

Travma Sonrası Stres Bozukluğu: Apoptozun Önemi

Post-Traumatic Stress Disorder: The Importance of Apoptosis

Aslı Aykaç¹, Hülya Cabadak²

¹Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Programlanmış hücre ölümü olan apoptoz birçok fizyolojik süreçte aktif rol oynamaktadır. Apoptozun, büyüme faktörlerinin eksikliği, DNA hasarı ve birden fazla faktörü içeren çeşitli hücre stresle aktive olan 'hücre içi' ve ölüm reseptörlerine ligandin bağlanmasıyla kaspazların aktive olduğu 'hücre dışı' olmak üzere iki yolu vardır. Apoptotik hücre sayısı ile organizmanın sağlıklı olup olmadığı belirlenir. Apoptoz oranının azalması hücre sayısını artırırken, apoptoz oranının artması hücre sayısını azaltarak dokularda tahribata neden olmaktadır. Apoptotik sinyallemede düzensizlik çeşitli hastalıklarda/bozukluklarda primer ya da sekonder rol oynamaktadır. Son yıllarda apoptozun nörodejeneratif hastalıklarla ilgili çalışmaları ön plana çıkmaya başlamıştır. Apoptotik sinyal yollarının daha iyi tanımlanması, pro- ve anti-apoptotik genlerin belirlenmesiyle, çalışmalar hız kazanmıştır. Travma Sonrası Stres Bozukluğu gibi nörodejeneratif bozukluklarda beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler mitokondriyal stres ile ilişkilidir. Fizyolojik koşullarda hayati öneme sahip olan apoptoz, patolojik koşullarda mekanizmanın tetiklenmesine ve kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açmaktadır. Hücre ölümünü engelleyen terapötik ilaçların geliştirilmesiyle apoptoz aracılı nörodejeneratif bozuklukların tedavisine yeni umutlar oluşacaktır.

Anahtar kelimeler: Stres, mitokondri, B hücreli lenfoma -2 (Bcl-2), hücre ölümü

Abstract

Apoptosis is programmed cell death, which actively occurs in many physiological processes. It can be triggered in two ways: (i) defects in growth factor, DNA damage, and other many factors that can cause cellular stress, which is an intracellular pathway, and (ii) ligand binding to death receptors and activation of caspases. The apoptotic cell count can be determined by the health of the whole organism. A higher apoptotic ratio can indicate a decrease in the number of cells and tissue damage, while a lower apoptotic ratio can indicate an increase in the number of cells. Irregularity in apoptotic signals can play primary or secondary roles in various diseases/disorders. Research on apoptosis depends on neurodegeneration has been initiated in the past few years. Definition of apoptotic signal pathways and apoptotic regulation and determination of pro- and anti-apoptotic genes are the main topics that have accelerated research on apoptosis. Neurodegenerative disorders such as post-traumatic stress disorder neuronal damage associated with changes in brain structure and function may be related to the mitochondrial stresses. In physiological conditions, apoptosis is crucial for the organism, while in pathological conditions, apoptosis can cause uncontrolled cell division. Development of therapeutic medicine that inhibits the cell death may be the new choice of treatment for neurodegenerative diseases/disorders.

Keywords: Stress, mitochondria, B-cell lymphoma -2 (Bcl-2), cell death

GİRİŞ

Hücre ölümü mekanik hasar, oksijen yokluğu ve toksik maddelerin etkisi ile gerçekleşen hasar yolu (nekrotik); programlanmış hücre ölümü (apoptotik); veya uzun ömürlü proteinlerin, organellerin ve sitoplazmik parçacıkların parçalanmasıyla gerçekleşen otofaji yolu ile ölüm olmak üzere üç tipte gerçekleşmektedir. Nekroz her zaman patolojik durumlarda ortaya çıkarken, apoptoz fizyolojik veya bazen patolojik koşullarda ortaya çıkan ölüm şeklidir. Nekroz durumunda hücre boyutunda artış, hücre organellerinin su alarak şişmesi, hücre zarında parçalanmalar görülür. Apoptoz durumunda ise hücrede küçülme, sitoplazma yoğunluğunda artış, hücrenin büzülmesi ve kıvrımlı görüntü oluşturması gözlenir. Nekroz sonucu hücre içi maddelerin dağılmasıyla inflamasyon oluşurken, apoptoz sonucunda hücre inflamasyona uğramadan ortamdan temizlenmektedir. Nekrozdan farklı olarak apoptoz aktif, metabolik, genetik olarak kodlanmış ve evrimsel olarak seçilen ölüm yoludur.

Hücrede apoptozun indüklenmesine aracılık eden pek çok mekanizma vardır. Hücrenin duyarlılığı pro- ya da anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonu gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilir. Apoptotik sinyallemede düzensizlik çeşitli hastalıklarda primer ya da sekonder rol oynamaktadır. Yetersiz apoptozun neden olduğu hastalıklar arasında kanser, otoimmünite, kronik enfeksiyonlar, iskemi-reperfüzyon, Ailesel Akdeniz Ateşi, tip 2 Diabetes Mellitus ve nörodejeneratif hastalıkları saymak mümkündür (1-4).

Biliş ve duygu durumun düzenlenmesinden sorumlu hipokampus ve hipokampus ile bağlantısı olan amigdala ve frontal korteks gibi farklı beyin bölgeleri stresten etkilenmektedir (5-7). Görüntüleme ve/veya moleküler çalışmalar ile stresin apoptoz aracılığıyla farklı beyin bölgelerinde değişken hacimsel boyutlara ya da çeşitli protein ekspresyonunda farklılıklara neden olduğu belirtilmektedir. Literatürde stres üzerine odaklanmış birçok pre-klinik ve klinik çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede apoptoz ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ilişkisi hakkında kısa ve güncel özet bilgi verilmeye çalışılacaktır.

Sorumlu Yazar/Correspondence Author: Aslı Aykaç E-posta/E-mail: aykacasli@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 18.04.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 26.08.2016 Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date: 01.11.2016 DOI: 10.5152/clinexphealthsci.2016.76

©Telif Hakkı 2016 Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü - Makale metnine www.clinexphealthsci.com web sayfasından ulaşılabilir
©Copyright by 2016 Journal of Marmara University Institute of Health Sciences - Available online at www.clinexphealthsci.com

Apoptoz

Apoptoz programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanabileceği gibi genetik faktörlerle ya da hücre dışı lezyonlar ile aktive olan, çeşitli uyanarlara karşı hücre ölümünü kontrol eden, birbirini izleyen kontrollü adımlardan oluşan, komşu hücrelere zarar vermeden kendi kendini yok etme olarak da tanımlanabilir (8, 9).

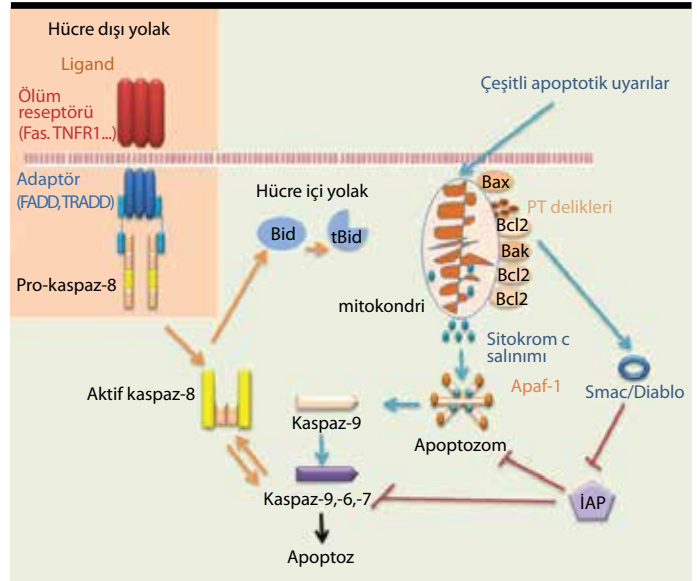
Hücre ölümünün apoptotik modu; organizmanın gelişimi, farklılaşması, çoğalması, homeostazi, hücre popülasyonunun düzenlenmesi ve bağışıklık sisteminde kusurlu hücrelerin uzaklaştırılması gibi birçok süreçte aktif role sahiptir (10). Çok hücreli organizmaların gelişimi ve onarımı organizmayı oluşturan hücreler arasındaki etkileşime bağlıdır. Organizmanın sağlıklı olup olmadığı apoptotik hücre sayısı ile belirlendiğinden, apoptoz bir bakıma hücrede denge unsurunu oluşturan mekanizmadır. Apoptoz oranının azalması hücre sayısını artırırken, apoptoz oranının artması hücre sayısını azaltarak dokularda tahribata neden olur. Apoptoz çok hücreli organizmaların normal gelişimi sırasında ortaya çıkar ve erişkin yaşamı boyunca devam ederek canlılığın homeostazının devamını sağlar (11). Programlanmış hücre ölümü çok hücreli organizmanın gelişimi sırasında organizmaya katkı sağlayan bir süreçtir. Bu süreçlere örnek olarak, parmak aralarında bulunan hücrelerin apoptozu sonucu parmakların birbirinden ayrılarak şekillenmesi verilebileceği gibi, sinir hücrelerinin sayısı ile innervasyon gerektiren hedef hücrelerin sayısını eşleştirmek için apoptoz sonucu başlangıçta var olan nöronlardan ancak yarısının yetişkin beyni oluştuğunda var olması da verilebilir (10). Apoptoz DNA hasarı, sitotoksik ilaçlar, radyasyon tedavisi, çelişkili hücre döngüsü sinyalizasyonu ya da yaşam sinyallerinin eksikliği gibi hücre içinden veya dışından gelen çeşitli sinyallerle tetiklenebilir (12-14). Ölüm reseptör yolağı da denilen hücre dışı yolak ve mitokondriyal yolak olarak da isimlendirilen hücre içi yolak olmak üzere iki apoptotik yolak vardır.

Apoptoz Sinyal Yolaklarının Moleküler Mekanizması

Hücrede apoptotik sinyalleşme ağ bileşenleri genetik olarak kodlanmış, ölümü indükleyici bir uyarıcı tarafından aktive edilmeye hazır halde bekler (15, 16). Bir organizmada apoptozu uyaran sinyaller hücre dışından tetiklenen Tümör Nekroz Faktörün (TNF) varlığı ya da büyüme faktörünün eksikliği, hormonlar ve bitişik hücreden temas ile hücre dışından başlatılabileceği gibi iyonize radyasyon, viral enfeksiyon, serbest radikaller aracılı oksidatif hasar, DNA hasarı, endoplazmik retikulum stresi ya da mitokondriden tetiklenen hücre içi yolak ile de başlatılabilir.

Hücre Dışı Yolak

Hücre dışı yolak, FAS reseptörü (FasR) ve TNF reseptörü-1 (TNFR-1)'in ilgili ligandları ile etkileşime girmesiyle indüklenir. FasR ve TNFR-1, ligandlarıyla bağlandığında hücre ölüm uyarısı aldığından bir seri protein-protein etkileşimi başlar. Öncelikle kendilerine doğal olarak bağlı bulunan ve ölüm bölgeleri (death domain) adı verilen TRADD (TNFR-1 associated death domain) ve FADD (Fas associated death domain) ile etkileşime girer. Ölüm reseptörlerine ligandın bağlanması ve adaptör proteinlerin aktivasyonu ile bir ucu hücre dışında bir ucu hücre içinde olan pro-kaspaz 8 ya da 10'un hücre içine bakan kısmı aktive olarak hücre dışı apoptoz yolağı aktif hale gelir. Başlatıcı kaspaz olarak da bilinen kaspaz 8'in aktifleşmesi, sırasıyla kaspaz 3, 6 ve 7'yi zincir halinde aktifleştirerek B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ailesi üyesi olan Bid'in aktifleşmesine, aktifleşen Bid sitokrom-c'nin mitokondriden salınmasına, mitokondriden salınan ikinci kaspaz aktivatörünün ve Ca²⁺'un serbestleşmesine, son olarak da mitokondriyal yolağın aktivasyonuna yol açar (1, 17, 18) (Resim 1).



Resim 1. Hücre içi ve hücre dışı apoptoz yolağı. Hücre dışı yolak: Bir ucu hücre içinde bir ucu hücre dışında bulunan ölüm reseptörlerine kendilerine özgün ligandın bağlanmasıyla hücre içinde yer alan adaptör molekülleri aktifleşerek inaktif halde bulunan pro-kaspaz-8'i aktifleştirirler. Başlatıcı kaspaz olarak da bilinen pro-kaspaz-8, hücre içinde inaktif durumda bulunan kaspaz-3, -6 ve -7'nin zincir halinde aktifleşmesini sağlayarak, hücrenin makromoleküllerini parçalayan apoptoz morfolojisini oluşturur. Hücre içi yolak: Büyüme faktörü eksikliği, Ca²⁺ artışı ve UV ışını gibi çeşitli uyanarlar mitokondri zarında yer alan pro-apoptotik proteinlerin aktifleşmesine yol açar. Pro-apoptotik proteinler mitokondri zarının geçirgenliğini artırarak, zar potansiyelini bozarlar. Mitokondri zarı hızlı bir şekilde şişmeye ve Bax proteininin etkinleşerek PT deliklerini oluşturmaya başlar. Mitokondri zarının patlaması ya da PT delikleriyle Second mitochondria-derived Activator of Caspase (SMAC), ENDO G DNAz enzimi, Apoptoz indükleyici faktör (AIP) ve sitokrom-c sitoplazmaya dağılır. Sitokrom-c, apoptotik proteaz aktive eden faktöre (Apaf-1) bağlanarak apoptozomu oluşturur. Apoptozom, kaspaz-9'u aktifleştirmek üzere keser. Aktif hale gelen kaspaz-9 kaspaz kaskadını tetikleyerek kaspaz-3, -6 ve -7'yi aktif hale getirir (Galluzzi L, Klas Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. Nature Reviews Neuroscience 2009; 10: 481-94. Makalesinde yer alan Resim 1'den uyarlanmıştır) (18).

Hücre İçi Yolak

Mitokondriyal apoptoz olarak bilinen hücre içi yolak, büyüme faktörlerinin eksikliği, hücre iskeletinde bozulma, DNA hasarı, katlanmamış proteinlerin birikimi, hipoksi ve birden fazla faktörü içeren çeşitli hücre streslerle aktive olmaktadır (1). Hücre içinden ve dışından gelen ölüm sinyallerini üzerinde birleştiren bir organel olan mitokondri, ölüm reseptörlerinden gelen apoptotik sinyali amplifiye etmede ve hücre ölümünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (19). Mitokondri dış zar geçirgenliğinde herhangi bir artış zar potansiyelini bozarak dış zarda şişmeye sebep olur. Şişme sonucu zarlar arası alanda bulunan apoptoz indükleyici faktör, sitokrom-c, second mitochondria-derived activator of caspase (SMAC)/direct inhibitor of apoptosis protein (IAP)-binding protein with low PI, (DIABLO), ve endonuclease G (ENDO G) adlı DNAz enzimi gibi birçok pro-apoptotik protein zarda oluşan geçirgen gözenekler aracılığı ile ya da dış zarın patlaması ile sitoplazmaya dağılır.

Mitokondriden sitokrom-c salınması apoptoz indüksiyonunda önemli bir olaydır. Sitokrom-c sitozolde serbest kaldığında, inaktif monomer halinde bulunan apoptotik proteaz aktive eden faktör ile

etkileşime girerek, apoptozom adı verilen protein kompleksi oluşur. Apoptotik proteaz aktive eden faktör, kaspaz 9'u aktive edip hemen ardından kaspaz kaskadını tetikleyerek apoptoz indüksiyonuna neden olur (18, 20) (Resim 1).

B Hücreli Lenfoma -2 (Bcl-2) Ailesi

Bcl-2 ailesinin apoptoz yanıtında asıl fonksiyonu pro-apoptotik faktörlerin salımını, kısmen de mitokondriden sitoplazmaya sitokrom-c salımını düzenlemektir (21). Aile üyelerinden bazıları anti-apoptotik özelliğe sahipken (Bcl-2 ve Bcl-XL gibi), bazıları ise pro-apoptotik (BCL2-associated agonist of cell death (Bad), BCL2-associated X protein (Bax), BCL2-modifying factor (Bmf) ve BH3-interacting domain death agonist (Bid) gibi) proteinlerdir. Bcl-2 protein ailesinin pro-apoptotik üyeleri normal koşullarda inaktif halde bulduklarından, mitokondriyal zar geçirgenliği değişmemektedir (22).

Hücrelerin apoptotik uyarana duyarlılığı, pro- ve anti-apoptotik Bcl-2 protein dengesine bağlıdır. Hücre pro-apoptotik proteinler fazla olduğu zaman apoptoza daha duyarlıyken, anti-apoptotik proteinler daha fazla olursa apoptoza daha dirençli olma eğiliminde olacaktır (23, 24). Mitokondri yüzeyinde pro-apoptotik Bcl-2 proteinlerinin fazlalığının geçirgen gözenek oluşumunda önemli olduğu düşünülmektedir. Pro-apoptotik, Bcl-2 proteinleri genellikle stres sensörleri olarak hareket ederler ve sitozol içinde yer alırlar. Hücresel stres sonrasında anti-apoptotik proteinler buldukları mitokondri yüzeyine taşınırlar. Pro- ve anti-apoptotik proteinler arasındaki bu etkileşim, anti-apoptotik Bcl-2 proteinlerinin normal fonksiyonlarını bozarak mitokondri zarında gözeneklerin oluşumuna ve zarlar arası alanda sitokrom-c ve diğer pro-apoptotik moleküllerin salınmasına neden olur. Bu olaylar apoptozom oluşumuna ve kaspaz yolağın aktivasyonuna neden olmaktadır.

Kaspaz Ailesi

Apoptoz hangi yolak aracılığı ile başlarsa başlasın apoptotik süreç kaspazlar tarafından gerçekleştirilir. Kaspazlar [caspases (cysteine-dependent aspartate specific proteases)] apoptotik sürecin temel uygulayıcıları olan protein ailelerinden biridir. Kaspazlar inhibitör apoptoz proteinleri denen bir grup protein tarafından baskılanırlar. Ölüm reseptörleri üzerinden apoptoz indüksiyonu, genellikle, kaspaz 8 veya kaspaz 10 gibi bir başlatıcı pro-kaspaz aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktive olan kaspazlar daha sonra kademeli olarak diğer kaspazları etkinleştirebilirler.

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Nörodejenaratif hastalıklar (NH) beynin spesifik bölgelerindeki sinir hücrelerinin ilerleyici kaybı ile seyreden ve bu kayba bağlı olarak sinir sistemi fonksiyonlarının yitimine neden olan bir grup hastalıktır. NH'da primer nöronal popülasyonu farklı etkileyen seçici nöronal hassasiyetler oluşmaktadır. Hastalık gelişimindeki olası faktörler arasında artmış oksidatif olayları, bozulmuş enerji metabolizmasını, lizozomal disfonksiyonları, inflamasyonu, ekzitoksititeyi, nekrozu ve apoptozu saymak mümkündür. Yetersiz apoptozun neden olduğu NH'ların başlıcaları TSSB, Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, amiyotrofik lateral sklerozdur (1-4).

Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Apoptoz

Travma Sonrası Stres Bozukluğu hayatı tehdit eden travmatik deneyime maruz kalma ya da tanıklık etme sonrası gelişen mental bir bozukluktur (25-27). İnsanlarda görülen duygudurum bozukluklarını birebir tam olarak karşılayan bir model bulunmamakla birlikte,

duygudurum değişikliklerini taklit etmeye odaklı hayvan modelleri prelinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu modellerde, stres etkeni olarak; ayaktan elektrik şoku uygulaması, ortamın yükseltilmesi, ortam aydınlatmalarının değiştirilmesi, sosyal izolasyon, saldırgan hayvanın kendisine ya da saldırgan hayvana ait koku, tüy, idrar gibi etkenler kullanılmaktadır (28-30).

TSSB'li hastalarda nöroendokrin sistem içinde nörokimyasal, fonksiyonel ve yapısal değişiklikler olduğu çeşitli çalışmalar ile desteklenmektedir. TSSB'de nörokimyasal değişiklikler adrenerjik aşırı duyarlılık, artmış tiroid aktivitesi ve kortikotropin salgılayıcı faktör düzeylerinde artıştan, düşük kortizol seviyeleri ve düşük doz deksametazon uygulanmasından sonra hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin negatif geri besleme duyarlılığında artışa kadar geniş bir yelpazede değişim göstermektedir (25).

TSSB'li hastalar ile kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalı hacimsel görüntüleme çalışmaları ile TSSB'li hastaların beyin sapındaki gri madde hacminin azalmış olduğu gösterilmiştir (27). Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları ile TSSB'li hastaların daha küçük hipokampus (%8'e kadar azalma) sahip oldukları belirlendiğinden, hipokampus ve TSSB sonrası atrofi oluşumu arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir (31, 32).

Konverjans araştırmalar ile sinir sisteminde fizyolojik stresin olduğu nörokimyasal değişikliklerle ilgili artan apoptotik işaretlerin bozukluğun başlamasında etkili olabileceği gösterilmiştir. Nörokimyasallar arasında glutamat ve Gamma-Aminobutirik Asit (GABA) salgı kalım ve apoptozu düzenlemektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, stresin davranış değişiklikleri ile ilişkili olabilecek glutamat salınımını indüklediğini ortaya koymaktadır. GABA özellikle limbik sisteme dağılmış ve nöronların yaygın inhibisyonunu gösteren merkezi sinir sistemi nörotransmitterdir. Ayrıca, plazma GABA seviyesindeki azalma TSSB'nin iyileşmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Gao ve ark. (33) yaptıkları çalışma ile uyarıcı glutamat ve inhibitör GABA arasındaki dengesizliği hipokampal nöronları apoptoza teşvik ettiğini ve bu durumun TSSB patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Beyin görüntüleme çalışmaları ile TSSB'li hastaların bazılarında gri madde hacminde, korteks, hipokampus ve korpus kallosum yoğunluğunda değişkenlik ve anormal aktivite yükselmesi ayrıca amigdala fonksiyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda TSSB'nin hipokampusta apoptoz kaynaklı atrofi gösterdiği bildirilmiştir (34). TSSB'li hastalarda çeşitli beyin bölgelerinde hacimsel azalmanın nedeni olarak apoptoz gösterilebilir. Hipokampus, prefrontal korteksin ve amigdalanın TSSB ile ilişkili beyin bölgeleri oldukları düşünülmelerine rağmen, altta yatan moleküler mekanizmaların tam olarak nasıl işlediği bilinmemektedir (25, 26).

Dorsal rafe çekirdeği birçok davranışsal ve fizyolojik süreçte yer almakta ve travmatik uyarılara yanıtta önemli rol oynamaktadır (35). Çeşitli kanıtlar ile zarar veren (nocuous) stres modülasyonlarında dorsal rafe çekirdeğinin ana bileşen olarak rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Çalışmalarda tek uzatılmış stres (single prolonged stress-SPS) oluşturulmuş sıçanların TSSB bozukluğu ile ilişkili semptomları taklit eden davranışsal anormallikler sergiledikleri vurgulanmıştır (36-38). Bu yüzden, Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde zaman bağımlı düzensizlik yaratan SPS, TSSB araştırmalarında yaygın olarak kullanılan hayvan modellerinden biridir. Luo ve ark. (39) tarafından

yapılan çalışmada, SPS uygulanan sıçanların dorsal rafe çekirdeğinde apoptozla ilişkili olarak 5-HydroxyTryptamine 1A reseptör (5-HT1A)'da artış olduğunu bildirilmiştir. SPS, TSSB hastalarında HPA ekseninde inhibisyon gelişmesini indüklemektedir. SPS'ye maruz kalma TSSB ile sonuçlanan nörolojik değişikliğe neden olsa da, nöronal hasarın dahil olduğu moleküler patolojinin anlaşılması zor olmaya devam etmektedir (40).

Garabada ve ark. (41) tarafından yapılan çalışmada, SPS hayvan modeli ile hipokampus, hipotalamus, pre-frontal korteks ve amigdala bölgelerinde Risperidon ve Paroksetin'in mitokondriyal disfonksiyon ve mitokondri bağımlı apoptoz üzerine etkileri araştırılarak, Risperidon'un hipokampus, hipotalamus, prefrontal korteks ve amigdala bölgelerinde sitokrom-c ve kaspaz 9 seviyelerinde azalmaya neden olduğunu belirlenmiştir. Yırtıcı hayvan kokusuna maruz bırakma ile oluşturulan TSSB hayvan modeli çalışmasında, Fluoksetin tedavisi sonucu farklı beyin bölgelerinde pro- ve anti-apoptotik protein ekspresyon değişimlerinin incelendiği çalışmada Bcl2/Bax ekspresyon oranının tedavi sonucu artmış olduğu gösterilmiştir (42).

Mitokondriyal işlev bozuklukları strese bağlı ruhsal bozukluklarda anahtar bileşen olarak kabul edilir. Beyinde oluşan yapısal ve fonksiyonel değişim olasılıkları arasında tekrarlayan ya da kronik strese tepkilerin mitokondri merkezli olabileceğine dair kanıtlar giderek güçlenmektedir (43, 44).

SONUÇ

Manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı hayvan ve insan çalışmalarıyla stresin nöronal atrofi sebebiyle korteks, hipokampus gibi farklı beyin bölgelerinde hacimsel azalmalara ve gri madde ve korpus kallosum yoğunluğunda azalmalara neden olduğu gösterilmiştir. Apoptozu moleküler düzeyde ele alan protein ekspresyon çalışmalarıyla, stresin apoptozu hızlandıran pro-apoptotik protein ekspresyonlarında artışa neden olduğu vurgulanmıştır. Mitokondri ile ilgili genlerin bütünsel bir çalışmasının olmaması TSSB araştırmalarının ilerlemesini sınırlamaktadır. Bugüne kadar, TSSB ile ilgili beyin bölgelerinde mitokondri odaklı genleri tanımlamak için bir sistem biyolojisi yaklaşımı kullanan yöntemler muhtemelen TSSB hastalarının postmortem beyin dokularında çalışma yapılmamış olması nedeniyle belgelendirilememiştir. Hipokampal atrofiyi ve amigdalar hipertrofiyi histolojik ve morfolojik olarak daha detaylı incelemek için insanda yapılan postmortem nöropatolojik çalışmaların sayısını arttırmak gerekmektedir. Tüm bu sonuçlar, stres kaynaklı apoptozun altta yatan mekanizmasını keşfetmeye odaklı çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.A.; Tasarım - A.A., H.C.; Denetleme - A.A., H.C.; Kaynaklar - A.A., H.C.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.A., H.C.; Analiz ve/veya Yorum - A.A., H.C.; Literatür taraması - A.A., H.C.; Yazıyı Yazan - A.A., H.C.; Eleştirel İnceleme - A.A., H.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - A.A.; Design - A.A., H.C.; Supervision - A.A., H.C.; Resource - A.A., H.C.; Data Collection and/or Processing - A.A., H.C.; Anal-

ysis and/or Interpretation - A.A., H.C.; Literature Search - A.A., H.C.; Writing - A.A., H.C.; Critical Reviews - A.A., H.C.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Mcllwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a008656. [CrossRef]
2. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Apoptosis definition, mechanism and relevance to disease. *Am J Med* 1999; 107: 489-506. [CrossRef]
3. Reed JC. Apoptosis-based therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 111-21. [CrossRef]
4. Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993; 341: 1251-4. [CrossRef]
5. Duman RS, Monteggia LM. A Neurotrophic model for stress-related mood disorders. *J Biopsych* 2006; 59: 1116-27.
6. McEwen B, Sapolsky RM. Stress and hippocampus plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 5: 205-16. [CrossRef]
7. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural Plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1181-91. [CrossRef]
8. Lockshin RA, Williams CM. Programmed cell death. II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silk moths. *J Insect Physiol* 1964; 10: 643-9. [CrossRef]
9. Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis distinct modes death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 1982; 17: 229-59.
10. Meier P, Finch A, Evan G. Apoptosis in development. *Nat* 2000; 407: 796-801. [CrossRef]
11. Hutchins JB, Barger SW. Why neurons die: cell death in the nervous system. *Anat Rec* 1998; 253: 79-90. [CrossRef]
12. Billig H, Furuta I, Hsueh AJW. Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. *Endocrinol* 1993; 133: 2204-12. [CrossRef]
13. Billig H, Furuta I, Hsueh AJW. Gonadotropin-releasing hormone directly induces apoptotic cell death in the rat ovary: biochemical and in situ detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in granulosa cells. *J Endocrinol* 1994; 134: 245-52. [CrossRef]
14. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-6. [CrossRef]
15. Denault JB, Salvesen GS. Caspases: keys in the ignition of cell death. *Chem Rev* 2002; 102: 4489-500. [CrossRef]
16. Weil M, Jacobson MD, Coles HS, Davies TJ, Gardner RL, Raff KD, et al. Constitutive expression of the machinery for programmed cell death. *J Cell Biol* 1996; 133: 1053-9. [CrossRef]
17. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 495-516. [CrossRef]
18. Galluzzi L, Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. *Nature Rev Neurosci* 2009; 10: 481-94. [CrossRef]
19. Shi YA. Structural view of mitochondria mediated apoptosis. *Nos Struct Biol* 2001; 8: 394-401. [CrossRef]
20. Ow YLP, Green RD, Hao Z, Mak TW. Cytochrome c: functions beyond respiration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 532-42. [CrossRef]
21. Antonsson B, Martinou JC. The Bcl-2 protein family. *Exp Cell Res* 2000; 256: 50-7. [CrossRef]
22. Borner C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions. *Mol Immunol* 2003; 39: 615-47. [CrossRef]
23. Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family of proteins in apoptosis, apoptosomes or mitochondria? *Genes Cell* 1998; 3: 697-707. [CrossRef]
24. Taneja N, Tjalkens R, Philbert MA, Rehemtulla A. Irradiation of mitochondria initiates apoptosis in a cell free system. *Oncogene* 2001; 20: 167-77. [CrossRef]
25. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT, Mason JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1031-48. [CrossRef]

26. Bremner JD. Functional neuroimaging in post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 393-405. [\[CrossRef\]](#)
27. Carrion VG, Weems CF, Watson C, Eliez S, Menon V, Reiss AL. Converging evidence for abnormalities of the prefrontal cortex and evaluation of midsagittal structures in pediatric posttraumatic stress disorder: an MRI study. *Psychiatry Res* 2009; 172: 226-34. [\[CrossRef\]](#)
28. Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC. Animal model of social stress: effects on behavior and brain neuro- chemical systems. *Physiol Behav* 2001;73: 261-71. [\[CrossRef\]](#)
29. Aykaç A, Aydın B, Cabadak H, Gören MZ. The change in muscarinic receptor subtypes in different brain regions of rats treated with fluoxetine or propranolol in a model of posttraumatic stress disorder. *Behav Brain Res* 2012; 232: 124-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Aykac A, Suer K, Taskiran C. Models of rat behavior used for studies of anxiety. *Marmara Medical J* 2015; 28: 1-7.
31. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zonghbi S, Charney DS. Decreased benzodiazepine re-ceptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1120-6. [\[CrossRef\]](#)
32. Lee T, Jarome T, Li SJ, Kim JJ, Helmstetter FJ. Chronic stress selectively reduces hippocampal volume in rats: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 2009; 20: 1554-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Gao J, Wang H, Liu Y, Li YY, Chen C, Liu LM, et al. Glutamate and GABA imbalance promotes neuronal apoptosis in hippocampus after stress. *Med Sci Monit* 2014; 20: 499-512. [\[CrossRef\]](#)
34. Han F, Yan S, Shi Y. Single-prolonged stress induces endoplasmic reticulum-dependent apoptosis in the hippocampus in a rat model of post-traumatic stress disorder. *PLoS One* 2013; 8: e69340. [\[CrossRef\]](#)
35. Morin LP, Meyer-Bernstein EL. The ascending serotonergic system in the hamster: comparison with projections of the dorsal and median raphe nuclei. *Neurosci* 1999; 91: 81-105. [\[CrossRef\]](#)
36. Iwamoto Y, Morinobu S, Takahashi T, Yamawaki S. Single prolonged stress increases contextual freezing and the expression of glycine transporter 1 and vesicle-associated membrane protein 2 mRNA in the hippocampus of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 642-51. [\[CrossRef\]](#)
37. Takahashi T, Morinobu S, Iwamoto Y, Yamawaki S. Effect of paroxetine on enhanced contextual fear induced by single prolonged stress in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 189: 165-73. [\[CrossRef\]](#)
38. Imanaka A, Morinobu S, Toki S, Yamawaki S. Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behav Brain Res* 2006; 173: 129-37. [\[CrossRef\]](#)
39. Luo FF, Han F, Shi YX. Change in 5-HT1A receptor in the dorsal raphe nucleus in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Mol Med Rep* 2011; 4: 843-7. [\[CrossRef\]](#)
40. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 17312-5. [\[CrossRef\]](#)
41. Garabadu D, Ahmad A, Krishnamurthy S. Risperidone attenuates modified stress-re-stress paradigm-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats exhibiting post-traumatic stress disorder-like symptoms. *J Mol Neurosci* 2015; 56: 299-312. [\[CrossRef\]](#)
42. Aykaç A, Aydın B, Cabadak H, Gören MZ. The change in muscarinic receptor subtypes in different brain regions of rats treated with fluoxetine or propranolol in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Behav Brain Res* 2012; 232:124-9. [\[CrossRef\]](#)
43. Zhang L, Zhou R, Li X, Ursano RJ, Li H. Stress-induced change of mitochondria membrane potential regulated by genomic and non-genomic GR signaling: a possible mechanism for hippocampus atrophy in PTSD. *Med Hypotheses* 2006; 66: 1205-8. [\[CrossRef\]](#)
44. Manoli I, Alesci S, Blackman MR, Su YA, Rennert OM, Chrousos GP. Mitochondria as key components of the stress response. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 190-8. [\[CrossRef\]](#)