

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA DÜŞÜK VE YÜKSEK
ŞİDDETTEKİ AYAK ŞOKU STRESİNİN
EMPATİYE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ASLI KARAKILIÇ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA DÜŞÜK VE YÜKSEK
ŞİDDETTEKİ AYAK ŞOKU STRESİNİN
EMPATİYE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI KARAKILIÇ

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. SEVİL GÖNENÇ ARDA**

Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi Koordinasyon Birimi
tarafından 2017.KB.SAG.055 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ	I
TABLO DİZİNİ.....	II
GRAFİK DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1. GİRİŞ	5
1.2. AMAÇ	6
2 GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. EMPATİ.....	7
2.2. STRES	26
2.3. STRESİN EMPATİ-İLİŞKİLİ NÖROKİMYASAL YOLAKLAR İLE BAĞLANTISI....	31
2.4. STRES-EMPATİ İLİŞKİSİ	33
3.MATERYAL VE METOD.....	37
3.1. MATERYAL	37
3.2. METOD.....	37
4. SONUÇLAR	50
4.1. DAVRANIŞ TESTİ SONUÇLARI	50
4.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ SONUÇLARI	59
4.3. KORELASYON ANALİZLERİ	62
5. TARTIŞMA	64
5.1. DAVRANIŞSAL BULGULARIN TARTIŞILMASI	64
5.2. BİYOKİMYASAL BULGULARIN TARTIŞILMASI	69
5.3. KORELASYON ANALİZLERİNİN TARTIŞILMASI	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
6.1. SONUÇ.....	76
6.2. ÖNERİLER	76
7. KAYNAKLAR.....	77
8. EKLER.....	95
EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU	95

SEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Farklı hayvan türlerinde görülen empati ilişkili davranışlar

Şekil 2: Emosyonel ve kognitif empatinin bileşenleri

Şekil 3: Oksitosin ve Vazopressin aminoasit dizilimleri

Şekil 4: Oksitosin molekülü

Şekil 5: Vazopressin molekülü

Şekil 6: Oksitosin ve Vazopressin'in öncül molekülleri

Şekil 7: Oksitosin ve Vazopressin salınımı

Şekil 8: Vazopressin reseptörü

Şekil 9: Oksitosin reseptörü

Şekil 10: Endojen opioid peptitler

Şekil 11: Opioid reseptör aracılı analjezi modeli

Şekil 12: Stres yanıtı ve feedback sistemleri

Şekil 13: Glukokortikoid reseptörleri

Şekil 14: Empatik bilgi işleme sistemleri

Şekil 15: Empati düzeneği

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: 12 günlük empati öğrenme sürecinde tüm hayvanların kapı açma süreleri (saniye)

Tablo 2: Açık alan testi sonuçları

Tablo 3: Yükseltilmiş artı labirent sonuçları

Tablo 4: Biyokimyasal analiz sonuçları



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1A: 12 günlük empati öğrenme sürecinde tüm hayvanların günlere göre ortalama kapı açma sürelerinin karşılaştırılması

Grafik 1B: Gruplar arasında ayak şoku sonrası ortalama kapı açma sürelerinin karşılaştırılması

Grafik 2A: Gruplar arasında açık alan testinde katedilen toplam mesafenin karşılaştırılması

Grafik 2B: Gruplar arasında açık alan testinde orta alanda geçirilen sürenin karşılaştırılması

Grafik 2C: Gruplar arasında açık alan testinde kenar zonlarda geçirilen sürenin karşılaştırılması

Grafik 2D: Gruplar arasında açık alan testindeki ortalama hızın karşılaştırılması

Grafik 3A: Gruplar arasında yükseltilmiş artı labirent testinde katedilen toplam mesafenin karşılaştırılması

Grafik 3B: Gruplar arasında yükseltilmiş artı labirent testindeki ortalama hızın karşılaştırılması

Grafik 3C: Gruplar arasında yükseltilmiş artı labirent testinin açık kollarında geçirilen sürenin karşılaştırılması

Grafik 3D: Gruplar arasında yükseltilmiş artı labirent testindeki açık kol frekanslarının karşılaştırılması

Grafik 3E: Gruplar arasında yükseltilmiş artı labirent testinin kapalı kollarında geçirilen sürenin karşılaştırılması

Grafik 3F: Gruplar arasında yükseltilmiş artı labirent testindeki kapalı kol frekansının karşılaştırılması

Grafik 3G: Gruplar arasında yükseltilmiş artı labirent testinin ortak alanında geçirilen sürenin karşılaştırılması

Grafik 3H: Gruplar arasında yükseltilmiş artı labirent testindeki ortak alan frekansının karşılaştırılması

Grafik 4A: Gruplar arasında serum kortikosteron düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 4B: Gruplar arasında amigdala Vazopressin düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 4C: Gruplar arasında prefrontal korteks Vazopressin düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 4D: Gruplar arasında doku Oksitosin düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 5A: Açık alan testinin orta alanında geçirilen süre ile prefrontal korteks Vazopressin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

Grafik 5B: Yükseltilmiş artı labirentin ortak alanında geçirilen süre ile prefrontal korteks Vazopressin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiğı

Grafik 5C: Yükseltilmiş artı labirentin ortak alanında geçirilen süre ile serum kortikosteron düzeyleri arasındaki korelasyon grafiğı

Grafik 5D: Yükseltilmiş artı labirentin ortak alanında geçirilen süre ile açık alan testinin orta alanında geçirilen süre arasındaki korelasyon grafiğı



KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ADH: Antidiüretik Hormon

ASD: Otizm Spektrum Hastalıklar

AVP: Arjinin Vazopressin

AVPR: Arjinin Vazopressin Reseptörü

CORT: Kortikosteron

CRH: Corticotropin Releasing Hormone

DA: Dopamin

DFS: Düşük Şiddette Ayak Şoku

GK: Glukokortikoid

GR: Glukokortikoid Reseptörü

HPA: Hipotalamo-hipofizo-adrenal

MAO: Monoamin Oksidaz

MK: Mineralokortikoid

MR: Mineralokortikoid Reseptörü

OXT: Oksitosin

OXTR: Oksitosin Reseptörü

PBS: Phosphate Buffered Saline

PTSD: Posttravmatik Stres Bozukluğu

PVN: Paraventriküler Nükleus

SON: Supraoptik Nükleus

SSS: Santral Sinir Sistemi

YFS: Yüksek Şiddette Ayak Şoku

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında yanımda olan, tez sürecinde bilgi ve deneyimi ile hep en doğruya yönlendiren danışmanım Prof. Dr. Sevil Gönenç ARDA'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi birikimi ile her zaman öğreten Prof. Dr. Nazan Uysal HARZADIN'a tezimdaki büyük emeğinden dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini aktaran, hoşgörü ve anlayışını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Müge KIRAY olmak üzere tüm anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu üç yıllık eğitim sürecinde her zaman destekçim olan ve birlikte öğrenmekten mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi, tez sürecimde de maddi ve manevi desteğini bana hissettiren değerli eşim Dr. Ali KARAKILIÇ'a,

Asistanlık sürecinde aramıza katılan yaşam pınarlarım biricik kızım Pelinsu ve biricik oğlum Yunus Emre'ye,

Varlıkları ile beni var eden sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Aslı KARAKILIÇ

SIÇANLARDA DÜŞÜK VE YÜKSEK ŞİDDETTEKİ AYAK ŞOKU STRESİNİN EMPATİYE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş ve Amaç

Modern insanın hayatında her yerde bulunan stresin davranış ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Son yapılan çalışmalar akut stresin empati yelpazesinde bulunan fedakarlık, işbirliği gibi olumlu sosyal davranışları arttırdığını göstermektedir. Psikolojik stres, kişinin anksiyete durumu gibi pek çok faktör empati davranışını etkileyebilmektedir. Bu çalışmanın amacı düşük ve yüksek şiddetteki akut stresin empati davranışı üzerindeki etkilerini ve bu etkinin olası nörotransmitter yollarını araştırmaktır.

Yöntem

Bu çalışmada toplam 30 adet dört aylık erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Çalışmada 14 günlük kafes arkadaşına alışma periyodunun ardından tüm deneklere empati düzeneği kullanılarak stresli durumdaki kafes arkadaşını kurtarması öğretilmiştir. Bu sürecin sonunda tüm denekler rastgele üç gruba ayrılmıştır: i) Kontrol grubu (stres uygulanmayacak grup) ii) 0,2 mA (düşük şiddet) ayak şoku stresi uygulanacak grup, iii) 1,6 mA (yüksek şiddet) ayak şoku stresi uygulanacak grup. Sıçanların ayak şoku uygulamalarının hemen ardından kapı açma davranışları süre olarak kaydedilmiştir. Empati deneylerinin bitiminden hemen sonra bütün sıçanların anksiyete seviyeleri önce açık alan testi, 30 dakika sonra yükseltilmiş artı labirent testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonrasında denekler sakrifiye edilip amigdala ve prefrontal kortekste oksitosin ve vazopressin düzeyleri ile serum kortikosteron düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular

Düşük şiddette stres uygulanan grubun kontrol grubuna göre empati düzeneğinin kapısını daha hızlı açarak arkadaşını kurtardığı tespit edildi ($p<0.05$). Yüksek şiddet stres grubunun, açık alan testinde, kontrol ve düşük şiddet stres grubuna göre (her iki grup için $p<0.001$) açık alanın merkezinde daha çok bulunduğu saptandı. Ayrıca yükseltilmiş artı labirent testinde ise yüksek şiddet stres grubunun ortak alanda diğer iki gruba göre daha çok zaman geçirdiği (kontrole kıyasla $p<0.0001$, düşük şiddet strese kıyasla $p<0.001$) açık

kollarda geçirdiği sürenin hem düşük stres hem de kontrol grubuna göre (sırayla $p < 0.008$ and $p < 0.03$) arttığı gözlemlendi. Prefrontal korteks Oksitosin ve Vasopressin düzeyleri düşük şiddet stres grubunda artmış bulundu (Oksitosin: kontrole kıyasla $p < 0.05$; Vasopressin: hem kontrol hem de yüksek şiddet strese kıyasla $p < 0.0001$). Düşük şiddet stres uygulanan grubun amigdala Vasopressin düzeylerinin diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu tespit edildi (her iki gruba kıyasla $p < 0.05$). Düşük şiddet stres grubunda serum kortikosteron düzeylerinin kontrole kıyasla arttığı tespit edildi ($p < 0.002$)

Prefrontal korteks Vasopressin düzeyleri ile açık alan testinin orta alanındaki aktivite süreleri arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edildi ($r = 0.510$, $p < 0.05$). Ayrıca serum kortikosteron düzeyleri ile yükseltilmiş artı labirent testinin ortak alanındaki aktivite süreleri arasında ($r = 0.752$, $p < 0.0001$); prefrontal korteks Vasopressin düzeyleri ile yükseltilmiş artı labirent testinin ortak alanındaki aktivite süreleri arasında ($r = 0.590$, $p < 0.01$) güçlü pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç

Bu çalışma, düşük şiddetteki akut stresin empati davranışını olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Ayrıca düşük şiddet stres grubunda Vazopressin düzeyleri prefrontal korteks ve amigdala, Oksitosin düzeyleri ise prefrontal kortekste artmıştır. Yüksek şiddetteki akut stres grubunun anksiyete seviyelerinin daha düşük olduğu (açık alan düzeneğinin orta alanında ve yükseltilmiş artı labirent testinin açık kollarında daha uzun süre bulundukları) gözlenmiştir. Ek olarak, yüksek şiddet stres grubunda karar verme becerisinin olumsuz etkilendiği görülmüştür. Gelecek çalışmalar akut stres ve empati alanında cinsiyete bağlı değişimleri, dopaminerjik sistemin ya da stres ilişkili diğer yolların rolünü ortaya koymaya yönelik planlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Sıçan, Vazopressin, Akut stres, Oksitosin, Empati, Prefrontal korteks, Amigdala, Ayak şoku

INVESTIGATION THE EFFECTS OF LOW AND HIGH LEVEL FOOTSHOCK STRESS ON EMPATHY IN RATS

ABSTRACT

Introduction and Aim

It is known that stress which is everywhere in the life of a modern person, has many effects on behavior and cognitive functions. Recent studies indicate that acute stress promotes empathy related prosocial behaviors such as altruism, affiliative behavior. Many factors can affect empathy behavior, such as psychological stress and anxiety. The aims of this study are to investigate the effects of low and high intensity of acute stress and the possible neurotransmitter pathways of the stress effects on empathy.

Method

Thirty adult male Sprague Dawley rats were used in this study. In the study, after 14 days of habituation period, all subjects were trained to rescue the stressed cage mate using the empathy test equipment. At the end of this period all subjects were randomly divided into three groups: i) Control group, ii) 0.2mA foot shock group (low-intensity), iii) 1.6mA foot shock group (high-intensity). Immediately after the foot shocks of the rats, door opening behaviors were recorded as time. After the end of the empathy experiments, the anxiety levels of all rats were initially assessed using the open field test and the elevated plus maze test after 30 minutes. Subsequently subjects were sacrificed, oxytocin and vasopressin levels in amygdala and prefrontal cortex and serum corticosterone levels were measured.

Findings

Low intensity stress group was quicker in opening the door compared to control groups ($p < 0.05$). In the open field test, high intensity stress group spent more time in the center of the open field arena compared to control and low intensity stress group ($p < 0.001$ in both). In the elevated plus maze test, high intensity stress group compared to both low intensity stress and control groups, spent more time in the open arms of elevated plus maze ($p < 0.008$ and $p < 0.03$, respectively), this period was mostly spent in the center area of the

elevated plus maze equipment (compared with control $p < 0.0001$, with low intensity stress $p < 0.001$). Prefrontal cortex oxytocin and vasopressin levels were found to be increased in low intensity stress group (oxytocin: compared with control, $p < 0.05$; vasopressin: compared with control and high intensity stress ($p < 0.0001$ in both). Vasopressin level in amygdala was increased in low intensity stress group compared to control and high intensity stress ($p < 0.05$ in both) Corticosterone level was increased in low intensity stress group compared to control ($p < 0.002$).

Strong positive correlation was found between prefrontal cortex vasopressin levels and activity in middle area of open field test ($r = 0.510$, $p < 0.05$). Strong positive correlation was found between serum corticosterone levels and the activity in the middle area of elevated plus maze test ($r = 0.752$, $p < 0.0001$); between prefrontal cortex vasopressin levels and the activity in the middle area of elevated plus maze test ($r = 0.590$, $p < 0.01$).

Result

In this study, we were able to demonstrate that low intensity acute stress increased empathy behavior. Also in low intensity stress group, vasopressin levels increased in prefrontal cortex and amygdalae, oxytocin level increased in prefrontal cortex. Higher intensity acute stress was associated with a lesser degree of anxiety indicators, i.e. higher ambulation in center cells of open field arena, and in the open arms of elevated plus maze test. In addition, it was seen that decision-making capacity was affected in high intensity stress group. Further research is needed to investigate gender effects, the role of dopaminergic system and other stress related pathways in acute stress.

Keywords: Rat, Vasopressin, Oxytocin, Acute stress, Empathy, Prefrontal cortex, Amygdalae, Foot shock

1 GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Empati, bir başkasının duygularını, içinde bulunduğu durum ya da davranışlarındaki motivasyonu anlamak ve içselleştirmektir. Toplumda birlikte yaşamak, başkalarına karşı saldırganlığı önlemek, insanlar arasında sağlıklı iletişim kurmak için empati oldukça önemlidir. Modern toplumda, empati yoksunluğu, zorbalık, saldırgan davranış, şiddet gibi çeşitli suçlarla bağlantılıdır (1). Yapay zekanın yükselişi, makinelerde bilinçlilik ve empati kavramlarını kapsayan felsefi tartışmaları tetiklemiştir. Günümüzde empati yoksunluğu insanlığın karşılaştığı önemli problemlerin başında gelmektedir. Teknolojik gelişmelere paralel olarak insanoğlu yalnızlaşmakta, toplumda insanların yerini makineler almakta, eş zamanlı insan beyni makineleşmektedir. Olaylar karşısında verdiğimiz tepkiler duygusal anlamdan uzaklaşmakta, otomatisme artmaktadır. Bu bağlamda insan ve “yapay zeka” arasındaki fark gittikçe kapanmaktadır (2).

Emosyonel empati ve kognitif empati olmak üzere iki tip empati tanımlanmıştır. Emosyonel empati *‘ne hissettiğini hissediyorum’* daha primitif empati türü olarak kabul edilmektedir. Duygusal bulaşma ve mimik taklidi bu kapsamda ele alınmaktadır (3). Kognitif empati *‘ne hissettiğini anlıyorum’* daha üst düzey empati formu olarak düşünülmekte, bakış açısı edinme, yardım davranışı gibi bilişsel süreçleri kapsamaktadır (4). Emosyonel empati pek çok hayvan türünde gözlenebilirken, kognitif empati açıkça insan, primat ve kemirgenlerde gözlenmektedir (3).

Kognitif empati ile bağlantılı beyin bölgeleri, “bellek ağı” olarak da anılan ventromedial prefrontal korteks (PFC), temporo-parietal bileşke ve hipokampustan oluşmaktadır. Emosyonel empati, beynin “ayna nöron sistemi” olarak da adlandırılan inferior parietal lobu ve amigdala bölgeleri ile ilişkilidir (5). Empatideki bu ayrıma rağmen normal empatik süreçlerde her iki ilişkili beyin bölgesi birlikte aktiftir (6).

Kemirgenlerde empati ile ilişkili davranışları gösteren pek çok kanıt olmasına rağmen altta yatan nöral mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (3). Empati ile oksitosin (OXT) ve arjinin vazopressin (AVP) reseptörleri arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde pek çok çalışma mevcutken sınırlı sayıda çalışma da empati ile opioid sistemi arasındaki bağlantıya dikkat çekmektedir (7, 8). OXT’nin duygusal ve sosyal davranıştaki rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (8). İnsanlarda yapılan çalışmalarda OXT düzeyi artışı ile güven,

göz teması kurma, ebeveyn-çocuk bağlanma davranışı, aşk ve güven duygusu, yabancılara karşı empati ve cömertçe yaklaşım arasında ilişki saptanmıştır (7, 9, 10). Yalnızca iki aminoasit farkı dışında OXT ile benzer bir kimyasal yapıya sahip olan AVP'nin balıklardan primatlara kadar olan geniş bir yelpazede omurgalıların sosyal sinyalizasyonunda rol oynadığı görülmüştür. AVP'nin ayrıca erkeklerde sosyal iletişim ve babalık davranışında önemli olduğu gösterilmiştir (9, 11).

Akut stres yanıtı homeostazisi yeniden sağlamayı amaçlayan doğal ve adaptif bir mekanizmadır (12). Laboratuvarımızda yürüttüğümüz daha önceki çalışmalarda akut stresin, hem yetişkin hem de adolesan sıçanlarda, hipokampus ilişkili öğrenme ve bellekte artış ile ilişkilendirilen beyin antioksidan enzim aktivitesini arttırdığını göstermiştik (13-15).

Stres yanıtının insan ve kemirgenlerde OXT ve AVP'yi arttırdığı gösterilmiştir. (16, 17). Empati ve stresin, OXT ve AVP üzerinden ortak nörokimyasal yolları paylaştığı düşünülmektedir. Stresin insanlarda “savaş ya da kaç” davranışını tetiklediği ve cömertliği azalttığı gösterilmiştir (18). Yeni yapılan bir çalışmada yüksek kortikosteron düzeylerinin sıçanlarda kısıtlanmış kafes arkadaşına yardım ile ilişkili olduğu bulunmuştur; daha düşük kortikosteron düzeyine sahip olanlar ise daha tutarlı bir yardım davranışı sergilemiştir (19).

1.2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, akut stresin empati davranışı üzerindeki etkisini ve ilişkili nörokimyasal yollar olan OXT ve AVP'nin amigdala ve prefrontal korteksteki değişimlerini araştırmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1. EMPATİ

2.1.1 EMPATİ TANIMI VE TARİHÇESİ:

Empati kelimesi eski Yunanca kökenli olup Yunanca "en-" ("iç, içine, içinde") ve "patheia" ("duygu, acı, hissetme, algılama") köklerinin birleşmesiyle oluşmuştur. İngilizce karşılığı "empathy" Fransızca karşılığı ise "empathie" olan sözcük dilimize "empati" olarak uyarlanmıştır. Türk Dil Kurumu tarafından empati; "*Kişinin kendisini başka bir bilincin yerine koyarak söz konusu bilincin duygularını, isteklerini ve düşüncelerini, denemeksizin anlayabilmesi becerisi*" olarak tanımlanmıştır. Empati kelimesinin tarihçesi Aristo'nun Rhetoric adlı eserine kadar uzanmaktadır. Bu eserde "empathia" animistik duygunun ifadesi için kullanılmıştır (20). Kelimenin İngilizcesi olan "empathy" 1909 yılında bir İngiliz psikolog olan Edward Bradford Titchener tarafından "içinde hissetmek" anlamında kullanılan bir Almanca kelime olan *Einfühlung* sözcüğünün tercümesi olarak kullanılmıştır. '*Einfühlung*' ilk kez 1873 yılında bir Alman filozof Robert Vischer tarafından estetik algının ifadesi için türetilmiştir. Bu kelime daha sonra 1898 yılında başka bir Alman filozof olan Theodor Lipps tarafından 'içinde hissetmek' anlamında kullanılmış ve Sigmund Freud tarafından beğenilerek psikoanaliz alanında kullanılmaya başlanmıştır (21). '*Einfühlung*' kişinin kendisini karşısındaki bir nesneye yansıtması, kendini onun içinde hissederek o nesneyi içine alması ve özümseyerek anlaması olarak tanımlanmaktadır (22).

Empati ile ilgili ilk hayvan çalışmaları Russell Church tarafından 1959 yılında sıçanlarda stres empatisi ile ilgili ilk makalenin yayınlanması ile başlamıştır. Ancak yaklaşık yarım yüzyıl boyunca akademik kabul görmeme ve hayvanda empati çalışmalarının yasaklanması nedenleriyle durağan bir süreç yaşanmıştır. Sonrasında bir primatolog olan Frans de Waal insan-dışı primatlarda empati ile ilişkili bir seri çalışma yayınlamış ve empatinin yalnızca insanlara özgü olmadığını ortaya koymuştur. 2004 yılında Singer ve ark. anterior singulat korteks (ACC) ve anterior insula'nın insanlarda direkt ağrı deneyimi ve dolaylı yoldan hissedilen ağrıya aracılık eden ortak beyin bölgeleri olduğunu göstermiştir. Bu da insanda ağrı ya da stres empatisi alanındaki çalışmalar için dönüm noktası olmuştur. 2006 yılında Langford ve ark. farelerde ağrı empatisi (empatinin daha ilkel formu olan duygusal bulaşma) alanında sosyal yakınlık ile ilişkili davranışlar tanımlamıştır. 2014 yılında

Li ve ark. bu davranış ile ilişkili beyin bölgesini sıçanlarda medial prefrontal korteks (mPFC) olarak tanımlamış, böylece kemirgenlerde ağrı empatisi çalışmaları yeni bir boyut kazanmıştır. Russell Church'ün gözlemsel korku öğrenimi ile ilgili kemirgen modeli 2006'ya dek modifiye edilerek kullanılmaya devam etmiştir. 2010 yılında ise Ben-Ami Bartal ve ark. sıçanların immobilizasyon stresi uygulanan kafes arkadaşlarını serbestleştirmeyi öğrendiğini keşfetmiştir (21). Böylece yardım gibi olumlu sosyal davranışlar kemirgenlerde de gösterilmiştir. Kognitif beceri gerektiren bu empati davranışının kemirgenlerde modellenmesiyle empatiyi etkileyen nörokimyasal süreçlerin incelenmesi olanaklı hale gelmiştir.

2.1.2. EMPATİNİN ÖNEMİ

Empati bireylerin davranışlarına yön verir. Empati düzeyi farklı olan bireylerin farklı davranış örüntüleri sergilemesi, empatiyi insan toplumları için oldukça önemli bir kavram olarak öne çıkarmaktadır. Empati düzeyi daha yüksek olan çocukların olumlu sosyal davranış gösterme oranları ve emosyonel tepkilerinin, empati düzeyi daha düşük olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine empati düzeyi yüksek kişilerin daha fazla olumlu sosyal davranış sergilediği ve fedakarca davrandıkları bildirilmiştir (22). Empati, başkalarına karşı saldırganlığı engeller ve sağlıklı kişisel gelişmeyi teşvik eder. Empati eksikliği zorbalık, saldırgan davranış, şiddet suçu ve cinsel suçla bağlantılıdır (1).

Empati, insanlar arası sağlıklı iletişim için vazgeçilmezdir. Empati yalnızca insanların birbirini anlamasına aracılık etmekle kalmayıp, yaşanan iletişim problemlerinin en az hasarla çözümlenebilmesine de imkan tanımaktadır (22). Bir birey kendisini karşısındaki bireyin yerine koyduğunda, onun duygularını özümseyip dünyaya onun perspektifinden bakmaya başladığında, bu iki birey arasında daha sağlam bir ilişkinin kurulması mümkün olur. Empati bireyler arası güvene dayalı iletişimi de güçlendirir. Empati ile yaklaşılan birey anlaşılmış olmaktan dolayı kendisini rahatlamış hisseder. Böylece empati yapan bireye karşı güven duymaya başlar. Empatik bakış açısını yakalayabilen bireyler başkalarına karşı daha hoşgörülü bir tutum sergileme eğilimindedirler. Hoşgörü yüksek olursa bireyler arası ilişkilerde çatışmaların daha az yaşanması söz konusu olur. Empati becerisi yüksek çalışanların olduğu kurumlarda daha az çatışma ve kriz durumu yaşanması, empatinin iş yaşamı için olan önemini ortaya koymaktadır (23).

Günümüzde insanlığın karşılaştığı temel problemlerin başında empati yoksunluğu gelmektedir. Teknolojik gelişmelere paralel olarak insanoğlu yalnızlaşmakta, toplumda insanların yerini makineler almakta, eş zamanlı insan beyni makineleşmektedir. Olaylar karşısında verdiğimiz tepkiler duygusal anlamdan uzaklaşmakta, otomatisme artmaktadır. Bu bağlamda insan ve “yapay zeka” arasındaki fark gittikçe kapanmakta, öyle ki insan nörobiyolojisinden ilham alınarak tasarlanan yapay zeka için günümüzde ‘bilinçli’ olup olmadığı tartışılmaktadır (2). Belki yakın gelecekte yapay zekalar empati yapabilir düzeye ulaşacak, ve belki de bu anlamda bizden üstün olacaktır.

Empati, aile yaşamında, iş hayatında, evlilik sürecinde, hasta-hekim ilişkilerinde, trafikte, çocuk yetiştirmede kısacası iletişimin söz konusu olduğu hayatın her alanında ihtiyaç duyulan bir beceridir. Daha empatik bir toplum ve daha merhamet sahibi bir dünya yönünde hareket etmek için doğuştan var olan empati becerimizi daha çok kullanmak için gayret gösterilmelidir. Böylece önce bireysel, sonra zamanla toplumsal, ulusal ve uluslararası bağlarımızı güçlendirmek tüm insanlığın hedefi olmalıdır. Dali Lama'nın kısaca şöyle dediği gibi "Sevgi ve merhamet lüks değil gerekliliktir. Onlarsız insanlık hayatta kalamaz." (24).

2.1.3. EMPATİ TÜRLERİ

Empati, duygudurum paylaşımı için kullanılan kapsamlı bir terimdir. Empati bir başkasının duygularını, içinde bulunduğu durum ya da davranışlarındaki motivasyonu anlamak ve içselleştirmektir. Empati kavramsal olarak, taklit ve duygusal bulaşmayı kapsayan basit duygusal davranışlardan, bakış açısı edinme ve hedefli yardım davranışı gibi daha karmaşık süreçlere değin uzanan geniş bir yelpazeyi içermektedir (3).

İnsanda olumlu sosyal davranışın, özveri ve ahlakın temelini oluşturduğuna inanılan empati filogenetik olarak iki alt gruba ayrılmaktadır: Emosyonel empati ve kognitif empati (25). Emosyonel empati ‘*ne hissettiğini hissediyorum*’ daha primitif empati türü olarak kabul edilmektedir (5). Bir başkasının duygularını ya da içinde bulunduğu durumu bilinçli farkındalık olmaksızın deneyimlemek olarak tanımlanmaktadır (3). Preston ve de Waal tarafından oluşturulan algılama-hareket (perception-action) hipotezine göre, bir davranışın başkası tarafından algılanması, kişide o davranışı otomatik olarak aktifler. Bu paylaşılmış davranışın nöral çıktıları, beyinde davranış yanıtının olduğu motor alanlara otomatik olarak ilerler. Bu durum ayna nöron sistemi ile ilişkilidir (5). Ayna nöronlar ilk kez makak maymunlarının ventral premotor korteksindeki F5 alanında yeni bir grup motor nöron olarak

keşfedilmiştir. Bu nöron deşarjının maymunların obje kavrama gibi yalnızca hedefe yönelik motor aktivitelerinde değil aynı zamanda diğer bireylerin (insan ya da maymun) benzer davranışlarını gözlemlerken de gerçekleştiği tespit edilmiştir. İnsanlarda da bir hareketin gözlemi sırasında premotor alan ve posterior parietal kortekste (maymunlarda ayna nöronların tanımlandığı alanların insandaki muhtemel homoloğu) güçlü aktivasyon gözlenmiştir (26). Nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bilgilere göre insanda ayna nöron sisteminin asıl yerleşim bölgeleri inferior frontal korteks ve posterior parietal kortekstir (27). Inferior frontal kortekste yer alan ayna nöron aktivasyonunun sadece motor aktiviteler sırasında değil, duygu tanıma ve değerlendirme, sosyal iletişim ve paylaşım, emosyonel empati sırasında da gerçekleştiği gösterilmiştir (5, 27).

Duygusal bulaşma (emotional contagion) ve taklit (mimicry) emosyonel empati başlığı altında incelenen empati ilişkili davranışlardır (3). Duygusal bulaşmaya örnek olarak başka bebeklerin ağlamasını duyan bebeğin ağlamaya başlaması verilebilir. Bu durum bireyin kendisi ile başkası ayrımı yapma yeteneğini geliştirmesinden çok önce görülmektedir. Dolayısıyla bilinçdışı gerçekleştirilen duygu transferidir (28). Pupil çapı küçük olan üzgün yüzlerin fotoğrafına bakan kişilerde pupil çapının küçüldüğü gösterilmiş ve pupiller bulaşma olarak adlandırılmıştır (29). Gülen birini görünce gülümsemek ya da yetişkinlerdeki bulaşıcı esneme de duygusal bulaşmaya verilebilecek diğer örneklerdir (3, 30). Sosyal yakınlık ile de ilişkili bulunan bulaşıcı esneme, insan ,şempanze, tavşan ve köpeklerde gösterilmiştir (31-34). Taklit (mimicry) ise başka biriyle senkronize gerçekleştirilen afektif yanıtlar, vokalizasyon, duruş ya da hareket olarak tanımlanmaktadır. Özünde taklit ve duygusal bulaşma, birbiri içine geçmiş kavramlardır. Duygusal bulaşma, içerisinde taklit komponenti barındırabilir ya da yalın bir şekilde de gözlenebilir (28).

Kognitif empati '*ne hissettiğini anlıyorum*' daha üst düzey empati formu olarak düşünülmekte, bakış açısı edinme, yardım davranışı gibi bilişsel süreçleri kapsamaktadır. 'Akıl teorisi' olarak da adlandırılan bu yüksek form empati türü başka birinin kendisinden farklı olduğunun ayrımını yapabilme ve zihinselleştirme yeteneğine ihtiyaç duymaktadır (4, 5). Emosyonel empati inferior frontal gyrus (Brodmann 44. Alan, Broca alanı) tarafından yönetilirken, nörogörüntüleme çalışmaları kognitif empatinin ventromedial prefrontal korteks (vmPFC, Brodmann 10 ve 11. Alanları) tarafından yönetildiğini göstermektedir (5).

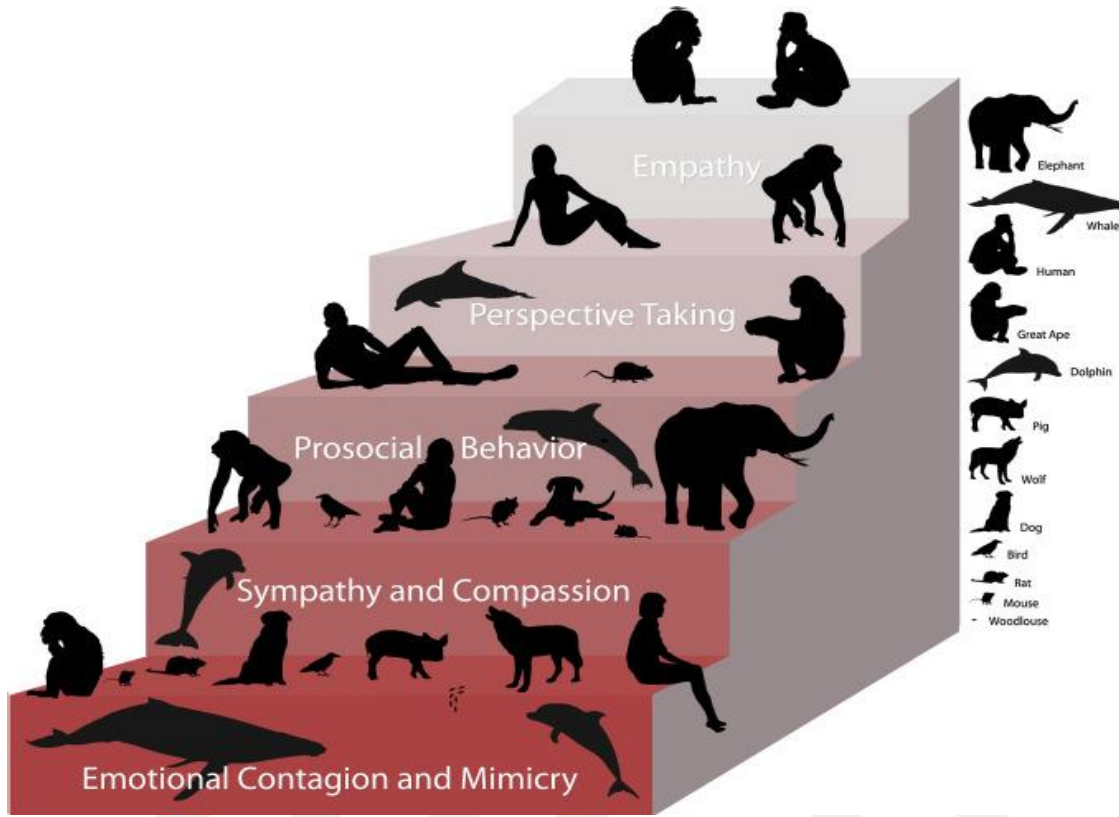
2.1.4. KEMİRGENLERDE EMPATİ

Bir toplumu oluşturan bireyler o toplumda belli bir statüye erişmek, kaynakları elde etmek ve çoğalmak için başarılı toplumsal ilişkiler kurmak ve geliştirmek zorundadır. Bu da bireylerin yaşamını sürdürebilmesi için hayati öneme sahip olan “başkalarının duygularını anlayabilme” kapasitelerinin gelişmesine neden olmuştur. Bu nedenle empati benzeri davranışlar türler arasında korunmuştur (3).

Geleneksel görüş, empatinin insanlara has bir özellik olduğu idi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda kemirgen ve primatlarda ağrı ve korku empatisi ile fedakarlık ve yardım davranışı gibi olumlu sosyal davranışların gösterilmesi sayesinde bu düşünce geçerliliğini yitirmiştir. Kemirgenlerde empatinin keşfi ayrı bir öneme sahiptir çünkü insanda ahlakın temelini oluşturan empati, olumlu sosyal davranış ve fedakarlığın beyindeki mekanizmalarını nöral yollarıyla birlikte hem moleküler hem de hücresel düzeyde inceleme olanağı sunmaktadır (21). Yiyeceği elde etmek için kaldıracağı basmayı öğrenen sıçanın, kaldıracağı bastığında türdeşinin elektrik şokuna maruz kaldığını gördüğünde, bu kez kaldıracağı basmadığı gözlenmiştir (35). Bu konuda yapılmış öncül çalışmalardan diğerinde ise, bir sıçanın kuyruğundan asılı durumdaki türdeşini kurtarmak için çaba sarfettiği gösterilmiştir. Bu da sıçanlarda fedakarlık olarak nitelendirilmiştir (36).

Pek çok hayvan türü (kuş, kemirgen, fil, köpek, domuz, yunus, balina, kurt, primat vs.) emosyonel empati yeteneğine sahipken, kognitif empati açıkça insan ve primatlarda gözlenmektedir. Rodentlerde ise kognitif empati yardım davranışı olarak çalışılmaktadır. Çünkü yardım gibi olumlu sosyal davranışlar, bakış açısı edinme gibi kognitif becerilerden kaynaklanmaktadır (3). Bu da kemirgenlerde emosyonel empatinin açıkça gözlenebilmesinin yanısıra kognitif empatiyi de dolaylı yoldan yardım davranışı şeklinde gösterdiklerine işaret etmektedir. Bu bağlamda sıçanlar hareketi kısıtlanmış ya da stresli kafes arkadaşına kapı açması konusunda eğitilmiştir. Kapı açmayı öğrenen sıçanların zamanla kapı açma sürelerinde kısalma saptanmıştır. Sıçanların kapı açma davranışını yalnızca kafes arkadaşları stresliyken gerçekleştirdiği, farklı bir obje varlığında ya da stres alanı boşken kapı açmadıkları gözlenmiştir. Ayrıca dişi ratlar kafes arkadaşını serbestleştirme konusunda erkeklerden daha meyilli bulunmuşlardır. Sıçanlar stresli türdeşini kurtarmak için ya da çikolata ödülüne ulaşmak için kapı açma arasında tercih yapması gerektiğinde genellikle türdeşine de kapı açmış ve çikolatayı paylaşmıştır. Bu olumlu sosyal davranışın altında yatan duygusal motivasyonun, empatinin kemirgenlerdeki karşılığı olduğu düşünülmektedir (37).

Kemirgenlerde empati ile ilişkili davranışları gösteren pek çok kanıt olmasına rağmen altta yatan nöral mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (3).

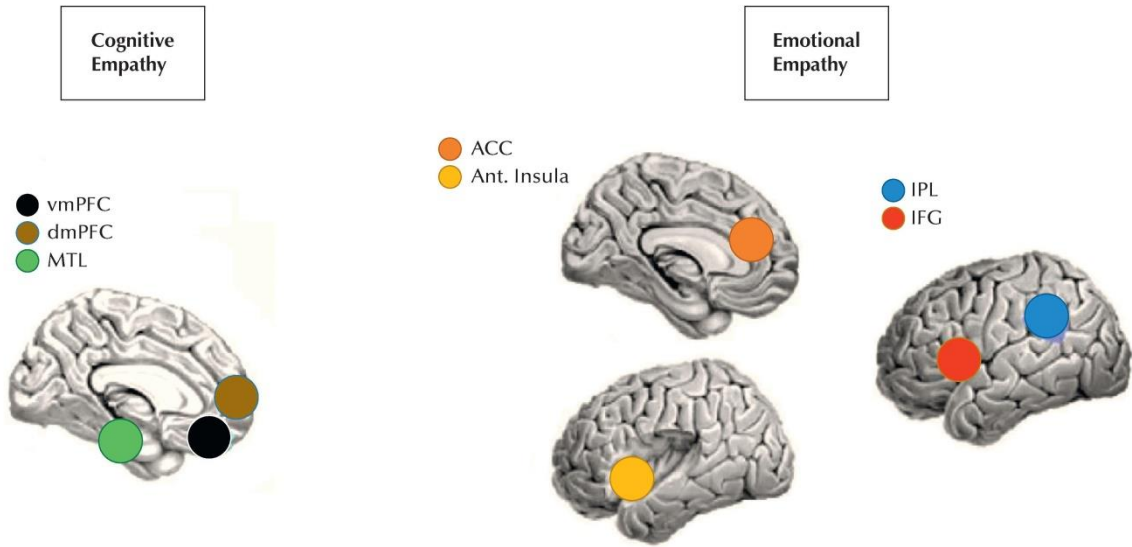


Şekil 1: Farklı hayvan türlerinde görülen empati ilişkili davranışlar (3)

2.1.5. EMPATİ İLİŞKİLİ BEYİN BÖLGELERİ

Emosyonel empati, beynin “ayna nöron sistemi” olarak adlandırılan beyin bölgeleri tarafından yönetilmektedir. Ayna nöron sistemini oluşturan bileşenler; inferior frontal gyrus (IFG), inferior parietal lob (IPL), anterior insula, anterior ve posterior singulat korteks, temporoparietal bileşke ve amigdala’dır.

Kognitif empati ile ilişkili beyin bölgeleri “bellek ağı” olarak bilinmektedir. Bellek ağını oluşturan beyin bölgeleri; medial prefrontal korteks (mPFC) [dorsomedial (dmPFC) ve ventromedial (vmPFC) prefrontal korteks], superior temporal sulcus (STS), temporoparietal bileşke (TPJ) ve temporal kutup (TP)’tur (38).



Şekil 2: Emosyonel ve kognitif empatinin bileşenleri (38)

Prefrontal korteks (PFC) : Frontal korteksin ön uç bölümlerine ve orbital yüzeyine verilen isimdir ve göz hareketleri, konuşma gibi özgül hareketlerin motor kontrolünü sağlayan ve davranışla ilişkili olan frontal bölgedir. PFC'nin büyüklüğü filogenetik olarak giderek artmıştır ve halen insan beyin korteksinin %29'unu oluşturan önemli bir bölgedir. Prefrontal korteksin iç (medial) ve yan (lateral) olarak iki yüzü vardır. İç PFC (Medial PFC), BA25 ve 32'ye eş olan bölümdür. Yan PFC (Lateral PFC) ise 3 bölüme ayrılarak incelenir:

1. Ön (anterior) PFC: Broadman 10. alana (BA10) eş olan bölümdür. Ön PFC komşuluğundaki BA11, BA12 ve BA14 numaralı alanlar orbitofrontal korteks (OFC) olarak adlandırılır.

2. Arka-yan (dorsolateral) PFC: BA9 ve 46'ya eş olan bölümdür.

3. Ön-yan (ventrolateral) PFC: BA44, 45 ve 47'ye eş olan bölüm.(39)

PFC diğer beyin bölgeleri ile oldukça yaygın bir bağlantı ağına sahiptir. Bu geniş bağlantıları sayesinde düşünce, hareket ve duyguları düzenler. PFC işlemleri, davranışın esnek bir şekilde düzenlenmesini sağlayarak, değişen çevreye doğru tepki vermemizi sağlar (40).

Amigdala: Beynin medial temporal lobunun derinliklerinde yerleşen nöronların oluşturduğu beyin bölümü olan amigdala, birbiriyle bağlantılı 15 farklı nükleustan oluşmaktadır (41). Duygusal hafıza ve duygusal tepkilerin oluşmasındaki primer role sahip

bölge olan amigdala, limbik sistemin bir parçasıdır. Amigdalada çeşitli peptit yapıdaki hormonlar için reseptörler mevcuttur: opioid peptitler, OXT, AVP, CRH ve nöropeptit Y bunlardan birkaçıdır. Amigdalanın; korku, beslenme ve seksüel davranışın düzenlenmesinden sorumlu beyin bölgesi olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Duygusal fonksiyonlar üzerindeki rolü ise nispeten yeni anlaşılmıştır. Bunlara ek olarak dikkat, algı ve bellek üzerinde kognitif fonksiyonlara sahiptir (42). Amigdala pek çok memeli türünde sosyal davranışı yönetmektedir. İnsan dışı primatlarda yapılan çalışmalar amigdala lezyonunda agresyon, sosyal izolasyon, olumlu sosyal davranışlarda (tımarlama gibi) azalma olduğunu açıkça ortaya koymuştur (41). Amigdaladaki yapısal ve/veya fonksiyonel değişimler insanlarda post-travmatik stres bozukluğu (PTSD), depresyon, şizofreni, otizm gibi psikiyatrik hastalıklarla ilişkilidir (42). Bu hastalık gruplarında empati becerisinin olumsuz etkilendiği bilinmektedir.

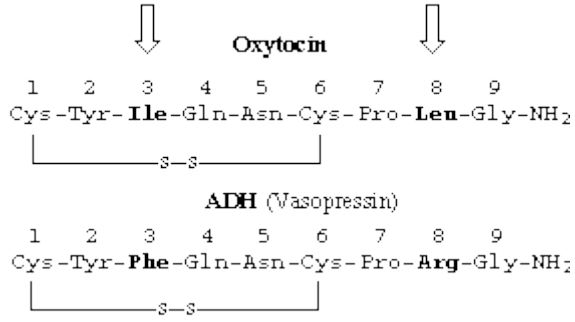
2.1.6. EMPATİ İLİŞKİLİ NÖROKİMYASAL YOLAKLAR

Başkalarının duygularını anlama, paylaşma ve karşılık verme becerisi olan empati, insan sosyokognitif fonksiyonunun ayırtedici özelliği olarak düşünülmekte ve zihinselleştirme yeteneğine ihtiyaç duymaktadır. İnsanlarda empati ile OXT ve AVP reseptörleri arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde pek çok çalışma mevcuttur (7, 8). Opioid ve dopamin-serotonin sistemleri de empati ve sosyal davranışla ilişkilendirilen diğer nörokimyasal yolaklardır.

2.1.6.1. OKSİTOSİN VE VAZOPRESSİN YOLAĞI

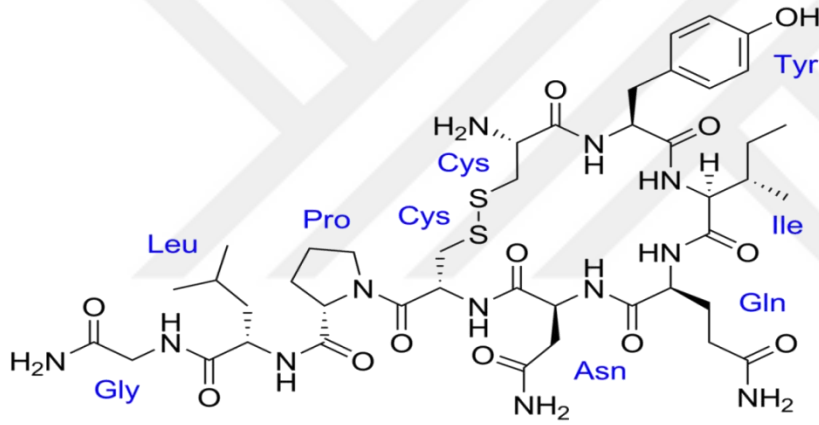
2.1.6.1.1. Oksitosin ve Vazopressin Biyosentez, Nöron İçi Taşıma Ve Salgılama

Nörohipofiziyal hormonlar olan OXT ve AVP, memelilerde hipotalamusun supraoptik (SON) ve paraventriküler (PVN) nükleuslarındaki magnosellüler nöronlarda sentezlenen dokuz aminoasitli peptitlerdir. AVP, antidiüretik hormon (ADH) olarak da isimlendirilmektedir. Bu iki hormonun aminoasit dizilimleri aşağıdaki gibidir:

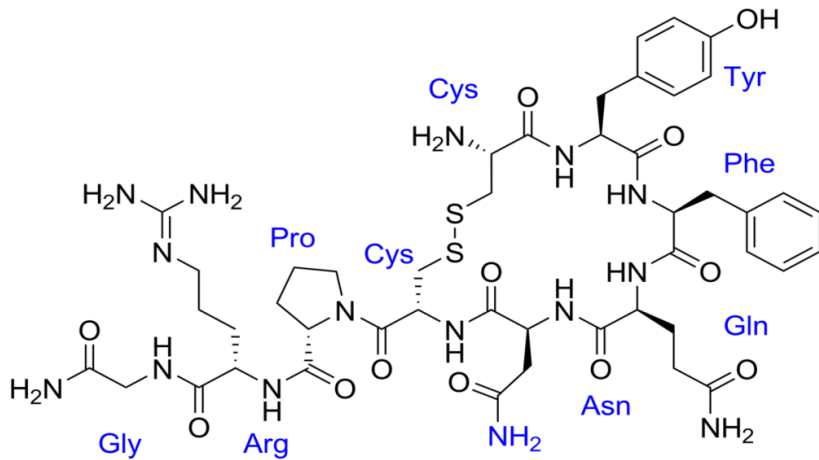


Şekil 3: OXT ve AVP aminoasit dizilimleri

OXT'nin yapısındaki izolösın ve lösının yerini, AVP'nin yapısında fenilalanin ve arjinin alması dışında bu iki hormon aynı yapıya sahiptir. Bu yapısal benzerlik, işlevlerindeki kısmi benzerliği de açıklamaktadır.

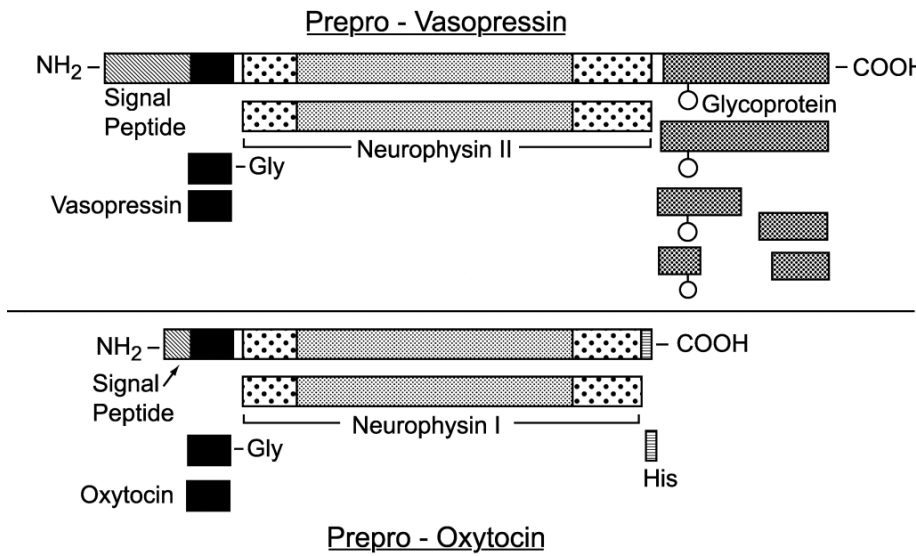


Şekil 4: OXT molekülü



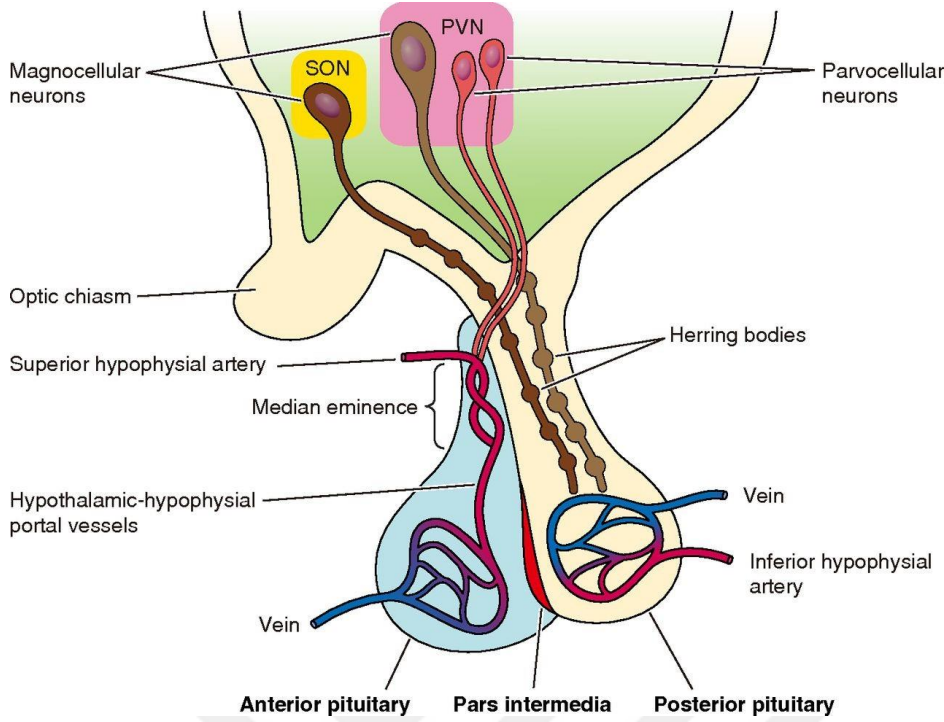
Şekil 5: AVP molekülü

AVP asıl olarak SON'da, OXT ise PVN'de üretilir. Bu nükleusların her biri, ürettikleri asıl hormonun yaklaşık altıda biri kadar da diğer hormonu üretebilir. OXT ve AVP sırasıyla prepro-oksifizin ve prepro-pressofizin olarak adlandırılan daha büyük öncül moleküllerden sentezlenir. Bu prohormonların her biri kendilerini sentezleyen nöronların içindeki salgısal granüllerde ilişkili karakteristik bir nörofizin ile OXT ya da AVP'ye bölünür. Prepro-pressofizin'den 19 aminoasitli bir işaret peptidi, AVP, nörofizin-2 ve kopeptin oluşurken, prepro-oksifizin'den OXT ve nörofizin-1 oluşur.



Şekil 6: OXT ve AVP'nin öncül molekülleri (43)

Nörofizinler OXT ve AVP nin hipofizin posterior lobuna akson boyunca taşınmasında görev alırken kopeptinlerin işlevi tanımlanmamıştır. OXT ve AVP Herring cisimcikleri içinde aksoplazma ile akson ucuna taşınır. Hormonların hipofize ulaşmaları birkaç gün sürer. Arka hipofizde yer alan salgısal veziküllerde depolanır ve periferik dolaşıma salınır. Salgısal veziküllerde serbest OXT ya da AVP ilgili nörofizin ile birlikte bulunur. Dinlenim durumunda bazal düzeyde OXT ve AVP salınımı vardır. Sekretuar nöronların uyarılması ve depolarizasyon dalgasının akson ucuna ulaşmasıyla salgılanma artar. Bu salgılanma Ca⁺⁺'a bağımlı ekzositozla gerçekleşir. Nörofizin ve hormon birlikte salgılanır. Nörofizinlerin salgılanma sonrası bilinen bir işlevi yoktur. Akson terminallerinden salınım ek olarak OXT ve AVP'nin ekstrasellüler alana dendritik salınımı söz konusudur. Böylece lokal etkisinin yanında diffüzyon yoluyla beynin uzak bölgelerinde de etki gösterebilir. PVN'deki az sayıda parvosellüler nöron OXT ve AVP üretilip direkt olarak beynin diğer bölgelerine projekte olmaktadır (44-47).



Şekil 7: OXT ve AVP salınımı (46)

2.1.6.1.2. Oksitosin ve Vazopressin Reseptörleri

Hedef organlarda üç farklı çeşit AVP reseptörü (AVPR) ve tek çeşit OXT reseptörü (OXTR) bulunmaktadır. Bu reseptörler G proteinleri ile eşleşmiş yedi adet transmembran proteininden oluşur. AVPR alt tipleri; V1A, V1B ve V2'dir. V1A reseptörleri arter ve venlerin duvarında bulunarak AVP'nin vazokonstriktör etkisine aracılık eder. Ayrıca karaciğer, adrenal korteks, uterus, platelet ve SSS'de de varlığı gösterilmiştir. V2 reseptörleri renal distal ve toplayıcı tübüllerde su emilimini sağlar. V1B reseptörü (V3) ise ön hipofizde bulunur ve ACTH salgılatır. OXTR, uterin kontraksiyon ve memeden süt ejeksiyonuna aracılık eder. OXTR myometrium, endometrium epitel hücreleri, meme, hipofiz, beyin, böbrek, timüs, over ve testislerde gösterilmiştir. V1A, V1B ve OXTR, Gq proteini ile eşleşmiştir ve fosfolipaz C yolağını kullanır. Hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunu arttırarak fosfatidilinozitol hidrolizi üzerinden etki gösterir. V2 reseptörü Gs proteini ile eşleşmiştir ve adenilat siklaz yolağını kullanır (46, 48).

Hem nörotransmitter hem hormon olarak görev alan bu iki peptitten OXT'nin hedefleri hipotalamus, amigdala, hipokampus, beyin sapı, otonom sinir sisteminin özellikle parasempatik dalları, kalp, uterus gibi oldukça geniş yelpazeye sahiptir (50). OXTR beyinde başta amigdala, hipotalamus ve anterior singulat korteks olmak üzere, duygulanım ve sosyal davranış ile ilişkili yapılarda yerleşmiştir. Beyinde salınan peptitlerin önemli bir kaynağı dendritlerdir ve bu salınım sadece sinapslarla sınırlı kalmamaktadır. SSS'deki peptitlerin yarı ömrü uzundur ve bu nedenle ekstrasellüler sıvıda birikim söz konusudur. Dolayısıyla salındıktan sonra uzak hedeflere difüze olabilmektedir. Bu nedenle OXTR ve AVPR'nin beyindeki dağılımları, bu nöropeptitlerin salınım yerlerine göre daha doğru bilgi vermektedir (8).

2.1.6.1.3. Oksitosin ve Vazopressinin Fizyolojik Etkileri

Nörohipofiziyal bir hormon olan OXT'nin etkileri oldukça çeşitlidir. Uterusun miyometrial ve meme bezinin myoepitelyal hücreleri üzerine kontraktıl etkisinin yanı sıra endometrial prostaglandin üretimini, hipofizden prolaktin salınımını, lüteolizisi, sperm transportunu ve natriüresi uyarır. Bir nörotransmitter olarak OXT, seksüel davranış, sosyal bağlanma ve annelik davranışına aracılık eder. Ayrıca anksiyolitik etkisine ek olarak yiyecek ve tuz iştahını baskılayıcı etki gösterir. AVP ise aralarındaki güçlü benzerliğe rağmen OXT'den farklı fizyolojik etkilere sahiptir. AVP, renal su geriemiilimini uyarır, vazokonstrüksiyon, hepatik glukojenoliz, adrenal steroid sekresyonu, trombosit agregasyonu ve hipofizden kortikotropin salınımını uyarır. Bir nörotransmitter olarak AVP, vücut ısısının düzenlenmesinde, öğrenme ve bellek süreçlerinde gereklidir (48).

2.1.6.1.4. Oksitosin ve Empati İlişkisi

İnsanda OXT'nin duygusal ve sosyal davranış üzerindeki rolü son yıllarda oldukça açık bir şekilde ifade edilmektedir (8). Konuyla ilgili literatürde pek çok insan çalışması mevcuttur. İnsanlarda intranazal OXT uygulamasının cömertlik (51), güven (52), göz teması kurma (53) ve başkalarının afektif durumu ile ilgili sonuç çıkarma yeteneğini arttırdığı bulunmuştur (54). OXT'nin sadece mutlu yüz ifadelerini tanıma yeteneğini arttırıp (55) olumsuz yüz ifadelerini tanıma yeteneğini ise azalttığına işaret eden yayınlar da mevcuttur (56).

OXT'nin empati yoksunluğu gibi ciddi sosyal bozukluklarla karakterize otizm spektrum hastalıklarda (ASD) bozulan sosyal davranışların düzenlenmesinde oldukça önemli olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (57-59). ASD'li çocuklarda plazma OXT düzeylerinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir (60). İntranazal OXT'in erkeklerde zihin okumayı geliştirdiği ve otizm spektrum hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (54). Sosyal anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılan bazı çalışmalar OXT uygulamasının konuşma performansını arttırdığını (61) ve bu hastalarda korkunç yüzlere karşı artmış amigdala reaktivitesini azalttığını göstermiştir (62). OXT fonksiyon bozukluğunda ortaya çıktığı gösterilen ciddi sosyal defisitlerle karakterize bu tür mental hastalıkların nörobiyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen araştırmacılar bu tür hastalıklarda OXT'nin umut vadeden bir hedef olduğunu öne sürmektedir (63).

OXT düzeyleri güvenilir davranışla da ilişkilendirilmiştir. İntranazal OXT uygulaması hem güven duygusunu, hem de insan yüzünün güvenilirlik algısını arttırmaktadır. Ayrıca sosyal ilişkilerde sadece OXT güveni arttırmamakta, güven de OXT düzeyleri üzerine pozitif feedback etki göstermektedir (8). İnsanlarda plazma OXT düzeylerinin ölçüldüğü başka çalışmalarda OXT düzeyleriyle ebeveyn-çocuk bağlanma davranışı (64), aşk ve güven duygusu (65), yabancılara karşı empati ve cömertçe yaklaşım arasında ilişki saptanmıştır (66). OXT insanda, çiftler arasında etkileşim ve yakın ilişkiler kurmak için de gereklidir. Plazma OXT'nin yeni aşıklar arasında tek bireylere oranla daha yüksek olması ve birbirine daha çok temasta bulunan evli çiftlerde kontrollere göre salgısal OXT 'in artmış bulunması yakın ilişki ve iletişimde OXT' in rolünü ortaya koymaktadır (8).

OXT, toplumsal davranışları olduğu gibi empati davranışını da desteklemektedir (50). OXT'nin HPA aksı ile etkileşim içerisinde olduğu ve stres yanıtını zayıflattığı da bilinmektedir. OXT, kortizol seviyelerini düşürerek potent anksiyolitik etkilere sahiptir. İnsan genomunda OXTR geni üçüncü kromozomda yerleşmiştir. Bu genin intron 3 bölgesinde gerçekleşen adenin (A) ya da guanin (G) tek nükleotid polimorfizmi insanda otizm ile ilişkilendirilmiştir. OXTR'nin empati ve stres profili üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada homozigot G alleli (GG) taşıyıcılarının, A allelinin tek (AG) ya da iki kopyasını (AA) taşıyan bireylere kıyasla empati düzeylerinin daha yüksek olduğu ve olaylar karşısında stres yanıtlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile OXT'nin hem empati davranışı hem de stres yanıtı üzerine etkileri ortaya konmuştur (50). Diğer bir çalışmada ise

duygusal video izletilen kişilerin OXT düzeylerinde anlamlı artış bulunmuştur. Ayrıca empati düzeylerinin de bu OXT artışıyla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (66). İntranazal OXT verilen erkeklerde emosyonel empati düzeyinde artış bildiren çalışma da mevcuttur (67).

OXT sadece insanlarda değil pek çok canlı türünde de empati ilişkili davranışlar üzerine olumlu etkilere sahiptir. OXT injeksiyonu; primat, fare, sıçan ve koyun gibi pek çok türde de olumlu sosyal davranışları arttırmıştır (50). Oldukça sosyal ve monogamik bir fare türü olan *Microtus Ochrogaster* üzerinde yapılan bir çalışmaya göre bu tür farelerin stresli türdeşine, empati ilişkili bir davranış olduğu düşünülen ve teselli anlamına gelen “tımarlama” (allogrooming) davranışında bulunduğu ve anterior singulat korteks’e OXTR antagonisti infüzyonuyla bu davranışın kaybolduğu gözlenmiştir (68). Ayrıca OXT’nin erkek sıçanlarda nükleus accumbens ve medial PFC’deki ekstrasellüler dopamini artırarak primitif empati türü olan esnemeyi indüklediği gösterilmiştir (69). OXTR defisiti oluşturulmuş fare modelinde agresyon artışı, yavru bakımı ve sosyal hafıza sorunları gibi anormal sosyal ve duygusal davranışlar gözlenmiştir (70, 71).

2.1.6.1.5. Vazopressin ve Empati İlişkisi

Empati ile ilgili bilinen nörokimyasal yollar oldukça sınırlıdır. Tıpkı OXT gibi AVP de empati ile ilişkilendirilmiş diğer bir nörotransmitterdir. Memelilerde AVP, memeli-dışı hayvanlardaki homologu ise arginine vasotocin (AVT) adı ile bilinen sistem vertebralı grubunda yer alan pek çok türde sosyal davranışı düzenlemektedir (72). Yalnızca iki aminoasit farkı dışında OXT ile benzer bir kimyasal yapıya sahip olan AVP’nin, balıklardan primatlara kadar olan geniş bir yelpazede omurgalıların sosyal sinyalizasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (73).

İnsanlarda AVPR genlerinin empati üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Son yapılan çalışmalar V1A reseptörünün insanlarda olumlu sosyal davranışlara aracılık ettiği yönündedir. Yeni yapılan bir çalışmada V1B reseptörünün aracılığı ile emosyonel empatinin arttığı saptanmıştır (74). İnsanlarda intranazal olarak verilen OXT ve AVP’nin her ikisinin de bağlanma, güven, cömertlik ve duyguların tanınması gibi sosyal davranışlarda aracı olduğu görülmüştür (75). Ayrıca insanda sosyal farkındalığı artırarak tanımayı kolaylaştırdığı ve ilişkili beyin bölgesi olan temporoparietal bileşkede aktivasyona neden olduğu tespit edilmiş, böylece AVP’nin sosyal davranış üzerine yapıcı etkileri pekiştirilmiştir (76). Başka bir çalışmada intranazal olarak uygulanan AVP’nin sosyal

davranış üzerine etkisinin cinsiyete göre değişim gösterdiği, kadınlarda hemcinslerine karşı daha olumlu yaklaşıma, erkeklerde ise saldırganca davranışa neden olduğu bildirilmiştir (72). Hassas ebeveynlik ile OXT ve AVP V1a reseptör polimorfizmi arasındaki ilişki olduğu da tespit edilmiştir (77, 78). OXT ve AVP yapı olarak birbirine çok benzese de, AVP'nin erkeklerde sosyal iletişimde OXT'den daha önemli olduğu görülmüştür (73). Ayrıca AVP'nin kemirgenlerde, primat ve insanlarda babalık davranışı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (11, 79, 80). Sosyal kognisyon bozukluğu ve empati yapma yeteneğinde azalma ile karakterize otizmde AVPR'de defisit olduğu gözlenmiştir (81). Ayrıca deney hayvanı çalışmaları bu iki sosyal nöropeptidin ebeveynlik ve agresyon gibi emosyonel davranışlardaki rollerini ortaya koymuştur (52, 82, 83)

2.1.6.2. OPIOİD YOLAĞI

2.1.6.2.1. Opioid Peptitler ve Sentezi

“*Opioid*” terimi, morfin benzeri etki gösteren ve alkaloidlerden peptitlere kadar farklı kimyasal yapılara sahip tüm bileşikleri kapsamaktadır. Opioid kullanımı birkaç bin yıllık geçmişe dayanmaktadır. Tarih boyunca opioidler analjezik amaçlı kullanılmasının yanı sıra tıbbi ya da tıp dışı alanlarda keyif verici madde olarak da kullanılmıştır. Uzun kullanım geçmişine rağmen opioid etkisinin altında yatan mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir. 1974'te yapılan bir çalışmada özellikle periakueduktal gri madde gibi beyin belirli bölgelerinin uyarılmasının analjezik etkiye yol açtığı gözlenmiştir (84). 1976'da ise bu çalışmanın devamı olarak opioid antagonisti naloksanın bu analjezik etkiyi bloke ettiği gösterilmiştir (85). Bu gözlemler beyinde endojen opioidlerin varlığına dikkat çekmiştir. Sonrasında bu endojen kimyasallar üzerine yapılan araştırmalar hız kazanmış ve iki pentapeptid izole edilip “*enkefalin*” olarak tanımlanmıştır. Birisi metiyonin (met-enkefalin), diğeri ise lösin (leu-enkefalin)'dir. Daha sonra beyin dokusunda B-endorfin ve dinorfin tanımlanmıştır. Günümüze kadar beyinde farklı bileşik yapısına sahip en az on tane endojen opioidin varlığı gösterilmiştir.

Endojen opioidler aynı ya da farklı öncül proteinlerden sentezlenebilirler. Tüm memeli opioid peptitleri farklı genler tarafından kodlanan üç adet prekürsörden sentezlenir. Bunlar; pro-opiomelanokortin (POMC), pro-enkefalin (PENK) ve pro-dinorfin (PDYN)'dir (86). Üç öncül peptit ve bunlardan sentezlenen endojen opioidler tablo'da gösterilmiştir:

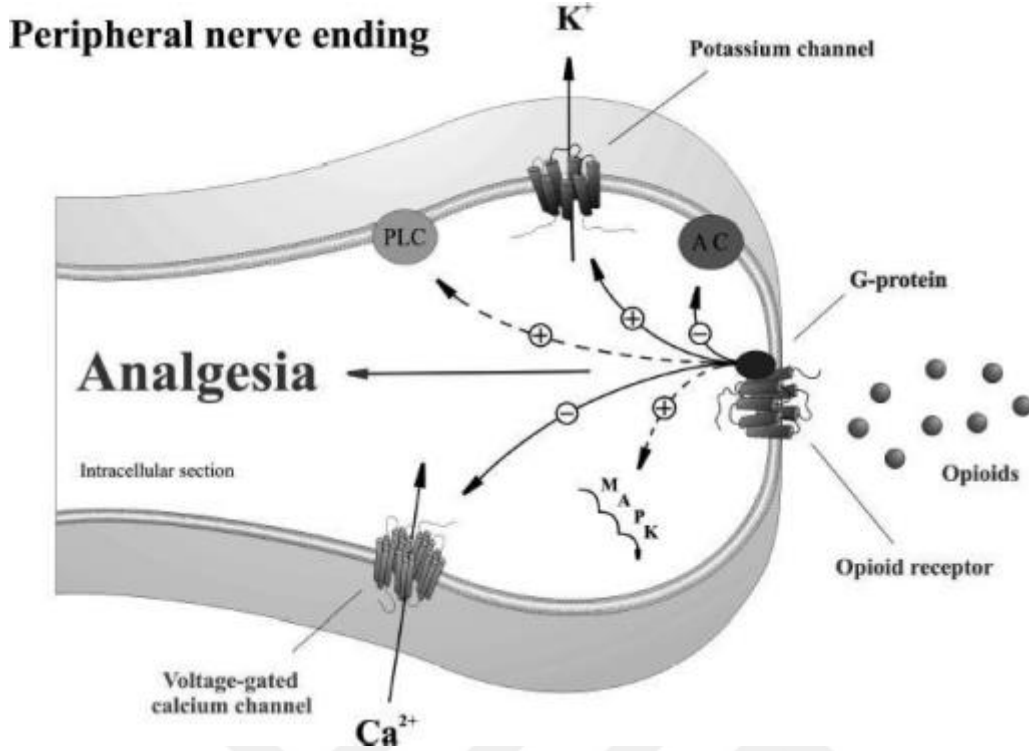
Precursor molecules	Products	Relative opioid receptor affinity
Pro-opiomelanocortin (POMC)	Endorphins e.g. β -endorphin and other non-opioid peptides e.g. ACTH	μ
Proenkephalin	Enkephalins e.g. Leu ⁵ enkephalin, Met ⁵ enkephalin, extended Met ⁵ enkephalins	δ μ μ
Prodynorphin	Dynorphins e.g. dynorphin A	κ
(ACTH, adrenocorticotrophic hormone.)		

Şekil 10: Endojen opioid peptitler

Pro-opiomelanokortin hipofiz bezinin ön ve orta loblarında ve beyinde bulunur ve B-endorfini içerir. B-endorfin hipofiz bezinden dolaşıma salınır. Pro-enkefalin ise beyinde met-enkefalin ve leu-enkefalin'in öncülüdür. İlk olarak adrenal medullada tanımlanmıştır. Bir adet pro-enkefalin molekülü; dört met-enkefalin, bir leu-enkefalin, bir oktapeptit ve bir heptapeptit içerir. Üçüncü öncül molekül olan pro-dinorfin ise dinorfin ve neoendorfin öncülüdür. Dinorfin1-17 duodenumda, dinorfin1-8 arka hipofiz ve hipotalamusta, alfa ve beta-neoendorfinler ise hipotalamusta bulunur (47).

2.1.6.2.2. Opioid Reseptörleri

Opioid bileşikleri, etkilerini spesifik opioid reseptörlerinin aktivasyonu üzerinden gerçekleştirir. Majör opioid reseptör ailesi mü (μ), kappa (κ) ve delta (δ) ve opioid receptor-like orphan receptor (ORL)'den oluşmaktadır. Bu reseptörlerin fizyolojik etkileri, beyin ve diğer bölgelerdeki dağılımları ve opioid peptit türlerine karşı afiniteleri birbirinden farklıdır. Opioid reseptörleri G proteiniyle eşleşmiş yedi adet transmembran proteininden oluşur ve adenilat siklaz inhibisyonu yaparlar. μ reseptör aktivasyonu K^+ iletimini ve santral nöronlarda hiperpolarizasyonu uyarırken κ ve δ reseptör aktivasyonu Ca^{++} kanallarının kapanmasına neden olur. Endorfinler yalnızca analjeziye aracılık eden ana reseptör olan μ reseptörüne bağlanır. Diğer opioidler ise pek çok opioid reseptörüne bağlanabilmektedir (47, 86).



Şekil 11: Opioid reseptör aracılı analjezi modeli (87)

Opioid reseptörleri sinir sistemi dışında kalp, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem ve üreme sisteminde de yer almaktadır. Bu reseptörlerin ekspresyon ve dağılımları hayvan türleri arasında olduğu gibi organlar arasında da oldukça değişiklik göstermektedir (86).

Opioid reseptörleri ağrı modülasyonu, hareket, duygudurum, diürez, termoregülasyon ve stres gibi pek çok fizyolojik işlev için gereklidir. Ayrıca solunum, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemde de düzenleyici rol oynar. Diğer yandan opioid bileşiklerin kontrolsüz kullanımı bağımlılığa yol açmaktadır (86).

2.1.6.2.3. Opioid ve Empati İlişkisi

Opioidler, nöropeptit çalışmalarına ek olarak sosyal davranıştaki rolleri sebebiyle son yıllarda dikkat çekmektedir (88). Opioid bağımlılarında madde yoksunluğunda gözlenen arama davranışının bağlanma davranışına benzerliğinden dolayı opioidlerin bağlanmada rol oynayan mekanizmalardan biri olabileceği öne sürülmüştür (89). “Sosyal bağlanmada beyin opioid teorisi (BOTSA)” olarak adlandırılan bu hipotez birkaç bulgu ile de desteklenmiştir. Birincisi; sosyal temas sırasında endojen opioidler salınmakta ve bunun tatmin edici bir bağlanma hissi yarattığı düşünülmektedir (90). İkincisi, eksojen opioidler bağlanma ihtiyacını

azaltırken, opioid reseptör blokörleri muhtemelen ayrılma stresi oluşturarak hayvanların sosyal temas için araştırma davranışını arttırmaktadır (91). Bu teori, μ opioid reseptöründeki genetik polimorfizm ile insanlarda sosyal bağlanma davranışı değişimlerinin ilişkilendirildiği bir çalışma ile desteklenmiştir (92). Opioid bileşikleri bağlanma ve empati ile ilişkilendirilse de, bu alanda yeterince çalışma bulunmamaktadır (88).

Opioid sisteminin insanlarda, senkronize davranışların bireyler arası sosyal etkileşimi artırıcı etkisinin altında yatan temel nörokimyasal mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir. Pek çok kültürde ortak olarak insanlar müzik üretme, şarkı söyleme, dans etme gibi senkronizasyon gerektiren aktivitelerde bulunurlar. Bu senkronize davranışların bireyler arası uyum, kooperasyon ve yardım davranışını arttırdığı deneysel araştırmalarla desteklenmiştir (93). Senkronizasyonun olumlu sosyal davranış, sosyal bağlanma algısı ve sosyal kognisyon üzerine etkilerinin araştırıldığı oldukça yeni bir meta-analiz çalışmasında senkronizasyonun etkisi en güçlü olarak olumlu sosyal davranışlarda bulunmuştur (94). Son yıllarda bu etkinin altında yatan iki mekanizmaya dikkat çekilmektedir. Birincisi “kendi-başkası örtüşmesi” (self-other overlap), ikincisi ise “endojen opioid sistem” (β -endorfin sistemi). B-endorfin hipotezi, sosyal davranışın biyokimyasal temeline vurgu yapmakta, senkronizasyonun sosyal bağlanma ve olumlu sosyal davranışları endojen opioid sistem aktivasyonu üzerinden arttırdığını öne sürmektedir (93). B-endorfin nörotransmitteri ve ilişkili μ -opioid reseptörünün rodentlerde ve insan-dışı primatlarda anne-yavru bağlanması, stres vokalizasyonu ve sosyal grooming davranışında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (95-98).

Opioid sistemi sosyal bağlanma ve sosyal iletişim kaynaklı haz duygusu ile yakından ilişkilidir (99). Dışarıdan opioid agonisti uygulaması, yavrularda anneden ayrılma stresini azaltmış (99), yetişkin tek eşli farelerde ise bağlanma davranışının μ reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (100, 101). İnsanda da genetik polimorfizm ile sosyal kaçınma davranışı arasında ilişki bulunmuş (92), PET çalışmalarında μ reseptör aktivitesiyle samimi sosyal ilişkiler kurmaya eğilim arasında pozitif ilişki saptanmıştır (102). İnsanda opioid sistemin empati için de önemini vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Fonksiyonel MRI çalışmaları insanın afektif ağrı sisteminin opioidderjik yolağının bizzat ağrı deneyimi yaşarken ya da başkalarının stresli durumuna tanıklık ederken oldukça benzer olduğunu ortaya koymuştur (103). Opioid aracılı plasebo analjezisi, ağrıya tanıklık sırasında oluşan empatik kaygıyı azaltmakta, naltreksan uygulaması ise hem doğrudan ağrı deneyimi hem de ağrıya tanıklık sırasında oluşan olumsuz duyguyu arttırmaktadır (104). Ayrıca sağlıklı insanlarda

opiooid reseptör antagonisti olan naltreksan uygulaması ile duygu tanıma becerisinin azaldığını gösteren bir çalışma da mevcuttur (105). Literatür verileri genel olarak opiooid agonistlerinin yaklaşım merkezli davranışları (sinirlilik, haz, yardımseverlik, bağlanma) güçlendirdiği, kaçınma merkezli davranışları (korku, üzüntü) zayıflattığı yönündedir (106).

2.1.6.3. EMPATİ - İLİŞKİLİ DİĞER YOLAKLAR

Empati ve sosyal iletişim becerisiyle ilişkilendirilen diğer nörotransmitterler de dopamin (DA) ve serotonin'dir. Dopaminerjik-serotonerjik yolağın "akıl teorisi" olarak da isimlendirilen kognitif empati becerisi için önemli beyin bölgeleri olan PFC, temporoparietal bileşke ve ACC'de bulunduğu bilinmekte (107) ve bu yolağın "akıl teorisi"nde rol oynadığı düşünülmektedir (107). Bu hipotez, dopamin-serotonin sisteminde bozulma ile ilişkilendirilen otizm ve şizofreni gibi hastalıklarda "akıl teorisi" disfonksiyonunun sıkça görülmesine dayanmaktadır (108, 109). Yapılan bir çalışmada sosyal kognisyonun özellikle zihinselleştirme gerektiren durumlarda DA düzeylerinden etkilenebileceğine dikkat çekilmektedir (110). Ayrıca DA-OXT etkileşimindeki bozulmanın uygun olmayan duygusal tepkilere neden olarak sosyal kognisyonu olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir (111). Başka bir çalışmada OXT ve opiooidler daha çok emosyonel empati ile ilişkilendirilirken, DA ise daha çok kognitif empati ile ilişkilendirilmiştir (88).

Monoamin oksidaz'lar (MAO), DA, serotonin gibi nörotransmitterlerin inaktivasyonunda görevli enzimlerdir. Bu yönüyle MAO enzimleri duygu ve davranışlara yön verebilir. MAO A geni, ventromedial PFC ve amigdala arasındaki nöral devre için gereklidir. Bu beyin bölgeleri sosyal davranış, akıl teorisi ve empati ile ilişkilidir (107). MAO A genotipindeki düşük aktivite, özellikle çocukluk çağında istismara uğramış bireylerde antisosyal davranış paterni ile ilişkili bulunmuştur (112). Yüksek düzey MAO A genotipine sahip istismar mağdurları ise anti sosyal davranış sergilememiştir.

2.2.STRES

2.2.1. STRES YANITI

Davranışlarımızı etkileyen ve pek çok hastalığa sebep olabilen stres, insan ve hayvan biyolojisi için önemli bir çevresel faktördür (15). Strese karşı asıl fizyolojik yanıt sempatoadrenal sistem ve hipotalamo-hipofizo-adrenal (HPA) aksın aktivasyonudur, bunun

sonucunda da plazma katekolamin ve glukokortikoid (GK) düzeyleri yükselir. Adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeyi artışı ile buna bağlı metabolizma, kognisyon ve davranışta meydana gelen değişimler ‘savaş ya da kaç’ durumunda hayatta kalmak için gereklidir. Stres yanıtı akut stres durumunda homeostazisi yeniden sağlamayı amaçlayan doğal ve adaptif bir mekanizmadır (12). Strese karşı yanıtın düzenlenmesindeki yetersizlikler panik bozukluk, depresyon, kognitif bozukluklar ve madde bağımlılığı gibi pek çok hastalıkla sonuçlanabilir (15).

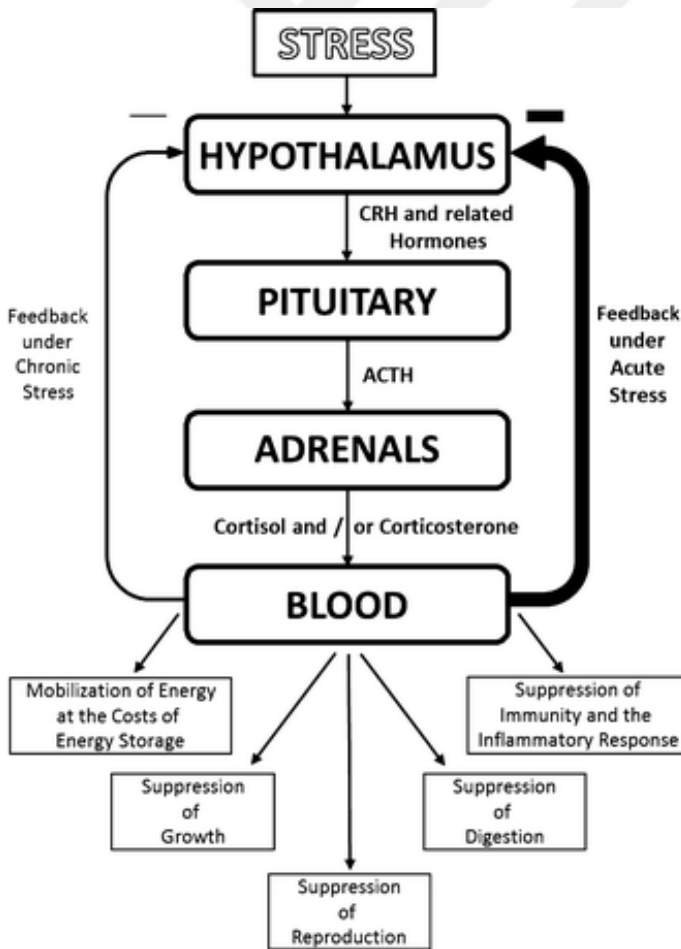
2.2.2. HİPOTALAMO-HİPOFİZO-ADRENAL (HPA) SİSTEM

Nöroendokrin stres yanıtı, HPA aksı tarafından yönetilen olaylar kaskadından meydana gelir. Stres fizyolojisi başlığı altında gerçekleşen olayların, hücresel ve moleküler düzeyden başlayıp tüm organizmayı kapsayan oldukça geniş yelpazede ve kompleks olduğu gözlenmektedir. HPA aksı; hipotalamik PVN, ön hipofiz bezi ve adrenal korteksten oluşur. Normal koşullarda hipokampus HPA aksını inhibe eder. GK düzeyi arttığında hormonun kendisi negatif feedback sinyali olarak görev yapar. Beyinde GK’ler hem GK hem mineralokortikoid (MK) reseptörüne bağlanırken, vücutta yalnızca GK reseptörüne bağlanır. Bu negatif feedback arkı GK salınımının normal sirkadiyen ritmini düzenler (113). HPA aksı, stres yokluğunda, hipotalamusun sirkadiyen ritmin düzenlenmesi ile görevli bölgesi olan suprakiazmatik nükleus’un etkisi altındadır. Bu nedenle kortizol düzeyleri sabahın erken saatlerinde en yüksek, gece yarısı ise en düşük seviyelerde olmak üzere 24 saatlik sirkadiyen dalgalanmalar gösterir.

Bir canlının homeostazisini bozan herhangi bir fiziksel ya da psikolojik olay “stresör” olarak tanımlanır. Bir stresörle karşılaşılması durumunda otonomik, nöroendokrin, metabolik ve immünolojik komponentleri içeren fizyolojik yanıt aktive olur. Stres yanıtında anahtar sistemi HPA sistemi oluşturur. Hipotalamusta PVN’nin medial parvosellüler bölgesinde yer alan nöronlardan CRH ve AVP salgılanır. Bu da ön hipofizde prekürsör molekül olan pro-opiomelanokortin (POMC)’den ACTH sentezini ve serbest dolaşıma salınımını tetikler. Adrenal kortekste ACTH-reseptör birleşmesi sonucu kana GK salınımı gerçekleşir. Vertebralılarda GK konsantrasyonunun ölçülebilir düzeye ulaşması için üç-beş dakikalık süre gereklidir. Ek olarak adrenal medulladan katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin) salınır (113, 114).

2.2.3. HPA AKSI FEEDBACK SİSTEMLERİ

HPA aksının strese duyarlılığı bir ölçüde GK'lerin, glukokortikoid reseptörü (GR) ve mineralokortikoid reseptörü (MR) olarak adlandırılan iki kortikosteroid reseptörüne bağlanarak ACTH ve CRH salınımını düzenleyebilmesi tarafından belirlenir. Sistemin aktivasyonunu takiben HPA aksını homeostatik noktaya geri döndürmek için adrenal bezden hipotalamusa, ayrıca hipokampus ve frontal korteks gibi diğer beyin bölgelerine uzanan feedback döngüleri tetiklenir. Stresle indüklenen GK düzeyleri HPA aksının başlangıç basamağını suprese etmek için hipokampus, hipotalamus ve hipofizde yer alan GK reseptörleri ile etkileşime girer. GK konsantrasyonları stresörden 15-30 dk sonra pik düzeye ulaşırken 60-90 dk sonra bazal düzeylere geri döner. GK'lerin artış seviyesi stresörün şiddetine bağlıdır. Akut stres durumunda feedback mekanizması verimli bir şekilde çalışır ve sistemi hızlıca normale döndürür. Kronik stres durumunda ise feedback sinyalleri zayıftır ve sistem uzun süre aktive durumda kalır (113, 114).



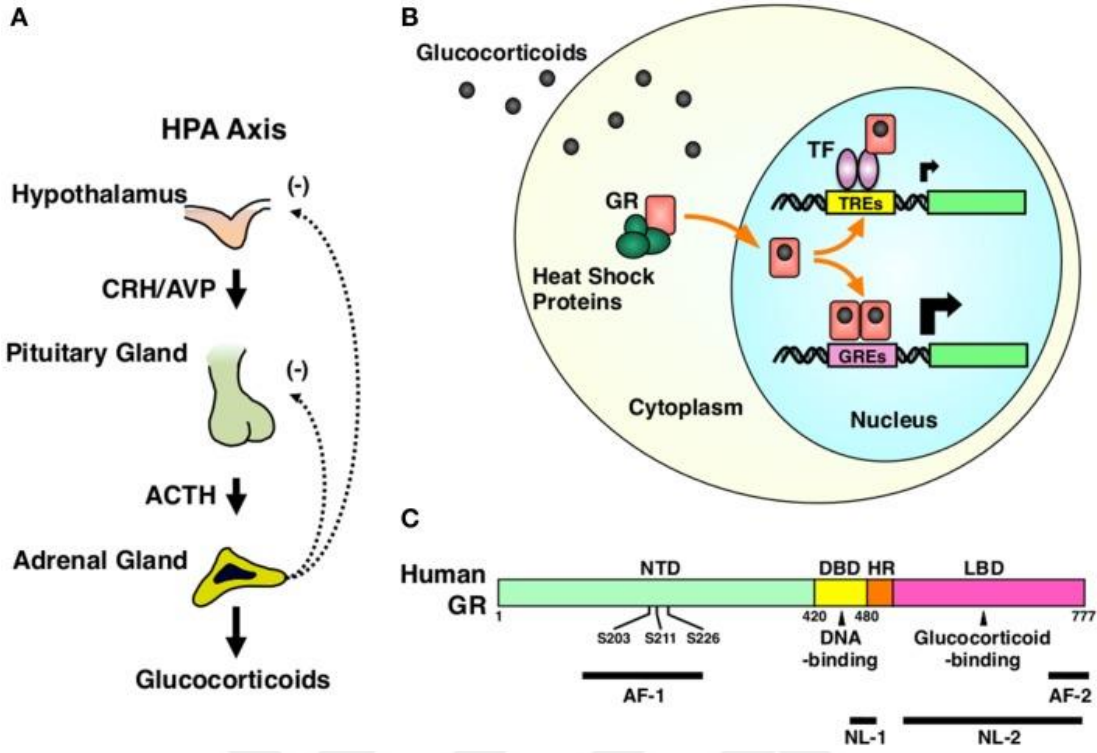
Şekil 12: Stres yanıtı ve feedback sistemleri (113)

2.2.4. KORTİKOSTEROİD RESEPTÖRLERİ

Kortikosteroidler beyinde GR ve MR olmak üzere iki reseptöre bağlanır. Bu reseptörler HPA aksının aktivitesinin düzenlenmesinde tamamlayıcı bir biçimde çalışırlar. MR ve GR 'lerin aktivasyonu hücresel, immünolojik ve fiziksel değişimlere yol açan genomik sinyalizasyon yolağını tetikler. GR ekspresyonu beynin tüm bölgelerinde gerçekleşirken, MR'ler ağırlıklı olarak hipokampus ve amigdala gibi limbik bölgelerde eksprese edilir. Hipokampusta MR ve GR'ler birlikte yer alır. Kortikosteroidler GR'ye kıyasla 10 kat fazla MR afinitesine sahiptir. Bu yüksek afinite özelliği stresin olmadığı bazal koşullarda bile MR doygunluğunu sağlar. Böylece negatif feedback yoluyla düşük bazal kortikosteroid düzeyleri sağlanır. Aksine tam GR doygunluğu, sabah uyanınca ya da stres sonrası gibi kortizolün en yüksek konsantrasyona ulaştığı durumlarda sağlanabilir (115).

2.2.4.1. GLUKOKORTİKOID RESEPTÖRLERİ

GR; üzerine ligand bağlanması sonucu nükleusa geçen ve sayısız genomik/nongenomik etkilere yol açan bir steroid hormon reseptörüdür. İnsanda GR 777 aminoasitten oluşur ve beşinci kromozomun 5q31±32 bölgesi tarafından kodlanır. Reseptör üç ana fonksiyonel bölgeden oluşur; N-terminal bölgesi (NTD), DNA-bağlanma bölgesi (DBD), ve ligand bağlanma bölgesi (LBD). DBD ve LBD arasında hinge region (HR) adı verilen küçük bir bölge bulunur.(116, 117). GK yokluğunda GR'ler sitoplazmada birkaç ısı-şok proteini ile birleşmiş halde bulunur. Reseptöre GK bağlandığında ısı şok proteinleri ayrılır, sinyaller nükleer por komplekse iletilir ve reseptör nükleusa geçer. Nükleusta GR, glukokortikoid-sorumlu genin promoter bölgesinde yer alan glukokortikoid cevap elementi (GRE) olarak adlandırılan spesifik tanıma bölgesine bağlanır. Bunun sonucunda pek çok transkripsiyonel faktörü ve RNA polimeraz II kompleksini etkileyerek transkripsiyonel aktiviteyi uyarır. Sonrasında GR nükleer taşıma sisteminin yardımıyla sitoplazmaya geri döner ve ısı şok proteini ile tekrar birleşir (117).



Şekil 13: Glukokortikoid reseptörleri (117)

2.2.4.2. MİNERALOKORTİKOİD RESEPTÖRLERİ

MR, endojen ligandı aldosteron olan steroid reseptör süper ailesine ait bir reseptördür. Renin- anjiyotensin- aldosteron sisteminin bir parçası olması sebebiyle sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde kilit role sahiptir (118). MR; MK'ler, (aldosteron, deoksikortikosteron), GK'ler, [kortizol (insanda), kortikosteron (kemirgenlerde)] ve progesteron gibi pek çok steroid ile bağlanabilme özelliğine sahiptir (119). MR nükleer reseptör ailesinin en uzun üyesidir. Ayrıca androjen reseptörü, GR ve progesteron reseptörü gibi oksosteroid reseptör subgrubuna dahildir. En yakın benzerliği GR ile göstermektedir (119).

İnsanda MR geni dördüncü kromozomun 4q31.1 bölgesinde yer alır. Tıpkı GR gibi üç ana fonksiyonel bölgeden oluşur: NTD, DBD ve LBD. DBD ve LBD arasında HR adı verilen küçük bölge MR'de de ortaktır (120). Ligand yokluğunda MR sitozolde bulunur ve 90 kDa ısı şok proteini (hsp90) gibi şaperon proteinler tarafından transkripsiyonel olarak inaktif halde tutulur. Ligand bağlanmasıyla MR'de konformasyonel değişim meydana gelir, şaperon proteinden ayrılır ve nükleusa geçerek hedef genlerin transkripsiyonunda rol oynar (119).

GR'ye en yakın aile üyesi olan MR, hipokampusta GR olarak işlev görmektedir. MR GK'lere yüksek afinite gösterir. İnsanda kortizolün serum konsantrasyonu, bir MK olan aldosterondan 10 kat daha yüksektir. Ancak MR, aktif kortizölü inaktif kortizona dönüştüren 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase tip-2 (11 β HSD2) enzimi sayesinde, böbrek toplayıcı tübülleri, ter bezleri gibi hedef organlarda MK etkinliğine aracılık edebilmektedir. Tüm santral sinir sisteminde eksprese edilen GR'den farklı olarak MR hipokampus gibi sınırlı beyin bölgelerinde bulunmaktadır. Bu beyin bölgelerinde 11 β HSD2 yoktur. Dolayısıyla MR bu alanlarda yüksek GK afinitesi sergilemektedir. MR'nin GK afinitesinin GR'den daha yüksek olmasından dolayı GK'lerin fizyolojik konsantrasyonlarındaki yararlı etkilerden MR sorumlu tutulmaktadır. Diğer yandan GR uzamış strese gözlenen oldukça yüksek GK düzeylerinin etkilerine aracılık etmektedir (117).

2.3. STRESİN EMPATİ-İLİŞKİLİ NÖROKİMYASAL YOLAKLAR İLE BAĞLANTISI

2.3.1. STRES-OKSİTOSİN İLİŞKİSİ

Davranış üzerine etkileri ortaya konan OXT 'nin diğer bir etkisi beyin ve tüm vücutta yaygın etkileri bulunan stres yanıtını HPA aksı üzerinden baskılayarak (50, 121) organizmanın strese dayanıklılığını arttırmasıdır. Yüksek OXT düzeyleri stres maruziyeti sonrası homeostatik dengeyi yeniden kurmak amacıyla stres yanıtını zayıflatmaktadır (122). OXT 'nin stres yanıtının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (123-126). Beyindeki OXT düzeyini arttıran farmakolojik girişimlerin ya da endojen OXT sistemindeki aktivite artışının (ör: laktasyon sırasında ya da sosyal ilişkileri takiben) sıçanlarda strese cevap olarak ACTH ve kortikosteron salınımını azalttığı bilinmektedir (127, 128). Bu inhibitör etkinin sosyal tamponlama fenomeninin (alışkın olduğu türdeşin varlığında stres yanıtının azalması) altında yatan neden olduğu ve laktasyon sırasında ortaya çıkan azalmış stres yanıtıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (129, 130). İnsanda plazma ve bos OXT konsantrasyonlarıyla agresyon ve suisidal davranış arasında ters ilişki saptamıştır (131). OXT, santral salınımı arttığında PVN aktivitesini ve CRH salınımını azaltarak HPA yanıtını düzenlediği bildirilmiştir (132-135). Özellikle OXT'nin, kortizol seviyelerini düşürerek (136, 137), strese karşı kardiyovasküler cevabı önleyerek (137) ve duygusal uyaranlara amigdala yanıtını zayıflatarak (138) potent fizyolojik anksiyolitik etkileri

indüklediği gösterilmiştir. OXT rodentlerde HPA aksının stresle indüklenen aktivasyonunu zayıflatmıştır (139, 140). Sıçanlarda santral ve periferik OXT uygulamasının yükseltilmiş artı labirent (139) ve açık alan (141) taskında anksiyeteyi azalttığı gösterilmiştir. OXT uygulaması ayrıca akut kısıtlanma (restraint) stresine yanıt olarak PVN’de CRH gen ekspresyonundaki artışı azaltmıştır (142).

Empatide olduğu gibi maternal, seksüel ve sosyal davranışlarda da önemli rol oynayan OXT, beynin GR ekspresyonu yapan bölgelerinde özellikle hipokampuste stres yanıtıyla karşılıklı bir etkileşim içerisinde (143). ACTH salınımını ve buna bağlı adrenal GK (ratlarda kortikosteron, insanda kortizol) sekresyonunu tetikleyen pek çok stresör de OXT sistemini uyarmaktadır ancak bunu hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği henüz aydınlatılamamıştır (144). Suprafizyolojik dozlarda akut sistemik kortizol uygulaması sıçanlarda OXT sekresyonuna neden olmuştur (122). Adrenalektomi sonrası dolaşımdaki kortikosteron miktarının azalması ise, hipokampuste OXT–reseptör bağlanmasını down-regüle etmiştir. Bu etkiden CORT’un azalmasına bağlı santral OXTR sayısının azalması sorumlu tutulmaktadır (145). Değişen kortizol düzeylerinin bazal ve stresle indüklenen periferik ve intrahipotalamik OXT salınımı üzerine etkilerinin araştırıldığı çok yeni bir çalışmada kortizolün, özellikle PVN’de OXT salınımını uyarak, stresle indüklenen OXT nörotransmisyonunu düzenlediği gösterilmiştir (144). Stres maruziyetinin periferik dolaşımda ve bos’ta OXT konsantrasyon artışına neden olarak beyinde OXT salınımını arttırdığı saptanmıştır (16, 146, 147). Rodentlerde, özellikle de sıçanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki immobilizasyon, ayak şoku, sarsma stresi, eter maruziyeti, zorlu yüzme gibi çeşitli stres durumlarına yanıt olarak dolaşıma OXT salınmaktadır (127, 146, 148-151). Sıçanlarda OXT’nin zorlu yüzme (152), sosyal engel (153) ve sarsma stresine (151) yanıt olarak santral salınımı da gösterilebilmiştir. Immobilizasyon stresinin PVN ve SON’daki oksitosinerjik nöronları aktive ettiği gösterilmiştir (154). Benzer şekilde insanlarda da psikososyal stres, egzersiz ve rahatsız edici gürültü stresi sonrasında periferik sıvılarda özellikle de plazma ve salgılarda OXT konsantrasyonlarında hızlı artış saptanmıştır (17, 155-157).

2.3.2. STRES-ARJİNİN VASOPRESSİN İLİŞKİSİ

Sosyal davranış ve empati ile ilişkili olan AVP, tıpkı OXT gibi stres yanıtının düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır (158). Çünkü AVP sentez ve salınımından sorumlu

PVN, HPA sisteminin hipotalamik orijinini oluşturmakta, strese karşı otonomik, endokrin ve davranışsal yanıtların integrasyonunu gerçekleştirmektedir (159). İnsanda intranazal uygulanan AVP'nin seyirci varlığında sosyal stresi arttırdığı saptanmıştır. Bu da AVP'nin sosyal iletişim becerisi ve performans yönetimindeki rolünü açıkça göstermektedir (160). Sıçanlarda da zorlu yüzme stresine yanıt olarak plazma AVP düzeyinde değişiklik saptanmazken hipotalamus SON ve PVN'de AVP düzeyleri artmış bulunmuştur (152). Yine sıçanlarda emosyonel strese yanıt olarak magnosellüler nöronlardan AVP salınımında artış görülmüş (159) ayrıca mediolateral septum ve amigdalada stresle indüklenen AVP salınımının davranış yanıtını düzenlediği gösterilmiştir (161, 162).

2.3.3. STRES-OPIOİD SİSTEMİ İLİŞKİSİ

Endojen opioid sistem de stres yanıtı sırasında aktive olmakta ve stresle indüklenen analjezi ortaya çıkmaktadır. Dahası, endojen opioid sistemin kendisi de stres yanıtını düzenlemektedir (163). Sıçanlarda akut morfin uygulaması plazma ACTH, kortikosteron ve β -endorfin düzeylerinde artışa yol açmıştır (164). Santral opioid aktivitesinin ise stres maruziyeti sırasında anksiyeteyi azalttığı ve etkili başa çıkma stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağladığı gösterilmiştir (165). Ayak şoku stresinin ise nucleus accumbens'te β -endorfin düzeylerini arttırdığı, böylece strese karşı adaptif yanıt oluşturduğu ortaya konmuştur (166).

2.4. STRES-EMPATİ İLİŞKİSİ

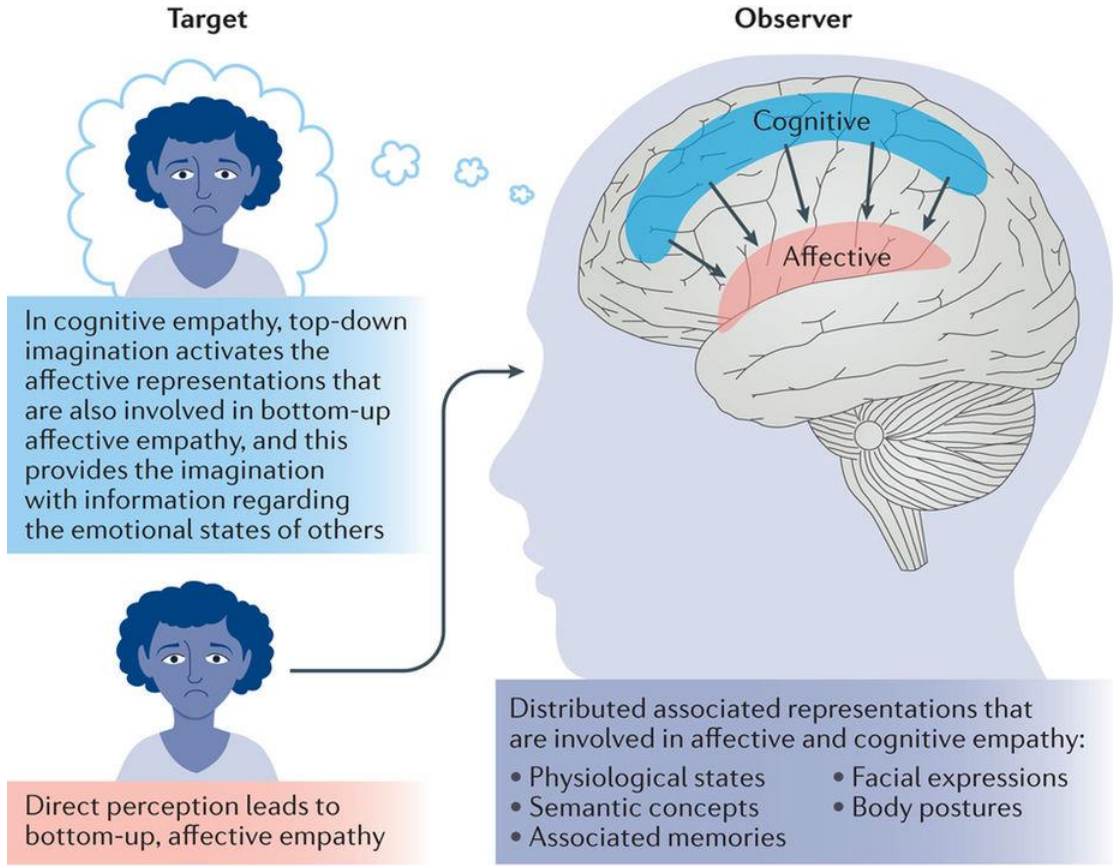
Stresin empati ile ilişkilendirilen nörotransmitterler olan OXT, AVP ve opioid sistemi üzerindeki etkilerine bakıldığında stresin empati ve empati kökenli olumlu sosyal davranışları bu nörotransmitterler üzerinden etkileyebileceği söylenebilir. Bu ilişkinin saptanması, empati yoksunluğu ile seyreden otizm, antisosyal kişilik bozukluğu, şizofreni, depresyon gibi hastalıkların tedavisine ışık tutması, bu hastalıklarda sosyal ilişkilerin geliştirilmesi açısından önemlidir. Sıçanlara düşük ve yüksek doz anksiyolitik verilerek yardım davranışlarının test edildiği bir çalışmaya göre stresin olumlu sosyal davranış üzerine etkisi ters U şeklinde bir eğri çizmiştir. Orta düzey stresin yardım davranışına katkısı en fazla olmuş, hem düşük hem yüksek şiddetteki stresin yardım davranışı için zararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (19). Kortizol düzeyleri ile empati arasında direkt ilişki kurmak zordur ancak kendi içsel stresimizden kaynaklanan ılımlı yüksek kortizol seviyelerinin empati ve olumlu sosyal davranışları desteklediği tahmin edilmektedir (167).

Literatürde stresin OXT yolağı üzerinden empati ve olumlu sosyal davranış üzerine etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Empati yeteneğinin bozulduğu PTSD hastalarında intranazal OXT'nin erkeklerde duygu tanıma yeteneğini arttırdığı saptanmıştır (168). Kronik immobilizasyon stresi, yetişkin erkek sıçanlarda sosyal yaklaşımı arttırmış ve anksiyeteyi azaltmıştır. Ayrıca PVN'deki OXT hücre sayısını da arttığı tespit edilmiştir (63). Yakın zamanda akut immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda, ılımlı stresin (üç saatlik immobilizasyon) OXT sinyalizasyonunda artış sağlayarak erkek sıçanlar arasında sosyal iletişimi, yakınlaşmayı ve sınırlı kaynak paylaşımını arttırdığı, agresyonu ve agonistik davranışı azalttığı, kafes içi dominans hiyerarşisini belirginleştirerek sosyal stabiliteyi sağladığı ortaya konmuştur. Yüksek şiddet stresin (yırtıcı kokusu eşliğinde üç saatlik immobilizasyon) ise bu olumlu etkilerin tümünü azalttığı gösterilmiştir (169).

İnsanlarda stresin empati ve olumlu sosyal davranış üzerine etkileri incelendiğinde, bu etkinin çift yönlü olduğu dikkat çekmektedir. Maruz kalınan stresörün türüne ve yaşamdaki maruziyet zamanına bağlı olarak stres, sosyal kopma, agresyon ve saldırgan davranışla ilişkilendirilmiştir (170). Stresin insanlarda “savaş ya da kaç” davranışını tetiklediği bilinmektedir (18). Stres sonrası cömertlik davranışında azalma bulunmuştur (171). İnsanlarda stresin egoistik motivasyonu artırarak fedakarca davranışı önlediği böylece başkası orijinli empatiyi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (172). İnsanlarda stresin olumlu sosyal davranışlar üzerinde pozitif etkileri olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (173, 174). Yalnızca aralarında sosyal yakınlık bulunan bireyler arasında ve stresten hemen sonra olmak şartıyla psikososyal stresin cömertliği arttırdığı saptanmıştır (175). Stresin OXT'nin etkilerini yok ettiği, stres ve empatinin fizyolojik olarak zıt bir etkileşim içinde olduğu da bildirilmiştir (66). Bu bağlamda empati yoksunluğu ile karakterize narsisizmde bazal kortizol düzeyleri yüksek saptanmıştır (176). Ancak bazal kortizolün temelde strese yanıt olarak salınan kortizolden fizyolojik olarak farklı olduğunu da belirtmek gerekir (167).

Bireyler arasında ilkel empati formu olan emosyonel bulaşma ile iletimi gösterilen stres, ağrı empatisini düzenlemektedir. Ağrının emosyonel bulaşma ile iletilebilmesi için bireylerin tanıdık olması gerekmektedir (177). Çünkü tanıdıklık stres yanıtını azaltmakta ve ağrının emosyonel geçişine olanak sağlamaktadır (178). Stres, tanıdık bireyler arasında ağrının emosyonel geçişini bozmaktadır. Tersine, stresin farmakolojik ya da psikolojik olarak azalması durumunda ise yabancı fare ya da insanlar arasında ağrının emosyonel geçişi gözlenebilir hale gelmektedir (177).

İnsanlarda, empati, aşağıdan yukarıya (bottom-up) bilgi-işleme ve yukarıdan aşağıya (top-down) bilgi-işleme bileşenlerini içerir. Aşağıdan yukarı bilgi-işleme otomatik bir yanıttır ve duyular tarafından yönetilir. Emosyonel bulaşma ve duygudurum paylaşımı bu bilgi-işleme sisteminin bir parçasıdır. Yukarıdan aşağıya bilgi-işleme ise deneyimin kontrol ve düzenlenmesi ile ilişkilidir. Yüksek empati formu olan bakış açısı edinme, kognitif değerlendirme ve kendisi ile başkası ayrımını yapabilme becerisi bu bileşene dahildir (179, 180). Stresli bir durum karşısında otomatik yanıtlar devreye girer, buna karşılık kontrol mekanizmaları ise baskılanır (181). Böylece daha hızlı tepki verebiliriz ancak kognitif becerilerimiz daha zayıftır. Yeni yapılan bir çalışmada, stresin türüne göre empatiye ait bu bilgi işleme sistemlerini zıt yönde etkilediği belirlenmiştir. Stresin sosyal etkileşim ve yardım davranışı için faydalı mı yoksa zararlı mı olduğu tamamen içinde bulunulan sosyal durumun karmaşıklığı ile ilişkilendirilmiştir. Sadece otomatik yanıt gerekliyse (örneğin kaza sonrası yardım bekleyen birini gördüğümüzde) stres bu otomatik yardım yanıtını kolaylaştırmaktadır. Ancak sosyal durum daha karmaşık ise (örneğin üzücü bir durum nedeniyle ağlayan birini gördüğümüzde) bakış açısı edinme becerisi azaldığı için empati olumsuz etkilenmektedir (180). Sağlıklı genç erkeklerde yapılan bir çalışmada psikososyal stres sonrasında emosyonel empatinin arttığı, kognitif empatinin ise değişmediği saptanmıştır (182). Bu sonuçlar, stresin iki farklı empati bileşenini farklı şekillerde etkileyebildiğinin göstergesidir.



Nature Reviews | **Neuroscience**

Şekil 14: Empatik bilgi işleme sistemleri (183)

Stres empatiyi cinsiyete göre de farklı şekilde etkilemektedir. Kognitif empatinin yapıtaşlarından olan kendisi ile başkası ayrımını yapabilme becerisine stresin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kadınlarda bu becerinin arttığı gözlenirken erkeklerde azaldığı tespit edilmiştir (184).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından etik onay verilmesinden sonra başlanmıştır. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. MATERYAL

3.1.1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışmada Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırmalar Biriminden temin edilen toplam 30 adet dört aylık erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Bütün sıçanlar her kafeste iki hayvan bulunacak şekilde 15 adet kafeste barındırılmıştır. Tüm sıçanlar 23 ± 2 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyod sağlanarak, standart pellet yemlerine ve suya serbestçe erişebilecekleri konumda barındırılmışlardır. Deneyler başlamadan önce sıçanlar 14 gün bir arada tutularak birbirlerine alışmaları sağlanmıştır. Çalışmada alışma periyodunun ardından tüm deneklere empati düzeneği kullanılarak stresli durumdaki kafes arkadaşını kurtarması beklenmiştir. Kafesteki her sıçana kafes arkadaşını kurtarması öğretilmiştir. Bu sürecin sonunda tüm denekler üç gruba ayrılmıştır.

Gruplar

- 1) 0,2 mA (düşük şiddet) ayak şoku stresi uygulanan grup
- 2) 1,6 mA (yüksek şiddet) ayak şoku stresi uygulanan grup
- 3) Kontrol grubu (stres uygulanmayan grup)

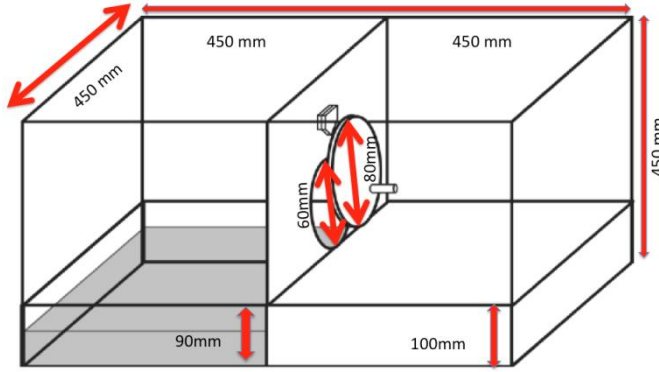
3.2. METOD

3.2.1. DENEY PLANI

3.2.1.1. EMPATİ DÜZENEGİ

Deneyler üzeri delikli şeffaf, yanları siyah pleksiglastan yapılmış, aşağıda şekli verilen düzenek kullanılarak yapılmıştır (185). Kutunun ortasında, kutuyu iki eşit parçaya bölen

transparan bölüm bulunmaktadır. Alanlardan kurtarıcı sıçanın bulunduğu bölümün zemini, içinde havuz bulunan bölmeye göre 100 mm yüksekte yer almaktadır. Yan bölme ise içine su koyulabilecek şekilde 90 mm aşağıda yer almaktadır. Transparan bölümün ortasında 60 mm çapında iki bölüm arasında geçişi sağlayan delik ve deliği kapatan 80 mm çapında kapı bulunmaktadır. Kapının ortasında sıçanların kapıyı açabilmesine yarayan bir kol mevcuttur. Sıçanlar kapıyı yana doğru iterek ya da kaydırarak açabilmektedir.



Şekil 15: Empati düzeneği

3.2.1.2. KAPI AÇMAYI ÖĞRETME SÜRECİ

Öncelikle, kafeslerde ikili olarak barındırılan ve birbirine alışması sağlanan sıçanlardan, her kafesten rastgele bir tanesi seçilerek kuyruğu boyanmıştır. Şekil 15'teki platform kullanılarak, her bir kafesteki kuyruğu boyalı sıçan önce kurtarma bölgesine, kuyruğu boyalı olmayan sıçan ise havuz bölümüne konulmuştur. Kurtarma bölümündeki sıçanların beş dakika içerisinde düzeneğin ortasında yer alan kapıyı iterek havuz bölümündeki sıçanı kurtarması beklenmiştir. Kurtarma bölümü ve havuz bölümündeki sıçanlar, düzeneğe aynı anda bırakılmışlar ve bırakıldıkları anda kronometre kaydı başlatılmıştır. Sıçan beş dakika içerisinde ya da beş dakikanın sonunda kapı açma davranışı gösterdiğinde, kullanılan sıçan için o günkü deney sonlandırılmıştır. Kapı açma süreleri saniye cinsinden kaydedilmiştir. Havuz bölümünde kurtarılmayı bekleyen sıçanların sıçrayarak düzenekten kurtulmalarını önlemek amacıyla, düzeneğin üzeri deney süresince şeffaf pleksiglas malzeme ile kapatılmıştır. Deney bitiminde, hem havuz bölgesinde hem de kurtarma bölgesindeki hayvanlar kafeslerine geri bırakılmışlardır. Her bir deney bitiminde kurtarma bölgesi ve kapı, kağıt havlu ile kurulanmış ve dışkılar temizlenmiştir. Daha sonra diğer kafese geçilmiştir.

Diğer kafesteki kuyruğu boyalı hayvan düzenekteki kurtarma bölmesine, boyasız hayvan ise havuz bölmesine konulmuştur. Aynı deney protokolü tüm kafeslerdeki kuyruğu boyalı hayvanların kurtarma davranışları test edilinceye dek sürdürülmüştür. Böylece kuyruğu boyalı hayvanlar için o günkü test sona ermiştir. Bu kez aynı kafeste yer alan hayvanların düzenekteki yerleri değiştirilerek, kuyruğu boyasız hayvanlar kurtarma bölmesine, boyalı hayvanlar ise havuz bölmesine konulmuştur. Böylece kuyruğu boyasız hayvanların da yardım davranışları, aynı deney protokolüne uyularak kaydedilmiştir. Bu deneyler 12 gün boyunca kapı açmayı öğrenme süreci olarak tekrarlanmıştır. Tekrarlayan dört günün üçünde 60 saniye içinde kapı açmaları öğrenme kriteri olarak kabul edilmiştir. Deney protokolü gündüz 9:00-13:00 arası yürütülmüştür.

12 günlük süreçte, tekrarlayan dört günün üçünde 60 saniye içinde kapı açmayan dört hayvan çalışma dışı bırakılmıştır. Ancak bu dört hayvan farklı kafeslerde yer almaktadır ve çalışmadan çıkarılmaları durumunda, alışkın oldukları kafes arkadaşlarının stres sonrası empati davranışını değerlendirmek mümkün olmayacağı için, empati deneylerinin bitimine kadar kafes birliktelikleri bozulmamıştır. Tüm denekler empati deneylerinin deney protokolünü tamamlamışlardır. Ancak sonuçları değerlendirme sürecinde kapı açmayı öğrenemediği kabul edilen dört sıçanın deney sonuçları çalışma dışı bırakılmıştır. 12 günlük kapı açmayı öğretme sürecinin sonunda geriye kalan 26 sıçan rastgele; kontrol (n=8), düşük şiddet ayak şoku stresi (n=9) ve yüksek şiddet ayak şoku stresi (n=9) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

3.2.1.3. AKUT STRES UYGULAMASI

Stres uygulanacak gruplara bölümümüzde bulunan ayak şoku uygulama düzeneği aracılığı ile akut ayak şoku stresi uygulanmıştır. Pleksiglasdan yapılmış, içinde elektrikli ızgara bulunan 1x1 metre büyüklüğünde, 50 cm derinliğindeki stres uygulama düzeneği, bir stimülatör, stimülüs izolasyon ünitesi ile sabit akım ünitesine bağlı olarak çalıştırılmıştır. Geçen akım osiloskop aracılığı ile de takip edilmiştir. 160 ms süreli ve 160 ms aralıklı olarak akım geçen düzenek aracılığı ile iki farklı şiddette (0.2 mA-düşük şiddet, 1.6 mA-yüksek şiddet) 20 dakika boyunca elektrik akımı verilerek ayak şoku uygulanmıştır.

Kapı açmayı öğretme sürecinin 12. günü tamamlandığında hayvanlar rastgele üç gruba ayrılmıştır. Aynı gün içerisinde stres uygulanacak gruplara ayak şoku stresi uygulamasına

başlanmıştır. Stres uygulamasına öncelikle yüksek şiddet stres grubu ile başlanmıştır. Her kafeste ikili barındırılan sıçanlar kafes sıralaması ile ayak şoku almışlardır. Her kafeste öncelikle kuyruğu boyalı sıçan stres düzeneğine konulmuş, 20 dakikalık stres maruziyetinin ardından tekrar kafesine geri alınmıştır. Bu sırada kuyruğu boyasız sıçan stres düzeneğine konulmuştur. Kafesteki her iki sıçanın 20'şer dakikalık stres maruziyeti tamamlandığında o kafes için stres uygulaması sona ermiştir. Sonrasında aynı kafeste yer alan sıçanlar empati düzeneğine alınmıştır ve ayak şoku sonrası kapı açma süreleri tekrar değerlendirilmiştir. Bir kafesin ayak şoku stresinin bitiminin hemen ardından diğer kafesteki sıçanlar, önce kuyruğu boyalı, sonra boyasız sıçan olmak üzere strese maruz bırakılmıştır. Ayak şoku uygulaması sırasında kafesler stres düzeneğinden farklı bir odada tutulmuştur. Böylece kafesteki ilk hayvanın stres uygulaması sürecinde, kafeste yalnız kalan diğer hayvanın etkilenmesi önlenmiştir. Kontrol grubuna ayak şoku stresi uygulanmamıştır.

Sıçanların ayak şoku uygulamalarının hemen ardından kapı açma davranışları süre olarak kaydedilmiştir. Empati deneylerinin bitiminden hemen sonra bütün sıçanların anksiyete seviyeleri önce açık alan testi, 30 dakika sonra da yükseltilmiş artı labirent testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.2.1.4. AÇIK ALAN TESTİ

Açık alan testi için 1×1 metrelik bir alan kullanılmış ve bu alan 35 lükslük bir ışık kaynağı ile aydınlatılmıştır. Deney hayvanı alanın tam ortasına konup beş dakikalık test süresince alan içindeki hareketleri kamera ile kaydedilerek analiz edilmiştir. Açık alan testinde zemin 16 kareye bölünmüştür (12'si kenarlarda, %75; dördü merkezde, %25). Sistem otomatik olarak alanın kenarlarında ve ortasında geçirdiği süreleri kaydederek vermektedir. Bu testin kayıt ve analizinde bölümümüzde bulunan HVS image video tracking sistemi kullanılmıştır.

3.2.1.5. YÜKSELTİLMİŞ ARTI LABİRENT TESTİ

Yükseltilmiş artı labirent testi için zeminden 75 cm yükseklikte, merkezde 5×5 cm'lik bir merkez platform ile yanlarda 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde, 0.5 cm yüksekliğinde duvarları bulunan iki açık ve 50 cm uzunluğunda, 10 cm genişliğinde, 40 cm

yüksekliğinde duvarları bulunan iki kapalı koldan oluşan bir düzenek kullanılmıştır. Deney hayvanı açık kollardan birine bakacak şekilde merkez platforma bırakılarak beş dakika boyunca kamera ile izlenmiş, açık ve kapalı kollara giriş sayısı ile merkez platformda ve kollarda geçirilen süre ölçülmüştür (186). Bu testin kayıt ve analizinde bölümümüzde bulunan Noldus Ethovision XT video tracking sistemi kullanılmıştır.

3.2.1.6. SAKRİFİKASYON VE DOKU AYRIMI

Yükseltilmiş artı labirent testinin hemen sonrasında CO₂ anestezisi altında kalp sol ventrikülünden deneğin tüm kanı alınarak yaşamı sonlandırılmıştır.

Tüm grupların beyinleri çıkarılarak biyokimyasal inceleme için amigdala ve PFC dokuları ayrılmıştır. Bu beyin dokuları ölçümler yapılana dek -80°C' de saklanmıştır.

3.2.2. BİYOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR

Amigdala ve PFC beyin bölgelerinde OXT ve AVP seviyeleri ile BCA protein ölçümü, ayrıca serum kortikosteron seviyesi ELISA yöntemi ile kit protokolüne uygun olarak ölçülmüştür.

3.2.2.1. ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI

3.2.2.1.1. Serumların hazırlanması

Sakrifikasyon sırasında kalbin sol ventrikülünden alınan kan örnekleri 1000xg'de 15 dakika +4°C'de santrifüje edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan serumlar kortikosteron ELISA ölçümleri yapılana dek -80°C' de saklanmıştır.

3.2.2.1.2. Doku homojenatlarının hazırlanması

Sakrifikasyon sonrası -80°C' de saklanan amigdala ve PFC dokuları öncelikle hassas doku tartısı ile tartıldı. PBS (phosphate buffered saline) (0,01 M, pH:7.4) solüsyonu buz üzerinde soğutuldu. Doku ağırlığı (g) : PBS hacmi (ml) oranı 1:9 olacak şekilde PBS eklendi. Sonrasında buz üzerinde ultrasonik homojenizatör ile dokular homojenize edildi. Homojenatlara 5000xg'de beş dakika süresince soğutmalı santrifüj işlemi uygulanarak

süpernatantlar elde edildi. Homojenizasyon işlemi tamamlanan dokular ELISA ölçümleri yapılana dek -80°C’ de saklandı.

3.2.2.2. OKSİTOSİN ANALİZİ

PFC ve amigdala OXT analizleri Elabscience OT (Oxytocin) ELISA kiti (katalog no:E-EL-0029, Wuhan, China) kullanılarak gerçekleştirildi. Kitin duyarlılığı 9.38 pg/ml, tespit edilebilir aralığı ise 15.63-1000 pg/ml idi. Tekrarlanabilirlik değişim katsayısı <%10 idi.

Elisa kit içeriği:

- 1- 96 kuyucuktan oluşan mikroküvet
- 2- Referans standart
- 3- Konsantre biyotinize tespit antikoru (x100)
- 4- Konsantre HRP konjugatı (x100)
- 5- Referans standart& örnek diluenti
- 6- Biotinize tespit antikor diluenti
- 7- HRP konjugat diluenti
- 8- Konsantre yıkama solüsyonu (x25)
- 9- Substrat reaktifi
- 10- Stop solüsyonu

Kit içeriğinin hazırlanması:

- 1- Kullanım öncesi tüm reaktifler oda ısısına (18-25°C) getirildi.
- 2- Yıkama solüsyonu: Konsantre yıkama solüsyonundan 10 ml alınarak 250 ml distile su içerisinde seyreltilerek hazırlandı.
- 3- Standart çalışma solüsyonu: referans standardın üzerine 1 ml referans standart&örnek diluenti eklenip karıştırılmasının ardından 1000pg/ml konsantrasyonunda çalışma solüsyonu elde edildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.

Dilüsyon metodu: Yedi adet ependorf tüp alınarak her birine 500µl referans standart&örnek diluenti eklendi. İlk ependorf tüpüne hazırlanan 1000pg/ml konsantrasyonundaki çalışma solüsyonundan 500 µl ilave edildi. Sonrasında her tüpe (son tüp hariç) sırayla bir öncekinden 500 µl eklenerek standartlar 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde hazırlandı.

- 4- Biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu: kullanım öncesi santrifüjlenen konsantre biotinize tespit antikoru, biotinize tespit antikor diluenti ile 1:100 oranında karıştırılarak hazırlandı.
- 5- HRP konjugat çalışma solüsyonu: konsantre HRP konjugatı 1:100 oranında HRP konjugat diluenti ile seyreltilerek hazırlandı.

Analizin yapılışı:

- 1- ELISA plağındaki ilk sütuna standartlar ve kör yerleştirildi. Diğer kuyucuklara örnekler konuldu. Her kuyucuğa 50 µl standart ya da örnek konuldu. Hemen ardından 50 µl biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi. Sonrasında plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 45 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 2- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi için tüm kuyucuklara 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek bu şekilde 1-2 dk bekletildi ve sonrasında dikkatlice döküldü. Plak temiz bir kurutma kağıdına vurularak kuyucuklarda kalan solüsyon uzaklaştırıldı. Bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.
- 3- Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 4- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi ikinci basamakta açıklandığı gibi beş kez uygulandı.
- 5- Her kuyucuğa 90 µl substrat reaktifi eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Plağın ışıktan korunmasına özen gösterildi.
- 6- Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.
- 7- 450 nm’de Biotek marka ELX800 ELISA cihazında (USA) okutuldu. Değerler pg/ml olarak hesaplandı.

3.2.2.3. VASOPRESSİN ANALİZİ

PFC ve amigdala AVP analizleri Elabscience Rat ADH (Antidiuretic Hormone) ELISA kiti (katalog no:E-EL-R0522, Wuhan, China) kullanılarak gerçekleştirildi. Kitin duyarlılığı 9.38 pg/ml, tespit edilebilir aralığı ise 15.63-1000 pg/ml idi. Tekrarlanabilirlik değişim katsayısı <%10 idi.

Elisa kit içeriği:

- 1- 96 kuyucuktan oluşan mikroküvet
- 2- Referans standart
- 3- Konsantre biyotinize tespit antikoru (x100)
- 4- Konsantre HRP konjugatı (x100)
- 5- Referans standart& örnek diluenti
- 6- Biotinize tespit antikor diluenti
- 7- HRP konjugat diluenti
- 8- Konsantre yıkama solüsyonu (x25)
- 9- Substrat reaktifi
- 10- Stop solüsyonu

Kit içeriğinin hazırlanması:

- 1- Kullanım öncesi tüm reaktifler oda ısısına (18-25°C) getirildi.
- 2- Yıkama solüsyonu: Konsantre yıkama solüsyonundan 10 ml alınarak 250 ml distile su içerisinde seyreltilerek hazırlandı.
- 3- Standart çalışma solüsyonu: referans standart 10,000xg'de 1 dk süresince santrifüj edildi. Referans standardın üzerine 1 ml referans standart&örnek diluenti eklenip karıştırılmasının ardından 1000pg/ml konsantrasyonunda çalışma solüsyonu elde edildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.

Dilüsyon metodu: Yedi adet ependorf tüp alınarak her birine 500µl referans standart&örnek diluenti eklendi. İlk ependorf tüpüne hazırlanan 1000pg/ml konsantrasyonundaki çalışma solüsyonundan 500 µl ilave edildi. Sonrasında her tüpe (son tüp hariç) sırayla bir öncekinden 500 µl eklenerek standartlar 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde hazırlandı.

- 4- Biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu: kullanım öncesi santrifüjlenen konsantre biotinize tespit antikoru, biotinize tespit antikor diluenti ile 1:100 oranında karıştırılarak hazırlandı.
- 5- HRP konjugat çalışma solüsyonu: konsantre HRP konjugatı 1:100 oranında HRP konjugat diluenti ile seyreltilerek hazırlandı.

Analizin yapılışı:

- 1- ELISA plağındaki ilk sütuna standartlar ve kör yerleştirildi. Diğer kuyucuklara örnekler konuldu. Her kuyucuğa 50 µl standart ya da örnek konuldu. Hemen ardından 50 µl biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi. Sonrasında plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 45 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 2- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi için tüm kuyucuklara 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek bu şekilde 1-2 dk bekletildi ve sonrasında dikkatlice döküldü. Plak temiz bir kurutma kağıdına vurularak kuyucuklarda kalan solüsyon uzaklaştırıldı. Bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.
- 3- Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 4- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi ikinci basamakta açıklandığı gibi beş kez uygulandı.
- 5- Her kuyucuğa 90 µl substrat reaktifi eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Plağın ışıktan korunmasına özen gösterildi.
- 6- Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.
- 7- 450 nm’de Biotek marka ELX800 ELISA cihazında (USA) okutuldu. Değerler pg/ml olarak hesaplandı.

3.2.2.4. KORTİKOSTERON ANALİZİ

Serum kortikosteron analizleri Elabscience Rat CORT (Corticosterone) ELISA kiti (katalog no:E-EL-R0269, Wuhan, China) kullanılarak gerçekleştirildi. Kitin duyarlılığı 46.88 pg/ml, tespit edilebilir aralığı ise 78.13-5000 pg/ml idi. Tekrarlanabilirlik değişim katsayısı <%10 idi.

Elisa kit içeriği:

- 1- 96 kuyucuktan oluşan mikroküvet
- 2- Referans standart
- 3- Konsantre biyotinize tespit antikor (x100)
- 4- Konsantre HRP konjugatı (x100)
- 5- Referans standart& örnek diluenti
- 6- Biotinize tespit antikor diluenti
- 7- HRP konjugat diluenti
- 8- Konsantre yıkama solüsyonu (x25)
- 9- Substrat reaktifi
- 10- Stop solüsyonu

Kit içeriğinin hazırlanması:

- 1- Kullanım öncesi tüm reaktifler oda ısısına (18-25°C) getirildi.
- 2- Yıkama solüsyonu: Konsantre yıkama solüsyonundan 10 ml alınarak 250 ml distile su içerisinde seyreltilerek hazırlandı.
- 3- Standart çalışma solüsyonu: referans standart 10,000xg'de bir dk süresince santrifüj edildi. Referans standardın üzerine 1 ml referans standart&örnek diluenti eklenip karıştırılmasının ardından 5000pg/ml konsantrasyonunda çalışma solüsyonu elde edildi. Sonrasında seri dilüsyonlar yapıldı.

Dilüsyon metodu: Yedi adet ependorf tüp alınarak her birine 500µl referans standart&örnek diluenti eklendi. İlk ependorf tüpüne hazırlanan 5000pg/ml konsantrasyonundaki çalışma solüsyonundan 500 µl ilave edildi. Sonrasında her tüpe

(son tüp hariç) sırayla bir öncekinden 500 µl eklenerek standartlar 5000, 2500, 1250, 625, 312.5, 156.25, 78.13 ve 0 pg/ml konsantrasyonlarında olacak şekilde hazırlandı.

- 4- Biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu: kullanım öncesi santrifüjlenen konsantre biotinize tespit antikoru, biotinize tespit antikor diluenti ile 1:100 oranında karıştırılarak hazırlandı.
- 5- HRP konjugat çalışma solüsyonu: konsantre HRP konjugatı 1:100 oranında HRP konjugat diluenti ile seyreltilerek hazırlandı.

Analizin yapılışı:

- 1- ELISA plağındaki ilk sütuna standartlar ve kör yerleştirildi. Diğer kuyucuklara örnekler konuldu. Her kuyucuğa 50 µl standart ya da örnek konuldu. Hemen ardından 50 µl biotinize tespit antikoru çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara eklendi. Sonrasında plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 45 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 2- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi için tüm kuyucuklara 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek bu şekilde 1-2 dk bekletildi ve sonrasında dikkatlice döküldü. Plak temiz bir kurutma kağıdına vurularak kuyucuklarda kalan solüsyon uzaklaştırıldı. Bu yıkama işlemi üç kez tekrarlandı.
- 3- Her kuyucuğa 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 4- İnkübasyon sonrası kuyucuklardaki solüsyon dikkatlice döküldü. Yıkama işlemi ikinci basamakta açıklandığı gibi beş kez uygulandı.
- 5- Her kuyucuğa 90 µl substrat reaktifi eklendi. Plağın üzeri kaplanarak 37 °C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Plağın ışıktan korunmasına özen gösterildi.
- 6- Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi.
- 7- 450 nm’de Biotek marka ELX800 ELISA cihazında (USA) okutuldu. Değerler pg/ml olarak hesaplandı.

3.2.2.5. BCA PROTEİN ANALİZİ

PFC ve amigdala BCA (bicinchoninic acid) protein analizleri Elabscience BCA Protein Assay Kit (katalog no:E-BP-500, Wuhan, China) kullanılarak gerçekleştirildi. Kitin duyarlılığı 25 µg/ml, minimum tespit edilebilir miktar ise 0,5 µg idi. Örnek hacmi aralığı 1-20 µl, konsantrasyon aralığı 50-2000 µg/ml idi.

Elisa kit içeriği:

- 1- Reaktif A
- 2- Reaktif B
- 3- Protein standardı
- 4- Protein standart dilüenti

Analizin yapılışı:

- 1- Protein standardı 1 ml protein standart dilüenti ile karıştırıldı. Böylece 10 mg/ml konsantrasyonunda stok solüsyonu elde edildi.
- 2- Stok solüsyonu 1 mg/ml konsantrasyonda dilüe edildi.
- 3- BCA çalışma solüsyonunun hazırlanması: reaktif A ve reaktif B 50:1 oranında karıştırıldı.
- 4- Standart solüsyondan sırayla 0, 4, 8, 12, 16, ve 20 µl alınarak kuyucuklara konuldu. Her kuyucuğa standart diluent eklenerek hacim 20 µl'ye tamamlandı.
- 5- Örneklerden 20 µl alınarak mikrolaktaki diğer kuyucuklara eklendi.
- 6- Her bir kuyucuğa 200 µl BCA çalışma solüsyonu eklendi ve 37°C 'de 30 dk inkübasyona bırakıldı.
- 7- 562 nm'de Biotek marka ELX800 ELISA cihazında (USA) okutuldu.

3.2.3. ETİK KURUL ONAYI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 17/07/2017 tarih ve 17/2017 karar numarası ile araştırma etik kurul tarafından incelenmiş ve

etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir (bkz Ek 1).

3.2.4. ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ

Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi Koordinasyon Birimi tarafından 2017.KB.SAG.055 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Araştırmanın toplam bütçesi 9.935 ₺ 'dir. Bu bütçe üç adet OXT ELISA kiti, üç adet AVP ELISA kiti, iki adet kortikosteron ELISA kiti ve sıçan yemi harcamalarından oluşmaktadır.

3.2.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS 11.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Empati taskındaki öğrenme sürecinde gruplar arasındaki farklılık GLM-tekrarlayan ölçümler post-hoc Bonferroni kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası farklılıkları tespit etmek için one-way-ANOVA kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu post-hoc Bonferroni testi uygulandı. Akut stresin empati davranışı üzerindeki etkisi bağımsız t- testi ile analiz edildi. Gruplar arası korelasyon Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. Sonuçlar “ortalama± standart hata” şeklinde sunuldu. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

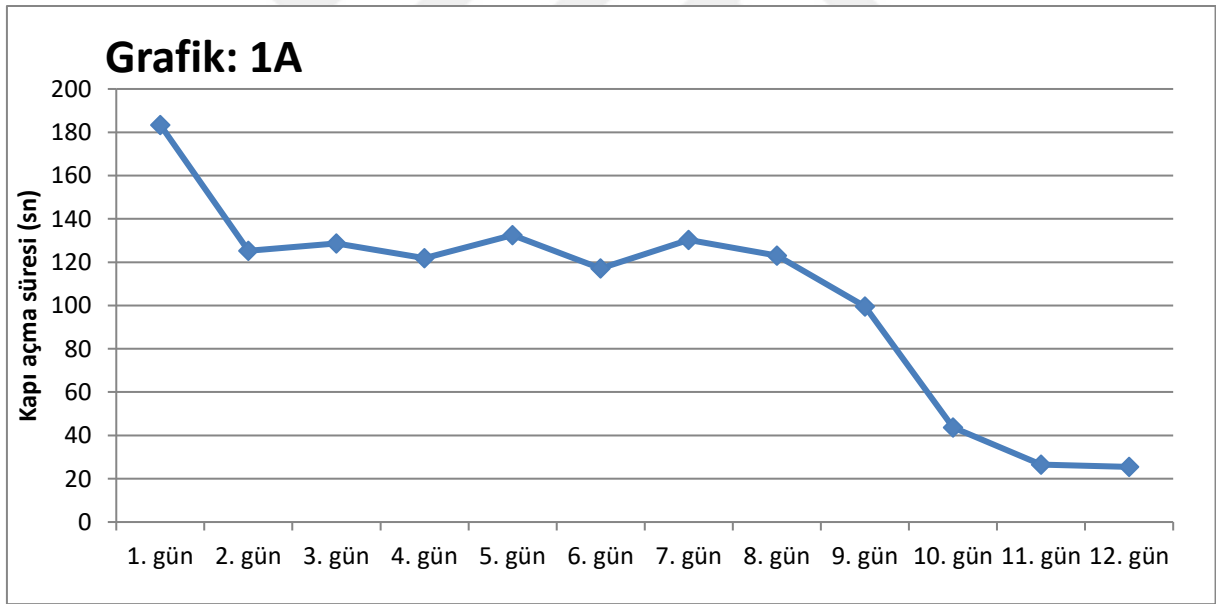
4.1. DAVRANIŞ TESTİ SONUÇLARI

4.1.1. EMPATİ TESTİ SONUÇLARI

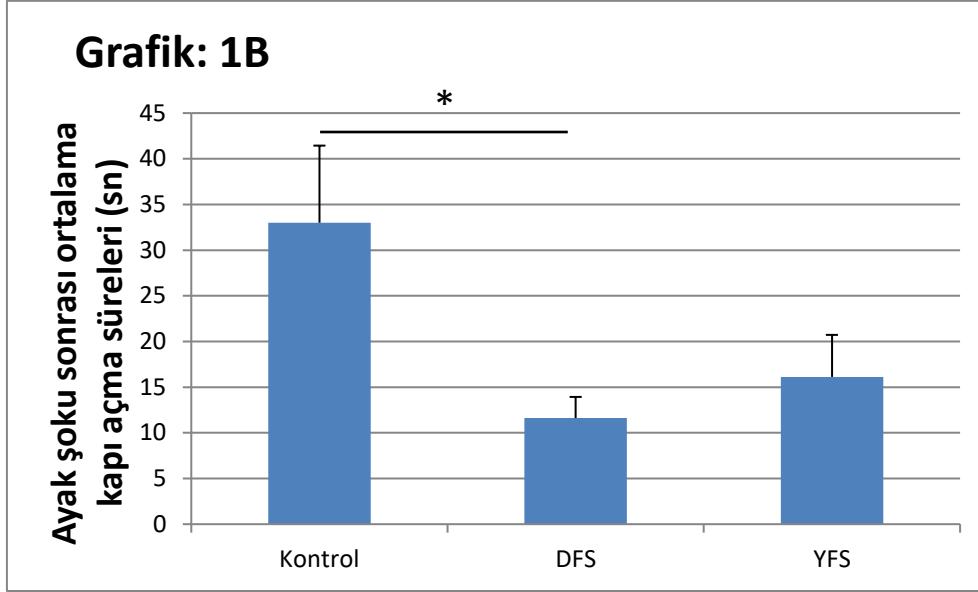
TABLO 1: 12 günlük empati öğrenme sürecinde tüm hayvanların kapı açma süreleri (saniye)
(NOT: Empati öğrenmeyen hayvanların satırları sarı ile işaretlenmiştir ve kapı açma sürelerindeki hesaplama dahil edilmemiştir)

Hayvan No	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün	6. gün	7. gün	8. gün	9. gün	10. gün	11. gün	12. gün
1	19	135	300	274	286	221	23	300	300	62	35	2
2	176	35	14	45	14	77	33	45	11	41	27	39
3	300	27	8	169	134	10	80	65	15	9	13	3
4	300	300	22	300	27	4	300	300	2	2	1	18
5	300	113	45	300	300	115	77	140	29	21	18	49
6	34	300	300	300	15	300	60	6	87	85	20	17
7	300	30	26	50	31	14	163	31	31	21	15	21
8	290	209	10	2	2	22	10	72	300	27	5	300
9	162	24	23	60	227	86	58	98	64	56	59	74
10	17	30	23	9	257	12	300	300	49	17	78	13
11	300	199	300	300	170	17	16	15	300	110	38	9
12	300	300	153	25	9	7	7	34	299	2	31	33
13	300	15	33	10	166	160	26	62	41	43	16	40
14	97	37	8	9	16	47	1	40	59	95	22	3
15	35	14	90	300	300	300	191	300	252	23	14	49
16	57	13	300	300	300	300	300	300	207	15	13	24
17	300	28	18	11	9	13	16	14	2	10	20	25
18	300	32	39	13	23	37	13	235	19	37	54	107
19	300	100	164	300	300	300	115	256	97	78	8	21
20	300	300	300	300	110	172	300	300	30	32	6	7

21	33	120	49	19	18	300	300	55	69	81	56	47
22	300	300	300	300	300	300	300	198	300	92	28	24
23	15	38	11	3	12	14	13	11	19	6	12	13
24	3	55	20	2	9	4	14	63	13	6	10	7
25	300	300	215	51	23	30	300	61	9	21	7	202
26	300	300	300	105	282	230	3	2	38	28	2	20
27	6	16	300	40	300	12	199	9	295	7	87	18
28	50	8	9	35	82	89	300	23	30	3	8	14
29	8	78	179	10	251	19	92	58	14	7	53	26
30	300	300	300	15	3	300	300	300	4	272	40	215
Ortalama	183,4 ±24	125,2 ±21,6	128,6 ±23	121,9 ±23,8	132,5 ±22,8	117 ±21,8	130,3 ±22,6	123,1 ±21,4	99,5 ±21	43,6 ±9,7	26,5 ±4,1	25,4 ±3,4



Empati test düzeneğinde ortalama kapı açma süreleri tüm hayvanlarda progresif azalma göstermiştir ($F_{1, 26}=36.041$, $p<0.0001$) (Grafik: 1A)



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Ayak şoku uygulamasının ardından elde edilen kapı açma süreleri kıyaslandığında DFS grubunun kontrole göre kapı açma konusunda daha hızlı davrandığı görülmektedir ($p < 0,05$) (Grafik:1B)

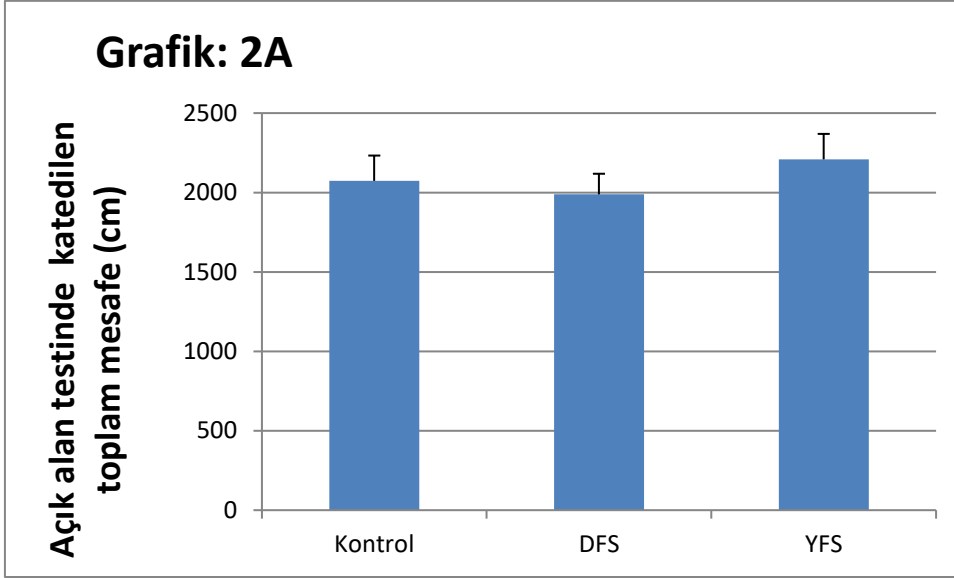
4.1.2. AÇIK ALAN TESTİ SONUÇLARI:

TABLO 2: Açık alan testi sonuçları

GRUPLAR	Katedilen Toplam Mesafe (cm)	Orta Alanda Geçirilen Süre (sn)	Thigmo Alanında Geçirilen Süre (sn)	Ortalama Hız (cm/sn)
Kontrol	2073,2 ±159,5	3 ±1,1	252,3 ±4,5	6,9 ±0,5
DFS	1988,5 ±129,6	2,6 ±0,8	255,1 ±10,2	6,6 ±0,4
YFS	2208,9 ±160	14 ±2,9	246,3 ±9,2	7,4 ±0,5

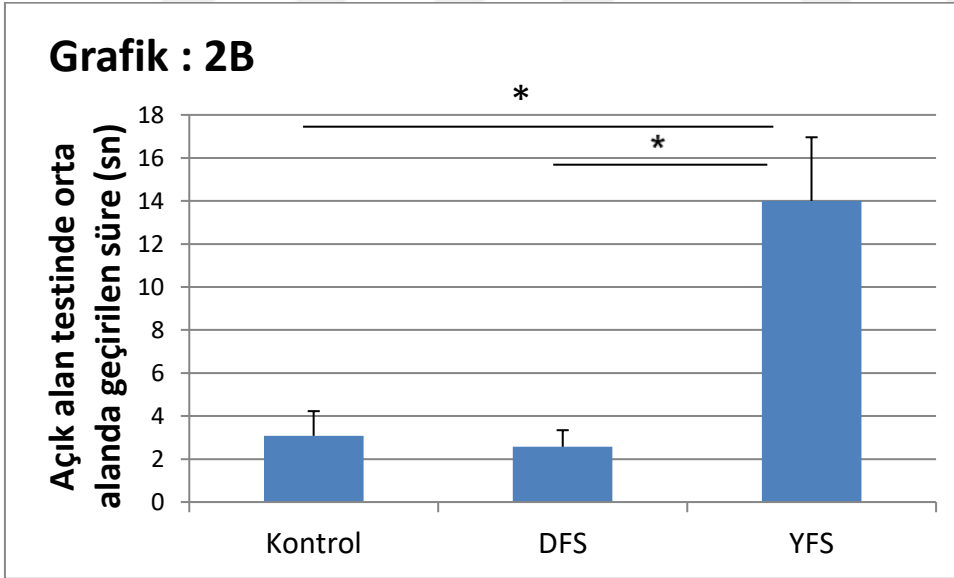
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

(Sonuçlar; ± standart hata olarak verilmiştir)



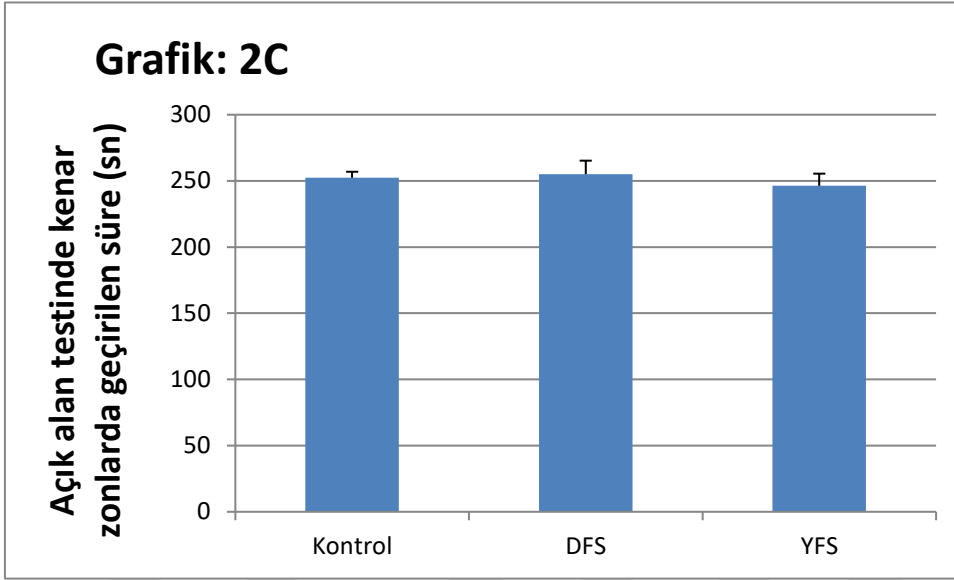
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Açık alan testinde katedilen toplam mesafede gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$) (Grafik: 2A)



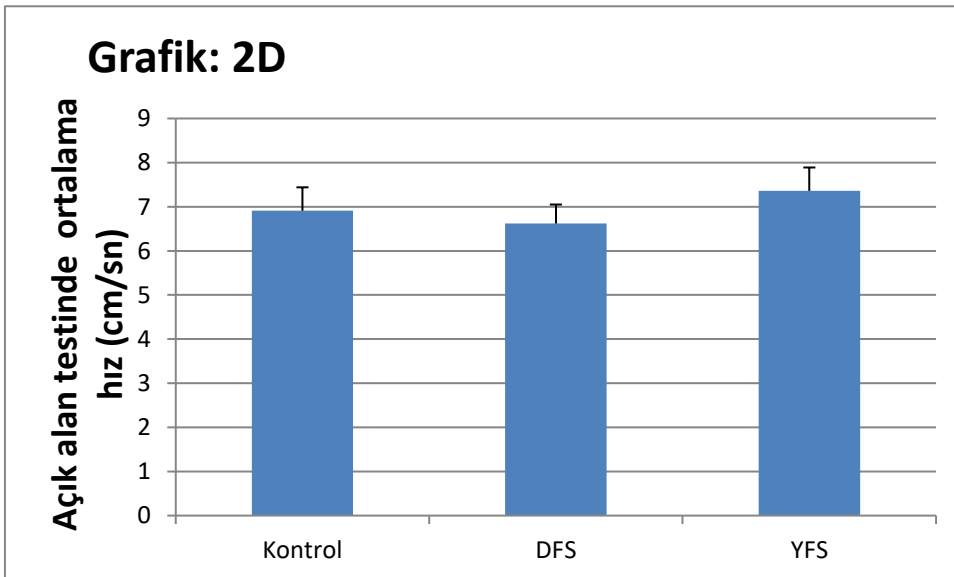
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

YFS grubunda açık alan testinin orta alanında geçirilen süre, hem kontrol hem DFS grubuna göre anlamlı artış göstermiştir (hem kontrol hem DFS için $p<0,001$) (Grafik :2B)



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Gruplar arasında açık alan taskının kenar zonlarında geçirilen sürelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik: 2C)



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Açık alan testinde grupların ortalama hızları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik: 2D)

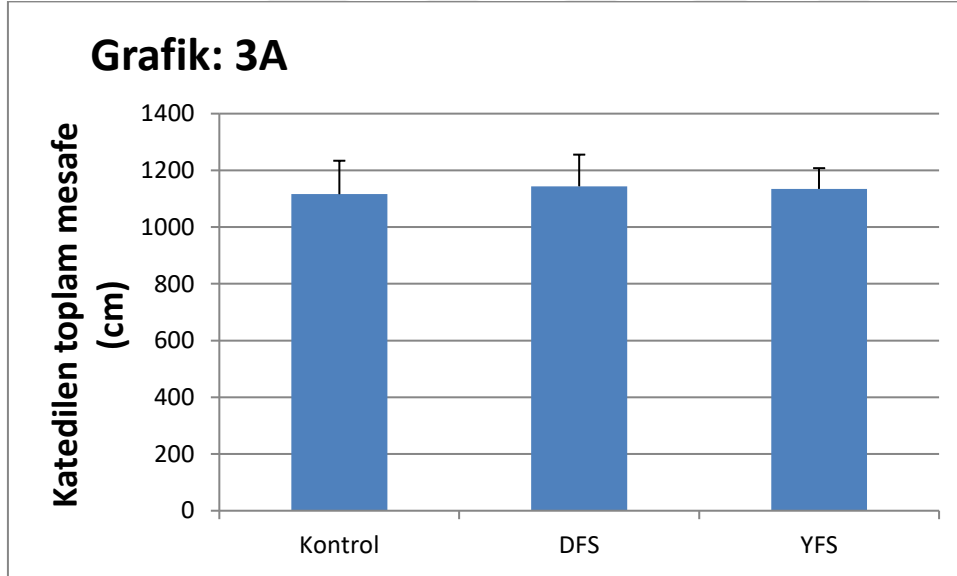
4.1.3.YÜKSELTİLMİŞ ARTI LABİRENT TESTİ SONUÇLARI

TABLO 3: Yükseltilmiş artı labirent sonuçları

GRUPLAR	katedilen toplam mesafe (cm)	ortalama hız (cm/sn)	açık kollarda geçirilen süre (sn)	açık kol frekansı	kapalı kollarda geçirilen süre (sn)	kapalı kol frekansı	ortak alanda geçirilen süre (sn)	ortak alan frekansı
Kontrol	1116,2 ±117,8	3,7 ±0,4	2,9 ±1,2	3,3 ±1,1	270,6 ±12,6	6,6 ±1,6	4,2 ±1,9	2,5 ±0,9
DFS	1143,8 ±111,7	3,8 ±0,4	6,2 ±2,3	2,3 ±0,7	278,3 ±6,3	10 ±3,4	10,1 ±3,1	6,6 ±1,9
YFS	1134,6 ±73,1	3,8 ±0,2	19,1 ±4,9	4,6 ±0,9	255,6 ±6,3	12,8 ±3,1	25,4 ±2,6	17,9 ±2,6

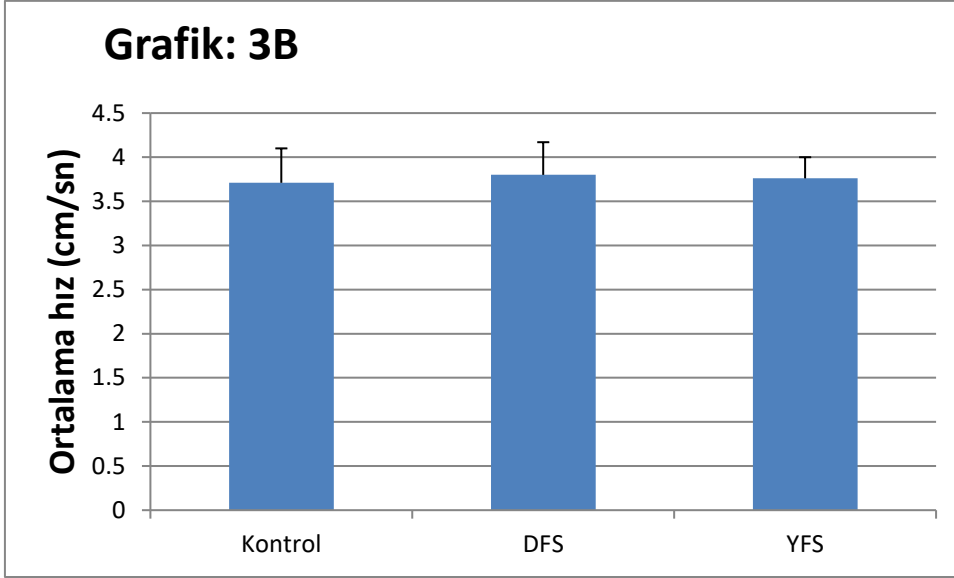
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

(Sonuçlar; ± standart hata olarak verilmiştir)



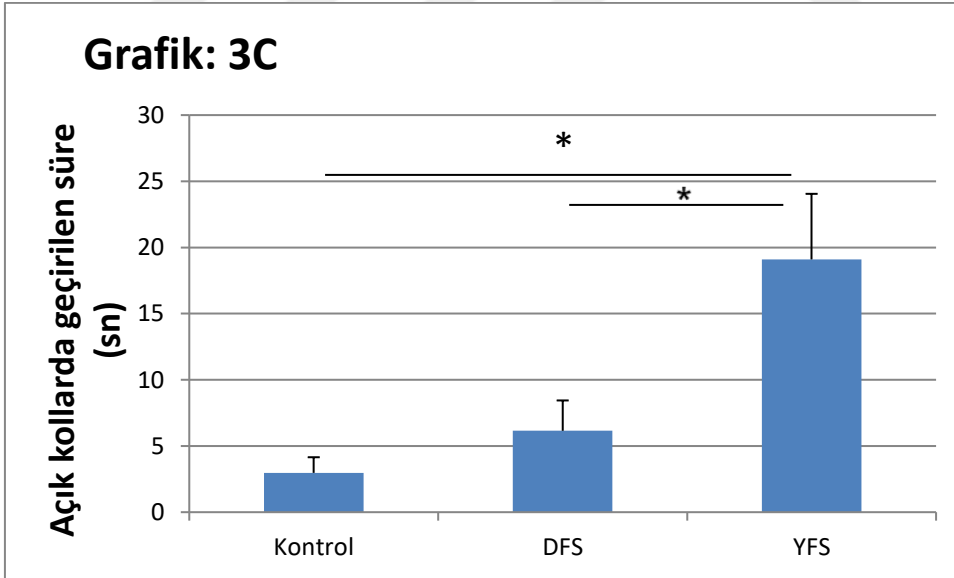
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Yükseltilmiş artı labirent testinde katedilen toplam mesafeler gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Grafik: 3A)



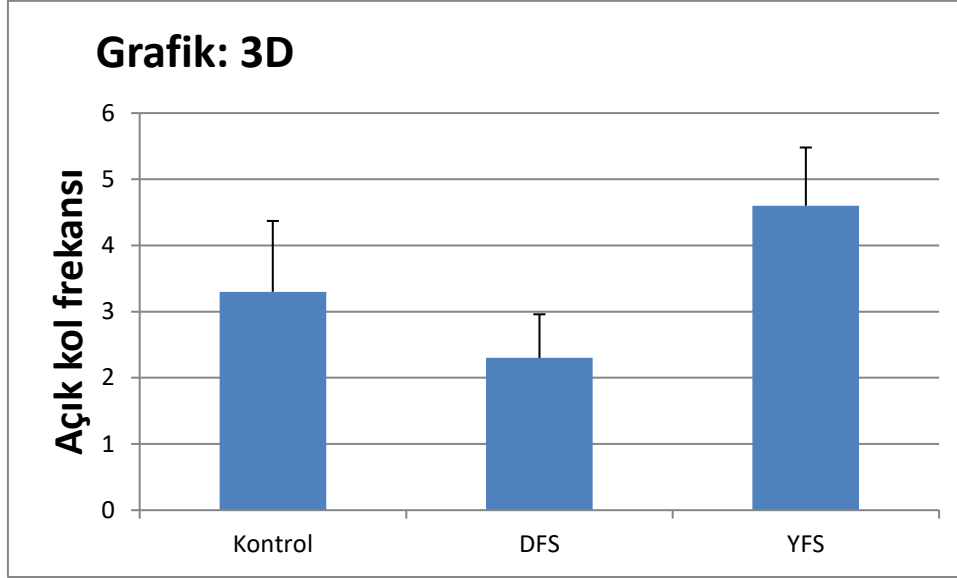
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Yükseltilmiş artı labirent testinde gruplar arası ortalama hız değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik: 3B)



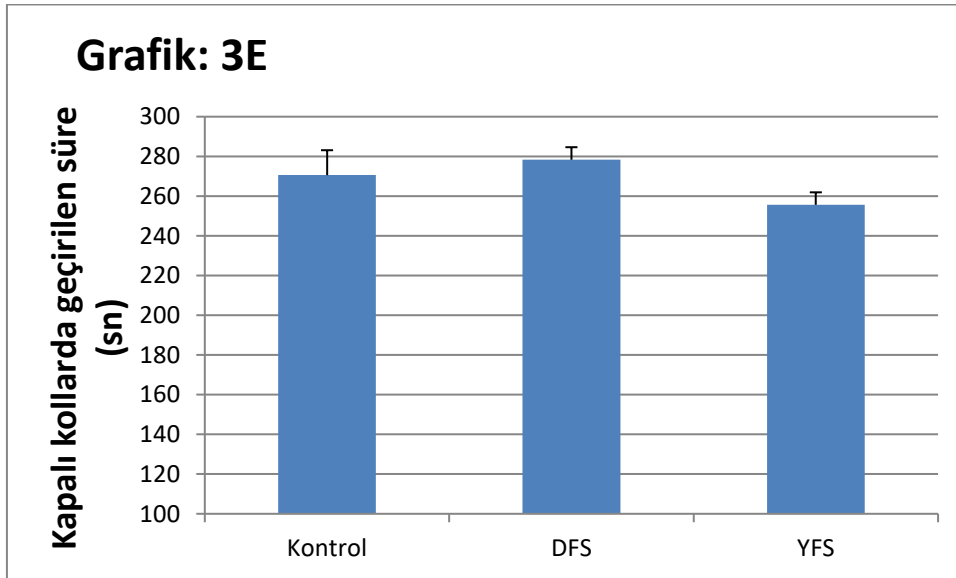
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Yükseltilmiş artı labirent testinin açık kollarında geçirilen süre, YFS grubunda kontrole göre ($p<0,008$) ve DFS grubuna göre ($p<0,03$) anlamlı yüksek bulunmuştur (Grafik: 3C)



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

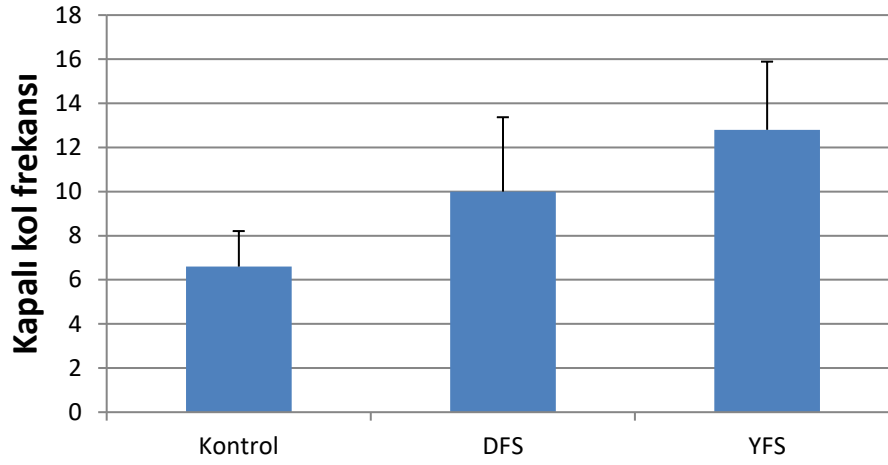
Yükseltilmiş artı labirent testinde gruplar arası açık kol frekansları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik: 3D)



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Yükseltilmiş artı labirent testinde kapalı kollarda geçirilen sürelerde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Grafik: 3E)

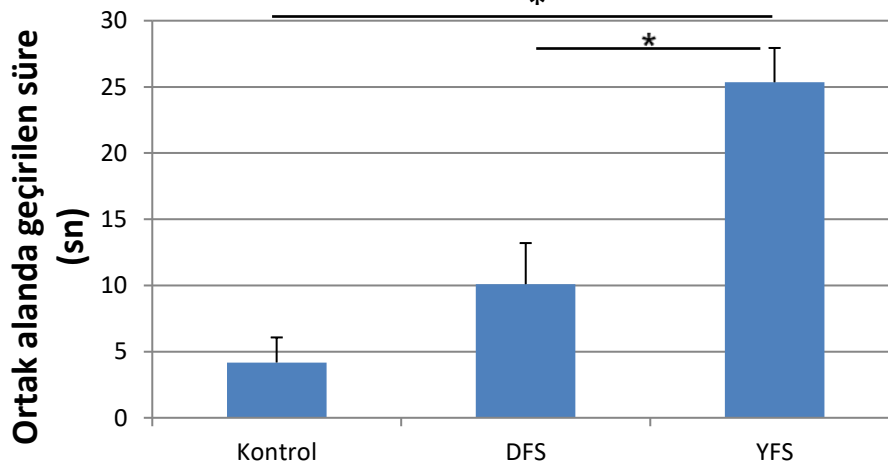
Grafik: 3F



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

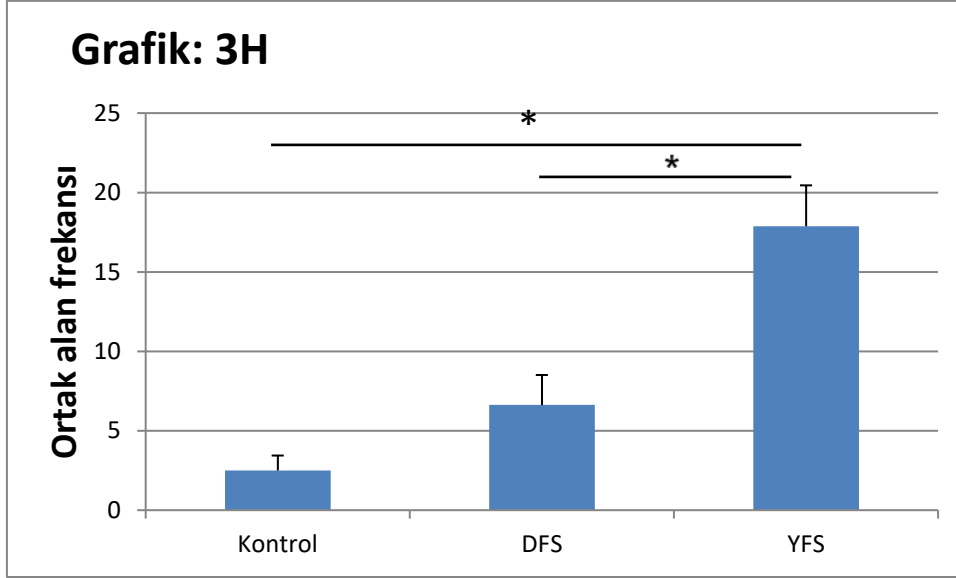
Yükseltilmiş artı labirent testinde gruplar arası kapalı kol frekansları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). (Grafik: 3F)

Grafik: 3G



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Yükseltilmiş artı labirent testinin ortak alanında geçirilen süre, YFS grubunda kontrole göre ($p<0.0001$) ve DFS grubuna göre ($p<0.001$) anlamlı yüksek bulunmuştur. (Grafik: 3G)



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Yükseltilmiş artı labirent testinde ortak alan frekansı, YFS grubunda kontrole göre ($p < 0,0001$) ve DFS grubuna göre ($p < 0,002$) anlamlı yüksek bulunmuştur. (Grafik: 3H)

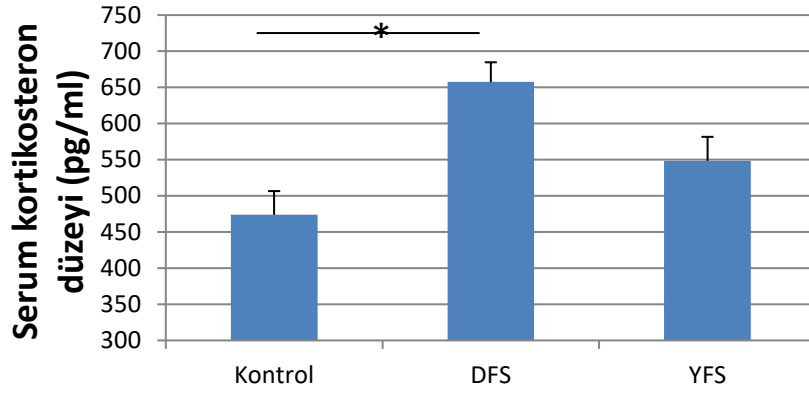
4.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ SONUÇLARI

TABLO 4: Biyokimyasal analiz sonuçları

GRUPLAR	Vazopressin Düzeyi (pg/mg protein)		Oksitosin Düzeyi (pg/mg protein)		Serum Kortikosteron Düzeyi (pg/ml)
	Amigdala	Prefrontal Korteks	Amigdala	Prefrontal Korteks	
Kontrol	7,5 ± 0,2	6,4 ± 0,3	10,8 ± 0,5	9,6 ± 0,7	473,8 ± 32,8
DFS	9,1 ± 0,4	8,4 ± 0,4	13,1 ± 1,4	12 ± 0,7	657,4 ± 27,3
YFS	7,7 ± 0,4	5 ± 0,1	10,8 ± 0,5	10 ± 0,5	548,4 ± 33,2

(Sonuçlar ± standart hata olarak verilmiştir.)

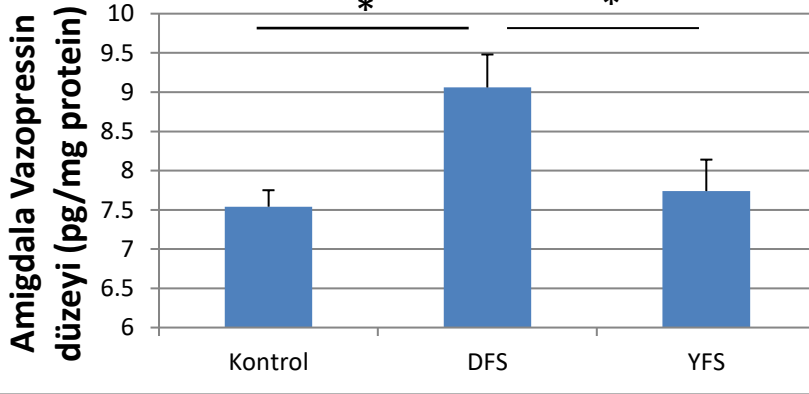
Grafik: 4A



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

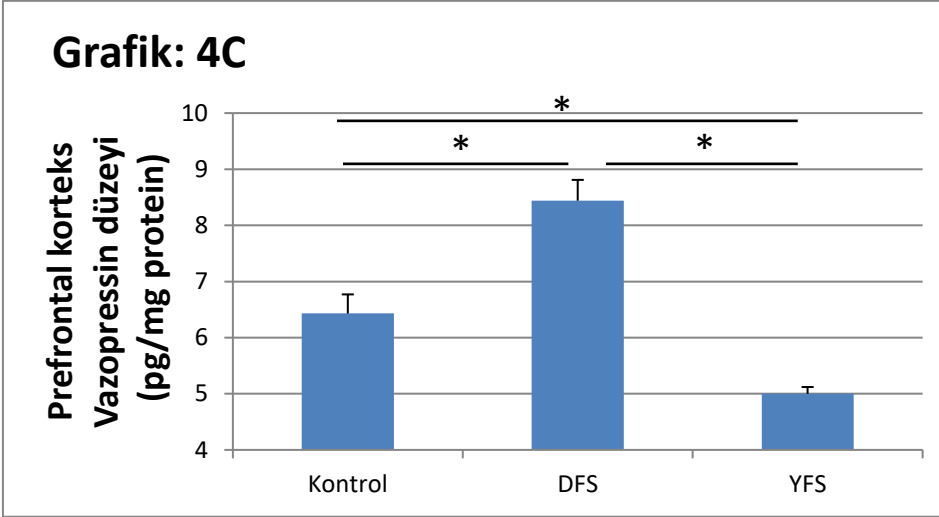
Serum kortikosteron düzeyleri DFS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,002$). (Grafik: 4A)

Grafik: 4B



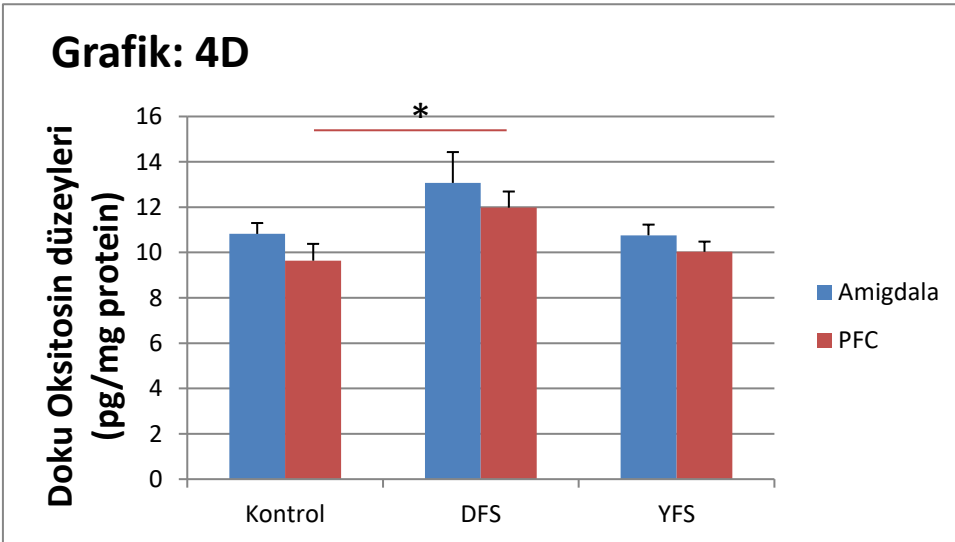
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Amigdal vazopressin düzeyleri DFS grubunda kontrol grubuna ve YFS grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. (sırayla $p=0,012$ ve $p=0,04$) (Grafik: 4B)



(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Prefrontal korteks vasopressin düzeyleri DFS grubunda kontrol grubuna ve YFS grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır (her iki grup için $p < 0,0001$). Ayrıca YFS grubunun prefrontal korteks vasopressin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak bulunmuştur ($p < 0,006$). (Grafik: 4C)



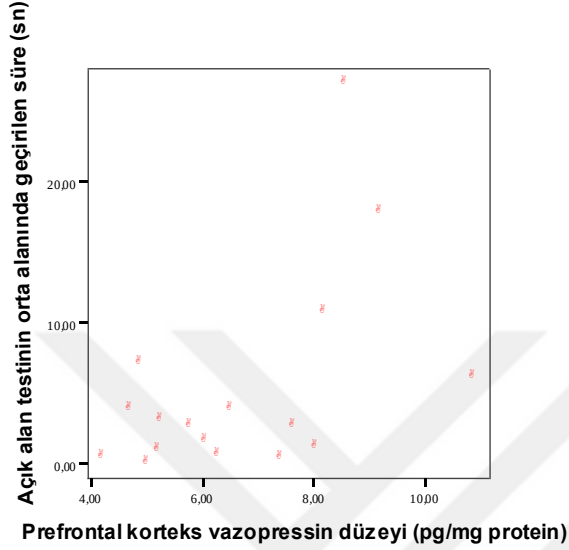
(DFS: Düşük şiddette ayak şoku, YFS: Yüksek şiddette ayak şoku)

Amigdala OXT düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Prefrontal korteks OXT düzeyleri DFS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı artış göstermiştir ($p < 0,05$). (Grafik: 4D)

4.3. KORELASYON ANALİZLERİ

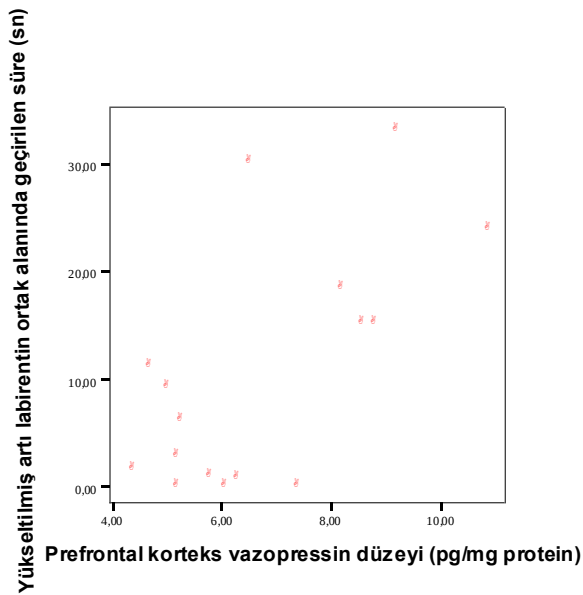
PFC'deki AVP düzeyleri ile açık alan testinin orta alanındaki aktivite süreleri arasında ($r = 0.510$, $p = 0.036$) güçlü pozitif korelasyon tespit edildi. (Grafik: 5A)

Grafik 5A:



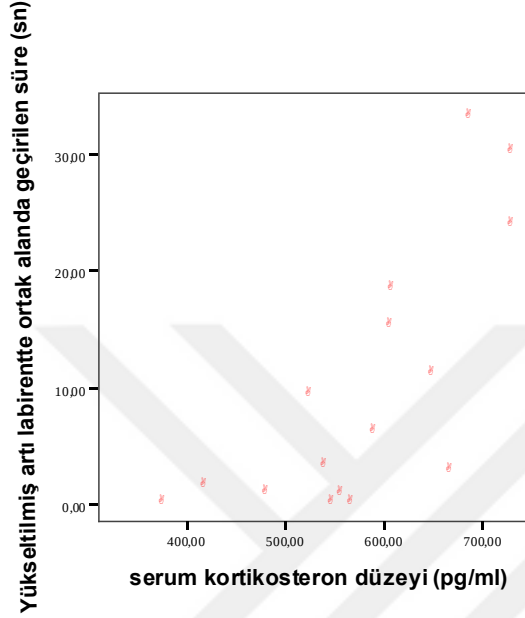
PFC'deki AVP düzeyleri ile yükseltilmiş artı labirent testinin ortak alanındaki aktivite süreleri arasında ($r = 0.590$, $p < 0.01$) güçlü pozitif korelasyon saptandı. (Grafik: 5B)

Grafik 5B:



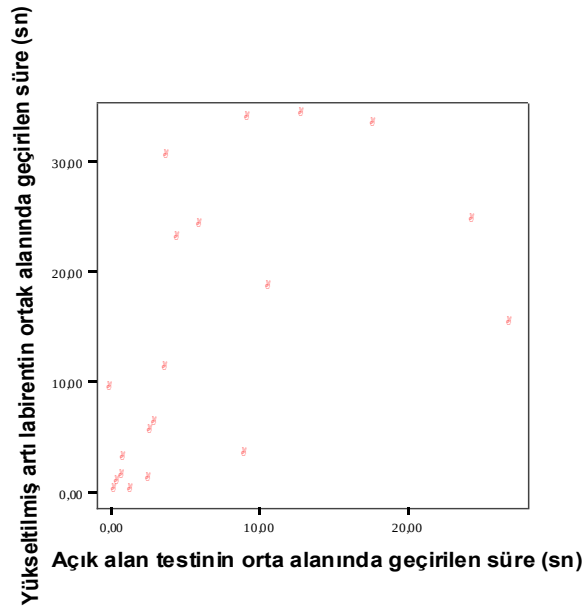
Ayrıca serum kortikosteron düzeyleri ile yükseltilmiş artı labirent testinin ortak alanındaki aktivite süreleri arasında ($r = 0.752$, $p < 0.0001$) güçlü pozitif korelasyon saptandı. (Grafik: 5C)

Grafik 5C:



Yükseltilmiş artı labirentin ortak alanında geçirilen süre ile açık alan testinin orta alanında geçirilen süre arasında ($r = 0.579$, $p = 0.009$) güçlü pozitif korelasyon saptandı. (Grafik: 5D)

Grafik 5D:



5. TARTIŞMA

5.1. DAVRANIŞSAL BULGULARIN TARTIŞILMASI

5.1.1. EMPATİ BULGULARININ TARTIŞILMASI:

Bu çalışmanın sonuçlarına göre akut ılımlı stresin yardım davranışı üzerinde olumlu etkisi saptanmıştır. İlimli stres düzeyinin yardım davranışına katkısı, kontrol grubuna göre daha fazla olmuştur. Kontrol grubu ile düşük şiddet stres grubunun kapı açma süreleri kıyaslandığında düşük stres grubunun kapı açma süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısalmıştır. Yüksek şiddet stres grubu ile düşük şiddet stres grubu kıyaslandığında, kapı açma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak ortalama kapı açma sürelerine bakıldığında türdeşine en hızlı yardım davranışını düşük şiddet ayak şoku alan grup sergilemiştir. Bu sonuçlar düşük ve yüksek doz anksiyolitik (midazolam) verilerek, sıçanlarda kısıtlanmış kafes arkadaşına yardım davranışının test edildiği bir çalışmada, stres düzeyi ile yardım davranışı arasındaki ilişkinin ters U şeklinde saptandığı sonuçlarla tutarlı bulunmuştur (19). Ters U eğrisi, çok düşük ve çok yüksek uyarılma düzeylerinde performansın zayıf olduğunu ifade etmektedir. Örneğin; uyarın sıfır noktasından optimal düzeye doğru ilerledikçe performans artar, optimal nokta aşıldığında ise uyarın arttıkça performans düşer. Bu ilişki Yerkes-Dodson yasası olarak bilinmektedir. Bu çalışmada ılımlı stres düzeyinin yardım davranışı için motive edici olduğu, hem çok düşük hem de çok yüksek negatif uyarılma düzeylerinin yardım davranışını olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Muroy ve ark. da stresin olumlu sosyal davranışlar üzerindeki etkisinde benzer bir sonuca ulaşmışlar, ılımlı stresin sıçanlarda kaynak paylaşımını arttırdığını, aşırı stresin ise paylaşımı azalttığını saptamışlardır (169). Stresin yardım davranışına etkisi, öğrenme bellek üzerindeki etkisi ile de benzerlik göstermektedir. Salehi ve ark. stres şiddeti ile hipokampus ilişkili öğrenme deneyindeki performans arasındaki ilişkinin ters U şeklinde olduğunu bulmuştur (187). Ters U şeklinin altında yatan mekanizma, orta-ılımlı stres düzeylerinde doyunluğu artan MR'lerin sinaptik plastisiteyi artırmasına karşın, yüksek stres düzeyleri ile doyun hale gelen GR'lerin sinaptik plastisiteyi olumsuz etkilemesi olarak ifade edilmektedir (188).

Beyinde pek çok etkisi bulunan stres, vücutta da farklı fizyolojik değişimlere neden olmaktadır. Homeostatik dengede bozulma ve HPA aksı aktivasyonu, bu değişimlere örnek olarak verilebilir. Stresli bir durum karşısında hipotalamustan CRH salgılanır, bu da ön

hipofizden ACTH salınımına neden olur. Adrenal kortekste ACTH-reseptör etkileşimi sonucu kan dolaşımına GK salınımı gerçekleşir. Bu kaskad, hipotalamustan CRH salınımını inhibe eden negatif feedback tarafından sonlandırılır. Böylece homeostatik denge için son derece önemli olan strese karşı akut yanıt gerçekleşir (189). Hem davranışsal hem de fizyolojik bozukluklara neden olabilen bir çevresel faktör olarak stres, maruziyet süresi, dozu ve stres çeşidine bağlı olarak davranışlarımızı pek çok yönde etkileyebilir (190). Akut stres ve empati arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar birbirinden farklı ve kafa karıştırıcıdır. Bazı çalışmalar stresin empati davranışını olumsuz etkilediğini bildirirken, diğer bazı çalışmalar ise tam tersi sonuçlara ulaşmıştır. Hayvan ve insanlarda yapılan bazı çalışmalar; stresörün türüne ve yaşamdaki maruziyet zamanına bağlı olarak stresin, sosyal kopma, agresyon ve saldırgan davranışla ilişkili olduğunu bulmuştur (170). İnsanlarda akut stresin kendi-odaklı dikkati (bakılıyormuş/izleniyormuş hissi) arttırdığı (191) ve başkası orijinli empatiyi azalttığı gösterilmiştir (172). Vinkers ve ark. (171) stres sonrası cömertlik davranışında azalma bulmuştur. Steinbeis ve ark. (18)'a göre ise stres "savaş ya da kaç" davranışını tetiklemektedir.

İnsanlarda stresin olumlu sosyal davranış üzerinde pozitif etkileri olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur. Akut psikososyal stres erkeklerde olumlu sosyal davranış arttırmıştır (173). Buchanan ve Preston (174) stresin olumlu sosyal davranış tetiklediğini savunmaktadır. Başka bir çalışmada ise psikososyal stres, sosyal olarak yakın bireyler arasında ve direkt olarak stres sonrası cömertliği arttırmıştır (175).

Stresin empati davranışına etkilerini araştıran hayvan çalışmaları, kullanılan deney hayvanının türüne göre farklı sonuçlar sergilemektedir. Şempanzelerde stres yanıtı, teselli davranışını azaltmıştır (192). Sıçanlarda ise stresin yardım davranışı üzerindeki etkisi ters U eğrisi çizmiştir (19). Bu çalışmada optimal yardım davranışı, ılımlı strese yanıt olarak elde edilmiştir. Bu sonuç Shirtcliff ve ark. (167)'ın yaptığı çalışmanın sonuçları ile tutarlıdır. Benzer şekilde oldukça yeni bir çalışmada, akut ılımlı stres (üç saatlik immobilizasyon stresi) kafes arkadaşları arasındaki agresyonu azaltmış, toplanmayı ve kaynak paylaşımını arttırmış, tersine daha korkunç stresör olarak yırtıcı kokusu stresi uygulandığında erkek sıçanlarda ılımlı stresin bu olumlu davranışsal etkileri kaybolmuştur (169). Literatüre bakıldığında stres düzeyi ve empati arasındaki bağlantıyı kesin bir sonuca bağlamak oldukça güçtür. Ancak genel kanı, en olumlu empati ve yardım davranış yanıtının ılımlı düzey olarak sayılabilecek kendi içsel stresimize karşı verildiğidir (167).

Stresin iki farklı empati türü üzerinde farklı etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur. Emosyonel geçiş gösterdiği ve ağrı empatisini düzenlediği bilinen stresin (177, 193), primitif empati formu olan emosyonel geçişte rolünü ortaya koyan bazı kanıtlar mevcuttur. Ağrının emosyonel geçişi yabancılar arasında gözlenmemekte, bireylerin tanıdık olması gerekmektedir (177). Stresin tanıdık bireyler arasındaki emosyonel geçişi bozduğu ve stresin azalması durumunda bu primitif empati formunun, hem yabancı fareler hem de insanlar arasında artarak gözlenebilir hale geldiği gösterilmiştir. Dahası stresin farmakolojik ya da psikolojik olarak azaltılmasıyla yabancı bireyler arasında ağrı empatisinin (emosyonel geçiş) arttığı gösterilmiştir (177). GK sentezinin farmakolojik blokajı ya da GR ve MR antagonisti uygulamasıyla yabancılar arasındaki ağrı empatisi uyarılmıştır, bu da sosyal stresin rolüne dikkat çekmektedir (177). Bu sonuçlarla tutarlı olarak, tanıdıklık, farelerde stres yanıtını azaltmış ve ağrının emosyonel geçişine olanak sağlamıştır (178). Sağlıklı genç erkeklerde yapılan bir çalışmada psikososyal stres sonrası kognitif empati değişmemiştir, emosyonel empati ise artmıştır (182). Ancak PTSD hastalarında hem emosyonel hem de kognitif empatinin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (168). Yine başka bir çalışmada sosyal dışlanma ile oluşturulan stres modelinde empati yanıtının etkilenmediği görülmüştür (194). Ayrıca stresin empatiyi cinsiyete göre farklı şekilde etkilediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (184), empati yanıtında cinsiyetler arası fark saptamayan yayınlar (195) da mevcuttur. Görüldüğü gibi, stresin empatiye etkisinin inceleyen literatürde oldukça fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak uygulanan stres modellerinin farklılığı, incelenen empati türü gibi faktörlere, cinsiyet etkisi ve çalışılan hayvan türü gibi değişkenlerin de eklenmesiyle kesin bir sonuca ulaşmaktan uzaklaşıldığı görülmektedir. Ancak literatürde ılımlı stresin özellikle kemirgenlerde yapılan çalışmalarda empati benzeri olumlu sosyal davranışlar üzerine pozitif etkilerini gösteren verilerin nispeten daha fazla olduğunu bilmekteyiz (19, 169). Bu genel kanıya dayanarak bizim çalışmamızda ılımlı stres düzeyinin kapı açma süresinde anlamlı kısaltmaya neden olması, literatür verileriyle tutarlıdır.

5.1.2. ANKSİYETE BULGULARININ TARTIŞILMASI:

Bizim çalışmamızda yüksek şiddet stres grubunda, açık alan testinin orta alanında geçirilen süre, yükseltilmiş artı labirentin açık kollarında ve ortak alanında geçirilen süreler hem kontrol grubuna hem de düşük şiddet stres grubuna göre artmıştır. Bu test sonuçlarına göre yüksek şiddette stres alan grubun anksiyete seviyesinin daha düşük olduğu söylenebilir.

Hafif şiddette stres ise anksiyeteyi etkilememiştir. Stresin açık alan taskı performansı üzerine etkilerinin araştırıldığı önceki bir çalışmada; stres uygulanan grupta açık alan testinin merkezinde geçirilen sürenin kontrole göre daha fazla olduğu saptanmıştır (196). Bu çalışmada stress modeli olarak gürültü stresi uygulanmış ve stresin şiddet derecelendirmesi yapılmamıştır. Açık alan testinde stres sonrası azaldığı gözlenen anksiyete davranışının, öncesinde uygulanan stresin bir ürünü olmaktansa, hayvanın oldukça stresli bir ortamdan alınarak görece daha az stresli bir ortam olan test alanına konulmasına bağlı bir etki olabileceği belirtilmiştir (196). Bizim çalışmamızda yüksek şiddette ayak şoku stresi sonrası anksiyete parametrelerinde azalma gözlenmesi bu çalışmanın sonuçları ile tutarlıdır. Dolayısıyla 20 dakika boyunca stres düzeneğinde yüksek şiddet strese maruz kalmış sıçanların, hemen sonrasında açık alan ve yükseltilmiş artı labirent platformlarında daha az anksiyöz davranmalarının nedeni, yoğun stres faktörünün ortadan kalkmasına bağlı daha rahat bir ortamda bulunmaları olabilir. Yine başka bir çalışmada kronik stresörlerin kesin anksiyöz olduğu, ancak akut stresörlerin sosyal iletişimde, yükseltilmiş artı labirentte ve açık alan testlerinde anksiyetenin azalmasına yol açabileceği ifade edilmektedir (197).

Ayak şoku uygulaması, hem fiziksel hem emosyonel komponentler içeren kompleks bir stresördür. Bu model, deney hayvanlarında davranışsal ve nörokimyasal olarak insandaki depresyon, PTSD ve anksiyete benzeri tablo oluşturmak için kullanılmaktadır (198). Bu bilgiye dayanarak, bizim çalışmamızda daha yüksek şiddette ayak şokuna karşılık olarak daha düşük anksiyete yanıtı alınması beklenen davranışın dışındadır. Ayak şoku uygulaması ile indüklenen ultrasonik vokalizasyonun ölçümü, uygun bir anksiyete ölçeği olarak kabul edilmektedir (198). Dolayısıyla bu çalışmada anksiyete ölçeği olarak uyguladığımız geçerli ve kanıtlanmış testler olan açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testlerine ek olarak ultrasonik vokalizasyon ölçümü ile de anksiyete değerlendirmesi yapılabilir.

Açık alan testinin orta alanında ve yükseltilmiş artı labirentin açık kollarında geçirilen süre artışının bir diğer açıklaması da “donma” (freezing) davranışdır. Deney sırasında, ışık gibi nötral bir uyaran, ayak şoku gibi koşullu olmayan bir uyaran ile eşleştirilir. Böylece ışık, koşullandırılmış uyaran haline gelir ve deney sürecinde koşullandırılmış korku yanıtı oluşturur. Sıçanlarda donma davranışı, ayak şoku ile ilişkili işaret algıladıklarında gözlemlenmektedir ve koşullanmış korku ölçeği olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (199). Koşullanmış korku yanıtının ortaya çıkmasında, HPA aksı aktivasyonuna ek olarak, bazolateral amigdala ve ventral tegmental alandaki dopaminerjik aktivite de gereklidir (200-

202). Kortikosteron sentez blokörü olan metirapon'un sistemik uygulanması sonucu koşullanmış korku testi sırasında basolateral amigdalada dopamin artışı önlenmiş ve bunun sonucunda donma davranışında azalma saptanmıştır (201). Koşullanmış korku ve donma davranışı ile ilişkili beyin bölgesi olan amigdalanın, empati ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (198). Empatide olduğu gibi, donma davranışında rol oynayan diğer bir nörokimyasal yolak da yukarıda bahsedilen DA yolağıdır (107). Bizim çalışmamızda bu yolak değerlendirilmemiştir. Yüksek şiddet grubunda amigdalada dopaminerjik yolaktaki olası bir etkilenme, donma davranışına yol açmış olabilir. Ayrıca yüksek stres grubundaki sıçanların düşük stres grubundakilere kıyasla daha az empati sergilemesinin altında yatan sebeplerden biri de yine amigdaladaki dopaminerjik aktivitenin etkilenmesi olabilir.

PFC ve amigdala empati ile ilişkili olmakla birlikte, karar verme ve anksiyete ile de ilişkilendirilen beyin bölgeleridir (203). PFC; duygu işleme, karar verme, bellek, empati ve sosyal davranış gibi pek çok işlevde kritik rol oynamaktadır (204). PFC'nin çift taraflı hasarı; empati yoksunluğu, bozulmuş duygulanım ve karar vermede zorluk ile ilişkilidir. Ayrıca PFC hasarında emosyonel geçiş ve empatinin azaldığı gösterilmiştir (205, 206). Yüksek şiddet stres grubunda açık alan testinin orta alanında ve yükseltilmiş artı labirentin açık kollarında geçirilen süredeki artışın diğer bir açıklaması ise, hayvanların aşırı anksiyeteye bağlı PFC bölgesindeki etkilenme ve buna bağlı olarak karar verme yeteneklerinin olumsuz etkilenmesi olabilir. Yeni yapılan çalışmalarda, akut stresin riskli kararlar almayı arttırdığı ve PFC aktivasyonunu etkilediği bildirilmektedir (207).

Yükseltilmiş artı labirent testinin açık kollarında geçirilen sürenin büyük bir kısmını, bu testin ortak alanında geçirilen süre oluşturmaktadır. Bu alan, hayvanın düzeneğe ilk bırakıldığı bölgedir. Burada çok zaman geçirmesi, açık mı yoksa kapalı kollara mı gideceğine karar verme konusunda sorun yaşadığına işaret etmektedir. Yüksek anksiyetenin, karar verme becerisini olumsuz etkilediği bilinmektedir (203, 208, 209). Bunun altında yatan neden olarak da yüksek anksiyetenin çalışan belleği olumsuz etkilemesi gösterilmektedir (203). NCAM (neuronal cell adhesion molecule) defisiti ile çalışan belleği bozulmuş fare modelinde, deneklerin yükseltilmiş artı labirent taskında açık kollarda daha çok zaman geçirdiği gösterilmiştir (210). Elde edilen sonuçlar, karar verme becerisinde azalma olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ortak alan verisi bulunmamaktadır. Yalnızca açık ve kapalı kol terimleri kullanılmıştır. Bu çalışmada, hayvanların açık kollarda daha çok zaman geçirmesinin anksiyete azlığı olarak değerlendirilmemesi için, hayvanların anksiyöz oldukları

aydınlık-karanlık taskı ile desteklenmiştir. Bizim çalışmamızda çalışan bellek değerlendirmesi yapılmamıştır ancak elde ettiğimiz sonuçlar yüksek anksiyetenin çalışan belleği olumsuz etkilemesine bağlı karar verme becerisinin bozulması olarak yorumlanabilir. Biz bu çalışmada PFC ve amigdalada empati ile ilişkili nörotransmitterlerin strese bağlı değişimini gözlemlemeyi hedefledik. Ancak ayak şoku stresinin PFC ve amigdalada dopamin ve norepinefrin metabolizmasını da etkilediği bilinmektedir (198). Dolayısıyla strese bağlı farklı nörotransmitterler aracılığıyla gerçekleşen nörokimyasal etkileşimler de bu bölgelerde karar vermeyi olumsuz etkilemiş olabilir.

Ayak şoku maruziyetine karşı dişi ve erkeklerde farklı davranışsal yanıt gözlemlendiği bildirilmektedir. Örneğin, Pryce ve ark.(211) açık alan testinde erkek sıçanların dişilere göre daha fazla defekasyon yaptığını ve daha az hareket ettiğini, ayrıca daha fazla donma davranışı sergilediğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda dişi sıçanlar kullanılmamıştır. Yalnızca erkek sıçanların kullanıldığı çalışmamızda sonuçlarımızı dişilerle kıyaslama şansımız bulunmasa da, açık alan testinde elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmanın verilerini desteklemektedir.

Stresin yardım davranışı ve empati ile pozitif korelasyon gösterdiği literatürde tutarlı bir şekilde ortaya konulmuştur (212). Benzodiazepinler insan ve hayvanlarda anksiyolitik ajan olarak oldukça yaygın kullanılan potent GABA-A reseptör agonistleridir. Benzodiazepin grubu bir bileşik olan midazolam sıçanlarda yardım davranışını azaltmış (19) ve bir diğer benzodiazepin olan klordiazepoksit ise sıçanlarda empati ilişkili nörohormonlar olan OXT ve AVP salınımını inhibe etmiştir (213). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, düşük şiddette uygulanan akut stres, empati davranışını olumlu etkilemiştir. Empati artışı ise PFC ve amigdalada birlikte gözlenen AVP artışı ve PFC'deki OXT artışı ile ilişkili bulunmuştur.

5.2. BİYOKİMYASAL BULGULARIN TARTIŞILMASI

5.2.1. SERUM KORTİKOSTERON BULGULARININ TARTIŞILMASI

Adrenal kortikosteroidler strese yanıt olarak dolaşıma salınmaktadır. Kortikosteron kemirgenlerdeki majör glukokortikoiddir. Bu hormonun dolaşımdaki düzeyinde meydana gelen değişimler, organizmanın çeşitli stresörlere verdiği yanıtın göstergesi olarak kabul edilmektedir (214). Ayrıca dolaşıma salınan kortikosteron miktarı, stresin şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak değişmektedir (215). Biz çalışmamızda serum kortikosteron düzeylerini düşük stres grubunda kontrole göre anlamlı yüksek saptadık. Ancak düşük stres ile yüksek

stres gruplarının serum kortikosteron düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamadık. Daha önce yapılan bir çalışmada, elektrik şokunun neden olduğu fiziksel ağrının, HPA aksı için zayıf bir uyaran olabileceği belirtilmiştir (216). Bu çalışmada sıçanların elektrik şoku verilmeden, sadece şok düzeneği içine bırakılması bile, sıçanlarda şok aldıktan sonra ölçülen kortikosteron düzeylerine benzer yanıt ortaya çıkarmıştır. Dolayısıyla beyin tarafından yönetilen psikolojik faktörler adrenokortikal steroidlerin salınımında ana belirleyici unsur olabilir. Elektrik şokunun şiddetinin artmasıyla uyumlu kortikosteron yanıtı alamamamızın birinci nedeni bu olabilir. Stres sonrası serum kortikosteron düzeylerinin izlendiği başka bir çalışmada ise yüksek şiddet ayak şoku stresi uygulamasından sonra 30 ile 60. dakikalar arasında kortikosteron düzeylerinin normale dönüşünün daha belirgin olduğu saptanmıştır (217). Bu çalışmada; kontrol (stres uygulamadan sadece düzeneğe konulan hayvanlar), 0,5 mA orta şiddet ayak şoku, 1,5 mA yüksek şiddet ayak şoku ve immobilizasyon stresi uygulanan grup olmak üzere dört grup kıyaslanmış, stres uygulamasının ardından 0, 30 ve 60. dakikalarda serum kortikosteron düzeyleri incelenmiştir. Bizim çalışmamızda stres uygulamasının ardından empati ve anksiyete deneyleri yapılmıştır. Bu esnada sakrifikasyona dek geçen süre 30 dakikayı aşmıştır. Dolayısıyla bu faktör, ayak şoku stresinin şiddetiyle doğru orantılı kortikosteron yanıtı alamamamızı açıklayan bir diğer neden olabilir. Başka bir çalışmada ise stres uyaranına verilen sempatoadrenal yanıtın hayvanlarda stres deneyiminin şiddetini yansıtan duyarlı bir belirteç olduğu, ancak bu durumun düşük ve orta şiddet stres için geçerli olduğu vurgulanmaktadır (218). Yüksek stres düzeyinde adrenal korteksin maksimal sekresyon düzeyine ulaştığı, bu nedenle dolaşımdaki kortikosteron düzeyinin stres artışına duyarlı şekilde daha fazla yükselemeyeceği belirtilmektedir. Bahsedilen “tavan etkisi”, stres şiddetiyle ilişkili kortikosteron yanıtı alamamamızı açıklayabilir.

1954 yılında Wolpe tarafından anksiyete ile başa çıkma yöntemi olarak tanımlanan “çapraz inhibisyona bağlı desensitizasyon” şu şekilde açıklanmıştır: “Anksiyeteye karşıt bir yanıt, anksiyete uyaranı sırasında oluşturulabilirse, bu durum anksiyete yanıtının tamamen ya da kısmi baskılanması ile sonuçlanır ve uyaran ile anksiyete yanıtı arasındaki bağ zayıflatılmış olur” (219). 1950’lerden itibaren bu davranış modeli üzerinde yapılan çalışmalar, desensitizasyonun psikolojik olduğu gibi biyolojik de birtakım değişimleri tetiklediğini göstermiştir (220). Bu modele göre, çok şiddetli uyarılma, hızlı bir şekilde öğrenmeye yol açmaktadır. Böylece şiddetli uyaran, bir savunma mekanizması olarak, nispeten daha hafif bir uyaran algısına dönüştürülebilmekte, bu da anksiyeteyi azaltmaktadır (221). Stres yanıtı,

homeostazisin sağlanmasında gerekli olan adaptif bir mekanizmadır. Akut stres durumunda HPA aksı aktive olur ve adrenal korteksten dolaşıma kortikosteron salınır (189). Dolaşıma salınan kortikosteron miktarı, stresin şiddeti ve süresi ile doğru orantılıdır (215). Bizim çalışmamızda stres iki farklı şiddette uygulanmıştır ancak tüm davranış testlerinin bitiminden sonra (ayak şoku uygulamasından 30 dk sonra) ölçülen kortikosteron düzeyleri yalnızca düşük şiddet stres grubunda artmıştır. Yüksek şiddet stres grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı düzey artışı saptanmamıştır. Yüksek şiddet stres grubunda normale dönen kortikosteron düzeyleri için muhtemel nedenlerden biri de çapraz inhibisyona bağlı sistemik desensitizasyon olabilir.

5.2.2. DOKU OKSİTOSİN VE VAZOPRESSİN SONUÇLARININ TARTIŞILMASI

Benzer kimyasal yapıya sahip olan OXT ve AVP empati ile ilişkilendirilmiş nörohipofizyal hormonlardır. Beynin farklı bölgelerinde reseptörleri bulunan bu iki hormon, aynı zamanda bu beyin bölgelerinde nörotransmitter olarak görev yapmakta, sosyal davranış, empati, stres reaktivitesi gibi pek çok davranışa yön vermektedir. İnsanlarda plazma OXT düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalarda OXT düzeyleriyle ebeveyn-çocuk bağlanma davranışı (64), aşk ve güven duygusu (65), yabancılara karşı empati ve cömertçe yaklaşım arasında ilişki saptanmıştır (66). OXT sadece insanlarda değil pek çok canlı türünde de empati ilişkili davranışlar üzerine olumlu etkilere sahiptir. OXT enjeksiyonu ile primat, fare, sıçan ve koyun gibi pek çok türde de olumlu sosyal davranışların arttığı görülmüştür (50). Diğer taraftan yalnızca iki aminoasit farkı dışında OXT ile benzer bir kimyasal yapıya sahip olan AVP'nin de, balıklardan primatlara kadar olan geniş bir yelpazede omurgalıların sosyal sinyalizasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (73). İnsanlarda intranazal olarak verilen AVP'nin tıpkı OXT gibi bağlanma, güven, cömertlik ve duyguların tanınması gibi sosyal davranışlarda aracı olduğu görülmüştür (45, 75). OXT ve AVP yapı olarak birbirine çok benzese de, AVP'nin erkeklerde sosyal iletişimde OXT'den daha önemli olduğu bilinmektedir (73). AVP'nin kemirgenlerde, primat ve insanlarda babalık davranışı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (11, 79, 80).

Empati ve olumlu sosyal davranışa yön veren OXT, beynin GR ekspresyonu yapan bölgelerinde stres yanıtıyla karşılıklı bir etkileşim içerisindedir (143, 145). Rodentlerde özellikle de sıçanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki immobilizasyon, ayak şoku, sarsma stresi, sosyal engel, eter maruziyeti, zorlu yüzme gibi çeşitli stres durumlarına yanıt olarak

dolaşıma OXT salınmaktadır (127, 146, 148-151, 153, 154). AVP de tıpkı OXT gibi stres yanıtının düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır (158). Sıçanlarda zorlu yüzme stresine (152) ve emosyonel strese (159) yanıt olarak santral AVP düzeylerinde artış saptanmıştır. Strese yanıt olarak artışı gösterilmiş olan bu iki nörotransmitterin, amigdala ve PFC’de nasıl değiştiğini biz de çalışmamızda araştırdık. Aynı stres faktörünün farklı dozda uygulanmasıyla OXT ve AVP düzeylerinin nasıl etkilendiğini inceledik. Sonuçta düşük şiddet stres grubunda OXT’in yalnızca PFC’de arttığı, ancak AVP’nin hem amigdala hem PFC’de arttığını tespit ettik. Aynı zamanda düşük şiddet stres grubunda empati davranışının arttığını bulduk. Empati düzeyinde değişiklik saptamadığımız yüksek şiddet stres grubunda ise OXT ve AVP düzeyleri amigdalada değişmezken, PFC’de AVP düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla azaldığını gördük. Bizim bulgularımız empati ile ilişkili nörokimyasal yollar olduğu öne sürülen OXT ve AVP’nin empatideki önemini bir kez daha ortaya koymakta, literatür verilerini bu anlamda desteklemektedir. Ayrıca erkek sıçanlar kullandığımız çalışmamızda OXT’nin tek beyin bölgesindeki artışına karşın AVP’nin her iki beyin bölgesinde de artmış bulunması, AVP’nin empati ilişkili süreçlerde erkeklerde daha baskın rol oynadığını düşündürmektedir. Daha önce erkeklerde yapılan çalışmalarda AVP’nin sosyal iletişim, babalık gibi olumlu sosyal davranışlar üzerinde OXT’den daha önemli olduğu vurgulanmıştır (11, 73, 79, 80). Erkek sıçanlarda yaptığımız çalışmamızda AVP’nin empati yolağında daha etkin bulunması yine literatür verileri ile uyumlu bir sonuçtur.

Bu çalışmada özellikle PFC ve amigdala bölgelerini seçme nedenimiz; PFC ve amigdalanın empati ile en fazla ilişkilendirilmiş beyin bölgeleri olmasıdır. Literatürde PFC ve amigdalanın empati davranışındaki önemini ortaya koyan pek çok çalışma bulunmaktadır. Psikopati; başkalarına karşı duygusuzca yaklaşım, yargılamada zayıflık, dürtüsel antisosyal davranış ve empati yoksunluğu ile karakterizedir. Dahası bu durum, duygusal ipuçlarını yakalamada bozulma ve duygu algısı eksikliği ile ilişkilidir. Psikopatlar üzerinde yapılan bir araştırmada; üzüntü, mutluluk ve korku gibi yüz ifadelerini daha iyi farkedebilen psikopatların PFC alanlarının diğer psikopatlara göre daha büyük olduğu saptanmıştır (222). Bu da empati becerisinde PFC’nin önemini ortaya koyan bir sonuçtur.

Başarılı sosyal iletişim ve empati için başkalarının duygu durumunu farkedebilme becerisi gerekir. Duygusal durumu tanıyabilme becerisi iki farklı kaynaktan köken alabilir; duygusal yüz ifadeleri gibi doğrudan sinyallerin algılanması ya da toplumsal bir durumun algılanmasına bağlı bilişsel çıkarım yapılması. Bahsedilen ikinci kaynak “duygusal akıl

teorisi” ya da “kognitif empati” olarak da isimlendirilmektedir. Sosyal etkileşimler sırasında kognitif empati kurulurken yüz ifadelerinden duygusal ipuçları yakalama becerisi de gereklidir. Dolayısıyla bu iki kaynak etkileşim halindedir. Duygusal ifadelerin algılanıp işlenmesi ile ilgili beyin bölgesi amigdaladır (223). Kognitif empati ile ilişkili beyin bölgelerinin medial PFC, superior temporal sulcus (STS), temporoparietal bileşke (TPJ) ve temporal kutup (TP) olduğu bilinmektedir (38). Ancak bu beyin bölgelerinden kognitif empati için baskın olan beyin bölgesinin PFC olduğu daha önce gösterilmiştir (224). Bu bilgiler ışığında duygusal ifadeleri tanıyarak efektif bir kognitif empati kurulabilmesi için gerekli asıl beyin bölgelerinin PFC ve amigdala olduğu söylenebilir.

ASD empati becerisinde azalma ile karakterize bir hastalık grubudur. 15-19 yaş arası ASD’li erkeklerde yapılan bir çalışmada bu hastalarda azalmış ventromedial PFC ve amigdala yanıtı saptanmıştır. Azalmış amigdala yanıtı duygu işleme sürecindeki bozulma ile, azalmış ventromedial PFC yanıtı ise kognitif empati sürecindeki bozulma ile ilişkilendirilmiştir (225). Bu çalışmanın sonuçları da sağlıklı empati yanıtı için amigdala ve PFC fonksiyonlarının gerekliliğini desteklemektedir.

Blair (226) “ahlaki yargılama”yı; “başkalarının zarar göreceği davranışlardan kaçınmak” olarak tanımlamakta ve bu süreç ile ilgili nöroanatomik yapıların PFC ve amigdala olduğunu belirtmektedir. Ahlaki yargılamada sorun yaşayan bireylerin empati yoksunluğu ile karakterize ASD’liler ve psikopatlar olduğu bilinmektedir. Amigdala bu süreçte başkalarının refahı ve iyiliği için öğrenmeyi sağlayan mekanizmaları devreye sokmakta, PFC ise etik ve ahlaka uygun karar verme sürecinde etkili olmaktadır (226).

Tüm bu çalışma sonuçları, bizim çalışmamızda empati ilişkili beyin bölgeleri olarak PFC ve amigdalayı seçme nedenlerimizi açıklamaktadır.

DSM-IV’e göre PTSD tanısı henüz almamış hastalardaki travma sonrası akut semptomları tanımlamak üzere “akut stres bozukluğu” tanımı geliştirilmiştir. Bizim çalışmamızda uygulanan ayak şoku stresi de sığınarlarda PTSD benzeri tablo oluşturmak için kullanılan bir modeldir. Bu nedenle sığınarlarda stres sonrası erken dönemde gözlenen davranış değişimleri akut stres bozukluğu olarak tanımlanabilir. Akut stres bozukluğu olan erkeklerde yapılan bir çalışmada PFC ve amigdala hiperaktivitesi saptanmıştır (227). Bu sonuca göre bizim çalışmamızda empati ilişkili seçilen beyin bölgeleri aynı zamanda uygulanan stres modeli ile direkt ilişkili bulunması nedeniyle de oldukça uygun görünmektedir.

PFC; duygulanım, karar verme, sosyal davranış ve hafızada kritik öneme sahip beyin bölgesidir (204). PFC hasarında gözlenen en dikkat çekici değişimler, duygu ifadesiyle ilgili olanlardır. Apati, empati yoksunluğu ve irritabilite, bu değişimler arasında sayılmaktadır (204). PFC hasarında empati ile ilişkili sosyal kognitif fonksiyonların değerlendirildiği çalışmalarda kognitif empatinin olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (5, 228). Diğer taraftan akut stres PFC aktivasyonuna neden olmaktadır. Özellikle de PFC’de strese bağlı dopaminerjik metabolizmanın arttığı bildirilmektedir (232). Ayrıca kemirgenlerde de stres sonrası PFC’de ekstrasellüler DA artışı gösterilmiştir (229). Diğer taraftan sıçanlarda ayak şoku stresinin PFC’de DA metabolizmasını arttırdığına dair de kanıtlar mevcuttur (198) İki farklı şiddette (1,5 mA ve 2,5 mA) uygulanan ayak şoku stresinin çeşitli beyin bölgelerindeki dopaminerjik metabolizmaya etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 1,5 mA ayak şoku sonrası DA metabolizmasının selektif olarak PFC’de arttığı görülmüştür. 2,5 mA şiddette ise DA metabolizması pek çok beyin bölgesinde artmıştır (230). Bu sonuçlar stres yanıtında PFC’nin öne çıkan beyin bölgesi olduğunu ve beyindeki DA metabolizmasının stres şiddetinden etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada DA metabolitleri ölçülmüştür. DA metabolizması artışı, sinaptik DA salınımında artış anlamına gelmemektedir (231). Bizim çalışmamızda da OXT ve AVP’nin her ikisinin de ılımlı strese yanıt olarak PFC’deki anlamlı artışını gözlemledik. Amigdalada ise yalnızca AVP’nin anlamlı artışını gözlemledik. Bizim sonuçlarımız da stres yanıtında PFC’nin daha önemli beyin bölgesi olduğunu desteklemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda stres şiddetleri sırasıyla 0,2 mA ve 1,6 mA’dır. 1,5 mA ayak şokuna yanıt olarak gözlenen DA metabolizma artışı bizim yüksek şiddet stres düzeyimize uymaktadır. Bizim çalışmamızda yüksek şiddet strese yanıt olarak PFC’de olası DA metabolizmasındaki artış, uygun empati davranışını baskılamış olabilir. Çünkü DA de tıpkı OXT ve AVP gibi empati ile ilişkilendirilmiş bir nörotransmitterdir (88, 107). Ayrıca fare otizm modelinde erkeklerde PFC’den DA salınımının ve DA reseptör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (232). Kontrol edilemeyen psikopatlarla yapılan bir çalışmada ise PFC’deki sinaptik dopaminerjik aktivitenin azaldığı belirtilmektedir (233). Bilindiği üzere, bahsi geçen iki hastalık grubu empati yoksunluğu ile karakterizedir. Bu çalışmalar da PFC’deki dopaminerjik aktivite ve metabolizmasındaki değişimlerin empati yanıtını etkileyebileceğine işaret etmektedir.

5.3. KORELASYON ANALİZLERİNİN TARTIŞILMASI

Bizim çalışmamızda PFC'deki AVP düzeyleri ile açık alan testinin orta alanında geçirilen süre arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Açık alan testi, sıçanlarda anksiyeteyi ölçmek için kullanılan bir testtir. Sıçanın bu testin orta alanında bulunması, daha düşük anksiyete seviyesine sahip olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre PFC'deki AVP düzeyleri ile anksiyete düzeyi arasında negatif korelasyon mevcuttur. Bu sonuç, AVP'nin anksiyolitik etkisini ortaya koyan literatür verileriyle uyumludur (234). Bu çalışmada, AVP'nin yıkımından sorumlu aminopeptidaz aktivitelerinin PFC'nin de içinde bulunduğu bazı beyin bölgelerinde, anksiyete ve stresten etkilenebileceği belirtilmektedir. Ayrıca PFC'de AVP'nin farklı nörotransmitterlerle etkileşimi sonucu anksiyolitik etki ortaya çıkmış olabilir. Örneğin; oldukça yeni bir çalışmada, AVP ile benzer kimyasal yapıya sahip olan OXT'nin PFC'de GABAerjik mekanizmalar üzerinden anksiyolitik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (235).

Bizim çalışmamızda PFC'deki AVP düzeyleri ile yükseltilmiş artı labirentin ortak alanında geçirilen süre arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç PFC'deki AVP'nin karar verme süreçlerini olumsuz etkilediğine işaret etmektedir. PFC karar vermede aktif rol oynamaktadır. PFC hasarında karar verme becerisinin olumsuz etkilendiği bilinmektedir (236). Ancak literatürde AVP'nin karar vermeyi etkilediğine dair bir çalışma bulunmamaktadır. Öte yandan, insanlarda yapılan bir çalışmada intranazal AVP'nin riskli tercihler yapmaya yatkınlık oluşturduğu bildirilmektedir (237).

Strese yanıt olarak salınan CORT'un karar verme süreçlerini etkilediği, hem insan hem de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (238, 239). Bizim çalışmamızda da serum kortikosteron düzeyleri ile yükseltilmiş artı labirentin ortak alanında geçirilen süre arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç, kortikosteronun karar vermeyi olumsuz etkilemesi olarak değerlendirilebilir. Ancak daha önce yapılan bir çalışmada tek başına eksojen CORT'un bu etkiye sahip olmadığı, mutlaka stres faktörüyle birlikteliği olması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca, akut stresin seçim yaparken tereddüt süresini uzattığı belirtilmektedir. Bunun altında yatan mekanizmanın ise direkt CORT'a bağlı bir etki olmayıp, dopaminerjik metabolizmadaki değişimlerin yanı sıra Noradrenalin ve CRH'nın da bu süreçlerde rol oynayabileceği belirtilmektedir (238).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇ

Çalışmamızda, akut stresin empati davranışına etkisini araştırmayı amaçladık. Literature bakıldığında bu çalışma, tek bir stres modelinde yalnızca doza bağlı değişimi kullanarak stres-empati ilişkisine odaklanan ilk deneysel araştırmadır. Buradan elde edilen bulguların çoğu, ilerideki pek çok önemli araştırmaya konu olacak niteliktedir. Bu çalışma, düşük şiddetteki akut stresin empati davranışını olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Ayrıca bu araştırma ile, düşük düzeylerdeki stresin serum kortikosteron düzeylerini arttırdığını ancak anksiyete düzeyini etkilemediğini tespit ettik. Ancak bizim bulgularımız stres artışıyla birlikte anksiyete göstergelerinde devamlılık gösteren artışı desteklememektedir. Düşük şiddet stres düzeylerinde gözlenen empati artışı, yüksek şiddet strese yanıt olarak gözlenmemiştir. Yüksek şiddetteki akut stres, anksiyete göstergelerindeki azalma (açık alan taskının orta alanında ve yükseltilmiş artı labirent testinin açık kollarında daha uzun süre kalma) ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada her iki deneysel anksiyete platformunda da sıçanların alışlagelmiş davranışlarının dışında merkez alan işgali dominansı saptanmıştır. Bu sonuç; donma davranışı olarak değerlendirilebileceği gibi, stres kaynağı, nöropeptitler ve PFC arasındaki karmaşık etkileşime bağlı karar verme becerisindeki muhtemel değişim ya da bozulmaya da atfedilebilir.

Empati davranışının arttığı saptanan düşük şiddet stres düzeylerinde OXT'nin yalnızca PFC'deki artışına karşılık, AVP hem PFC hem de amigdalada artmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, AVP'nin erkeklerde empati ilişkili davranışlarda OXT'e göre daha baskın rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

6.2. ÖNERİLER

Strese bağlı PFC'de meydana gelen dopaminerjik değişimlerin, hem empati davranışında hem de karar verme süreçlerinde etkili olduğu görülmektedir. Bu alanda yapılacak çalışmalar, bu çalışmadan elde edilen strese bağlı empati yanıtını değerlendirmede, altta yatan nörokimyasal yolları açıklamaya yönelik yol gösterici olacaktır. Gelecek çalışmalar akut stres ve empati alanında cinsiyete bağlı değişimleri, dopaminerjik sistemin ya da stres ilişkili diğer yolların rolünü ortaya koymaya yönelik planlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Gerdes KE, Segal E. Importance of empathy for social work practice: integrating new science. *Soc Work* 2011;56(2):141-8.
2. Dehaene S, Lau H. What is consciousness, and could machines have it? *2017;358(6362):486-492.*
3. Sivaselvachandran S, Acland EL, Abdallah S, Martin LJ. Behavioral and mechanistic insight into rodent empathy. *Neurosci Biobehav Rev* 2016.
4. Decety J, Svetlova M. Putting together phylogenetic and ontogenetic perspectives on empathy. *Dev Cogn Neurosci* 2012;2(1):1-24.
5. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain* 2009;132(3):617-627.
6. Zaki J, Ochsner KN. The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature neuroscience* 2012;15(5):675-680.
7. Feldman R, Monakhov M, Pratt M, Ebstein RP. Oxytocin Pathway Genes: Evolutionary Ancient System Impacting on Human Affiliation, Sociality, and Psychopathology. *Biol Psychiatry* 2016;79(3):174-84.
8. Bachner-Melman R, Ebstein RP. The role of oxytocin and vasopressin in emotional and social behaviors. In: *Handbook of Clinical Neurology*; 2014. p. 53-68.
9. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008;322(5903):900-904.
10. Barraza JA, Zak PJ. Empathy toward strangers triggers oxytocin release and subsequent generosity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1167(1):182-189.
11. Cohen-Bendahan CC, Beijers R, van Doornen LJ, de Weerth C. Explicit and implicit caregiving interests in expectant fathers: Do endogenous and exogenous oxytocin and vasopressin matter? *Infant Behav Dev* 2015;41:26-37.
12. Stanic D, Plecas-Solarovic B, Mirkovic D, Jovanovic P, Dronjak S, Markovic B, et al. Oxytocin in corticosterone-induced chronic stress model: Focus on adrenal gland function. *Psychoneuroendocrinology* 2017;80:137-146.
13. Gönenç S, Açıkgöz O, Kayatekin BM, Uysal N, Akhisaroglu M. Effects of footshock stress on superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzyme activities and thiobarbituric acid reactive substances levels in the rat prefrontal cortex and striatum. *Neuroscience Letters* 2000;289(2):107-110.

14. Uysal N, Acikgoz O, Gönenç S, Kayatekin BM, Kiray M, Sönmez A, et al. Effects of acute footshock stress on antioxidant enzyme activities in the adolescent rat brain. *Physiological Research* 2005;54(4):437-442.
15. Uysal N, Sisman AR, Dayi A, Ozbal S, Cetin F, Baykara B, et al. Acute footshock-stress increases spatial learning-memory and correlates to increased hippocampal BDNF and VEGF and cell numbers in adolescent male and female rats. *Neurosci Lett* 2012;514(2):141-6.
16. Ivanyi T, Wiegant VM, de Wied D. Differential effects of emotional and physical stress on the central and peripheral secretion of neurohypophysial hormones in male rats. *Life Sci* 1991;48(13):1309-16.
17. Sanders G, Freilicher J, Lightman SL. Psychological stress of exposure to uncontrollable noise increases plasma oxytocin in high emotionality women. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15(1):47-58.
18. Steinbeis N, Engert V, Linz R, Singer T. The effects of stress and affiliation on social decision-making: Investigating the tend-and-befriend pattern. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:138-148.
19. Ben-Ami Bartal I, Shan H, Molasky NM, Murray TM, Williams JZ, Decety J, et al. Anxiolytic Treatment Impairs Helping Behavior in Rats. *Front Psychol* 2016;7:850.
20. Sharma RM. Empathy--a retrospective on its development in psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26(3):377-90.
21. Chen J. Empathy for Distress in Humans and Rodents. *Neurosci Bull* 2017.
22. Ersoy EG, Köşger, F. Empati: Tanımı ve Önemi (Empathy: Definition and Importance). *Osmangazi Journal of Medicine* 2016;38.
23. Özbek MF. İnsan ilişkilerinde empatinin yeri ve önemi. *Sosyal Siyaset Konferansları Dergisi* 2005(49).
24. Riess H. The Science of Empathy. *J Patient Exp* 2017;4(2):74-77.
25. de Waal FB. Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu Rev Psychol* 2008;59:279-300.
26. Gallese V. Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362(1480):659-69.
27. Schulte-Ruther M, Markowitsch HJ, Fink GR, Piefke M. Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J Cogn Neurosci* 2007;19(8):1354-72.
28. Singer T, Lamm C. The social neuroscience of empathy. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1156:81-96.

29. Harrison NA, Singer T, Rotshtein P, Dolan RJ, Critchley HD. Pupillary contagion: central mechanisms engaged in sadness processing. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2006;1(1):5-17.
30. Panksepp JB, Lahvis GP. Rodent empathy and affective neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(9):1864-75.
31. Demuru E, Palagi E. In bonobos yawn contagion is higher among kin and friends. *PLoS One* 2012;7(11):e49613.
32. Massen JJ, Vermunt DA, Sterck EH. Male yawning is more contagious than female yawning among chimpanzees (*Pan troglodytes*). *PLoS One* 2012;7(7):e40697.
33. Miller ML, Gallup AC, Vogel AR, Vicario SM, Clark AB. Evidence for contagious behaviors in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*): an observational study of yawning and stretching. *Behav Processes* 2012;89(3):264-70.
34. Romero T, Konno A, Hasegawa T. Familiarity bias and physiological responses in contagious yawning by dogs support link to empathy. *PLoS One* 2013;8(8):e71365.
35. Church RM. Emotional reactions of rats to the pain of others. *J Comp Physiol Psychol* 1959;52(2):132-4.
36. Rice GE, Gainer P. "Altruism" in the albino rat. *J Comp Physiol Psychol* 1962;55:123-5.
37. Ben-Ami Bartal I, Decety J, Mason P. Empathy and pro-social behavior in rats. *Science* 2011;334(6061):1427-30.
38. Shamay-Tsoory S. The neuropsychology of empathy: evidence from lesion studies. *Revue de neuropsychologie* 2015;7(4):237-243.
39. ÖZEN NE, REZAKİ M. Prefrontal Korteks: Bellek İşlevi ve Bunama ile İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007;18(3):262-269.
40. Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(6):410-22.
41. Amaral DG. The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: implications for understanding social anxiety. *Biol Psychiatry* 2002;51(1):11-7.
42. LeDoux J. The amygdala. *Current Biology* 2007;17(20):R868-R874.
43. McEwen BB. General Introduction to Vasopressin and Oxytocin: Structure/Metabolism, Evolutionary Aspects, Neural Pathway/Receptor Distribution, and Functional Aspects Relevant to Memory Processing. In: *Advances in Pharmacology*: Academic Press; 2004. p. 1-50.
44. Hall JE. textbook of medical physiology. 12 ed; 2011.

45. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(9):524-38.
46. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroshima M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 2012;92(4):1813-64.
47. Barrett EK, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology*; 2010.
48. Zingg HH. Vasopressin and oxytocin receptors. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10(1):75-96.
49. Zingg HH, Laporte SA. The oxytocin receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(5):222-7.
50. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(50):21437-41.
51. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS ONE* 2007;2(11).
52. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435(7042):673-6.
53. Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 2008;63(1):3-5.
54. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 2007;61(6):731-3.
55. Marsh AA, Yu HH, Pine DS, Blair RJ. Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;209(3):225-32.
56. Di Simplicio M, Massey-Chase R, Cowen PJ, Harmer CJ. Oxytocin enhances processing of positive versus negative emotional information in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol* 2009;23(3):241-8.
57. Harony H, Wagner S. The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: potential role in autism spectrum disorder. *Neurosignals* 2010;18(2):82-97.
58. Caronna EB, Milunsky JM, Tager-Flusberg H. Autism spectrum disorders: clinical and research frontiers. *Arch Dis Child* 2008;93(6):518-23.
59. Strathearn L. The elusive etiology of autism: nature and nurture? *Front Behav Neurosci* 2009;3:11.

60. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43(4):270-7.
61. Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, Mitchell P, Carson DS. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(6):917-23.
62. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(12):2403-13.
63. Li J, Li HX, Shou XJ, Xu XJ, Song TJ, Han SP, et al. Effects of chronic restraint stress on social behaviors and the number of hypothalamic oxytocin neurons in male rats. *Neuropeptides* 2016;60:21-28.
64. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci* 2007;18(11):965-70.
65. Gonzaga GC, Turner RA, Keltner D, Campos B, Altemus M. Romantic love and sexual desire in close relationships. *Emotion* 2006;6(2):163-79.
66. Barraza JA, Zak PJ. Empathy toward strangers triggers oxytocin release and subsequent generosity. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1167:182-9.
67. Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 2010;30(14):4999-5007.
68. Burkett JP, Andari E, Johnson ZV, Curry DC, de Waal FB, Young LJ. Oxytocin-dependent consolation behavior in rodents. *Science* 2016;351(6271):375-8.
69. Sanna F, Argiolas A, Melis MR. Oxytocin-induced yawning: sites of action in the brain and interaction with mesolimbic/mesocortical and incertohypothalamic dopaminergic neurons in male rats. *Horm Behav* 2012;62(4):505-14.
70. Nishimori K, Takayanagi Y, Yoshida M, Kasahara Y, Young LJ, Kawamata M. New aspects of oxytocin receptor function revealed by knockout mice: sociosexual behaviour and control of energy balance. *Prog Brain Res* 2008;170:79-90.
71. Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, Ross HE, Kawamata M, Onaka T, et al. Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(44):16096-101.

72. Thompson RR, George K, Walton JC, Orr SP, Benson J. Sex-specific influences of vasopressin on human social communication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(20):7889-94.
73. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008;322(5903):900-4.
74. Wu N, Shang S, Su Y. The arginine vasopressin V1b receptor gene and prosociality: Mediation role of emotional empathy. *PsyCh Journal* 2015;4(3):160-165.
75. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience* 2011;12(9):524-538.
76. Zink CF, Kempf L, Hakimi S, Rainey CA, Stein JL, Meyer-Lindenberg A. Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans. *Transl Psychiatry* 2011;1:e3.
77. Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, Schneiderman I, Gordon I, Maoz R, et al. Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. *Biological psychiatry* 2012;72(3):175-181.
78. Bisceglia R, Jenkins J, Wigg K, O'Connor T, Moran G, Barr C. Arginine vasopressin 1a receptor gene and maternal behavior: evidence of association and moderation. *Genes, Brain and Behavior* 2012;11(3):262-268.
79. Wang Z, Ferris CF, De Vries GJ. Role of septal vasopressin innervation in paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(1):400-4.
80. Kozorovitskiy Y, Hughes M, Lee K, Gould E. Fatherhood affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2006;9(9):1094-5.
81. Carter CS. Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? *Behav Brain Res* 2007;176(1):170-86.
82. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PloS one* 2007;2(11):e1128.
83. Brunnlieb C, Münte TF, Tempelmann C, Heldmann M. Vasopressin modulates neural responses related to emotional stimuli in the right amygdala. *Brain research* 2013;1499:29-42.
84. Mayer DJ, Liebeskind JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res* 1974;68(1):73-93.
85. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 1976;191(4230):961-2.

86. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, Lazarus LH, Xia Y. Current research on opioid receptor function. *Curr Drug Targets* 2012;13(2):230-46.
87. Kapitzke D, Vetter I, Cabot PJ. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. *Ther Clin Risk Manag* 2005;1(4):279-97.
88. Gonzalez-Liencre C, Shamay-Tsoory SG, Brune M. Towards a neuroscience of empathy: ontogeny, phylogeny, brain mechanisms, context and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(8):1537-48.
89. Panksepp J, Herman BH, Vilberg T, Bishop P, DeEsquinazi FG. Endogenous opioids and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1980;4(4):473-87.
90. Nelson EE, Panksepp J. Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;22(3):437-52.
91. Herman BH, Panksepp J. Effects of morphine and naloxone on separation distress and approach attachment: evidence for opiate mediation of social affect. *Pharmacol Biochem Behav* 1978;9(2):213-20.
92. Troisi A, Frazzetto G, Carola V, Di Lorenzo G, Coviello M, D'Amato FR, et al. Social hedonic capacity is associated with the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) in adult healthy volunteers and psychiatric patients. *Soc Neurosci* 2011;6(1):88-97.
93. Lang M, Bahna V, Shaver JH, Reddish P, Xygalatas D. Sync to link: Endorphin-mediated synchrony effects on cooperation. *Biological Psychology* 2017;127(Supplement C):191-197.
94. Mogan R, Fischer R, Bulbulia JA. To be in synchrony or not? A meta-analysis of synchrony's effects on behavior, perception, cognition and affect. *Journal of Experimental Social Psychology* 2017;72:13-20.
95. Graves FC, Wallen K, Maestripieri D. Opioids and attachment in rhesus macaque (*Macaca mulatta*) abusive mothers. *Behav Neurosci* 2002;116(3):489-93.
96. Kalin NH, Shelton SE, Lynn DE. Opiate systems in mother and infant primates coordinate intimate contact during reunion. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(7):735-42.
97. Moles A, Kieffer BL, D'Amato FR. Deficit in attachment behavior in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Science* 2004;304(5679):1983-6.
98. Panksepp J, Nelson E, Siviy S. Brain opioids and mother-infant social motivation. *Acta Paediatr Suppl* 1994;397:40-6.
99. Panksepp J, Herman B, Conner R, Bishop P, Scott JP. The biology of social attachments: opiates alleviate separation distress. *Biological Psychiatry* 1978;13(5):607-618.

100. Burkett JP, Spiegel LL, Inoue K, Murphy AZ, Young LJ. Activation of mu-opioid receptors in the dorsal striatum is necessary for adult social attachment in monogamous prairie voles. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(11):2200-10.
101. Resendez SL, Dome M, Gormley G, Franco D, Nevarez N, Hamid AA, et al. mu-Opioid receptors within subregions of the striatum mediate pair bond formation through parallel yet distinct reward mechanisms. *J Neurosci* 2013;33(21):9140-9.
102. Nummenmaa L, Manninen S, Tuominen L, Hirvonen J, Kalliokoski KK, Nuutila P, et al. Adult attachment style is associated with cerebral mu-opioid receptor availability in humans. *Hum Brain Mapp* 2015;36(9):3621-8.
103. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004;303(5661):1157-62.
104. Rutgen M, Seidel EM, Silani G, Riecanaky I, Hummer A, Windischberger C, et al. Placebo analgesia and its opioidergic regulation suggest that empathy for pain is grounded in self pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(41):E5638-46.
105. Wardle MC, Bershad AK, de Wit H. Naltrexone alters the processing of social and emotional stimuli in healthy adults. *Soc Neurosci* 2016;11(6):579-91.
106. Nummenmaa L, Tuominen L. Opioid system and human emotions. *Br J Pharmacol* 2017.
107. Westby CE. Social neuroscience and theory of mind. *Folia Phoniatr Logop* 2014;66(1-2):7-17.
108. Bosia M, Anselmetti S, Bechi M, Lorenzi C, Pirovano A, Cocchi F, et al. Effect of 5-HT1A-receptor functional polymorphism on Theory of Mind performances in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;188(2):187-90.
109. Chugani DC. Neuroimaging and neurochemistry of autism. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(1):63-73, x.
110. Brunet-Gouet E, Decety J. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res* 2006;148(2-3):75-92.
111. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37(5):1077-87.
112. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ, Miller AL, Kennedy MA. MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2011;198(6):457-63.
113. Sheriff MJ, Dantzer B, Delehanty B, Palme R, Boonstra R. Measuring stress in wildlife: techniques for quantifying glucocorticoids. *Oecologia* 2011;166(4):869-887.

114. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10(6):434-445.
115. ter Heugde F, De Rijk RH, Vinkers CH. The brain mineralocorticoid receptor and stress resilience. *Psychoneuroendocrinology* 2015;52(Supplement C):92-110.
116. Gruver-Yates AL, Cidlowski JA. Tissue-Specific Actions of Glucocorticoids on Apoptosis: A Double-Edged Sword. *Cells* 2013;2(2):202-223.
117. Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. *Frontiers in Physiology* 2015;6(230).
118. Gekle M, Bretschneider M, Meinel S, Ruhs S, Grossmann C. Rapid mineralocorticoid receptor trafficking. *Steroids* 2014;81(Supplement C):103-108.
119. Yang J, Young MJ. The mineralocorticoid receptor and its coregulators. *J Mol Endocrinol* 2009;43(2):53-64.
120. Pascual-Le Tallec L, Lombès M. The Mineralocorticoid Receptor: A Journey Exploring Its Diversity and Specificity of Action. *Molecular Endocrinology* 2005;19(9):2211-2221.
121. Epel ES. Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? *Hormones (Athens)* 2009;8(1):7-22.
122. Cohen H, Kaplan Z, Kozlovsky N, Gidron Y, Matar MA, Zohar J. Hippocampal microinfusion of oxytocin attenuates the behavioural response to stress by means of dynamic interplay with the glucocorticoid-catecholamine responses. *J Neuroendocrinol* 2010;22(8):889-904.
123. Nishitani S, Moriya T, Kondo Y, Sakuma Y, Shinohara K. Induction of Fos immunoreactivity in oxytocin neurons in the paraventricular nucleus after female odor exposure in male rats: effects of sexual experience. *Cell Mol Neurobiol* 2004;24(2):283-91.
124. Pirnik Z, Kiss A. Fos expression variances in mouse hypothalamus upon physical and osmotic stimuli: co-staining with vasopressin, oxytocin, and tyrosine hydroxylase. *Brain Res Bull* 2005;65(5):423-31.
125. Pirnik Z, Mravec B, Kiss A. Fos protein expression in mouse hypothalamic paraventricular (PVN) and supraoptic (SON) nuclei upon osmotic stimulus: colocalization with vasopressin, oxytocin, and tyrosine hydroxylase. *Neurochem Int* 2004;45(5):597-607.
126. Wang L, Martinez V, Larauche M, Tache Y. Proximal colon distension induces Fos expression in oxytocin-, vasopressin-, CRF- and catecholamines-containing neurons in rat brain. *Brain Res* 2009;1247:79-91.

127. Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT. The hypothalamic-neurohypophyseal system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol* 2004;25(3-4):132-49.
128. Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 2000;12(3):235-43.
129. Smith AS, Wang Z. Hypothalamic oxytocin mediates social buffering of the stress response. *Biol Psychiatry* 2014;76(4):281-8.
130. Slattery DA, Neumann ID. No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain. *J Physiol* 2008;586(2):377-85.
131. Lee R, Ferris C, Van de Kar LD, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid oxytocin, life history of aggression, and personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(10):1567-73.
132. Bulbul M, Babygirija R, Cerjak D, Yoshimoto S, Ludwig K, Takahashi T. Hypothalamic oxytocin attenuates CRF expression via GABA(A) receptors in rats. *Brain Res* 2011;1387:39-45.
133. Flak JN, Jankord R, Solomon MB, Krause EG, Herman JP. Opposing effects of chronic stress and weight restriction on cardiovascular, neuroendocrine and metabolic function. *Physiol Behav* 2011;104(2):228-34.
134. Frazier CJ, Pati D, Hiller H, Nguyen D, Wang L, Smith JA, et al. Acute hypernatremia exerts an inhibitory oxytocinergic tone that is associated with anxiolytic mood in male rats. *Endocrinology* 2013;154(7):2457-67.
135. Zheng J, Babygirija R, Bulbul M, Cerjak D, Ludwig K, Takahashi T. Hypothalamic oxytocin mediates adaptation mechanism against chronic stress in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(4):G946-53.
136. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 2003;54(12):1389-98.
137. Knox SS, Uvnas-Moberg K. Social isolation and cardiovascular disease: an atherosclerotic pathway? *Psychoneuroendocrinology* 1998;23(8):877-90.
138. Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007;62(10):1187-90.

139. Windle RJ, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology* 1997;138(7):2829-34.
140. Neumann ID. Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Prog Brain Res* 2002;139:147-62.
141. Svanidze MD, Bukiya NG, Butskhrikidze MP. Effect of oxytocin on the emotional state and behavior of rats under stress conditions. *Neurophysiology* 2012;43(5):365-368.
142. Windle RJ, Kershaw YM, Shanks N, Wood SA, Lightman SL, Ingram CD. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. *J Neurosci* 2004;24(12):2974-82.
143. Liberzon I, Young EA. Effects of stress and glucocorticoids on CNS oxytocin receptor binding. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22(6):411-22.
144. Torner L, Plotsky PM, Neumann ID, de Jong TR. Forced swimming-induced oxytocin release into blood and brain: Effects of adrenalectomy and corticosterone treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2017;77:165-174.
145. Liberzon I, Chalmers DT, Mansour A, Lopez JF, Watson SJ, Young EA. Glucocorticoid regulation of hippocampal oxytocin receptor binding. *Brain Res* 1994;650(2):317-22.
146. Lang RE, Heil JW, Ganten D, Hermann K, Unger T, Rascher W. Oxytocin unlike vasopressin is a stress hormone in the rat. *Neuroendocrinology* 1983;37(4):314-6.
147. Kasting NW. Simultaneous and independent release of vasopressin and oxytocin in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1988;66(1):22-6.
148. Jezova D, Skultetyova I, Tokarev DI, Bakos P, Vigas M. Vasopressin and oxytocin in stress. *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:192-203.
149. Van De Kar LD, Blair ML. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology* 1999;20(1):1-48.
150. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: A dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004;25(3-4):150-176.
151. Nishioka T, Anselmo-Franci JA, Li P, Callahan MF, Morris M. Stress increases oxytocin release within the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res* 1998;781(1-2):57-61.
152. Wotjak CT, Ganster J, Kohl G, Holsboer F, Landgraf R, Engelmann M. Dissociated central and peripheral release of vasopressin, but not oxytocin, in response to repeated swim stress: new insights into the secretory capacities of peptidergic neurons. *Neuroscience* 1998;85(4):1209-22.

153. Engelmann M, Ebner K, Landgraf R, Holsboer F, Wotjak CT. Emotional stress triggers intrahypothalamic but not peripheral release of oxytocin in male rats. *J Neuroendocrinol* 1999;11(11):867-72.
154. Miyata S, Itoh T, Lin SH, Ishiyama M, Nakashima T, Kiyohara T. Temporal changes of c-fos expression in oxytocinergic magnocellular neuroendocrine cells of the rat hypothalamus with restraint stress. *Brain Res Bull* 1995;37(4):391-5.
155. Jong TR, Menon R, Bludau A, Grund T, Biermeier V, Klampfl SM, et al. Salivary oxytocin concentrations in response to running, sexual self-stimulation, breastfeeding and the TSST: The Regensburg Oxytocin Challenge (ROC) study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:381-8.
156. Landgraf R, Hacker R, Buhl H. Plasma vasopressin and oxytocin in response to exercise and during a day-night cycle in man. *Endokrinologie* 1982;79(2):281-91.
157. Pierrehumbert B, Torrisi R, Laufer D, Halfon O, Ansermet F, Beck Popovic M. Oxytocin response to an experimental psychosocial challenge in adults exposed to traumatic experiences during childhood or adolescence. *Neuroscience* 2010;166(1):168-77.
158. Goodson JL. Nonapeptides and the evolutionary patterning of sociality. *Prog Brain Res* 2008;170:3-15.
159. Wotjak CT, Kubota M, Liebsch G, Montkowski A, Holsboer F, Neumann I, et al. Release of vasopressin within the rat paraventricular nucleus in response to emotional stress: a novel mechanism of regulating adrenocorticotrophic hormone secretion? *J Neurosci* 1996;16(23):7725-32.
160. Shalev I, Israel S, Uzefovsky F, Gritsenko I, Kaitz M, Ebstein RP. Vasopressin needs an audience: neuropeptide elicited stress responses are contingent upon perceived social evaluative threats. *Horm Behav* 2011;60(1):121-7.
161. Ebner K, Wotjak CT, Holsboer F, Landgraf R, Engelmann M. Vasopressin released within the septal brain area during swim stress modulates the behavioural stress response in rats. *Eur J Neurosci* 1999;11(3):997-1002.
162. Ebner K, Wotjak CT, Landgraf R, Engelmann M. Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats. *Eur J Neurosci* 2002;15(2):384-8.
163. Nava-Mesa MO, Lamprea MR, Múnera A. Divergent short- and long-term effects of acute stress in object recognition memory are mediated by endogenous opioid system activation. *Neurobiology of Learning and Memory* 2013;106:185-192.

164. Ignar DM, Kuhn CM. Effects of specific mu and kappa opiate tolerance and abstinence on hypothalamo-pituitary-adrenal axis secretion in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255(3):1287-95.
165. Hebb AL, Zacharko RM, Gauthier M, Trudel F, Laforest S, Drolet G. Brief exposure to predator odor and resultant anxiety enhances mesocorticolimbic activity and enkephalin expression in CD-1 mice. *Eur J Neurosci* 2004;20(9):2415-29.
166. Zangen A, Shalev U. Nucleus accumbens beta-endorphin levels are not elevated by brain stimulation reward but do increase with extinction. *Eur J Neurosci* 2003;17(5):1067-72.
167. Shirtcliff EA, Vitacco MJ, Graf AR, Gostisha AJ, Merz JL, Zahn-Waxler C. Neurobiology of empathy and callousness: Implications for the development of antisocial behavior. *Behavioral Sciences and the Law* 2009;27(2):137-171.
168. Palgi S, Klein E, Shamay-Tsoory S. The role of oxytocin in empathy in PTSD. *Psychol Trauma* 2017;9(1):70-75.
169. Muroy SE, Long KL, Kaufer D, Kirby ED. Moderate Stress-Induced Social Bonding and Oxytocin Signaling are Disrupted by Predator Odor in Male Rats. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(8):2160-70.
170. Sandi C, Haller J. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2015;16(5):290-304.
171. Vinkers CH, Zorn JV, Cornelisse S, Koot S, Houtepen LC, Olivier B, et al. Time-dependent changes in altruistic punishment following stress. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9):1467-75.
172. Batson CD, Fultz J, Schoenrade PA. Distress and empathy: two qualitatively distinct vicarious emotions with different motivational consequences. *J Pers* 1987;55(1):19-39.
173. von Dawans B, Fischbacher U, Kirschbaum C, Fehr E, Heinrichs M. The social dimension of stress reactivity: acute stress increases prosocial behavior in humans. *Psychol Sci* 2012;23(6):651-60.
174. Buchanan TW, Preston SD. Stress leads to prosocial action in immediate need situations. *Front Behav Neurosci* 2014;8:5.
175. Margittai Z, Strombach T, van Wingerden M, Joels M, Schwabe L, Kalenscher T. A friend in need: Time-dependent effects of stress on social discounting in men. *Horm Behav* 2015;73:75-82.
176. Reinhard DA, Konrath SH, Lopez WD, Cameron HG. Expensive egos: Narcissistic males have higher cortisol. *PLoS ONE* 2012;7(1).

177. Martin LJ, Hathaway G, Isbester K, Mirali S, Acland EL, Niederstrasser N, et al. Reducing social stress elicits emotional contagion of pain in mouse and human strangers. *Curr Biol* 2015;25(3):326-32.
178. Gonzalez-Liencre C, Juckel G, Tas C, Friebe A, Brüne M. Emotional contagion in mice: The role of familiarity. *Behavioural Brain Research* 2014;263:16-21.
179. Decety J, Lamm C. Human empathy through the lens of social neuroscience. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1146-63.
180. Tomova L, Majdandzic J, Hummer A, Windischberger C, Heinrichs M, Lamm C. Increased neural responses to empathy for pain might explain how acute stress increases prosociality. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017;12(3):401-408.
181. Phelps EA, Lempert KM, Sokol-Hessner P. Emotion and decision making: multiple modulatory neural circuits. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:263-87.
182. Wolf OT, Schulte JM, Drimalla H, Hamacher-Dang TC, Knoch D, Dziobek I. Enhanced emotional empathy after psychosocial stress in young healthy men. *Stress* 2015;18(6):631-7.
183. de Waal FBM, Preston SD. Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(8):498-509.
184. Tomova L, Von Dawans B, Heinrichs M, Silani G, Lamm C. Is stress affecting our ability to tune into others? Evidence for gender differences in the effects of stress on self-other distinction. *Psychoneuroendocrinology* 2014;43:95-104.
185. Sato N, Tan L, Tate K, Okada M. Rats demonstrate helping behavior toward a soaked conspecific. *Anim Cogn* 2015;18(5):1039-47.
186. Matt C, Shieh J. Guide to research techniques in neuroscience. In: Academic Press; 2010.
187. Salehi B, Cordero MI, Sandi C. Learning under stress: the inverted-U-shape function revisited. *Learn Mem* 2010;17(10):522-30.
188. Sapolsky RM. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nat Neurosci* 2015;18(10):1344-6.
189. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:525-57.
190. Beery AK, Kaufer D. Stress, social behavior, and resilience: insights from rodents. *Neurobiol Stress* 2015;1:116-127.
191. Rimmele U, Lobmaier JS. Stress increases the feeling of being looked at. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(2):292-8.
192. Clay Z, de Waal FB. Development of socio-emotional competence in bonobos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(45):18121-6.

193. Buchanan TW, Bagley SL, Stansfield RB, Preston SD. The empathic, physiological resonance of stress. *Social Neuroscience* 2012;7(2):191-201.
194. Bass EC, Stednitz SJ, Simonson K, Shen T, Gahtan E. Physiological stress reactivity and empathy following social exclusion: A test of the defensive emotional analgesia hypothesis. *Social Neuroscience* 2014;9(5):504-513.
195. Gonzalez-Liencre C, Breidenstein A, Wolf OT, Brüne M. Sex-dependent effects of stress on brain correlates to empathy for pain. *International Journal of Psychophysiology* 2015.
196. Roth KA, Katz RJ. Stress, behavioral arousal, and open field activity--a reexamination of emotionality in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 1979;3(4):247-63.
197. Zelena D, Haller J, Halasz J, Makara GB. Social stress of variable intensity: physiological and behavioral consequences. *Brain Res Bull* 1999;48(3):297-302.
198. Bali A, Jaggi AS. Electric foot shock stress: A useful tool in neuropsychiatric studies. *Reviews in the Neurosciences* 2015;26(6):655-677.
199. de Oliveira AR, Reimer AE, Reis FM, Brandao ML. Dopamine D2-like receptors modulate freezing response, but not the activation of HPA axis, during the expression of conditioned fear. *Exp Brain Res* 2017;235(2):429-436.
200. de Oliveira AR, Reimer AE, de Macedo CE, de Carvalho MC, Silva MA, Brandao ML. Conditioned fear is modulated by D2 receptor pathway connecting the ventral tegmental area and basolateral amygdala. *Neurobiol Learn Mem* 2011;95(1):37-45.
201. de Oliveira AR, Reimer AE, Reis FM, Brandao ML. Conditioned fear response is modulated by a combined action of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and dopamine activity in the basolateral amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(5):379-89.
202. de Oliveira AR, Reimer AE, Brandao ML. Mineralocorticoid receptors in the ventral tegmental area regulate dopamine efflux in the basolateral amygdala during the expression of conditioned fear. *Psychoneuroendocrinology* 2014;43:114-25.
203. De Visser L, Baars AM, Lavrijsen M, van der Weer CMM, van den Bos R. Decision-making performance is related to levels of anxiety and differential recruitment of frontostriatal areas in male rats. *Neuroscience* 2011;184:97-106.
204. Schneider B, Koenigs M. Human lesion studies of ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 2017;107:84-93.
205. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain* 2009;132(Pt 3):617-27.

206. Reber J, Feinstein JS, O'Doherty JP, Liljeholm M, Adolphs R, Tranel D. Selective impairment of goal-directed decision-making following lesions to the human ventromedial prefrontal cortex. *Brain* 2017;140(6):1743-1756.
207. Uy JP, Galvan A. Acute stress increases risky decisions and dampens prefrontal activation among adolescent boys. *Neuroimage* 2017;146:679-689.
208. Miu AC, Heilman RM, Houser D. Anxiety impairs decision-making: psychophysiological evidence from an Iowa Gambling Task. *Biol Psychol* 2008;77(3):353-8.
209. de Visser L, van der Knaap LJ, van de Loo AJ, van der Weerd CM, Ohl F, van den Bos R. Trait anxiety affects decision-making differently in healthy men and women: towards gender-specific endophenotypes of anxiety. *Neuropsychologia* 2010;48(6):1598-606.
210. Jurgenson M, Aonurm-Helm A, Zharkovsky A. Behavioral profile of mice with impaired cognition in the elevated plus-maze due to a deficiency in neural cell adhesion molecule. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;96(4):461-8.
211. Pryce CR, Lehmann J, Feldon J. Effect of sex on fear conditioning is similar for context and discrete CS in Wistar, Lewis and Fischer rat strains. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1999;64(4):753-759.
212. Shu J, Hassell S, Weber J, Ochsner KN, Mobbs D. The role of empathy in experiencing vicarious anxiety. *J Exp Psychol Gen* 2017;146(8):1164-1188.
213. Yagi K, Onaka T. A benzodiazepine, chlordiazepoxide, blocks vasopressin and oxytocin release after footshocks but not osmotic stimulus in the rat. *Neurosci Lett* 1996;203(1):49-52.
214. Andreatini R, Leite JR. The effect of corticosterone in rats submitted to the elevated plus-maze and to pentylenetetrazol-induced convulsions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18(8):1333-47.
215. McCormick GL, Shea K, Langkilde T. How do duration, frequency, and intensity of exogenous CORT elevation affect immune outcomes of stress? *Gen Comp Endocrinol* 2015;222:81-7.
216. Friedman SB, Ader R, Grota LJ, Larson T. Plasma corticosterone response to parameters of electric shock stimulation in the rat. *Psychosom Med* 1967;29(4):323-8.
217. Rabasa C, Munoz-Abellan C, Daviu N, Nadal R, Armario A. Repeated exposure to immobilization or two different footshock intensities reveals differential adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Physiol Behav* 2011;103(2):125-33.
218. Armario A, Montero JL, Balasch J. Sensitivity of corticosterone and some metabolic variables to graded levels of low intensity stresses in adult male rats. *Physiology & Behavior* 1986;37(4):559-561.

219. Wolpe J. Reciprocal inhibition as the main basis of psychotherapeutic effects. *Archives of Neurology And Psychiatry* 1954;72(2):205-226.
220. Tryon WW. Possible mechanisms for why desensitization and exposure therapy work. *Clinical Psychology Review* 2005;25(1):67-95.
221. Lader MH, Mathews AM. A physiological model of phobic anxiety and desensitization. *Behaviour Research and Therapy* 1968;6(4):411-421.
222. Pera-Guardiola V, Contreras-Rodriguez O, Batalla I, Kosson D, Menchon JM, Pifarre J, et al. Brain Structural Correlates of Emotion Recognition in Psychopaths. *PLoS One* 2016;11(5):e0149807.
223. Schmitgen MM, Walter H, Drost S, Rückl S, Schnell K. Stimulus-dependent amygdala involvement in affective theory of mind generation. *NeuroImage* 2016;129:450-459.
224. Schnell K, Bluschke S, Konradt B, Walter H. Functional relations of empathy and mentalizing: An fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *NeuroImage* 2011;54(2):1743-1754.
225. Klapwijk ET, Aghajani M, Colins OF, Marijnissen GM, Popma A, van Lang ND, et al. Different brain responses during empathy in autism spectrum disorders versus conduct disorder and callous-unemotional traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57(6):737-47.
226. Blair RJ. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy. *Trends Cogn Sci* 2007;11(9):387-92.
227. Reynaud E, Guedj E, Trousselard M, El Khoury-Malhame M, Zendjidjian X, Fakra E, et al. Acute stress disorder modifies cerebral activity of amygdala and prefrontal cortex. *Cogn Neurosci* 2015;6(1):39-43.
228. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Goldsher D, Berger BD, Aharon-Peretz J. Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26(8):1113-27.
229. Vaessen T, Hernaes D, Myin-Germeys I, van Amelsvoort T. The dopaminergic response to acute stress in health and psychopathology: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;56:241-51.
230. Inoue T, Tsuchiya K, Koyama T. Regional changes in dopamine and serotonin activation with various intensity of physical and psychological stress in the rat brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1994;49(4):911-920.
231. Commissiong JW. Monoamine metabolites: Their relationship and lack of relationship to monoaminergic neuronal activity. *Biochemical Pharmacology* 1985;34(8):1127-1131.

232. Hara Y, Takuma K, Takano E, Katashiba K, Taruta A, Higashino K, et al. Reduced prefrontal dopaminergic activity in valproic acid-treated mouse autism model. *Behav Brain Res* 2015;289:39-47.
233. Yildirim BO, Derksen JJ. Mesocorticolimbic dopamine functioning in primary psychopathy: A source of within-group heterogeneity. *Psychiatry Res* 2015;229(3):633-77.
234. Hernandez J, Prieto I, Segarra AB, de Gasparo M, Wangenstein R, Villarejo AB, et al. Interaction of neuropeptidase activities in cortico-limbic regions after acute restraint stress. *Behav Brain Res* 2015;287:42-8.
235. Sabihi S, Dong SM, Maurer SD, Post C, Leuner B. Oxytocin in the medial prefrontal cortex attenuates anxiety: Anatomical and receptor specificity and mechanism of action. *Neuropharmacology* 2017;125:1-12.
236. St Onge JR, Floresco SB. Prefrontal cortical contribution to risk-based decision making. *Cereb Cortex* 2010;20(8):1816-28.
237. Brunnlieb C, Nave G, Camerer CF, Schosser S, Vogt B, Münte TF, et al. Vasopressin increases human risky cooperative behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016;113(8):2051-2056.
238. Shafiei N, Gray M, Viau V, Floresco SB. Acute stress induces selective alterations in cost/benefit decision-making. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(10):2194-2209.
239. Lenow JK, Constantino SM, Daw ND, Phelps EA. Chronic and acute stress promote overexploitation in serial decision making. *Journal of Neuroscience* 2017;37(23):5681-5689.

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (TF-HADYEK)**

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	Proje Yürütücüsü
17.07.2017	17/2017	Prof. Dr. Sevil Gönenç ARDA

“SIÇANLARDA DÜŞÜK VE YÜKSEK ŞİDDETTEKİ AYAK ŞOKU STRESİNİN EMPATİYE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI” isimli çalışma etik açıdan uygun bulunmuştur.

Etik Onay Geçerlilik Süresi:

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Nazan Uysal HARZADIN	Proje çalışması
Başkan Yardımcısı	Vet. Hek. Sevim KANDİŞ	Proje çalışması
Üye	Prof. Dr. Lutfiye KANIT	
Üye	Prof. Dr. Ersin KOYLU	
Üye	Prof. Dr. Sevil Gönenç ARDA	Proje yürütücüsü
Üye	Prof. Dr. Mehmet Nuri ARDA	
Üye	Prof. Dr. Durgül YILMAZ	
Üye	Ayşe DAYI	