et al. Paradoxical effects of adrenal steroids on the brain: protection versus degeneration. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 177-182.

35. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Psych* 1992; 222: 157-162.
36. Deutch AY, Clark WA, Roth RH. Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res* 1990; 37: 9-18.
37. Coid J, Allolio B, Rees LH. Raised plasma metenkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet* 1993; 2: 545-6.
38. Bills LJ, Kreisler K. Treatment of flashbacks with naltrexone. *Am J Psychiatry* 1993; 9: 1430-1431.
39. Iberra P, Bruehl S, McCubbin C, Carlson CR, Wilson JF, Norton JA, et al. An unusual reaction to opioid blockade with naltrexone in a case of posttraumatic stress disorder. *J Traumatic Stress* 1994; 7: 303-309.
40. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1031-1048.
41. Delbende C, Mocaer E, Rettori M, Kamoun A, Vaudry H. Effect of the antidepressant tianeptine on the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Psych* 1993; 8: 49-54.
42. Delbende C, Contesse V, Mocaer E, Kamoun A, Vaudry H. The novel antidepressant, tianeptine, reduces stress-evoked stimulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Psych* 1991; 202: 391-396.
43. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psych* 1993; 150: 83-86.
44. Drugan RC, Morrow AL, Weizman R. Stress induced behavioral depression in the rats is associated with a decrease in GABA receptor mediated chloride ion flux and brain benzodiazepine receptor occupancy. *Brain Res* 1989; 487: 45-51.
45. Akdemir A, Önder ME. Travmannın biyolojisi. *3P Dergisi* 2000; 8: 5-8.

46. Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 56: 380-387.
47. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 973-981.
48. Harvey AG, Bryant RA. Two year prospective evaluation of the relationship between acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 626-628.
49. Bryant RA, Marosszeky JE, Crooks J, Gurka JA. Posttraumatic stress disorder after severe traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 629-631.
50. O'Brien SL. *Traumatic Events and Mental Health*. 1. edition. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.
51. Carr VJ, Lewin TJ, Webster RA, Hazell PL, Kenardy JA, Carter GL. Psychosocial sequelae of the 1989 Newcastle earthquake: I. Community disaster experiences and psychological morbidity 6 months post-disaster. *Psychol Med* 1995; 25: 539-555.
52. Curran PS, Bell P, Murray A, Loughrey G, Roddy R, Roche LG. Psychological consequences of the Enniskillen bombing. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 479-482.
53. Freedy JR, Shaw DL, Jarrell MP, Masters CR. Towards an understanding of the psychological impact of natural disasters: an application of the conservation of resources stress model. *J Trauma Stress* 1992; 5: 441-454.
54. Wolfe J, Erickson DJ, Sharkansky EJ, King DW, King LA. Course and predictors of posttraumatic stress disorder among Gulf War veterans: a prospective analysis. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 520-528.
55. Breslau N, Chilcoat HD, Kessler RC, Davis GC. Previous exposure to trauma and PTSD effects of subsequent trauma: Results from the Detroit area survey of trauma. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 902-907.

56. Perkonig A, Kessler RC, Storz S, Wittchen HU. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psych Scand* 2000; 101: 46-59.
57. Bramsen I, Dirkzwager AJE, van der Ploeg HM. Predeployment personality traits and exposure to trauma as predictors of posttraumatic stress symptoms: a prospective study of former peacekeepers. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1115-1119.
58. Lima BR, Chavez H, Samaniego N, Pompei MS, Pai S, Santacruz H, Lozano J. Disaster severity and emotional disturbance: implications for primary mental health care in developing countries. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 74-82.
59. Macklin ML, Metzger LJ, Litz BT, McNally RJ, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK. Lower precombat intelligence is a risk factor for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66: 323-326.
60. Resnick HS, Kilpatrick DG, Best CL, Kramer TL. Vulnerability stress factors in development of posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 424-430.
61. Dougall AL, Herberman HB, Delahanty DL, Inslicht SS, Baum A. Similarity of prior trauma exposure as a determinant of chronic stress responding to an airline disaster. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 290-295.
62. McFarlane AC. The aetiology of posttraumatic morbidity: predisposing, precipitating and perpetuating factors. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 221-228.
63. North CS, Nixon SJ, Shariat S, Mallonee S, McMillen JC, Spitznagel EL, Smith EM. Psychiatric disorders among survivors of the Oklahoma City bombing. *JAMA* 1999; 282: 755-762.
64. Phifer JF. Psychological distress and somatic symptoms after natural disaster: differential vulnerability among older adults. *Psychol Aging* 1990; 5: 412-420.
65. Breslau N, Davis GC, Anderski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 216-222.
66. Basoglu M, Paker M, Ozmen E, Tasdemir O, Sahin D. Factors related to traumatic stress responses in survivors of torture in Turkey. *JAMA* 1994; 272: 357-363.

67. Solomon Z, Mikulincer M, Flum H. Negative life events, coping responses, and combat-related psychopathology: A prospective study. *J Abnormal Psychology* 1988; 97: 302-307
68. Wagner D, Heinrichs M, Ehler U. Prevalence of symptoms of posttraumatic stress disorder in German professional firefighters. *Am J Psychiatry* 1988; 155: 1727-1732.
69. Lewin TJ, Carr VJ, Webster RA. Recovery from post-earthquake psychological morbidity: who suffers and who recovers? *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 15-20.
70. Webster RA, McDonald R, Lewin TJ, Carr VJ. Effects of a natural disaster on immigrants and host populations. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 390-397.
71. Armenian HK, Morikawa M, Melkonian AK, Hovanesian AP, Haroutunian N, Saigh PA, et al. Loss as a determinant of TSSB in a cohort of adult survivors of the 1988 earthquake in Armenia: implications for policy. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 58-64.
72. Basoglu M, Paker M. Severity of trauma as predictor of long-term psychological status in survivors of torture. *J. Anx Dis* 1995; 9: 339-350.
73. McFarlane AC. The longitudinal course of posttraumatic morbidity: the range of outcomes and their predictors. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176: 30-39.
74. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. General Psychiatry* 1995; 52: 1048-1060.
75. Davidson JRT, Hughes D, Blazer DG. Posttraumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychological Medicine* 1991; 21: 713-721.
76. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L. Posttraumatic stress disorder in the general population: findings of the Epidemiologic Catchment Area Survey. *N Engl J Med* 1987; 317: 1630-1634.
77. Davidson JRT. Posttraumatic stress disorder, risk factors and comorbidity. 7th Ed. Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 2000: 1448-1449.

78. Fairbank JA, Ebert L, Costello EJ. Epidemiology of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *Posttraumatic Stress Disorder: Diagnosis, Management and Treatment* 2000; 18: 16-25.
79. Martin L. Korn, MD, Recent Developments in the Science and Treatment of PTSD; American Psychiatric Association 155th Annual Meeting/Anxiety Disorders and ADHD, 2002.
80. Freedman AS, Brandes D. Predictors of chronic posttraumatic stress disorders. *British J of Psych* 1999; 174: 353-359.
81. Amir M, Kaplan Z, Efroni R, Kotler M. Suicide risk and coping styles in posttraumatic stress disorder patients: *Psychotherapy and Psychosomatics* 1999; 68: 76-81.
82. Koopman C, Classen C, Spiegel D. Predictors of posttraumatic stress symptoms among survivors: a survivor of the Oakland/Berkeley. *Calif Firestorm. Am J Psychiatry* 1994; 151: 888-894.
83. Parye R, Turns DM, Tobias CR. A case of delayed recognition of PTSD. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 941-936.
84. Köroğlu E. *Psikiyatri. Hekimler Yayın Birliği Dergisi* 1995; 2: 58.
85. Geyran P. Travma sonrası stres bozukluğu ile birlikte görülen psikiyatrik bozukluklar. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7: 58-61.
86. Tuncer C, Karamustafaoğlu O. Posttravmatik stres bozukluğu. *Düşünen Adam* 1997; 4: 280-83.
87. DSM IV Tanı  l tleri El Kitabı. ( ev. Ertuğrul Köroğlu), Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1994: 179-182.
88. Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: Recognizing the many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 12-15.
89. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 216-222.

90. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1048-1060.
91. McCauley K, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder A, De Chant HK, et al. Clinical characteristics of women with history of childhood abuse. *JAMA* 1997; 277: 1362-1368.
92. Widom CS. Posttraumatic stress disorder in abused and neglected children grown up. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1223-1229.
93. Kessler RC, Davis CG, Kendler KS. Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med* 1997; 27: 1101-1119.
94. Kulka RA, Schlender WE, Fairbank JA, Hough RL, Jordan BK, Marmar CR, Weiss DS. Trauma and the Vietnam war generation: report of findings from the National Vietnam Veterans Readjustment Study. New York: Brunner/Mazel, 1990.
95. Olf M, Langeland W, Draijer N, Gersons BP. Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychol Bull* 2007; 133: 183-204.
96. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson EL, Schultz LR. Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1044-1048.
97. Jacobsen LK, Southwick SM, Kosten TR. Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1184-1190.
98. Berger W, Portella CM, Fontenelle LF, Kinrys G, Mendlowicz MV. Antipsychotics, anticonvulsants, antiadrenergic agents and other drugs: what to do when posttraumatic stress disorder does not respond selective serotonin reuptake inhibitors? *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 61-65.
99. Antai-Otong D. Pharmacologic management of posttraumatic stress disorder. *Perspect in Psychiatr Care* 2007; 43: 55-59.
100. Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1158-1165.

101. Pae CU, Lim HK, Peindl K, Ajwani N, Serretti A, Patkar AA, Lee C. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharma* 2008; 23: 1-8.
102. Tükel R. *Psikiyatri. İstanbul Üniversitesi Dergisi* 2009; 6: 96.
103. Kozaric-Kovacic D. Psychopharmacotherapy of posttraumatic stress disorder *Croat Med J*, 2008; 49: 459-4575.
104. Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 11. Baskı 2008; 20: 506-507.
105. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme. Klinik Versiyon, SCID-I, Uygulama Kitapçığı. (Çev. Çorapçioğlu A) Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997. 1999: 1-84.
106. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.
107. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uygulanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavisi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
108. Ulusoy M. Şahin NH. Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cognitive Psychotherapy* 1988; 12: 163-172.
109. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin Üniversite Öğrencileri için Geçerliliği, Güvenirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 6: 7-13.
110. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM. The development of a Clinician- Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* 1995; 8: 75-90.
111. Aker AT, Özeren M, Başoğlu M. Klinisyen tarafından uygulanan travma sonrası stres bozukluğu ölçeği (TSSB-Ö) geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1999; 10: 286-293.
112. Keith A. Johnson ve J. Alex Becker'in Atlası <http://www.med.harvard.edu/AANLIB/cases/caseNA/pb9.htm>. Erişim tarihi: 02.02.2016

113. Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, New York: Thieme, 1988.
114. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 973–981.
115. Chen S, Xia W, Li L, Liu J, He Z, Zhang Z, et al. Gray matter density reduction in the insula in fire survivors with posttraumatic stress disorder: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Research* 2006; 146: 65–72.
116. Bonne O, Brandes D, Gilboa A, Gormi JM, Shenton ME, Pitman RK, et al. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1248–1251.
117. De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, et al. Bennett research award. Developmental traumatology. Brain development *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1271–1284.
118. Neylan TC, Lenoci M, Rothlind J, Metzler TJ, Schuff N, Du AT, et al. Attention, learning, and memory in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2004; 17: 41–46.
119. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research past, present, and future. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 376-382.
120. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic resonance imaging based measurement of hippocampal volume in post traumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 23-32.
121. Wang Z, Neylan TC, Mueller SG, Lenoci M, Truran D, Marmar CR, et al. Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 296-303.
122. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by child hood sexual abuse. *Psychol Med* 1997; 27: 951-99.

123. Woodward SH, Kaloupek DG, Grande LJ, Stegman WK, Kutter CJ, Leskin L, et al. Hippocampal volume and declarative memory function in combat related PTSD. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 830-839.
124. Geuze E, Vermetten E, Ruf M, de Kloet CS, Westenberg HG. Neural correlates of associative learning and memory in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 659-669.
125. Schuff N, Neylan TC, Fox Bosetti S, Lenoci M, Samuelson KW, Studholme C, et al. Abnormal N-acetylaspartate in hippocampus and anterior cingulate in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 2008; 162: 147-157.
126. Pavlisa G, Papa J, Pavic L. Bilateral MR volumetry of the amygdala in chronic PTSD patients. *Coll Antropol* 2006; 30: 565– 568.
127. Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 1004–1031.
128. Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Martinez C, Schaer M, Eliez S. Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 582–587.
129. Rauch SL, Van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 380-387.
130. Pissiota A, Frans O, Fernandez M, von Knorring L, Fischer H, Frederikson M. Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: A PET symptom provocation study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 68-75.
131. Lindauer RJ, Booij J, Habraken JB, Uylings HB, Olf M, Carlier IV, et al. Cerebral blood flow changes during script-driven imagery in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 853-861.
132. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McInerney S, Macklin ML, Lasko NB, et al. Exaggerated amygdala responses to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: A functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 769-776.

133. Shin LM, Wright CI, Cannistraro P, Wedig M, McMullin K, Martis B, et al. An fMRI study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 273-281.
134. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1476-1488.
135. Shin LM, Whalen PJ, McInerney SC, Macklin ML, Lasko NB, Orr SP, et al. An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 932-942.
136. Bremner JD, Vermetten E, Vythilingam M, Afzal N, Schmahl C, Elzinga B, et al. Neural correlates of the classic color and emotional Stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 612-620.
137. Morey RA, Petty CM, Cooper DA, Labar KS, McCarthy G. Neural systems for executive and emotional processing are modulated by symptoms of posttraumatic stress disorder in Iraq War veterans. *Psychiatry Res* 2008; 162: 59-72.
138. Milad MR, Pitman RK, Ellis CB, Gold AL, Shin LM, Lasko NB, et al. Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 1075-1082.
139. Koenigs M, Grafman J. Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist* 2009; 15: 540-548.
140. Chen S, Li L, Xu B, Liu J. Insular cortex involvement in declarative memory deficits in patients with posttraumatic stress disorder. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 39.
141. Bossini L, Tavanti M, Lombardelli A, Calossi S, Polizzotto NR, Galli R, et al. Changes in hippocampal volume in patients with posttraumatic stress disorder after sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 233-235.
142. Seedat S, Warwick J, van Heerden B, Hugo C, Zungu-Dirwayi N, Van Kradenburg J, et al. Single photon emission computed tomography in posttraumatic stress disorder before and after treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. *J Affect Disord* 2004; 80: 45-53.

143. Bryant RA, Felmingham K, Kemp A, Das P, Hughes G, Peduto A, et al. Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy posttraumatic stress disorder. *Psychol Med* 2008; 38: 555-561.
144. Bryant RA, Felmingham K, Whitford TJ, Kemp A, Hughes G, Peduto A, et al. Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 142-161.
145. Kandel ER, Schwartz JH (eds). *Principles of neural science*. New York: Elsevier; 1991.
146. Portas CM, Rees G, Howseman AM, Josephs O, Turner R, Frith CD. A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans. *J Neurosci* 1998; 18: 8979-8989.
147. Bremner JD, Staib L, Kaloupek D, Southwick SM, Soufer R, Charney DS. Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 806-816.
148. Liberzon I, Taylor SF, Fig LM, Koeppe RA. Alterations of corticothalamic perfusion ratios during a PTSD flashback. *Depression and Anxiety* 1997; 4: 146-150.
149. Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Gupta M, Neufeld RW, et al. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 1920-1922.
150. Krystal JH, Bennett AL, Bremner JD, Southwick SM, Charney DS. Toward a cognitive neuroscience of dissociation and altered memory functions in post-traumatic stress disorder. *Neurobiological and clinical consequences of stress. Normal adaptations to PTSD*. Friedmen MJ, Charney DS, Deutsch AY (eds). New York: Raven Press, 1995: 239-268.

6. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Siirt'in Erüh ilçesinde dünyaya gelen Dr. Ömer ÖZER ilk ve orta öğrenimini Siirt okullarında tamamladı. Malatya Fen Lisesi'nden 2004 yılında mezuniyetini takiben girmiş olduğu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında mezun oldu. 2012 senesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilimdalı'nda başladığı uzmanlık eğitimine halen devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.

