

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU OLUŞTURULMUŞ RATLARDA  
KETOJENİK DİYET VE WESTERN DİYET İLE BESLENMENİN HİPOKAMPAL  
OTOFAJİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Sena KARACA

UZMANLIK TEZİ

**KONYA-2025**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU OLUŞTURULMUŞ RATLARDA  
KETOJENİK DİYET VE WESTERN DİYET İLE BESLENMENİN HİPOKAMPAL  
OTOFAJİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Sena KARACA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mine ŞAHİNGÖZ

**KONYA, 2025**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile her zaman ufkumu genişleten, tez sürecindeki destek ve yönlendirmeleriyle tezimin başarılı bir şekilde tamamlanmasını sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Mine ŞAHİNGÖZ'e

Asistanlık sürecim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime katkıda bulunan ve uzmanlık yolculuğuma rehberlik eden kıymetli hocalarım Prof. Dr. Nazmiye KAYA, Prof. Dr. Mehmet AK, Prof. Dr. Faruk UĞUZ, Prof. Dr. Adem AYDIN, Doç. Dr. Şakir GICA ve Dr. Öğretim Üyesi Hasan BAKAY'a,

Tezime olan katkıları ve araştırma sürecine dair bana kazandırdıkları için hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Naile KÖKBUDAK'a ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KILINÇ'a

Başta Dr. Öğr. Üyesi İbrahim YILDIZ olmak üzere özveri ile çalışan tüm KONÜDAM çalışanlarına,

Tez hazırlık sürecinde bana tecrübelerini aktaran Uzm. Dr. Ayşenur İNCE'ye

Asistanlık sürecimin bana kazandırdığı, beraber çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum başta Uzm. Dr. Süreyya Betül SOYLU, Dr. Melike KAZAN ve Dr. Ayşenur ARSLAN olmak üzere birlikte çalıştığım kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Rotasyon eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum Nöroloji ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı'nda görevli tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Beni ideal bir dünyanın mümkün olduğu inancıyla yetiştiren, merhameti ve sevmeyi öğrendiğim, bana hep kıymetli olduğumu hissettiren ancak bu kıymete kat be kat layık olan sevgili annem Semra KARACA'ya ve sevgili babam Hidayet KARACA'ya, çocukluğum boyunca birçok şeyi kendisinden öğrendiğim, eğitim hayatım boyunca izinden gittiğim, ufkumu genişleten ve beni sınırlarımın dışına çıkmaya zorlayan sevgili ablam Ebru KARA'ya,

Sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ocak, 2025

Dr. Sena KARACA

## ÖZET

### **TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU OLUŞTURULMUŞ RATLARDA KETOJENİK DİYET VE WESTERN DİYET İLE BESLENMENİN HİPOKAMPAL OTOFAJİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ, SENA KARACA, KONYA 2025**

**Amaç:** Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) nun patofizyoloji yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamız farklı diyetlerin TSSB modeli oluşturulan ratlar üzerinde otofaji, nöroinflamasyon ve anksiyete davranışları üzerindeki etkilerini inceleyerek TSSB'nin patofizyolojisi ve tedavisi hakkında literatüre katkı sağlamayı hedeflemektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (KONÜDAM) temin edilen 120-250 gr yetişkin 32 adet erkek Wistar ırkı sıçan 4 gruba ayrılarak 3 gruba Akut Uzatılmış Stres (AUS) protokolü ile TSSB modeli oluşturulmuştur. Hayvanlar 28 gün süreyle standart, ketojenik ve western olmak üzere 3 farklı şekilde beslenmiştir. AUS modelinin ve diyetlerin ratlar üzerindeki etkilerini ölçmek için 8. Ve 28. Günlerde Yükseltilmiş Artı Labirent (YAL) testi uygulanmıştır. Hipokampal değişiklikleri değerlendirmek için enzim bağılı immünosorbent testi (ELISA) yöntemi ile tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlekin 10 (IL-10), hafif zincir 3- II (LC3-II), hafif zincir 3- I (LC3-I), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyleri ölçülmüş ve immunohistokimyasal yöntemle beclin-1, iyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör molekül 1 (Iba-1) düzeyleri saptanmıştır.

**Bulgular:** TSSB sonrası hipokampal dokuda iba-1 düzeyinin arttığı, belirlendi. Ketojenik diyetle beslenme sonrası YAL testinde açık kollarda geçirilen süre diğer gruplara göre fazla idi. Ketojenik diyetle beslenen grupta iba-1 düzeyinin arttığı, western diyetle beslenen grupta iba-1 ve beclin-1 düzeylerinin kontrol grubuyla benzer olduğu, ketojenik diyet ve western diyetle beslenen grupta IL-10 düzeylerinin arttığı ve TNF alfa düzeylerinin azaldığı bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışma mikroglial aktivasyonun TSSB patofizyolojisinde yer aldığını göstermektedir. Aynı zamanda ketojenik diyetin anksiyete davranışlarını azaltıcı etkiler gösterdiği ve inflamatuvar parametreleri olumlu yönde değiştirdiği bulunmuştur. Otofaji mekanizmalarının TSSB'de aktive olduğuna dair bulguların daha kapsamlı araştırmalarla incelenmesine ihtiyaç vardır. Stres sonrası western diyetin akut dönemde olumlu etkileri olabileceği bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Travma, Otofaji, Ketojenik Diyet, Western Diyet, Mikroglial Aktivasyon

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri

Proje Numarası: 24TU18011

## ABSTRACT

### **THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF KETOGENIC DIET AND WESTERN DIET ON HIPPOCAMPAL AUTOPHAGY IN RATS INDUCED WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER, SENA KARACA, KONYA 2025**

**Objective:** Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) pathophysiology remains incompletely understood despite numerous studies. This study aims to contribute to the literature on PTSD's pathophysiology and treatment by examining the effects of different diets on autophagy, neuroinflammation, and anxiety-like behaviors in rats subjected to a PTSD model.

**Method:** In our study, 32 adult male Wistar rats, weighing 120-250 g, were obtained from the Necmettin Erbakan University Experimental Medicine Research and Application Center (KONUDAM) and divided into four groups. A PTSD model was induced in three groups using the Acute Prolonged Stress (APS) protocol. The animals were fed for 28 days with three different diets: standard, ketogenic, and Western. To assess the effects of the APS model and diets on the rats, the Elevated Plus Maze (EPM) test was conducted on days 8 and 28. Hippocampal changes were evaluated by measuring tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-10 (IL-10), microtubule associated protein 1 light chain 3-II (LC3-II), microtubule associated protein 1 light chain 3-I (LC3-I) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method, and Beclin-1 and ionized calcium binding adapter molecule 1 (Iba-1) levels were determined through immunohistochemical analysis.

**Results:** Following ketogenic diet feeding, the time spent in the open arms during the EPM test was found to be higher compared to other groups. An increase in Iba-1 levels was observed in hippocampal tissue after PTSD induction, with elevated Iba-1 levels also detected in the ketogenic diet group. In the Western diet group, Iba-1 and Beclin-1 levels were similar to the control group. Additionally, IL-10 levels increased, and TNF- $\alpha$  levels decreased in both the ketogenic and Western diet groups.

**Conclusion:** This study demonstrates that microglial activation plays a role in the pathophysiology of PTSD. Additionally, it has been found that the ketogenic diet exerts anxiety-reducing effects and positively influences inflammatory parameters. Further comprehensive research is needed to investigate the activation of autophagy mechanisms in PTSD. Moreover, the Western diet may have beneficial effects during the acute phase following stress.

**Key words:** Trauma, Autophagy, Ketogenic Diet, Western Diet, Microglial Activation

Necmettin Erbakan University, Scientific Research Projects

Project Number: 24TU18011

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Travmanın Tanımı .....	2
2.2. Travmayla İlişkili Ruhsal Bozukluklar .....	4
2.2.1. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu .....	4
2.2.2. Sınırsız Toplumsal Katılım Bozukluğu.....	4
2.2.3. Akut Stres Bozukluğu (ASB) .....	4
2.2.4. Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) .....	5
2.2.5. Uyum Bozuklukları .....	5
2.3. TSSB'nin Tanımı.....	5
2.4. TSSB'nin Tarihçesi ve TSSB Tanısının Gelişimi.....	6
2.5. TSSB DSM-5 Tanı Kriterleri .....	8
2.6. Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması Resmi Kodlaması (ICD-11) Tanı Kriterleri.....	12
2.6.1. ICD-10'dan ICD-11'e Geçişteki Değişiklikler .....	12
2.6.2. ICD-11 Tanı Kriterleri .....	12
2.6.3. Kompleks Travma Sonrası Stres Bozukluğu (K-TSSB).....	13
2.7. TSSB Epidemiyolojisi.....	14
2.7.1. Yaygınlık.....	14
2.7.2. Demografik Farklılıklar .....	14
2.7.3. Risk Faktörleri .....	14
2.7.4. Coğrafi Farklılıklar .....	15
2.8. TSSB'nin Etiyolojisi.....	15
2.8.1. Nörotransmitter Sistemleri.....	15
2.8.2. Nöroendokrin Sistemler.....	17
2.8.3. Genetik Faktörler .....	18
2.8.4. Epigenetik Mekanizmalar .....	19
2.8.5. TSSB'nin Nöroanatomi .....	19

2.9.	Ketojenik Diyet .....	20
2.9.1.	Ketojenik Diyetin Tarihçesi .....	20
2.9.2.	Ketojenik Diyetin Tanımı .....	20
2.9.3.	Keton Oluşumu ve Ketojenik Diyetin Etki Mekanizması .....	21
2.9.4.	Ketojenik Diyetin Anti-inflamatuar Özelliklerinin Muhtemel Mekanizmaları .....	22
2.9.5.	Ketojenik Diyetin Nöroplastisite Üzerine Etkilerinin Muhtemel Mekanizmaları.....	23
2.10.	Western Diyet .....	24
2.10.1.	Western Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri .....	24
2.10.2.	Western Diyetin Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri .....	25
2.11.	Otofaji.....	25
2.11.1.	Şaperon Aracılı Otofaji .....	26
2.11.2.	Mikrootofaji .....	26
2.11.3.	Makrootofaji.....	26
2.11.4.	Otofajinin Düzenlenmesinde Görevli Moleküler Mekanizmalar.....	27
2.11.5.	Otofaji ve Nöroplastisite .....	28
2.11.6.	Psikiyatrik Hastalıklarda Otofaji.....	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	30
3.1.	Araştırmanın Örnekleme.....	30
3.2.	Araştırmanın Yürütülmesi.....	30
3.3.	Deney Gruplarının Diyetleri.....	32
3.4.	Akut Uzatılmış Stres Modeli (Single Prolonged Stress- AUS).....	34
3.5.	Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (YAL Testi- Elevated Plus Maze Test) .....	35
3.6.	Biyokimyasal İnceleme .....	37
3.6.1.	Laboratuar Analizleri .....	37
3.6.2.	Kan Örneklerinin Saklanması.....	37
3.6.3.	Hipokampus Doku Örneklerinin Saklanması .....	37
3.6.4.	Doku Örneklerinin Homojenizasyonu.....	37
3.6.5.	Serum Parametrelerinin Ölçümü .....	37
3.6.6.	Hipokampus Doku Parametrelerinin Ölçümü .....	38
3.7.	İmmünohistokimyasal İnceleme .....	38
3.8.	İstatistiksel Değerlendirme .....	41
4.	BULGULAR .....	42
5.	TARTIŞMA .....	61
6.	KISITLILIKLAR .....	68
7.	SONUÇ .....	69

8. KAYNAKLAR.....	70
9. EKLER.....	94

## TABLULAR

Tablo 1. Ketojenik Yem

Tablo 2. Western Yem

Tablo 3. Standart Yem

Tablo 4. İmmunohistokimyasal Beclin-1 Boya Özellikleri

Tablo 5. İmmunohistokimyasal Iba-1 Boya Özellikleri

Tablo 6. Beclin-1 için Boyanma Şiddeti

Tablo 7. Iba-1 için Boyanma Şiddeti

Tablo 8. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında denek ağırlıklarının karşılaştırılması

Tablo 9. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında deneklerin toplam aldıkları yolun karşılaştırılması

Tablo 10. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında deneklerin ortalama hızlarının karşılaştırılması

Tablo 11. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında açık kollara giriş sayılarının karşılaştırılması.

Tablo 12. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında açık kollarda geçirilen toplam sürenin karşılaştırılması

Tablo 13. Gruplar arasında Iba-1 ve Beclin-1 boyanma yüzdelerinin karşılaştırılması.

Tablo 14. Gruplar arasında serum ve hipokampus dokusunda BDNF konsantrasyonunun karşılaştırılması

Tablo 15. Gruplar arasında serum ve hipokampus dokusunda IL-10 konsantrasyonunun karşılaştırılması

Tablo 16. Gruplar arasında serum ve hipokampus dokusunda TNF-a konsantrasyonunun karşılaştırılması

Tablo 17. Gruplar arasında serum ve hipokampus dokusunda LC3B/LC3A oranının karşılaştırılması

Tablo 18. Gruplarda ayrı ayrı parametreler arasında korelasyon analizlerinin incelenmesi

Tablo 19. 28. günde YAL testinde açık kollarda geçirilen toplam süre ile Beclin-1, Iba-1, BDNF, TNF-a, IL-10, LC3-II/LC3-1 değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

## ŞEKİLLER

Şekil 1. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında ağırlıkların karşılaştırılması

Şekil 2. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında toplam alınan yolda uzaklıkların karşılaştırılması

Şekil 3. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında ortalama hızlarının karşılaştırılması

Şekil 4. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında açık kollara giriş sayılarının karşılaştırılması

Şekil 5. 8. gün ve 28. günde YAL testinde gruplar arasında açık kollarda geçirilen toplam sürenin karşılaştırılması

Şekil 6. Gruplar arasında Iba-1 boyanma yüzdesi ve şiddetinin karşılaştırılması

Şekil 7. Gruplar arasında Beclin-1 boyanma yüzdesi ve şiddetinin karşılaştırılması

Şekil 8. Serum ve hipokampüste gruplar arasında BDNF konsantrasyonunun karşılaştırılması

Şekil 9. Serum ve hipokampüste gruplar arasında IL-10 konsantrasyonunun karşılaştırılması

Şekil 10. Serum ve hipokampüste gruplar arasında TNF-a konsantrasyonunun karşılaştırılması

Şekil 11. Serum ve hipokampüste gruplar arasında LC3A (LC3-I) konsantrasyonunun karşılaştırılması

Şekil 12. Serum ve hipokampüste gruplar arasında LC3B (LC3-II) konsantrasyonunun karşılaştırılması

Şekil 13. Serum ve hipokampüste gruplar arasında LC3B/LC3A (LC3-II/LC3-I) oranının karşılaştırılması

Şekil 14. 8. ve 28. günlerde deneklerin aldığı yol ile ağırlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi

Şekil 15. Gruplarda ayrı ayrı Iba-1 ile Beclin-1 boyanma yüzdelere ait ilişkinin ve regresyon modelinin incelenmesi

Şekil 16. Serum ve hipokampusta Beclin-1 ile LC3-II/LC3A-I oranı arasındaki ilişkinin incelenmesi

## KISALTMALAR

APA: American Psychiatric Association

AUS: Akut Uzatılmış Stres

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

HPA: Hipotalamo Pituitar Aks

LC3 -I: Microtubule Associated Protein Light Chain 3 I

LC3 -II: Microtubule Associated Protein Light Chain 3 II

Iba: Ionized Calcium Binding Adapter Molecule

ICD: International Classification of Diseases

IL: İnterlökin

KD: Ketojenik Diyet

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

WHO: World Health Organization

YAL: Yükseltilmiş Artı Labirent

## RESİMLER

Resim 1 Yükseltilmiş artı labirent testi düzeneği

Resim 2 Beclin-1 boyalı kesitler. A. Boyanma yok (negatif), x400. B. Düşük yoğunlukta boyanma (+1), x400. C. Orta yoğunlukta boyanma (+2), x400. D. Şiddetli yoğunlukta boyanma (+3), x400.

Resim 3 Iba-1 boyalı kesitler. A. Boyanma yok (negatif), x400. B. Düşük yoğunlukta boyanma (+1), x400. C. Orta yoğunlukta boyanma (+2), x400. D. Şiddetli yoğunlukta boyanma (+3), x400.

Resim 4 Hematoksilen-Eozin boyalı kesitler. A. .... , x100. B. .... , x100. C. .... x100. D. .... x100.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), ciddi travmatik olayların ardından ortaya çıkan, yoğun korku, çaresizlik ve dehşet duygularıyla karakterize edilen karmaşık bir psikiyatrik bozukluktur. Savaş, doğal afet, terör saldırısı veya ciddi kazalar gibi yaşamı tehdit eden olaylara maruz kalma, TSSB'nin başlıca nedenleri arasında yer alır (Koenen vd., 2017). TSSB'nin uluslararası prevalansı %3,9 olarak rapor edilmiştir(Koenen vd., 2017). Şiddetli stresin hipokampüse zarar verdiği ve TSSB kaynaklı hipokampal disfonksiyonun azalmış nöroplastisite ve korku hafızası oluşumu üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Sherin & Nemeroff, 2011)

Hipokampus, öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik rol oynayan bir beyin bölgesidir ve travmatik stresin hipokampal fonksiyonları bozduğu ve bu bölgedeki nöronların atrofisine yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum, TSSB'nin nöroplastisite üzerinde belirgin etkiler yaratarak korku hafızası oluşumunu ve bilişsel işlev bozukluklarını tetikleyebilmektedir(Kitayama vd., 2005).

Programlanmış hücre ölümü, morfolojik özelliklerine göre apoptoz veya otofaji olarak sınıflandırılmaktadır. Otofaji, hücresel bileşenlerin düzenlenmesi ve hücrel stres yanıtlarının yönetiminde kritik bir rol oynayan bir süreçtir ve hipokampal otofajinin TSSB patofizyolojisinde önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir(A. Yamamoto & Yue, t.y.). Beclin-1 ve LC3-II/LC3-I gibi otofaji belirteçlerinin artmış ekspresyonunun, TSSB'nin patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir (Wu vd., 2016; Zheng vd., 2017).

Ketojenik diyet (KD), yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeriği ile epilepsi ve diğer nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Deneysel ve klinik veriler, ketojenik diyetin nöroprotektif etkisini desteklemektedir (Liškiewicz vd., 2021). Ketojenik diyetin nöroprotektif etkilerinin, otofaji süreçlerini düzenleyerek hipokampal fonksiyonları iyileştirebileceği öne sürülmüştür (Chimienti vd., 2021). Ketojenik diyetin mikroglyal hücrelerde nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu, anti-inflamatuar etki gösterdiği ve otofajiyi artırdığı bulunmuştur (Polito vd., 2023). Buna karşılık, Western diyet olarak adlandırılan, yüksek oranda rafine karbonhidrat ve yağ içeren diyetlerin, nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu ve inflamatuvar süreçleri aktive ettiği gösterilmiştir

(Christ vd., 2019). Western diyetin, hipokampal BDNF seviyelerini azaltarak nöroplastisiteyi olumsuz etkilediği bulunmuştur (Gyorkos et al., 2019).

Bu çalışmanın amacı, TSSB oluşturulmuş rat modellerinde ketojenik diyet ve Western diyet ile beslenmenin hipokampal otofaji ve nöroplastisite üzerindeki etkilerini incelemektir. Bu bağlamda, hipotezimiz ketojenik diyetin, Western diyete kıyasla, hipokampal otofaji süreçlerini olumlu yönde etkileyerek nöroplastisiteyi artıracaktır.

Çalışma kapsamında, Akut Uzatılmış Stres Modeli (Single Prolonged Stress- AUS) kullanılarak TSSB oluşturulmuş rat modelleri kullanılmıştır. Bu ratlar, 28 gün boyunca standart diyet, ketojenik diyet ve Western diyet ile beslendiler. Hipokampus dokularında otofaji ile ilişkili mediyatörler olan Beclin-1 ve mikroglia markerı olarak kullanılan Iba-1 düzeyleri immunohistokimya inceleme ile ölçüldü; nöroinflamasyon ve nöroproteksiyon ile ilişkili IL-10, TNF- $\alpha$  ve BDNF seviyeleri ise Enzime Bağlı İmmünSorbent Tahlili (ELISA) yöntemi ile değerlendirildi. Ayrıca, hipokampal dokulardaki LC3-II/LC3-I seviyeleri de ELISA yöntemi ile ölçüldü ve oranlandı. Biyokimyasal ve histopatolojik incelemelere ek olarak, sıçanlara 8. ve 28. günlerde Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze Test) uygulanarak, diyet değişikliğinin sıçanların kaygı düzeyleri ve davranışları üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Bu tez çalışması, TSSB tedavisinde beslenme alışkanlıklarının rolünü aydınlatmayı ve bu alanda literatüre önemli katkılar sağlamayı hedeflemektedir. Çalışma sonuçlarının, TSSB patogenezi ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar sunması beklenmektedir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Travmanın Tanımı**

Travma, Latince "vücuda zarar veren darbe" anlamına gelen "trauma" kelimesinden türemiştir ve Yunanca "yaralanma" anlamında kullanılan "travma" (τραῦμα) kelimesinden gelmektedir (Bessel A. van der Kolk, 2018). Psikolojik travma, bireyin olağan baş etme mekanizmalarını aşan ve genellikle yoğun korku, çaresizlik ve dehşet duygularına neden olan olaylar olarak tanımlanmaktadır (Bisson, 2007). Bu olaylar, kişinin yaşamını tehdit eden veya fiziksel bütünlüğüne ciddi bir zarar verme potansiyeli taşıyan durumları içermektedir. Travmatik olaylar genellikle savaş, doğal afetler, terör saldırıları, ciddi kazalar veya fiziksel saldırılar gibi

ani ve beklenmedik olaylar olarak karşımıza çıkmaktadır (American Psychiatric Association, 2013)

Travmanın psikolojik etkileri, olayın doğası, kişinin olay anındaki durumu ve olay sonrası destek sistemleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Kişi, travmatik olayı deneyimledikten sonra yoğun stres ve travmatik anılar yaşayabilmektedir. Bu tür deneyimler, uzun vadede psikolojik sağlığı olumsuz etkileyebilmekte ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi ciddi ruhsal bozukluklara yol açabilmektedir (Bisson, 2007).

Travmanın etkileri, bireyin yaşamının çeşitli alanlarında kendini gösterebilmektedir. Travma geçirmiş kişilerde sıkça görülen belirtiler arasında yoğun korku, çaresizlik hissi, sürekli tehlike altında olma hissi, uyku bozuklukları, flashback'ler (olayı yeniden yaşıyormuş gibi hissetme), aşırı uyarılmışlık hali ve sosyal geri çekilme yer almaktadır (Bryce & Collier, 2022; Hanid vd., 2021). Bu belirtiler, bireyin günlük işlevselliğini ciddi şekilde etkileyebilmekte ve yaşam kalitesini düşürebilmektedir.

Travma, sadece bireysel düzeyde değil, aynı zamanda toplumsal düzeyde de önemli etkiler yaratabilmektedir. Toplumlar, büyük ölçekli travmatik olaylardan (savaş, doğal afetler, terör saldırıları) sonra kolektif travma ve toplumsal psikolojik sorunlar yaşayabilmektedir (Erikson, 1976). Bu tür durumlar, toplumsal bağları zayıflatabilir ve uzun vadeli sosyal ve ekonomik sorunlara yol açabilmektedir (Chang & Mo Assistant, 2017).

Travmanın nörobiyolojik etkileri de geniş çapta araştırılmıştır. Travmatik olaylar, beynin hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi bölgelerinde yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olabilmektedir. Bu değişiklikler, bireyin stres yanıtlarını, hafızasını ve duygusal düzenlemelerini etkileyebilmektedir (Bremner, 2006). Özellikle hipokampüste görülen hasarlar, bellek ve öğrenme süreçlerini olumsuz etkileyerek TSSB belirtilerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilmektedir (Kitayama vd., 2005)

Sonuç olarak, travma, bireyin yaşamında derin ve kalıcı izler bırakabilen karmaşık bir deneyimdir. Travmanın psikolojik, nörobiyolojik ve toplumsal etkileri, bu alanda yapılan araştırmaların ve müdahalelerin önemini vurgulamaktadır. Travma sonrası sağlıklı başa çıkma stratejilerinin geliştirilmesi ve etkin destek sistemlerinin sağlanması, bireylerin ve toplumların travmanın olumsuz etkilerinden korunmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

## 2.2. Travmayla İlişkili Ruhsal Bozukluklar

Travma sonrası gelişen ruhsal bozukluklar, bireylerin genetik ve biyolojik yapısına, stresle başa çıkma becerilerine, sosyal destek sistemlerine, önceki travmatik deneyimlerine, travmanın türüne ve şiddetine, meydana geliş şekline ve süresine, doğrudan ya da dolaylı maruz kalma durumlarına bağlı olarak farklı derecelerde ve biçimlerde ortaya çıkabilmektedir. DSM-5'e göre travma ve stresörle ilişkili ruhsal bozukluklar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu
2. Sınırsız Toplumsal Katılım Bozukluğu
3. Akut Stres Bozukluğu
4. Travma Sonrası Stres Bozukluğu
5. Uyum Bozuklukları
6. Tanımlanmış Diğer Örselenme ve Tetikleyici Etkenle İlişkili Bir Bozukluk
7. Tanımlanmamış Diğer Örselenme ve Tetikleyici Etkenle İlişkili Bir Bozukluk

### 2.2.1. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu

Tepkisel Bağlanma Bozukluğu, genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ve çocuğun bakıcısıyla güvenli bağlanma ilişkisi kuramamasından kaynaklanan bir bozukluktur. Travmatik erken yaşam deneyimleri ve ihmal, bu bozukluğun gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Zeanah & Gleason, 2015). Bu bozukluk, sosyal ve duygusal işlevsellikte ciddi sorunlara yol açabilmektedir.

### 2.2.2. Sınırsız Toplumsal Katılım Bozukluğu

Sınırsız Toplumsal Katılım Bozukluğu, çocukların aşırı derecede tanımadıkları insanlara yönelmeleri ve onlarla uygun olmayan derecede yakın ilişkiler kurmaları ile karakterizedir. Bu durum, erken dönemde yaşanan ihmal ve kötü muamele ile ilişkilendirilmiştir (Guyon-Harris vd., 2018).

### 2.2.3. Akut Stres Bozukluğu (ASB)

Akut Stres Bozukluğu (ASB), travmatik bir olayın hemen sonrasında gelişen ve genellikle kısa süreli olan bir ruhsal bozukluktur. ASB, TSSB'ye benzer belirtiler göstermekle birlikte bu belirtiler olaydan sonraki ilk ay içinde ortaya çıkmaktadır ve genellikle bu süre zarfında da kaybolmaktadır (Bryant, 2011).

#### 2.2.4. Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), travmatik bir olayın ardından gelişen ve kişinin günlük işlevselliğini ciddi şekilde etkileyen, olayın tekrar tekrar yaşanması, kaçınma davranışları, aşırı uyarılmışlık ve olumsuz bilişsel-duygusal değişiklikler gibi belirtilerle karakterize bir bozukluktur(American Psychiatric Association, 2013). TSSB'nin patofizyolojisi karmaşık olup, nöroanatomik ve nörokimyasal değişikliklerin yanı sıra genetik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (Al Jowf vd., 2023)

#### 2.2.5. Uyum Bozuklukları

Uyum Bozuklukları, bireyin stresli veya travmatik bir olaya uyum sağlama sürecinde yaşadığı duygusal veya davranışsal belirtilerle karakterizedir. Bu belirtiler genellikle olaydan sonraki üç ay içinde ortaya çıkmaktadır ve kişinin sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarını etkilemektedir (Zelviene & Kazlauskas, 2018).

Travma kişinin başa çıkma yeteneğini zayıflatarak diğer ruhsal hastalıkların da görülme sıklığını arttırabilmektedir. Depresyon, Anksiyete Bozuklukları, Alkol ve Madde Kötüye Kullanımı gibi ruhsal hastalıkların travma yaşayan bireylerde daha sık görüldüğü ve travma sonrası stres bozukluğu tanısına eşlik ettiği bulunmuştur (Koiralai vd., 2020; Rieder & Elbert, 2013; Walsh vd., 2017).

#### 2.3. TSSB'nin Tanımı

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), gerçek bir ölüm tehdidi, ciddi yaralanma veya cinsel şiddet olayına doğrudan maruz kalma veya tanık olma şeklinde travmatik bir olayın ardından gelişen ve kişinin günlük işlevselliğini ciddi şekilde etkileyen bir ruhsal bozukluktur (Bäärnhielm vd., 2024). TSSB, kişinin travmatik olayı yeniden yaşaması, kaçınma davranışları, aşırı uyarılmışlık hali ve olumsuz düşünce ve duygular gibi belirtilerle karakterizedir (American Psychiatric Association, 2013)

Travmatik olayın sürekli hatırlanması, rüyalar, flashbackler veya yoğun psikolojik sıkıntı ve fizyolojik tepkiler gibi belirtilerle olayın tekrar tekrar yaşanması durumu TSSB'de sık görülen belirtilerdir (Brewin vd., 2010). Kişi, travmatik olayı hatırlatan düşünceler, duygular veya dışsal hatırlatıcılardan kaçınma davranışları sergileyebilmektedir. Bu durum, kişinin olayla ilişkili anıları, düşünceleri ve duygularını bastırma çabasını içermektedir (Foa vd., 2009) Diğer

yandan sürekli olarak olayı hatırlama, olumsuz düşünceler, suçluluk duyguları, yabancılaşma ve azalmış ilgi gibi belirtilerle kendini gösterebilmektedir (Ehlers & Clark, 2000). TSSB'li bireylerde sürekli olarak yüksek uyarılmışlık düzeyinde olma, irkilme tepkileri, konsantrasyon zorluğu, uyku bozuklukları ve öfke patlamaları da sık görülen belirtiler arasındadır (Pietrzak vd., 2011).

#### 2.4. TSSB'nin Tarihçesi ve TSSB Tanısının Gelişimi

Travma sonrası stres bozukluğu, diğer ruhsal hastalıklardan farklı olarak hastalığın etiyojisini tanımında içermektedir. TSSB'nin gelişmesinin temel koşulu, travmatik bir olayın yaşanmasıdır. Bu nedenle, TSSB'nin sınıflandırılması ruhsal hastalıklar arasında hala tartışılmaktadır. DSM-IV-TR'de anksiyete bozuklukları arasında yer alırken, DSM-5'te 'Travma ve Stresörle İlişkili Bozukluklar' kategorisinde ele alınmıştır. (American Psychiatric Association, 2013)

Tarihte travma sonrası stres bozukluğu belirtileri, ilk kez Gılgamış Destanı'nda anlatılmıştır. Gılgamış'ın arkadaşı olan Enkidu'nun travmatik ölümü ve Gılgamış'ın arkadaşının cesedinin yanında 1 hafta beklemesi sonrası kişilik değişimi yaşadığı, panik bozukluk ve depresyon belirtileri gösterdiği ve ölümsüzlüğü aradığı anlatılmıştır (Devan, 2022; Osei-Boamah vd., 2013).

19. yüzyılda travmanın ruhsal sağlık üzerindeki etkileri göz ardı edilmiştir. Belirtilerin organik hasarlardan kaynaklandığı düşünülmüştür (Trimble, 1985). Jacob Mendez Da Costa, Amerikan iç savaşı sırasında askerlerde gördüğü çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve aşırı yorgunluk gibi belirtileri araştırmış bu belirtileri 'irritabl kalp sendromu' olarak adlandırmıştır (Wooley, 1982). Bu sendrom, günümüzde TSSB olarak bilinen duruma benzer şekilde, askerlerin yaşadığı fiziksel ve psikolojik strese verilen bir tepki olarak kabul edilmiştir.

Alman klinisyen Herrman Oppenheim, iş ve tren kazası geçiren kişilerde benzer belirtileri histeri ve nevrasteni arasında bir yerde konumlandırmış, "anormal reaksiyonlarla patolojik olarak değiştirilmiş bir ruh" diye tanımladığı bu hastalık için 'travmatik nevroz' terimini kullanmıştır. Oppenheim, bu belirtilerin beyinde moleküler ve fiziksel reaksiyonların bir sonucu olarak ortaya çıktığını belirtmiştir (Holdorff, 2011; Schäffner, 2001).

I. Dünya Savaşı'nda, kafa travması öyküsü olmayan askerlerde kabuslar, kafa karışıklığı, yorgunluk, obsesif düşünceler, açıklanamayan ağrılar, ayrıca mutizm, histerik körlük ve histerik

sağrlık gibi bir dizi fonksiyonel bozukluklar görülmüştür. Bu belirtiler 'gülle şoku' (shell shock) olarak adlandırılmıştır (Reid, 2014). 1920 yılında "shell shock" vakalarının azaltılması için bir komite kurularak gelecekte olabilecek vaka artışlarının önüne geçilmeye çalışılmıştır (Jones, 2006).

II. Dünya Savaşı'ndan sonra esir kamplarında kalan kişilerde meydana gelen ruhsal değişimler 'toplama kampı sendromu' olarak tanımlanmıştır. Bu sendromun belirtileri depresif şikayetler, anksiyete semptomları, somatik şikayetler, öznel bilişsel yakınmalar ve temas ile ilgili anormallikler olmak üzere beş çekirdek kümede toplanmıştır (Bower, 1994). Toplama Kampı Sendromu gibi mahkumlarda görülen psikiyatrik semptomlar için dünya tıp literatüründe çeşitli terimler kullanılmıştır, bunlar arasında; savaş nevrozu, travma sonrası nevroz, reaktif depresyon, ilerleyici asteni, dikenli tel hastalığı ve repatriasyon nevrozu bulunmaktadır (Jabłoński vd., 2016).

II. Dünya Savaşı sonrası 1952'de Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nın (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSM) birinci baskısında felaket veya savaş gibi travmatik olaylardan dolayı psikiyatrik belirtileri olan hastalar için "Tahammül Edilemez Stres Reaksiyonu" tanısı yer almıştır (American Psychiatric Association, 1952). Bu tanının önemli bir sorunu, travmaya verilen tepkilerin nispeten hızlı bir şekilde çözüleceğini varsayması ve eğer belirtiler altı ay sonra hala mevcutsa, başka bir tanı konulması gerekmesiydi (Friedman, t.y.).

Travmaya maruz kalmanın psikiyatrik sorunlarla ilişkili olduğuna dair artan kanıtlara rağmen "Tahammül Edilemez Stres Reaksiyonu" tanısı DSM'nin ikinci baskısında (1968) kaldırılmıştır. DSM-II'de TSSB'yi karşılamayan "Yetişkin Yaşamına Uyum Reaksiyonu" tanısı yer almıştır (American Psychiatric Association, 1968). Bu tanı intihar düşünceleri ile istenmeyen hamilelik yaşayan kadınlar, savaşla bağlantılı korku ve Ganser sendromu olan ölüm cezası almış mahkumlar olmak üzere üç grupta sınırlı tutulmuştur (Friedman, t.y.).

1970'li yıllarda Vietnam Savaşı'ndan dönen askerlerde gözlemlenen psikolojik sorunlar, TSSB tanısının gelişmesinde önemli bir rol oynamıştır (Stein & Rothbaum, 2018). 1980 yılında yayımlanan DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition), ilk kez TSSB'yi ayrı bir tanı kategorisi olarak tanıtmıştır (American Psychiatric Association, 1980). TSSB'nin DSM-III'e eklenmesi, klinik pratiği ve araştırmaları derinden etkilemiş, travma

sonrası stresin tanınması ve tedavi edilmesi yönünde önemli adımlar atılmasını sağlamıştır (Stein & Rothbaum, 2018).

DSM-III'de travma, kişinin yaşamını veya fiziksel bütünlüğünü tehdit eden olaylar olarak tanımlanmışken, 1987 yılında yayımlanan DSM-III-R'de bu tanım, genişletilerek kişinin kendisine yönelik ciddi bir tehdit veya fiziksel zarar veya başkalarının ölümüne ya da ciddi yaralanmasına şahit olma gibi olayları da kapsayacak şekilde revize edilmiştir (Turnbull, 1998). Travma sonrası duygusal tepkilerin azalması ve ilgi kaybı da tanı kriterleri arasına eklenmiştir. Böylece, TSSB tanısının kapsamı genişletilmiştir (American Psychiatric Association, 1987).

1994 yılında yayımlanan DSM-IV ile travmanın tanımı genişletilmiş, tanı için gereken semptom sayısı artırılmış ve kaçınma semptomları daha ayrıntılı tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 1994).

2013 yılında yayımlanan DSM-5 ile TSSB "Anksiyete Bozuklukları" kategorisinden çıkarılarak yeni bir kategori olan "Travma ve Stresörle İlişkili Bozukluklar" altına yerleştirilmiştir (American Psychiatric Association, 2013). Bu değişiklik, travmanın TSSB'deki merkezi rolünün vurgulanmasını sağlamıştır (Pai vd., 2017).

DSM-5 ile yakın bir aile üyesinin veya arkadaşın travmatik bir olaya maruz kalması ve travmatik olayların rahatsız edici detaylarına tekrar tekrar maruz kalma gibi durumlar, travma kriterinde sınırları belli olacak şekilde tanımlanmıştır. Medya üzerinden maruz kalma travma tanımına dahil edilmemiştir (Pai vd., 2017).

Aynı zamanda DSM-5 ile, TSSB semptomları yeniden yaşantılama, kaçınma, olumsuz kognisyon ve duygudurum değişiklikleri ve aşırı uyarılma belirtileri şeklinde dört ana kategoriye ayrılarak DSM-IV'teki üç kategori genişletilmiş ve semptomların daha ayrıntılı değerlendirilmesine olanak tanımıştır (Kilpatrick vd., 2013).

## **2.5. TSSB DSM-5 Tanı Kriterleri**

A. Aşağıdaki yollardan biriyle (ya da birden çoğuyla), gerçek ya da göz korkutucu bir biçimde ölümle, ağır yaralanmayla karşılaşmış, ya da cinsel saldırıya uğramış olma:

1. Doğrudan örseleyici olay(lar) yaşama.
2. Başkalarının başına gelen olay(lar)ı, doğrudan doğruya görme (veya bunlara tanıklık etme).

3. Bir aile yakınının ya da yakın bir arkadaşının başına örseleyici olay(lar) geldiğini öğrenme. (Aile bireyinin ya da arkadaşının gerçek ölümü ya da ölüm olasılığı kaba güçle ya da kaza sonucu olmuş olmalıdır.)
4. Örseleyici olay(lar)ın sevimsiz ayrıntılarıyla, yineleyici bir biçimde ya da aşırı bir düzeyde karşı karşıya kalma (örn. insan kalıntılarını toplayan ilk kişiler; çocuk sömürsünün ayrıntılarıyla yeniden yeniden karşılaşan polis memurları).

Not: Böyle bir maruz kalma, meslekle ilgili olmadıkça, elektronik yayın ortamları, televizyon, sinema ya da görseller aracılığıyla olmuş, ise A tanı ölçütü olarak değerlendirilmez.

B. Örseleyici olay(lar)dan sonra başlayan, örseleyici olay(lar)a ilişkin, istemsiz gelen aşağıdaki belirtilerin birinin (ya da daha çoğunun) varlığı:

1. Örseleyici olay(lar)ın yineleyici, istemsiz gelen, sıkıntı veren anıları

Not: Altı yaşından büyük çocuklarda, örseleyici olay(lar)ın kapsadığı konuların ya da bu olay (lar)ın birtakım yönlerinin dışa vurulduğu yineleyici oyunlar ortaya çıkabilir.

2. İçeriği ve/veya duygulanımı örseleyici olay(lar)la ilişkili, yineleyici sıkıntı veren rüyalar
- Not: Çocuklar, içeriği belirsiz korkutucu rüyalar görüyor olabilirler.

3. Kişinin örseleyici olay(lar) yeniden oluyormuş gibi hissettiği ya da davrandığı çözülme (dissosiyasyon) tepkileri (örn. geçmişe dönüşler). (Bu tür tepkiler, belirli bir görülme aralığında ortaya çıkabilirler; en uç biçimi, o sırada çevresinde olup bitenlerin tam olarak ayırında olmamadır.)

Not: Çocuklar, oyun sırasında, örselenmeyle ilgili yeniden canlandırma yapabilirler.

4. Örseleyici olay(lar)ı simgeleyen ya da çağrıştıran iç, ya da dış, uyaranlarla karşılaşınca yoğun ya da uzun süreli bir ruhsal sıkıntı yaşama.

5. Örseleyici olay(lar)ı simgeleyen ya da çağrıştıran iç, ya da dış, uyaranlara karşı fizyolojiyle ilgili belirgin tepkiler gösterme.

C. Aşağıdakilerden birinin ya da her ikisinin birlikte olmasıyla belirli, örseleyici olay(lar)dan sonra ortaya çıkan, örseleyici olay(lar)a ilişkin uyaranlardan sürekli bir biçimde kaçınma:

1. Ökseleyici olay(lar)la ilgili ya da yakından ilişkili, sıkıntı veren anılar, düşünceler ya da duygulardan kaçınma ya da bunlardan uzak durma cabaları.
2. Ökseleyici olay(lar)la ilgili ya da yakından ilişkili, sıkıntı veren anılar, düşünceler ya da duyguları uyandıran dış, anımsatıcılardan (insanlar, yerler, konuşmalar, etkinlikler, nesnelere, durumlar) kaçınma ya da bunlardan uzak durma cabaları.

D. Aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha çoğunun) olmasıyla belirli, ökseleyici olay(lar)ın ortaya çıkmasından sonra başlayan ya da kötüleşen, ökseleyici olay(lar)a ilişkin bilişlerde ve duygudurumda olumsuz değışiklikler olması:

1. Ökseleyici olay(lar)ın önemli bir yönünü anımsayamama (özellikle unutkanlık dissosiyatif amneziye bağlıdır ve kafa travması, alkol ya da madde kullanımına bağlı değildir).
2. Kendisi, başkaları ya da dünya ile ilgili olarak, sürekli ve abartılı olumsuz inanışlar ya da beklentiler (örn. “Ben kötüyüm”, “Kimseye güvenilemez”, “Dünya tümüyle tehlikeli bir yerdir”, “Bütün sinir sistemim kalıcı olarak bozuldu”).
3. Ökseleyici olay(lar)ın nedenleri ve sonuçlarıyla ilgili olarak, kişinin kendisini ya da başkalarını suçlamasına yol açan, süreklilik gösteren, çarpık bilişler.
4. Süreklilik gösteren olumsuz duygusal durum (örn. korku, dehşet, öfke, suçluluk ya da utanç).
5. Önemli etkinliklere karşı duyulan ilgide ya da katılımında belirgin azalma.
6. Başkalarından kopma ya da başkalarına yabancılaşma duyguları.
7. Sürekli bir biçimde, olumlu duygular yaşayamama (örn. mutluluğu, doyumunu ya da sevgiyi yaşayamama).

E. Aşağıdakilerden ikisi (ya da daha çoğu) ile belirli, ökseleyici olay(lar)ın ortaya çıkmasıyla başlayan ya da kötüleşen, ökseleyici olay(lar)la ilintili, uyarılma ve tepki gösterme biçiminde belirgin değışiklikler olması:

1. İnsanlara ya da nesnelere karşı sözel ya da sözel olmayan saldırganlıkla dışa vurulan, kızgın davranışlar ve öfke patlamaları (bir kışkırtma olmadan ya da çok az bir kışkırtma karşısında).
2. Sakınmaksızın davranma ya da kendine zarar veren davranışlarda bulunma.
3. Her an tetikte olma.

4. Abartılı irkilme tepkisi gösterme.
5. Odaklanma güçlükleri
6. Uyku bozukluğu (örn. uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük ya da dingin olmayan bir uyku uyuma).

F. Bu bozukluğun süresi (B, C, D ve E tanı ölçütleri) bir aydan daha uzundur.

G. Bu bozukluk, klinik acıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte azalmaya neden olur.

H. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. ilaç, alkol) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Olup olmadığını *belirtiniz*:

Çözülme belirtileri (dissosiyatif belirtiler) gösteren: Kişinin belirtileri örselenme sonrası gerginlik bozukluğunun tanı ölçütlerini karşılamaktadır, ayrıca kişi, tetikleyici etkene tepki olarak aşağıdakilerden birinin belirtilerini sürekli ya da yineleyici olarak yaşamaktadır:

1. Kendine yabancılaşma (depersonalizasyon): Kişinin, zihinsel süreçlerinden ya da vücudundan koptuğu duygumunu yaşadığı, sanki bunlara dışarıdan bir gözlemciymiş gibi baktığı, sürekli ya da yineleyici yaşantılar (örn. sanki bir düş, içindeymiş gibi olduğu duygumu; kendisinin ya da vücudunun gerçekdışı olduğu ya da zamanın yavaş aktığı duygumu).
2. Gerçekdışılık (derealizasyon): Çevredekilerin gerçekdışı olduğuna ilişkin, sürekli ya da yineleyici yaşantılar (örn. kişinin çevresindeki dünya gerçekdışı, düşsel, uzak ya da çarpık olarak yaşanır).

Not: Bu alt türün kullanılabilmesi için, çözülme belirtilerinin, bir maddenin (örn. bilinç, kararmaları, alkol yoksunluğu sırasındaki davranışlar) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. kompleks parsiyel katılmalar) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamıyor olması gerekir.

Varsa *belirtiniz*:

Gecikmeli dışavurum gösteren: Olaydan sonra en az altı ay geçmeden tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıyorsa (kimi belirtiler kısa bir süre içinde başlasa da) (American Psychiatric Association, 2013).

## 2.6. Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması Resmi Kodlaması (ICD-11) Tanı Kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından geliştirilen Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD), dünya genelinde sağlık durumu ve hastalıkların tanımlanması, kodlanması ve raporlanması için standart bir sistem sağlamaktadır. 2018 yılında yayınlanan ICD-11, TSSB'nin tanı ve sınıflandırma kriterlerinde önemli güncellemeler ve değişiklikler içermektedir.

### 2.6.1. ICD-10'dan ICD-11'e Geçişteki Değişiklikler

ICD-10'da, travma sonrası stres bozukluğu F43.1 kodu altında sınıflandırılmış ve belirtiler, DSM-IV kriterlerine oldukça benzer şekilde tanımlanmıştır (World Health Organization, 1992). Ancak, ICD-11'de TSSB'nin tanı kriterleri, daha net ve detaylı bir biçimde yeniden yapılandırılmıştır. ICD-11'de TSSB, 6B40 kodu altında yer almaktadır ve DSM-5'teki tanı kriterlerine paralel bir şekilde düzenlenmiştir. Ayrıca, ICD-11, kompleks travma sonrası stres bozukluğu (K-TSSB) adlı yeni bir bozukluk tanımlanmıştır (World Health Organization, 2019).

### 2.6.2. ICD-11 Tanı Kriterleri

ICD-11'de TSSB tanısı için aşağıdaki kriterlerin karşılanması gerekmektedir (World Health Organization, 2019).

#### A. Maruziyet:

Kişi, gerçek veya yaşamı tehdit eden ölüm, ciddi yaralanma veya cinsel şiddet olayına doğrudan maruz kalmış, tanık olmuş veya bu tür olaylarla ilgili travmatik haberlere sürekli olarak maruz kalmış olmalıdır.

#### B. Yeniden Yaşantılama Belirtileri:

Travmatik olayın tekrar tekrar istemsiz ve zorlayıcı bir şekilde yeniden yaşanması. Bu, aşağıdaki yollarla olabilir:

Travmatik olayla ilgili tekrarlayan ve zorlayıcı sıkıntılı anılar.

Travmatik olayla ilgili tekrarlayan sıkıntılı düşler

Travmatik olay sanki tekrar oluyormuş gibi hissetme veya davranma (flashback'ler).

Travmatik olaya dair hatırlatıcılara karşı yoğun ruhsal sıkıntı.

### C. Kaçınma Belirtileri:

Travmatik olayla ilgili uyaranlardan sürekli kaçınma. Bu, aşağıdaki yollarla olabilir:

Travmatik olayla ilgili düşünceler, duygular veya hatırlatıcılardan kaçınma çabaları.

Travmatik olayla ilişkili dış hatırlatıcılardan kaçınma çabaları (insanlar, yerler, konuşmalar, aktiviteler, nesnelere, durumlar).

### D. Sürekli Artan Uyarılmışlık:

Travmatik olayın ardından sürekli olarak artan uyarılmışlık ve reaktivite belirtileri. Bu, aşağıdaki yollarla olabilir:

- I. Aşırı uyanıklık hali
- II. İrkilme tepkilerinde artış
- III. Uyku bozuklukları
- IV. İrritabilite veya öfke patlamaları.
- V. Konsantrasyon güçlüğü

### E. Belirtilerin Süresi:

Belirtilerin en az birkaç hafta boyunca devam etmesi gereklidir. ICD-11'de, belirtilerin başlangıcını olaydan sonraki bir ay içinde olması gerektiği vurgulanmaz, ancak belirtilerin kalıcı ve sürekli olması gerektiğini belirtilir.

### F. İşlevsel Bozukluk:

Belirtiler, kişinin sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında klinik olarak belirgin sıkıntıya veya bozulmaya neden olmalıdır.

### 2.6.3. Kompleks Travma Sonrası Stres Bozukluğu (K-TSSB)

ICD-11'de, TSSB'nin yanı sıra kompleks travma sonrası stres bozukluğu (K-TSSB) de tanımlanmıştır. K-TSSB, kronik veya tekrarlayan travmalara maruz kalan bireylerde gelişen daha ciddi bir bozukluktur ve TSSB belirtilerine ek olarak, duygulanımı düzenleme bozukluğu, olumsuz benlik algısı, kişilerarası zorluklar (İlişkileri kurma ve sürdürmede problemler) gibi belirtiler içermektedir (World Health Organization, 2019).

## 2.7. TSSB Epidemiyolojisi

### 2.7.1. Yaygınlık

TSSB'nin genel popülasyonda yaşam boyu prevalansı, çalışmalara göre değişiklik göstermekle birlikte genellikle %1 ile %8 arasında değişmektedir (Koenen vd., 2017). Savaş gazileri, mülteciler ve saldırı mağdurları gibi ciddi psikolojik travma yaşayan gruplar arasında bu oran %25'e kadar yükselebilmektedir (Ressler vd., 2022).

Türkiye'de 1999 Marmara Depremi sonrasında yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, depremden etkilenen yetişkinlerde TSSB prevalansı %19,2 olarak bulunmuştur (Önder vd., 2006). 6 Şubat 2023 Kahramanmaraş depremleri sonrası yapılan bir çalışmada depremden 3 ay sonra deprem bölgelerindeki insanlarda, TSSB prevalansı %51.4 olarak bulunmuştur (İlhan vd., 2023).

### 2.7.2. Demografik Farklılıklar

TSSB'nin yaygınlığı, cinsiyet, yaş, etnik köken ve sosyoekonomik durum gibi demografik faktörlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Kadınların, erkeklere göre TSSB geliştirme riski açısından daha yüksek risk altında olduğu bulunmuştur. TSSB prevalansı kadınlarda %10-12 civarında ve erkeklerde ise %5-6 civarında saptanmıştır (Tolin & Foa, 2006). Bu farkın, kadınların daha yüksek oranda cinsel travma ve aile içi şiddet gibi travmatik olaylara maruz kalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Benjet vd., 2016; Tolin & Foa, 2006).

Genç yetişkinler ve orta yaşlı bireyler, TSSB geliştirme riski açısından daha yüksek risk altındadır. Bununla birlikte, yaş ilerledikçe TSSB prevalansının düştüğü gözlemlenmiştir (Ditlevsen & Elklit, 2010). Ayrıca, çocuklar ve ergenler de TSSB geliştirme riski altındadır ve bu yaş grubunda TSSB'nin belirtileri ve yönetimi erişkinlerden farklılıklar göstermektedir (Powell vd., 2021).

### 2.7.3. Risk Faktörleri

Genetik yatkınlık, eşlik eden psikolojik bozukluk olması, çocuklukta travma öyküsü, tanık olunan/yaşanan travmatik olayların sayısı ve süresi, düşük eğitim seviyesi, kötü sosyoekonomik durum ve zayıf sosyal destek daha yüksek TSSB oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (Brewin vd., 2000; El Hajj, 2021). Travmanın şiddeti ve süresi kadar travmanın türü de TSSB

gelişimine etki etmektedir. Cinsel saldırı, savaş ve işkence gibi ağır travmalar TSSB gelişme riskini artırmaktadır (Kessler vd., 1995).

Travma sonrası sosyal destek, kişinin başa çıkma mekanizmaları ve yakın kaybı, maddi hasar gibi ek stres faktörleri, TSSB belirtilerinin süresi ve şiddetini etkilemektedir. Yetersiz sosyal desteğin TSSB riskini artıran önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (Acharya Pandey vd., 2023).

#### **2.7.4. Coğrafi Farklılıklar**

Savaş, doğal afetler, terör saldırıları ve kitlesel göçler gibi olayların yoğun yaşandığı bölgelerde TSSB prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Örneğin, savaş bölgelerinde ve mülteci kamplarında yaşayan bireyler arasında TSSB prevalansının oldukça yüksek olduğu bulunmuştur (Kassaye vd., 2023; Peconga & Høgh Thøgersen, 2020). Ayrıca, düşük ve orta gelirli ülkelerde travmatik olaylara maruz kalma oranlarının yüksek olmasının da etkisiyle TSSB prevalansı artmıştır (Yatham vd., 2018).

Ülkemiz de özellikle deprem gibi doğal afetlerin sık görülmesi, mülteci yoğunluğunun fazla olması gibi sebeplerle TSSB prevalansının yüksek olduğu ülkeler arasındadır. Suriyeli mültecilerle ilgili yapılan çalışmalar, 1999 Marmara depremi ve 6 Şubat 2023 Kahramanmaraş depremleri sonrası yapılan çalışmalar bu bilgiyi doğrular niteliktedir (İlhan vd., 2023; Önder vd., 2006; Sagaltici vd., 2022).

#### **2.8. TSSB'nin Etiyolojisi**

TSSB'nin gelişimi, her bireyde farklılık gösteren karmaşık bir süreçtir. Travmatik bir olay yaşamak, TSSB'nin ortaya çıkması için gereklidir ancak yeterli bir koşul değildir. Genetik yatkınlık, önceki travma öyküsü, sosyal destek eksikliği ve bireyin stresle başa çıkma becerileri gibi biyolojik, psikolojik ve çevresel birçok faktörün, TSSB'nin gelişimini etkilediği düşünülmektedir (Sherin & Nemeroff, 2011).

##### **2.8.1. Nörotransmitter Sistemleri**

TSSB'de, özellikle noradrenalin, serotonin, dopamin, GABA ve endojen opioid gibi nörotransmitterlerin işlev bozuklukları dikkat çekmektedir.

**Noradrenerjik Sistem:** Noradrenalin, stres yanıtında önemli bir nörotransmitterdir. Noradrenalin merkezi sinir sisteminde en fazla locus seruleustan salgılanmaktadır.

Noradrenalinin, anksiyete, korku, dikkat, öğrenme, belleğin konsolidasyonu süreçlerinde rol aldığı bilinmektedir. Travma sonrası, noradrenalin düzeylerinde meydana gelen artışın TSSB'deki aşırı uyarılmışlık belirtilerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Southwick vd., 1999). TSSB'li bireylerde, noradrenerjik sistemin aşırı aktivitesinin, artmış irkilme tepkileri ve aşırı dikkat düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Bremner, 2006).

**Serotonerjik Sistem:** Serotonin hem TSSB etiyojisinde hem de tedavisinde etkili bir nörotransmitterdir. TSSB'li bireylerde serotonin reseptörlerinden 5-HT1A ve 5-HT1B'de işlev bozukluğu olduğu bulunmuştur (Krystal & Neumeister, 2009). Serotonin taşıyıcı gen (5-HTTLPR) polimorfizmlerinin, TSSB gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve bu polimorfizme sahip bireylerin travmatik olaylara karşı daha duyarlı olabileceği gösterilmiştir (Hu vd., 2024). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) TSSB'de etkin olduğu kanıtlanmış birinci basamak farmakolojik tedavi seçeneğidir (Mansour vd., 2023).

**Dopaminerjik Sistem:** Dopaminin beyindeki esas kaynağı ventral tegmental alandır. Kronik stres sonucunda dopamin aktivitesinin arttığı ve prefrontal korteks ve nükleus akkumbenste dopamin metabolitlerinin çoğaldığı saptanmıştır. Dopamin aynı zamanda korku hafızasının sönümlenmesinde de rol aldığı için dopamin yolağındaki bozulmalar travmatik hafızanın rekonsolidasyonunu bozarak yeniden yaşantılamalara neden olabilmektedir (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2023). Dopaminin TSSB üzerine bu etkileri tedavide de dopamin yolağının kullanılabilceğini düşündürmektedir (Westphal vd., 2021).

**GABA ve Glutamaterjik Sistemler:** GABA (gama-aminobutirik asit), merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir ve anksiyolitik etki gösterdiği bilinmektedir (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2023). Glutamat ise eksitator bir nörotransmitterdir ve TSSB'de glutamatın aşırı aktivitesi, nörotoksisite ve nöron kaybına yol açmaktadır (Frank vd., 2023; Gruenbaum vd., 2024). TSSB olan bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda GABA düzeylerinde azalma olduğu ve bu azalmanın kaçınma, yeniden yaşantılama gibi semptomlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (Trousselard vd., 2016).

**Endokannabinoid Sistem:** Kannabinoid tip 1 (CB1) reseptörleri, ön beyin limbik yapıları boyunca orta ila yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Duygulanım, stres, anksiyete, öğrenme, hafıza, korku hafızasının sönümlenmesi dahil olmak üzere çeşitli davranışları modüle ettiği gösterilmiştir (Bailey vd., 2013). CB1 reseptör düzeylerindeki azalmanın TSSB ile ilişkili

olduğu ve TSSB sonrası oluşan depresif duygulanım ve kaygı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (Bailey vd., 2013).

**Endojen Opioid Sistemi:** Endojen opioid sisteminin stres anında CRF-HPA aksı aktivasyonu ve noradrenalin deşarjını azaltarak aşırı uyarılmışlık ve istemsiz yeniden yaşantıların azalmasını sağladığı düşünülmektedir (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2023). TSSB olan bireylerde ağrı sendromları görülmesi, opioid kullanımı ile TSSB semptomlarını azaltması ve travma sırasında morfin kullanımının TSSB gelişme riskini azaltması gibi nedenlerle opioid sistemin TSSB patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Bailey vd., 2013).

### 2.8.2. Nöroendokrin Sistemler

Nöroendokrin sistemler, stres yanıtını düzenleyen hormonal sistemlerdir. TSSB'de özellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı işlev bozukluğu önemli bir yer tutmaktadır.

**HPA Aksı:** Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks, stres yanıtının ana düzenleyicisidir. HPA eksenini, dolaşımdaki kortizol seviyesini ayarlayan hormonal kaskad ve negatif feed back döngüsünü ifade etmektedir (Dunlop & Wong, 2019). HPA ekseninin stres karşısında tepkileri, hipotalamusun paraventricüler çekirdeğindeki kortikotropin salgılayan hormon (CRH) nöronları tarafından başlatılmaktadır. Strese yanıt olarak HPA eksenini aktive olarak CRH salınımını artırılmasını sağlamaktadır ve böylece glukokortikoid salınımının artışına yol açmaktadır (J. Li vd., 2023). Yüksek CRH seviyelerinin, anksiyete ve depresyon belirtileriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dunlop & Wong, 2019). CRH, zona fasciculata'daki melanokortin 2 reseptörlerine bağlanan ön hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) sentezini ve salgılanmasını uyarmaktadır. Adrenal korteks, kortizol merkezli glukokortikoidlerin salınımını uyarmaktadır. Glukokortikoidler daha sonra sistemik dolaşıma salgılanarak beyin de dahil olmak üzere hemen hemen her organ sistemindeki reseptörlerine erişebilmektedir (Herman vd., 2016)(Şekil 1). TSSB'de, HPA aksının düzenlenmesinde uzun vadeli bozulmalar gözlenmiştir (Dunlop & Wong, 2019).

Kortizol, insanlarda birincil endojen glukokortikoiddir. TSSB'li hastalar üzerinde yapılan birkaç çalışmada TSSB olan bireylerde düşük kan glukokortikoid konsantrasyonu ile birlikte HPA ekseninde işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir (de Kloet vd., 2006; van Zuiden vd., 2013). Kortizol seviyeleri TSSB'li bireylerde düşük seyretmekle birlikte hipokampal hacim

kaybı gibi kortikosteroid etkileri de gözlemlenmektedir. Bu durum glukokortikoid reseptörlerinin artmış duyarlılığı ile açıklanmaktadır (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2023).

Strese maruz kalma ve HPA aksında negatif feed back mekanizmasının bozulması nedeniyle homeostatik dengenin korunması için gereken yükün artması TSSB'ye eşlik eden tıbbi bozuklukların, enflamasyonun, bilişsel bozuklukların, kardiyak rahatsızlıkların ve immun sistemin baskılanmasının açıklaması olabileceği düşünülmektedir (McEwen, 2005).

### 2.8.3. Genetik Faktörler

TSSB'nin gelişiminde genetik yatkınlığın da etkili olduğu bulunmuştur. TSSB'li akrabalar arasında yüksek TSSB riski ve neredeyse %30'luk bir genetik geçiş görülmesi, genlerin etiyolojide önemli risk faktörleri olduğunu göstermektedir (Navarro-Mateu vd., 2013). İkiz çalışmalardan elde edilen veriler, kısmen de olsa TSSB'de genetik geçişin etkisi olduğunu ve çevresel travmanın etkisini de gerektirdiğini göstermektedir (Afifi vd., 2010).

Serotonin taşıyıcı genin (5-HTTLPR) polimorfizmi, TSSB'de son yıllarda en sık araştırılan genetik varyant olmuştur. Bu genin kısa aleli, serotonin geri alımını azaltarak stres ve anksiyeteye karşı duyarlılığı artırabilmektedir. 5-HTTLPR'nin kısa aleli (s/s) için homozigot bireylerin, s/l veya l/l taşıyıcılarına kıyasla, travmatik bir olaya maruz kaldıktan sonra TSSB geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Gressier vd., 2013).

TSSB'li bireylerde glukokortikoid reseptörlerinde artan duyarlılık ve reseptör ekspresyonu, glukokortikoid reseptörlerinin genotipleri ile ilişkili genetik bir varyasyonun sonucu olabileceği fikrini doğurmuştur (Lian vd., 2014). Yapılan çalışmalarda glukokortikoid reseptör genlerindeki bazı polimorfizmlerin TSSB gelişen bireylerde sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Lian vd., 2014).

Anksiyete ve depresyon patogeneğinde Dopamin D2 reseptör (DRD2) genlerindeki polimorfizmlerin etkili olduğunun görülmesi üzerine TSSB'de DRD2 genlerindeki polimorfizmler üzerine yapılan bir çalışmada DRD2'nin A1+ aleli, TSSB'li tedavi edilmeyen Gazilerde artmış anksiyete, depresyon skorları ve sosyal işlev bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (Lawford vd., 2006).

#### 2.8.4. Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik değişiklikler, gen ekspresyonunu modifiye eden ancak DNA dizisini değiştirmeyen biyokimyasal modifikasyonları içermektedir. TSSB'de, travmatik olaylar sonrası DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik değişikliklerin, stresle ilişkili genlerin ekspresyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir. Örneğin, FKBP5 geni üzerindeki diferansiyel metilasyon, çocukluk çağı travmalarıyla ilişkilendirilmiştir (Howie vd., 2019).

#### 2.8.5. TSSB'nin Nöroanatomisi

TSSB ile ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, tehdit işlemede farklı beyin yapılarının rolünü tam olarak belirlemeye çalışmıştır. Hipokampus, amigdala, medial prefrontal korteks (mPFC), ön singulat korteks (ACC), insula ve orbitofrontal korteks (OFC) dahil olmak üzere prefrontal-limbik devrede disregülasyon olduğu bulunmuştur (Couette vd., 2022).

Amigdalanın, korku edinimi, korku ifadesi ve anksiyete belirtileri ile ilgili olduğu bilinmektedir (Andrewes & Jenkins, 2019; Davis & Whalen, 2000). TSSB'de amigdalanın aşırı aktivitesi, travmatik olayların yeniden yaşantılanması, irkilme tepkileri ve aşırı uyarılmışlık belirtileri ile ilişkili bulunmuştur (Andrewes & Jenkins, 2019). Nörogörüntüleme çalışmalarında TSSB olan bireylerde amigdalada hiperaktivite tespit edilmiştir (Etkin & Wager, 2007).

Hipokampus, TSSB üzerine etkileri ile ilgili en çok araştırılan yapılardan biridir. Travma ve stres, hipokampusta sinaptik dejenerasyonu ve nöronal atrofiyi indüklemektedir (Popoli vd., 2011). TSSB tanılı hastalarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarıyla hipokampal hacmin azaldığı ve hipofonksiyon gösterdiği bulunmuştur (Karl vd., 2006). Uzun süreli bellek oluşumu ve mekansal bellek gibi bellek türlerinin işlenmesinde görev yapan hipokampusun disfonksiyonu TSSB'de yaygın olarak görülen bellek kusurlarının etyolojisinde yer almaktadır (Samuelson, 2011).

Prefrontal korteks, bilişsel işlevler, duygusal düzenleme ve davranış kontrolü gibi süreçlerde kritik bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda prefrontal korteksin amigdala üzerinde de düzenleyici etkisi olduğu düşünölmektedir (Andrewes & Jenkins, 2019). Yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında medial prefrontal kortekste hipoaktivasyon olduğu görölmüştür (Koenigs & Grafman, 2009). Yine TSSB hastalarında amigdala ve ventro medial prefrontal korteks arasındaki beyaz madde yolu bütönlüğünün azaldığı bulunmuştur (Jenkins

vd., 2016). Medial prefrontal korteksin TSSB'deki koşullu korku hafızasının baskılanmasında rol oynadığını gösteren kemirgen çalışmaları yapılmıştır (Moench & Wellman, 2015).

## **2.9. Ketojenik Diyet**

### **2.9.1. Ketojenik Diyetin Tarihçesi**

Ketojenik diyet, 1920'lerde tedaviye dirençli epilepsiyi yönetmek amacıyla geliştirilmiştir. İlk kez Dr. Russell Wilder tarafından uygulanmış ve ketozis durumunun epileptik nöbetleri azalttığı gözlemlenmiştir (Kossoff vd., 2018).

Ketojenik diyet, başlangıçta özellikle çocuklarda tedaviye dirençli epilepsi vakalarında etkili bir yöntem olarak benimsenmiştir. Diyetin temel prensibi, karbonhidrat alımını ciddi şekilde kısıtlayarak vücudu ketozis durumuna sokmak ve böylece enerji kaynağı olarak keton cisimciklerini kullanmaktır (Wilder, 1921). Ketozis, nöbetlerin sıklığını ve şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur. Diyet, epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır ancak antiepileptik ilaçların geliştirilmesiyle birlikte kullanımını gittikçe azalmıştır (Kossoff vd., 2018).

Son yıllarda, ketojenik diyetin nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileri üzerine yapılan araştırmaların artması ve Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, tip 2 diyabet ve bazı kanser türlerinin tedavisinde de potansiyel faydalar sağladığının gösterilmesi üzerine tekrar yaygınlaşmaya başlamıştır (Paoli vd., 2013).

### **2.9.2. Ketojenik Diyetin Tanımı**

Ketojenik diyet, karbonhidrat alımını ciddi şekilde kısıtlayarak vücudun enerji kaynağı olarak yağları kullanmasını hedefleyen bir beslenme düzenidir. Bu diyet, yağ oranı yüksek (%71-90 enerji), protein oranı orta düzeyde ve karbonhidrat oranı düşük (%5-19 enerji) gıdalardan oluşmaktadır. Ketojenik diyetin temel amacı, vücudu ketozis adı verilen bir metabolik duruma sokmaktır. Ketozis durumunda, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için glikoz yerine keton cisimciklerini kullanması hedeflenmektedir (K. L. Harvey vd., 2019).

Kullanımı bilimsel yayınlarla desteklenen dört temel ketojenik diyet çeşidi vardır. Bunlar; klasik ketojenik diyet, orta zincirli trigliserit diyeti ve düşük glisemik indeks tedavisi ve modifiye Atkins diyetidir (Kossoff vd., 2018).

İlk kez dirençli epilepsi tanımlı çocuklarda kullanılmaya başlanılan klasik ketojenik diyet, kilogram başına 1 g protein, günde 10-15 g karbonhidrat ve günlük kalori ihtiyacının geri kalanı

yağdan sağlanacak şekilde hesaplanmıştır (Wheless, 2008). Günümüzde klinik uygulamada klasik ketojenik diyet oluşturulurken yağ: protein: karbonhidrat oranı 2.5-4:1:1 aralığında olacak şekilde hazırlanmaktadır (van der Louw vd., 2016).

Diyetin lezzetini ve uygulanabilirliğini arttırmak amacıyla geliştirilen orta zincirli trigliserit diyetinde, uzun zincirli yağ asitlerine göre orta zincirli yağ asitlerinden kilokalori başına daha fazla keton elde edilerek daha az yağ ile aynı oranda ketozis oluşturulması sağlanabilmektedir (Neal vd., 2009) . Orta zincirli trigliserit diyetinin çocuklarda kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkilere neden olmasından dolayı tolere edilebilirliği düşük bulunmuştur (Liu, 2008).

Klasik ketojenik diyetin epilepsi tedavisinde oldukça etkili olmasına rağmen, uygulamasındaki zorluklar nedeniyle aynı etkiyi sağlayabilecek benzer diyet arayışına girilmiştir. Düşük glisemik indeks tedavisi ve modifiye Atkins diyeti klasik ketojenik diyete alternatif olarak geliştirilmiştir (Pfeifer vd., 2008).

Düşük glisemik indeks tedavisinde glisemik indeksi 50'nin altında olan yani kan şekerinde fazla yükselme yapmayacak olan karbonhidratların tüketimi serbest bırakılmıştır (Pfeifer vd., 2008).

Modifiye Atkins diyeti, kalorinin %65'i yağdan sağlanacak şekilde oranlanmıştır. Bu haliyle standart ketojenik diyetten daha az yağ oranı ve daha yüksek oranda karbonhidrat içerir. Karbonhidrat miktarı çocuklarda başlangıçta 10 g/gün, yetişkinler 15 g/gün olmak üzere nöbet kontrolüne göre tedricen arttırılacak şekilde düzenlenmiştir. Düşük glisemik indeks tedavisine benzer şekilde glisemik indeksi 50'nin altında olan karbonhidratlara izin verilir (Kossoff & Dorward, 2008).

Günümüzde ketojenik diyet terimi metabolik olarak ketojenik bir durumla sonuçlanan herhangi bir diyet tedavisini ifade etmektedir (Zarnowska, 2020).

### **2.9.3. Keton Oluşumu ve Ketojenik Diyetin Etki Mekanizması**

Karbonhidrat alımı kısıtlandığında, vücut önce karaciğer ve kaslarda depolanan glikojeni kullanmaktadır. Glikojen depoları tükendiğinde, vücut enerji üretimi için yağ depolarını kullanmaya başlamaktadır (Newman & Verdin, 2014). Yağ dokusundan serbest yağ asitleri salınmaktadır. Karaciğerde yağ asitlerinden asetoasetat, beta-hidroksibütirat ve aseton adı

verilen keton cisimcikleri üretilmektedir. Bu ketonlar, kan dolaşımına salınarak enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır (Rojas-Morales vd., 2016).

Ketojenik diyetin etki mekanizması, enerji metabolizmasındaki değişiklikler ve keton cisimciklerinin biyokimyasal etkilerine dayanmaktadır. Ketojenik diyet, nöroprotektif, anti-inflamatuar ve metabolik etkiler göstermektedir. Bu etkilerin oluşumunu sağlayan farklı mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (Murugan & Boison, 2020).

Ketojenik diyet, vücudu ana yakıt kaynağı olarak yağ kullanmaya zorlamaktadır. Böylece ketojenik diyet kaçınılmaz olarak, mitokondriyal iç membrandaki oksidatif fosforilasyon sisteminde yer alan anahtar proteinleri ve Krebs döngüsünü (sitrat sentaz ve malat dehidrojenaz) içeren anahtar proteinleri düzenleyip çok sayıda yolun uyarılmasını sağlayarak mitokondriyal aktivitenin artmasına yol açmaktadır (Paoli & Cerullo, 2023).

Ketojenik diyet ile meydana gelen ketozis, NAD<sup>+</sup>/NADH oranının artmasına yol açarak hücrel redoks durumunun iyileşmesini sağlamaktadır ve oksidatif stres üzerine olumlu etki etmektedir. Ketozisin, reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttığı ve hücrel hasarı önlediği düşünülmektedir (Paoli & Cerullo, 2023). Keton cisimleri (özellikle beta-hidroksibütirat), hidroksil radikallerini doğrudan temizleyici etkiye sahip olduğu için dolaylı olarak mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmektedir (Paoli & Cerullo, 2023).

Karbonhidrat kısıtlaması, AMPK ve SIRT1 aktivasyonunu artırmaktadır. Bu, glukoz homeostazını iyileştirerek insülin duyarlılığını artırmaktadır. Ketojenik diyetin bu yollar üzerindeki etkileri, kalori kısıtlaması olmadan bile ortaya çıkmaktadır (Danial vd., 2013).

Çalışmalar arasında farklı sonuçlar olmakla birlikte ketojenik diyetin, serum trigliserid seviyelerini düşürüp HDL kolesterol seviyelerini arttırdığı bulunmuştur (Feinman vd., 2015; Popiolek-Kalisz, 2024). Bu durumun, kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği düşünülmektedir (Feinman vd., 2015).

#### **2.9.4. Ketojenik Diyetin Anti-inflamatuar Özelliklerinin Muhtemel Mekanizmaları**

Ketojenik diyet, inflammatuar sitokinlerin üretimini azaltarak nöroinflamasyonu kontrol altına almaktadır. Bu mekanizma, nöroprotektif etkilerin temelini oluşturmaktadır (Masino & Rho, 2012). Ketojenik diyetin inflamasyonu azaltmasıyla ilgili farklı mekanizmalar öne sürülmüştür.

Ketojenik diyet, Nrf2 (nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör 2) yolunu aktive ederek antioksidan savunma sistemini güçlendirmektedir. Nrf2, hücrelerde oksidatif stresle savaşan enzimlerin üretimini artırarak hücrel hasarı ve inflamasyonu azaltmaktadır (Jiang vd., 2023).

Nf-kB (nükleer faktör kappa B) yolu, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ketojenik diyet, Nf-kB yolunu inhibe ederek inflamasyonun kontrol altına alınmasını sağlamaktadır (Sun vd., 2023).

Keton cisimcikleri aynı zamanda doğrudan anti-inflamatuvar etkiler göstermektedir. Beta-hidroksibütirat, inflamatuvar yanıtı düzenleyen inflammatomları inhibe etmektedir. Keton metabolitlerinden beta-hidroksibütiratın NLRP3 inflammatomunu inhibe ederek inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı bulunmuştur (Youm vd., 2015). Ayrıca ketojenik diyetin, mitokondriyal biyogenezi artırdığı, insülin direncini azaltarak da inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir (Danial vd., 2013; Paoli & Cerullo, 2023).

#### **2.9.5. Ketojenik Diyetin Nöroplastisite Üzerine Etkilerinin Muhtemel Mekanizmaları**

Nöroplastisite, beynin yeni nöral bağlantılar kurma ve mevcut bağlantıları değiştirme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. Bu kapasite, öğrenme, hafıza ve iyileşme süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır (Gulyaeva, 2017). Ketojenik diyetin nöroplastisite üzerindeki etkileri, çeşitli biyokimyasal ve hücrel mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinaptik plastisitenin ve nöronal sağlığın düzenlenmesinde, nöroinflamasyonun azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ketojenik diyetin, BDNF düzeylerini artırarak nöroplastisiteyi uyardığı gösterilmiştir (Marosi & Mattson, 2014).

Ketojenik diyet, Nrf2 yolunu aktive ederek, oksidatif stresi azaltan enzimlerin üretimini arttırarak ve bunlarla birlikte mitokondriyal fonksiyonların iyileştirilmesini sağlayarak nöroprotektif etki sağlamaktadır (Jiang vd., 2023; Paoli & Cerullo, 2023; Y. Zhang vd., 2013).

Ketojenik diyet, glutamat seviyelerini azaltmaktadır. Böylece glutamatın aşırı aktivitesini engelleyerek nöronal hasar oluşmasını ve sinaptik fonksiyonların bozulmasını önlemektedir (Ortí vd., 2023). Aynı zamanda GABA seviyelerini artırarak sinaptik inhibitör etkinliği desteklemektedir (Qiao vd., 2024). GABA glutamatın aksine, sinaptik plastisiteyi ve nöronal stabiliteyi arttırmaktadır (Zarnowski vd., 2012).

Ketojenik diyetin bir diğer etki mekanizmasının mikrogliyal aktivasyon üzerine olduğu düşünülmektedir. Mikroglia sinaptik bağlantıların kullanıma bağlı yeniden düzenlenmesinde aktif olarak rol oynayarak merkezi sinir sistemi plastisitesi sürecinde etkili olan temel yapılardan biridir (Chagas vd., 2020). Mikroglialının travma, enfeksiyonlar, hormonlar, alkol gibi endojen ve çevresel uyaranlarla aktive edilebildiği, uyarının türüne göre M1 mikroglia ve M2 mikroglia olmak üzere 2 farklı fenotipe dönüşebildiği gösterilmiştir (Chagas vd., 2020). M1 mikroglia, lipopolisakkarit (LPS) gibi proinflamatuvar uyarılarla aktive edilmektedir ve tipik olarak daha büyük bir hücre gövdesi ve azalmış dallanma ile karakterize edilmektedir (Polito vd., 2023). M2 mikroglia fenotipi antiinflamatuvar özellikler göstermektedir ve genellikle dallanmış morfolojiye ve küçük bir hücre gövdesine sahiptir (Polito vd., 2023). Ketojenik diyetin de mikrogliyal hücrelerin M1 mikroglia fenotipinden M2 mikroglia fenotipine doğru polarizasyonunu aktive ettiği ve böylece nöroprotektif bir etki sağladığı düşünülmektedir (Polito vd., 2023).

## 2.10. Western Diyet

Western diyet, Batı toplumlarında yaygın olarak tüketilen bir beslenme biçimidir ve genellikle yüksek miktarda rafine şeker, işlenmiş gıda, kırmızı et, doymuş yağ ve düşük miktarda meyve, sebze, tam tahıl ve lif içermektedir. 20. yüzyılın ortalarından itibaren Batı ülkelerinde yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarında meydana gelen değişikliklerle birlikte bu diyet yaygınlaşmıştır (Cordain vd., 2005).

Beslenme tarzındaki bu değişiklik, ekonomik büyüme ve kentleşme ile tetiklenmiştir. Yağlar ve tatlandırıcılar açısından daha zengin diyetlere doğru küresel bir geçiş meydana gelmiştir. Bu geçiş, bir yandan gıda güvenliği ve sağlıkta iyileşmeler getirirken, diğer yandan artan obezite ve ilgili sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir (Drewnowski & Popkin, 1997).

### 2.10.1. Western Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri

Western diyet, çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir. Western diyetin içerdiği yüksek kalori, rafine şeker ve doymuş yağ, obezite ve metabolik hastalıkların (tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi) ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (Ludwig vd., 2018; Popkin vd., 2012).

Western diyet, yüksek miktarda doymuş yağ ve trans yağ içerdiği için LDL kolesterol seviyelerini artırmaktadır ve bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskini yükseltmektedir.

Ayrıca, düşük lif ve yüksek sodyum içeriği de bu riskin artmasına sebep olmaktadır (Micha vd., 2012).

Western diyetin içerdiği işlenmiş gıdalar ve rafine şekerlerin, kronik inflamasyona yol açabilmektedir. İnflamasyon, kalp hastalığı, diyabet ve kanser gibi kronik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Calder vd., 2011).

Western diyet, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini azaltarak disbiyozise yol açabildiği bulunmuştur. Bu durum, sindirim sorunlarına ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olmaktadır (David vd., 2014).

### 2.10.2. Western Diyetin Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri

Western diyetin, yalnızca fiziksel sağlık üzerine değil, aynı zamanda ruh sağlığı üzerinde de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Yüksek şeker ve işlenmiş gıda tüketimi, depresyon, anksiyete ve diğer ruh sağlığı bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Berk vd., 2013).

Yapılan çalışmalar, Western diyetle beslenen bireylerde depresyon ve anksiyete semptomlarının daha yaygın olduğunu göstermektedir (Jacka vd., 2010). Bu diyetin, serotonin, dopamin gibi nörotransmitterlerin dengesini bozarak ruh halini olumsuz etkilediği düşünülmektedir (Mueller vd., 2020).

Western diyetin yol açtığı kronik inflamasyon, beyin işlevlerini ve ruh sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir (Berk vd., 2013). Western diyetin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini azaltması sonucu oluşan disbiyozisin de anksiyete ve depresyon riskini artırabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Cryan & Dinan, 2012).

### 2.11. Otofaji

Otofaji, hücrelerin kendi içindeki hasarlı veya gereksiz bileşenleri sindirip geri dönüştürmesini sağlayan, kritik zamanlarda enerji kaynaklarının dengelenmesini sağlayan hayati bir süreçtir (Glick vd., 2010). Otofaji, yanlış katlanmış veya toplanmış proteinlerin sindirilmesinde, mitokondri, endoplazmik retikulum ve peroksizomlar gibi hasarlı organellerin temizlenmesinde ve hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasında rolü oynamaktadır. Böylece hücrelerin sağlıklı ve işlevsel kalmasına yardımcı olurken, enerji üretimini ve hücresel homeostazı da desteklemektedir (W. Li vd., 2021).

Otofaji süreci, üç ana kategoriye ayrılmaktadır: şaperon aracılı otofaji, mikrootofaji ve makrootofaji. Her bir kategori, otofajinin farklı yollarını ve işlevlerini açıklamaktadır (Parzych & Klionsky, 2014).

#### 2.11.1. Şaperon Aracılı Otofaji

Şaperon aracılı otofaji, spesifik şaperon proteinleri tarafından yönlendirilen ve lizozomlar tarafından sindirilen seçici bir otofaji türüdür. Bu süreç, genellikle hasarlı veya yanlış katlanmış proteinlerin hücre içi bölgeden lizozoma taşınmasını içermektedir. Bu şaperonlar, Hsc70 gibi ısı şoku proteinleri ile ilişkilidir ve hedef proteinleri tanıyarak otofaji için işaretlemektedirler (Kaushik & Cuervo, 2012).

Şaperon aracılı otofaji, hücrelerdeki spesifik proteinleri hedef alarak, onların doğru şekilde işlenmesini ve geri dönüştürülmesini sağlamaktadır. Bu süreç, hücrel stres yanıtları ve protein homeostazının sürdürülmesi için önem taşımaktadır (Parzych & Klionsky, 2014).

#### 2.11.2. Mikrootofaji

Mikrootofaji, sitozolik materyallerin doğrudan otofajik vakuoller aracılığıyla invaginasyonu ve litik organelin lümenine taşınması süreci olarak tanımlanmaktadır (Oku & Sakai, 2018). Bu süreç genellikle besin eksikliği veya rapamisin tarafından indüklenmektedir. Mikrootofaji, organel boyutunun korunması ve membran homeostazı gibi temel işlevleri yerine getirmektedir (W. W. Li vd., 2012).

#### 2.11.3. Makrootofaji

Makrootofaji, otofajinin en yaygın ve en iyi bilinen formudur. Makrootofaji, otofagozomların oluşumu ile başlamaktadır. Otofagozomlar, hücre içindeki hedeflenen materyalleri saran çift membranlı veziküllerdir. Bu otofagozomlar daha sonra lizozomlarla birleşerek otofagolizozomları oluşturmaktadır (Mizushima, 2010).

Makrootofaji, mTOR (mammalian target of rapamycin) ve AMPK (AMP-activated protein kinase) gibi anahtar sinyal yolları tarafından düzenlenmektedir. Bu yollar, hücrel enerji durumu ve besin mevcudiyetine göre otofaji aktivitesini kontrol etmektedir (Kim vd., 2011).

Makrootofajinin disfonksiyonu, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet gibi birçok hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, makrootofaji mekanizmalarının anlaşılmasının, bu

hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Parzych & Klionsky, 2014).

#### 2.11.4. Otofajinin Düzenlenmesinde Görevli Moleküler Mekanizmalar

Otofaji sürecini aktive eden sinyaller genellikle açlık, hipoksi, oksidatif stres, protein birikimi ve endoplazmik retikulum stresi gibi farklı stres koşullarından kaynaklanmaktadır (Dikic & Elazar, 2018). Bu sinyallerin ortak hedefi, otofaji başlatıcı bir kompleks olan Unc-51 benzeri kinaz 1 (ULK1) kompleksidir. ULK1, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) ve AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) sinyal yolları tarafından düzenlenerek otofagozom oluşumunu başlatmaktadır (Mizushima, 2010). ULK1 kompleksi aktive olduğunda endoplazmik retikuluma taşınır ve burada fosfatidilinositol 3-kinaz kompleksini düzenler (Mizushima & Komatsu, 2011).

Fosfatidilinositol 3-kinaz kompleksi, otofaji yolunun erken aşamalarında otofagozom oluşumunu düzenleyen Beclin-1 ve vakuol sıralama proteini 34 (vacuolar protein sorting 34, VPS34) gibi proteinleri içermektedir. Beclin-1, VPS34'ün lipid kinaz aktivitesini modüle etmektedir (Kang vd., 2011). Kompleksin oluşumu, endoplazmik retikuluma omegazom adı verilen özel bölgelerin oluşumunu tetiklemektedir (Mizushima & Komatsu, 2011).

Otofagozomal membranın mikrotübül ile ilişkili protein ışık zinciri 3 (LC3) proteinleri ve otofaji ilişkili gen 8 (autophagy related gene 8, ATG8) ailesi proteinlerinin fosfatidiletanolamine konjugasyonu ile otofagozomal membranın kilitlenmesi sağlanmaktadır. Bu konjugasyon reaksiyonunda, LC3-I, otofajik membranların karakteristik proteini olan LC3-II'ye dönüştürülmektedir. LC3, özel olarak işaretlenmiş kargonun LC3-etkileşen bölge içeren kargo reseptörleri aracılığıyla otofagozomlara ayrıştırılmasında kritik bir rol oynamaktadır (Dikic & Elazar, 2018). Plazma membranı, mitokondri ve golgi kompleksi dahil olmak üzere çeşitli hücrel membranlar otofagozomal membranın uzamasına katkıda bulunabilmektedir. Otofagozomal zarın kilitlenmesi, otofagozom adı verilen çift katmanlı bir vezikülün oluşmasına yol açmaktadır. Son olarak bu vezikül olgunlaşarak lizozomla birleşmektedir (Dikic & Elazar, 2018).

Otofaji çeşitli yollar üzerinden düzenlenebilmektedir. mTOR, hücrel büyüme ve metabolizmayı düzenleyen bir serin/treonin kinazdır. mTOR aktivitesinin, otofaji inhibisyonu

ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Besin fazla olduğunda mTOR aktifken, besin miktarı azaldığında mTOR inaktive olarak ve otofajinin başlatılmasını sağlamaktadır (Sengupta vd., 2010).

AMPK, hücrel enerji sensörü olarak görev yapmaktadır ve düşük enerji seviyelerinde otofajiyi aktive etmektedir. AMPK, mTOR'u inhibe ederek ve otofajiye özgü genlerin ekspresyonunu artırarak otofaji düzenlemektedir (Hardie vd., 2012).

#### 2.11.5. Otofaji ve Nöroplastisite

Beyin, enerji tüketimi yüksek bir organ olup, sürekli olarak hücrel atıkların ve hasarlı proteinlerin temizlenmesine ihtiyaç duymaktadır. Otofaji, bu atıkları ve hasarlı bileşenleri temizleyerek sinir hücrelerinin işlevinin ve sağlığının korunmasını desteklemektedir (Menzies vd., 2017).

Sinaptik plastisite, nöroplastisitenin bir parçasıdır ve sinapsların yapısal ve işlevsel olarak değişebilme yeteneğini ifade etmektedir. Otofaji, sinaptik yenilenme sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Sinapslardaki hasarlı proteinlerin ve organellerin otofaji yoluyla temizlenmesi, sinaptik işlevin sürdürülmesini ve yeni sinaptik bağlantıların oluşmasını desteklemektedir (Nikoletopoulou vd., 2017).

Otofaji, özellikle mitofaji (mitokondriyal otofaji) yoluyla mitokondriyal sağlığı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Otofaji, hasarlı mitokondrilerin temizlenmesini sağlayarak enerji üretimini optimize etmektedir (Pickrell & Youle, 2015). Otofajinin inhibe edilmesi, sinir hücrelerinde hasarlı proteinlerin ve organellerin birikmesine yol açabilir. Bu durumun, nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Menzies vd., 2017).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinaptik plastisiteyi ve nöronal sağlığı destekleyen önemli bir protein olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda otofajinin BDNF sinyal yolları ile etkileşime girerek sinaptik plastisiteyi desteklediği bulunmuştur (Marosi & Mattson, 2014).

#### 2.11.6. Psikiyatrik Hastalıklarda Otofaji

Otofajinin psikiyatrik hastalıklarla bağlantısı daha çok hayvan modelleri üzerinden incelenmiştir (Gassen & Rein, 2019). Yapılan çalışmalarda birlikte bozulmuş otofajinin, yetişkin hipokampal nörogenezinin zayıflaması ve depresyon benzeri davranışlar oluşması için bir

tetikleyici olduğu düşünölmektedir (K. Zhang vd., 2023). Antidepresanların hücre tipine bağlı olarak otofajiyi farklı şekillerde etkilediği bulunmuştur. Amitriptilin ve sitalopram otofajiyi artırırken, venlafaksin etkilememektedir. Ayrıca, rapamisin gibi otofaji indükleyicilerin antidepresan benzeri etkiler gösterdiği ve mTOR yoluna etki ettiği bulunmuştur (Gassen & Rein, 2019). Bu bilgiler otofajinin depresyon patogenezinde etkili olabileceğini ve otofaji yollarının depresyon tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Şizofreni ve bipolar bozukluğun ortak moleküler mekanizmalarını inceleyen bir makalede şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarının sinapslarında ve deney farelerinin sinaptik proteomunda otofaji süreçlerinin belirgin şekilde arttığını ortaya koymaktadır. Çalışma, otofaji süreçlerinin şizofreni ve bipolar bozukluk gelişimini indüklediğini ve bunun sinaptik protein kompozisyonunda değişikliklere yol açabileceğini öne sürmektedir (Aryal vd., 2023).

Şizofreni hastalarının hipokampüsünde önemli bir otofaji ile ilişkili protein olan Beclin 1'in mRNA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada otofaji sürecinde LC3 proteini ile birlikte çalışan ADNP'nin bozulduğu gösterilmiştir. ADNP seviyelerinin beynin dışında ve periferik kanda da değişmesi bu proteinin belirli psikiyatrik hastalık türleri için bir biyobelirteç görevi görebileceğini düşündürmektedir (Merenlender-Wagner vd., 2015).

Otofajinin nörodejeneratif hastalıkların patogenizinde etkili olduğu bilinmektedir. Parkinson hastalığı oluşturulmuş farelerde atorvastatinin anksiyete ve depresyonu iyileştirdiği, ayrıca otofaji akışını artırdığı bulunmuştur. Ayrıca, otofajinin Parkinson hastalığında  $\alpha$ -sinüklein proteinlerinin yıkımında önemli bir rol oynadığı ve otofajinin artırılmasının dopaminerjik nöron hasarını azaltabileceği vurgulanmaktadır (Yan vd., 2020).

TSSB'nin gelişiminde otofajinin rolü üzerine yapılan çalışmalar, otofajinin nörodejeneratif hastalıklardaki işlevleriyle paralellikler göstermektedir. Serotonin taşıyıcısı (SERT) geninin hippokampal otofaji ve TSSB benzeri davranışların gelişimindeki rolünü araştıran bir çalışmada sıçanlara akut uzatılmış stres modeli uygulamasının 5-HT seviyelerinin azalmasına ve hipokampüste otofaji artışına neden olduğu bulunmuştur (Wu vd., 2016).

Başka bir çalışmada akut uzatılmış stres (AUS) modeli kullanılarak, medial prefrontal korteksteki (mPFC) otofaji ile ilgili proteinlerin ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler incelenmiştir. AUS modeli sonrası Beclin-1 ve LC3-II/LC3-I oranında artışlar gözlemlenmiştir.

Ayrıca, p62 seviyeleri AUS modeli sonrası önce artış göstermiş ardından azalmıştır. Bu bulgular ve değişiklikler otofaji düzensizliklerinin TSSB'nin patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Zheng vd., 2017).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Örnekleme**

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (KONÜDAM) temin edilen 120-250 gr yetişkin 32 adet erkek Wistar ırkı sıçan kullanılmıştır. Hayvanlara deney öncesi süreçte yem ve su almında kısıtlama getirilmemiştir. Çalışmanın tüm aşamaları Helsinki Bildirgesi'nde bildirilen hayvan deneyleri etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

32 hayvan randomize şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Gruplar aşağıda belirtildiği şekilde travma modeli uygulanma ve diyet türü yönünden farklılıklar göstermektedir:

1. Grup (Kontrol): TSSB modeli uygulanmayan, standart yem ile beslenen 8 sıçan
2. Grup: TSSB modeli uygulanan, standart yem ile beslenen 8 sıçan
3. Grup: TSSB modeli uygulanan, ketojenik yem ile beslenen 8 sıçan
4. Grup: TSSB modeli uygulanan, western yem ile beslenen 8 sıçan

#### **3.2. Araştırmanın Yürütülmesi**

Deney prosedürleri KONÜDAM, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı ve Patoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27.02.2024 tarihli ve 2024/20 karar sayılı onayıyla çalışmaya başlanılmıştır (Ek 1). Ayrıca Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında 24TU18011 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışma öncesinde her bir sıçan darası alınmış hassas terazi ile tartılmıştır. Deney hayvanları 4 gruba ayrıldıktan sonra kontrol grubu hariç diğer 3 gruba TSSB modeli oluşturulmuştur. Sıçanlara TSSB modeli oluşturmak amacıyla Akut Uzatılmış Stres Modeli (Single Prolonged Stress- AUS) modeli uygulanmıştır. AUS modeli deneyin 1. günü ilk aşamada hayvanların 2 saat boyunca nefes almalarını engellemeyen fiziksel kısıtlanma sağlayan restrainer düzeneği içerisinde sıkıştırılmasıyla başlamıştır. 2 saatlik süre kronometre ile

hesaplanmıştır. Deneyin ikinci aşamasında sıçanlar yine kronometre ile hesaplanarak 20 dakika süre ile zorunlu yüzme deneyimine tabi tutulmuştur.

Zorunlu yüzme deneyimi sonrası sıçanların 15 dk süresince dinlenmesi ve kuruması sağlanmıştır. Üçüncü aşamada modele uygun olarak eter inhale etmeleri sağlanarak kas tonusu kaybolana kadar 2-5 dakika süresince etere maruz bırakılmıştır. TSSB modeli oluşturulan sıçanlar 1 hafta boyunca sosyal izolasyon sağlanması amacıyla tek tek kafeslerde barındırılmıştır. Kontrol grubu bu süreçte herhangi bir strese maruz bırakılmamıştır.

Sıçanlar deneyin 1. gününden itibaren beslenme yönünden gruplara ayrılmıştır. Kontrol grubu olan ilk gruptaki 8 hayvana ve TSSB modeli oluşturulan ikinci gruba standart yem verilmiştir. Üçüncü gruba TSSB modeli uygulanmış ve ketojenik yem ile beslenmişlerdir. Dördüncü gruba TSSB modeli uygulanmış ve Western yem ile beslenmişlerdir.

Deneyin 8. Gününde AUS modeline göre TSSB belirtilerinin ortaya çıkması beklenmektedir. Bu nedenle 8. Günde sıçanlara Yükseltmiş Artı Labirent Testi (YAL Testi-Elevated Plus Maze Test) uygulanmıştır. YAL testi video kamere izleme sistemi ile kayıt altına alınarak hayvanların davranışları bilgisayar programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Tüm hayvanlar sırayla platformun orta kısmına bırakıldıktan sonra 5 dakika boyunca video kamera ile kayıt altına alınmıştır. Deney sırasında hayvanların kaygı düzeyini ölçmek için ikisi açık ikisi kapalı olan kollara giriş sayıları, giriş sonrası bu kollarda geçirdikleri süreler kaydedilmiştir. Deneyi tamamlanan sıçan platformdan alındıktan sonra testi yapılacak diğer sıçana geçerken labirent yüzeyi %70 etanol çözeltisi ile temizlenmiştir.

Davranış deneyi uygulandıktan sonra TSSB modeli oluşturulan sıçanların sosyal izolasyonu kaldırılarak tüm sıçanlar kendi deney gruplarına uygun şekilde kafeslerine konulmuştur. 28. güne kadar hayvanların tamamına izonitrojenik olarak hazırlanmış olan standart, ketojenik ve western yemler gruplarına uygun olarak eşit kaloride verilmiştir ve su kısıtlaması yapılmamıştır.

28. gün oluşturulan travma modelinin ve beslenme değişikliklerinin sıçanların davranışları üzerine etkilerini tekrar değerlendirmek amacıyla 2. kez YAL testi aynı şekilde tekrarlanmıştır.

YAL testi tamamlandıktan sonra hayvanların dekapitasyon işlemi gerçekleştirilerek doku ve kan numuneleri alınmıştır. Kan örnekleri santrifüj edilerek serumları -80°'de muhafaza

edilmek üzere Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na teslim edilmiştir. Dekapitasyon sonrası cerrahi prosedürle hipokampus dokularının eksizyonu gerçekleştirilmiştir. Hipokampus dokularının sol yarısı serum fizyolojik içerisinde ependorfa konularak yine -80°'de muhafaza edilmek üzere Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na teslim edilmiştir. Hipokampus dokularının sağ yarısı immunohistokimyasal değerlendirme için %10'luk formaldehit çözeltisi içerisinde konularak Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'na teslim edilmiştir.

### 3.3. Deney Gruplarının Diyetleri

Deneyin 1. gününden 28. gününe kadar tüm hayvanlar gruplarına göre belirlenen izonitrojenik yemlerle beslenmiştir. Standart yem (tablo 3), ketojenik yem (tablo 1) ve western yem (tablo 2) T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı onaylı bir firmadan temin edilmiştir. Deneyde kullanılan yemlerin içeriği aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

<b>KETOJENİK YEM</b>		
<b>BESİN YAPI TAŞLARI</b>	<b>%</b>	<b>kcal</b>
Protein	17.74	10.4
Karbonhidrat	1.34	0.8
Yağ	67.28	88.80
		100
<b>YEM İÇERİĞİ</b>	<b>Gr</b>	<b>kcal/kg</b>
Casein, 90 Mesh	104	416
L -Cystine DL methionine	1.5	6
Corn Starch	0	0
Maltodextrin	0	0
Sucrose	0	0
Cellulose, BW200	36	0
Mısır Yağı	50	450
Zeytin Yağı	350	3150
Mineral Mix S10026	8	0
DiCalcium Phosphate	13	0
Calcium Carbonate	5,5	0
Potassium Citrate, 1 H2O	16,5	0
Vitamin Mix V10001	8	32
Choline Bitartrate	2	0
<b>Toplam</b>	<b>594.5</b>	<b>4054</b>

Tablo 1. Ketojenik Yem

<b>WESTERN YEM</b>		
<b>BESİN YAPI TAŞLARI</b>	<b>%</b>	<b>Kcal</b>
Protein	17.74	15.57
Karbonhidrat	55	45.53
Yağ	19.06	38.9
		100
<b>YEM İÇERİĞİ</b>	<b>Gr</b>	<b>kcal/kg</b>
Casein, 90 Mesh	150	600
L -Cystine DL methionine	3	12
Corn Starch	259	1036
Maltodextrin	100	400
Sucrose	78	312
Cellulose, BW200	40	0
Mısır Yağı	50	450
Palmiye Yağı	120	1080
Mineral Mix S10026	10	0
DiCalcium Phosphate	13	0
Calcium Carbonate	5,5	0
Potassium Citrate, 1 H2O	16,5	0
Vitamin Mix V10001	10	40
Choline Bitartrate	2	0
Kolesterol	9	0
<b>Toplam</b>	<b>866</b>	<b>3930</b>

*Tablo 2. Western Yem*

STANDART YEM	
Besin Maddeleri	Miktar
Rutubet	12
Ham Protein (%)	20
Ham Selüloz (%)	4,8
Ham Kül (%)	7,2
Ham Yağ (%)	5,5
Karbonhidrat (hesaplanmış)(%)	50,5
Kalsiyum (%)	1,1
Fosfor (%)	0,6
Lizin (%)	1,07
Metionine (%)	0,64
Sistin (%)	0,36
Vitamin A (IU/Kg)	25000
Vitamin D (IU/Kg)	4500
Vitamin E (mg/kg)	70

Tablo 3. Standart Yem

#### 3.4. Akut Uzatılmış Stres Modeli (Single Prolonged Stress- AUS)

Çalışmamızda TSSB benzeri davranışsal ve nörobiyolojik değişiklikleri modellemek için Akut Uzatılmış Stres Modeli (Single Prolonged Stress- AUS) protokolü kullanılmıştır. AUS modeli, tek seferde ardışık olarak uygulanan üç stresör aracılığıyla hayvanlarda yoğun bir stres yanıtı oluşturmayı hedefleyen, iyi tanımlanmış bir protokoldür. Bu yöntem, psikolojik, fizyolojik ve farmakolojik stres yollarını aktive ederek travmatik bir deneyimi modellemeyi amaçlamaktadır (Lisieski vd., 2018).

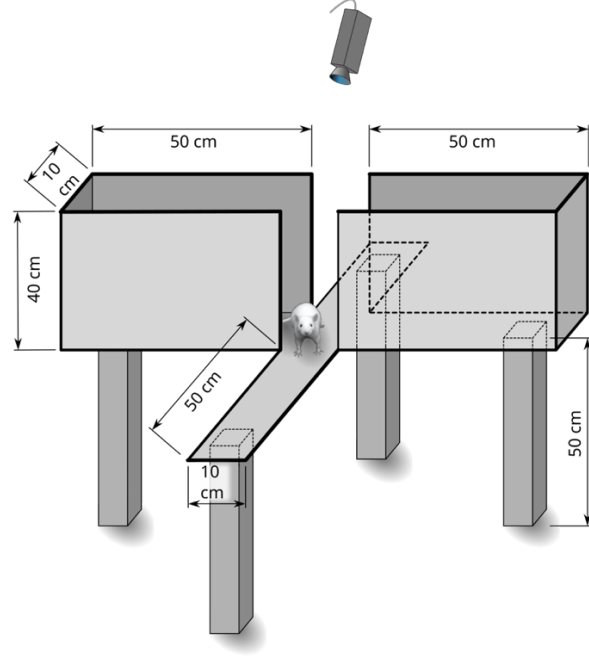
AUS modelinin uygulaması sonucunda, hipokampus, amigdala ve prefrontal korteks gibi stres yanıtı ve duygu düzenlemede önemli rol oynayan beyin bölgelerinde işlevsel ve yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler, artmış anksiyete benzeri davranış, bozulmuş öğrenme ve bellek performansı gibi davranışsal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (Souza vd., 2017). AUS modelinin hipokampusta glukokortikoid reseptör ekspresyonunda artış ve amigdala gibi bölgelerde dendritik dallanma artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Perrine vd., 2016).

Protokol sırasında hayvanlar, 2 saat hareketlerini sınırlandıran bir cihazda (restrainer düzeneği) sabitlenmektedir. Bu aşama, hayvanlarda yoğun bir psikolojik stres oluşturmayı hedeflemektedir. İkinci aşamada hayvanlar 20 dakika boyunca derin bir su tankına yerleştirilerek yüzmek zorunda bırakılarak fizyolojik strese maruz kalmaktadırlar. Son olarak üçüncü aşamada eter buharına maruz bırakılarak bilinç kaybına uğramaları ve kimyasal stres oluşması hedeflenmektedir. Bu aşama hayvanların stres yanıtında biyokimyasal değişiklikleri tetiklemeyi hedeflemektedir(Lisieski vd., 2018).

AUS uygulamasından sonra bazı protokollerde hayvanlar 7 gün süreyle herhangi bir stresörle karşılaşmadan dinlenmeye bırakılırken bazı uygulayıcılar 7 gün süreyle hayvanlara sosyal izolasyon uygulamaktadır (Knox vd., 2012). Yapılan çalışmalar 7 gün günlük sürenin travmaya bağlı değişikliklerin kalıcı hale gelmesi için gerekli olduğunu göstermektedir (S. Yamamoto vd., 2009).

### **3.5. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (YAL Testi- Elevated Plus Maze Test)**

Yükseltilmiş Artı Labirent (YAL) testi, hayvan modellerinde anksiyete ile ilişkili davranışların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir testtir. Bu test, doğal yaşam ortamlarında kemirgenlerin açık ve yüksek alanlara yönelik içgüdüsel korkularını ve aynı zamanda yeni ortamlara karşı meraklarını ölçmeye dayanmaktadır (Carola vd., 2002). Test düzeneği, yerden 50 cm yükseklikte 10x10 cmlik kare şeklinde bir platform ve artı şeklinde bitişik 50x10 cm boyutlarında iki açık koldan ve koyu duvarlı iki kapalı koldan oluşmaktadır. Kapalı kollarda duvarlar 40 cm yükseklikindedir.



*Resim 1 Yükseltilmiş artı labirent testi düzeneği*

Açık kollar, yüksekliğe ve korunaksızlığa bağlı olarak anksiyete oluştururken, kapalı kollar daha güvenli bir alan sağlamaktadır. Kemirgenin açık kolları ne kadar sık tercih ettiği ve bu kolları ne kadar süre kaldığı, anksiyete düzeyinin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Belzung & Le Pape, 1994; Carola vd., 2002).

YAL testinde; azalmış açık kol tercihinin anksiyeteyi işaret ettiği, artmış kapalı kol kullanımı güvenlik arayışıyla ilgili olduğu, merkez platformda geçirilen sürenin kararsızlık veya risk değerlendirme davranışı ilgili olduğu düşünülmektedir (Carola vd., 2002).

Donakalma süresinin artması, merkezi alanda dolaşmanın azalması ve ayakların üzerinde yükselerek havayı koklama davranışının hem sıklığında hem de süresinde artış olması anksiyete gösteren diğer parametreler olarak değerlendirilmiştir (Belzung & Le Pape, 1994; Carola vd., 2002).

### **3.6. Biyokimyasal İnceleme**

#### **3.6.1. Laboratuvar Analizleri**

Araştırmamızda ratların serum ve hipokampüs doku örneklerindeki testlerin analizleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

#### **3.6.2. Kan Örneklerinin Saklanması**

Ratlardan kan örneği alındıktan sonra pıhtı aktivatör içeren jelli tüplere konulmuştur. Numunelerden Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4°C, 1.000 g hızda ve 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrılmıştır.

BDNF, IL-10, TNF- $\alpha$ , LC3-I ve LC3-II düzeyleri çalışılncaya kadar serum örnekleri -80 °C' de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklanmıştır.

#### **3.6.3. Hipokampüs Doku Örneklerinin Saklanması**

Ratların hipokampüs doku örnekleri soğuk %0,9 NaCl içerisine alındıktan sonra BDNF, IL-10, TNF- $\alpha$ , LC3-I, LC3-II ve doku protein analizleri çalışılncaya kadar New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında -80 °C' de saklanmıştır.

#### **3.6.4. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu**

Çözdürülen hipokampüs doku örnekleri tartılarak 10 kat (w/v) soğuk fosfat tamponu (50 mM, pH: 7.4) içerisinde mekanik homojenizatör (Ika T10 basic ultra-turrax, Staufen, Almanya) ve ultrasonik homojenizatör (Bandelin Sonopuls, Berlin, Almanya) kullanılarak buz içerisinde homojenize edildi. Homojenatlar Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4°C ve 10.000 g hızda 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı. Doku analizleri süpernatantlarda yapıldı.

#### **3.6.5. Serum Parametrelerinin Ölçümü**

Serum BDNF, IL-10, TNF alfa, LC3A ve LC3B düzeylerinin ölçümü için sırayla rat BDNF enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) (SL0131Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin), rat IL-10 ELISA (SL0415Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin), rat TNF alfa ELISA (SL0722Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin), rat LC3A ELISA (SL1830Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin), rat LC3B ELISA (SL1746Ra, Sunlong

Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin) kitleri kullanılmıştır. Serum düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Serum BDNF, IL-10, TNF alfa, LC3A ve LC3B sonuçları “pg/mL” olarak hesaplanmıştır.

### 3.6.6. Hipokampus Doku Parametrelerinin Ölçümü

Hipokampus doku BDNF, IL-10, TNF alfa, LC3A ve LC3B düzeylerinin ölçümü için sırayla rat BDNF ELISA (SL0131Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin), rat IL-10 ELISA (SL0415Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin), rat TNF alfa ELISA (SL0722Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin), rat LC3A ELISA (SL1830Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin), rat LC3B ELISA (SL1746Ra, Sunlong Biotech Co., Ltd, Hangzhou, Çin) kitleri kullanılmıştır. Doku düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Doku BDNF, IL-10, TNF alfa, LC3A ve LC3B sonuçları “pg/mg protein” olarak hesaplanmıştır.

Hipokampus doku protein düzeyleri, Pierce bicinchoninic acid-BCA (Thermo Scientific, Illinois, ABD) kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Protein düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak 562 nm de Bio-rad Mikroplate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “mg/mL” olarak hesaplandı.

### 3.7. İmmunohistokimyasal İnceleme

Araştırmamızda ratlardan elde edilen hipokampus dokuların immunohistokimyasal incelemesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Hipokampus dokularında Beclin-1 ve Iba-1 boyanma yaygınlığı ve şiddetinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla immünohistokimyasal boyama işlemi için Dako Omnis cihazı kullanılmıştır. Boyama işlemi cihaz kullanılarak otomatik olarak yapılmıştır. Iba-1 ve beclin 1 Dako Marka, DAB Detection Kitler kullanılmıştır. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındıktan sonra her lama 2 adet doku alınmıştır. 70°C'lik etüvde (Mega- Term E220P) 20 dakika bekletilmiştir. Lamlar Dako Omnis marka immunohistokimya cihazına yüklendikten sonra sitrat ile 30 dakika inkübasyon yapılmış ve antijen geri kazanımı yapılmıştır. 1/500 oranında dilue edilen antikor ile 30 dakika süre bağlama

işlemi uygulanmıştır. Arka plan boyaması için hemotoksilen ile 5 dakika zıt boyama gerçekleştirilmiştir. Lamlar ksilen bazlı kapatıcı ile kapatılıp preparatlar inceleme aşamasına getirilmiştir.

<b>İmmunohistokimyasal Beclin-1 Boya Özellikleri</b>	
Klonalite	Poliklonal
Protein Tipi	Beclin -1
Alternatif Gen Adları	ATG6
Konak	Rabbit
Kontrol Dokusu	Beyin
Boyanma Yeri	Sitoplazmik

*Tablo 4. İmmunohistokimyasal Beclin-1 Boya Özellikleri*

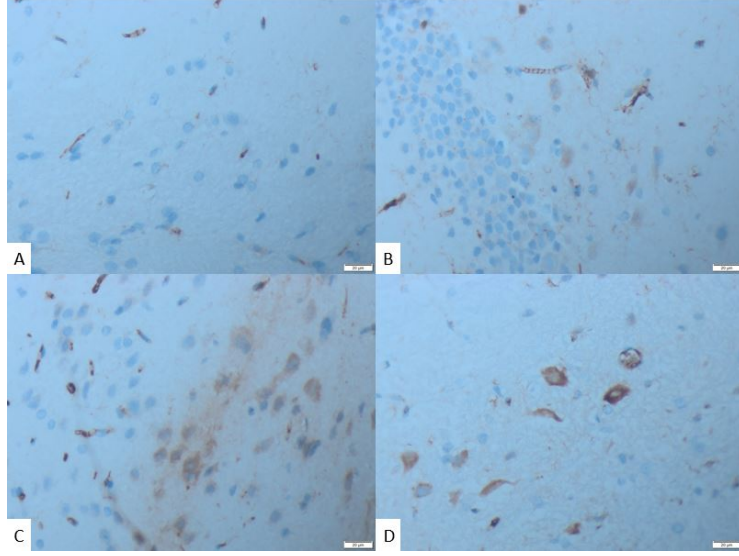
<b>İmmunohistokimyasal Iba-1 Boya Özellikleri</b>	
Klonalite	Poliklonal
Protein Tipi	AIF1
Alternatif Gen Adları	Iba-1
Konak	Rabbit
Kontrol Dokusu	Beyin
Boyanma Yeri	Sitoplazmik

*Tablo 5. İmmunohistokimyasal Iba-1 Boya Özellikleri*

Hazırlanan preparatlar bir uzman patolog tarafından Olympus BX46 ışık mikroskopunda x4, x10, x20 ve x40 objektiflerde değerlendirilmiştir. Beclin-1 ve IBA-1 boyanmalarının yaygınlığı x400 büyütmede tüm kesit incelenerek yüzde olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda boyanmaların şiddeti de değerlendirilerek boyaların yoğunluğu aşağıdaki tablolarda belirtildiği şekilde puanlanmıştır.

<b>Beclin-1 için Boyanma Şiddeti</b>	<b>Puan</b>
Hiç boyanma yok	0 puan
Düşük Yoğunlukta Boyanma	1 puan
Orta Yoğunlukta Boyanma	2 puan
Şiddetli Yoğunlukta Boyanma	3 puan

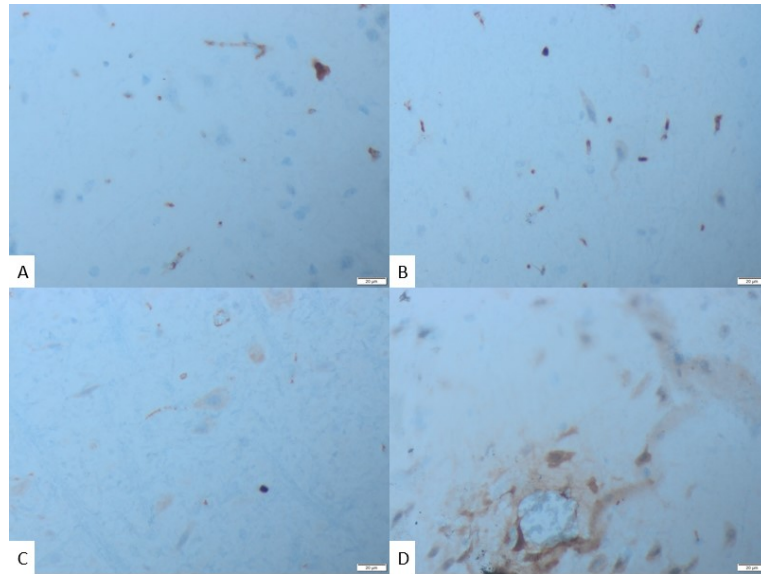
*Tablo 6. Beclin-1 için Boyanma Şiddeti*



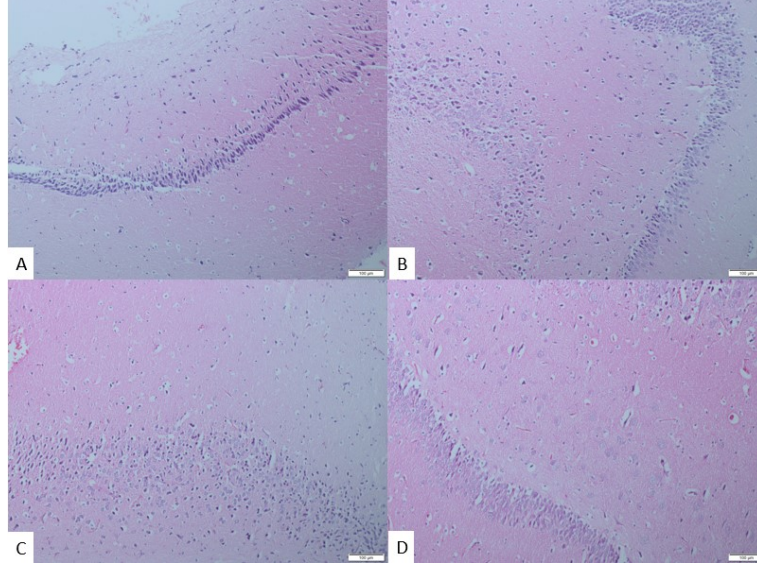
**Resim 2 Beclin-1 boyalı kesitler.** A. Boyanma yok (negatif), x400. B. Düşük yoğunlukta boyanma (+1), x400. C. Orta yoğunlukta boyanma (+2), x400. D. Şiddetli yoğunlukta boyanma (+3), x400.

Iba-1 için Boyanma Şiddeti	Puan
Hiç boyanma yok	0 puan
Düşük Yoğunlukta Boyanma	1 puan
Orta Yoğunlukta Boyanma	2 puan
Şiddetli Yoğunlukta Boyanma	3 puan

Tablo 7. Iba-1 için Boyanma Şiddeti



**Resim 3 Iba-1 boyalı kesitler.** A. Boyanma yok (negatif), x400. B. Düşük yoğunlukta boyanma (+1), x400. C. Orta yoğunlukta boyanma (+2), x400. D. Şiddetli yoğunlukta boyanma (+3), x400.



*Resim 4 Hematoksilen-Eozin boyalı kesitler. A. .... , x100. B. .... , x100. C. .... x100. D. .... x100.*

### 3.8. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler, GraphPad 9.0 ve IBM® SPSS® 27 (Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp. USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ShapiroWilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler, sürekli veriler için ortalama±std. sapma olarak, kategorik değişkenler için ise frekans, yüzde (%) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Pearson's ki-kare ve ya Fisher's kesin ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada tek yönlü ANOVA analizi ve post hoc Tukey testi kullanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi için Spearman's rho korelasyon analizi uygulanmıştır. p-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

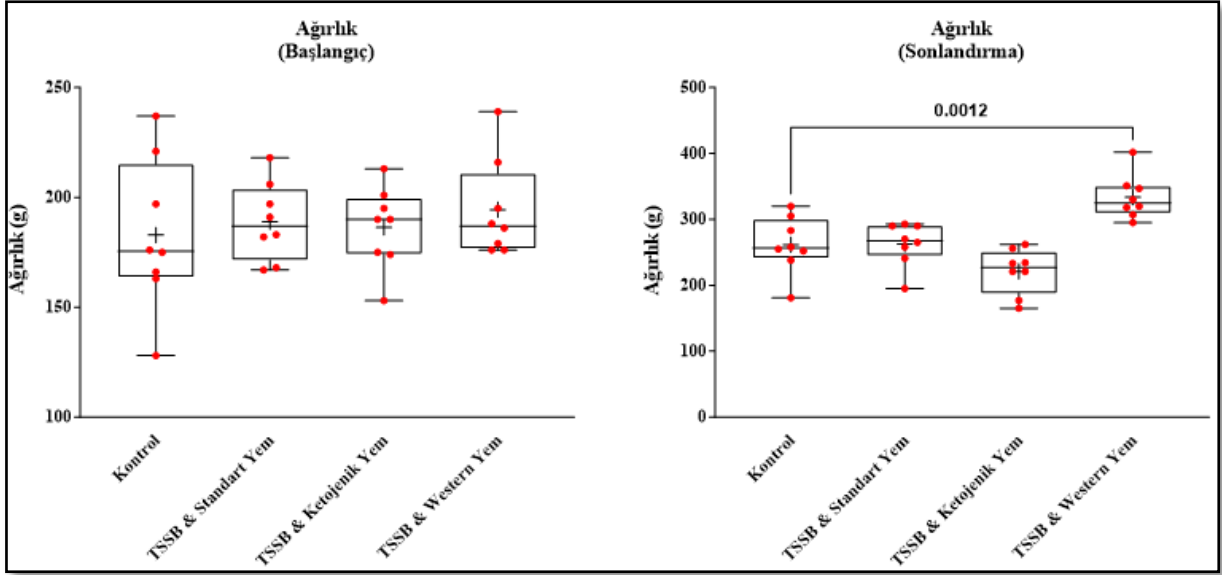
Deneklerin ağırlıkları YAL testinin yapıldığı 8. Ve 28. Günlerde ölçüldü. 8. Günde gruplar arasında ağırlık ortalamalarında fark bulunmazken ( $p=0,812$ ), 28. Günde grupların ağırlık ortalamaları arasındaki farklılık anlamlı idi ( $p<0,0001$ ). TSSB&Western yem grubundaki ratların diğer gruplara göre daha fazla kilo aldıkları bulunurken, TSSB&Western yem grubu ile diğer grupların ağırlık ortalamaları arasındaki fark anlamlı idi. TSSB&Ketojenik yem grubunda ise deneklerin ortalama ağırlıklarının diğer grupların altında kaldığı gözlemlendi. Ancak, TSSB&Ketojenik grubu ile diğer gruplar arasındaki bu farklılık yalnızca TSSB&Western yem grubu ile anlamlı bulundu ( $p<0,0001$ ) (Tablo 8 ve Şekil 1).

Değişkenler	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p
	Ortalama±SS				
Başlangıç Ağırlığı (g)	182,9±34,6	189,0±17,8	186,4±18,6	194,4±22,3	0,812
Sonlandırma Ağırlığı (g)	261,5±43,0	262,8±32,8	221,1±34,4	333,8±33,4	<b>&lt;0,0001</b>
<i>post hoc</i> Analiz (p Değerleri)					
G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
0,957	0,992	0,780	0,996	0,970	0,911
1,000	0,139	<b>0,002</b>	0,122	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem,

**Tablo 8. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında denek ağırlıklarının karşılaştırılması**



Şekil 1. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında ağırlıkların karşılaştırılması

### YAL Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

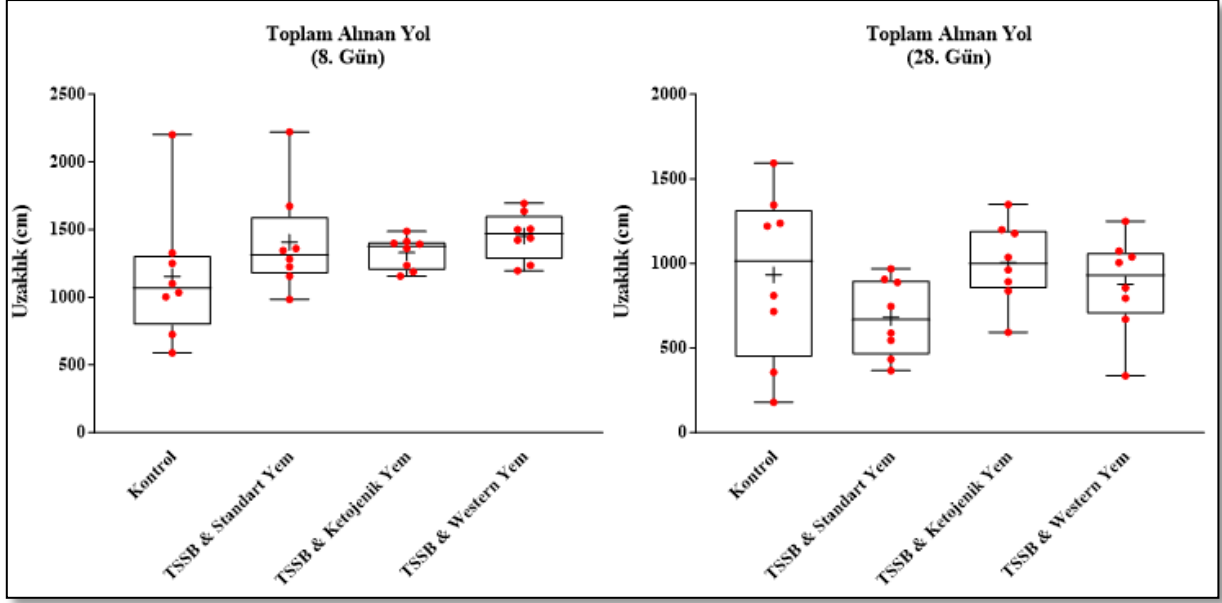
7. ve 28. Günlerde gruplar arasında toplam alınan mesafenin karşılaştırılmasına ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirme Tablo 9’da gösterildi. Her iki değerlendirmede de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 2; 8. Gün için  $p=0,301$ ; 28. Gün için  $p=0,259$ ).

Değişkenler	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p	
	Ortalama±SS					
Başlangıç Toplam alınan yol (cm)	1154±490,3	1406±384	1329±119,8	1453±173,5	0,301	
Sonlandırma Toplam alınan yol (cm)	931,8±499,5	679,9±229,3	1005±238,9	877,4±283,5	0,259	
<b>post hoc Analiz (p Değerleri)</b>						
	<b>G1 vs. G2</b>	<b>G1 vs. G3</b>	<b>G1 vs. G4</b>	<b>G2 vs. G3</b>	<b>G2 vs. G4</b>	<b>G3 vs. G4</b>
	0,431	0,713	0,285	0,965	0,992	0,874
	0,439	0,970	0,988	0,226	0,637	0,866

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

G1; Kontrol , G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem,

Tablo 9. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında deneklerin toplam aldıkları yolun karşılaştırılması



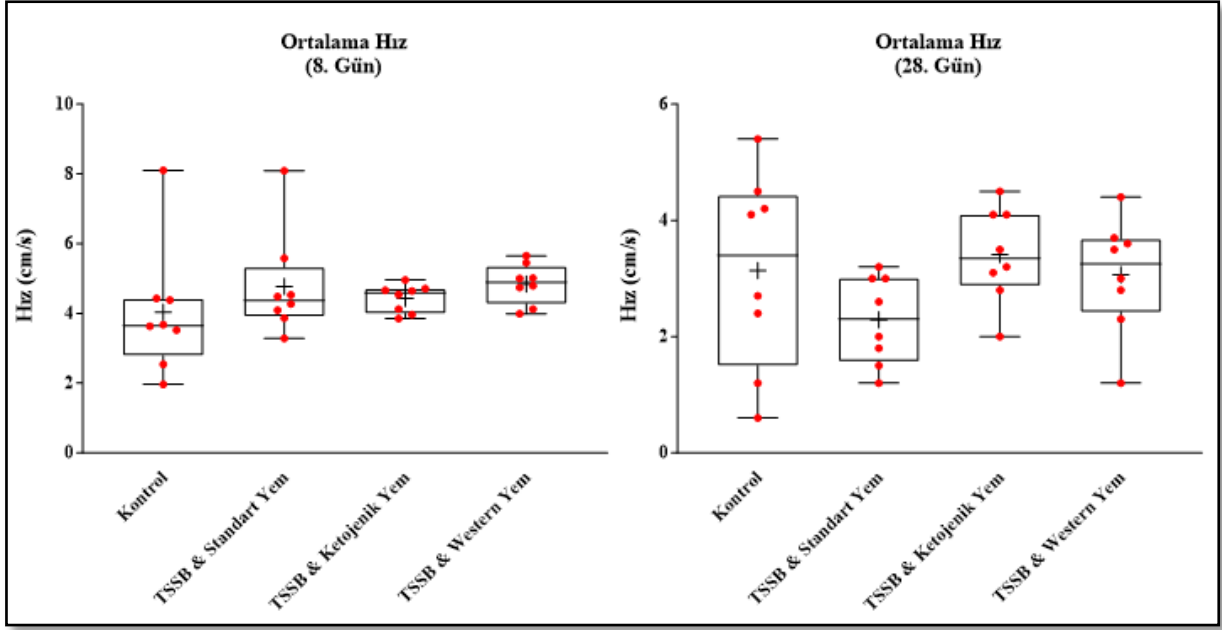
**Şekil 2. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında toplam alınan yolda uzaklıkların karşılaştırılması**

7. ve 28. Günlerde gruplar arasında ortalama hızın karşılaştırılmasına ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirme Tablo 10’da gösterildi. Her iki değerlendirmede de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 3; 8. Gün için  $p=0,545$ ; 28. Gün için  $p=0,244$ ).

Değişkenler	Ortalama±SS				p	
	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)		
Başlangıç Toplam alınan yol (cm/sn)	4,0±1,8	4,8±1,5	4,4±0,4	4,8±0,6	0,545	
Sonlandırma Toplam alınan yol (cm/sn)	3,1±1,7	2,3±0,8	3,4±0,8	3,1±1,0	0,244	
<b>post hoc Analiz (p Değerleri)</b>						
	<b>G1 vs. G2</b>	<b>G1 vs. G3</b>	<b>G1 vs. G4</b>	<b>G2 vs. G3</b>	<b>G2 vs. G4</b>	<b>G3 vs. G4</b>
	0,631	0,915	0,561	0,945	0,999	0,908
	0,445	0,961	0,999	0,213	0,524	0,924

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma  
G1; Kontrol , G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem,

**Tablo 10. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında deneklerin ortalama hızlarının karşılaştırılması**



Şekil 3. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında ortalama hızlarının karşılaştırılması

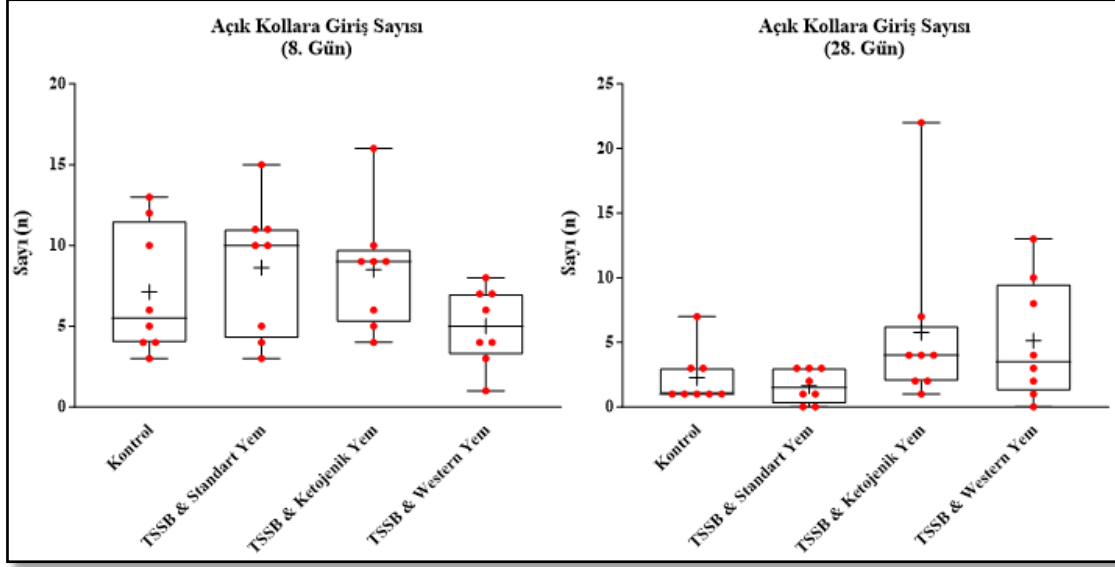
7. ve 28. Günlerde gruplar arasında açık kollara giriş sayılarının karşılaştırılmasına ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirme Tablo 11’de gösterildi. Her iki değerlendirmede de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 4; 8. Gün için  $p=0,185$ ; 28. Gün için  $p=0,168$ ).

Değişkenler	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p
	Ortalama±SS				
8. günde açık kollara giriş sayısı	7,1±3,9	8,6±4,2	8,5±3,7	5,0±2,4	0,185
28. günde açık kollara giriş sayısı	2,3±2,1	1,6±1,3	5,8±6,8	5,1±4,7	0,168
<i>post hoc</i> Analiz (p Değerleri)					
G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
0,841	0,873	0,650	1,000	0,213	0,239
0,991	0,383	0,551	0,246	0,383	0,991

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

G1; Kontrol , G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem,

Tablo 11. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında açık kollara giriş sayılarının karşılaştırılması.



**Şekil 4. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında açık kollara giriş sayılarının karşılaştırılması**

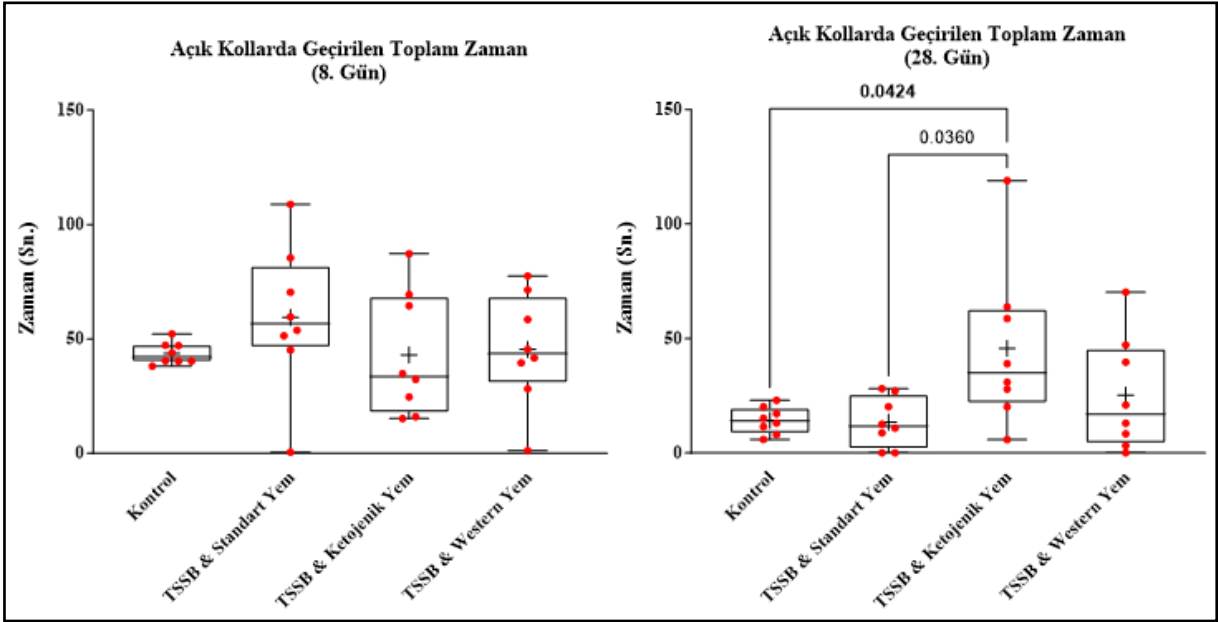
7. ve 28. Günlerde gruplar arasında açık kollarda geçirilen toplam sürelerin karşılaştırılmasına ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirme Tablo 12’de gösterildi. 8. Günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 5;  $p=0,498$ ). 28. Günde ise gruplar arasında açık kollarda geçirilen toplam süreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Şekil 5;  $p=0,026$ ). Yapılan post hoc analizine göre 28. Günde gruplar arasındaki istatistiksel farklılık TSSB&Ketojenik yem grubu ile kontrol grubu arasında idi ( $p=0,024$ ).

Değişkenler	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p
	Ortalama±SS				
8. günde açık kollarda geçirilen süre (sn)	43,7±4,8	59,3±31,7	43,0±27,1	45,4±24,4	0,498
28. günde açık kollarda geçirilen süre (sn)	14,3±5,8	13,4±10,9	45,7±35,2	25,3±24,8	<b>0,026</b>
<b>post hoc Analiz (p Değerleri)</b>					
G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
0,575	0,999	0,999	0,541	0,664	0,997
1,000	<b>0,042</b>	0,757	<b>0,036</b>	0,715	0,288

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem

**Tablo 12. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında açık kollarda geçirilen toplam sürenin karşılaştırılması**



**Şekil 5. 8. Gün ve 28. Günde YAL testinde gruplar arasında açık kollarda geçirilen toplam sürenin karşılaştırılması**

## İmmünohistokimyasal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Gruplar arasında Iba-1 boyanma yüzdesine göre yapılan karşılaştırmaya ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirme Tablo 13'te gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (Şekil 6;  $p=0,024$ ). TSSB&Ketojenik yem grubu kontrol grubuna göre Iba-1 boyanma yüzdesi bakımından anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p=0,025$ ). Benzer durum, TSSB&Standart yem grubu ile kontrol grubu arasında da vardı. Iba-1 boyanma yüzdesinin TSSB&Standart yem grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulundu (Tablo 13; Şekil 6;  $p=0,025$ ).

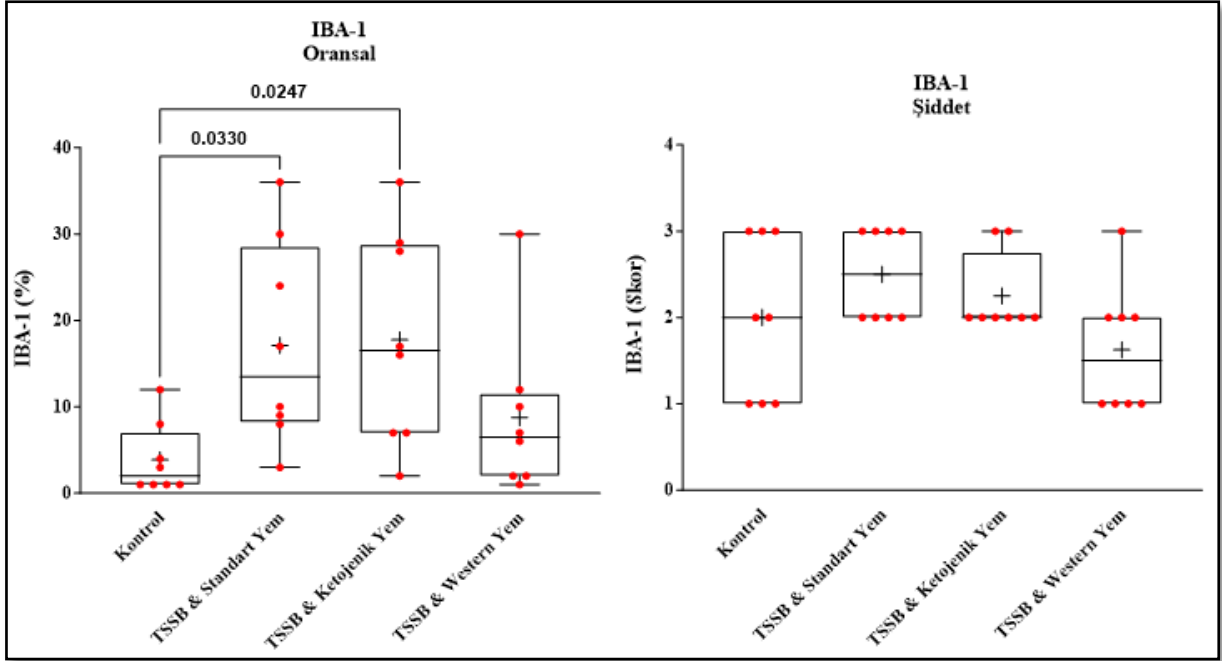
Gruplar arasında Beclin-1 boyanma yüzdesine göre yapılan karşılaştırmaya ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirme Tablo 13'te gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13; Şekil 7.;  $p=0,388$ ).

Değişkenler	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p
	Ortalama±SS				
Iba-1 (%)	3,9±4,1	17,1±11,8	17,8±12,2	8,8±9,5	<b>0,025</b>
Beclin-1 (%)	2,9±3,0	5,6±6,0	5,1±3,4	2,8±3,4	0,388
<i>post hoc</i> Analiz (p Değerleri)					
G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
<b>0,033</b>	<b>0,025</b>	0,761	0,999	0,349	0,288
0,553	0,700	0,999	0,995	0,516	0,663

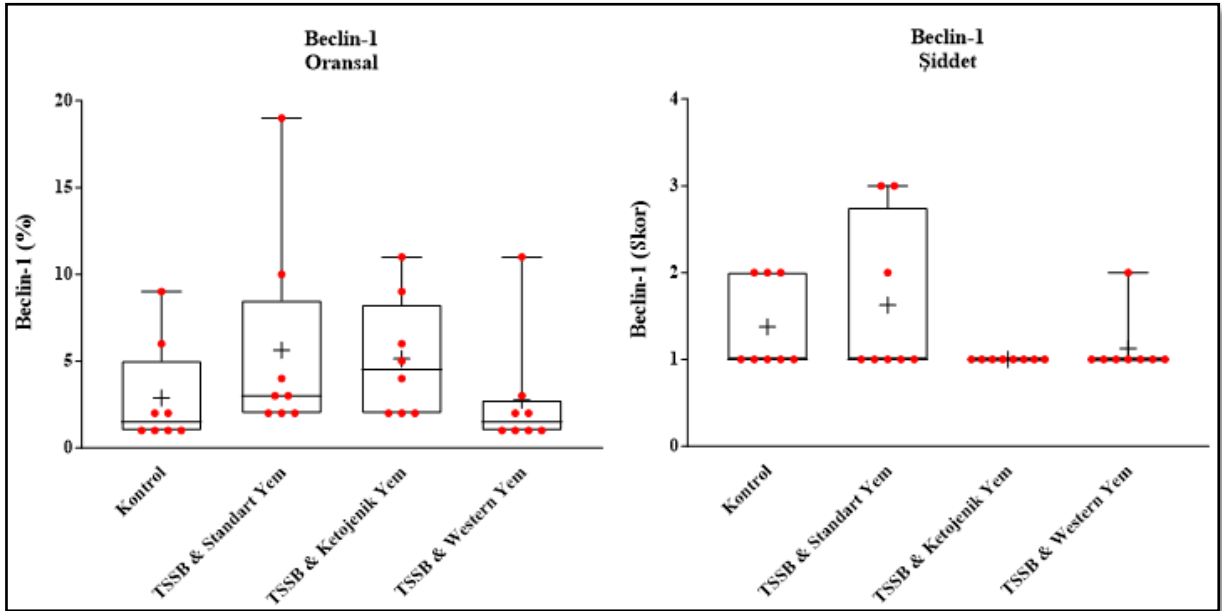
Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem

**Tablo 13. Gruplar arasında Iba-1 ve Beclin-1 boyanma yüzdelерinin karşılaştırılması.**



*Şekil 6. Gruplar arasında Iba-1 boyanma yüzdesi ve şiddetinin karşılaştırılması*



*Şekil 7. Gruplar arasında Beclin-1 boyanma yüzdesi ve şiddetinin karşılaştırılması*

## Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

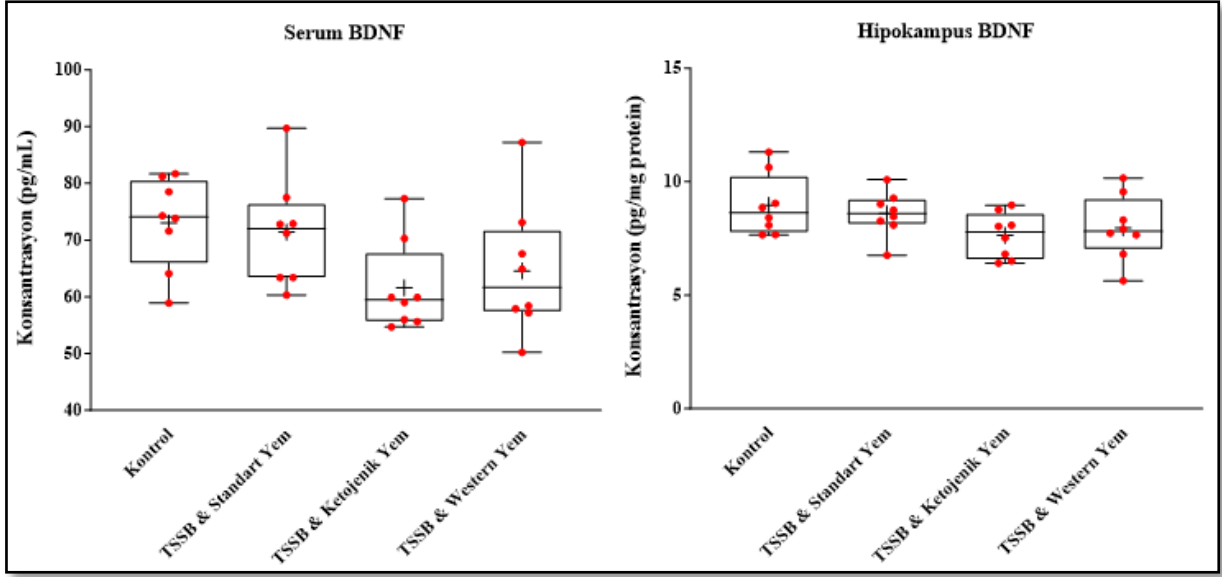
Gruplar arasında serum ve 50 ipokampüs BDNF konsantrasyonlarına göre yapılan karşılaştırmalara ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 14’te gösterildi. Gruplar arasında hem serum hem de 50ipokampüs BDNF konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14; Şekil 8; serum BDNF İÇİN p=0,065; hipokampal BDNF için p=0,144).

BDNF	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p
	Ortalama±SS				
Serum (pg/mL)	73,0±8,1	71,4±9,5	61,6±8,0	64,6±11,6	0,065
Hipokampüs (pg/mg protein)	9,0±1,3	8,6±1,0	7,6±1,0	8,0±1,4	0,144
<i>post hoc</i> Analiz (p Değerleri)					
G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
0,986	0,094	0,295	0,181	0,477	0,920
0,928	0,150	0,375	0,404	0,735	0,944

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem

**Tablo 14. Gruplar arasında serum ve hipokampüs dokusunda BDNF konsantrasyonunun karşılaştırılması**



**Şekil 8. Serum ve hipokampüste gruplar arasında BDNF konsantrasyonunun karşılaştırılması**

Gruplar arasında serum IL-10 konsantrasyonuna göre yapılan karşılaştırmaya ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 15’te gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Şekil 9;  $p=0,001$ ). TSSB&Ketojenik yem grubunda kontrol grubuna göre serum IL-10 konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,0006$ ). Benzer durum, TSSB&Western yem grubu ile kontrol grubu arasında da vardı. Serum IL-10 konsantrasyonu, TSSB&Western yem grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi (Tablo 15; Şekil 9;  $p=0,001$ ).

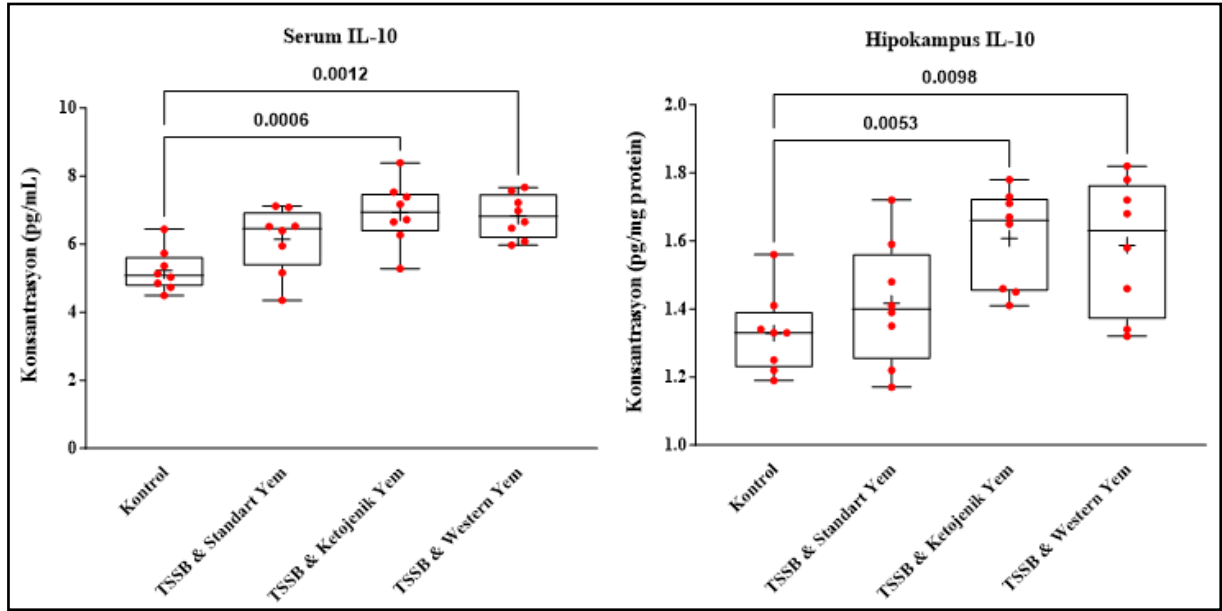
Gruplar arasında hipokampus dokusunda IL-10 konsantrasyonuna göre yapılan karşılaştırmaya ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirme Tablo 15’te gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 15; Şekil 9;  $p=0,004$ ). Hipokampus dokusunda, TSSB &Ketojenik yem grubunda kontrol grubuna göre IL-10 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,0053$ ). Benzer bir durum, TSSB &Western yem grubu ile kontrol grubu arasında da vardı. IL-10 konsantrasyonu, TSSB&Western yem grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi (Tablo 15; Şekil 9;  $p=0,0098$ ).

IL-10	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p
	Ortalama±SS				
Serum (pg/mL)	5,2±0,6	6,1±1,0	6,9±0,9	6,8±0,6	<b>0,001</b>
Hipokampus (pg/mg protein)	1,3±0,1	1,4±0,2	1,6±0,1	1,6±0,2	<b>0,004</b>
<i>post hoc</i> Analiz (p Değerleri)					
G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
0,126	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,227	0,335	0,995
0,707	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	0,111	0,176	0,995

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem

**Tablo 15. Gruplar arasında serum ve hipokampus dokusunda IL-10 konsantrasyonunun karşılaştırılması**



**Şekil 9. Serum ve hipokampüste gruplar arasında IL-10 konsantrasyonunun karşılaştırılması**

Gruplar arasında serum TNF-a konsantrasyonuna göre yapılan karşılaştırmaya ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 16'da gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Şekil 10; p<0,0001). TSSB&Ketojenik yem grubunda kontrol grubuna göre serum TNF-a seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,0002). Benzer şekilde,

serum TNF-a konsantrasyonu, TSSB&Western yem grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi (Tablo 16; Şekil 10;  $p<0,001$ ).

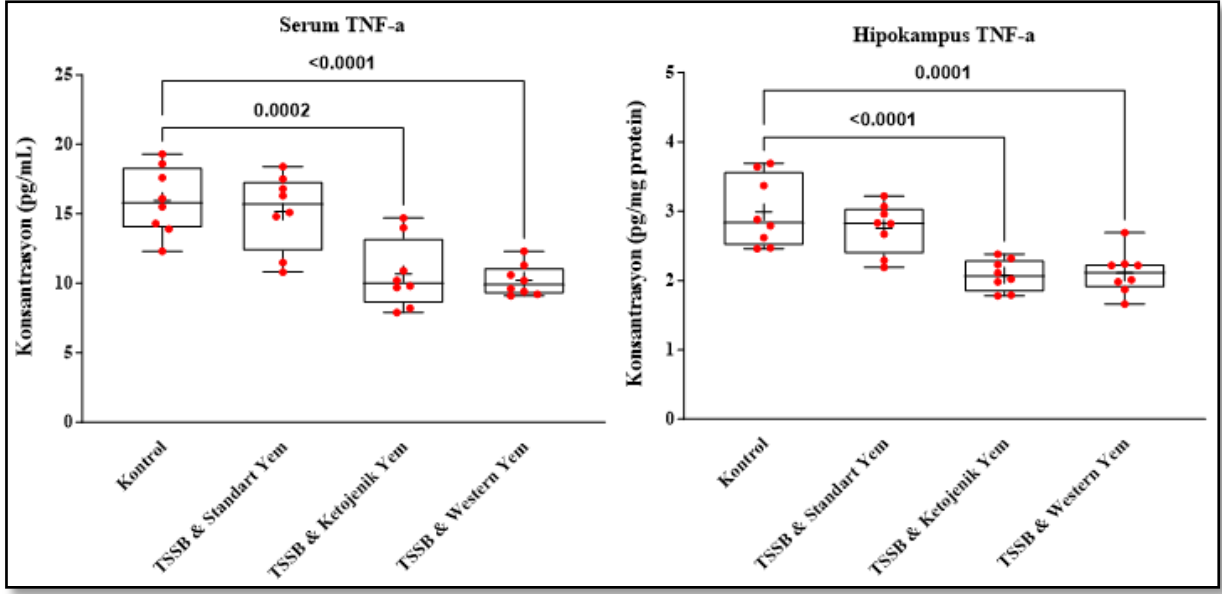
Gruplar arasında hipokampus dokusunda TNF-a konsantrasyonuna göre yapılan karşılaştırmaya ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirme Tablo 16'da gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Şekil 10.;  $p<0,0001$ ). Hipokampal TNF-a düzeyi TSSB&Ketojenik yem grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ( $p<0,0001$ ). Benzer sonuç TSSB&Western yem grubu ile kontrol grubu arasında da gözlemlendi ve hipokampal TNF-a konsantrasyonu, TSSB&Western yem grubunda anlamlı düşük bulundu (Tablo 16; Şekil 10;  $p=0,0001$ ).

TNF-a	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p
	Ortalama±SS				
Serum (pg/mL)	16,0±2,4	15,2±2,7	10,7±2,5	10,2±1,1	<0,001
Hipokampus (pg/mg protein)	3,0±0,5	2,8±0,4	2,1±0,2	2,1±0,3	<0,001
<i>post hoc</i> Analiz (p Değerleri)					
G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
0,896	<0,001	<0,001	0,003	0,001	0,977
0,582	<0,001	0,0001	0,005	0,007	0,997

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

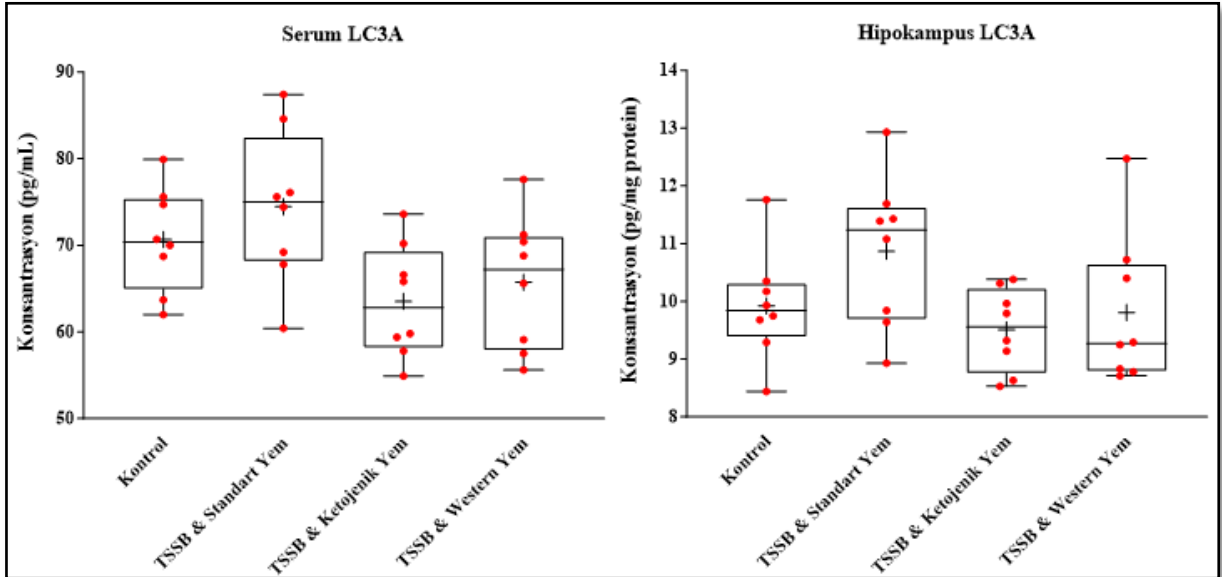
G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem

**Tablo 16. Gruplar arasında serum ve hipokampus dokusunda TNF-a konsantrasyonunun karşılaştırılması**

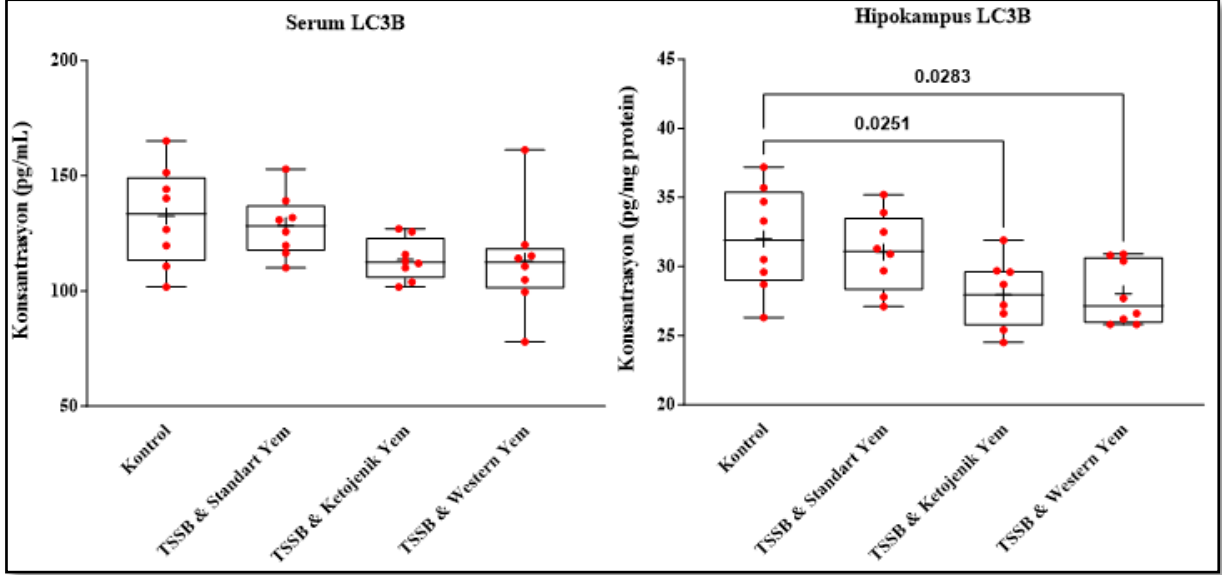


Şekil 10. Serum ve hipokampüste gruplar arasında TNF-a konsantrasyonunun karşılaştırılması

Serum LC3A (LC3-I) ve LC3B'nin (LC3-II) ayrı ayrı hem serum hem de hipokampus dokusunda istatistiksel olarak tablolarına yer verilmeden sadece grafikleri Şekil 11 ve Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Serum ve hipokampüste gruplar arasında LC3A (LC3-I) konsantrasyonunun karşılaştırılması



**Şekil 12. Serum ve hipokampüste gruplar arasında LC3B (LC3-II) konsantrasyonunun karşılaştırılması**

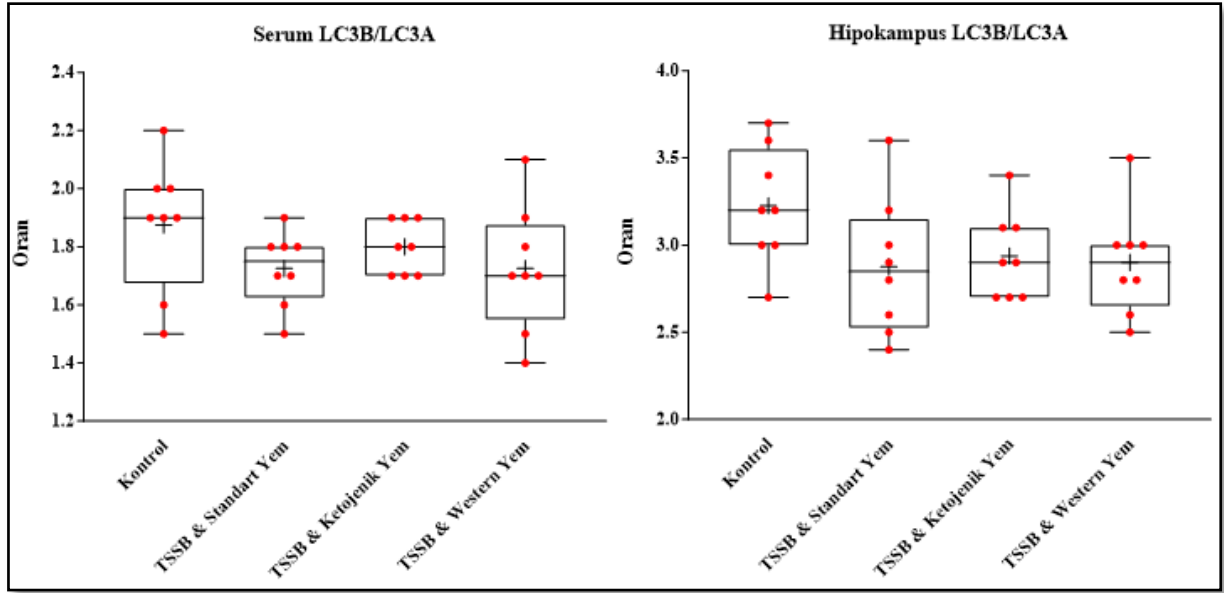
Gruplar arasında serum ve hipokampal LC3B/LC3A oranlarına göre yapılan karşılaştırmaya ait tanımlayıcı ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 17’de gösterildi. Hem serum hem de hipokampal LC3B/LC3A oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 13; serum LC3B/LC3A oranı için  $p=0,283$ ; hipokampal LC3B/LC3A oranı için  $p=0,138$ ).

LC3B/LC3A Oranı	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)	p	
	Ortalama±SS					
Serum (pg/mL)	1,9±0,2	1,7±0,1	1,8±0,1	1,7±0,2	0,283	
Hipokampus (pg/mg protein)	3,2±0,3	2,9±0,4	2,9±0,3	2,9±0,3	0,138	
<i>post hoc</i> Analiz (p Değerleri)						
	G1 vs. G2	G1 vs. G3	G1 vs. G4	G2 vs. G3	G2 vs. G4	G3 vs. G4
	0,339	0,828	0,339	0,828	0,999	0,828
	0,162	0,310	0,214	0,980	0,999	0,996

Tek Yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testi uygulandı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlıdır. SS; Standart Sapma

G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem

**Tablo 17. Gruplar arasında serum ve hipokampus dokusunda LC3B/LC3A oranının karşılaştırılması**



**Şekil 13. Serum ve hipokampüste gruplar arasında LC3B/LC3A (LC3-II/LC3-I) oranının karşılaştırılması**

## Korelasyon İncelemeleri

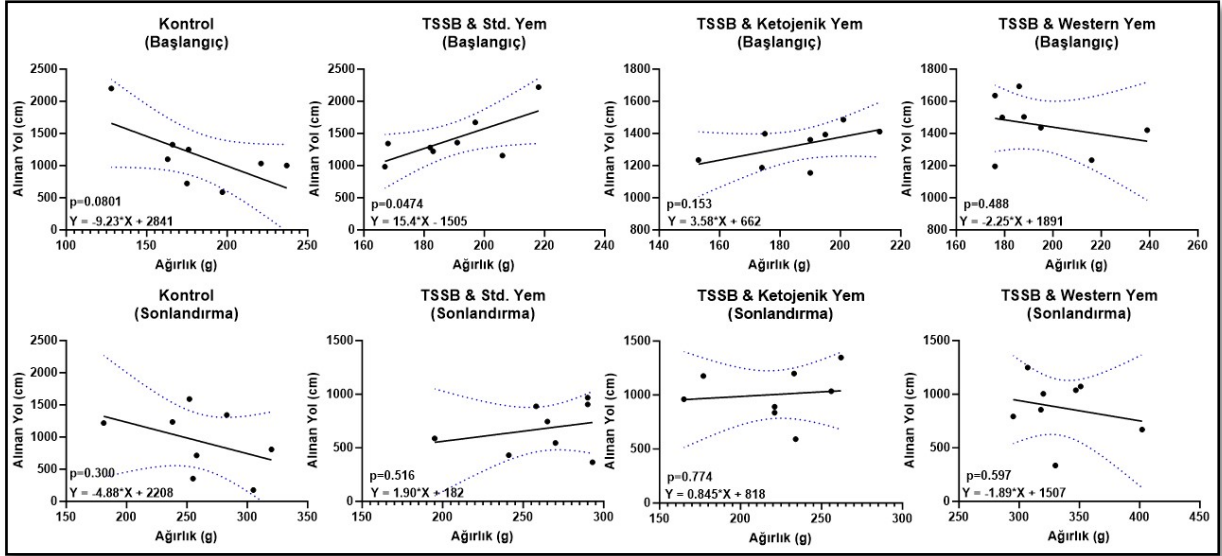
Şekil 14.'de YAL testinin yapıldığı 8. ve 28. günlerde deneğin aldığı yol ile ağırlığının ilişkisi incelenmiştir. 8. ve 28. günlerde kontrol ve TSSB&Western yem grupları arasında negatif yönde ilişki olduğu bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). TSSB&Standart ve TSSB&Ketojenik yem gruplarında tesbit edilen pozitif yöndeki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Değişkenler	İstatistik	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)
<b>Başlangıçtaki Toplam Alınan Yol (cm)</b>					
<b>Başlangıçtaki</b>	r	-0,643	0,548	0,659	-0,263
<b>Ağırlık (g)</b>	p	0,086	0,160	0,076	0,528
<b>Sonlandırmada Toplam Alınan Yol (cm)</b>					
<b>Sonlandırma</b>	r	-0,405	0,108	0,275	-0,119
<b>Ağırlık (g)</b>	p	0,320	0,799	0,509	0,779
<b>Beclin-1 (%)</b>					
<b>IBA-1 (%)</b>	r	<b>0,789*</b>	0,516	-0,368	0,668
	p	<b>0,020</b>	0,191	0,370	0,070
<b>Serum LC3B/LC3A Oranı</b>					
<b>Beclin-1 (%)</b>	r	0,467	-0,285	0,129	0,065
	p	0,243	0,494	0,761	0,878
<b>Hipokampus LC3-II/LC3-I Oranı</b>					
<b>Beclin-1 (%)</b>	r	0,381	-0,405	<b>0,798*</b>	0,593
	p	0,351	0,319	<b>0,018</b>	0,122

Spearman rho korelasyon analizi uygulandı ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem

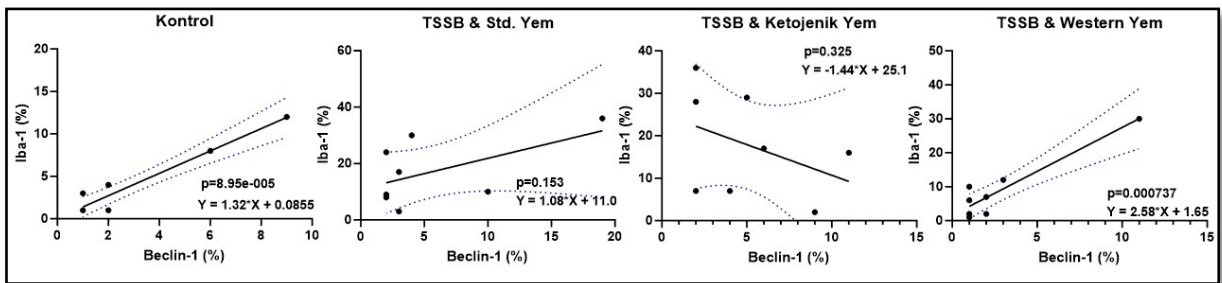
r; Spearman's rho korelasyon katsayısı

*Tablo 18. Gruplarda ayrı ayrı parametreler arasında korelasyon analizlerinin incelenmesi*



Şekil 14. 8. ve 28. günlerde deneklerin aldığı yol ile ağırlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi

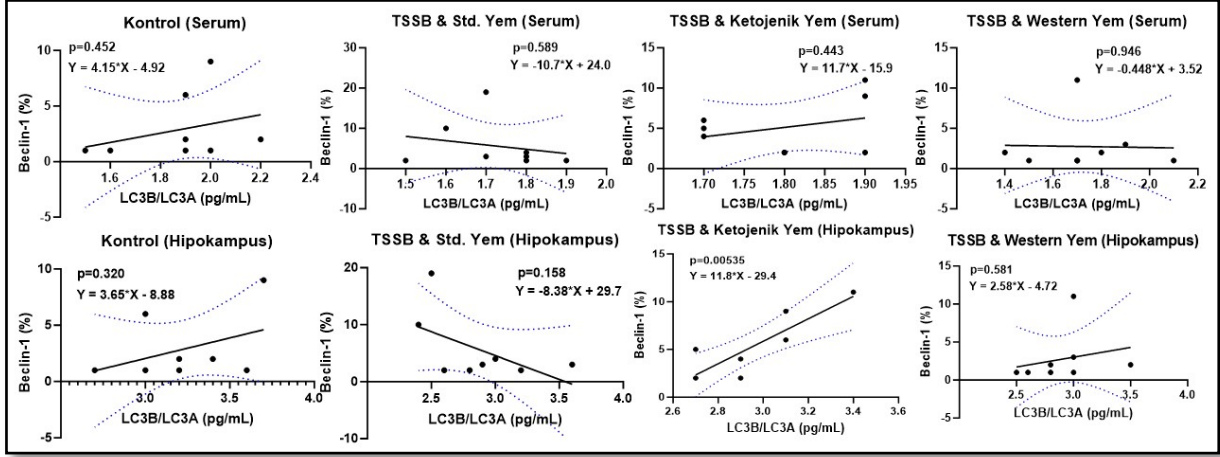
Şekil 15.'de kontrol, TSSB&Standart yem, TSSB&Ketojenik yem ve TSSB&Western yem gruplarında Iba-1 boyanma yüzdesi ile Beclin-1 boyanma yüzdesine ait ilişki ve kurulan regresyon modellemesine ait sonuçlara yer verildi. Kontrol ve TSSB&Western yem gruplarında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken TSSB&Standart yem grubunda pozitif yönde anlamlı olmayan bir ilişki olduğu bulundu. Ancak TSSB&Ketojenik yem grubunda ise Iba-1 ile Beclin-1 boyanma yüzdesi arasında negatif ama anlamlı olmayan bir ilişki olduğu görüldü.



Şekil 15. Gruplarda ayrı ayrı Iba-1 ile Beclin-1 boyanma yüzdesine ait ilişkinin ve regresyon modelinin incelenmesi

Şekil 16'da serum ve hipokampus dokusunda biyokimyasal olarak ölçülen LC3-II/LC3-I oranı ile Beclin-1 boyanma yüzdesi arasındaki ilişkinin incelenmesi ile buna bağlı oluşturulan

regresyon modeline ait sonuçlara yer verildi. Serum numunelerinde bütün gruplarda Beclin-1 ile LC3-II/LC3-I oranında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hipokampus dokusunda sadece TSSB&Ketojenik yem ile beslenen grupta Beclin-1 ile LC3-II/LC3-I oranında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ( $R^2= 0,751$ ;  $p=0,005$ ).



**Şekil 16. Serum ve hipokampüste Beclin-1 ile LC3-II/LC3A-I oranı arasındaki ilişkinin incelenmesi**

Çalışmanın sonunda (28. gün) serum ve hipokampal dokuda açık kollarda geçirilen toplam süre ile immünohistokimyasal ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesine ait sonuçlar Tablo 19’da gösterildi. Bu sonuçlara göre sadece TSSB &Standart yem grubunda açık kollarda geçirilen süre ile serum BDNF arasında pozitif yönde güçlü ( $r=0,825$  ;  $p=0,012$ ) ve hipokampüste TNF-a arasında pozitif yönde güçlü ( $r=0,778$  ;  $p=0,023$ ) korelasyon bulundu.

Değişkenler	İstatistik	G1 (n=8)	G2 (n=8)	G3 (n=8)	G4 (n=8)
		Sonlandırmada Açık Kollarda Geçirilen Toplam Süre			
<b>Iba-1 (%)</b>	r	-0,101	0,180	-0,551	0,359
	p	0,811	0,670	0,157	0,382
<b>Beclin-1 (%)</b>	r	0,217	-0,049	0,122	-0,243
	p	0,606	0,908	0,774	0,563
<b>Serum BDNF</b>	r	0,333	0,825*	-0,323	0,405
	p	0,420	0,012	0,435	0,320
<b>Hipokampus BDNF</b>	r	0,238	0,503	-0,262	-0,024
	p	0,570	0,204	0,531	0,955
<b>Serum IL-10</b>	r	-0,214	0,587	-0,262	0,310
	p	0,610	0,126	0,531	0,456
<b>Hipokampus IL-10</b>	r	0,192	0,228	-0,286	0,643
	p	0,649	0,588	0,493	0,086
<b>Serum TNF-a</b>	r	0,024	0,695	-0,548	-0,214
	p	0,955	0,056	0,160	0,610
<b>Hipokampus TNF-a</b>	r	-0,119	0,778*	-0,429	-0,275
	p	0,779	0,023	0,289	0,509
<b>Serum LC3B/LC3A</b>	r	0,270	-0,556	-0,189	0,415
	p	0,518	0,153	0,654	0,307
<b>Hipokampus LC3B/LC3A</b>	r	0,048	-0,395	0,210	-0,577
	p	0,910	0,333	0,618	0,134

Spearman rho korelasyon analizi uygulandı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

G1; Kontrol, G2; TSSB & Standart Yem, G3; TSSB & Ketojenik Yem, G4; TSSB & Western Yem

Serumdaki birim; pg/mL , Hipokampus Birim; pg / mg protein, r; Spearman's rho korelasyon katsayısı

**Tablo 19. 28. günde YAL testinde açık kollarda geçirilen toplam süre ile Beclin-1, Iba-1, BDNF, TNF-a, IL-10, LC3-II/LC3-1 değerleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi**

## 5. TARTIŞMA

Travma Sonrası Stres Bozukluğu insan hayatını ve bedensel bütünlüğünü tehdit eden önemli bir yaşam olayını takiben meydana gelmektedir (Kessler vd., 1995). Hastalığın başlatıcı faktörü belirli olmasına rağmen travma yaşayanların %10 ila 20'sinde TSSB gelişiyor olması hastalığa yol açan öngörücü faktörlerin ve hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasını gerekli kılmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmaların bulguları kronik stres ve travmanın inflamatuvar süreçleri aktive ettiğini ve TSSB'de sinaptik plastisitenin hasar gördüğünü ortaya koymaktadır (J. Li vd., 2023; Niu vd., 2022; Park vd., 2024). Bazı psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde yer alabileceği düşünülen ve nöroinflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen otofaji, son yıllarda daha fazla sayıda çalışmacının ilgisini çekmektedir. TSSB ve otofaji ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışmada net bir ilişki ortaya konulamamakla birlikte otofajinin TSSB patofizyolojisinde yer alabileceği üzerinde durulmuştur (Wu vd., 2016; Zheng vd., 2017). Çalışmamızda, TSSB modeli oluşturulan ratlarda stresin ve uygulanan farklı diyetlerin nöroinflamasyon ve otofaji üzerine etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızı sonlandırdığımız 28. günde gruplar arası ağırlık ortalamaları karşılaştırıldığında TSSB&Western yem grubunun ağırlık ortalaması (333,8 gr) diğer üç grubun ağırlık ortalamalarından (kontrol grubu için 261,5 gr, TSSB&Standart yem grubu için 262,8 gr, TSSB&Ketojenik yem grubu için 221,1 gr) anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Western diyet modeliyle 28 günlük beslenme sonrası oluşan ağırlıktaki bu farklılık batı tarzı beslenmenin obeziteye yol açtığı kabulüne uygun olarak meydana gelmiştir (Boyd, 2003; Farrell vd., 2019).

Çalışmamızda AUS protokolü sonrası 8. ve 28. günlerde tüm gruplara uygulanan YAL testi sonucunda; gruplar arasında YAL testinde 8. günde farklılık bulunmazken 28. günde TSSB&Ketojenik yem grubunda açık kollarda geçirilen sürenin diğer gruplardan daha uzun olduğu (ortalama 45,7 sn) saptanmıştır. Tüm gruplar arasında açık kollara giriş sayısı, katedilen mesafe ve ortalama hız parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Masoumi-Ardakani ve arkadaşlarının yaptığı TSSB'nin hayvanlar üzerindeki anksiyete benzeri davranışlarını inceleyen çalışmasında AUS modeliyle stres oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre açık alan testinde katedilen mesafe ve ortalama hızı içeren tüm parametrelerde azalma olduğu saptanmıştır (Masoumi-Ardakani vd., 2017). Başka bir çalışmada ise AUS modeli uygulanan hayvanlarda açık kollarda geçirilen süre ve açık kollara giriş sayısı azalmasına rağmen, açık

alan testinde lokomotor aktivitede (ortalama hız ve kat edilen mesafe) anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Qiu vd., 2018). Han ve arkadaşlarının AUS protokolünü uyguladığı 60 rat üzerinde yaptığı bir çalışmada, stres uygulanan ratların uygulanmayanlara göre 1.,8. ve 14. günlerdeki açık kollara giriş sayısında ve açık kollarda geçirilen sürede anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (Han vd., 2014). AUS modeli uygulanan ratlarda SERT gen ekspresyonundaki baskılanma ile ratlardaki anksiyete benzeri davranışlar arasındaki ilişkilerin incelendiği bir diğer çalışmada ise biyokimyasal farklılıklar bulunmasına rağmen gruplar arasında açık kollara giriş sayısı ve açık kollarda geçirilen süre arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Wu vd., 2016). TSSB modeli oluştururken eter yerine halotan kullanan bir başka çalışmada oluşturulan stres modelinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında açık kollara giriş sayısında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı, AUS modeline benzer şekilde bir kez stres modeli uygulanan grupta kontrol grubuna göre açık kollarda geçirilen sürede istatistiksel anlamlılık olmadığı bulunmuştur (B. H. Harvey vd., 2006). Çalışmaların çoğunluğunda YAL testinde kaygı düzeyi değerlendirilirken açık kollara giriş sayısı ve açık kollarda geçirilen süre kullanılmıştır (Hogg, 1996; Masoumi-Ardakani vd., 2017; Qiu vd., 2018). Çalışmaların bir kısmında stres modellerinin açık kollara giriş sayısını ve açık kollarda geçirilen süreyi azalttığı bildirilirken diğer kısmında bu etkilerin sınırlı kaldığı rapor edilmiştir. Çalışmalarda ratlardaki anksiyeteyi göstermek için kullanılan testlerin farklı olması, testlerin yapıldığı zamanlama, ratların seçimi ve dışlanması ile ilgili yöntemsel farklılıklar çalışmalar arasındaki tutarsız sonuçları açıklayabilir.

Edwards ve arkadaşları tarafından yayınlanan güncel bir çalışmada TSSB tanılı 3 hasta, 4 hafta süre ile ketojenik diyet ve eksojen keton takviyesi ( $\beta$ -hidroksibütirat) verilerek izlenmiş ve çalışmanın sonunda Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kontrol Listesi (PTSD Checklist for DSM-5) ölçeğinde 10 ila 20 puan arası düşüş olduğu görülmüştür (Edwards vd., 2024). Edwards ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu olarak çalışmamızda TSSB&Ketojenik yem grubundaki ratların açık kollarda geçirdiği sürenin diğer gruplara göre fazla olması ketojenik diyetle beslenmenin anksiyete davranışını azalttığı yönündeki hipotezimizi desteklemektedir.

TSSB'de nöronal hasarın, nöroinflamasyon, HPA aksı disfonksiyonu, mikroglia ve astrositlerin proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla aktive olması gibi mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (J. Li vd., 2023). Yapılan çalışmalarda travma öncesi dönemde

interlökin-6'nın (IL-6) yüksek bulunması, travma sonrası stres bozukluğu tanısı olan hastalarda diyabet, hipertansiyon gibi inflamasyonun arttığı kronik hastalıkların toplumdan daha sık görülüyor olması, nöroinflamasyonun sadece TSSB'nin bir sonucu değil aynı zamanda da etyolojisinde yer alan bir faktör olduğunu düşündürmektedir (Hori & Kim, 2019). TSSB'de inflamatuvar sitokinlerin arttığı genel olarak kabul edilmekle birlikte bu alanda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Li ve arkadaşlarının TSSB modeli oluşturduğu 60 rat üzerinde bitkisel bir karotenoid olan likopeninin etkilerini inceledikleri çalışmalarında, AUS modeli uygulandıktan 14 gün sonra yapılan ölçümlerde TSSB modeli uygulanan grupta IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (F. Li vd., 2020). Vietnam gazileri ile yapılan 476 kişilik bir çalışmada ise IL-6 seviyesinde TSSB grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Plantinga vd., 2013). Yazarlar bu farklılığı çalışmadaki tüm katılımcıların erkek olması ve erkeklerde IL-6'nın proinflamatuvar yanıtı engelleme olasılığının kadınlardan daha fazla olabileceği şeklinde değerlendirmiştir (Plantinga vd., 2013). TSSB'de nöroinflamasyonu araştıran bir diğer çalışmada, 14 TSSB tanılı hastanın serum IL-6, C reaktif protein (CRP) ve IL-10 düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (von Känel vd., 2007). Araştırmacılar tarafından çalışmalar arasında farklı sonuçların ortaya çıkması; katılımcı sayısının kısıtlılığı, genetik, sosyodemografik özellikler, cinsiyetin proinflamatuvar yanıt üzerine etkileri gibi nedenlerle ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda TSSB&Standart yem grubu ile kontrol grubu arasında TNF- $\alpha$  ve IL-10 düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç çalışmamızda kullandığımız rat sayısının nispeten az sayıda olması, kullanılan ratların hepsinin erkek ratlardan seçilmiş olması gibi yöntemsel farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği gibi travma sonrası inflamatuvar parametrelerin zamansal olarak değişiminin öngörülememesinden de kaynaklanıyor olabilir.

Doğum öncesi dönemde apoptozda, nörogenezde ve normal aksonal büyümenin sınırlarının korunmasında rol oynayan mikroglyal hücreler doğum sonrası dönemde kraniyal sinir sisteminde stres, enfektif patojenler, beslenme ve hormonal bozukluklar gibi çeşitli çevresel uyaranlara karşı ilk yanıt veren hücre grubu olarak işlev görmektedir (Chagas vd., 2020; Polito vd., 2023). Çevresel uyaranlarla aktive olan mikroglyal hücreleri, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlayarak çeşitli mekanizmalarla doğum sonrası dönemde de nörodejenerasyona karşı nöron sağlığının korunmasında görev alır (Polito vd., 2023). Mikroglyaların farklılaşmasında, hareketinde ve fagositozunda önemli rol oynayan kalsiyum

bağlayıcı bir protein olan Iba-1 yalnızca mikroglialarda bulunduğu için çalışmalarda mikroglia belirteci olarak kullanılmaktadır (Calcia vd., 2016). TSSB modeli oluşturulan ratlarda fluoksetinin otofaji ve nöroinflamasyon üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, immunflorasan boyama ile mikroglia hücrelerini işaretlemek için kullanılan Iba-1 proteinin daha yüksek sayıda bulunduğu ve fluoksetin tedavisi ile Iba-1 sayısının azaldığı tespit edilmiştir (Lou vd., 2022). Elektrik şoku uygulanarak TSSB modeli oluşturulan ratlarda yapılan bir diğer çalışmada, 32 gün sonra yapılan immunohistokimyasal değerlendirmede Iba-1 sayısında artış olduğu bulunmuştur (Smith vd., 2019). Literatürdeki güncel bilgilerle de uygun olarak çalışmamızda Iba-1 boyanma yüzdesinin TSSB&Standart yem grubunda kontrollere göre anlamlı oranda yüksek tespit edilmesi, TSSB modeli neticesinde meydana gelen mikroglial aktivasyon ile ilişkili olabilir.

Son zamanlarda otofajinin nöroinflamasyonun düzenlenmesindeki rolü üzerine daha fazla sayıda çalışma yapılması, bu konuya ilginin arttığını göstermektedir. Otofajinin, bağışıklık ve inflamasyonun yararlı ve zararlı etkilerini dengeleyebileceği, böylece otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara karşı tedavide yeni bir bakış açısı sağlayabileceği düşünülmektedir (Su vd., 2016). Literatürde TSSB ve otofaji arasındaki ilişkiyi inceleyen oldukça az sayıda araştırma bulunmuştur (Lou vd., 2022; Wu vd., 2016; Zheng vd., 2017). Bu çalışmalardan birinde, AUS modelinin 7. gününde yapılan ölçümlerde, Beclin-1 seviyesinde artış olduğu belirlenmiş ve AUS modeli ile birlikte otofajinin aktive olduğu bildirilmiştir. Zheng ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada ise, AUS modelinin 7. gününde Beclin-1 seviyesinde görülen artışın 14. günde azaldığı saptanmıştır (Zheng vd., 2017). Bunların aksine, TSSB modeli oluşturulan ratlarda Beclin-1 ve otofaji ile ilişkili bir diğer marker olan LC3-II düzeylerini kontrollerle karşılaştıran bir diğer çalışmada, AUS modeli sonrası 1. 7. ve 14. gün yapılan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Lou vd., 2022). Çalışmamızda TSSB&Standart yem grubunda kontrol grubuna göre Beclin-1 seviyesinin arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. İlaveten, önceki çalışmalarda beclin-1 düzeyindeki artış ve otofajinin aktivasyonu ile doğrusal ilişkili olduğu bildirilen LC3-II/LC3-I oranı da, araştırma gruplarımız arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki ölçümlerin AUS modelinin 28. gününde yapılmış olması ile ilişkili olabileceği gibi örneklem sayımızın küçük (n=8) olmasından da kaynaklanabilir.

Günümüze kadar birçok çalışmada, BDNF düzeylerinin duygudurum bozuklukları, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda azaldığı ve tedavi ile arttığı gösterilmiştir. Bu yönüyle BDNF birçok ruhsal hastalığın tanı ve tedavi sürecinde biyomarker olarak kullanılmaya aday bir proteindir (Peng vd., 2018). TSSB’de BDNF’nin rolünü inceleyen klinik bir çalışmada TSSB sonrası serum BDNF düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur(Dell’Osso vd., 2009). TSSB tanısı konulan 34 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada kontrol grubuna göre TSSB grubunda BDNF seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Hauck vd., 2010). Yazarlar BDNF seviyesinin TSSB hasta grubunda yüksek olmasını, BDNF’nin travma sonrası oluşan dirençli korku anılarının oluşumuna katkıda bulunması ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (Hauck vd., 2010). Valante ve ark. (2011), BDNF val66met polimorfizmini inceledikleri çalışmalarında TSSB tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında BDNF val66met polimorfizmi açısından farklılık saptamamıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda da gruplar arasında BDNF düzeylerinde farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte önceki çalışmalar arasında farklı sonuçların ortaya çıkması, örneklem büyüklüğü, BDNF düzeyinin ölçüm zamanı gibi yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi, BDNF’nin TSSB’de oynadığı rolün diğer psikiyatrik hastalıklardan farklı olduğunu da gösterebilir. BDNF’nin TSSB’deki işlevinin aydınlatılmasını sağlayacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ketojenik diyetin psikiyatrik hastalıklar üzerine olan olumlu etkilerinin oksidatif stresi azaltarak mitokondriyal işlevi düzenleme, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin düzeyini arttırma, GABA ve glutamat sistemlerini modüle etme şeklinde farklı mekanizmalar aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir (Bostock vd., 2017). Yang ve Cheng’in çalışmasında, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile nörotoksisite oluşturularak 1 haftalık süre boyunca ketojenik diyet ile beslenen ratlarda, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerde azalma olduğu gösterilmiştir (Yang & Cheng, 2010). Otizm spektrum bozukluğu modeli için kullanılan transgenik ratların 5 hafta boyunca ketojenik diyet ile beslendiği bir çalışmada , ketojenik diyet ile beslenenlerde TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin azaldığı, oksidatif stresi azaltan süperoksit dismutaz aktivitesinde artış olduğu bulunmuştur (Olivito vd., 2023). Çalışmamızda TSSB&Ketojenik yem grubunda serum ve hipokampus dokusunda TNF- $\alpha$  seviyesinde azalma ve IL-10 seviyesinde artış tespit edilmesi ketojenik diyetin nöroinflamasyonu azalttığı yönündeki güncel literatür bilgisini destekler niteliktedir.

Ketojenik diyetin mikroglia üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, beta hidroksi bütirat (BHB) uygulanması ile mikroglia hücreleri; dallanma, hücre gövdelerinin boyut ve şekil değişikliklerine göre mikroskobik olarak incelenmiş ve M1 fenotip mikroglia ve M2 fenotip mikroglia olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan in vitro değerlendirmeler sonucunda BHB'nin mikroglia hücrelerini proinflatuar özellikte olan M1 fenotipten anti inflamatuvar fenotip olan M2 mikrogliaya doğru polarize ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada morfolojik değişikliklerle birlikte BHB uygulanan hücrelerde proinflatuar bir sitokin olan interlökin 17 (IL-17) üretiminin azaldığı, anti inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üretiminin arttığı bulunmuştur (Polito vd., 2023). Çalışmamızda TSSB&Ketojenik yem grubunda mikroglia işaretleyici bir protein olan Iba-1'in hipokampus dokusunda immunohistokimyasal olarak boyanma yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. İlâveten, daha önce de belirtildiği gibi TSSB&Ketojenik yem grubunda kontrol grubuna göre anti-inflatuar sitokin olan IL-10 düzeyinin yüksek ve pro-inflatuar olan TNF- $\alpha$  düzeyinin düşük bulunması, ketojenik diyetin ratlarda TSSB modeli sonrası oluşan pro-inflatuar nitelikteki M1 mikroglial aktivasyonu anti-inflatuar nitelikteki M2 mikroglial aktivasyon yönünde polarize ettiğini gösterebilir.

Yaptığımız literatür taraması neticesinde, ketojenik diyetin TSSB üzerine etkilerini otofaji ile ilişkilendirerek araştıran bir çalışma bulunamamıştır. Bununla birlikte yüksek inflamasyon düzeyleri ile seyreden irritabl bağırsak sendromu ve epiplepsi modelleri ile yapılan çalışmalarda, ketojenik diyet müdahalesi sonrasında Beclin-1 düzeyinde artış meydana geldiği tespit edilmiştir (Chimienti vd., 2021; Wang vd., 2018). Önceki araştırmalar, ketojenik diyetin otofaji ile ilgili süreçleri aktive ettiğini göstermektedir. Otofaji homeostazın sürdürülmesini sağlayan önemli bir mekanizma olmakla birlikte otofaji proteinleri ve bağışıklık sinyal molekülleri arasındaki etkileşimler oldukça karmaşıktır. Otofaji proteinleri koşullara göre bağışıklık ve inflamatuvar tepkilerini indükleyici veya baskılayıcı olarak işlev görebilir (Su vd., 2016). Çalışmamızda ketojenik yem ile beslenen grupta Beclin-1 düzeyinde artış olduğu görülmüş ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Bununla birlikte diğer 3 gruptan farklı olarak ketojenik diyetle beslenen grupta, Beclin-1 ve LC3-II/LC3-I arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde; TSSB&Ketojenik yem grubunda otofajinin aktive olduğu ve bu

aktivasyonun TSSB&Ketojenik yem grubunda inflamasyonun azalmasına ve anksiyete benzeri davranışların azalmasına aracılık ettiği görüşünü desteklemektedir.

Diyabet, obezite, alkolik olmayan karaciğer hastalığı gibi metabolik sendrom ile ilişkili hastalıklarda inflamasyonun arttığı bilinmektedir (Esser vd., 2014). Metabolik sendromun kronik hastalıklarla beraber depresyon gibi ruhsal hastalıkların da görülme sıklığını arttırdığı düşünülmektedir (M. Zhang vd., 2021). Bununla birlikte depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu gibi hastalıklarda metabolik sendrom gelişme riskinin yüksek olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır (Penninx & Lange, 2018). Travma sonrası stres bozukluğunda metabolik sendrom riskini inceleyen bir derleme çalışmasında TSSB'li hastalarda metabolik sendrom için 1,82 kat daha yüksek bir risk olduğu saptanmıştır (Rosenbaum vd., 2015). Bilindiği gibi metabolik sendroma yol açtığı düşünülen en önemli faktör beslenme ve yaşam biçimidir. Beslenme biçimlerinin nöroinflamasyonla ilişkisini inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmalar farklı sonuçlar içermektedir. Batı tarzı beslenmenin Alzheimer hastalığının etyolojisindeki etkilerini inceleyen bir prelinik çalışmada 16 hafta süreyle yüksek oranda yağ ve yüksek oranda kolesterol içeren yemle beslenen farelerde, tau protein birikiminde artış olduğu gözlenirken, TNF- $\alpha$  mRNA düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalma olduğu saptanmıştır (Takalo vd., 2014). Aksine fareler sütten kesildikten hemen sonra western diyet ile beslenmeye başlanan bir diğer çalışmada ise, beslenmenin 10. ayında IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamasyonla ilişkili sitokinlerin gen ekspresyonunda artış olduğu bulunmuştur (Jena vd., 2018). Çalışmamızda TSSB&Western yem grubunda kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$  seviyesinin anlamlı olarak azaldığı ve IL-10 seviyesinin arttığı bulunmuştur. Bu bulgumuz western diyetin de TSSB'de nöroinflamasyonu olumlu etkilediğini düşündürülebilir. Ancak, nöroinflamasyonla ilişkili olan ve mikroglial aktivasyonu gösteren Iba-1 düzeylerinin kontrol grubu ile benzer bulunması, western diyetin nöroinflamasyondaki etkileri konusunda önceki çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlarla örtüşmektedir. Çalışmamızla uyumlu olarak, Lizarbe ve ark. (2019), batı tarzı beslenme ile ilişkilendirilen yüksek oranda doymuş yağ içeren yem ile beslenen ratlarda hipokampus dokusunda Iba-1 seviyelerinin kontrol grubuyla benzer olduğunu bulmuştur. Bu sonuçların aksine, western diyetle beslenen dişi ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, prefrontal kortekste SERT ekspresyonunda azalma, mikroglia aktivasyonu (Iba-1 pozitif hücrelerde artış) ve oksidatif stres göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeylerinde

artış kaydedilmiştir (Veniaminova vd., 2020). Önceki çalışmalarda western diyetin nöroinflamasyon üzerine etkileriyle ilgili farklı sonuçların ortaya çıkması, rat ve fare gibi farklı tür deney hayvanlarının kullanılması, ratların cinsiyetinin farklı olması, değerlendirilen beyin bölgesi, diyetin başlandığı zamanın hayvanların farklı gelişim dönemlerine denk düşmesi ve diyetlerin uygulanma süresinin farklı olması gibi yöntemsel çeşitliliklerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla, günümüze kadar western diyet modeli ile otofajinin etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak metabolik sendromda otofaji ile ilgili mekanizmaların da bozulduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (Frisardi vd., 2021). Batı tarzı beslenme ile ilişkilendirilen yüksek yağlı beslenme modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada 8 hafta sonunda farelerin hipokampus dokusunda fosforile adenosin monofosfat aktive edici kinaz ile adenosin aktive edici kinaz oranının (p-AMPK/AMPK) ve fosforile mTOR ile mTOR oranının (p-mTOR/mTOR) arttığı dolayısıyla otofajinin inhibe olduğu bulunmuştur (Y. Li vd., 2022). Çalışmamızda otofajiyi değerlendirmek için kullandığımız Beclin-1 ve LC3-II/LC3-I için TSSB&Western grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi kullanılan deney hayvanının türü, batı tarzı diyetin modellenmesi, diyetin uygulandığı süre, otofajinin değerlendirildiği parametreler gibi yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabilir.

## 6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak araştırmamızda etik kurallar gereğince her grupta 8 rat ile çalışılmıştır. Rat sayısının sınırlı olması hayvanlardan kaynaklanan farklılıklar nedeniyle deney sonuçlarını etkilemiş olabilir. İkincisi, çalışmamızda yalnızca erkek ratların kullanılması, erkek cinsiyette nöro-inflamasyonun baskılanabileceği yönündeki iddialar nedeniyle bulgularımızı sınırlayabilir, Ayrıca çalışmamızda TSSB’de cinsiyetler arasındaki farklılıklar da değerlendirilememiştir. Üçüncüsü, davranış deneyi olarak sadece YAL testi kullanılması ratların anksiyete benzeri davranışlarının değerlendirilmesini sınırlandırmıştır. Ancak önceki çalışmaların çoğunluğunda TSSB ve kronik stresin etkilerini değerlendirmede en sık kullanılan test olduğu için çalışmamızda tercih edilmiştir. Son olarak, çalışmamızda

travmanın, ketojenik beslenmenin ve western tarzı beslenmenin hipokampus dokusu üzerine etkilerini inceledik. Halbuki çalışmalarda farklı beyin dokularının da incelenmesi ve aralarındaki ilişkinin karşılaştırılması açısından daha güvenilir sonuçlar verebilirdi. Bununla birlikte hipokampusün TSSB’de en çok etkilenen beyin bölgesi olduğu bildirildiğinden diyetle ilgili etkileri de bu bölgede tespit etmeyi planladık. Bundan sonraki çalışmalarda travma ile ilişkisi olduğu düşünülen amigdala, hipotalamus ve prefrontal korteks gibi farklı beyin bölgelerinin de incelenmesi daha tutarlı sonuçlar verebilir.

## 7. SONUÇ

Bu çalışmada AUS modeliyle TSSB modeli oluşturulan ratlarda travmanın, ketojenik ve western diyetlerin otofaji ve nöroinflamasyon üzerine etkileri, davranış deneyi, biyokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız ketojenik diyetin TSSB üzerine etkilerini inceleyen ilk hayvan deneyidir. Çalışmamızda TSSB sonrası standart yemle beslenen ve ketojenik yemle beslenen grupta Iba-1 oranında artış olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda ketojenik yem ile beslenen grupta ve western yem ile beslenen grupta TNF- $\alpha$  seviyesinde azalma ve IL-10 düzeyinde artış olduğunu saptanmıştır. TSSB oluşturulan standart yem grubunda ve ketojenik yem grubunda Beclin-1 seviyesinin arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bulgularımız, travma sonrasında mikrogliyal aktivitenin arttığını göstermektedir. Travma sonrasında ketojenik diyet müdahalesinin, mikrogliadaki proinflamatuvar aktivasyonu anti inflamatuvar yöne doğru polarize ettiği görüşlerini desteklemektedir. İlaveten ketojenik diyet grubunda açık kollarda geçirilen sürenin artışı, diyetin anksiyete davranışları üzerindeki olumlu etkisini göstermektedir. Ketojenik diyet ile anksiyete benzeri davranışların azalttığının bulunması ketojenik diyetin bir tedavi stratejisi olarak TSSB’de kullanılabileceği yönünde literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Bulgularımız, travmanın ve farklı diyet türlerinin hipokampus üzerine etkilerini ortaya koymakla birlikte, bu konuyla ilgili çalışmamızın kısıtlılıklarını da göz önünde bulunduran daha geniş çaplı prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

- Acharya Pandey, R., Chalise, P., Khadka, S., Chaulagain, B., Maharjan, B., Pandey, J., Nepal, J., & Pandey, C. (2023). Post-traumatic stress disorder and its associated factors among survivors of 2015 earthquake in Nepal. *BMC psychiatry*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12888-023-04836-3>
- Afifi, T. O., Asmundson, G. J. G., Taylor, S., & Jang, K. L. (2010). The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a review of twin studies. *Clinical psychology review*, 30(1), 101-112. <https://doi.org/10.1016/J.CPR.2009.10.002>
- Al Jowf, G. I., Ahmed, Z. T., Reijnders, R. A., de Nijs, L., & Eijssen, L. M. T. (2023). To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers. *International journal of molecular sciences*, 24(6). <https://doi.org/10.3390/IJMS24065238>
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (1st bs). American Psychiatric Publishing .
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders* (2nd bs). American Psychiatric Publishing .
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd bs). American Psychiatric Publishing .
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd, revised bs). American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th bs). American Psychiatric Publishing .
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.).
- Andrewes, D. G., & Jenkins, L. M. (2019). The Role of the Amygdala and the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotional Regulation: Implications for Post-traumatic Stress Disorder. *Neuropsychology review*, 29(2), 220-243. <https://doi.org/10.1007/S11065-019-09398-4>

- Aryal, S., Bonanno, K., Song, B., Mani, D. R., Keshishian, H., Carr, S. A., Sheng, M., & Dejanovic, B. (2023). Deep proteomics identifies shared molecular pathway alterations in synapses of patients with schizophrenia and bipolar disorder and mouse model. *Cell Reports*, 42(5), 112497. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2023.112497/ATTACHMENT/6C6DADF9-0231-4704-A2D4-8164A1BF6667/MMC6.XLSX>
- Bäärnhielm, S., Ramel, B., Theunis, E., Mijaljica, G., Dyster-Aas, J., & K Arnberg, F. (2024). [Post-traumatic stress disorder (PTSD) and complex PTSD (CPTSD) - a clinical update of knowledge]. *Lakartidningen*, 121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38225918/>
- Bailey, C. R., Cordell, E., Sobin, S. M., & Neumeister, A. (2013). Recent Progress in Understanding the Pathophysiology of Post-Traumatic Stress Disorder: Implications for Targeted Pharmacological Treatment. *CNS drugs*, 27(3), 221. <https://doi.org/10.1007/S40263-013-0051-4>
- Belzung, C., & Le Pape, G. (1994). Comparison of different behavioral test situations used in psychopharmacology for measurement of anxiety. *Physiology & behavior*, 56(3), 623-628. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90311-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90311-5)
- Benjet, C., Bromet, E., Karam, E. G., Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Ruscio, A. M., Shahly, V., Stein, D. J., Petukhova, M., Hill, E., Alonso, J., Atwoli, L., Bunting, B., Bruffaerts, R., Caldas-De-Almeida, J. M., De Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Huang, Y., ... Koenen, K. C. (2016). The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychological medicine*, 46(2), 327. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001981>
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., Allen, N. B., Stuart, A. L., Hayley, A. C., Byrne, M. L., & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Bessel A. van der Kolk. (2018). *Beden Kayıt Tutar: Travmanın İyileşmesinde Beyin Zihin ve Beden*. Nobel Yaşam.
- Bisson, J. I. (2007). Post-traumatic stress disorder. *BMJ (Clinical research ed.)*, 334(7597), 789-793. <https://doi.org/10.1136/BMJ.39162.538553.80>

- Bostock, E. C. S., Kirkby, K. C., & Taylor, B. V. M. (2017). The current status of the ketogenic diet in psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*, 8(MAR), 258448. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2017.00043/BIBTEX>
- Bower, H. (1994). The concentration camp syndrome. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 28(3), 391-397. <https://doi.org/10.3109/00048679409075864>
- Boyd, D. B. (2003). Insulin and cancer. *Integrative cancer therapies*, 2(4), 315-329. <https://doi.org/10.1177/1534735403259152>
- Bremner, J. D. (2006). Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 445. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/JBREMNER>
- Brewin, C. R., Andrews, B., & Valentine, J. D. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of consulting and clinical psychology*, 68(5), 748-766. <https://doi.org/10.1037//0022-006X.68.5.748>
- Brewin, C. R., Gregory, J. D., Lipton, M., & Burgess, N. (2010). Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychological review*, 117(1), 210-232. <https://doi.org/10.1037/A0018113>
- Bryant, R. A. (2011). Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(2), 233-239. <https://doi.org/10.4088/JCP.09R05072BLU>
- Bryce, I., & Collier, S. (2022). A Systematic Literature Review of the Contribution Accumulation Makes to Psychological and Physical Trauma Sustained through Childhood Maltreatment. *Trauma Care* 2022, Vol. 2, Pages 307-329, 2(2), 307-329. <https://doi.org/10.3390/TRAUMACARE2020026>
- Calcia, M. A., Bonsall, D. R., Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Barichello, T., & Howes, O. D. (2016). Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology*, 233(9), 1637-1650. <https://doi.org/10.1007/S00213-016-4218-9>
- Calder, P. C., Ahluwalia, N., Brouns, F., Buetler, T., Clement, K., Cunningham, K., Esposito, K., Jönsson, L. S., Kolb, H., Lansink, M., Marcos, A., Margioris, A., Matusheski, N., Nordmann, H., O'Brien, J., Pugliese, G., Rizkalla, S., Schalkwijk, C., Tuomilehto, J., ... Winklhofer-Roob,

- B. M. (2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *The British journal of nutrition*, *106 Suppl 3*(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1017/S0007114511005460>
- Carola, V., D'Olimpio, F., Brunamonti, E., Mangia, F., & Renzi, P. (2002). Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behavioural Brain Research*, *134*(1-2), 49-57. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00452-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00452-1)
- Chagas, L. da S., Sandre, P. C., Ribeiro, N. C. A. R. E., Marcondes, H., Silva, P. O., Savino, W., & Serfaty, C. A. (2020). Environmental Signals on Microglial Function during Brain Development, Neuroplasticity, and Disease. *International journal of molecular sciences*, *21*(6). <https://doi.org/10.3390/IJMS21062111>
- Chang, K., & Mo Assistant, K. (2017). Living with Vulnerability and Resiliency: the Psychological Experience of Collective Trauma. *Acta Psychopathologica*, *0*(0), 0-0. <https://doi.org/10.4172/2469-6676.100125>
- Chimienti, G., Orlando, A., Lezza, A. M. S., D'attoma, B., Notarnicola, M., Gigante, I., Pesce, V., & Russo, F. (2021). The Ketogenic Diet Reduces the Harmful Effects of Stress on Gut Mitochondrial Biogenesis in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome. *International journal of molecular sciences*, *22*(7). <https://doi.org/10.3390/IJMS22073498>
- Christ, A., Lauterbach, M., & Latz, E. (2019). Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*, *51*(5), 794-811. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2019.09.020>
- Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., O'Keefe, J. H., & Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century<sup>1,2</sup>. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(2), 341-354. <https://doi.org/10.1093/AJCN.81.2.341>
- Couette, M., Mouchabac, S., Adrien, V., Cagnone, V., Bourla, A., & Ferreri, F. (2022). Functional neuro-anatomy of social cognition in posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Psychiatry research*, *315*. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2022.114729>

- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(10), 701-712. <https://doi.org/10.1038/NRN3346>
- Danial, N. N., Hartman, A. L., Stafstrom, C. E., & Thio, L. L. (2013). How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms. *Journal of child neurology*, 28(8), 1027-1033. <https://doi.org/10.1177/0883073813487598>
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563. <https://doi.org/10.1038/NATURE12820>
- Davis, M., & Whalen, P. J. (2000). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry* 2001 6:1, 6(1), 13-34. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000812>
- de Kloet, C. S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., & Westenberg, H. G. M. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of psychiatric research*, 40(6), 550-567. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2005.08.002>
- Dell'Osso, L., Carmassi, C., Del Debbio, A., Dell'Osso, M. C., Bianchi, C., da Pozzo, E., Origlia, N., Domenici, L., Massimetti, G., Marazziti, D., & Piccinni, A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(5), 899-902. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2009.04.018>
- Devan, K. (2022). Grief in The Epic of Gilgamesh – psychiatry in literature. *The British Journal of Psychiatry*, 220(6), 346-346. <https://doi.org/10.1192/BJP.2021.191>
- Dikic, I., & Elazar, Z. (2018). Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 19(6), 349-364. <https://doi.org/10.1038/S41580-018-0003-4>
- Ditlevsen, D. N., & Elklit, A. (2010). The combined effect of gender and age on post traumatic stress disorder: do men and women show differences in the lifespan distribution of the disorder? *Annals of general psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-32>

- Drewnowski, A., & Popkin, B. M. (1997). The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutrition reviews*, 55(2), 31-43. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.1997.TB01593.X>
- Dunlop, B. W., & Wong, A. (2019). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 89, 361-379. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2018.10.010>
- Edwards, M. G. P., Furuholmen-Jensen, T., Søgaard, E. G. I., Thapa, S. B., & Andersen, J. R. (2024). Exploring diet-induced ketosis with exogenous ketone supplementation as a potential intervention in post-traumatic stress disorder: a feasibility study. *Frontiers in nutrition*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2024.1406366>
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour research and therapy*, 38(4), 319-345. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00123-0)
- El Hajj, M. (2021). Prevalence and associated factors of post-traumatic stress disorder in Lebanon: A literature review. *Asian journal of psychiatry*, 63. <https://doi.org/10.1016/J.AJP.2021.102800>
- Erikson, K. T. (1976). *Everything in Its Path: Destruction of Community in the Buffalo Creek Flood*. Simon and Schuster.
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(2), 141-150. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2014.04.006>
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American journal of psychiatry*, 164(10), 1476-1488. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2007.07030504>
- Farrell, G., Schattenberg, J. M., Leclercq, I., Yeh, M. M., Goldin, R., Teoh, N., & Schuppan, D. (2019). Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Toward Optimization of Their Relevance to Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 69(5), 2241-2257. <https://doi.org/10.1002/HEP.30333>
- Feinman, R. D., Pogozelski, W. K., Astrup, A., Bernstein, R. K., Fine, E. J., Westman, E. C., Accurso, A., Frassetto, L., Gower, B. A., McFarlane, S. I., Nielsen, J. V., Krarup, T., Saslow, L., Roth, K. S., Vernon, M. C., Volek, J. S., Wilshire, G. B., Dahlqvist, A., Sundberg, R., ... Worm, N.

- (2015). Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition*, 31(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2014.06.011>
- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2009). *Effective treatments for PTSD: Practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies, 2nd ed.* The Guilford Press. <https://psycnet.apa.org/record/2008-18599-000>
- Frank, D., Gruenbaum, B. F., Shelef, I., Zvenigorodsky, V., Severynovska, O., Fleidervish, I., Knyazer, B., Frenkel, A., Zlotnik, A., Kofman, O., & Boyko, M. (2023). Blood glutamate scavenging as a novel glutamate-based therapeutic approach for post-traumatic brain injury anxiety and social impairment. *Translational psychiatry*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-023-02329-1>
- Friedman, M. J. (t.y.). *History of PTSD in Veterans: Civil War to DSM-5- PTSD: National Center for PTSD*. U. S. Department of Veterans Affairs. Geliş tarihi 17 Haziran 2024, gönderen [https://www.ptsd.va.gov/understand/what/history\\_ptsd.asp#](https://www.ptsd.va.gov/understand/what/history_ptsd.asp#)
- Frisardi, V., Matrone, C., & Street, M. E. (2021). Metabolic Syndrome and Autophagy: Focus on HMGB1 Protein. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.654913>
- Gassen, N. C., & Rein, T. (2019). Is There a Role of Autophagy in Depression and Antidepressant Action? *Frontiers in psychiatry*, 10(MAY). <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2019.00337>
- Glick, D., Barth, S., & Macleod, K. F. (2010). Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of pathology*, 221(1), 3-12. <https://doi.org/10.1002/PATH.2697>
- Gressier, F., Calati, R., Balestri, M., Marsano, A., Alberti, S., Antypa, N., & Serretti, A. (2013). The 5-HTTLPR polymorphism and posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Journal of traumatic stress*, 26(6), 645-653. <https://doi.org/10.1002/JTS.21855>
- Gruenbaum, B. F., Zlotnik, A., Oleshko, A., Matalon, F., Shiyntum, H. N., Frenkel, A., & Boyko, M. (2024). The Relationship between Post-Traumatic Stress Disorder Due to Brain Injury and Glutamate Intake: A Systematic Review. *Nutrients*, 16(6). <https://doi.org/10.3390/NU16060901>
- Gulyaeva, N. V. (2017). Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry. Biokhimiia*, 82(3), 237-242. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>

- Guyon-Harris, K. L., Humphreys, K. L., Fox, N. A., Nelson, C. A., & Zeanah, C. H. (2018). Course of Disinhibited Social Engagement Disorder From Early Childhood to Early Adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(5), 329. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2018.02.009>
- Gyorkos, A., Baker, M. H., Miutz, L. N., Lown, D. A., Jones, M. A., & Houghton-Rahrig, L. D. (2019). Carbohydrate-restricted Diet and Exercise Increase Brain-derived Neurotrophic Factor and Cognitive Function: A Randomized Crossover Trial. *Cureus*, 11(9). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.5604>
- Han, F., Ding, J., & Shi, Y. (2014). Expression of amygdala mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the single-prolonged stress rats. *BMC neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-77>
- Hanid, H.-R., Miller, H. N., Nkimbengid, M., Budhathoki, C., Mikhael, T., Riversid, E., Lynn Gray, J. ', Trimble, K., Chow, S., & Wilson, P. (2021). *Trauma informed interventions: A systematic review*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252747>
- Hardie, D. G., Ross, F. A., & Hawley, S. A. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 13(4), 251-262. <https://doi.org/10.1038/NRM3311>
- Harvey, B. H., Brand, L., Jeeva, Z., & Stein, D. J. (2006). Cortical/hippocampal monoamines, HPA-axis changes and aversive behavior following stress and restrest in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Physiology & behavior*, 87(5), 881-890. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2006.01.033>
- Harvey, K. L., Holcomb, L. E., & Kolwicz, S. C. (2019). Ketogenic Diets and Exercise Performance. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/NU11102296>
- Hauck, S., Kapczinski, F., Roesler, R., de Moura Silveira, É., Magalhães, P. V., Kruel, L. R. P., Schestatsky, S. S., & Ceitlin, L. H. F. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(3), 459-462. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2010.01.010>

- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603. <https://doi.org/10.1002/CPHY.C150015>
- Hogg, S. (1996). A review of the validity and variability of the Elevated Plus-Maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54(1), 21-30. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)02126-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)02126-4)
- Holdorff, B. (2011). The fight for “traumatic neurosis”, 1889-1916: Hermann Oppenheim and his opponents in Berlin. *History of psychiatry*, 22(88 Pt 4), 465-476. <https://doi.org/10.1177/0957154X10390495>
- Hori, H., & Kim, Y. (2019). Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(4), 143-153. <https://doi.org/10.1111/PCN.12820>
- Howie, H., Rijal, C. M., & Ressler, K. J. (2019). A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(4), 417-428. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/KRESSLER>
- Hu, X. Z., Ursano, R. J., Benedek, D., Li, X., & Zhang, L. (2024). Association of 5-HTTLPR With Post-Traumatic Stress Disorder in US Service Members. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 8. <https://doi.org/10.1177/24705470241245497>
- İlhan, B., Berikol, G. B., Eroğlu, O., & Deniz, T. (2023). Prevalence and associated risk factors of post-traumatic stress disorder among survivors of the 2023 Turkey earthquake. *The American Journal of Emergency Medicine*, 72, 39-43. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2023.07.026>
- Jabłoński, R., Rosińczuk, J., Leszek, J., Uchmanowicz, I., & Panaszek, B. (2016). The progressive nature of concentration camp syndrome in former prisoners of Nazi concentration camps – Not just history, but the important issue of contemporary medicine. *Journal of Psychiatric Research*, 75, 1-6. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2015.12.017>
- Jacka, F. N., Pasco, J. A., Mykletun, A., Williams, L. J., Hodge, A. M., O'Reilly, S. L., Nicholson, G. C., Kotowicz, M. A., & Berk, M. (2010). Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *The American journal of psychiatry*, 167(3), 305-311. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2009.09060881>

- Jena, P. K., Sheng, L., Di Lucente, J., Jin, L. W., Maezawa, I., & Wan, Y. J. Y. (2018). Dysregulated bile acid synthesis and dysbiosis are implicated in Western diet-induced systemic inflammation, microglial activation, and reduced neuroplasticity. *The FASEB Journal*, *32*(5), 2866. <https://doi.org/10.1096/FJ.201700984RR>
- Jenkins, L. M., Barba, A., Campbell, M., Lamar, M., Shankman, S. A., Leow, A. D., Ajilore, O., & Langenecker, S. A. (2016). Shared white matter alterations across emotional disorders: A voxel-based meta-analysis of fractional anisotropy. *NeuroImage. Clinical*, *12*, 1022-1034. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2016.09.001>
- Jiang, J., Pan, H., Shen, F., Tan, Y., & Chen, S. (2023). Ketogenic diet alleviates cognitive dysfunction and neuroinflammation in APP/PS1 mice via the Nrf2/HO-1 and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Neural regeneration research*, *18*(12), 2767-2772. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.373715>
- Jones, E. (2006). Historical approaches to post-combat disorders. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *361*(1468), 533-542. <https://doi.org/10.1098/RSTB.2006.1814>
- Kang, R., Zeh, H. J., Lotze, M. T., & Tang, D. (2011). The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell death and differentiation*, *18*(4), 571-580. <https://doi.org/10.1038/CDD.2010.191>
- Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dörfel, D., Rohleder, N., & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *30*(7), 1004-1031. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2006.03.004>
- Kassaye, A., Demilew, D., Fanta, B., Mulat, H., Ali, D., Seid, J., Mulugeta, A., & Dereje, J. (2023). Post-traumatic stress disorder and its associated factors among war-affected residents in Woldia town, North East Ethiopia, 2022; community based cross-sectional study. *PloS one*, *18*(12). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0292848>
- Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2012). Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends in cell biology*, *22*(8), 407-417. <https://doi.org/10.1016/J.TCB.2012.05.006>

- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 52(12), 1048-1060. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1995.03950240066012>
- Kilpatrick, D. G., Resnick, H. S., Milanak, M. E., Miller, M. W., Keyes, K. M., & Friedman, M. J. (2013). National Estimates of Exposure to Traumatic Events and PTSD Prevalence Using DSM-IV and DSM-5 Criteria. *Journal of traumatic stress*, 26(5), 537. <https://doi.org/10.1002/JTS.21848>
- Kim, J., Kundu, M., Viollet, B., & Guan, K. L. (2011). AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature cell biology*, 13(2), 132-141. <https://doi.org/10.1038/NCB2152>
- Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P., & Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 88(1), 79-86. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2005.05.014>
- Knox, D., George, S. A., Fitzpatrick, C. J., Rabinak, C. A., Maren, S., & Liberzon, I. (2012). Single prolonged stress disrupts retention of extinguished fear in rats. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 19(2), 43-49. <https://doi.org/10.1101/LM.024356.111>
- Koenen, K. C., Ratanatharathorn, A., Ng, L., Mclaughlin, K. A., Bromet, E. J., Stein, D. J., Karam, E. G., Ruscio, A. M., Benjet, C., Scott, K., Atwoli, L., Petukhova, M., Lim, C. C. W., Kong, H., & Po, T. (2017). *Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys*. 13, 2260-2274. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 15(5), 540-548. <https://doi.org/10.1177/1073858409333072>
- Koiralai, R., Koiralai, R., Søegaardi, E. G. I., Søegaardi, E. G. I., Ojha, S. P., Hauff, E., Hauff, E., Thapa, S. B., Thapa, S. B., & Thapa, S. B. (2020). Trauma related psychiatric disorders and their correlates in a clinical sample: A cross-sectional study in trauma affected patients visiting a psychiatric clinic in Nepal. *PloS one*, 15(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0234203>

- Kossoff, E. H., & Dorward, J. L. (2008). The modified Atkins diet. *Epilepsia*, *49 Suppl 8*(SUPPL. 8), 37-41. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2008.01831.X>
- Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., Buchhalter, J. R., Caraballo, R. H., Cross, J. H., Dahlin, M. G., Donner, E. J., Guzel, O., Jehle, R. S., Klepper, J., Kang, H. C., Lambrechts, D. A., Liu, Y. M. C., Nathan, J. K., Nordli, D. R., ... Wirrell, E. C. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia open*, *3*(2), 175-192. <https://doi.org/10.1002/EPI4.12225>
- Krystal, J. H., & Neumeister, A. (2009). Noradrenergic and Serotonergic Mechanisms in the Neurobiology of Posttraumatic Stress Disorder and Resilience. *Brain research*, *1293*, 13. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2009.03.044>
- Lawford, B. R., Young, R., Noble, E. P., Kann, B., & Ritchie, T. (2006). The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, *21*(3), 180-185. <https://doi.org/10.1016/J.EURPSY.2005.01.006>
- Li, F., Xiang, H., Lu, J., Chen, Z., Huang, C., & Yuan, X. (2020). Lycopene ameliorates PTSD-like behaviors in mice and rebalances the neuroinflammatory response and oxidative stress in the brain. *Physiology & behavior*, *224*. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2020.113026>
- Li, J., Tong, L., Schock, B. C., & Ji, L. L. (2023). Post-traumatic Stress Disorder: Focus on Neuroinflammation. *Molecular neurobiology*, *60*(7), 3963-3978. <https://doi.org/10.1007/S12035-023-03320-Z>
- Li, W., He, P., Huang, Y., Li, Y. F., Lu, J., Li, M., Kurihara, H., Luo, Z., Meng, T., Onishi, M., Ma, C., Jiang, L., Hu, Y., Gong, Q., Zhu, D., Xu, Y., Liu, R., Liu, L., Yi, C., ... Feng, D. (2021). Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics*, *11*(1), 222-256. <https://doi.org/10.7150/THNO.49860>
- Li, W. W., Li, J., & Bao, J. K. (2012). Microautophagy: lesser-known self-eating. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, *69*(7), 1125-1136. <https://doi.org/10.1007/S00018-011-0865-5>

- Li, Y., Cheng, Y., Zhou, Y., Du, H., Zhang, C., Zhao, Z., Chen, Y., Zhou, Z., Mei, J., Wu, W., & Chen, M. (2022). High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy. *Experimental Neurology*, *348*, 113949. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2021.113949>
- Lian, Y., Xiao, J., Wang, Q., Ning, L., Guan, S., Ge, H., Li, F., & Liu, J. (2014). The relationship between glucocorticoid receptor polymorphisms, stressful life events, social support, and post-traumatic stress disorder. *BMC psychiatry*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/S12888-014-0232-9>
- Lisieski, M. J., Eagle, A. L., Conti, A. C., Liberzon, I., & Perrine, S. A. (2018). Single-Prolonged Stress: A Review of Two Decades of Progress in a Rodent Model of Post-traumatic Stress Disorder. *Frontiers in psychiatry*, *9*(MAY). <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2018.00196>
- Liśkiewicz, D., Liśkiewicz, A., Nowacka-Chmielewska, M. M., Grabowski, M., Pondel, N., Grabowska, K., Student, S., Barski, J. J., & Małeck, A. (2021). Differential Response of Hippocampal and Cerebrocortical Autophagy and Ketone Body Metabolism to the Ketogenic Diet. *Frontiers in cellular neuroscience*, *15*. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2021.733607>
- Liu, Y. M. C. (2008). Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*, *49 Suppl 8*(SUPPL. 8), 33-36. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2008.01830.X>
- Lizarbe, B., Soares, A. F., Larsson, S., & Duarte, J. M. N. (2019). Neurochemical modifications in the hippocampus, cortex and hypothalamus of mice exposed to long-term high-fat diet. *Frontiers in Neuroscience*, *13*(JAN), 432084. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2018.00985/BIBTEX>
- Lou, C., Fang, M., Ye, S., Fang, Z., Amin, N., & Chen, Y. (2022). Fluoxetine protects against inflammation and promotes autophagy in mice model of post-traumatic stress disorder. *Behavioural brain research*, *433*. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2022.114004>
- Ludwig, D. S., Hu, F. B., Tappy, L., & Brand-Miller, J. (2018). Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, *361*. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K2340>
- Mansour, M., Joseph, G. R., Joy, G. K., Khanal, S., Dasireddy, R. R., Menon, A., Barrie Mason, I., Kataria, J., Patel, T., & Modi, S. (2023). Post-traumatic Stress Disorder: A Narrative Review

- of Pharmacological and Psychotherapeutic Interventions. *Cureus*, 15(9).  
<https://doi.org/10.7759/CUREUS.44905>
- Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 25(2), 89-98.  
<https://doi.org/10.1016/J.TEM.2013.10.006>
- Masino, S. A., & Rho, J. M. (2012). Mechanisms of Ketogenic Diet Action. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98219/>
- Masoumi-Ardakani, Y., Mahmoudvand, H., Mirzaei, A., Esmailpour, K., Ghazvini, H., Khalifeh, S., & Sepehri, G. (2017). The effect of Elettaria cardamomum extract on anxiety-like behavior in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 489-495. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2016.12.116>
- McEwen, B. S. (2005). Stressed or stressed out: What is the difference? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5), 315. [/pmc/articles/PMC1197275/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1197275/)
- Menzies, F. M., Fleming, A., Caricasole, A., Bento, C. F., Andrews, S. P., Ashkenazi, A., Füllgrabe, J., Jackson, A., Jimenez Sanchez, M., Karabiyik, C., Licitra, F., Lopez Ramirez, A., Pavel, M., Puri, C., Renna, M., Ricketts, T., Schlotawa, L., Vicinanza, M., Won, H., ... Rubinsztein, D. C. (2017). Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron*, 93(5), 1015-1034. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2017.01.022>
- Merenlender-Wagner, A., Malishkevich, A., Shemer, Z., Udawela, M., Gibbons, A., Scarr, E., Dean, B., Levine, J., Agam, G., & Gozes, I. (2015). Autophagy has a key role in the pathophysiology of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 126. <https://doi.org/10.1038/MP.2013.174>
- Micha, R., Michas, G., & Mozaffarian, D. (2012). Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes--an updated review of the evidence. *Current atherosclerosis reports*, 14(6), 515-524. <https://doi.org/10.1007/S11883-012-0282-8>
- Mizushima, N. (2010). The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Current Opinion in Cell Biology*, 22(2), 132-139. <https://doi.org/10.1016/J.CEB.2009.12.004>
- Mizushima, N., & Komatsu, M. (2011). Autophagy: Renovation of Cells and Tissues. *Cell*, 147(4), 728-741. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.10.026>

- Moench, K. M., & Wellman, C. L. (2015). Stress-induced alterations in prefrontal dendritic spines: Implications for post-traumatic stress disorder. *Neuroscience letters*, *601*, 41-45. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2014.12.035>
- Mueller, M., Ganesh, R., & Bonnes, S. (2020). Gut Health = Mental Health? The Impact of Diet and Dietary Supplements on Mood Disorders. *Current Nutrition Reports*, *9*(4), 361-368. <https://doi.org/10.1007/S13668-020-00340-2/TABLES/1>
- Murugan, M., & Boison, D. (2020). Ketogenic diet, neuroprotection, and antiepileptogenesis. *Epilepsy research*, *167*. <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2020.106444>
- Navarro-Mateu, F., Escámez, T., Koenen, K. C., Alonso, J., & Sánchez-Meca, J. (2013). Meta-analyses of the 5-HTTLPR polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *PloS one*, *8*(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0066227>
- Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Whitney, A., & Cross, J. H. (2009). A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*, *50*(5), 1109-1117. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2008.01870.X>
- Newman, J. C., & Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, *25*(1), 42-52. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2013.09.002>
- Nikoletopoulou, V., Sidiropoulou, K., Kallergi, E., Dalezios, Y., & Tavernarakis, N. (2017). Modulation of Autophagy by BDNF Underlies Synaptic Plasticity. *Cell Metabolism*, *26*(1), 230-242.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.005>
- Niu, W., Duan, Y., Kang, Y., Cao, X., & Xue, Q. (2022). Propofol improves learning and memory in post-traumatic stress disorder (PTSD) mice via recovering hippocampus synaptic plasticity. *Life Sciences*, *293*, 120349. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2022.120349>
- Oku, M., & Sakai, Y. (2018). Three Distinct Types of Microautophagy Based on Membrane Dynamics and Molecular Machineries. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, *40*(6). <https://doi.org/10.1002/BIES.201800008>
- Olivito, I., Avolio, E., Minervini, D., Soda, T., Rocca, C., Angelone, T., Iaquina, F. S., Bellizzi, D., De Rango, F., Bruno, R., De Bartolo, L., Alò, R., Canonaco, M., & Facciolo, R. M. (2023).

- Ketogenic diet ameliorates autism spectrum disorders-like behaviors via reduced inflammatory factors and microbiota remodeling in BTBR T+ Itpr3tf/J mice. *Experimental neurology*, 366. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2023.114432>
- Ortí, J. E. de la R., Cuerda-Ballester, M., Sanchis-Sanchis, C. E., Lajara Romance, J. M., Navarro-Illana, E., & García Pardo, M. P. (2023). Exploring the impact of ketogenic diet on multiple sclerosis: obesity, anxiety, depression, and the glutamate system. *Frontiers in Nutrition*, 10. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2023.1227431>
- Osei-Boamah, E., Pilkins, B. J., & Gambert, S. R. (2013). *Travma Sonrası Stres Bozukluğu: Gelişen Bir Teşhisin Tarihsel Bir Perspektifi* | Consultant360. <https://www.consultant360.com/articles/post-traumatic-stress-disorder-historical-perspective-evolving-diagnosis>
- Önder, E., Tural, Ü., Aker, T., Kiliç, C., & Erdoğan, S. (2006). Prevalence of psychiatric disorders three years after the 1999 earthquake in Turkey: Marmara Earthquake Survey (MES). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(11), 868-874. <https://doi.org/10.1007/S00127-006-0107-6/METRICS>
- Pai, A., Suris, A. M., & North, C. S. (2017). Posttraumatic Stress Disorder in the DSM-5: Controversy, Change, and Conceptual Considerations. *Behavioral Sciences 2017, Vol. 7, Page 7*, 7(1), 7. <https://doi.org/10.3390/BS7010007>
- Paoli, A., & Cerullo, G. (2023). Investigating the Link between Ketogenic Diet, NAFLD, Mitochondria, and Oxidative Stress: A Narrative Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX12051065>
- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J. S., & Grimaldi, K. A. (2013). Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European journal of clinical nutrition*, 67(8), 789-796. <https://doi.org/10.1038/EJCN.2013.116>
- Park, K., Park, H., & Chung, C. H. (2024). Fear conditioning and extinction distinctively alter bidirectional synaptic plasticity within the amygdala of an animal model of post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of Stress*, 29, 100606. <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2024.100606>

- Parzych, K. R., & Klionsky, D. J. (2014). An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxidants & redox signaling*, *20*(3), 460-473. <https://doi.org/10.1089/ARS.2013.5371>
- Peconga, E. k., & Høgh Thøgersen, M. (2020). Post-traumatic stress disorder, depression, and anxiety in adult Syrian refugees: What do we know? *Scandinavian journal of public health*, *48*(7), 677-687. <https://doi.org/10.1177/1403494819882137>
- Peng, S., Li, W., Lv, L., Zhang, Z., & Zhan, X. (2018). BDNF as a Biomarker in Diagnosis and Evaluation of Treatment for Schizophrenia and Depression. *Discovery Medicine*, *26*(143), 127-136.
- Penninx, B. W. J. H., & Lange, S. M. M. (2018). Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *20*(1), 63. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/BPENNINX>
- Perrine, S. A., Eagle, A. L., George, S. A., Mulo, K., Kohler, R. J., Gerard, J., Harutyunyan, A., Hool, S. M., Susick, L. L., Schneider, B. L., Ghoddoussi, F., Galloway, M. P., Liberzon, I., & Conti, A. C. (2016). Severe, multimodal stress exposure induces PTSD-like characteristics in a mouse model of single prolonged stress. *Behavioural brain research*, *303*, 228-237. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2016.01.056>
- Pfeifer, H. H., Lyczkowski, D. A., & Thiele, E. A. (2008). Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia*, *49 Suppl 8*(SUPPL. 8), 42-45. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2008.01832.X>
- Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, *85*(2), 257-273. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2014.12.007>
- Pietrzak, R. H., Goldstein, R. B., Southwick, S. M., & Grant, B. F. (2011). Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of anxiety disorders*, *25*(3), 456-465. <https://doi.org/10.1016/J.JANXDIS.2010.11.010>
- Plantinga, L., Bremner, J. D., Miller, A. H., Jones, D. P., Veledar, E., Goldberg, J., & Vaccarino, V. (2013). Association between posttraumatic stress disorder and inflammation: A twin study. *Brain, Behavior, and Immunity*, *30*, 125-132. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2013.01.081>

- Polito, R., La Torre, M. E., Moscatelli, F., Cibelli, G., Valenzano, A., Panaro, M. A., Monda, M., Messina, A., Monda, V., Pisanelli, D., Sessa, F., Messina, G., & Porro, C. (2023). The Ketogenic Diet and Neuroinflammation: The Action of Beta-Hydroxybutyrate in a Microglial Cell Line. *International journal of molecular sciences*, 24(4). <https://doi.org/10.3390/IJMS24043102>
- Popiolek-Kalisz, J. (2024). Ketogenic diet and cardiovascular risk - state of the art review. *Current problems in cardiology*, 49(3). <https://doi.org/10.1016/J.CPCARDIOL.2024.102402>
- Popkin, B. M., Adair, L. S., & Ng, S. W. (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*, 70(1), 3-21. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.2011.00456.X>
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience* 2011 13:1, 13(1), 22-37. <https://doi.org/10.1038/nrn3138>
- Powell, T., Wegmann, K. M., & Backode, E. (2021). Coping and Post-Traumatic Stress in Children and Adolescents after an Acute Onset Disaster: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/IJERPH18094865>
- Qiao, Y. N., Li, L., Hu, S. H., Yang, Y. X., Ma, Z. Z., Huang, L., An, Y. P., Yuan, Y. Y., Lin, Y., Xu, W., Li, Y., Lin, P. C., Cao, J., Zhao, J. Y., & Zhao, S. M. (2024). Ketogenic diet-produced  $\beta$ -hydroxybutyric acid accumulates brain GABA and increases GABA/glutamate ratio to inhibit epilepsy. *Cell discovery*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41421-023-00636-X>
- Qiu, Z. K., He, J. L., Liu, X., Zeng, J., Xiao, W., Fan, Q. H., Chai, X. M., Ye, W. H., & Chen, J. S. (2018). Anxiolytic-like effects of paeoniflorin in an animal model of post traumatic stress disorder. *Metabolic brain disease*, 33(4), 1175-1185. <https://doi.org/10.1007/S11011-018-0216-4>
- Reid, F. (2014). 'His nerves gave way': Shell shock, history and the memory of the First World War in Britain. *Endeavour*, 38(2), 91-100. <https://doi.org/10.1016/J.ENDEAVOUR.2014.05.002>
- Ressler, K. J., Berretta, S., Bolshakov, V. Y., Rosso, I. M., Meloni, E. G., Rauch, S. L., & Carlezon, W. A. (2022). Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells

to circuits. *Nature reviews. Neurology*, 18(5), 273-288. <https://doi.org/10.1038/S41582-022-00635-8>

Rieder, H., & Elbert, T. (2013). Rwanda - Lasting imprints of a genocide: Trauma, mental health and psychosocial conditions in survivors, former prisoners and their children. *Conflict and Health*, 7(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1752-1505-7-6/TABLES/3>

Rojas-Morales, P., Tapia, E., & Pedraza-Chaverri, J. (2016).  $\beta$ -Hydroxybutyrate: A signaling metabolite in starvation response? *Cellular signalling*, 28(8), 917-923. <https://doi.org/10.1016/J.CELLSIG.2016.04.005>

Rosenbaum, S., Stubbs, B., Ward, P. B., Steel, Z., Lederman, O., & Vancampfort, D. (2015). The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 64(8), 926-933. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2015.04.009>

Sagaltici, E., Sahin, S. K., Alpak, G., & Altindag, A. (2022). Gender Differences in the Symptomatology of Posttraumatic Stress Disorder among Syrian Refugees Settled in a Camp in Turkey. *Psychiatria Danubina*, 34(2), 253-262. <https://doi.org/10.24869/PSYD.2022.253>

Samuelson, K. W. (2011). Post-traumatic stress disorder and declarative memory functioning: a review. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(3), 346-351. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/KSAMUELSON>

Schäffner, W. (2001). Event, Series, Trauma: The Probabilistic Revolution of the Mind in the Late Nineteenth and Early Twentieth Centuries. *Traumatic Pasts*, 81-91. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511529252.005>

Sengupta, S., Peterson, T. R., & Sabatini, D. M. (2010). Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Molecular cell*, 40(2), 310-322. <https://doi.org/10.1016/J.MOLCEL.2010.09.026>

Sherin, J. E., & Nemeroff, C. B. (2011). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(3), 263. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/JSHERIN>

Smith, K. L., Kassem, M. S., Clarke, D. J., Kuligowski, M. P., Bedoya-Pérez, M. A., Todd, S. M., Lagopoulos, J., Bennett, M. R., & Arnold, J. C. (2019). Microglial cell hyper-ramification and

- neuronal dendritic spine loss in the hippocampus and medial prefrontal cortex in a mouse model of PTSD. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 889-899. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2019.05.042>
- Southwick, S. M., Bremner, J. D., Rasmusson, A., Morgan, C. A., Arnsten, A., & Charney, D. S. (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 46(9), 1192-1204. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00219-X)
- Souza, R. R., Noble, L. J., & McIntyre, C. K. (2017). Using the Single Prolonged Stress Model to Examine the Pathophysiology of PTSD. *Frontiers in pharmacology*, 8(SEP). <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2017.00615>
- Stein, M. B., & Rothbaum, B. O. (2018). 175 Years of Progress in PTSD Therapeutics: Learning From the Past. *The American journal of psychiatry*, 175(6), 508-516. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2017.17080955>
- Su, P., Zhang, J., Wang, D., Zhao, F., Cao, Z., Aschner, M., & Luo, W. (2016). The role of autophagy in modulation of neuroinflammation in microglia. *Neuroscience*, 319, 155-167. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2016.01.035>
- Sun, W., Wang, Q., Zhang, R., & Zhang, N. (2023). Ketogenic diet attenuates neuroinflammation and induces conversion of M1 microglia to M2 in an EAE model of multiple sclerosis by regulating the NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway and inhibiting HDAC3 and P2X7R activation. *Food & function*, 14(15), 7247-7269. <https://doi.org/10.1039/D3FO00122A>
- Takalo, M., Haapasalo, A., Martiskainen, H., Kurkinen, K. M. A., Koivisto, H., Miettinen, P., Khandelwal, V. K. M., Kempainen, S., Kaminska, D., Mäkinen, P., Leinonen, V., Pihlajamäki, J., Soininen, H., Laakso, M., Tanila, H., & Hiltunen, M. (2014). High-fat diet increases tau expression in the brain of T2DM and AD mice independently of peripheral metabolic status. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(6), 634-641. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2014.02.003>
- Tolin, D. F., & Foa, E. B. (2006). Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychological bulletin*, 132(6), 959-992. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.6.959>

- Trimble, M. R. (1985). *Post-traumatic Neurosis: From Railway Spine to the Whiplash*. John Wiley & Sons.
- Trousselard, M., Lefebvre, B., Caillet, L., Andruetan, Y., de Montleau, F., Denis, J., & Canini, F. (2016). Is plasma GABA level a biomarker of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) severity? A preliminary study. *Psychiatry research*, *241*, 273-279. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2016.05.013>
- Turnbull, G. J. (1998). A review of post-traumatic stress disorder. Part I: Historical development and classification. *Injury*, *29*(2), 87-91. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(97\)00131-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(97)00131-9)
- Türkiye Psikiyatri Derneği. (2023). *Travma ve Stresörle İlişkili Bozukluklar* (A. T. Aker, O. Taycan, & F. Çelik, Ed.; 2.). Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- van der Louw, E., van den Hurk, D., Neal, E., Leiendecker, B., Fitzsimmon, G., Dority, L., Thompson, L., Marchió, M., Dudzińska, M., Dressler, A., Klepper, J., Auvin, S., & Cross, J. H. (2016). Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, *20*(6), 798-809. <https://doi.org/10.1016/J.EJPN.2016.07.009>
- van Zuiden, M., Kavelaars, A., Geuze, E., Olf, M., & Heijnen, C. J. (2013). Predicting PTSD: pre-existing vulnerabilities in glucocorticoid-signaling and implications for preventive interventions. *Brain, behavior, and immunity*, *30*, 12-21. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2012.08.015>
- Veniaminova, E., Oplatchikova, M., Bettendorff, L., Kotenkova, E., Lysko, A., Vasilevskaya, E., Kalueff, A. V., Fedulova, L., Umriukhin, A., Lesch, K. P., Anthony, D. C., & Strekalova, T. (2020). Prefrontal cortex inflammation and liver pathologies accompany cognitive and motor deficits following Western diet consumption in non-obese female mice. *Life sciences*, *241*. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.117163>
- von Känel, R., Hepp, U., Kraemer, B., Traber, R., Keel, M., Mica, L., & Schnyder, U. (2007). Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatric research*, *41*(9), 744-752. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2006.06.009>

- Walsh, K., McLaughlin, K. A., Hamilton, A., & Keyes, K. M. (2017). Trauma exposure, incident psychiatric disorders, and disorder transitions in a longitudinal population representative sample. *Journal of psychiatric research*, *92*, 212-218. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2017.05.001>
- Wang, B. H., Hou, Q., Lu, Y. Q., Jia, M. M., Qiu, T., Wang, X. H., Zhang, Z. X., & Jiang, Y. (2018). Ketogenic diet attenuates neuronal injury via autophagy and mitochondrial pathways in pentylenetetrazol-kindled seizures. *Brain Research*, *1678*, 106-115. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2017.10.009>
- Westphal, A. J., Ballard, M. E., Rodriguez, N., Vega, T. A., D'Esposito, M., & Kayser, A. S. (2021). Working memory, cortical dopamine tone, and frontoparietal brain recruitment in post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Translational psychiatry*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-021-01512-6>
- Wheless, J. W. (2008). History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, *49 Suppl 8*(SUPPL. 8), 3-5. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2008.01821.X>
- Wilder, R. (1921). The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc*, *2*, 307-308. <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698600436359168>
- Wooley, C. F. (1982). Jacob Mendez DaCosta: Medical teacher, clinician, and clinical investigator. *American Journal of Cardiology*, *50*(5), 1145-1148. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(82\)90434-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(82)90434-9)
- World Health Organization. (1992). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision)*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2019). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th Revision)*. World Health Organization.
- Wu, Z. M., Zheng, C. H., Zhu, Z. H., Wu, F. T., Ni, G. L., & Liang, Y. (2016). SiRNA-mediated serotonin transporter knockdown in the dorsal raphe nucleus rescues single prolonged stress-induced hippocampal autophagy in rats. *Journal of the Neurological Sciences*, *360*, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.11.056>
- Yamamoto, A., & Yue, Z. (t.y.). *Autophagy and Its Normal and Pathogenic States in the Brain*. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014149>

- Yamamoto, S., Morinobu, S., Takei, S., Fuchikami, M., Matsuki, A., Yamawaki, S., & Liberzon, I. (2009). Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depression and anxiety*, *26*(12), 1110-1117. <https://doi.org/10.1002/DA.20629>
- Yan, J., Huang, J., Liu, A., Wu, J., Fan, H., Shen, M., Lai, X., Ma, H., Sun, W., Yang, J., & Xu, Y. (2020). Atorvastatin improves motor function, anxiety and depression by NOX2-mediated autophagy and oxidative stress in MPTP-lesioned mice. *Aging*, *13*(1), 831-845. <https://doi.org/10.18632/AGING.202189>
- Yang, X., & Cheng, B. (2010). Neuroprotective and anti-inflammatory activities of ketogenic diet on MPTP-induced neurotoxicity. *Journal of molecular neuroscience : MN*, *42*(2), 145-153. <https://doi.org/10.1007/S12031-010-9336-Y>
- Yatham, S., Sivathasan, S., Yoon, R., da Silva, T. L., & Ravindran, A. V. (2018). Depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder among youth in low and middle income countries: A review of prevalence and treatment interventions. *Asian journal of psychiatry*, *38*, 78-91. <https://doi.org/10.1016/J.AJP.2017.10.029>
- Youm, Y. H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., D'Agostino, D., Planavsky, N., Lupfer, C., Kanneganti, T. D., Kang, S., Horvath, T. L., Fahmy, T. M., Crawford, P. A., Biragyn, A., Alnemri, E., & Dixit, V. D. (2015). The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature medicine*, *21*(3), 263-269. <https://doi.org/10.1038/NM.3804>
- Zarnowska, I. M. (2020). Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*, *12*(9), 1-23. <https://doi.org/10.3390/NU12092616>
- Zarnowski, T., Tulidowicz-Bielak, M., Kosior-Jarecka, E., Zarnowska, I., Turski, W. A., & Gasior, M. (2012). A Ketogenic Diet May Offer Neuroprotection in Glaucoma and Mitochondrial Diseases of the Optic Nerve. *Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology*, *1*(3), 45. [/pmc/articles/PMC3939735/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939735/)
- Zeanah, C. H., & Gleason, M. M. (2015). Annual Research Review: Attachment disorders in early childhood – clinical presentation, causes, correlates, and treatment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *56*(3), 207-222. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12347>

- Zelviene, P., & Kazlauskas, E. (2018). Adjustment disorder: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 375. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121072>
- Zhang, K., Wang, F., Zhai, M., He, M., Hu, Y., Feng, L., Li, Y., Yang, J., & Wu, C. (2023). Hyperactive neuronal autophagy depletes BDNF and impairs adult hippocampal neurogenesis in a corticosterone-induced mouse model of depression. *Theranostics*, *13*(3), 1059. <https://doi.org/10.7150/THNO.81067>
- Zhang, M., Chen, J., Yin, Z., Wang, L., & Peng, L. (2021). The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Translational psychiatry*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-021-01759-Z>
- Zhang, Y., Kuang, Y., Xu, K., Harris, D., Lee, Z., Lamanna, J., & Puchowicz, M. A. (2013). Ketosis proportionately spares glucose utilization in brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *33*(8), 1307. <https://doi.org/10.1038/JCBFM.2013.87>
- Zheng, S., Han, F., Shi, Y., Wen, L., & Han, D. (2017). Single-Prolonged-Stress-Induced Changes in Autophagy-Related Proteins Beclin-1, LC3, and p62 in the Medial Prefrontal Cortex of Rats with Post-traumatic Stress Disorder. *Journal of molecular neuroscience : MN*, *62*(1), 43-54. <https://doi.org/10.1007/S12031-017-0909-X>