

Sub-Kronik stresin neden olduğu depresyon ve anksiyete bozukluklarında tDAS'ın etkileri

The effects of tDCS on depression and anxiety disorders induced by Sub-Chronic stress

Güven AKÇAY¹ (ID), Narin DERİN² (ID)

ÖZET

Amaç: Stres duygu, düşünce ve davranışları etkileyerek kişide depresyon, anksiyete gibi nöropsikiyatrik hastalıklara sebep olmaktadır. Bu çalışmada sub-kronik stres sonrası oluşan depresyon ve anksiyete bozukluklarına tDAS'ın terapötik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 290-310 g ağırlığındaki 40 adet erkek Wistar sıçanlar kontrol, tDAS, stres ve stres+tDAS olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Stres modeli olarak 7 gün boyunca günde 2 saat hareketsizlik stresi uygulanmıştır. tDAS ve stres+tDAS grubundaki sıçanlara stres maruziyetinin 5. gününden itibaren 3 gün boyunca 1 mA anodal tDAS uyarımı yapılmıştır. Deneyin 7. gününde sıçanların anksiyete ve depresyon davranışları açık alan testi ve yükseltilmiş artı labirent testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kontrol ve tDAS grupları arasında lokomotor aktivite, yükseltilmiş artı labirent testi verilerinde anlamlı değişim bulunmamıştır. Kontrol grubuna göre stres grubu sıçanların lokomotor aktivite düzeylerinde anlamlı azalma görülürken ($p<0.001$), yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyete göstergesi olan verilerde ise anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubuna

ABSTRACT

Objective: Stress causes neuropsychiatric diseases such as depression and anxiety in the person by affecting emotions, opinions and behaviors. In this study, the aim was to investigate the therapeutic effects of tDCS on depression and anxiety disorders that occur after sub-chronic stress.

Methods: 40 male Wistar rats weighing 290-310 g were divided into four groups as control, tDCS, stress and stress+tDCS. Restraint stress was applied for 7 days (2 h/day) as a stress model. Rats in the tDCS and stress+tDCS groups were performed the stimulation of 1 mA anodal tDCS for three consecutive days from the 5th day of stress exposure. On the 7th day of the experiment, the anxiety and depression behaviors of the rats were evaluated with the open field test and the elevated plus maze test.

Results: No significant changes were found in the locomotor activity, elevated plus maze test data between control and tDCS groups. In the stress group rats compared to the control group, there was a significant decrease in the locomotor activity levels ($p < 0.001$), while a significant increase was observed in the data

¹Hittit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., Çorum
²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., Antalya



İletişim / Corresponding Author : Güven AKÇAY

İkbalkent Kampüsü Ulukavak Mah. Çiftlik Çayırı Cad. No: 45 19040 Çorum - Türkiye

E-posta / E-mail : guvenakcayibu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 19.08.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.06641

Akçay G, Derin N. Sub-Kronik stresin neden olduğu depresyon ve anksiyete bozukluklarında tDAS'ın etkileri. Türk Hij Den Biyol Derg, 2022; 79(2): 267 - 278

göre stres+tDAS grubunda, tDAS uygulamasını takiben anksiyete göstergesi olan verilerde ise anlamlı azalış görülmüş ($p<0.05$) ancak lokomotor aktivite sonuçlarında anlamlı farka rastlanmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak verilerimiz, tDAS uyarımının sub-kronik stres kaynaklı anksiyete ve depresyon eğilimini azaltıcı etkilerinin olabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Stres, depresyon, anksiyete, tDAS, hareketsizlik stresi, sıçan

indicator of anxiety ($p<0.001$). In the stress + tDCS group compared to the control group, there was a significant decrease in the data indicator of anxiety following tDCS application ($p <0.05$), but no significant difference was found in the results of locomotor activity.

Conclusion: In conclusion, our data showed that tDCS stimulation may have an effect on sub-chronic stress-induced anxiety and depression behaviors.

Key Words: Stress, depression, anxiety, tDCS, restraint stress, rat

GİRİŞ

Stres yanıtı, fiziksel ve/veya psikolojik uyarılar ile canlıda homeostazisin bozulması sonucu ortaya çıkan “çevresel değişimlere karşı vücudun spesifik olmayan cevabı” olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Stresli bir hayat kişinin duygu, düşünce ve davranışlarını etkileyerek kişide depresyon, anksiyete gibi nöropsikiyatrik hastalıkların oluşmasına sebep olan en temel etkenlerden biridir (3). Stres ile karşılaşılması sonucu otonomik, metabolik, nöroendokrin ve immünolojik yanıtların aktive olduğu bilinmektedir (4). Stres canlılar için gerekli olmakla birlikte tekrarlanması ve uzun süre devam etmesi durumunda kişilerin beyinde ve diğer organlarında olumsuz değişikliklere yol açarak depresyon, anksiyete gibi nöropsikiyatrik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil birçok patolojik süreci tetiklediği bilinmektedir (5, 6). Bu tip durumların kişilerin beyin fonksiyonları üzerinde kalıcı zararlı etkilere sebep olduğu rapor edilmiştir (7, 8). Depresyon, dünyada 264 milyondan fazla kişiyi etkileyen yaygın bir zihinsel bozukluktur. Depresyon, stres cevabına karşı verilen fizyolojik değişiktir (9). Depresyonlu kişilerde uyku ve iştah bozukluğu, yorgunluk ve dikkat eksikliği gibi

durumlar yaygındır (10, 11). Özellikle uzun süre ve şiddetli yoğunlukta depresyon yaşayan kişilerde ciddi bir sağlık sorunu haline gelerek kişinin acı çekmesine ve yaşamını olumsuz etkilemesine neden olabilmektedir (11). Depresyon kişilerde intihara neden olabilmekte ve her yıl 800.000’e yakın kişi depresyondan dolayı intihar etmektedir. Depresyon sonrası ortaya çıkan çaresizlik duygusu genellikle anksiyetik durumlar ile beraber gözlenmektedir. Depresyon ile birlikte anksiyetenin görüldüğü kişilerde gelecek korkusu, uyarılma ve dikkatte artış, kalp hızı ve kan basıncı artışı ile durumun seyri daha da kötü bir hal almaktadır (7, 8). Stres ve anksiyete kişinin günlük yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan ve halk sağlığına çok yüksek ekonomik maliyeti olan önemli psikiyatrik durumlardır. Anksiyete, normal yaşamda canlının hayatta kalabilmesi ve tehlikelere karşı uyum sağlamasında önemli bir mekanizma iken, devamlı ve aşırı olması durumunda sebepsiz korkulara yol açarak nöropsikiyatrik bozukluklara neden olmaktadır (12).

Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu (tDAS), klinikte depresyon, akut ve kronik ağrı, demans, inme sonrası rehabilitasyon, madde bağımlılığı ile bazı nörolojik ve psikiyatrik durumlarda tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılan, nöromodülasyon

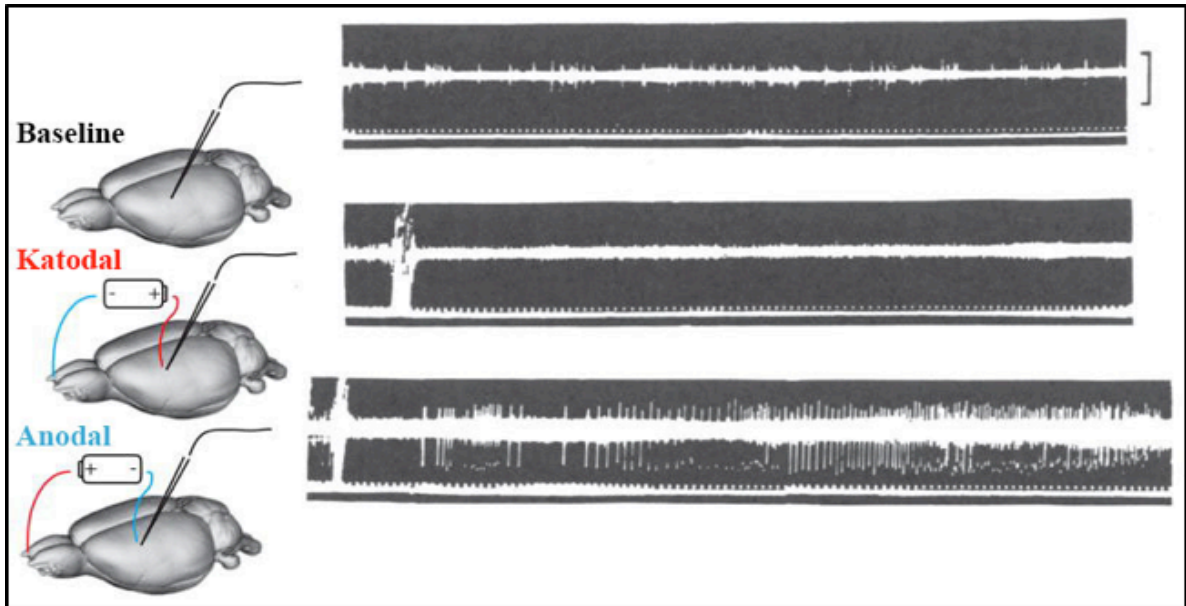
tekniklerinden biridir (13). tDAS, genellikle alın bölgesinden iki elektrot aracılığı ile beynin, düşük yoğunlukta doğru akım ile uyarılması prensibi ile çalışmaktadır. Doğru akımın uyardığı beyin dış kabuğunda beynin bazı elektriksel aktivitelerinin canlanması ve bazı aktivitelerinin ise bastırılması hedeflenmektedir (13). tDAS'ın etki mekanizması nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşturmaksızın membran potansiyelinde depolarizasyon veya hiperpolarizasyon etki oluşturarak gerçekleşmektedir (14, 15). Uygulanan doğru akımın süresi, polaritesi ve akımın yönü nöronlarda oluşan değişikliğin derecesini belirlemektedir (16). Uyarılabilirliği akım şiddeti ve uyarı tipi (anodal veya katodal) belirlemektedir (17).

Transkraniyal doğru akım stimülasyonunun anodal ve katodal tDAS olmak üzere iki tipi vardır: Anodal uyarı eksitasyona yol açarak piramidal hücrelerin somasında depolarizasyon etki gösterirken, katodal uyarı inhibisyona neden olarak hiperpolarizasyon etki oluşturmaktadır (15-17) (Şekil 1). Yapılan çalışmalarda tDAS uyarısının etkinliğinin, uyarının süresine ve yerine bağlı olarak 90 dakikaya kadar sürdüğü ve

tekrarlayan uyarılardan sonra da uzun süre sürdüğü gösterilmiştir (18, 19).

tDAS'ın beyinde bilişsel fonksiyonları artırdığı bilinmektedir (13). Uyarı süresi ve sayısına bağlı olarak etkinliğinin değiştiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (19, 20). tDAS ile ilgili yapılan çalışmalarda, tDAS'ın ilaca yardımcı bir tedavi olarak etkili olduğu gösterilmiştir (21-23). tDAS kısa süreli ve ağrısız bir tedavi olmakla birlikte, ilaç etkileşimi olmaması ve vücuda zarar vermemesi ile ön plana çıkmaktadır (17). tDAS, yaşlı, organ yetmezliği olan ve hamile gibi ilaç toleransı olmayan hastalar için ilaçsız tedavi yöntemleri arasında kullanılan en avantajlı yöntemdir (23). İnme sonrası rehabilitasyon, depresyon ve ağrı tedavisinde ilaca yardımcı bir tedavi olarak uygulandığında tek başına ilaç tedavisinden alınacak sonucu kuvvetlendirmektedir (21).

Bu çalışma ile sub-kronik stres sonrası oluşan depresyon ve anksiyete bozukluklarına tDAS'ın terapötik etkilerinin açık alan ve yükseltmiş artı labirent testleri ile incelenmesi amaçlanmıştır.



Şekil 1. Anodal ve katodal tDAS uyarım sonrası beyin aktivitesini gösteren kayıt örnekleri (18)

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarları ve Deneysel Hayvanları Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (18.01.2020/Karar No 4) ile Akdeniz Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen sıçanlar kullanılmıştır.

Deneysel Grupları ve Protoköli

290-310 gr ağırlığındaki 40 adet erkek Wistar albino sıçan 4 gruba ayrılarak deneyler yapılmıştır.

Kontrol grubu: Sıçanlara herhangi bir işlem yapılmamıştır.

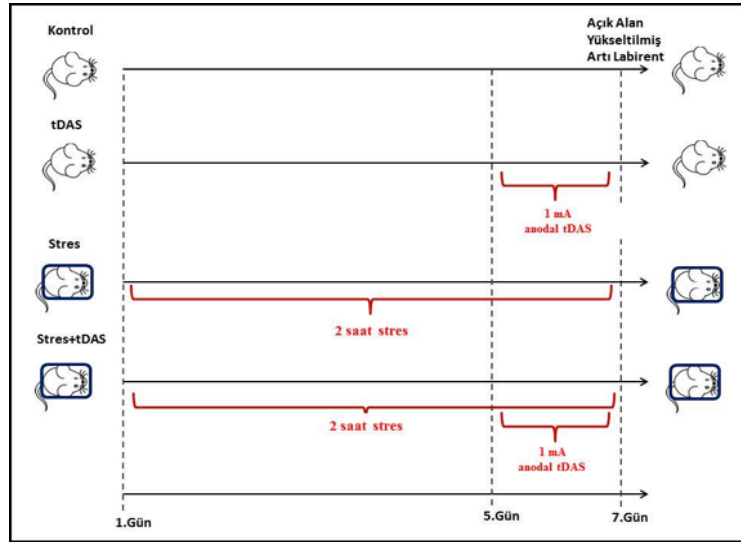
tDAS grubu: Sıçanlara stres uygulanmaksızın 5. günden itibaren 3 gün boyunca 1 mA anodal tDAS uygulaması yapılmıştır.

Stres grubu: Sıçanlara 7 gün boyunca hareketsizlik stresi uygulanmıştır.

Stres+tDAS grubu: Sıçanlara 7 gün boyunca hareketsizlik stresi uygulanmış, deneyin 5. gününden itibaren de 3 gün boyunca stres ile birlikte 1 mA anodal tDAS uygulaması yapılmıştır.

Deneysel Protoköli

Deneysel boyunca hayvanlar her kafeste 5 hayvan olacak şekilde 12 saatlik karanlık/aydınlık siklusunda tutulmuşlardır. Deneysel boyunca sıçanlar kısıtlamaksızın (ad libitum) ticari yem ve su ile beslenmiştir. Deneysel 1. gününden başlayarak 7 gün boyunca sub-kronik stres uygulanmıştır. Deneysel 7. gününde sabah açık alan testi ve öğleden sonra da yükseltilmiş artı labirent testi deneyleri yapılmıştır. Deneysel süreci ile ilgili takvim Şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. Deneysel süreci ile ilgili 7 günlük takvim

Sub-kronik stres modeli

Sub-kronik stres modeli için Sandrini ve ark.'nın metodu kullanılmıştır (24). Hareketsizlik stresi, hayvanların ebatlarına göre büyüklüğü ayarlanabilen, pleksiglastan yapılmış ön tarafında havalandırma delikleri olan, 7x7x12 cm boyutlarındaki aparatta yapılmıştır. Deneklerin burunları aparatın ön

bölümündeki hava deliklerine gelecek şekilde yerleştirildikten sonra, kuyrukları dışarıda kalacak biçimde sıçanın boyutlarına göre sürgüyle ayarlanmıştır (Şekil 3). Sub-kronik stres günün farklı saatlerinde olacak şekilde, 7 gün boyunca günde 2 saat uygulanmıştır (Şekil 2) (24-27).



Şekil 3. Sıçanların hareketsizlik stresinin uygulandığı apparattaki görüntüleri

tDAS Uygulaması

tDAS uygulaması için, Biyofizik Anabilim Dalında bulunan ve zamansal çözünürlüğü 1 dk olan Animal DCS Stimulator (model 2100) cihazı kullanılmıştır. Çalışmamızda tDAS ve stres+tDAS gruplarında yer alan sıçanlara deneyin 5. gününden itibaren 3 gün

boyunca günde 30 dak. 1 mA anodal tDAS uygulaması yapılmıştır. tDAS uyarımı stres grubuna sub-kronik stres uygulamasından sonra uygulanmıştır. tDAS uygulaması sırasında yüzeysel disk elektrot kullanılmış, maksimum akım şiddeti $\pm 1000 \mu\text{A}$, akım çözünürlüğü 0.01mA olarak ayarlanmıştır (Şekil 4.).

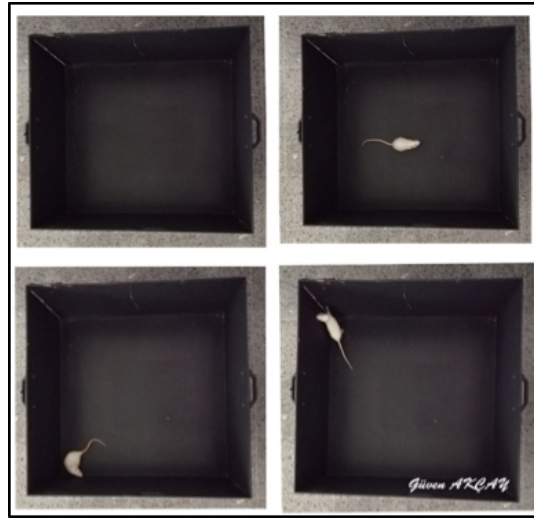


Şekil 4. tDAS uygulama görüntüleri

Açık Alan Testi

Açık alan testi, lokomotor aktivite, anksiyete ve depresyon benzeri bazı davranışları değerlendirmede kullanılan bir testtir. Açık alan deneyleri 80x80x40 cm ebatlarında düzeneğe yapılmıştır (Şekil 5). Alan, 20 cm² büyüklüğünde 12'si çevresel bölgeyi ve kalan 4'ü arenanın merkezi bölgesini oluşturan birbirine eşit 16 küçük kareye bölünmüş, denekler düzeneğin merkezine bırakılarak 5 dakika boyunca hareketleri kaydedilmiştir. Her bir sıçan düzeneğe alınmadan

önce, açık alan düzeneği % 70 etanol ile temizlenerek koku ile ilgili ipuçları yok edilmiştir. Her sıçan için alınan toplam yol (cm), ortalama hız (cm/s), girilen kare sayısı ve dış/iç kadranda geçirilen süre yüzde oranları analiz edilmiştir (28). Locomotor aktive parametreleri olarak alınan toplam yol (cm), ortalama hız (cm/s) ve girilen kare sayısı, depresyon parametresi olarak da dış/iç kadranda geçirilen süre yüzde oranları kullanılmıştır.



Şekil 5. Açık alan testinde sıçanların düzenekteki görüntüleri

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi

Yükseltilmiş artı labirent testi, kemirgenlerin keşif ve kaygı tarzı davranışlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Sıçanlarda yükseltilmiş artı labirent testi için, 50x10 cm ebatlarında iki açık ve iki kapalı koldan oluşan artı şeklinde düzeneğe kullanılmıştır. Yükseltilmiş artı labirent düzeneği her bir sıçan düzeneğe konulmadan önce %70 etanol ile temizlenmiş ve kurutulmuştur. Her bir sıçan, kafası açık kola bakacak şekilde labirentin ortasına yerleştirilmiş ve keşif faaliyeti 5 dakika boyunca izlenmiştir. Açık ve kapalı kollarda geçirilen süre ve giriş sayıları değerlendirilmiştir. Açık kollarda (açık kollarda geçirilen süre/tüm kollarda geçirilen süre x 100) ve kapalı kollarda (kapalı kollarda geçirilen

süre/tüm kollarda geçirilen süre x 100) geçirilen süre yüzde olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, açık ve kapalı kol girişlerinin yüzdeleri (açık kollarda/tüm kollarda veya kapalı kollarda/(tüm kollarda) x 100) değerlendirilmiştir. Hayvanın dört pençesinin tamamının labirentin bir kolunda bulunması giriş olarak tanımlandı (28).

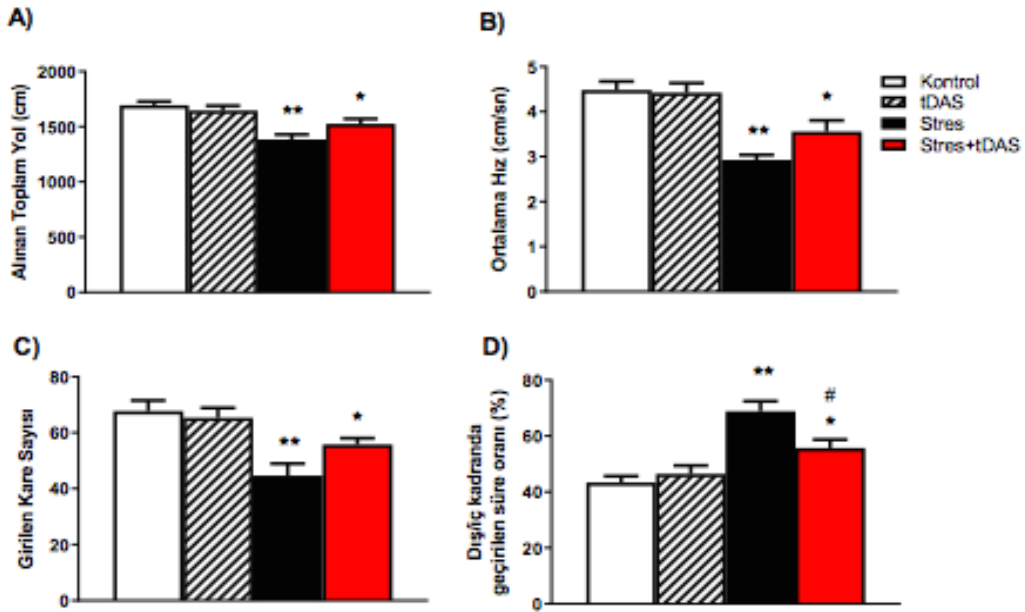
İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 20.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar, ortalama±standart hata (SEM) olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık p <0.05 olarak kabul edilmiştir. Açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testi verileri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş ve posthoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Açık alan testi verileri incelendiğinde stres ve stres+tDAS gruplarında alınan toplam yol, ortalama hız ve girilen kare sayısının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (Şekil 6A, 6B, 6C). Stres grubuna kıyasla stres+tDAS grubunun lokomotor aktivite verilerinde artış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak

anlamlı olmadığı saptanmıştır. Anksiyete parametresi olan dış/iç kadranda geçirilen süre oranında stres ve stres+tDAS grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edilmiştir (Şekil 6D). Stres grubuna göre stres+tDAS grubunun dış/iç kadranda geçirilen süre oranında istatistiksel olarak anlamlı olarak azalma görülmüştür. Sıçanların açık alan düzeneğinde kat ettikleri yolun görseli Şekil 7'de sunulmuştur.



Şekil 6. Deney gruplarının açık alan testi bulguları.

A) Alınan toplam yol (cm), B) Ortalama hız (cm/sn), C) Girilen kare sayısı, D) Dış/iç kadranda geçirilen süre oranı (%).

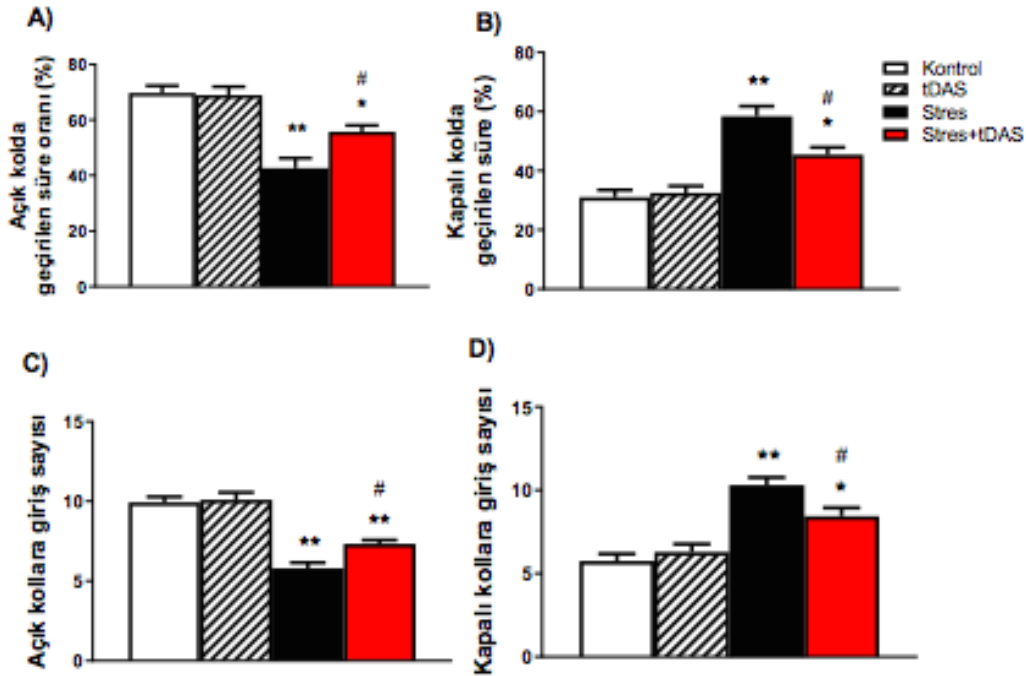
* $p < 0.05$ ve ** $p < 0.001$, Kontrol grubuna göre farkı göstermektedir. # $p < 0.05$, Stres grubuna göre farkı göstermektedir.



Şekil 7. Deney gruplarının açık alan düzeneğinde kat ettikleri yolun çizgilerle sunumu

Yükseltilmiş artı labirent testinde, kontrol grubuna göre stres ve stres+tDAS gruplarının açık kolda geçirilen süre oranı ve açık kollara giriş sayılarında anlamlı olarak azalma görülürken, kapalı kolda geçirilen süre oranı ve kapalı kollara giriş sayılarında ise artma görülmüştür (Şekil 8A, 8B, 8C, 8D). Stres+tDAS grubundaki sıçanların açık

kolda geçirdikleri süre oranı ve açık kollara giriş sayılarının stres grubuna kıyasla anlamlı olarak arttığı tespit edilirken, kapalı kolda geçirdikleri süre oranı ve kapalı kollara giriş sayılarının stres grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (Şekil 8A, 8B, 8C, 8D).



Şekil 8. Grupların yükseltilmiş artı labirent testi verileri.

A) Açık kolda geçirilen süre oranı(%), B) Kapalı kolda geçirilen süre oranı (%), C) Açık kollara giriş sayısı, D) Kapalı kollara giriş sayısı
* p<0.05 ve **p<0.001, Kontrol grubuna göre farkı göstermektedir. # p<0.05, Stres grubuna göre farkı göstermektedir

TARTIŞMA ve SONUÇ

Fiziksel ve psikososyal çevresel stres faktörleri hem merkezi sinir sistemi bozukluklarının hem de kardiyovasküler hastalıkların başlamasına ve ilerlemesine neden olmaktadır (24). İnsanlar yaşamı boyunca birçok stres etkenine doğrudan ya da dolaylı olarak maruz kalmaktadır. Stresin tekrar etmesi ve uzun sürmesi kişilerin duygu, düşünce

ve davranışlarını etkileyerek depresyon, anksiyete gibi nöropsikiyatrik hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır (3). Anksiyete ve depresyon, dünya çapında en yaygın ruhsal bozukluklardan biridir. tDAS, dikkate değer noninvazif beyin stimülasyon tekniklerinden biridir ve anksiyete tedavisinde yeni bir seçenek olması beklenmektedir (28). Klinikte yapılan çalışmalarda, dorsolateral prefrontal kortekse tDAS uygulamasının obsesif kompulsif bozukluk, travma

sonrası stres bozukluğu ve anksiyete bozukluğu olan hastaların semptomlarında azalmalara neden olduğu rapor edilmiştir (29-34). Mehrsafar ve ark. 12 erkek okçu üzerinde yaptığı çalışmada dorsolateral prefrontal korteks üzerine 20 dak. 2 mA anodal tDAS uygulamasının, okçuların kendilerini daha enerjik hissetmelerinde artışa neden olduğunu ve gerginlik, yorgunluk gibi anksiyetik duyguların ise azalttığını göstermişlerdir (35). Bogdanov ve Schwabe insanlar üzerinde yaptığı çalışmada, 1.075 mA anodal tDAS uygulamasının akut stresin neden olduğu çalışan hafıza bozukluklarını önlemede potansiyel yeni bir metod olabileceğini rapor etmişlerdir (36). Sub-kronik stres sonrası tDAS'ın anksiyete ve depresyon davranışları üzerine etkileri hala tam olarak bilinmemektedir. tDAS'ın etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılması için davranışsal ve moleküler mekanizmaları araştıran preklinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bundan dolayı çalışmamızda tDAS'ın anksiyete ve depresyona olan etkileri davranışsal olarak araştırılmıştır. Adachi ve ark. sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 8 gün 20 dak. 0.5 mA anodal tDAS'ın kronik stresin neden olduğu hiperlajzi ve allodini gibi ağrı sistemi üzerindeki olumsuz etkileri tersine çevirebildiğini ve bu etkinin 24 saat boyunca devam ettiğini göstermişlerdir (37). Brunoni ve ark. majör depresif bozukluğa sahip 120 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, sadece sertralin (50 mg/gün) adlı antidepresan ilaç tedavisi ve sertralin (50 mg/gün) tedavisi ile birlikte tDAS uygulamasının etkisini karşılaştırmışlar, tDAS ve sertralinin birlikte uygulanmasının depresif semptomları daha hızlı ve etkili bir şekilde hafiflettiğini göstermişlerdir (21). Fang ve Wang yaptıkları çalışmada, 30 dakika zorunlu yüzme akut stres maruziyeti sonrası sıçanlara 0.4 mA 7 gün anodal tDAS uygulaması yapmışlardır (28). Bu araştırmacılar tDAS uyarımının açık alan testinde lokomotor aktiviteyi etkilemeden merkezde harcanan zamanı artırdığını, yükseltilmiş artı labirent testinde açık kola giriş sayısını ve açık kolda harcanan zamanı yükselttiğini göstermişlerdir. Bizim bulgularımız

Fang ve Wang'ın sonuçları ile örtüşmekte olup, çalışmamızda, anodal tDAS uygulamasının açık alan testinde lokomotor aktive parametrelerini istatistiksel olarak değiştirmeden depresyon parametresi olan dış/iç kadranda geçirilen süre oranını anlamlı derecede azalttığı, yükseltilmiş artı labirent testinde de tDAS uygulamasının stres sonrası artan anksiyete parametrelerini tersine çevirdiği tespit edilmiştir (28). Çalışmamızda, 7 gün uygulanan hareketsizlik stresinin yalnızca son 3 gününde uygulanan tDAS'ın anksiyete ve depresyon göstergeleri üzerinde azaltıcı etkilerinin olduğu, bu etkinliğin tDAS'ın akım şiddetinin artırılması ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Nitekim, çalışmamızda Fang ve Wang tarafından kullanılan 0.4 mA yerine 1 mA tDAS kullanılmış olup, tDAS uygulaması ile ilişkili terapötik etkinlikte tDAS'ın uygulama süresi ve akım şiddetinin önemli olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda depresyon tedavisinde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin antidepresan ilaçlardan daha kısa zamanda etki göstererek faydalı olduğu bildirilmiştir (38, 39). Bu nedenle, anksiyete ve depresyon davranışlarına tDAS uygulamasının terapötik etkisinin, depresyon hastalığının patofizyolojisinde rol oynadığı bilinen glutamaterjik sistem ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (38). NMDA reseptör antagonistlerinin daha kısa süre etki göstermesinin nedeni henüz bilinmemesine rağmen sinaptik aralıktaki glutamat seviyelerindeki değişimlerin neden olduğu düşünülmektedir.

Bu sonuçlar, tDAS'ın muhtemelen sub-kronik stres kaynaklı anksiyete benzeri nöropsikiyatrik davranış bozukluklarına karşı tedavi edici etkisi olabileceğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar ile kronik hareketsizlik stresinin neden olduğu duygu durum ve anksiyete bozukluklarına tDAS'ın etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak için davranış deneyleri yanı sıra özellikle glutamat ve glutamin düzeylerinin araştırılmasının da büyük katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 18.01.2020 ve Karar No: 4).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Aguilera G, Rabadan-Diehl C, Nikodemova M. Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone receptors. *Peptides*. 2001;22(5):769-74.
2. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259-84.
3. Gronli J. Chronic mild stress-an animal model of depression [Doctoral Thesis]: University of Bergen; 2006.
4. Aysu Ş. Sıçanlarda kronik stresin empatiye etkilerinin araştırılması [Uzmanlık Tezi]: İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi 2020.
5. Smith SM, Vale WW. Autophagy deficiency contributes to diabetes progression. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(2):68.
6. Levine AB, Levine LM, Levine TB. Posttraumatic stress disorder and cardiometabolic disease. *Cardiology*. 2014;127(1):1-19.
7. Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behav Brain Res*. 2005;156(1):105-14.
8. Lee B, Sur B, Kwon S, Yeom M, Shim I, Lee H, et al. Chronic administration of catechin decreases depression and anxiety-like behaviors in a rat model using chronic corticosterone injections. *Biomol Ther (Seoul)*. 2013;21(4):313-22.
9. Thakare VN, Dhakane VD, Patel BM. Potential antidepressant-like activity of silymarin in the acute restraint stress in mice: Modulation of corticosterone and oxidative stress response in cerebral cortex and hippocampus. *Pharmacol Rep*. 2016;68(5):1020-7.
10. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2010;13(10):1161-9.
11. WHO. Depression 19.01.2021 [<https://www.who.int/health-topics/depression>].

12. Cryan JF, Sweeney FF. The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2011;164(4):1129-61.
13. Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *J ECT.* 2018;34(3):144-52.
14. Akçay G, Bahadır A. The Therapeutic Effects of Non-Invasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Experimental Models of Stroke. In: Chernopolski PM, Shapekova NL, Ak B, eds. *Research Advancements In Health Sciences.* 1 ed. St. Kliment Ohridski University Press, 2021:28-49.
15. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage.* 2007;35(3):1113-24.
16. Medeiros LF, de Souza IC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry.* 2012;3:110.
17. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011;17(1):37-53.
18. Reinhart RM, Cosman JD, Fukuda K, Woodman GF. Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing. *Atten Percept Psychophys.* 2017;79(1):3-23.
19. Galvez V, Alonzo A, Martin D, Loo CK. Transcranial direct current stimulation treatment protocols: should stimulus intensity be constant or incremental over multiple sessions? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(1):13-21.
20. Alonzo A, Brassil J, Taylor JL, Martin D, Loo CK. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation.* 2012;5(3):208-13.
21. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):383-91.
22. Behzad Rigi K, Behrooz D, Masoud N, Nour Mohammad B, Abed M, Mousa Chakeri H. Combination Therapy and Opioids: Effectiveness of Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) and Emotion Regulation Training in Reducing Current Drug Craving. *Maedica (Bucur).* 2020;15(1):53-60.
23. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(8):681-94.
24. Öğüt E, Akçay G, Yıldırım F B, Derin N. Sirinjik Asidin Anksiyolitik Benzeri Etkileri: Davranış Çalışması. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi.* 2022. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.1071463>.
25. Yuen EY, Liu W, Karatsoreos IN, Feng J, McEwen BS, Yan Z. Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(33):14075-9.
26. Kumar A, Garg R, Prakash AK. Effect of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) treatment on restraint stress-induced behavioral and biochemical alteration in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:18.
27. Yu H, Wang DD, Wang Y, Liu T, Lee FS, Chen ZY. Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism alters vulnerability to stress and response to antidepressants. *J Neurosci.* 2012;32(12):4092-101.
28. Fang G, Wang Y. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produce anti-anxiety response in acute stress exposure rats via activation of amygdala CB1R. *Behav Brain Res.* 2020;400:113050.
29. D'Urso G, Mantovani A, Patti S, Toscano E, de Bartolomeis A. Transcranial Direct Current Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder, Posttraumatic Stress Disorder, and Anxiety Disorders. *J ECT.* 2018;34(3):172-81.
30. Palm U, Leitner B, Kirsch B, Behler N, Kumpf U, Wulf L, et al. Prefrontal tDCS and sertraline in obsessive compulsive disorder: a case report and review of the literature. *Neurocase.* 2017;23(2):173-7.

31. Handrack M, Voderholzer U, Schwartz C, Hasan A, Padberg F, Palm U. Prefrontal direct current stimulation in hoarding disorder: A case report. *Brain Stimul.* 2018;11(3):634-5.
32. Mondino M, Bennabi D, Poulet E, Galvao F, Brunelin J, Haffen E. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *World J Biol Psychiatry.* 2014;15(4):261-75.
33. Bation R, Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;65:153-7.
34. Narayanaswamy JC, Jose D, Chhabra H, Agarwal SM, Shrinivasa B, Hegde A, et al. Successful Application of Add-on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment of SSRI Resistant OCD. *Brain Stimul.* 2015;8(3):655-7.
35. Mehrafar AH, Rosa MAS, Zadeh AM, Gazerani P. A feasibility study of application and potential effects of a single session transcranial direct current stimulation (tDCS) on competitive anxiety, mood state, salivary levels of cortisol and alpha amylase in elite athletes under a real-world competition. *Physiol Behav.* 2020;227:113173.
36. Bogdanov M, Schwabe L. Transcranial Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Prevents Stress-Induced Working Memory Deficits. *J Neurosci.* 2016;36(4):1429-37.
37. Spezia Adachi LN, Caumo W, Laste G, Fernandes Medeiros L, Ripoll Rozisky J, de Souza A, et al. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. *Brain Res.* 2012;1489:17-26.
38. Strzelecki D, Tabaszewska A, Barszcz Z, Jozefowicz O, Kropiwnicki P, Rabe-Jablonska J. A 10-week memantine treatment in bipolar depression: a case report. Focus on depressive symptomatology, cognitive parameters and quality of life. *Psychiatry Investig.* 2013;10(4):421-4.
39. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder: rationale and progress to date. *Drugs.* 2012;72(10):1313-33.