

BÖLÜM 3

STRES VE UYKUSUZLUK İLİŞKİSİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Tarık MECİT¹

GİRİŞ

Günlük yaşantının olağan akışı içerisinde stres, yoğun trafik, gecikmiş ödemeler veya biraz artmış sıcaklık gibi nispeten zararsız günlük faktörlere bağlı olarak gelişebildiği gibi travma ve stres ilişkili hastalıklar ve travma sonrası stres bozukluklarına (TSSB) bağlı olarak da dozu artmış olarak oluşabilmektedir (1). Meydana gelen strese karşı verilen fizyolojik tepki, stres tipine, bireye ve nöroendokrin sistemine bağlı olmakla birlikte, beynin ve vücudun belirli bir stres etkenine vereceği yanıt bu faktörlerin kombinasyonuna da bağlı olarak gerçekleşmektedir. Fakat ilgi çekici bir biçimde aynı stres etkenlerine karşı tüm bireyler TSSB geliştirmezler. Örneğin ABD’de meydana gelen dünya ticaret merkezine karşı gerçekleştirilen eylemlerin ardından TSSB yaygınlığı ve insidansına bakıldığında bu durum görülmektedir. Olaya birçok kişinin şahit olmasına rağmen bazı kişilerde TSSB gelişirken, bazı kişilerin ise sadece hafif bir strese bağlı kaygı bozukluğu yaşadıkları ortaya konulmuştur (2). Stresin TSSB’na yol açması için stres etkeni süresi, yoğunluğu ve cinsiyet, genetik yatkınlık, bireyin refah düzeyi ve değişen çevresel koşullar gibi farklılıkların gözönüne alınması gerekmektedir (3-7).

Hem TSSB’na yol açan hem de TSSB ile ilişkisiz stres etmenlerinin ortak yönleri vardır. Anlık panik veya korku duygusu tipik bir şekilde zaman geçtikçe azalır ve genellikle TSSB’na yol açmayan stresten kaynaklanırken, TSSB’ye sebep olan stres, kalıcı olumsuz deneyimlere, ciddi bir şekilde azalmış yaşam kalitesine ve nörofizyolojik olarak ciddi biçimde olumsuz sonuçlanacak uzun vadeli değişikliklere neden olur. Tüm bunlarla birlikte ilginç bir şekilde, ne yoğunlukta olursa olsun strese maruz kalmanın ciddi bir yan etkisi, düzensiz uykunun ortaya çıkması ve özellikle de uykusuzluğun gelişmesidir. Genelde bireylerin günlük hayatının stres faktörlerine bağlı olarak akut uykusuzluk nöbeti muhakkak vardır ve bu nöbetler TSSB’nın belirtisi olarak kabul edilir. Uyku, fiziksel ve zihinsel sağlığı

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., tmecit@biruni.edu.tr

korumak için önemli bir role sahiptir. Bu nedenle uykunun stresle fizyolojik etkileşimi, stres kaynaklı patofizyolojinin gelişiminde kritik öneme sahiptir. Burada hem stres hem de uyku bozukluğu düzeylerinin gittikçe arttığı bir toplum olarak, stres kaynaklı uykusuzluk ve TSSB'nin patofizyolojik gelişimini engelleyecek uykuya özgü terapötikler önem arz etmektedir.

Stres, tüm çeşitleriyle hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini harekete geçirmekte ve uykusuzluk da dahil olmak üzere tüm uyku bozukluklarının gelişmesine sebep olabilmektedir. Fakat metropollerin trafik yoğunluğu, bir görüşmeye gecikmek veya günü gecikmiş bir ödeme gibi küçük ölçekli streslerin tipik olarak TSSB'ye dönüşmesi olası değildir. Diğer yandan, fiziksel tehdit oluşturan veya psikolojik olarak travmatik olan yüksek yoğunluklu stres faktörleri zamanla devam eden sürekli fizyolojik ve psikolojik sıkıntıya sebep olmaktadır. Bu tür travmatik durumlara trafik kazaları, bir cinayet anına tanık olma veya savaş sırasında şiddet eylemleri yaşama sayılabilir. Böyle fitolojik veya fiziksel stres faktörlerinin TSSB'ye yol açma ihtimali daha yüksektir ve genellikle yaşam boyu işlev eksiklikleri ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, stresli bir olayın artan sıklığında TSSB gelişme riskinde artış görülmektedir (8-9).

Strese sürekli maruz kalmak hastalık seyrinde kümülatif etkilere de neden olabilmektedir. Bireysel farklılıklar, strese verilen yanıtı etkileyebilmektedir. Örneğin, majör depresif bozukluklar, alkol kullanım bozukluğu ve anksiyete bozuklukları gibi ruh sağlığında meydana gelen sorunların TSSB geliştirme riski oldukça fazladır (8-10). Psikolojik rahatsızlıklarda, özellikle borderline kişilik bozukluğu ve antisosyal davranış sergileyen bireylerde risk artmaktadır (11). Bireylerin sahip olduğu farklı kişilik özellikleri nevrotik durumlar ve problemlerden kaçınma gibi riski de etkilemektedir (12-13). Yoğun korku, panik, olaylar karşısında çaresizlik ve ayrılık gibi duygusal tepkiler TSSB geliştirme riskini artırmaktadır (13-14). Bununla birlikte cinsiyet oldukça ayırt edici bir faktör olarak yer almaktadır. Aynı olaya farklı reaksiyonlar veren kadın ve erkek, aynı stres durumlarına da aynı şekilde yanıt vermektedir. Belirli bir stres etkenine kadınlar erkeklerden 2 ila 3 kat daha fazla şiddetli tepkiler oluşturarak TSSB riskini artırmaktadır (10-15). Örneğin kadınlar erkeklerden daha fazla cinsel travma yaşarlar ve aynı zamanda bu travmatik durumu saklama eğilimindedirler. Yaşanılan olay ve olayı gizleme eğilimi ikisi birlikte her defasında daha büyük bir risk oluşturmaktadır (16). Bu komorbiditeler ve peritratmatik duygusal tepkiler kadınlarda daha yaygın olduğundan TSSB gelişiminde cinsiyet farklılığının komplikasyonlarını da desteklemektedir (16-22). Ek olarak TSSB gelişimi risk faktörleri arasında cinsiyet farklılıkları fizyolojik olarak hayvan modellerinde de incelenmiş ve gözlemlenmiştir.

(23). Burada dikkat çekici olan hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptid sinyal yolunun, TSSB'nin arkasındaki ana mekanizma olan HPA'nın temel düzenleyici olmasıdır. Bu sinyal yolağındaki östrojen etkileşimleri kadınlarda TSSB'nin gelişimi ile pozitif ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (24-25). Genlerde ortaya çıkan modifikasyonlar ve metilasyonların kadınlarda gelişme riskini artırdığını göstermiştir (26-27-28-29). Aynı zamanda bu riski etkileyebilecek stres etkisini tanımlayan transkripsiyonel değişiklikler bilinmektedir (28-31). Kalıtsal olarak TSSB gelişme riski melez kadınlarda melez olmayanlara göre daha yüksektir ve tekrar nüksetme ihtimali oldukça fazladır (32).

Stresin çeşitli boyutlarına maruz kalmak TSSB etkilemekte ve TSSB için ayırt edici bir özellik olan uykusuzluğa sebep olmaktadır. Anatomik ve moleküler olarak farklı mekanizmaların devreye girdiği bu durum çeşitli modellerde incelenmiş ve hem nörobiyolojik moleküler hem de anatomik yollar tespit edilmiştir. Bu yolların aydınlatılması TSSB ve uykusuzluğun gelecekte önlenmesi adına umut vericidir.

STRESİN NÖRENDOKRİN MEKANİZMASI

HPA eksenini strese hormon mekanizması aracılığıyla yanıt oluşturur (33). Hipotalamusun paraventriküler çekirdeği (PVN), daha sonra adrenal bezlerden glukokortikoid salgılanmasını uyaran adrenokortikotropik hormonu (ACTH) serbest bırakmak için ön hipofiz bezini aktive eden kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılar. Adrenal bezlerden salgılanan ana glukokortikoid olan kortizol, stres zamanlarında yükselir ve daha sonra kardiyovasküler, metabolik ve davranışsal tepkileri değiştirir. Kortizol daha sonra glukokortikoid reseptörleri (GR) ve mineralokortikoid reseptörleri (MR) aracılığıyla, hipotalamus ve hipofiz bezinde CRH ve ACTH sinyalleşmesini downregüle ederek HPA eksenini kendi kendine düzenlemek için hareket eder (34). HPA yolağı, TSSB'ye yol açmayan strese yanıt olarak adaptasyona katkıda bulunurken, TSSB ile sonuçlanan stres, bu yolda işlev bozukluğuna ve beyinde biliş, öğrenme ve uyku üzerinde zararlı etkileri olan yapısal hasara yol açabilir (33-35). PVN, yüksek GR konsantrasyonu nedeniyle glukokortikoid sinyalleşmesinin HPA yolağı geri bildirim inhibisyonunun düzenlenmesinde anahtar bir nöral devredir (33-36). CRH'nin salgılanmasına ek olarak, arginin vazopressin (AVP) de PVN nöronlarında depolanır ve oradan salınır (39). Her ne kadar düşük yoğunluklu akut stres olaylarında önemli olmasa da, TSSB'ye yol açabilen kronik stres faktörleri, ACTH salınımının AVP ve CRH amplifikasyonunu gösterir ve bu spesifik olaylara maruz kaldıktan sonra beyin TSSB'ye yol açan strese nasıl tepki verdiği konusunda kontrol edilemeyen strese kıyasla belirgin ve daha düzensiz biyokimyasal ve fizyolojik etkileşimler olduğunu gösterir.

HPA, “savaş ya da kaç” cevabı olarak da bilinen akut stres etkenine kısa süreli ve hızlı bir yanıt vermek için sempatik adrenomedüller sistem (SAM) ile koordineli bir şekilde çalışır. Savaş ya da kaç tepkisi, adrenal bezdeki kromafin hücrelerle kolinerjik sinapslar oluşturan sempatik preganglionik nöronların aktivasyonu yoluyla vücudumuzun strese yüzleşmesine veya stresten kaçmasına izin veren fizyolojik değişikliklere neden olur (34). Kromaffin hücreleri çoğunlukla strese karşı oluşan sempatik yanıtı uyaran, beyne giden kan akışını ve glikoz kullanılabilirliğini artıran epinefrin ile norepinefrin salgılar. SAM ve HPA yolları stres faktörü tarafından eş zamanlı olarak etkinleştirilir. SAM fizyolojik değişiklikleri hızlı bir şekilde uyarırken, HPA'nın yanıt üretmesi uzun sürer ve uzun vadeli veya şiddetli stres faktörlerine karşı gelişen yanıtı düzenlemek için daha kritik bir öneme sahiptir. Stresi algılayan sinyal yolları uyum içinde birlikte çalışır ve strese uyarlanabilir bir şekilde yanıt vermemizi sağlar, ancak strese maruz kalmanın şiddetini artırmak, uyku ve beyin işlevi üzerinde uzun süreli kümülatif olumsuz etkilere sahip olabilir.

Stres ve Beyin

Stres, translasyon çalışmalarına bakıldığında, prefrontal korteks (PFC), hipotalamus, hipokampus, amigdala ve locus coeruleus (LC) içeren ayrı sinir devrelerinin işlevini önemli ölçüde değiştirmektedir (41). Bu beyin alanları öğrenme, hafıza, korku ve uyku/uyanıklık döngüsünün işlenmesi ve sistematik bir biçimde devam etmesiyle ilgilidir (42-47). PFC, stres kaynaklı amigdala temelli korku tepkilerini engellemede görev alır ve duygu düzenleme, karar verme, çalışma belleği, öğrenme, ilişkisel öğrenmenin yok olması ve dikkat gibi yönetici işlevlere katkıda bulunur (48-48). TSSB'ye yol açan travmatik strese maruz kalmak, PFC'den beynin korku işleme merkezi olan amigdalaya giden sinyalleri azaltır ve bu da anormal korku tepkilerine yol açar (47,48,50,51). Ayrıca, PFC ve amigdala arasındaki sinyalizasyon, HPA'da glukokortikoid sinyallemesine aracılık ederek stres düzenlemesinde önemli bir rol oynar (40,52). Aynı zamanda katekolaminler travmatik ve nontravmatik stres zamanlarında medial prefrontal korteksten salınır ve bu daha sonra HPA yolunu inhibe eder (53). Burada hipotalamusun önemi oldukça büyüktür. Endokrin sistemle koordineli birlikte çalışan hipotalamus, hormon salınımını, sinyalizasyon, ısı merkezi kontrolü, açlık tokluk merkezi kontrolü, otonom sinir sistemi düzenleme ve uyku homeostazı gibi birçok fonksiyonda görev almaktadır (54-56). Yapılan bir çalışmada strese maruz bırakılan ratlarda hipotalamusun dorsomedial hipotalamik çekirdeği ve preoptik alanlarının PVN'ye projekte olarak aktifleştiği gözlemlenmiştir (57). Hipokampus öğrenme ve hafıza merkezidir (58-60). HPA ekseninin izlenmesine katkıda bulunan hipokampus, glukokor-

tikoid sinyal yollarından gelen negatif geri bildirim yoluyla hipotalamusu inhibe etmektedir (37). Bir diğer alan olan amigdala, korkunun öğrenilmesi ve yok olma için önemli olan duygusal süreçte kritik öneme sahiptir (61). Amigdala strese maruz kalındığında, medial ve merkezi çekirdeğindeki nöronları aktive eder (62) ve prefrontal korteksin tam zıttı olarak, glukokortikoid sentezi yoluyla HPA eksenini aktive eder (63). Ve nihayetinde de LC, downstream dolaşımın uzun süreli güçlenmesini düzenlemek üzere uyanmayı teşvik eden noradrenalin ile ön beyin innerve ederek (64-66) HPA ekseninin uyarılması yoluyla yaşanan strese katkıda bulunan uyarana dikkati artırır (67). Dahası LC'deki düzensiz noradrenerjik sinyalizasyon, yaygın uzun süreli güçlenmeye neden olur ve öğrenme için gerekli olan hipokampal güç kaybını azaltır (50). Travmaya maruz kalmanın beyin devrelerinde işlev bozukluğu ile sonuçlandığını bilinmesine rağmen, sinir devrelerinin strese bağlı uyku bozukluklarının gelişimine katkısı yeterince anlaşılammıştır. Stres ve uyku arasındaki iyi bir şekilde dizayn edilmiş çift yönlü ilişkiden kaynaklı olarak uyku ve stresi düzenleyen nöral devreler hem biyokimyasal hem de nöral devre bileşenlerinde önemli örtüşmeler içermektedir (2-4,10,38-40,65-68). Stres, uyku bozukluklarına ve uykusuzluğa yol açarken aynı zamanda oluşan kötü uyku kalitesi de stresle başa çıkma yeteneğinin azalmasına ve strese verilen tepkinin dozajının ayarının kontrol edilememesine neden olabilmektedir (68). Uykusuzluk şikâyetiyle kliniğe başvuran hastaların %78'i daha önceden akut psikolojik, sosyal veya tıbbi stres yaşadıklarını bildirmişlerdir (69). Tüm toplumlarda stressiz veya düşük stresli bir hayat standartında uykunun ve kalitesinin arttığı, yüksek streste ise hem uykunun hem de uyku kalitesinin azaldığı bildirilmiştir (70).

UYKU FİZYOLOJİSİ

Uyku, tüm hayvanlar tarafından sergilenen bir davranıştır ve davranışsal veya fizyolojik yollarla karakterize edilebilir. Davranışsal bir perspektiften bakıldığında, uyku, hızla tersine çevrilebilen uzun süreli sessizlik dönemlerinin varlığı, arttırılmış uyarılma eşikleri ve uyku yoksunluğuna karşı homeostatik bir yanıtın varlığı ile tanımlanır. Bu tanım, basit organizmlar olan *Drosophila melanogaster* (71-72), solucan, *Caenorhabditis elegans* (73) ya da denizanası, *Cassiopea* gibi canlılar için dahi geçerlidir (74). Birçok canlı türünde uyku fenomeninin varlığı, araştırmacılara stres ve uyku arasındaki karşılıklı ilişkiyi incelemek için güçlü denekler sağlar. Ancak fizyolojik polisomnogram kayıtları, kemirgenler ve primatlar gibi türlerde uyku durumunu belirlemek için altın standart olarak kullanılmaktadır. Polisomnogramlar, beyin aktivitesinin elektroensefalogram (EEG) ve elektromiyogram (EMG) kayıtlarından, elektrookülogram (EOG) göz hareketleri ve elekt-

rokardiyogram (EKG) ile ilgili kayıtlarından oluşur (75). Bu ölçümler, uykunun davranışsal ölçümlerinden ziyade hızlı göz hareketi (REM) veya hızlı olmayan göz hareketi (NREM) gibi tanımlanan uyku fizyolojisinin temel durumlarını daha güvenilir bir şekilde belirler. Ayrıca benzersiz fizyolojik aktivite ayak izleri üreten ve uyku durumunu belirlemek için altın standart olarak kabul edilen 4 farklı uyku aşaması tanımlanmıştır(76). 1.aşama, uyanık duruma kıyasla EEG aktivitesinin biraz artmış dalga gücü, azalmış kalp hızı ve daha düşük beyin dalgaları frekansı ile nefes alındığı nispeten kısa bir dönemdir. 2. aşamada uyku, NREM olarak tanımlanır ve vücut ısısında azalma ve bazı elektriksel patlamalarla birlikte yavaşlamış beyin dalgaları ile karakterize haldedir. 3. aşamada NREM uykusu, artan tolerans ile beyin dalgalarının yavaşladığı ve kalp atış hızının ile solunumun en düşük seviyelerine ulaştığı derin bir uyku olarak kabul edilir. Son aşama ise, REM uykusunun baskın olduğu 4. aşamadır. REM uykusu güçlü EOG aktivitesi ile EMG aktivitesi yoksunluğu ve kalp atış hızı, nefes alma düzenleri ile birinin fizyolojik olarak uyanık halindeki EEG aktivitesi ile karakterizedir (76-77). Beyin dalgası aktivitesi, hangi uyku evresinde olduğunu belirlemenin bir yoludur ve EEG ile ölçülür. Uykunun varlığı, bugüne kadar test edilen tüm organizmalarda tespit edilmiş ve birçok hayvanda da araştırılmaya devam edilmektedir (78-80). Uyku, izin verildiğinde uykunun gerçekleşmesine izin veren sirkadiyen mekanizmalarla çevrilidir (81). Vücudun sirkadiyen saati, ön hipotalamusun suprakiazmatik çekirdekleri (SCN) tarafından, SCN'nin günlük senkronizasyonunu işaret eden ışık/karanlık döngüleri ile gözdeki çubuk ve koni fotoreseptörlerinin aktivasyonu yoluyla korunur (82). Bu beyin bölgesi, hormon salınımını, ruh halindeki istikrarı, vücut ısısını ve diğer birçok vücut fonksiyonunu düzenlemek için kritik öneme sahiptir (83-87). Fotostimuli, melatonin sentezine izin veren epifiz bezinden norepinefrin salınımı ile uyarılmayı indükler (88). Ayrıca melatonin sentezi, sirkadiyen ritimleri baskılayabilen yapay aydınlatma ile değiştirilebilir (89). İştah, vücut ısısı ve kortikosteroid salgılanması da sirkadiyen süreçten, özellikle dorsomedial hipotalamus yoluyla etkilenir (90). Uyanıklık, subkortikal yapılar boyunca uyarıcı nöronların kortikal aktivasyonu ile desteklenir. Sırasıyla LC, rafe çekirdekleri, tuberomammillar çekirdek, ventral periakvaduktal gri madde ve ponstan salgılanan norepinefrin, serotonin, histamin, dopamin ve asetilkolin gibi hormonlar bu aktivasyon için önemlidir (91). Uyanma, korteks beyin sapı ve beyin sapının dorsal yolları olan talamus ve ön beyin aktive edildiğinde gerçekleşir (92). Beyindeki ana uyarıcı nörotransmitter, duyu-motor, otonom sinir ve serebral korteksi uyaran glutamattır (93). LC noradrenerjik nöronlar içerirken dorsal rafe çekirdekleri uyku-uyanıklık geçişi için kritik olan dopaminerjik nöronları içerir (94,95). Açık-

ça görüldüğü üzere dinamik bir biçimde birçok ağ uykudan uyanma döngülerini düzenlemek için etkileşim içindedir ve bu ağların birçoğu, stresin uyku/uyanıklık ihtiyaçlarını nasıl değiştirebileceğini etkileyebilir.

GLUKOKORTİKÖİD SİNYALİZASYONUNUN TRAVMA-İLİŞKİLİ DÜZENSİZLİKLERİ

TSSB, ilgili düşünce veya deneyimlerden kaçınma, müdahaleci yeniden deneyimleme, biliş, ruh hali, uyarılma ve tepkisellikte değişiklikler gibi çok çeşitli psikolojik ve fiziksel semptomları olan travmatik olaylara maruz kalmanın sebep olduğu psikiyatrik bir bozukluktur (1). Aşırı uyarılma, uykusuzluk, kabuslar ve diğer uyku anormallikleri, TSSB için ek ayırt edici tanı kriterleridir (96,97). Savaş bölgelerindeki çalışanlar veya yaşayanlar, itfaiyeciler, acil servis ve benzerleri gibi travmatik olaylara yaygın olarak maruz kalan kişilerde, işteki travmatik deneyimlerin ardından TSSB semptomları ve uyku sorunları geliştiği bilinmektedir (98-100). TSSB'li hastalarda, artmış bir GR ekspresyonu ile artmış duyarlılığı göze çarpmakta ve her ikisi de uyku değişikliği ile bağlantılı olan bir inflamatuvar yanıtla ilişkilendirilmektedir (101). Ayrıca, HPA ekseninin TSSB'de düzensiz hale gelmesinin GR sinyali, uyku, HPA işlevi ve TSSB gelişimi arasında bir ilişkiden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (102-104). Uyku, öğrenme ve hafıza için önemli olan nöral devreler, kısmen düzensiz glukokortikoid sinyallemesinin aracılık ettiği travmaya maruz kalma ile olumsuz etkilenir (105). TSSB'si olan bireylerde, hipokampal hacim azalır, bu da TSSB'deki hafıza ile ilgili problemlerde önemini gösterir (106). İlginç bir şekilde, bilişsel davranışçı terapiye yanıt olarak hipokampal hacim artmıştır ve bu da beyin fonksiyonundaki bozulmanın geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir. Hipokampusteki FK506 bağlayıcı protein 51'in (FKBP5), başlangıçta bu genin daha düşük bir ekspresyonunu gösteren TSSB'li bireyler için bilişsel davranış terapisini takiben düzeldiği bilinmektedir. FKBP5, stres faktörlerine yanıt verirken GR aktivitesini modüle eden bir şaperondur ve son zamanlarda TSSB için bir biyobelirteç olarak bilinir hale gelmiştir (107,108).

Stres, SAM, HPA ve kortizol salgısı yoluyla uykuyu etkileyen sirkadiyen saat de dahil olmak üzere birçok sistemdeki aktiviteyi değiştirebilir. Strese maruz kalma ve uyku yoksunluğu benzer şekilde aşırı kortizol salgılanmasına neden olur ve glukokortikoid salınımı HPA eksenini düzenlemesinde kritik olan sirkadiyen saat tarafından düzenlenir (109,110). Bu veriler ayrıca glukokortikoid sinyal mekanizmalarını stres ve uyku sistemlerinin etkileşimleriyle ilişkilendirir ve bu sistemin düzenlenmesindeki işlev bozukluğu, strese maruz kalmayı takiben hafıza ve uyku bozukluklarının nedeni olarak gösterilebilir (111).

UYKU/STRES ETKİLEŞİMLERİNİ İNCELEMELİK İÇİN TEK UZAMIŞ STRES TSSB MODELİ

Travmanın sonrası nörobiyolojik sonuçları ve travma ile uyku arasındaki etkileşimleri incelemek, insan popülasyonlarında tipik olarak aşırı derecede zordur, çünkü travmaya maruz kalmanın zamanı ile şiddeti öngörülemez ve aynı zamanda travmaya maruz kalmış insanlardan beyin dokusu elde etmek imkansızdır. Bu nedenle, uyku ve travmaya maruz kalma etkileşimlerini düzenleyen yolak olarak nörobiyolojiyi incelemek için deneysel bir model kullanılmalıdır. Tek uzun süreli stres (SPS) modeli, bu psikiyatrik durumun nörobiyolojik mekanizmalarını daha iyi anlamak ve araştırmak üzere TSSB'yi indüklemek için kullanılan deneysel bir modelidir. SPS, Liberzon ve Young (112,113) tarafından geliştirilmiştir. 20 dakikalık grup yüzmeyi, 2 saatlik fiziksel kısıtlamayı, bilinç kaybına kadar eter buharlarına maruz kalmayı (<5 dakika) ve 7 günlük sosyal izolasyonu içerir. TSSB, insana özgü bir sonuçtur ve SPS protokolü, nörobiyoloji süreçlerini koruyarak biyolojik davranış özelliklerini taklit etmek için tasarlanmıştır. Bu modelin çalışma mekanizmasında, TSSB'li insan popülasyonlarında görülen HPA ekseninin gelişmiş negatif geri bildirimini taklit eder ve TSSB'nin bazı kritik özelliklerine benzeyen moleküler, anatomik ve davranışsal değişikliklere neden olur (112-116). Bu zamana bağlı yanıt modeli ve nöroendokrin yanıt, TSSB'nin seyri ve nörobiyolojisi ile ilişkilendirilebilir (112-117). Tüm bunların yanısıra, SPS, travmaya maruz kalan insanlarda görülenleri yansıtan akut ve uzun süreli uyku süresinde travma kaynaklı değişikliklere neden olur (116,118-120). SPS, TSSB'de araya giren anıların yeni bir model olarak önerilmekte ve hem bağlamsal hem de işaret edilen korku için artan korku yenileme, neslinin tükenme-tutulmasındaki eksiklikleri ve GABA-ergic nöronlar yoluyla bazolateral amigdalanın medial prefrontal korteks inhibisyonu yoluyla artan korku koşullandırmasını içeren korkuyla ilişkili hafıza bozukluklarını indükler (122). SPS'ye maruz kalan sıçanlarda, HPA ekseninin negatif geri bildirimi ve bu sinyal yolunun modülasyonu, hiçbir negatif geri bildirim işlenmemesi nedeniyle PVN'nin aşırı uyarılabilirliğine yol açmıştır. Bu aşırı uyarılabilirlik, stres sistemlerinin aşırı yüklenmesine yol açarken ödül sistemini de olumsuz etkiler (123,124). HPA ekseninde meydana gelen bu olumsuz SPS kaynaklı düzensizliği, kortizol seviyelerinin düşmesine ve hipokampus dahil olmak üzere beyin genelinde GR ile MR seviyelerinde benzersiz bir değişikliğe yol açar (125).

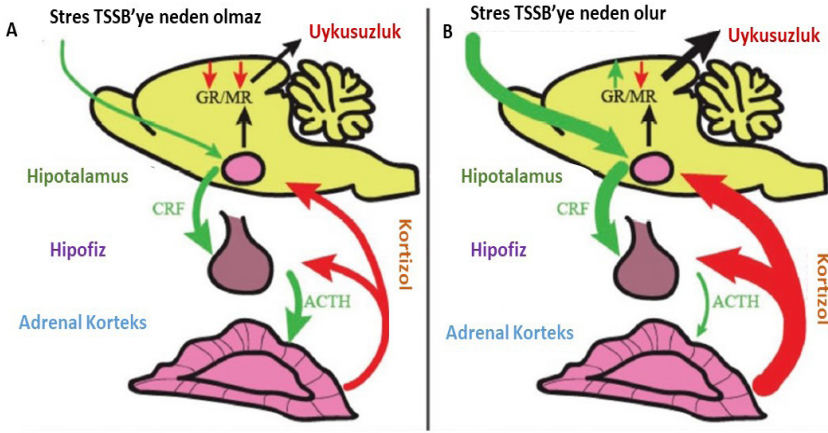
ASTROSİTLER – STRES HÜCRELERİ VE UYKU DÜZENLEME

Astrositler, GR ve MR'yi ifade eden beyin glial hücreleridir ve caydırıcı öğrenme ile korku koşullandırmaya aracılık ettiği bilinmektedir. Son zamanlarda astrositle-

rin uyku düzenleyici özellikleri göze çarpmıştır (80,118, 126-133). CNS'de bol bulunan bir hücre tipi olan astrositler, stres patolojisine ve glukokortikoidlerin aşırı üretimine katkılarından dolayı araştırma konusu olmuştur. CNS'de bol bulunan bir hücre tipi olan astrositler, stres patolojisine ve glukokortikoidlerin aşırı üretimine katkılarından dolayı incelenmiştir ve nörojenez desteği, nöronal göç, iyon regülasyonu, sinaptogenez, nörotransmitterlerin geri dönüşümü ve nöroendokrin fonksiyonlar için kritik öneme sahiptir (135). Glial fibril asidik protein (GFAP), astrositlerin strese nasıl tepki verdiği aracılık etmede rol oynayan bir ara filament proteindir. GFAP, hipokampusta artabilir, ancak farklı stresli durumlara maruz kaldığında diğer limbik yapılarda azalır. Bu durum GFAP ekspresyonu ile stres arasındaki ilişkinin değişken olduğunu göstermektedir (132).

Astrositlerin strese duyarlı olmasının yanı sıra uykuda ve uykunun homeostatik düzenlenmesinde birçok kritik rolü olduğu belirlenmiştir (130,136). Astrositlerden salınan ve birikmesiyle uyku homeostazını düzenlediği bilinen Adenosin uyku düzenleyici bir maddedir (137). Astrositlerin, adenosin 1 reseptörleri (A1R) yoluyla presinaptik inhibisyona neden olduğu, uyku ve nöromodülasyona katılımlarını desteklediği belirlenmiştir (138). Ayrıca bir çalışmada, baskın-negatif astrositik çözümler N-etilmaleimide duyarlı faktör ek protein reseptörünün (dnSNARE) aşırı ekspresyonu yoluyla gliotransmisyonu blokesi, A1R yoluyla uyku basıncının oluşturulmasından astrositik gliotransmisyonun sorumlu olduğundan bahsedilmiştir (139). Ayrıca, Gi proteini ile birleştirilmiş A1R, siklik adenosin monofosfat (cAMP) ekspresyonunun artmasına yol açar ve uyku yoksunluğu, uyku, stres ve astrosit fonksiyonunu birbirine bağlayan bellek konsolidasyonu için gerekli cAMP'nin yükselişini yavaşlatarak azaltır (140). Bir başka araştırma, posterior hipotalamusta astrositlerin optogenetik uyarılmasının hem REM hem de NREM uykusunu arttırdığını ortaya koymuştur (131). Yapılan bir çalışmada kullanılan meyve sineği modelinde, insanların uyumak istemesine neden olan bilinçsiz biyolojik tepki olan uyku basıncının, astrositler ile mantar gövdesi nöronları arasındaki etkileşimi azalttığını ve bu duruma yol açan şeyin öğrenme ve hafızadan sorumlu olduğu düşünülen nöron kümelerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu nöral/gliyal etkileşimler uyku düzenlemesine duyarlı etkileşimlerdir ve sitokin/uyku düzenleyici madde sinyal yolları aracılığıyla nöron-astrosit iletişiminin uyku dinamiklerini düzenlediği ortaya konulmuştur (133). Kümülatif olarak, bahsedilen çalışmalar, astrositlerin, stres ve uyku etkileşimlerini düzenlemek için benzersiz bir şekilde yerleştirilmiş bir hücre tipi olduğunu ve bu hücrelerin, stres kaynaklı uyku bozuklukları ve TSSB gelişimini engellemek adına terapötiklerin geliştirilmesi için yeni bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Şekil 1'de stresin uykusuzluğa nasıl

yol açabileceği öngörüsü modellenmiştir. Bu model, uykuyu düzenleyen alt sinir devreleri üzerindeki etkilerine ek olarak stres algılayan fizyolojik sistemlerin etkileşimlerine dayanmaktadır (Şekil 1A). Model, TSSB'ye yol açmayan stresin, astrositlerde downstream GR/MR ekspresyonunun normal hızlı geri bildirim aktivasyonu ile ve kısa süreli uykusuzluk ile sonuçlanan HPA ekseninin bir kademesine neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, TSSB'ye yol açan strese maruz kalmak, kortizol varlığında kendini düzenlemesi daha uzun süren GR/MR oranında önemli bir değişikliğe neden olduğundan HPA eksenini üzerinde negatif geri bildirim ile sonuçlanacağı modellenmiş yapı aracılığıyla öngörülmektedir.



Şekil 1. TSSB'ye yol açmayan stres ve TSSB'ye yol açan stres benzer şekilde uykusuzluğa neden olmaktadır. A) Düşük yoğunluklu stres, hipotalamus/hipofiz/adrenal (HPA) eksenini aktive eder ve stres sistemi için sinyali normal bir aralıkta tutan CRF, ACTH, Kortizol geri bildirim ile sonuçlanır. Ardından hipotalamus kortizol geri bildirimine, beyin astrosit hücreleri üzerindeki beyin glukokortikoid reseptörlerinin (GR) ve mineralokortikoid reseptörlerinin (MR) ekspresyon seviyelerini değiştirerek noradrenerjik locus coeruleus dahil olmak üzere uyarılma sistemlerinin düzensiz işlevi ve astrositlerde düzensiz adenosin reseptör işlevi ile yanıt verir. B) TSSB ile sonuçlanan stres, düzensiz HPA işlevini ve azalmış kortizol sinyali varlığında gelişmiş negatif geri bildirim gösterir. Bu durum, beyinde artan GR/MR oranı ile ve TSSB hastalarında görülenler gibi önemli ölçüde uzun süreli uykusuzluk nöbetleri ve daha da şiddetli uyku bozuklukları ile sonuçlanır.

SONUÇ

Astrositlerin, özellikle astrositlerdeki glukokortikoid sinyal yollarının travmaya bağlı uyku patofizyolojisine aracılık etmedeki katkısının ve uyku ile travmanın nasıl etkileşime girdiğinin sistematik bir incelemesi üzerinde şu anda mevcut bir çalışma söz konusu değildir. TSSB'ye yol açan veya yol açmayan stresin uyku

düzenleyici beyin devreleri ve astrosite özgü uyku düzenleme mekanizmaları üzerindeki etkisi bağlamında bu sinyal mekanizmasının katkısını daha detaylı incelemek ve aydınlatmak için bu alanda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Astrosite özgü uyku düzenleyici yollarını keşfetmek, stres kaynaklı patofizyoloji, uyku bozuklukları ve TSSB gelişimini engellemek için farmasötik terapötik müdahaleleri hedefleyecek yeni moleküler yolları belirleyebilir. Şu anda, strese bağlı patofizyolojiye yönelik tedaviler, travmaya bağlı uyku bozukluklarını iyileştirmek için çok az şey yapıyor. Bununla birlikte, uyku ve stres arasındaki çift yönlü ilişkiye dayanarak, stres kaynaklı patolojiyi iyileştirmek için öncelikle uyku iyileştirmelerine ihtiyaç duyulabilir. Çalışmalarda elde edilen verilere göre, SPS travmasına maruz bırakılan hayvan modellerinde uykunun optogenetik olarak güçlendirilmesi, travmanın neden olduğu korkuyla ilişkili hafıza bozukluklarını iyileştirmek için yeterlidir, ancak astrosit sinyalizasyon mekanizmalarının katkısı henüz açıklanmamıştır (141). Travmaya maruz bırakılan hayvanlarda uykunun işlevi geri kazanma yeteneği göz önüne alındığında, uyku güçlendirmesi, henüz deneysel olarak belirlenmemiş olmasına rağmen, travmaya bağlı GR/MR dengesizliğini düzeltmek için de yeterli olabilir.

Ek olarak, yağ asidi bağlayıcı protein 7 (Fabp7), adenosin ve uyku düzenleyici sitokinler gibi önceden tanımlanmış astrosite özgü uyku düzenleyici moleküllerin de travma kaynaklı uyku bozuklukları ve TSSB dahil olmak üzere travma stres etkeni ile ilgili bozukluklar bağlamında incelenmesi ufuk açıcı olacaktır. Fabp7, uyku sırasında birden fazla beyin bölgesinde yükseldiği gösterilen ve bir çekirdek saat geni olan BMAL1 tarafından dolaylı olarak düzenlenen bir tür yağ asidi bağlayıcı proteindir (99,114). Yakın tarihli bir çalışma, Fabp7 transkripsiyonunun serebral korteks, hipokampus, hipotalamus, striatum ve ventral tegmental alan gibi çeşitli beyin alanlarında BMAL1 hedefi Rev-erba tarafından kontrol edildiğini ileri sürmektedir. Bu bilgi ışığında Fabp7, uyku ihtiyacı ve sirkadiyen saat işlevi hakkındaki bilgilerin bütünleştirilmesinde rol oynayan kritik bir sinyal molekülü olabilir. Fabp7'nin uyku ve sirkadiyen düzenleyici süreçler arasında benzersiz şekilde yer almasına rağmen, stres ve travma kaynaklı uyku bozuklukları bağlamındaki rolü açıklığa kavuşturulmamıştır.

Daha önce de değinildiği üzere, astrositlerden adenosin salınımı uyku düzenlemesi ve homeostaz için kritik bir noktadadır. Bu da stres ve travmaya maruz kalmanın ardından mekanizmaları yeterince açıklamak için önemli bir molekül olabileceğini düşündürmektedir (131,138,142).

Son olarak, bağışıklık sisteminin sitokin sinyal yolları uyku düzenleyici görevi yaparak strese yanıt verir ve bu nedenle uyku ile stres arasındaki ilişkide

önemli bir rol oynayabilir. Sitokinler uykuyu hem güçlendirir hem bastırır hem de uyku homeostazı için oldukça önem arzederler (143). İnflamatuar sitokin interlökin-1 beta (IL-1b) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF)'deki bir artışın NREM uykusunu arttırdığı, knock-out hayvanlarda uykuda bozulma olduğu gösterilmiştir (143-145). Bu süreç, AMPA reseptör ekspresyonunun desteklenmesi ve sitozolik Ca^{++} 'da bir artış yoluyla gerçekleşir (145). Bu veriler ayrıca sitokinlerin HPA eksenini düzenlemek için yeterli olduğuna bir kanıt oluşturmaktadır (146). Bu uyku düzenleyici sitokinlerin stres ve travma maruziyetlerinin ardından nasıl değişebileceğine dair anlayış geliştirmek, potansiyel tıbbi müdahaleleri getirebilir.

TSSB'ye yol açan ve yol açmayan stres kaynaklı uykusuzluğun kesin mekanizmaları bilinmemekle birlikte, astrositler üzerindeki değiştirilmiş glukokortikoid sinyallesinin, stres kaynaklı nörobiyolojik etkilerin bir alt kümesini ve strese yol açan maruziyetleri ayırt etme yeteneğini açıklamak için uygun bir hücresel/moleküler mekanizmayı temsil edebileceğini önermek adına yeterli kanıt vardır. Astrosite özgü mekanizmalara odaklanarak uyku düzenleyici beyin merkezlerinde bu ilişkinin daha fazla incelenmesi, bu farklı stres uçlarının biyolojik düzeyde nasıl farklılık gösterdiğinin daha derinden anlaşılmasına imkan tanıyabilir. TSSB'ni takiben GM veya RM oranının normale dönüp dönmediğini ve bu oranlarla ilişkili olarak uykunun nasıl etkilendiğini belirlemek, gelecekteki tedaviler için bu reseptörleri hedefleme yeteneğimizi geliştirebilir. Bu hedefleme sonucunda elde edilecek bilgiler ile stres ve travmaya maruz kalmanın hastalara, ailelerine ve topluma getirdiği inanılmaz finansal ve duygusal yükleri azaltmaya yardımcı olmak için uykuya özel terapilere ve özel müdahalelere imkan sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. American Psychiatric Association, Supplement to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), *American Psychiatric Publishing*, Washington, DC, 2018.
2. Neria Y, Digraude L, Adams BG. *American Psychologist*, 66(6), 429-446.
3. Armenta RF, Rush T, LeardMann CA, et al. Factors associated with persistent posttraumatic stress disorder among US military service members and veterans. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1): 1-11.
4. Kubzansky LD, Bordelois P, Jun HJ, et al. The weight of traumatic stress: a prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and weight status in women. *JAMA Psychiatry*, 2014;71(1), 44-51.
5. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51(1), 8-19.
6. Afifi TO, Asmundson GJ, Taylor S, et al. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a review of twin studies. *Clinical Psychology Review*. 2010;30(1), 101-112.
7. Koenen KC, Lyons MJ, Goldberg J, Simpson, et al. Co-twin control study of relationships among combat exposure, combat-related PTSD, and other mental disorders. *Journal of Traumatic Stress*. 2003;16(5), 433-438.

8. DiGangi JA, Gomez D, Mendoza L, et al. Pretrauma risk factors for posttraumatic stress disorder: A systematic review of the literature. *Clinical Psychology Review*. 2013;33(6), 728-744.
9. Dohrenwend BP, Turner JB, Turse NA, et al. The psychological risks of Vietnam for US veterans: a revisit with new data and methods. *Science*. 2006;313(5789), 979-982.
10. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*. 1995;52(12), 1048-1060.
11. Pagura J, Stein MB, Bolton JM, et al. Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the US population. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44(16), 1190-1198.
12. Fauerbach JA, Lawrence JW, Schmidt Jr CW, et al. Personality predictors of injury-related posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2000;188(8), 510-517..
13. Fauerbach JA, Lawrence JW, Haythornthwaite JA, et al. Coping with the stress of a painful medical procedure. *Behaviour Research and Therapy*. 2002;40(9), 1003-1015.
14. Pacella ML, Irish L, Ostrowski SA, et al. Avoidant coping as a mediator between peritraumatic dissociation and posttraumatic stress disorder symptoms. *Journal of Traumatic Stress*. 2011;24(3), 317-325.
15. Christiansen DM, Hansen M. Accounting for sex differences in PTSD: A multi-variable mediation model. *European Journal of Psychotraumatology*. 2015;6(1), 26068.
16. Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychological Bulletin*. 2006;132(6), 959-992.
17. Olf M, Langeland W, Draijer N, et al. Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin*. 2007;133(2), 183.
18. Zeidner M. Gender group differences in coping with chronic terror: The Israeli scene. *Sex Roles*. 2006;54(3), 297-310.
19. Lang AJ, Kennedy CM, Stein, MB. Anxiety sensitivity and PTSD among female victims of intimate partner violence. *Depression and Anxiety*. 2002;16(2), 77-83.
20. Boscarino JA, Adams RE. Peritraumatic panic attacks and health outcomes two years after psychological trauma: Implications for intervention and research. *Psychiatry Research*. 2009;167(1-2), 139-150.
21. Lawyer SR, Resnick HS, Galea S, et al. Predictors of peritraumatic reactions and PTSD following the September 11th terrorist attacks. *Psychiatry*. 2006;69(2), 130-141.
22. Bovin MJ, Marx BP. The importance of the peritraumatic experience in defining traumatic stress. *Psychological Bulletin*. 2011;137(1), 47.
23. Ponomareva OY, Ressler KJ. Genomic factors underlying sex differences in trauma-related disorders. *Neurobiology of Stress*. 2021;14, 100330.
24. Mercer KB, Dias B, Shafer D, et al. Functional evaluation of a PTSD-associated genetic variant: estradiol regulation and ADCYAP1R1. *Translational Psychiatry*. 2016;6(12), e978-e978.
25. Ross RA, Hoepfner SS, Hellberg SN, et al. Circulating PACAP peptide and PAC1R genotype as possible transdiagnostic biomarkers for anxiety disorders in women: a preliminary study. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(7), 1125-1133.
26. Heller EA, Hamilton PJ, Burek DD, et al. Targeted epigenetic remodeling of the Cdk5 gene in nucleus accumbens regulates cocaine-and stress-evoked behavior. *Journal of Neuroscience*. 2016;36(17), 4690-4697.
27. Ramzan F, Creighton SD, Hall M, et al. Sex-specific effects of the histone variant H2A. Z on fear memory, stress-enhanced fear learning and hypersensitivity to pain. *Scientific Reports*. 2020;10(1), 1-17.
28. Maddox SA, Kilaru V, Shin J, et al. Estrogen-dependent association of HDAC4 with fear in female mice and women with PTSD. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(3), 658-665.
29. Vukojevic V, Kolassa IT, Fastenrath M, et al. Epigenetic modification of the glucocorticoid receptor gene is linked to traumatic memory and post-traumatic stress disorder risk in genocide survivors. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(31), 10274-10284.
30. Connelly KL, Wolsh CC, Barr JL, et al. Sex differences in the effect of the FKBP5 inhibitor SA-Fit2 on anxiety and stress-induced reinstatement following cocaine self-administration. *Neurobiology of Stress*. 2020;13, 100232.

31. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, et al. Inflammation in fear-and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1), 254-270.
32. Guffanti G, Galea S, Yan L, et al. Genome-wide association study implicates a novel RNA gene, the lincRNA AC068718. 1, as a risk factor for post-traumatic stress disorder in women. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(12), 3029-3038.
33. Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*. 2007;58, 145-173.
34. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, et al. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2018;12, 127.
35. Van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L. *Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society*. New York City: Guilford Press. 2012
36. Sawchenko PE. Evidence for a local site of action for glucocorticoids in inhibiting CRF and vasopressin expression in the paraventricular nucleus. *Brain research*. 1987;403(2), 213-224.
37. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Reviews*. 1991;12(2), 118-134.
38. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022; 8(4), 383-395.
39. Whitnall MH, Mezey É, Gainer H. Co-localization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in median eminence neurosecretory vesicles. *Nature*. 1985;317(6034), 248-250.
40. Herman JP, Adams D, Prewitz C. Regulatory changes in neuroendocrine stress-integrative circuitry produced by a variable stress paradigm. *Neuroendocrinology*. 1995;61(2), 180-190.
41. Vanderheyden WM, Poe GR, Liberzon I. Trauma exposure and sleep: using a rodent model to understand sleep function in PTSD. *Experimental Brain Research*. 2014;232(5), 1575-1584.
42. Bracha HS, Garcia-Rill E, Mrazek RE, et al. Postmortem locus coeruleus neuron count in three American veterans with probable or possible war-related PTSD. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005;17(4), 503-509.
43. Ding J, Han F, Shi Y. Single-prolonged stress induces apoptosis in the amygdala in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2010;44(1), 48-55.
44. Eagle AL, Knox D, Roberts MM, et al. Single prolonged stress enhances hippocampal glucocorticoid receptor and phosphorylated protein kinase B levels. *Neuroscience Research*. 2013;75(2), 130-137.
45. Knox D, Perrine SA, George SA, et al. Single prolonged stress decreases glutamate, glutamine, and creatine concentrations in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*. 2010;480(1), 16-20.
46. Lanius RA, Brewin CR, Bremner JD, et al. Does neuroimaging research examining the pathophysiology of posttraumatic stress disorder require medication-free patients? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2010;35(2), 80-89.
47. Liberzon I, Phan KL. Brain-imaging studies of posttraumatic stress disorder. *CNS spectrums*. 2003;8(9), 641-650.
48. Liberzon I, Martis B. Neuroimaging studies of emotional responses in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1071(1), 87-109.
49. Yuan P, Raz N. Prefrontal cortex og utøvende funksjoner hos friske voksne: en metaanalyse av strukturelle nevroimaging studier. *Neuroscience Biobehaviour Reviews*. 2014;42, 180-192.
50. Swift KM, Gross BA, Frazer MA, et al. Abnormal locus coeruleus sleep activity alters sleep signatures of memory consolidation and impairs place cell stability and spatial memory. *Current Biology*. 2018;28(22), 3599-3609.
51. Sripada RK, King AP, Garfinkel SN, et al. Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2012;37(4), 241-249.
52. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, et al. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(8), 1201-1213.
53. Jedema HP, Sved AF, Zigmond MJ, et al. Senzibilizacija oslobođanja norepinefrina u medijalnom prefrontalnom korteksu: učinak različitih kroničnih protokola stresa. *Brain Research*. 1999;830, 211-217.

54. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063), 1257-1263.
55. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1129(1), 275-286.
56. Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neuroscience research*. 2017;118, 74-81.
57. Cullinan WE, Helmreich DL, Watson SJ. Fos expression in forebrain afferents to the hypothalamic paraventricular nucleus following swim stress. *Journal of Comparative Neurology*. 1996;368(1), 88-99.
58. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*. 1992;99(2), 195.
59. Winocur G, Olds J. Effects of context manipulation on memory and reversal learning in rats with hippocampal lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1978;92(2), 312.
60. Morris RG, Garrud P, Rawlins JA, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*. 1982;297(5868), 681-683.
61. Duvarci S, Pare D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, 2014;82(5), 966-980.
62. Figueiredo HF, Bodie BL, Tauchi M, et al. Stress integration after acute and chronic predator stress: differential activation of central stress circuitry and sensitization of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*. 2003;144(12), 5249-5258.
63. Rezvanfard M, Zarrindast MR, Ownegh V. Systemic opioid receptor antagonism blocks swim stress-induced retention impairment independently from CA1 and BLA opioidergic pathways. *Life sciences*. 2011;89(9-10), 320-326.
64. Stanton PK, Sarvey JM. Depletion of norepinephrine, but not serotonin, reduces long-term potentiation in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *Journal of Neuroscience*. 1985;5(8), 2169-2176.
65. Jones BE, Halaris AE, McIlhenny M, et al. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. I. Axonal transport in central noradrenaline neurons. *Brain research*. 1977;127(1), 1-21.
66. Kemp A, Manahan-Vaughan D. β -adrenoreceptors comprise a critical element in learning-facilitated long-term plasticity. *Cerebral Cortex*. 2008;18(6), 1326-1334.
67. Morilak DA, Barrera G, Echevarria DJ, et al. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005;29(8), 1214-1224.
68. Van Laethem M, Beckers DG, Dijksterhuis A, et al. Stress, fatigue, and sleep quality leading up to and following a stressful life event. *Stress and Health*. 2017;33(4), 459-469.
69. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Precipitating factors of insomnia. *Behavioral sleep medicine*. 2004;2(1), 50-62.
70. Hicks RA, Garcia ER. Level of stress and sleep duration. *Perceptual and Motor Skills*. 1987;64(1), 44-46.
71. Shaw PJ, Cirelli C, Greenspan RJ, Tononi G. Correlates of sleep and waking in *Drosophila melanogaster*. *Science*. 2000;287(5459), 1834-1837.
72. Hendricks JC, Finn SM, Panckeri KA, et al. Rest in *Drosophila* is a sleep-like state. *Neuron*. 2000;25(1), 129-138.
73. Trojanowski NF, Raizen DM. Call it worm sleep. *Trends in Neurosciences*. 2016;39(2), 54-62.
74. Nath RD, Bedbrook CN, Abrams MJ, et al. The jellyfish *Cassiopea* exhibits a sleep-like state. *Current Biology*. 2017;27(19), 2984-2990.
75. Nath RD, Bedbrook CN, Abrams MJ, et al. The jellyfish *Cassiopea* exhibits a sleep-like state. *Current Biology*. 2017;27(19), 2984-2990.
76. Fontanini A, Katz DB. Behavioral states, network states, and sensory response variability. *Journal of Neurophysiology*. 2008;100(3), 1160-1168.
77. Hori T, Sugita Y, Koga E, et al. Proposed supplements and amendments to 'a manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects', the Rechtschaffen & Kales standard. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001;55(3), 305-310.
78. Loh HW, Ooi CP, Dhok SG, et al. Automated detection of cyclic alternating pattern and classification of sleep stages using deep neural network. *Applied Intelligence*. 2022;52(3), 2903-2917.

79. Manger PR, Siegel JM. Do all mammals dream? *Journal of Comparative Neurology*. 2020;528(17), 3198-3204.
80. Tobler I. Behavioral sleep in the Asian elephant in captivity. *Sleep*. 1992;15(1), 1-12.
81. Hudson AN, Van Dongen H, Honn KA. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1), 21-30.
82. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*. 2016;25(2), 131-143.
83. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295(5557), 1070-1073.
84. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008;23(7), 571-585.
85. Refinetti R, Menaker M. The circadian rhythm of body temperature. *Physiology&Behavior*. 1992;51(3), 613-637.
86. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep*. 2007;30(11), 1460-1483.
87. Czeisler CA, Klerman EB. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Progress in Hormone Research*. 1999;54, 97-130.
88. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *American Heart Journal*. 2003;145(5), 779-786.
89. Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behavioural Brain Research*. 1995;73(1-2), 125-130.
90. Reppert SM, Weaver DR, Rivkees SA, et al. Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science*. 1988;242(4875), 78-81.
91. Saper CB, Lu J, Chou TC et al. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neuroscience*. 2005;28, 152-157.
92. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes Spectrum*. 2016;29(1), 5-9.
93. Steriade M, Oakson G, Ropert N. Firing rates and patterns of midbrain reticular neurons during steady and transitional states of the sleep-waking cycle. *Experimental Brain Research*. 1982;46(1), 37-51.
94. Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007;64(10), 1187-1204.
95. Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature Neuroscience*. 2010;13(12), 1526-1533.
96. Cho JR, Treweek JB, Robinson JE, et al. Dorsal raphe dopamine neurons modulate arousal and promote wakefulness by salient stimuli. *Neuron*. 2017;94(6), 1205-1219.
97. Germain A. Sleep disturbances as the hallmark of PTSD: where are we now? *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(4), 372-382.
98. Ross R, Ball W, Morrison A. Posttraumatic Stress Disorder-Comment. *American Journal Of Psychiatry*. 1989;146(1), 128-129.
99. Han YR, Yun JA, Jeong KS, et al. Posttraumatic stress disorder symptoms and neurocognitive functioning in fire fighters: The mediating role of sleep problems and resilience. *Comprehensive Psychiatry*. 2021;109, 152250.
100. Khan WAA, Conduit R, Kennedy GA, et al. The relationship between shift-work, sleep, and mental health among paramedics in Australia. *Sleep Health*. 2020;6(3), 330-337.
101. Lawn S, Roberts L, Willis E, et al. The effects of emergency medical service work on the psychological, physical, and social well-being of ambulance personnel: a systematic review of qualitative research. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1), 1-16.
102. Somvanshi PR, Mellon SH, Yehuda R, et al. Role of enhanced glucocorticoid receptor sensitivity in inflammation in PTSD: insights from computational model for circadian-neuroendocrine-immune interactions. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020;319(1), E48-E66.
103. Daskalakis NP, Cohen H, Nievergelt CM, et al. New translational perspectives for blood-based biomarkers of PTSD: from glucocorticoid to immune mediators of stress susceptibility. *Experimental Neurology*. 2016;284, 133-140.

104. Lehrner A, Daskalakis N, Yehuda R. Chapter 11. Bremner JD.(Ed), Posttraumatic Stress Disorder: From neurobiology to treatment içinde. *Cortisol and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in PTSD* Atlanta/USA: John Wiley; 2016; 265.
105. Algamal M, Ojo JO, Lungmus CP et al. Chronic hippocampal abnormalities and blunted HPA axis in an animal model of repeated unpredictable stress. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018;12, 150.
106. Garfinkel SN, Abelson JL, King AP, et al. Impaired contextual modulation of memories in PTSD: an fMRI and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(40), 13435-13443.
107. Levy-Gigi E, Szabó C, Kelemen O, et al. Association among clinical response, hippocampal volume, and FKBP5 gene expression in individuals with posttraumatic stress disorder receiving cognitive behavioral therapy. *Biological psychiatry*. 2013;74(11), 793-800.
108. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, et al. Gene–stress–epigenetic regulation of FKBP5: clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1), 261-274.
109. Kang HJ, Yoon S, Lee S, et al. FKBP5-associated miRNA signature as a putative biomarker for PTSD in recently traumatized individuals. *Scientific reports*. 2020;10(1), 1-9.
110. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*. 1997;20(10), 865-870.
111. Lightman SL, Conway-Campbell BL. The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010;11(10), 710-718.
112. Rock JP, Oldfield EH, Schulte HM, et al. Corticotropin releasing factor administered into the ventricular CSF stimulates the pituitary-adrenal axis. *Brain research*. 1984;323(2), 365-368.
113. Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, et al. Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depression and anxiety*. 2009;26(12), 1110-1117.
114. Liberzon I, Krstov M, Young EA. Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(6), 443-453.
115. Benoit-Marand M, Borrelli E, Gonon F. Inhibition of dopamine release via presynaptic D2 receptors: time course and functional characteristics in vivo. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(23), 9134-9141.
116. Vanderheyden WM, George SA, Urpa L, et al. Sleep alterations following exposure to stress predict fear-associated memory impairments in a rodent model of PTSD. *Experimental brain research*. 2015;233(8), 2335-2346.
117. Yehuda R, Yang RK, Buchsbaum MS, et al. Alterations in cortisol negative feedback inhibition as examined using the ACTH response to cortisol administration in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(4), 447-451.
118. Davis CJ, Gerstner JR, Vanderheyden WM. Single prolonged stress blocks sleep homeostasis and pre-trauma sleep deprivation does not exacerbate the severity of trauma-induced fear-associated memory impairments. *PLoS One*. 2021;16(1), e0243743.
119. Knox D, Nault T, Henderson C, et al. Glucocorticoid receptors and extinction retention deficits in the single prolonged stress model. *Neuroscience*. 2012;223, 163-173.
120. Knox D, George SA, Fitzpatrick CJ, et al. Single prolonged stress disrupts retention of extinguished fear in rats. *Learning & Memory*. 2012;19(2), 43-49.
121. Souza RR, Noble LJ, McIntyre CK. Using the single prolonged stress model to examine the pathophysiology of PTSD. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8, 615.
122. Kohda K, Harada K, Kato K, et al. Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience*. 2007;148(1), 22-33.
123. Fan J, Liu W, Xia J, et al. Childhood trauma is associated with elevated anhedonia and altered core reward circuitry in major depression patients and controls. *Human Brain Mapping*. 2021;42(2), 286-297.
124. Herman JP, Prewitt CMF, Cullinan WE. Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Critical Reviews™ in Neurobiology*. 1996;10(3-4).
125. Liberzon I, Lopez JF, Fligel SB, et al. Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *Journal of neuroendocrinology*. 1999; 11(1), 11-17.

126. Tertilt M, Skupio U, Barut J, et al. Glucocorticoid receptor signaling in astrocytes is required for aversive memory formation. *Translational Psychiatry*. 2018;8(1), 1-11.
127. Gerstner JR, Vanderheyden WM, LaVaute T, et al. Time of day regulates subcellular trafficking, tripartite synaptic localization, and polyadenylation of the astrocytic Fabp7 mRNA. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(4), 1383-1394.
128. Vanderheyden WM, Fang B, Flores CC, et al. The transcriptional repressor Rev-erba regulates circadian expression of the astrocyte Fabp7 mRNA. *Current Research in Neurobiology*. 2021;2, 100009.
129. Bhatt S, Kanoujia J, Dhar AK, et al. Exosomes: a novel therapeutic paradigm for the treatment of depression. *Current Drug Targets*. 2021;22(2), 183-191.
130. Haydon PG. Astrocytes and the modulation of sleep. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017;44, 28-33.
131. Pelluru D, Konadhode RR, Bhat NR, et al. Optogenetic stimulation of astrocytes in the posterior hypothalamus increases sleep at night in C57 BL/6J mice. *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(10), 1298-1306.
132. Lambert KG, Gerecke KM, Quadros PS, et al. Activity-stress increases density of GFAP-immunoreactive astrocytes in the rat hippocampus. *Stress*. 2000;3(4), 275-284.
133. Vanderheyden WM, Goodman AG, Taylor RH, et al. Astrocyte expression of the Drosophila TNF-alpha homologue, Eiger, regulates sleep in flies. *PLoS Genetics*. 2018;14(10), e1007724.
134. Fuchs E, Flügge G. Chronic social stress: effects on limbic brain structures. *Physiology&Behavior*. 2003;79(3), 417-427.
135. Kurosinski P, Götz J. Glial cells under physiologic and pathologic conditions. *Archives of Neurology*. 2002;59(10), 1524-1528.
136. Guidolin D, Marcoli M, Tortorella C, et al. Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor interaction in neurons and astrocytes: evidence and perspectives. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2020;169, 247-277.
137. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiological reviews*. 2012;92(3), 1087-1187.
138. Huang ZL, Urade Y, Hayaishi O. The role of adenosine in the regulation of sleep. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2011;11(8), 1047-1057.
139. Halassa MM, Florian C, Fellin T, et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron*. 2009;61(2), 213-219.
140. Vecsey CG, Baillie GS, Jaganath D, et al. Sleep deprivation impairs cAMP signalling in the hippocampus. *Nature*. 2009;461(7267), 1122-1125.
141. Davis CJ, Vanderheyden WM. Optogenetic sleep enhancement improves fear-associated memory processing following trauma exposure in rats. *Scientific Reports*. 2020;10(1), 1-14.
142. Pascual O, Casper KB, Kubera C, et al. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. *Science*. 2005;310(5745), 113-116.
143. Krueger JM, Churchill L. Cytokines and sleep regulation. *Cytokines and Mental Health*. 2003;147-165.
144. Krueger JM, Fang J, Taishi P, et al. Sleep: A Physiologic Role for IL-1 β and TNF- α . *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;856(1), 148-159.
145. Krueger JM, Rector DM, Churchill L. Sleep and cytokines. *Sleep Medicine Clinics*. 2007;2(2), 161-169.
146. Han KS, Kim L, Shim I. Stress and Sleep Disorder. *Experimental Neurobiology*. 2012;21(4), 141.