

**FERULİK ASİTİN ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNE
ARACILIK EDEN MEKANİZMALAR**

Yüksek Lisans Tezi

Özlem PINAR ÇETİNER

Eskişehir 2017

**FERULİK ASİTİN ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNE ARACILIK EDEN
MEKANİZMALAR**

Özlem PINAR ÇETİNER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

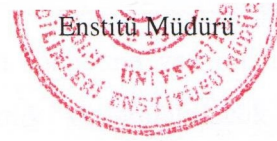
Aralık 2017

Bu Tez Çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen AUBAP-1601S032 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Özlem PINAR'ın "Ferulik asitin anksiyolitik etkinliğine aracılık eden mekanizmalar" başlıklı tezi 07.12/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN	
Üye	: Doç. Dr. Engin YILDIRIM	
Üye	: Doç. Dr. H. Sinem BÜYÜKNACAR	



Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN
Müdür

ÖZET

FERULİK ASİTİN ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNE ARACILIK EDEN MEKANİZMALAR

Özlem PINAR ÇETİNER

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aralık 2017

Danışman: Doç. Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN

Anksiyete bozuklukları, küresel boyutta ciddi sosyal ve ekonomik sonuçları olan bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Günümüzde anksiyete bozuklukları için çeşitli ilaçlar bulunsa da, mevcut ilaçların sahip oldukları yan etkiler veya tolerans problemleri nedeniyle anksiyete tedavisi için yeni ilaç arayışları halen devam etmektedir. Bitkisel tedavilere artan bir ilgi bulunmaktadır ve anksiyete bozuklukları için bitkisel ilaçlar ilgiyi hak etmektedirler. Bu tez çalışmasının amacı, farelerde 100 mg/kg (*p.o.*) dozda ferulik asitin delikli-tahta, açık-alan ve yükseltilmiş labirent testinde gözlenen anksiyolitik etkisine; 3 mg/kg (*i.p.*) flumazenil kullanılarak GABA_Aerjik modülasyonun katkısı ve 5-HT_{1A} antagonisti 1 mg/kg (*i.p.*) WAY-100635 kullanılarak serotonerjik modülasyonun katkısının araştırılmasıdır. Ferulik asit delikli-tahta ve açık-alan testlerinde anksiyolitik etki göstermiş, bu etkinlik flumazenil ön-uygulaması ile geri çevrilemezken WAY-100635 ön-uygulaması ile anlamlı olarak antagonize edilmiştir. Bu bulgulardan hareketle ferulik asit etkinliğine söz konusu sistemlerden 5-HT_{1A} aracılıklı serotonerjik sistem katılımının belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Ferulik asitin anksiyetede tek başına veya kombine ilaç olarak kullanılabilir güvenilir potansiyel bir ilaç adayı olduğu söylenebilir. Kullanımda olan ilaçların önemli yan etki ve diğer dezavantajlarının tamamen giderilememiş olması gibi nedenlerden dolayı, etki mekanizmalarının saptanmasına yönelik çalışmalar, daha etkili ilaçlar keşfedilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır. Etki profillerinin daha detaylı olarak aydınlatılması için farklı etki mekanizması çalışmalarına ve mevcut diğer ilaçlara kombine olarak kullanımının klinik kullanıma sağlayabileceği faydaları öngörebilmek adına ise yeni deneysel çalışmalar yapılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, Ferulik asit, GABA, Serotonin

ABSTRACT

MECHANISMS UNDERLYING THE ANXIOLYTIC ACTION OF FERULIC ACID

Özlem PINAR ÇETİNER

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, December 2017

Supervisor: Asst. Prof. Nurcan Bektaş TÜRKMEN

Anxiety disorders constitute a sizeable worldwide health burden with social and economic consequences. Although there are some therapies for anxiety disorders, the search for new drugs is still proceeding due to the side effects or the tolerability problems. There is an interest to the treatment with natural compounds and herbal remedies deserve attention for anxiety disorders. The aim of this thesis is to investigate the contribution of GABAergic and serotonergic modulations using GABA_A antagonist flumazenil (3 mg/kg, *i.p.*) and 5-HT_{1A} antagonist WAY-100635 (1 mg/kg *i.p.*) in the 100 mg/kg (*p.o.*) ferulic acid's anxiolytic action shown in the elevated plus maze, hole board and open field tests in mice. Ferulic acid presented anxiolytic effect in the hole board and open field tests and this was significantly antagonised by WAY-100635 pre-administration when it could not be reversed by flumazenil. From these findings, it was concluded that 5-HT_{1A}-mediated serotonergic system involvement is prominent in the anxiolytic activity of ferulic acid. It can be said that ferulic acid might be a reliable potential drug candidate that can be used alone or as a combined treatment in anxiety. Due to the side effects of the drugs in use and other disadvantages, studies to determine the mechanisms of action provide an important basis for the discovery of more effective drugs. New experimental studies may be suggested to study the effects of different action mechanisms to elucidate the profile in detail and to demonstrate the benefits of combination therapies with other existing drugs.

Keywords: Anxiety, Ferulic acid, GABA, Serotonin

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerlerini kendime örnek edindiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve yüksek lisans tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde büyük katkıları olan sayın tez danışmanım Doç. Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN başta olmak üzere; ilgi, destek ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen ve üzerimde büyük emekleri olan sayın Doç. Dr. Rana ARSLAN'a ve tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca deneylerimi yürüttüğüm Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Kevser Erol başta olmak üzere tüm bölüm hocalarına sağladıkları ortam ve destekleri için teşekkür ediyor ve minnetlerimi sunuyorum. Bana Eskişehir'de evini açan, dostluğunu ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen arkadaşım Dilara NEMUTLU SAMUR'a güler yüzü, sonsuz destekleri ve arkadaşlığı için teşekkür ederim.

Ayrıca, hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak sevgi ve destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Sevdiye PINAR, babam Kemal PINAR, biricik kardeşim Meltem PINAR'a ve elbette tüm bu süreçte bana benden çok güvenen, motivasyon ve neşe kaynağım olan yol arkadaşım Alper ÇETİNER'e sonsuz teşekkürler.

Özlem PINAR ÇETİNER

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “scientific plagiarism detection program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Özlem PINAR ÇETİNER

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “scientific plagiarism detection program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Özlem PINAR ÇETİNER

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLOLAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Anksiyetenin Tarihçesi	2
1.2. Anksiyete Bozukluklarının Epidemiyolojisi	4
1.3. Anksiyete Bozukluklarının Tanımı ve Sınıflandırılması	6
1.3.1. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu	7
1.3.2. Selektif konuşmamazlık (Selektif mutizm)	8
1.3.3. Özgül fobi.....	8
1.3.4. Sosyal anksiyete bozukluğu (Sosyal fobi)	8
1.3.5. Panik bozukluğu.....	8
1.3.6. Panik atak	9
1.3.7. Agorafobi.....	9
1.3.8. Yaygın anksiyete bozukluğu.....	9
1.3.9. Madde/ilacın neden olduğu anksiyete bozukluğu	10
1.3.10. Diğer tıbbi durumlara bağlı anksiyete bozukluğu	10
1.4. Anksiyetede Görev Alan Nöroanatomik Yapılar	10

1.5. Anksiyetede Rol Oynayan Nöromodülatörler	13
1.5.1. <i>γ-Aminobutirikasid (GABA)</i>	13
1.5.2. Serotonin	15
1.5.3. Noradrenalin.....	17
1.5.4. Glutamat	17
1.5.5. Melanin konsantre edici hormon (MCH)	18
1.5.6. Kortikotropin saliverici hormon (CRH)	18
1.5.7. Melatonin	18
1.5.8. Nöropeptidler.....	19
1.5.8.1. <i>Nöropeptid Y</i>	19
1.5.8.2. <i>P maddesi</i>	20
1.5.8.3. <i>Kolesistokinin</i>	20
1.5.8.4. <i>Oksitosin</i>	20
1.5.8.5. <i>Oreksin</i>	21
1.5.8.6. <i>Galanin</i>	21
1.6. Deney Hayvanlarında Kullanılan Anksiyete Modelleri	21
1.7. Anksiyete Bozukluklarının Tedavisi.....	23
1.7.1. Aminoasit nörotransmisyonu aracılığı ile etki eden ilaçlar	23
1.7.1.1. <i>Benzodiazepinler</i>	23
1.7.1.2. <i>Antikonvülzanlar</i>	24
1.7.2. Monoaminerjik transmisyon aracılığı ile etki eden ilaçlar	25
1.7.2.1. <i>Antidepresanlar</i>	25
1.7.2.1.1. <i>Trisiklik antidepresanlar</i>	26
1.7.2.1.2. <i>Selektif serotonin geri alım inhibitörleri</i>	26
1.7.2.1.3. <i>Monoamin oksidaz inhibitörleri</i>	26
1.7.2.1.4. <i>Vortioksetin</i>	27
1.7.2.2. <i>Buspiron</i>	27

1.7.2.3. <i>β</i> -Blokörler	27
1.7.2.4. <i>Antipsikotikler</i>	28
1.7.3. Diğer etki mekanizmalarına sahip ilaçlar	28
1.7.3.1. <i>Antihistaminikler</i>	28
1.7.4. Bitkisel tedaviler	28
1.7.4.1. <i>Ferulik asit</i>	30
2. YÖNTEM.....	33
2.1. Kullanılan Kimyasallar	33
2.2. Kullanılan Cihazlar	33
2.3. Deney Hayvanları.....	33
2.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları.....	33
2.5. Anksiyete Modelleri.....	34
2.5.1. Delikli-tahta testi.....	34
2.5.2. Açık-alan testi.....	34
2.5.3. Yükseltilmiş artı labirent testi.....	35
2.6. İstatiksel Analiz	35
3. BULGULAR VE YORUM	36
3.1. Ferulik Asitin Anksiyolitik Etkisinde GABAerjik Sistemin Rolü.....	36
3.2. Ferulik Asitin Anksiyolitik Etkisinde Serotonerjik Sistemin Rolü.....	38
4. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	41
4.1. Sonuç.....	41
4.2. Tartışma	41
4.3. Öneriler.....	44
KAYNAKÇA.....	46
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Türkiye’de anksiyete bozuklukları üzerine yapılmış epidemiyolojik araştırmalar	5
Tablo 1.2. Anksiyolitik ilaç etkilerinin değerlendirilmesine yönelik hayvan modelleri	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Anksiyete ile ilişkili beyin bölgeleri	11
Şekil 1.2. Anksiyete ve korkunun işlevsel nöroanatomisi	12
Şekil 1.3. GABA _A reseptörü	14
Şekil 1.4. Serotonin kimyasal formülü	15
Şekil 1.5. Doğada bulunan ferulik asitin iki farklı izomer formunun şematik sunumu .	30
Şekil 3.1. Flumazenil (3 mg/kg, <i>i.p.</i>) ön uygulamasının delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) parametreleri üzerine etkisi.....	36
Şekil 3.2. Flumazenil (3 mg/kg, <i>i.p.</i>) ön uygulamasının açık alan testinde ölçülen merkezde geçirilen süre (A) ve merkezde geçilen kare sayısı (B) ve rearing (C) parametreleri üzerine etkisi	37
Şekil 3.3. WAY-100635 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) ön uygulamasının delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) parametreleri üzerine etkisi	38
Şekil 3.4. WAY-100635 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) ön uygulamasının açık alan testinde ölçülen merkezde geçirilen süre (A), merkezde geçilen kare sayısı (B) ve rearing (C) parametreleri üzerine etkisi	40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
8-OH-DPAT	: <i>8-hidroksi-2-(di-n-propilamino)-tetralin</i>
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Anterior singulat korteks
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AMPA	: <i>α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit</i>
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
APA	: American Psychological Association (Amerikan Psikoloji Birliği)
BNST	: Stria terminalisin yatak çekirdeği
BZ	: Benzodiazepin
Cl ⁻	: Klor
CO ₂	: Karbon dioksit
CRH	: Kortikotropin salıverici hormon
DIS-III-R	: Tanısal görüşme ölçeği
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FA	: Ferulik asit
FB	: Fobik bozukluk
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FLU	: Flumazenil
GABA	: γ -Aminobutirikasid
HPA	: Hipotalamus-pituiter-adrenal
<i>i.p</i>	: Intraperitonal
KNTRL	: Kontrol
LC	: Lokus seruleus
LSAS	: Liebowitz sosyal anksiyete ölçeği
MAOI	: Monamin oksidaz inhibitörleri
mGLuR	: Metabotropik glutamat reseptörleri
MHPG	: <i>3-metoksi-4-hidroksifenilglukol</i>
MÖ	: Milattan önce
MS	: Multiple skleroz
NA	: Noradrenalin
NE	: Norepinefrin
NK ₁	: Nörokinin 1
NMDA	: <i>N-metil-D-aspartik asit</i>
NO	: Nitrik oksid
NPY	: Nöropeptid Y
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
ÖF	: Özgül fobi
<i>p.o.</i>	: <i>per oral</i>

PAG	: Periakueduktal gri madde
PB	: Panik bozukluk
PFC	: Prefrontal korteks
PPN	: Pedinkülopontin nükleus
PTZ	: Pentilentetrazol
SAB	: Sosyal anksiyete bozukluğu
SH	: Standart hata
SM	: Selektif mutizm
SNGİ	: Selektif serotonin-noradrenalin gerilim inhibitörleri
SSGİ	: Selektif serotonin gerilim inhibitörleri
TBAB	: Tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu
TSA	: Trisiklik antidepresanlar
TSSB	: Travma sonrası stres bozukluğu
UBTG 2.1	: Uluslararası birleşik tanı görüşmesi 2.1 versiyonu
VTA	: Ventral tegmental alan
YAB	: Yaygın anksiyete bozukluğu
YY	: Yüzyıl
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
δ	: Delta

ρ : Rho

1. GİRİŞ

Anksiyete bozuklukları, aşırı ve yersiz kaygıyla karakterize olan ve dünyada en yaygın görülen psikiyatrik rahatsızlıktır ve küresel boyutta ciddi sosyal ve ekonomik sonuçları olan bir sağlık yükü oluşturmaktadır [1, 2]. Anksiyete bozuklukları çeşitli nöroendokrin, nörotransmitter ve nöroanatomik bozukluklarla karakterizedir. Ayrıca, beyin yapısında, fonksiyonunda veya nörotransmitter sinyalizasyonunda oluşan primer bir değişiklik, çevresel deneyimler ve altta yatan genetik yatkınlık sonucu da ortaya çıkabilmekte veya bu gibi değişiklikler hastalığın fizyopatoloji riskini arttırabilmektedir [2, 3]. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde günümüzde ağırlıklı kullanılan ilaçlar antidepressanlar ve benzodiazepinler (BZ'ler) olup, yapılan çalışmalarda etkin oldukları ispat edilmiştir. BZ'ler barbitüratlardan sonra ümit verici olsa da günümüzde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve seçici serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) anksiyete bozuklukları tedavisinde ilk sırada yer almaktadır [4, 5]. BZ'ler bu hastalığın tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır fakat sedasyon, amnezi ve bağımlılık gibi bilinen çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. SSGİ'ler ile tedavide ise BZ'lere göre etkinin geç başlaması, daha az tolere edilmeleri, cinsel işlev bozuklukları, kilo alımı ve gastrointestinal yan etkiler hasta uyumunu azaltan etmenler olarak sayılabilir. Anksiyete bozukluklarında tedavi yanıt oranının %40-70 arasında olduğu ve yanıt alınsa bile düzelme ve tam iyileşmenin az görüldüğü bildirilmiştir [5, 6]. Günümüzde anksiyete bozuklukları için çeşitli ilaçlar bulunsa da, mevcut ilaçların sahip oldukları yan etkiler veya tolerans problemleri nedeniyle anksiyete tedavisi için yeni ilaç arayışları halen devam etmektedir [7, 8]. Anksiyetenin giderilmesi için bitkisel kaynaklardan faydalandığı bilinmektedir [9]. Örneğin, ferulik asit içerdiği bilinen *Melittis melissophyllum*'dan hazırlanan çayın anksiyolitik olarak kullanıldığı bildirilmiştir [10, 11]. *Biebersteinia multifida* DC (Geraniaceae) bitkisinin köklerinden hazırlanan geleneksel preperatlar, anksiyolitik olarak fobi tedavisinde kullanılmaktadır ve kök ekstresi ile yapılan deneysel çalışmada anksiyolitik etkinlik gösterilmiştir. Ekstrenin biyoaktif bileşenleri ise umbelliferon, skopoletin ve ferulik asit olarak belirlenmiştir [12]. Daha önce Anadolu Üniversitesi Yerel Etik Kuruldan 2014-27 karar numarası ile etik onayı alınmış çalışmamızda ferulik asitin anksiyolitik etkinliği değerlendirilmiş ve anksiyolitik etkinliğin değerlendirildiği modellerde 100 mg/kg dozda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [13]. Anksiyolitik etkinliğe aracılık eden mekanizmaların araştırılması daha önce yapılmış aktivite çalışmalarını tamamlayacak

olması ve etki profilinin öngörülebilmesi açısından önemlidir. Ayrıca ilaç etki mekanizmalarının aydınlatılması farmakoterapide ilaç seçimi açısından klinikçilere yol göstermektedir. Bilimsel çalışmaların sonuçları GABAerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistem olmak üzere üç temel santral nörotransmitter sisteminin hem normal hem de patolojik anksiyete oluşumunda ve sürdürülmesinde önemli rollere sahip olduğuna işaret etmektedir [14]. Serotonerjik iletim ile anksiyete ile ilişkili davranışın düzenlenmesinde esas olarak 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/2C} ve 5-HT₃ reseptörlerinin yer aldığı bilinmektedir [15]. 5-HT_{1A} reseptörü memelilerde hem serotonerjik hem de serotonerjik olmayan nöronlarda eksprese olan inhibitör bir G-protein kaplı reseptördür. 5-HT_{1A} geni silinen farelerin anksiyete davranışlarında artış meydana gelmesi bu reseptör tipinin anksiyete açısından önemini ortaya koymaktadır [16]. Ayrıca, buspiron gibi 5-HT_{1A} agonistleri anksiyete hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların anksiyolitik etkinlikleri, presinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin stimülasyonu ve buna bağlı 5-HT salıverilmesinin azalması ile açıklanmaktadır [15]. Beyindeki temel inhibitor nörotransmitter olan GABA'nın ise çok sayıda fiziksel ve psikolojik sürecin düzenlenmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir. GABA sistemindeki bir düzensizliğin; anksiyete de dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde yer aldığı bilinmekte ve santral GABA sistemindeki bozukluklar uzun sürelerden beri anksiyete bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. Anksiyete patojenezinde GABAerjik sistemin işlevinin bozulması önemli bir yer tutar [17].

Bahsedilen bilgilerden hareketle bu tez çalışmasında ferulik asitin anksiyolitik etkinliğine GABAerjik ve serotonerjik mekanizmaların katkısının araştırılması planlanmaktadır. 100 mg/kg dozda ferulik asitin delikli-tahta, açık-alan ve yükseltilmiş artı labirent testinde gözlenen anksiyolitik etkisine GABA_A antagonisti olan 3 mg/kg flumazenil (FLU) kullanılarak GABAerjik modülasyonun katkısı ve 5-HT_{1A} antagonisti olan 1 mg/kg WAY-100635 kullanılarak serotonerjik modülasyonun katkısı araştırılacaktır.

1.1. Anksiyetenin Tarihçesi

“Anksiyete” kelimesi Latince isim olarak kullanılan “*angor*” kelimesi ve buna karşılık gelen tıkanma, boğulma anlamlarındaki “*angere*” fiilinden türetilmiştir [18, 19]. Anksiyete bozuklukları resmi olarak Amerikan Psikoloji Birliği (APA) tarafından 1980’de tanımlanmış olsa da anksiyetenin görülmesine ilişkin kayıtlara tarih boyunca

rastlamak mümkündür [20, 21]. Anksiyete bozukluklarının güncel kavramlarının kökenleri milattan önce (MÖ) 4. ve 5. yüzyıl (yy) klasik Yunan Uygarlığı'nın ortaya çıkışı kadar öncesine dayanmaktadır. Klasik dönem süresince, hekim ve filozofların korku ve anksiyetenin normal ve patolojik formları da dahil olmak üzere akıl sağlığı ve delilik hakkında ilk kayda geçen ve sürdürülen tartışmaları ürettikleri bildirilmektedir [22]. Cicero "Tusculum Tartışmaları" adlı eserinde (MÖ 106-43); ızdırap, endişe ve anksiyeteyi sorunlu bir zihin ve hastalıklı bir vücut arasındaki benzerlikten dolayı birer bozukluk olarak nitelendirmiştir. Bu yazı ayrıca anksiyöz etkinin üzüntüden ayrı tutulduğunu ve anksiyetenin bir tıbbi hastalık olarak tanımlandığını göstermektedir. Bir başka stoacı filozof olan Seneca (MÖ 4-MS 65), kitabı "of Peace of Mind" da çağdaşlarına anksiyeteden özgürlüğe nasıl ulaşılacağını öğretmiştir [19].

16 yy. devlet adamı ve Katolik bir humanist olan Sir Thomas More'a ait yazılara bakıldığında ise ilk kez "sıkıntılı ruh hali" teriminin kullanıldığı görülmektedir [18]. George Miller Beard 1869'da ilk kez nörasteni tanımlamış ve semptomlarının, anksiyete ve kronik depresyondan genel halsizlik, nevralkjik ağrılar, histeri, hipokondriyazise kadar çeşitlendirmiştir. Pierre Janet, anksiyöz bulguların; sabit bilinçaltı fikirleri tarafından tetiklenebileceği fikrini geliştirmiştir. Histeri ile birlikte, iki büyük nevroz tipinden biri olması gerektiği için "psikastenî" terimini icat etmiştir [19]. 1890'lı yıllarda; Sigmund Freud fizyolojik bir problemden köken alan bir klinik durum olarak anksiyete nevrozunu tanımlayarak; nörasteni kavramından ayırmıştır. Freud'un anksiyetenin duyurulmasında büyük öneme sahip olduğu bilinmektedir [19, 21].

1952 yılında APA tarihte ilk kez "Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM)"'nı oluşturmuştur. Bu kitap düzenli olarak güncellenmekte ve bu sayede günümüzde tanımlanan mental rahatsızlıklar için standart olarak kalmaktadır [21]. DSM-1, psikonörotik bozuklukların başlıca özelliğinin, doğrudan hissedilen ve ifade edilebilen ya da çeşitli psikolojik savunma mekanizmalarının (depresyon, konversiyon, yer değiştirme vb.) faydaları tarafından bilinçsizce ve otomatik olarak kontrol edilebilen "anksiyete" olduğunu belirtmiştir. Psikonörotik bozukluklarda anksiyete; kişinin bilinçli kısmı tarafından gönderilen ve algılanan bir tehlike sinyali olarak yorumlanmıştır [19].

1968 tarihinde yayımlanan DSM-2'ye bakıldığında ise anksiyete, nevrozun temel bir karakteristiği olarak ele alınmıştır [23]. 1980'de DSM-3 ile birlikte anksiyetenin kategorize ve açık şekilde çeşitlendirilmesi tarihsel açıdan alışılmadık dışında bir durum

olarak yorumlanmıştır [24]. DSM-3'teki en belirgin değişiklik "anksiyete nevrozları" kategorisinin tanımın çok genel olması ve güvenilir şekilde açıklanmaması nedenleri ile silinmesi olmuştur. Panik bozuklukları (PB) ilk kez yeni bir teşhis olarak DSM-3'te yer almıştır. Spontan panik ataklar içermeyen anksiyete durumları PB'den ayrılmıştır ve artık bir kategori olarak "yaygın anksiyete bozukluğu (YAB)" adı altında tanımlanmıştır [25]. DSM-3 tanı kriterlerine göre YAB, diğer anksiyete bozukluklarının tanısı dışlandıktan sonra tanımlanabilen bir çeşit "artık kategori" olarak düşünülmüştür [26]. Ardından 1987'de DSM-3'ün revize versiyonu olan DSM-3-R ve daha sonra 1994'te ise DSM-4 yayımlanmıştır. DSM-4'te hastalıkların tanısal kriterlerinin değişmesinden ziyade her bir tanısal kategori için ilgili kültürel, yaş, cinsiyet gibi özellikler, prevalans, ailesel modeller ve farklılık gösteren tanılara ait güncellenmiş empirik değerlendirmelerin yer aldığı görülmektedir [25]. DSM-4'e göre anksiyete; akut stres bozukluğu (geçmişteki travmanın akut psikolojik sonuçları), agorafobi (yaygın nedensiz korku), YAB (spesifik olmayan anksiyete), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) (takıntılı düşünceler ve zorlantılı ritüeller), PB (nedensiz panik ataklar), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) (geçmiş travmanın akut olmayan psikolojik sonuçları), ayrılma anksiyetesi bozukluğu (gelişimsel olarak uygunsuz ve aşırı ayrılık anksiyetesi), sosyal fobi (irrasyonel utanç korkusu) ve spesifik fobi (diğer spesifik irrasyonel korkular) olarak ayrılmıştır [27].

En son yayımlanan ve en güncel olan DSM-5'e bakıldığında ise "anksiyete bozuklukları" başlığının; DSM-4'ten farklı olarak OKB, TSSB ve akut stres bozukluğu başlıklarını bu kategori altında içermediği görülmektedir. Ek olarak, "ayrılma anksiyetesi bozukluğu" ve "selektif konuşmamazlık" başlıklarının ise anksiyete bozukluğu olarak sınıflandırıldığı göze çarpmaktadır [20].

1.2. Anksiyete Bozukluklarının Epidemiyolojisi

Anksiyete bozukluklarının psikiyatrik rahatsızlıklar arasında en fazla görülen bozukluk olduğu belirtilmektedir [4]. 2017'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yayımladığı Depresyon ve Diğer Sık Görülen Mental Bozukluklar Global Sağlık Hesaplamaları'na göre; dünyada 2015 yılında anksiyete bozuklukları ile yaşıyan insan sayısı tahmini olarak 264 milyondur. 2015 yılı için belirtilen bu toplam sayı; yaşlanan ve büyüyen popülasyonun bir sonucu olarak 2005'ten bu yana %14.9'luk bir artış yansıtmaktadır [28].

Çeşitli saygın uluslararası toplum araştırmalarına göre, anksiyete bozukluklarının toplumdaki her 4 yetişkinden birini etkilediği bildirilmektedir [29]. Ayrıca depresyona benzer şekilde, anksiyete bozukluklarının da kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir [28].

Türkiye'ye bakıldığında ise; özellikle 2000 yılı ve sonrasında anksiyete bozuklukları üzerine yapılmış epidemiyolojik çalışmaların sayısının oldukça az olduğu görülmektedir (Bkz. Tablo 1.1). Araştırmaların çoğunluğunda örneklemin ayaktan başvuran hastalardan ya da üniversite öğrencilerinden oluştuğu görülmekte ve bu sebeple bulguların topluma genellenebilirliği konusunda kısıtlılık bulunmaktadır [30].

Tablo 1.1. Türkiye'de anksiyete bozuklukları üzerine yapılmış epidemiyolojik araştırmalar [30].

Bölge-şehir, kaynak	Örneklem, yaş, yaygınlık	Örneklem büyüklüğü	Tarama aracı	Sonuç
Konya, [31].	Genel toplum taraması, 18 yaş ve üzeri, son 1 yıl yaygınlığı.	3012	UBTG 2.1	%3 OKB
Aydın, [32].	Üniversite öğrencileri, nokta yaygınlık.	700	LSAS	%21.7 SAB
Sivas, [33].	Genel toplum taraması, 65 yaş ve üzeri, nokta yaygınlık.	462	SCID-1	%0.4 PB, %3.2 OKB, %1.9 TSSB, %2.8 SAB, %6.9 YAB, %11.5 ÖF
Adana, [34].	Üniversite öğrencileri, nokta yaygınlık.	804	UBTG 2.1	%4.2 OKB
Sivas, [35].	Üniversite öğrencileri, nokta yaygınlık.	103	DIS-III-R	%9.6 SAB

Tablo 1.1. (Devam) *Türkiye 'de anksiyete bozuklukları üzerine yapılmış epidemiyolojik araştırmalar* [30].

Şanlıurfa, [36].	15-49 yaş, kadınlar, yaşamboyu yaygınlık.	270	SCID-1	%4.8 FB, %3.6 TSSB, %3.2 OKB, %2.2 TBAB, %1.2 PB
Van, [37].	Lise son sınıf öğrencileri, yaşamboyu yaygınlık.	520	UBTG 2.1	%5.9 OKB

UBTG 2.1: Uluslararası birleşik tanı görüşmesi 2.1 versiyonu, OKB: obsesif kompulsif bozukluk, LSAS: Liebowitz sosyal anksiyete ölçeği, PB: Panik bozukluk, TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu, YAB: yaygın anksiyete bozukluğu, ÖF: Özgöl fobi, DIS-III-R: Tanısal görüşme ölçeği-III, FB: Fobik bozukluk, TBAB: Tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu.

Anksiyete bozuklukları için çeşitli fizyolojik ve farmakolojik tedaviler bulunsa da; bu bozukluklardan etkilenen kişilerin genellikle sağlık merkezlerine başvurmadığı ve başvuranların ise büyük oranda doğru teşhis almadığı ya da son model tedavi önerilmedikleri görülür [4].

1.3. Anksiyete Bozukluklarının Tanımı ve Sınıflandırılması

Anksiyete hoş olmayan özellikleri ile diğer duygulanım şekillerinden ayrılan bir duygulanım biçimidir ve kaygı veya bunaltı olarak da adlandırılmaktadır [38]. DSM-5'e göre anksiyete bozuklukları, gelişimsel olarak normatif korku ya da kaygı düzeyinden daha aşırı ve gelişimsel açıdan normal periyotlardan daha ısrarcı olmalarıyla farklılık gösterir [20]. Normal anksiyete, kişinin yeni koşullara uyumunu sağladığı gibi kişinin ruhsal gelişiminin daha üst basamaklara çıkmasında itici bir işlev görebilir ve organizmanın biyolojik bir korunma sistemidir [14, 38]. Anksiyete, uyum sağlayıcı, ruhsal gelişimi olumlu yönde geliştirici işlevi yanında, engelleyici işlev de görebilir. Anksiyetenin ne zaman maladaptif, nerede adaptif olduğunun tespiti önem arz etmektedir [38]. DSM-5 tanı kriterine göre anksiyete, endişe veya fiziksel belirtiler; sosyal, mesleki veya diğer önemli fonksiyonel alanlarda klinik olarak önemli derecede sıkıntı veya bozulmaya neden olduğunda anksiyetenin patolojik olarak ele alınması gerektiğini önermektedir [20]. Süregelen, kişinin verimini düşüren, kişiler arası ilişkilerde bozulmaya sebep olan, sıklıkla titreme, çarpıntı, ağız kuruluğu, kas gerginliği

gibi fiziksel belirtilerin de eşlik ettiği anksiyete durumları patolojik olarak değerlendirilmelidir [38].

Bilişsel, somatik, duygusal ve davranışsal bileşenleri olan ve ruhsal ve fizyolojik bir durum olan anksiyetenin duygusal ve davranışsal bileşenleri bireyler arasında değişiklik gösterebilir. Somatik belirtileri arasında kas spazmları, sırt, baş ve göğüs ağrıları, güçsüzlük, tremor, sık idrara çıkma, soğuk terleme, yorgunluk, irkilme, palpasyondan taşikardi ve ritim bozukluklarına kadar değişen kardiyak belirtiler, solukluk, hiperventilasyon, nefes darlığı ve göğüste sıkışma duygusu gibi solunum sistemi ile ilişkili belirtiler, ağız kuruluğu, midede ağrı ve yanma duygusu, diyare, bulantı, kusma ve boğazda yumru hissi gibi gastrointestinal kaynaklı belirtiler sayılabilir [14, 39]. Anksiyöz bireylerdeki artmış nabız oranı, artmış önkol kan akışı ve ter bezi aktivitesi, azalan salivasyon ve aşırı kas aktivitesi gibi fizyolojik bulgular; nörotransmitter fonksiyonlarında anormalliklere işaret eden indirekt ölçütlerdir [14, 40]. Ayrıca sıkıntı, heyecan, aniden çok kötü bir şey olacaktıymış hissi ve korkusu, konfüzyon, algının bozulması, dikkat yoğunlaştırmada azalma, hatırlamanın güçleşmesi, durumlar arasında ilişki kurmada güçlük sonucu öğrenme yeteneğinin bozulması gibi psikolojik sonuçlar da doğurur [14, 41].

DSM-5 ile tanı şeması güncellenen anksiyete bozuklukları; ayrılma anksiyetesi bozukluğu, selektif konuşmamazlık, özgül fobi (ÖF), sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) (sosyal fobi), PB, panik atak, agorafobi, YAB, madde/ilacın neden olduğu anksiyete bozukluğu, diğer tıbbi durumlara bağlı anksiyete bozukluğu, diğer belirlenmiş anksiyete bozukluğu ve belirlenmemiş anksiyete bozukluğu olarak gruplandırılmıştır [20].

1.3.1. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu

Ayrılma anksiyetesi bozukluğu; 18 yaşından küçük gençlerde (en az 4 hafta süreklilik ve kalıcılık) ve yetişkinlerde (genellikle 6 ay veya daha fazla sürmesi gerekmektedir) oldukça yaygın görülen bir anksiyete bozukluğudur [20]. En az 4 hafta boyunca çocuğun evden ya da evde bağlandığı kişiden ayrılmaya bağlı olarak gelişim düzeyine göre beklenenden fazla ve tekrar eden anksiyete yaşaması şeklinde tanımlanmaktadır [42].

1.3.2. Selektif konuşmamazlık (Selektif mutizm)

Selektif mutizm (SM), çocuğun konuşmanın normal ve doğal olduğu sosyal ortamlarda sürekli olarak konuşmaması, fakat başka ortamlarda konuşabilmesi olarak tanımlanmıştır [20]. Bu bozuklukta çocuk, kaygı uyandıracak ortamlarda olduğunda konuşmamayı seçmektedir. Resmi olarak bu tanının konulabilmesi için çocuğun konuşmama durumunun en az bir ay sürmesi ve bu sürenin de özellikle çocukların okula başladıkları ilk bir aydan sonraki bir ay olması gerekmektedir [43].

1.3.3. Özgül fobi

ÖF; sosyal fobi ve agorafobi için tanımlanan durumların dışında kalan; yaşama müdahale eden ve sıkıntı veren, belirli bir nesneye veya duruma karşı duyulan belirgin ve aşırı bir korkuyla karakterizedir. %12.5'luk yaşam boyu prevalansı ile özgül fobiler en sık görülen anksiyete bozukluğu olarak nitelendirilmektedir [44]. Korkulan nesnelere ve durumlar hayvanlar, fırtınalar, yükseklik, hastalık, yaralanma ve ölüm olabilir [38].

1.3.4. Sosyal anksiyete bozukluğu (Sosyal fobi)

SAB belirgin yeti yitimine sebep olan kronik bir hastalıktır. Fizyolojik belirtileri diğer anksiyete bozukluklarının belirtilerine benzer ama SAB hastaları bu belirtileri değişik biçimde tanımlayabilirler. Yine de en çok görülen bedensel yakınmalar; çarpıntı, titreme, gerginlik, midede rahatsızlık hissi, ağız kuruluğudur. Sosyal fobinin en belirgin özelliği kaçınma davranışlarıdır. Birey korktuğu sosyal ortamlardan uzak durmakta ancak bunun sonuçları ortama girmekten daha kötü olduğu zaman, yoğun anksiyeteye rağmen korktuğu ortama girmektedir [38].

1.3.5. Panik bozukluk

PB; tekrarlayan, beklenmedik panik hecmelerin ciddi sıkıntı ve işlevsellik kaybına yol açtığı bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisinde, hem genetik/ailevi hem kişiye özel çevresel faktörler hem de bilişsel ve davranışsal özellikler yer alır [41]. Yapılan çalışmalar panik bozukluğun kadınlarda daha sık görüldüğü ve semptomatolojide daha ciddi semptomlarla seyrettiğini göstermiştir [39].

1.3.6. Panik atak

Panik atakları beklenmedik, durumsal yatkınlık gösterilen ve duruma bağılı ortaya çıkan panik ataklar olmak üzere farklı tiplerde ortaya çıkabilmektedir [45]. Panik atak bedensel ya da bilişsel 13 belirtiden en az dördünün eşlik ettiği yoğun bir korku ya da rahatsızlık duyma dönemi olarak tanımlanır. Atak birden başlar ve hızla doruk düzeyine ulaşır. Genellikle on dakikadan kısa bir süre içinde gelişir. Çoğu zaman buna; yakında bir tehlikenin doğacağı ya da kişinin sonunun geldiği duyumu ve kaçma dürtüsü eşlik eder. Bu hastalar küçük şeylere üzülen, sürekli korku içinde olan ve olabileceğın en kötüsünün başlarına gelebileceğini bekleyen, sürekli kaygı içindeki kişilerdir [46].

1.3.7. Agorafobi

Agorafobi terimi, Yunanca'da alışveriş merkezi, toplantı veya toplantı yeri anlamına gelen "agora" kelimesinden türetilmiştir. Klinik gözlemler, agorafobinin toplu bulunulan yerlerde olmaktan duyulan korku kadar, psikolojik güvenlik sağlayan alışık olunan çevre ve insanlardan uzak olmaktan duyulan korkuyu da kapsadığını ortaya koymaktadır [45].

1.3.8. Yaygın anksiyete bozukluğu

YAB; kronik ve dalgalı seyreden ve sıklıkla gözden kaçan bir anksiyete bozukluğudur [26, 47]. Tüm anksiyete bozuklukları ve depresyon göz önüne alındığında, prognozu en kötü olan bozukluk YAB'dır. En az 6 ay boyunca, hemen her gün ortaya çıkan, bir çok olay ya da faaliyet hakkında aşırı anksiyete ve endişe halidir. Kişi, endişesini kontrol etmekte güçlük çekmektedir. Huzursuzluk, kolay yorulma, konsantrasyon bozukluğu, irritabilite, kas gerginliği, uyku bozukluğu gibi altı belirtiden en az üçü, bu aşırı anksiyete ve endişe haliyle ilişkilidir [26]. Birinci basamakta en sık görülen psikiyatrik hastalıklardan biri olmasına rağmen, yüksek prevalansına karşılık, genel tıp pratiğinde tanı konma oranı düşüktür [41]. Komorbid psikiyatrik tanıların YAB tanısını daha da güçleştirdiği ve bunun YAB tanısının olduğundan daha az konmasının bir açıklaması olabileceği bildirilmiştir [26]. Ek olarak, bu hastalarda özellikle GABAerjik, serotonerjik ve noradrenerjik işlevlerin bozulmuş olduğu bildirilmektedir [47].

1.3.9. Madde/ilacın neden olduğu anksiyete bozukluğu

İnsanlar ve deney hayvanlarında bazı kimyasal ve farmakolojik ajanların verilmesi doza ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak değişen şiddette olmak üzere anksiyete semptomlarından bir veya daha fazlasını ortaya çıkararak anksiyete benzeri akut bir tabloya neden olurlar. Dışarıdan verildiğinde anksiyete benzeri klinik tablo oluşturan ajanlardan bazılarının sodyum laktat, karbon dioksit (CO₂) yohimbin (selektif α_2 adrenerjik reseptör antagonisti), kafein (non-spesifik adenosin reseptör antagonisti), pentilentetrazol (PTZ), pikrotoksin, β -karbolinler ve kolesistokinin-B reseptör agonistleri olduğu bilinmektedir [14].

1.3.10. Diğer tıbbi durumlara bağlı anksiyete bozukluğu

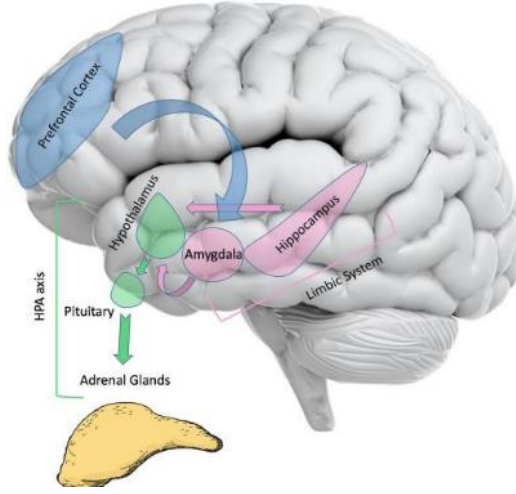
Anksiyete oluşturan fiziksel hastalıklar, ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalıklardır. Tedavide esas, altta yatan tıbbi durumun düzeltilmesidir. Gerekirse özgün mental bozukluk tedavi kılavuzu izlenmelidir [38]. Migren, multiple skleroz (MS), epilepsi gibi nörolojik rahatsızlıkların; akciğer yetmezliği ve kalp damar hastalıkları gibi sistemik durumların; endokrin bozukluklar ve inflamatuvar hastalıkların, B₁₂ vitamini eksiliğinin, alkol ve madde yoksunluğunun, semptomimetik ajanların ve hipoglisemi, sistemik malign durumlar, premenstrüel dönem, ateşli hastalıklar gibi durumlar anksiyeteye sebep olabilen diğer nedenlerdendir [41].

1.4. Anksiyetede Görev Alan Nöroanatomik Yapılar

Anksiyete normal ya da algılanan bir tehdite karşı verilen doğal bir yanıt olarak ele alındığında ara sıra meydana gelen anksiyetenin normal hayatın bir parçası olduğu görülmektedir. Anksiyete bozukluklarında ise bu durum iyileşmez veya zamanla kötüleşebilir [18]. Normal veya patolojik anksiyetenin temel olarak santral sinir sisteminden kaynaklandığı belirtilmiştir [14].

Diğer karmaşık fonksiyonlara benzer olarak anksiyete de özel fonksiyonları yerine getiren spesifik bölgelere bağlı olmaktan ziyade, etkileşen beyin bölgelerinin ortaya çıkardığı bir özellik olarak görülmektedir. Buna rağmen, hayvanların uzak veya yakın tehditler gibi belirli uyarılara farklı ve bazen de zıt davranışsal tepkiler verdiği ve bu yanıtların en azından kısmen farklı beyin sistemleri tarafından organize edildiği açıktır. Korku ve anksiyete gibi negatif duyguların işlenmesine ait yapılmış insan ve hayvan

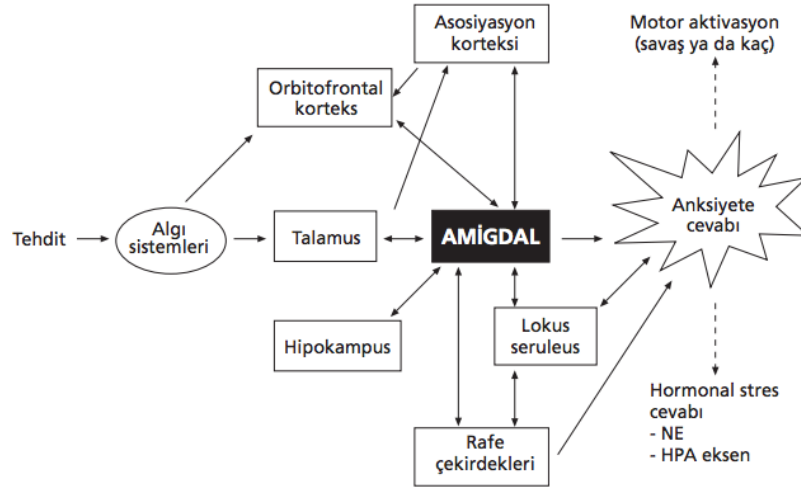
çalışmaları çok sayıda kortikal ve subkortikal alanın ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Şekil 1.1) [48].



Şekil 1.1. Anksiyete ile ilişkili beyin bölgeleri [49].

Beyindeki subkortikal yapılar içinde talamus, hipotalamus, hipokampus, pineal bez, hipofiz ve amigdala gibi önemli nöroanatomik oluşumları içeren limbik sistem, bellek ve duygudurum değişikliklerinden sorumlu önemli bir bölgedir [14]. Negatif duygunun sinirsel bir devresinin merkezinde, amigdala ve insula'nın yanı sıra periakueduktal gri madde (PAG) ve hipotalamus gibi birbirine bağlı yapıları içeren çekirdek limbik yapılar kümesi bulunur. Bu bölgeler, birkaç medial prefrontal alt bölge olan birçok kortikal alanla etkileşime girer. Son olarak, duygunun işlenmesi; algılama, motor planlama ve hafızanın da içinde yer aldığı diğer bilişsel sistemleri modüle eder [50].

Limbik yapılar içerisinde amigdalanın korku duygusu ve anksiyete oluşumunda oldukça önemli görevleri olduğu ve duygulanımda kritik rol oynayarak anksiyete ile ilişkili çevresel korku şartlanmasına katıldığı bilinmektedir [14, 51]. Evrimsel açıdan eski bir limbik sistem yapısı olan amigdala, duygusal olarak belirgin dış uyarıları işler ve uygun davranışsal tepkiyi başlatır. Amigdalanın duygusal ve korkuya ilişkin anıların oluşumundan ve geri çağırılmasından da sorumlu olduğu bilinmektedir [52]. Amigdala hipotalamusla yaptığı bağlantılarla sempatik sinir sistemi ve hipotalamus-pituiter-adrenal (HPA) eksenini aktive ettiği; merkezi ortaya beyinle yaptığı bağlantılarla ise savaş ya da kaç ve dona kalma gibi davranışsal savunma yanıtlarına aracılık ettiği kanıtlanmıştır (Bkz. Şekil 1.2) [53].



Şekil 1.2. Anksiyete ve korkunun işlevsel nöroanatomi [47].

HPA eksen: Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal eksen, NE: Norepinefrin

Amigdala işlevlerini yerine getirirken prefrontal ve anterior singulat korteksler (ACC) ve hipokampüsle etkileşir. Amigdala ve prefrontal korteks (PFC) arasındaki etkileşimin bozulması, korkuya koşullanmanın sönmesini engellemektedir. Hipokampüsün ise korku içeriğinin hatırlanmasını sağlayarak, anksiyetenin kaçınma belirtilerini oluşturduğu düşünülmektedir [54]. Hipokampüsün hipotalamik stres-tepki sistemi üzerinde tonik inhibisyon kontrolüne sahip olduğu bildirilmiştir. Bu yapıda bulunan hipokampal hacim ve nörojenezin duygudurum ve anksiyete bozukluklarında stres duyarlılığında ve dayanıklılığında ilişkili olduğu gösterilmiştir [52].

Amigdala ve amigdala ile nöronal bağlantılarla iletişim kuran lateral hipotalamus, vagusun dorsomedial çekirdeği, nükleus ambiguus, parabrakial çekirdek, ventral tegmental alan (VTA), lokus seruleus (LC), pedinkülopontin nükleus (PPN), nükleus retikularis ve hipotalamusun paraventriküler nükleusu normal ve patolojik anksiyete oluşumunda rolü olan belli başlı nöroanatomik yapılar olarak ele alınmaktadır [14]. Amigdala bağlantılı bir yapı olan stria terminalisin yatak çekirdeği (BNST) ise; korkudan daha çok anksiyetede belirgin şekilde önemli bir rol oynayabileceği ortaya atılmıştır [53, 55].

Deney hayvanlarında stresli uyarılardan sonra LC'nin güçlü aktivasyonu bildirildiğinden, LC merkezi "stres devresi"nin bir parçası olarak görülmektedir [56]. LC beyinde noradrenalinden en zengin olan bölgedir ve ponsa yer alır [57]. Kayda değer miktarda klinik kanıt ile merkezi noradrenerjik sistem ve korku/anksiyete durumu

veya depresyon arasındaki ilişki olduğu göstermektedir [56]. LC'nin hayvan deneylerinde uyarılması anksiyeteye, çıkartılması ise anksiyete düzeyinde düşmeye neden olur. Bu merkezde inhibisyon yapan maddeler anksiyete giderici etki yapar [57].

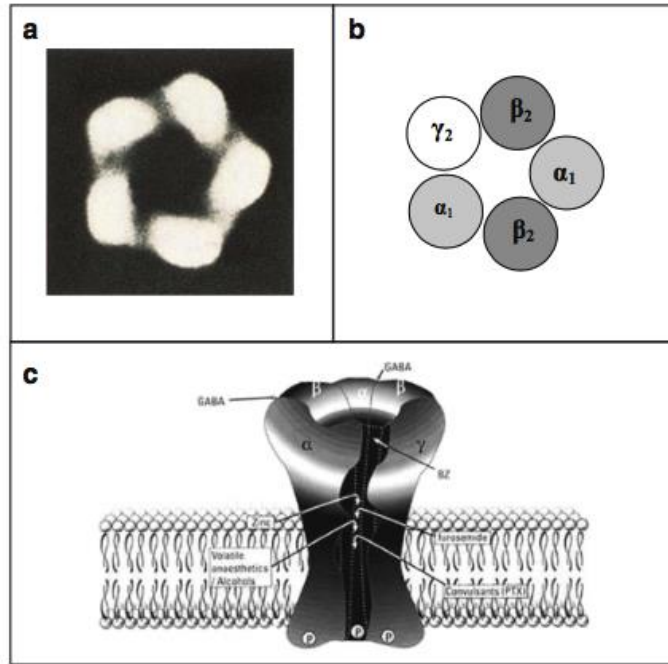
1.5. Anksiyetede Rol Oynayan Nöromodülatörler

Beyin görüntüleme teknolojileri, anksiyete bozukluklarıyla ilişkili GABAerjik ve monoaminerjik sistemlerde önemli anormallikleri vurgulamakta ve gelecekte de anksiyetenin nörokimyasal özelliklerinin araştırılmasına güçlü araçlar araç sunmaktadır [58]. Yapılan bilimsel çalışmaların sonuçları GABA-BZ Reseptörü-Cl⁻ iyonoforu kompleksi, noradrenerjik ve serotonerjik sistem olmak üzere üç temel santral nörotransmitter sisteminin hem normal hem de patolojik anksiyete oluşumunda ve sürdürülmesinde önemli rollere sahip olduğuna işaret etmektedir [14]. Ayrıca, hipotalamohipofizer yolak ve adrenokortikotropik hormon (ACTH)'nun da depresif kişilerde inaktifken anksiyete ve artmış strese aktif olduğu bilinmektedir. Bahsedilen temel nörotransmitter sistemleri dışında nöropeptid Y (NPY), P maddesi, kolesistokinin, oksitosin, öreksin ve galanin gibi nöropeptidlerin, santral sinir sisteminin GABA dışındaki diğer inhibitör nörotransmitteri olan adenosinin ve eksitator glutamaterjik sistem ile birlikte santral nitrik oksidin (NO) de anksiyete gelişiminde ve sürdürülmesindeki rolü tartışılmaktadır [14].

1.5.1. γ -Aminobütirikasid (GABA)

Anksiyete oluşumunda önemli rolü olan GABA beyindeki temel inhibitör transmitterdir. GABA sistemindeki bir düzensizliğin; anksiyete de dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde yer aldığı bilinmektedir [17]. GABA nörotransmisyonunun arttırılmasıyla anksiyolitik etki beklenmektedir. GABA; iyonotropik GABA_A ve metobotropik GABA_B olmak üzere iki çeşit GABA reseptörü aracılığıyla etki eder [58]. GABA_A reseptörü beyindeki en belirgin GABA reseptör türüdür ve beynin ana inhibitör reseptörüdür [60].

Anksiyete üzerine yoğun araştırmaların odağı GABA_A reseptör ekspresyonu ve fonksiyonunun anormallikleri olmakla birlikte anksiyolitiklerin büyük çoğunluğu bu reseptör kompleksini hedeflemektedir (Bkz. Şekil 1.3) [58].



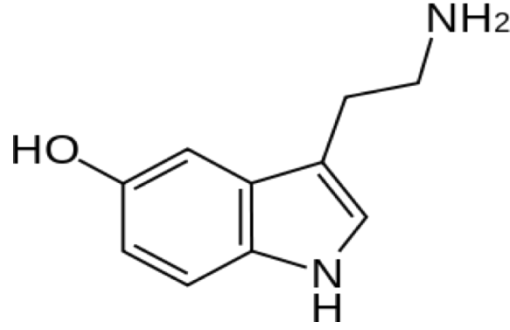
Şekil.1.3. GABA_A reseptörü [58].

a) GABA_A reseptörünün elektron mikroskobu görüntüsü. b) GABA_A reseptör alt birimleri (en yaygın olanları gösterilmektedir). c) agonist ve antagonist bağlanma bölgeleri ile GABA_A reseptör kanalının şematik gösterimi

GABA_A işlevinin down-regülasyonunun anksiyetenin bazı formlarının altında yatan neden olduğuna dair önemli kanıtlar mevcuttur [60]. GABA sisteminin YAB ve PB'de önemli rolünün olduğu düşüncesi, bu bozuklukların tedavisinde etkili olduğu bilinen BZ'lerin etki yerlerinin GABA_A reseptörleri ile ilişkili olduğunun bulunmasıyla ortaya çıkmıştır [47]. Günümüzde yapıları daha az anlaşılabilir olmasına rağmen, GABA_B reseptörleri GABA_A reseptörlerinden daha yavaş ve daha uzun süren hiperpolarizasyona neden olarak nöronal eksitabilite üzerinde inhibitör etki sergilerler [61]. GABA_A reseptörlerinin anksiyete bozuklukları, epilepsi, alkolizm, diğer psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda temel role sahip olduğu bilinse de psikiyatrik bozukluklarda GABA_B reseptörlerinin rolü henüz kesin olarak belirlenmemiştir ancak limbik sistemdeki yüksek seviyelerdeki ekspresyonunun, duygusal davranışların düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir [17, 62]. GABA_B reseptör agonisteleri/pozitif modülatörlerinin pek çok prelinik ve klinik çalışmada anksiyolitik profil sergiledikleri bulunmuştur [63].

1.5.2. Serotonin

Serotonin (5-HT); depresyon, panik, anksiyete, OKB gibi birçok psikiyatrik olayda önemli rol oynadığı bilinen bir nöromodülatördür (Bkz. Şekil 1.4) [64].



Şekil 1.4. Serotoninin kimyasal formülü

Beyin sapının dorsal ve median rafe çekirdeğinde lokalize olan nöronlar beyindeki primer serotonin kaynaklarıdır. Serotoninin anksiyetede rolü LC üzerindeki modülatör etkileri ve amigdalaya gelen serotonerjik liflerin varlığı ile desteklenmektedir. Serotonerjik ve noradrenerjik sistemler arasındaki etkileşimin de anksiyete gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Maymun beyinde gerçekleştirilen araştırma sonuçlarına göre LC, noradrenerjik nöronların yanısıra serotonerjik nöronlara da sahiptir. Ayrıca santral serotonerjik merkez kabul edebileceğimiz beyin sapı raphe sistemi noradrenerjik nöronlar tarafından da innerve edilirken, LC'nin de beyin sapı raphe sisteminden serotonerjik innervasyonlar aldığı saptanmıştır [64].

Hayvan çalışmalarında korku davranışı ile ilişkili bulunan ve insanlarda anksiyete bozukluklarında en çok ilgi çeken serotonin reseptörleri 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} ve 5-HT₃ olmuştur ve bu reseptörlerin anksiyeteyle ilişkili olduğuna işaret eden önemli bilgiler mevcuttur [57, 65]. Tüm 5-HT reseptör alttipleri arasında, 5-HT_{1A}'nın, anksiyete bozukluklarının etiolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmekte ve bu bilgi 5-HT_{1A} parsiyel agonistlerinin anksiyolitik etkili olduğu gerçeğiyle desteklenmektedir [66, 67]. 5-HT_{1A} geni silinen farelerin anksiyete davranışlarında artış meydana gelmesi bu reseptör tipinin anksiyete açısından önemini ortaya koymaktadır [16].

Paradoksal olarak, ampirik veriler, serotoninin anksiyolitik rolü olduğu kadar anksiyojenik olduğuna da işaret eden sonuçlar ortaya koymuştur. Bu verilere göre

anksiyete hem azalmış hem de artmış 5-HT nörotransmisyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir [57].

Agonist *8-hidroksi-2-(di-n-propilamino)-tetralin* (8-OH-DPAT) ve parsiyel agonistler (ipsapiron ve gepiron) gibi 5-HT_{1A} reseptörüne selektif ajanların etkileri kemirgenlerde yoğun şekilde çalışılmıştır [68]. Her iki agonist ve kısmi agonistler, serotonerjik nöron ateşleme inhibisyonu, 5-HT salıverilmesinin azaltılması ve postsinaptik hedef reseptörlerde 5-HT sinyalizasyonunun azalması ile orantılı olan doz bağımlı bir anksiyolitik etkiye neden olur. WAY-100635 gibi selektif 5-HT_{1A} reseptör antagonistleri tarafından negatif geribeslemenin bloke edilmesi, serotonerjik nöronların ateşlenmesini arttırır, ancak 5-HT nörotransmisyonu veya davranışında herhangi bir etki yaratmazken selektif 5-HT geri alım inhibitörleri, terminal bölgelerdeki 5-HT seviyelerini arttırmaktadır [69, 70]. Bu mekanizma, esasen farmakolojik olarak türetilmiş verilere dayanan korku ve anksiyete modelleriyle de tutarlıdır. Anksiyetenin kontrolünde yer alan septohipokampal ve diğer limbik ve kortikal bölgelere doğru serotonerjik impuls akışındaki kümülatif bir azalmanın bazı anksiyete ilişkili hayvan davranış modellerinde 5HT_{1A} reseptörüne selektif afinitesi olan ligandların anksiyolitik etkilerini açıkladığına inanılmaktadır. Bu düşünce, kısmen 5-HT_{1A} agonistlerinin (örn. 8-OH-DPAT) ve antagonistlerin (örn. WAY-100635) anksiyolitik veya anksiyojenik etkilere sahip olduğuna dair kanıtlara dayanmaktadır. Bununla birlikte, 8-OH-DPAT, rafe çekirdeğine enjekte edildiğinde anksiyolitik etkilere sahipken, hipokampüse uygulandığında anksiyojeniktir. Bu nedenle postsinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerinin stimülasyonunun anksiyojenik etkiler ortaya çıkarırken, 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aktivasyonunun; limbik terminal bölgelerde zayıflatılmış 5-HT salıverilmesi ile sonuçlanan serotonerjik nöronal ateşlemenin supresyonu aracılığıyla anksiyolitik etkiler sergilediği düşünülmektedir [70].

Ayrıca, 5-HT₂ antagonistleri (nefazodon, amitriptilin ya da serazapin gibi) ve 5-HT₃ reseptör antagonistleri (örn. ondansetron) de YAB'da iyi gelmektedir ve anksiyete bozukluklarında bu tür etkileri olan yeni ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır [47]. 5-HT₃ reseptörlerinin beynin ödül sisteminin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu saptanmıştır [71]. Uyarılması ile dopamin salınımına neden olduğu anlaşıldıktan itibaren şizofreni ve anksiyetede etkili olabileceği araştırılmaya başlanmıştır ve 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin anksiyete tedavisinde yeni bir ilaç grubu olabileceğini düşündürmektedir [72, 73].

1.5.3. Noradrenalin

NA; sempatik sinir sistemi üzerinden etki gösteren, stres ve anksiyete dönemleri sırasında belirgin olarak etkin hale gelen bir nörotransmitterdir. Beyindeki ana NA çekirdeği olan LC, anksiyetede rol alan beyin bölgelerine uzantılar vererek korku, uyarılma ve stres yanıtları açısından önemlidir [57]. NA üzerine yapılmış çalışmaların çoğu LC ve inhibitör özellikteki α_2 adrenerjik reseptörü üzerine yoğunlaşmıştır. LC stres ile etkinleşmekte olup hayvanın korku davranışı ile ilişkilendirilmiştir [57, 74]. Noradrenerjik nöronlar beyinde temel olarak LC bölgesinde yer almaktadır. Bu bölgenin işlevlerinin bozulması sonucu bilişsel bozukluklara ek olarak depresyon, anksiyete gibi duygulanım belirtileri ortaya çıkmaktadır [75]. LC uyarılarak noradrenalin düzeyinin artması otonomik ve emosyonel anksiyete semptomlarına neden olur. Anksiyete teşhisi konanlarda NA ile birlikte major NA metaboliti olan *3-metoksi-4-hidroksifenilglükol* (MHPG) düzeylerinde artışlar saptanmıştır [65]. Diğer yandan LC'de bulunan noradrenerjik nöronlar ile rafe çekirdeği ve kortekste yer alan 5-HT nöronları arasındaki etkileşimler sonucu NA, 5-HT salınımının üzerinde hem arttırıcı hem de azaltıcı bir rol oynar. NA, rafe çekirdeğinde 5-HT nöronları üzerinde salıverilmeyi arttırıcı, kortekste 5-HT nöronları için inhibe edici role sahiptir. Bu özellikler depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkinin anlaşılması ve ilaç tedavilerinin düzenlenmesinde önem kazanmaktadır [75, 76]. LC'deki noradrenerjik nöron gövdelerinde GABA reseptörlerinin de yüksek konsantrasyonda bulunduğu gözlenmiştir. Buna dayanarak BZ'lerin anksiyete üzerindeki yararlı etkilerine LC'da GABA aracılı noradrenerjik inhibisyonun da katkısı olabileceği ileri sürülmüştür [65].

1.5.4. Glutamat

Glutamat, beyindeki hem metabotropik (mGluR) hem de iyonotropik- *N-metil-D-aspartat* (NMDA), *α -amino-3-hidroksi-5-metilisoksaazol-4-propiyonat* (AMPA) kainat reseptörleri etkileyen temel eksitatör nörotransmitterdir. Bellek, öğrenme ve performans üzerine etkilere aracılık ettiği düşünülmektedir [57]. İyonotropik ya da metabotropik glutamat reseptörleri üzerinden glutamerjik fonksiyonu düzenleyen ilaçların anksiyete gibi yaşam kalitesini düşüren hastalıkların mevcut tedavisini daha nitelikli hale getirme potansiyeline sahip oldukları inancı ile birlikte glutamatın anksiyete rahatsızlıklarındaki rolü gittikçe önem kazanmaktadır [77]. AMPA reseptör güçlendiricileri ve allosterik güçlendiricilerin mGluR agonistleri gibi glutamaterjik ilaçların yeni sınıfları anksiyete

bozukluğu araştırmaları için büyük ilgi görmektedir [78]. Glutamat transmisyonunu değiştiren ilaçların yükseltilmiş artı labirent testinde ve korku ile güçlendirilmiş irkilme, cezalandırılmış yanıt gibi çeşitli farklı paradigmlar için potansiyel anksiyolitik etki gösterdiği bildirilmektedir [77, 79]. Klinik ncesi kanıtlar, NMDA glutamaterjik reseptör blokajının anksiyolitik etkileri olduğunu göstermekte ancak insan çalışmalarına aktarıldığında direkt NMDA reseptör antagonistlerinin sedasyon, psikoz ve hafıza zayıflaması gibi ciddi yan etkilere neden oldukları bilinmektedir [57].

1.5.5. Melanin konsantre edici hormon (MCH)

MCH₁ reseptörü duyu ve stres yanıtları düzenlenmesine aracılık eden bir reseptördür. Bu reseptörün blokajı, antidepresan ve anksiyolitik etki göstermektedir. MCH₁ reseptör antagonistleri hayvan modellerinde, hızlı etki başlangıcı ve merkezi sinir sistemine olan yan etkilerinin azlığı nedeniyle depresyon ve anksiyete bozuklukları için potansiyel tedavi olarak ilgi çekmektedir [79].

1.5.6. Kortikotropin salıverici hormon (CRH)

CRH'nin beyinde bir nörotransmitter veya nöromodülatör gibi davrandığı gösterilmiştir ve anksiyete benzeri davranışlara karıştığı bilinmektedir [80]. Hayvanlarda CRH antagonistlerinin anksiyolitik etkileri olduğu düşünülmektedir. Majör depresyonda HPA ekseninin fonksiyonları bozulduğu göz önüne alındığında CRH'nin anksiyete ve depresyonun patobiyolojileri arasında muhtemel bir bağlantı olduğu düşünülebilir [41]. Transgenik farelerle yapılan çalışmalarda, CRH₁ reseptörü olmayan farelerde anksiyetenin azaldığı gözlenmiştir. Özellikle limbik sistem spesifik reseptörü olan CRH₁ reseptörünün anksiyete benzeri davranışlara aracılık etmede önemli olduğunu düşündürmektedir. CRH'nin anksiyetede ki rolünü açıklayabilecek bir bilgi olarak, CRH₁ reseptörünün aktivasyonunun, merkezi amigdalyaya ait nöronlarda GABAerjik sinir iletimini geliştirebileceği bildirilmiştir [80].

1.5.7. Melatonin

Melatonin organizmada bulunan hayati bir hormondur. Epifiz bezinin başlıca hormonu ve bir antistres molekülü olarak melatonin, genel olarak strese karşı koruyucu olabilir [81]. Genellikle anksiyete ile bozulan uyku ve ritmi kontrol eder. Bir GABA_A reseptör antagonistisi olan flumazenilin bloke ettiği anksiyolitik etkinin devamlılığını

sağladığı görülmüştür [79].

1.5.8. Nöropeptitler

Nöropeptitler, anksiyete ile ilgili beyin devrelerinde nörotransmitter olarak görev yapan kısa zincirli amino asitlerdir [78]. Anksiyete bozuklukları için çok sayıda nöropeptid hedefin tanınması, bu bozukluklar için küçük molekülü nöropeptid modülatörlerin klinik yararına yönelik araştırmalara neden olmuştur ve nöropeptidlerin anksiyete ve depresyon gibi birçok psikiyatrik bozukluğun etiolojisinde ve tedavisindeki önemi giderek artmaktadır [78, 82]. Günümüzde anksiyete üzerine birçok çalışma, özellikle yeni anksiyolitik ilaç çalışmaları, anksiyete davranışının oluşumu ve düzenlenmesi ile ilişkili nöroaktif peptidlere odaklanmaktadır [82]. Aşağıda anksiyete bozukluklarında rolü olduğu düşünülen 6 adet nöropeptid (p maddesi, nöropeptid Y, kolesistokinin, oksitosin, oreksin ve galanin) ve bunların yeni anksiyolitiklerin gelişimindeki yerleri özetlenmiştir [78].

1.5.8.1. Nöropeptid Y

NPY özellikle motivasyon ve duygusallık ile ilgili kortikal ve limbik bölgelerde yüksek oranlarda bulunan bir polipeptittir [83]. Bazolateral amigdalaadaki nöropeptid Y'nin Y₁ ve Y₅ reseptörlerinin aktivasyonu, α_2 adrenerjik reseptör antagonistleri tarafından tersine çevirilen doza bağımlı anksiyolitik benzeri etki üretir. Ayrıca NPY eksikliği görülen mutant farelerde anksiyeteye ilgili davranışlarda artış gözlenmiştir [84]. Düşük dozlarda intraventriküler olarak uygulanan NPY'nin çeşitli deneysel hayvan modellerinde anksiyeteyi azalttığı gözlenmiştir. PB sahibi insanlarda, plazma NPY konsantrasyonu anormal şekilde yükselmiştir. Bu bulgu, verilen NPY'nin varsayılan anksiyolitik etkisinin anksiyete belirtilerine adaptif bir yanıt yansıtıyor olabilir [84]. NPY'nin insanlarda anksiyolitik etkisini araştıran çalışmalarda, depresyon hastalarında anksiyete ve BOS NPY düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir [83]. Ayrıca α_2 adrenerjik reseptör antagonisti olan idazoksan'ın NPY'nin anksiyolitik etkisini engellemesi, flumazenil gibi BZ reseptör antagonistlerinin bu durumu değiştirmemesi nedeniyle NPY'nin anti-anksiyete işlevinde GABA/BZ reseptör kompleksinden ziyade noradrenerjik sistemin ilişkisi olduğu öne sürülmüştür [84].

1.5.8.2. P maddesi

Bir nörokinin olan P maddesi'nin diğer nöropeptidler gibi anksiyetenin modülasyonunda da rolü olduğuna işaret eden çeşitli çalışmalar mevcuttur [14]. P maddesi, merkezi sinir sisteminde en bol peptidlerden biridir ve stres regülasyonu gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin yanı sıra duygusal ve kaygıya bağlı davranışlarla da ilişkilendirilmiştir. Bu işlevlerle uyumlu olarak, P maddesi ve onun tercih ettiği nörokinin 1 (NK₁) reseptörü stres ve kaygı yanıtlarının düzenlenmesinde yer aldığı bilinen beyin bölgelerinde bulunmuştur. Duygusal stres faktörlerinin amigdala ve septum gibi spesifik limbik yapılarda P maddesi atılımını arttırdığı ve bu etkinin büyüklüğünün stres faktörünün ciddiyetine bağlı olduğu gösterilmiştir. Beyin alanına bağlı olarak, intra-serebral P maddesi konsantrasyonunda bir artışın, çeşitli davranışsal görevlerde anksiyojenik benzeri yanıtlar ürettiği belirtilmiştir. NK₁ reseptör blokajının stres tepkilerini hafifletebileceği ve anksiyolitik benzeri etkiler gösterebileceği hipotezi ileri sürülmüştür [86].

1.5.8.3. Kolesistokinin

Kolesistokinin, hem beyinde hem de gastrointestinal sistemde mevcut anksiyojenik bir nöropeptittir. Kolesistokinin içeren nöronların yüksek yoğunlukta bulunduğu yerler serebral korteks, amigdala, hipokampus, orta beyin PAG, substantia nigra ve rafelerdir. Kolesistokinin B reseptör agonisti olan kolesistokinin-4'ün çeşitli hayvan anksiyete modellerinde anksiyojenik olduğu oysa ki CI-988 ve L-365,250 gibi kolesistokinin B reseptör antagonistlerinin aynı modellerde anksiyolitik etkili olarak kullanıldığı gözlenmiştir. Bu deneyler, kolesistokininin anksiyete bozukluklarına aracılık eden bir nöromedyatör olduğu yolunda ileri sürülen savı desteklemektedir [14, 85].

1.5.8.4. Oksitosin

Bağlanmadaki rolünden dolayı "aşk hormonu" olarak da adlandırılan oksitosin, periferik dolaşımda hormon olarak, merkezi sinir sisteminde ise nörotransmitter olarak görev yapan bir nöropeptittir [87]. Oksitosin stresle tetiklenen kortizol salınımını baskılayarak anksiyeteyi azaltarak ve güven duygusu meydana getirdiği bilinmektedir. Stresli ve korkulu durumlar oksitosin sistemini uyararak hem merkezi sinir sisteminde

hem de periferde oksitosin salınımına sebep olmaktadır. YAB bulunanlarda üç hafta süreyle verilen oksitosinin belirtilerde azalma sağladığı gösterilmiştir [88]. Oksitosin amigdaladaki GABAerjik nöronlar vasıtasıyla korku yanıtının baskılanmasını sağlar. Ayrıca oksitosin beyinsapının uyarılmasını da engelleyerek korku yanıtı sırasında ortaya çıkan otonomik belirtileri de baskılar [89].

1.5.8.5. Oreksin

Hipotalamik ekstraktların taranması sırasında keşfedilen oreksinler, hipotalamusun dorsal, lateral ve posterior bölgeleri ile preforinikal nükleusta lokalize olan nöronlarda üretilmektedir [89, 90]. Oreksin kaynaklı anksiyete mekanizması belirsizdir; ancak nedensellik açısından NPY'yi eksprese eden nöronların ve hipotalamik paraventricüler çekirdekdeki CRH yolaklarının aktivasyonu hipotezlenmiştir. Oreksin reseptör antagonistlerinin sosyal fobi ve ilgili durumlar için yeni bir ilaç sınıfı olabileceği düşünülmektedir [78].

1.5.8.6. Galanin

Galanin; noradrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik nöronların supresörüdür. Eksojen galanin, anksiyete durumlarında değişken etkiler üretmektedir. Galaninin intraserebroventriküler uygulanması anksiyete benzeri etki oluştururken amigdalaya enjeksiyonu anksiyojenik etki üretmektedir [79]. Galaninin stres yanıtını düzenlediği ve antidepresan benzeri etki gösterdiği kemirgenlerde gösterilmiştir [83].

1.6. Deney Hayvanlarında Kullanılan Anksiyete Modelleri

Hayvan modelleri, insanlardaki etiyolojik ve ilaca cevap bakımından benzerlik gösteren duygulanım durumlarını (savunma davranışı gibi), hayvanların davranışlarını ve fizyolojik değişiklikleri inceleyerek ifade etmeyi sağlamaktadır. Laboratuvar hayvanlarında, anksiyeteyi gösteren davranış parametrelerini ölçmek için çeşitli testler geliştirilmiştir [91].

Anksiyete modelleri anksiyete ve panik davranışlarına aracılık eden etki mekanizmalarını araştırmada olduğu kadar, yeni ilaçların anksiyolitik ve antipanic etkilerinin araştırılmasında da kullanılmaktadır. İnsandaki anksiyete durumunu tam olarak yansıtan bir model henüz bulunmamasına rağmen, deney hayvanlarında farklı

çevre koşulları ile insanlardaki anksiyeteye benzeyen değişiklikler meydana getirilebilir ve ilaçların anksiyolitik etkileri bu deneysel modellerle incelenebilmektedir [92].

Mevcut anksiyete modellerinin çoğu klasik anksiyolitiklerle olan etkinlikleri temel alınarak geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Bu nedenle, benzer etki mekanizmasına sahip bileşikler test etmek için uygun olmalarına karşın yeni tedavi stratejileri keşfedildiğinde dezavantajlı olabilirler. Hayvan deneylerinde sıçanlar, en çok tercih edilen ve kullanılan hayvan türleridir. Anksiyete modellerinin pek çoğunun fare ve sıçan kullanılarak geliştirilmiş olması da bunu desteklemektedir [93].

Anksiyetenin düzeneğini anlamaya veya anksiyolitik ilaçların etkilerini değerlendirmeye yönelik hayvan modelleri koşullanmış ve koşullanmamış modeller olarak ikiye ayrılmaktadır (Bkz. Tablo 1.2) [94].

Tablo 1.2. Anksiyolitik ilaç etkilerinin değerlendirilmesine yönelik hayvan modelleri [95].

Koşullanmamış yanıt testleri	Koşullanmış yanıt testleri
<p><u>Keşif testleri</u></p> <p>Yükseltilmiş artı labirent</p> <p>Delikli tahta</p> <p>Aydınlık/karanlık kutu</p> <p>Aynalı çember</p> <p>Açık alan</p> <p>Merdiven testi</p> <p>Zero-maze</p> <p><u>Sosyal testler</u></p> <p>Agonistik davranış</p> <p>Ayrılma ile indüklenmiş ultrasonik vokalizasyonlar</p> <p>Sosyal etkileşim Akustik irkilme yanıtı</p> <p>Sıcak tabaka</p> <p>Fare savunma test bataryası</p> <p>Şok ile indüklenmiş ultrasonik vokalizasyonlar</p> <p>Fizyolojik stres ilişkili parametreler</p>	<p><u>Çatışma testleri</u></p> <p>Operant zıtlama testi</p> <p>Vogel zıtlama testi</p> <p>Geller Seifter çatışma testi</p> <p><u>Diğerleri</u></p> <p>Aktif/pasif kaçınma</p> <p>Koşullu ultrasonik vokalizasyon testi</p> <p>Savunmaya yönelik gömme testi</p>

Hayvan modelleri, stres veya diğer deneysel manipülasyonların etik nedenlerden ötürü insanlarda ele alınamayacağı durumlarda özellikle yarar sağlamaktadır. Bir laboratuvaradaki kontrollü koşullardan türetilen hayvan modelleri, genetik homojenlik,

kolayca yorumlanabilen davranışlar, kolayca kontrol edilen çevre ve olası müdahaleler olmak üzere klinik araştırmalara göre birçok avantaja sahiptir. Davranışsal olarak, insanlar gibi, hayvanlar da bir tehlike olasılığına karakteristik otonomik yanıtlar ve savunma davranışlarıyla birlikte tepki verirler. Bu fizyolojik ve davranışsal parametreler, insanlarda anksiyolitik veya anksiyojenik olduğu bilinen referans ilaçlarla ölçülebilir ve doğrulanabilmektedir [96].

1.7. Anksiyete Bozukluklarının Tedavisi

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde ilk basamağı, ilaç tedavileri ve bilişsel-davranışçı tedaviler oluşturur [96]. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde günümüzde ağırlıklı kullanılan ilaçlar antidepresanlar ve BZ'ler olup birçoğu yapılan çalışmalarda etkin olduğunu ispat etmişlerdir. BZ'ler barbitüratlardan sonra ümit verici olsa da günümüzde SSGİ ve SNGİ grubu ilaçlar anksiyete bozuklukları tedavisinde ilk sırada yer almaktadır. Ayrıca, uzun süreli kullanımda çekilme belirtileri görülmesi ve bağımlılık gelişmesi BZ kullanımının sorgulanmasına neden olmuştur [6, 7]. SSGİ'lerde ise BZ'lere göre etkinin geç başlaması, daha az tolere edilmeleri, cinsel işlev bozuklukları, kilo alımı ve gastrointestinal yan etkiler hasta uyumunu azaltan etmenler olarak sayılabilir. Anksiyete bozukluklarında tedavi yanıt oranının %40-70 arasında olduğu ve yanıt alınsa bile düzelme ve tam iyileşmenin az görüldüğü bildirilmiştir [7, 8]. SSGİ'ler ile elde edilen olumlu sonuçlara karşın, çalışmalar bu grup ilaçların anksiyete bozukluğu hastalarının yaklaşık %50-60'ında etkili olduğunu göstermektedir [97].

Ek olarak; başta beta-blokörler, buspiron ve antihistaminikler olmak üzere özellikle tedaviye dirençli durumlarda antikonvülzanlar, duygu durum dengeleyiciler, antipsikotikler ve başka farmakolojik ajanlar da kullanılabilir [7]. Anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır [98].

1.7.1. Aminoasit nörotransmisyonu aracılığı ile etki eden ilaçlar

1.7.1.1. Benzodiazepinler

1959 yılından beri kullanılan farmakolojik ajanlar olan BZ'ler, barbitüratlara daha güvenilir bir alternatif olarak üretilmişlerdir [60]. Anksiyolitik etkilerinin yanısıra kas gevşetici, antikonvülzan ve hipnotik etkileri de bulunmaktadır [62]. BZ'ler ile ilgili olarak yapılan davranışsal, biyokimyasal ve fizyolojik çalışmalar bu ilaçların farmakolojik etkilerini beyindeki en yaygın inhibitör mediyatör olan GABA ile

etkileşmek suretiyle meydana getirdiklerini ve anksiyolitik etkilerini GABA_Aerjik sistem üzerinden ortaya çıkardıklarını göstermişlerdir [60, 62].

BZ'ler bilinen tüm etkisi GABA_A reseptör kompleksi aracılığıdır. Bu reseptör, 5 protein alt biriminin (α , β , γ , δ , ρ) bir orta gözenek etrafında çevrenmesiyle oluşmaktadır. BZ'lerin bağlanma noktası α ve γ alt birimlerinin ara yüzünde bulunmaktadır. BZ'ler, inhibitör nörotransmisyonun artmasına neden olan GABA_A reseptörünün Cl⁻ iletimini artırmak üzere hareket eder. Beyindeki en önemli ve en yaygın GABA-BZ reseptörü α_1 , β ve γ_2 alt ünitelerinden oluşmaktadır [60]. Farelerde yapılan farklı reseptör alt birimleri testleri sonucunda, BZ'lerin farklı etkileri ayrılabilir. α_1 altbirimi sedasyon, $\alpha_{2/3}$ altbirimleri anksiyete ve α_5 altbirimi temporal ve uzaysal bellek ile ilişkilendirilmiştir [99, 100]. Diazepamın anksiyolitik benzeri etkisi, diazepam duyarlı GABA_A reseptörlerinin sadece %15'ini temsil eden α_2 GABA_A reseptörlerini ifade eden bir nöron popülasyonunda GABA_Aerjik iletimin artırılması yoluyla selektif olarak düzenlenmektedir. α_2 GABA_A reseptörlerinin selektif anksiyolitik ilaçların gelişimi için özel hedefler olduğu önerilmiştir [101]. Artmış noradrenerjik aktiviteyi LC üzerinden inhibe etmelerinin ve adenosin geri alımını inhibe ederek adenosinerjik aktiviteyi artırıcı etkilerinin de BZ'lerin anksiyolitik etki ortaya çıkarmalarında rolü olabileceği bildirilmiştir [60].

BZ'ler OKB hariç anksiyete bozukluklarının başlıca tedavisi olmaya devam etmektedir [100]. BZ'lerin asıl kullanım yeri YAB, PB ve SAB ve özgül fobilerdir [98]. BZ'lerin şüphesiz anksiyolitik etkililiğine rağmen, bu sınıf ilaçların kullanımı ile ilgili kötüye kullanım, bağımlılık ve geri çekilme gibi başlıca endişeler mevcuttur ve bu sebeplerle kullanılmaları çok fazla tercih edilmemektedir [100]. Otoriteler genellikle kısa süreli (4 haftaya kadar) ve düşük dozda kullanılmasını önerirler. BZ'lerin anksiyolitik etkilerinin hemen başlaması diğer anksiyolitik ilaçlarla karşılaştırıldığında en önemli avantajıdır ve neden ikinci ilaçlar anksiyolitik etkisini ortaya koyana kadar sıklıkla antidepresanlarla birlikte uygulandıklarını açıklar [98].

1.7.1.2. Antikonvülzanlar

Anksiyete bozukluklarında standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda son yıllarda güçlendirme tedavisi ya da monoterapi olarak antiepileptik ilaçlar denenmekte, elde edilen sonuçlar vaka bildirimlerinden plasebo kontrollü çift kör çalışmalara dek uzanan bir spektrumda yayınlanmaktadır [54]. Antikonvülzanlar Na⁺, Ca⁺² kanal blokajı,

GABA artışı, glutamat inhibisyonu ve/veya NMDA reseptör blokajı yaparak veya serotonerjik yolları kullanarak etki gösteren ve belirli anksiyete bozukluklarının tedavilerinde sınırlı ancak ilgi çekici rolleri bulunan çeşitli sayıda ilaç içermektedir [98]. Antikonvülzan ilaçların, epileptik nöronlardan gelen patlamayı azaltarak nöbetleri kontrol altına aldığı için, bir analogi yapılarak, bu ilaçların, korku devrelerindeki nöronal aktivasyonu düşürerek anksiyete belirtilerini azaltabileceği düşünülmüştür [97].

Anksiyete bozukluklarında antiepileptik ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde ABD’de YAB için ruhsat alan pregabalin, en güçlü kanıtları sağlamaktadır. Gabapentin’in randomize kontrollü çalışmalarda; SAB ve PB’li bazı hastalarda etkili oldukları gösterilmiştir [98]. Bir başka antikonvülzan ilaç olan lamotrijinin kontrollü bir çalışmada TSSB’de etkinliği gösterilmiş ancak önemli yan etkiler bildirilmiştir [111]. Nöronal GABA alınımasını bloke eden bir diğer ilaç tiagabinin ise PB ve TSSB’de etkili olduğu gösterilmiştir [112]. Vigabatrinin ise sağlıklı gönüllülerde indüklenmiş panik atakları önlediği gösterilmiştir [113].

1.7.2. Monoaminerjik transmisyon aracılığı ile etki eden ilaçlar

1.7.2.1. Antidepresanlar

1990’lı yıllarda anksiyete bozukluğu tedavisi için daha güvenilir olan antidepresanlar ve SSGİ kullanımında büyük bir artış meydana gelmiştir [59]. Monamin oksidaz inhibitörleri (MAOI’lar), TSA’lar ve SSGİ’ler olmak üzere üç genel sınıfı bulunmaktadır. SSGİ’lerin ortaya çıkması depresyon ve anksiyete için serotoninin temel önem teşkil ettiğini fikrini ortaya çıkarmıştır. SSGİ’ler daha az sistemi hedef aldığından diğer antidepresan sınıflarına göre daha az ciddi yan etkilerinin olması onları daha üstün kılmaktadır [21].

Antidepresanların BZ’lerden farkı; başlangıç hızı ve etkideki süreç değişikliğinde ortaya çıkmaktadır. Antidepresanlar, terapinin başlangıcında artan anksiyete ve geciken anksiyolitik etki ile karakterize bir tedavi şeması göstermektedirler. Yeni nesil antidepresanlar psikomotor performans üzerindeki ateşleyici etkileri nedeniyle uzun vadede daha iyi tolere edilebilirliğe sahip olma eğilimindedir. Yoksunluk etkileri özellikle daha az sorun yaratma eğilimindedir [60].

1.7.2.1.1. Trisiklik antidepressanlar (TSA'lar)

Anksiyete üzerine; TSA olan imipraminin faydaları 1960'ların başlarında kaydedilmiştir. TSA'ların nöron terminalindeki nörotransmitterlerin geri alınımını önleyerek etki ettiği bilinmektedir. Fakat beyin reseptörlerini bloke etmesi sonucu görülen çok çeşitli ve hatta bazen ciddi olabilen yan etki profili nedeniyle kullanımı sınırlıdır [60, 102]. Ayrıca CYP2D6 inhibitörleri olarak etki göstermeleri nedeniyle bir dizi ilaçların olumsuz etkileşimine neden olmaktadır [60]. Bu nedenlerle tedavide ilk sırada tercih edilmezler. Depresyona anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği olgularda yüksek intihar teşebbüsü riski nedeniyle, yüksek dozda güvenli değildirler [103].

1.7.2.1.2. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ'ler)

1988 yılında, ilk SSGİ olan ve serotonin reseptörlerine seçiciliği nedeniyle düşük yan etki profiline sahip olan fluoksetin, ABD'de piyasaya sürülmüştür. SSGİ'lerin etkisi TSA'lara benzer olsa da SSGİ'ler belirgin biçimde daha az yan etkiye sahiptir. SSGİ'ler aynı zamanda birden fazla rahatsızlığın görüldüğü durumlarda hastalara reçete edilebilirler. Bu nedenle SSGİ'lerin geliştirilmesi depresyon ve anksiyete tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. Tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter sistemlerine dokunmadan serotonerjik sinapslarda serotonin geri alınımını bloke ederler [104]. Anksiyete bozukluklarının her biri için ilk basamak tedavi olarak kabul edilir ve ÖF hariç tüm anksiyete bozuklukları için kullanılabilir. SSGİ'lerin anksiyolitik etkinliğinin belirgin hale geldiği 2-3 haftalık süre içinde BZ'lerin kullanımı gerekebilmektedir. SSGİ'lerde de kesilme sendromu görülmektedir. Bu, daha kısa bir yarılanma ömrüne sahip, paroksetin gibi ilaçlar ile daha yaygındır. Diğer yan etkiler arasında cinsel işlev bozukluğu, sedasyon ve terleme bulunmaktadır [60]. Sitalopram, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin anksiyete bozuklukları tedavisinde önerilen ve kabul görmüş SSGİ ilaçlardır.

1.7.2.1.3. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler)

MAOI'ler presinaptik nöronlarda bulunan MAO enzimini inhibe ederek; sinapslara artmış amin yapıları nörotransmitter salınımı ile sonuçlanan monoamin metabolizması için önemli bir yolak oluştururlar [107]. Beyinde NA, dopamin, serotonin ve adrenalin düzeyini yükseltirler ve bu nöromedyatörlerin etkinliğini arttırırlar [76]. TSA'lar gibi MAOI'ler de önemli bir yan etki profiline sahiptir. MAOI'lerin kullanımı

ayrıca tiramin içeren gıdaların alımını takiben bir hipertansif krize neden olma riski nedeni ile sınırlıdır. Benzer bir reaksiyon ilaç etkileşimleri sonucu da görülür [60]. İrreversibl MAOI'lerinden fenelzin sosyal fobi tedavisinde üzerinde en çok araştırma yapılan ilaçtır. Fenelzin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise 16 hafta sonra moklobemid ile %80, fenelzin ile %90 oranında hastalık belirtilerinin tama yakın iyileştiği görülmüştür [108].

1.7.2.1.4. Vortioksetin

Yeni bir antidepresan olan vortioksetin çeşitli kontrollü çalışmalarda YAB için araştırılmaktadır ancak bir meta analize göre plaseboya kıyasla belirgin bir iyileşme sergileyemediği belirtilmiştir [105]. Vortioksetinin kesin etki mekanizması henüz bilinmemekle birlikte, serotonin geri alımının engellenmesi yoluyla çalıştığı hipotezi bulunmaktadır. Bununla birlikte, çeşitli serotonin reseptörlerinin doğrudan modülasyonu ile de çalışması, vortioksetini diğer SSGİ'lerden farmakolojik olarak farklı kılmaktadır [106].

1.7.2.2. Buspiron

Anksiyolitik ilaç olarak kullanılan bu serotonerjik agonist ilaç, nöronlarda bulunan 5-HT_{1A} reseptörlerini aktive etmektedir [76, 105]. Klinikte YAB tedavisinde kullanılan buspironun anksiyolitik etkinliği BZ'lere benzemektedir. Genelde buspiron BZ'lere oranla daha az sedasyona sebep olmakta ve psikomotor işlevi azaltmamaktadır [66]. Ayrıca, bağımlılık yapmamasıyla diğer anksiyolitiklerden ayrılmaktadır. Dezavantajı ise etkisinin geç başlamasıdır. Dopaminin D₂ ve serotoninin 5-HT₂ reseptörlerine de afinitesi olduğundan etkisinin ortaya çıkmasında bu reseptörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir [109]. Deneysel farmakoloji çalışmalarında test maddesinin anksiyolitik etkinliğini değerlendirirken karşılaştırma yapmak amacıyla referans ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır [110].

1.7.2.3. β -Blokörler

Anksiyolitik ilaçların alternatif bir sınıfı β -blokörlerdir. β -blokörlerin kullanımı, sempatik sistemin aktivasyonu ile indüklenen anksiyete ile ilgili somatik belirtileri hafifletmeyi amaçlamaktadır. BZ'lerle karşılaştırıldığında β -blokörler, kognitif bozukluklarda azalma, bağımlılık yapmama ve uyku haline sebep olmama gibi bazı

avantajlar göstermektedir. Bununla birlikte, çoğu hipotansiyon ve baş dönmesi gibi kardiyovasküler birçok yan etkiye neden olur. Buna ek olarak, β -2 blokajına bağlı olarak, astımlı ve kronik pulmoner tıkanma hastalarında bu ilaç sınıfı kontrendikedir. Ek olarak, insülin veya oral hipoglisemik ilaçları kullanan hastalarda hipoglisemi maskelenebileceğinden, diyabetli hastaların da β -blokör almaması gerekmektedir [114].

1.7.2.4. Antipsikotikler

Tarih boyunca major sakinleştiriciler olarak kullanılmış olan antipsikotikler, ciddi yan etkileri nedeniyle refrakter anksiyete bozukluklarının tedavisinde oldukça sınırlı role sahiptirler. Olanzapin, risperidon ve ketiapin gibi daha yeni atipik ilaçların tedaviye dirençli OKB ve YAB’da kullanımlarına ilişkin çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur [60]. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde atipik antipsikotikler, SSGİ’ler ve diğer antidepresanlar ile birlikte yardımcı maddeler olarak kullanılmıştır ve veriler ilaçlara dirençli hastalarda anksiyete durumlarını kontrol edebileceklerini göstermiştir. Yine de, antipsikotiklerin anksiyolitik ilaçlar olarak kullanılmasına yönelik daha fazla araştırma gerekmektedir [114].

1.7.3. Diğer etki mekanizmalarına sahip ilaçlar

1.7.3.1. Antihistaminikler

Bazı ülkelerde merkezi olarak etkili olan H₁-histamin reseptör antagonisti olan hidrosizinin uzun süredir kullanımı, YAB’da kontrollü araştırmalarda pozitif bulgularla desteklenmektedir. Hidrosizin, uykuyu teşvik eder ve anksiyolitik etkileri erken başlangıçlıdır. Sedasyona rağmen, sıklıkla bu etkiye tolerans görülür ve psikomotor performans üzerindeki etkileri BZ’lere göre daha düşüktür. İyi tolere edilebilir ve çekilme etkileri bildirilmemiştir. Etkinliğinin kanıtları geniş olmasa da, hidrosizin, standart tedavilerin uygun olmadığı bazı YAB hastaları için alternatif seçenek sunmaktadır [98].

1.7.4. Bitkisel tedaviler

Bitkilerle tedavi, orijini Çin’e dayanan, bilinen en eski tedavi şeklidir [115]. 20. yy’da ilaçların saflaştırılması, sentetik olarak sentezi, etken maddenin farmakokinetiğinin etkilenmeye çalışılması ve standardizasyonu amaçlandığından batı

tıbbında bitkisel ilaçlar yerini saf etken maddenin kullanıldığı endüstriyel ilaçlara bırakmıştır ancak kimyasal ilaçların bazı yıkıcı ve istenmeyen etkilerinden dolayı çoğu hasta hastalıklarının tedavisi için bitkisel ilaçları kullanmayı tercih etmektedir [115-116].

Günümüz ilaçlarının %25'inin aktif etken maddesi bitkiseldir. Doğal ürünlere giderek artan ilgi bitkisel ilaçların kullanımını ve pazar paylarını arttırmıştır. Amerika'da yılda yaklaşık 1.5 milyar dolar, yasal olarak diyet ilavesi şeklinde sınıflandırılan bitkilere harcanmaktadır. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) bu ilaçlara yiyeceklere uygulanan kalite kontrol sistemini uygulamaktadır. Ancak, bu ilaçların spesifik içeriklerindeki konsantrasyonların belirlenmesi ve bu içeriğin bitkisel maddelerin klinik aktivitesiyle ilişkisi halen araştırılmaktadır [115].

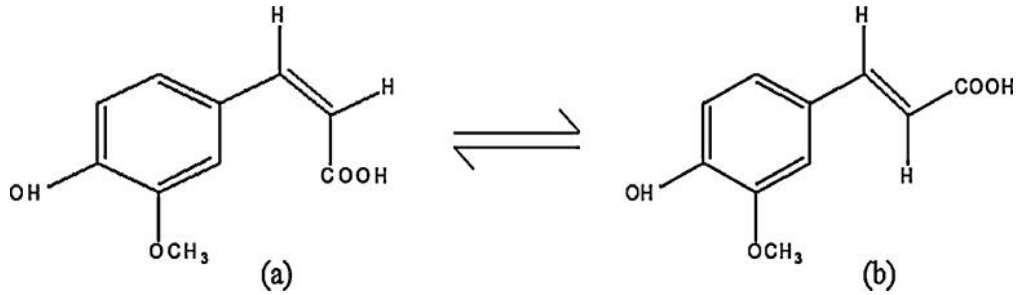
Anksiyete yaşayan kişilerin %43'ünün tamamlayıcı tedavilere başvurduğu ve bu tamamlayıcı tedaviler içerisinde en popüler olanın ise bitkisel tedaviler olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, kişilerin bitkisel tedavileri denemek için en yaygın görülen nedenin anksiyete bozuklukları olduğu belirtilmiştir [117]. Kessler, Soukup ve Davis (2001, s.291). ABD'de anksiyete ve depresyon tedavisi için bitkisel ilaçlar ve diğer tamamlayıcı ürünlerin çok sık olarak kullanıldığını ortaya koymuştur. Çok geniş ölçekli bu çalışmaya göre en çok kullanım nedenleri depresyon, anksiyete ve uykusuzluk olarak bildirilmiştir. Werneke, Turner ve Priebe (2006, s.110) psikiyatrik bozukluklarda bitkisel ilaç kullanımını gözden geçirmiş; kavanın anksiyetede en çok araştırılan bitki olduğu ve anksiyolitik etkisiyle ilgili kanıtlar olduğu sonucuna varmışlardır. Pittler ve Ernst (2000, s.84) bir çalışmada kavanın anksiyeteyi azalttığını, anksiyolitik etkisinin plaseboya göre üstün olduğunu bildirmiştir. Buna rağmen Ernst (2006, s.207) anksiyete azaltma etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, kavanın hepatotoksik etkisi nedeniyle İngiltere'de pazardan çekildiğini belirtmiştir [115]. Kava bitkisine ek olarak bazı bitkilerin yükseltilmiş artı labirentte açık kollara geçiş sayısını arttırdığı ve halk ilacı olarak anksiyeteyi azaltmak için kullanıldıkları görülmektedir. Bunlar arasından bazıları *Panax ginseng* (Araliaceae), *Passiflora coerulea* (Passifloraceae), *Matricaria recutita* (Compositae), *Azadirachta indica* (Meliaceae), *Cassia siamea* (Caesalpiniaceae), *Tilia tomentosa* (Tiliaceae), *Sesbania grandiflora* (Fabaceae), *Zingiber officinale* (Zingiberaceae), *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae) ve *Casimiroa edulis* (Rutaceae)'tir [121-127]. Anksiyolitik etkinliğe sahip oldukları bilinen *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng*, *Azadirachta indica*, *Cassia siamea*, *Zingiber*

officinale ve *Ginko biloba* bitkilerinin yapılarında ferulik asit bulunduğu gösterilmiştir [128-132]. Ferulik asit içerdiği bilinen *Melittis melissophyllum*'dan hazırlanan çayın anksiyolitik olarak kullanıldığı bildirilmiştir [10, 11]. *Biebersteinia multifida* DC (Geraniaceae) bitkisinin köklerinden hazırlanan geleneksel preparatlar, anksiyolitik olarak fobi tedavisinde kullanılmaktadır ve kök ekstresi ile yapılan deneysel çalışmada anksiyolitik etkinlik gösterilmiştir. Ekstrenin biyoaktif bileşenleri ise umbelliferon, skopoletin ve ferulik asit olarak belirlenmiştir [12].

1.7.4.1. Ferulik asit

İlk kez *Ferula foetida*'dan izole edilen ferulik asit (*4-hidroksi-3-metoksisinnamik asit*) ilk ismini bitkinin adından almıştır [133].

1925 yılında ferulik asit, kimyasal olarak sentezlenmiş ve bir doymamış yan zincir varlığı ve ayrıca *cis* ve *trans* izomerik formların varlığı tasvir edilerek yapısal olarak spektroskopik tekniklerle doğrulanmıştır (Bkz. Şekil 1.5) [133].



Şekil 1.5. Doğada bulunan ferulik asit'in iki farklı izomer formunun şematik sunumu (a) *cis* konformasyonu (b) *trans* konformasyonu [133].

Ferulik asit yaygın olarak pirinç, buğday, yulaf ve ananas gibi bitkilerde; ot, tahıl, sebze, çiçek, meyve, yaprak, fasulye, kahve, enginar, fıstık ve fıstık tohumlarında bulunur. Bir grup araştırmacı, pirincin yağından elde edilen steril esterlerin antioksidan özelliklerini keşfedince ferulik asitin biyolojik kullanımları dikkat çekmiştir. Ferulik asitin, anti-oksidan, anti-alerjik, hepatoprotektif, antikanserojenik, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antiviral, vazodilatör etki, antitrombotik, spermelerin canlılığını arttırmaya yardımcı etkileri gibi biyomedikal etkileri ile geniş bir çeşitlilik sergilediği bildirilmiştir [133].

Ferulik asitin yapılan çeşitli çalışmalarla santral sinir sistemiyle ilişkili etkileri de ortaya konmuştur. Örneğin; nöroprotektif etkisi olarak kronik uygulanan ferulik asitin fareleri β -amiloid peptid toksisitesine karşı koruduğu gösterilmiştir. Ferulik asit anti-inflamatuar ve antioksidan özellikler de dahil olmak üzere pleiyotropik biyolojik aktivitelere sahiptir ve bu da uzun süreli uygulanmanın alzheimer hastalığının ilerlemesini geciktirdiğini düşündürmektedir. Nörolojik hastalıklar kapsamında bakıldığında, intravenöz ferulik asit uygulamasının serebral iskemi ile indüklenen sinir hücresi ölümüne karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir [134]. Yabe vd. (2010, s.515) ferulik asitin *in vitro* sinir kökü/progenitör hücrelerin çoğalmasını arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda kortikosteron ile tedavi edilen farelerin dentat girusta yeni nesil hücre oluşumunu da teşvik ettiğini bildirmiştir [135]. Ojha vd. (2015, s.5499) ise ferulik asitin parkinson hastalığındaki dejeneratif değişikliklere karşı umut verici nöroprotektif etki sağladığını ve bu koruyucu etkilerine antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin aracılık ettiğini göstermişlerdir [136].

Zeni vd. (2012, s.70) yaptıkları çalışmada kuyruk asma testinde, ferulik asitin kuyruk asma ve zorunlu yüzme testinde sergilediği antidepresan benzeri etkilerine serotonerjik sistemin aracılık ettiğini bildirmişleridir [138]. Chen vd. (2015, s.129) çalışmalarında iki iyi valide edilmiş fare modeli olan kuyruk asma ve zorlu yüzme testlerini kullanarak ferulik asitin potansiyel antidepresan etkilerini analiz etmişlerdir. Çalışmada 10, 20, 40 ve 80 mg/kg (*p.o.*) ferulik asit uygulamasının iki testte de immobilité zamanını azalttığı bildirilmiştir. Depresyon benzeri etkileri etkileyen bu dozlarda lokomotor aktivite üzerine bir etki gözlenmemiştir. Daha ileri bir çalışma olarak yapılan nörokimyasal analizlerde ferulik asitin beyindeki duygudurum bozuklukları ile ilişkili olan hipokampus ve frontal korteks bölgelerinde monoamin nörotransmitter seviyelerinde artışa sebep olduğu önerilmektedir. Yüksek dozda ferulik asit tedavisinden sonra hipotalamusta artmış serotonin ve norepinefrin eğilimi bildirilmiştir. 40 ve 80 mg/kg ferulik asit uygulaması ile frontal korteks ve hipokampüsteki MAO_B aktivitesi belirgin olarak değişmezken, MAO_A aktivitesinin inhibe olduğu bildirilmiştir. Ferulik asit tedavisinden sonra fare hipokampusu ve frontal kortekslerinde serotonin ve norepinefrin seviyelerinin yükseldiği ancak dopamin seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir. Bu değişikliklerin aynı beyin bölgelerindeki MAO_A aktivitesinin inhibisyonuna atfedilebileceği ihtimali vurgulanmıştır [139].

Ferulik asit, hidroksil ve peroksil serbest radikallerinin bir temizleyicisi olarak bilinmekte ve bu nedenle güçlü antioksidan aktiviteler sergilemektedir [139]. Yapılan çalışmalarda, anksiyete benzeri davranışlar ile oksidatif stres ilişkisi yaygın olarak ortaya konmuştur. Bu çalışmalar, reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltmayı hedefleyen bir terapinin muhtemelen oksidatif stres ve kaygıların üstesinden gelmek için faydalı bir etkiye sahip olacağını önermektedir [141, 142]. Ek olarak, Kuloğlu vd. (2002, s.27) oksidatif stres ile bazı anksiyete bozuklukları (OKB ve PB) arasında bir bağlantı kurarak oksidatif metabolizma gibi diğer sistemlerin anksiyete regülasyonunu etkileyebileceğini göstermişlerdir. Oksidatif stres ile patolojik anksiyete arasında bir bağ oluşturan bu bulgular, oksidatif durum ile normal anksiyete arasındaki bağlantıyı ve ayrıca hücrel oksidatif stres ile emosyonel stres arasındaki muhtemel nedensel ilişkiyi ele alan bazı yeni çalışmalara ilham kaynağı olmuştur [140]. Antioksidanların temizleyici radikaller yoluyla reaktif oksijen ve reaktif azot türlerini temizleyebilecekleri ve beyindeki oksidatif ya da nitrosatif stres kaynaklarının neden olduğu nöronal hasara karşı koruyucu olacak şekilde oksidatif stres yolağını baskılayabilecekleri belgelenmiştir. Bunun da anksiyete ve depresyon semptomlarında remisyon ile sonuçlanacağı öngörülmektedir [144]. Yapılan çalışmalar sıklıkla güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler sergileyen polifenol bileşiklerinin major depresif bozuklukların ve anksiyetenin tedavisinde ümit verici ajanlar olabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır [13, 139].

Daha önce Anadolu Üniversitesi Yerel Etik Kuruldan 2014-27 karar numarası ile etik onayı alınmış çalışmamızda ferulik asitin anksiyolitik etkinliği değerlendirilmiş ve anksiyolitik etkinliğin değerlendirildiği modellerde 100 mg/kg dozda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. 100 mg/kg, *p.o.* ferulik asit, pozitif standart diazepam (1 mg/kg, *i.p.*) benzer olarak, yükseltilmiş artı labirente kapalı kolda geçirilen zamanı belirgin olarak azaltmış ve delikli tahta testinde ise kafa dalma sayısını anlamlı şekilde arttırmıştır [13].

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, planlanan bu tez çalışmasında, anksiyete oluşumunda önemli rolleri olduğu bilinen GABA_Aerjik ve serotonerjik sistemlerin sırasıyla GABA_A reseptör antagonisti FLU (3 mg/kg, *i.p.*) ve 5-HT_{1A} antagonisti WAY-100635 (1 mg/kg, *i.p.*) kullanılarak farelerde ferulik asitin delikli-tahta, yükseltilmiş labirent ve açık-alan testlerinde gösterilen anksiyolitik etkinliğine katkısının araştırılması planlanmaktadır.

2. YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasallar

Ferulik asit, %2 Tween 80, selektif 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635, GABA_A reseptör antagonisti Flumazenil. (Hepsi Sigma, St. Louis, A.B.D.'den elde edilmiştir.)

2.2. Kullanılan Cihazlar

Yükseltilmiş artı labirent cihazı, Delikli tahta cihazı (Ugo Basile, no. 6650, Varese, İtalya), Açık alan cihazı, Ultrasonik Su Banyosu (Heto, Allerod, Danimarka), Hassas Terazı (Ohaus, E12140, İsviçre).

2.3. Deney Hayvanları

Deneyler için ortalama 25-30 g ağırlığında BALB/c dişi fareler kullanılmıştır. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsüne ayarlanmış 22±1°C sıcaklığındaki iyi havalandırılan odalarda barındırılan hayvanlar deneysel prosedürler başlamadan 10 gün önce çalışılacak ortama alınmış ve deneyler başlayana kadar her gün her hayvan 5 dk süreyle araştırmacılar tarafından ellerek araştırmacılara alışması sağlanmıştır. Deneyler gün içinde saat 10:00 ve 16:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Deney süresince sıcaklık, ses ve aydınlatma koşulları sabit tutulmuştur. Beslenmeleri amacıyla standart yem pelletleri ve çeşme suyu verilmiş ve herhangi bir etkileşim olasılığına karşın hayvanlar deneylerden 6 saat kadar öncesinden aç bırakılarak sadece su ile beslenmeleri sağlanmıştır. Bu çalışmanın deneysel protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından Etik Kurul Onayı alınmıştır (Karar no: 486).

2.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları

Deneysel çalışmalar için her biri 6 fare içeren toplam 6 ayrı deney grubu oluşturuldu. İlk gruba oral yolla eşit hacim çözücü (%2 Tween 80) uygulaması yapıldı ve kontrol grubu olarak kabul edildi. İkinci deney grubuna daha önceki çalışma sonuçlarımızdan hareketle etkili bulduğumuz 100 mg/kg, dozda ferulik asit uygulaması gavaj seti yardımıyla oral olarak yapıldı. Üçüncü bir grup ferulik asitin anksiyolitik etkisine GABA_A reseptör sistemin katılımını test etmek amacıyla oluşturuldu. Bu gruba

GABA_A reseptör antagonisti flumazenil (3 mg/kg, *i.p.*) ön tedavisi ardından 30 dk. sonra 100 mg/kg ferulik asit uygulandı. Dördüncü bir grup ferulik asitin anksiyolitik etkisine serotonerjik sistemin katılımını test etmek amacıyla oluşturuldu. Bu gruba da 5-HT_{1A} antagonisti WAY-100635 (1 mg/kg, *i.p.*) ön tedavisi ardından 30 dk sonra 100 mg/kg ferulik asit uygulandı. Ayrıca ayrı ayrı flumazenil ile WAY-100635 ve 30 dk. ardından çözücü uygulaması yapılan iki ayrı grup oluşturuldu. Antagonist doz ve etki süreleri daha önce yapılan çalışmalar tarafından belirlendi [145]. Anksiyete davranışları ferulik asit veya çözücü uygulamasından 45 dk sonra delikli tahta, yükseltilmiş labirent ve açık alan testleri ile ölçüldü.

2.5. Anksiyete Modelleri

2.5.1. Delikli-tahta testi

16 eşdeğer delikten oluşan ve yerden yüksekliği 15 cm yüksekte konumlandırılan delikli tahta cihazı (Ugo Basile, No. 6650, Varese, Italya) kullanıldı. Fareler teker teker delikli tahta cihazının merkezine araştırmacıya sırtı dönük olacak şekilde bırakılıp cihazın üzerindeki delikleri keşfetmek üzere serbest bırakıldı. Farenin cihaza konulmasından itibaren tahta üzerindeki keşfedilen delik sayısı ve bu deliklere kafasını kaç kez daldırdığı (toplam kafa daldırma sayısı) 5 dk boyunca kaydedildi [146].

Hayvanın deliklere kafa daldırma sayıları, aktiviteyi değerlendirme açısından hayvanın kuyruğunun deliklere girmesi sakınca yaratabileceğinden manuel olarak ölçüldü. Her deneyden sonra cihazın yüzeyi %70 etanol ile temizlendi.

2.5.2. Açık alan testi

Antrasit pleksiglasdan (44 cm x 44 cm x 30 cm) yapılan ve zemini 16 eşit kareden oluşan cihaz kullanıldı. Her hayvan nazikçe merkez bölgeye bırakıldı ve davranışları 5 dk süresince kamera ile kayıt edildi. Merkezde geçilen kare sayısı (alanın ortasındaki 4 kare), merkezde geçirilen zaman ve kalkma/yükselme/rearing sayısı değerlendirildi [147]. Her deneyden sonra cihazın yüzeyi %70 etanol ile temizlendi.

Ayrıca açık alan testinden elde edilen bulgulardan hareketle lokomotor aktivite de değerlendirilmiştir. Açık alan testi, hayvanların sosyal izolasyon stresine yanıt olarak lokomotor aktivite ve anksiyete davranışlarını aydınlatmak için kullanılmaktadır.

2.5.3. Yükseltilmiş artı labirent testi

Yerden 50 cm yükseklikte iki açık ve iki kapalı koldan ve bunların birleştiği merkez bölgeden oluşan artı şekilli düzenek kullanıldı. Düzeneğin merkezine bırakılan hayvanın açık ve kapalı kollarda geçirdiği süreler ve açık ve kapalı kollara giriş sayıları 5 dk süreyle kaydedildi [14, 139]. Her deneyden sonra cihazın yüzeyi %70 etanol ile temizlendi.

2.6. İstatiksel Analiz

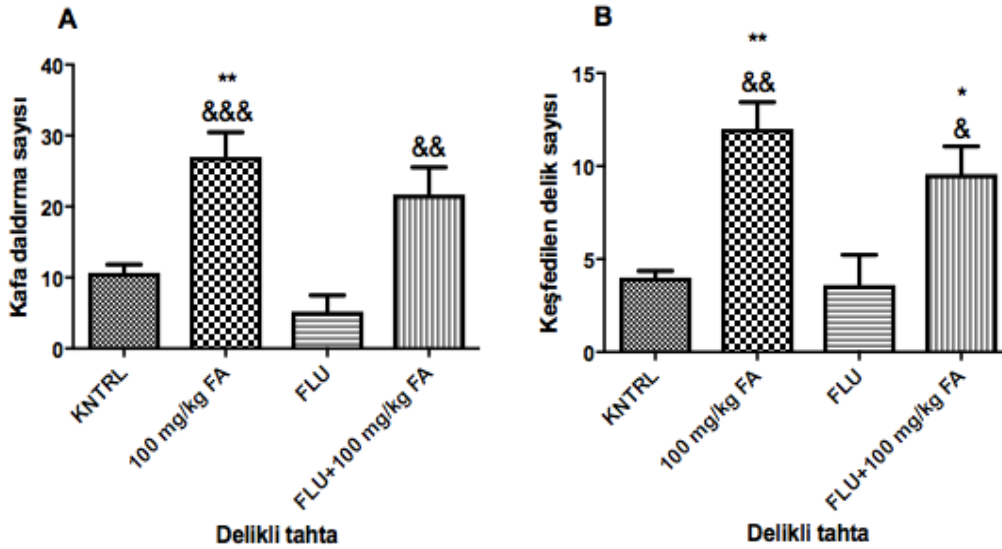
İstatiksel değerlendirme Graphpad Prism ver. 5.0 paket programı ile tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi ile yapılmıştır. Analiz sonuçları ortalama \pm standart hata (SH) olarak ifade edilmiş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

3. BULGULAR VE YORUM

3.1. Ferulik Asitin Anksiyolitik Etkisinde GABA_Aerjik Sistemin Rolü

Şekil 3.1’de delikli tahta testinde GABA_A reseptör antagonisti flumazenil (3 mg/kg, *i.p.*) ön-uygulamasının 100 mg/kg ferulik asitin anksiyolitik etkinliğini ne ölçüde değiştirdiği görülmektedir. 100 mg/kg ferulik asit, kontrol grubuna ve yalnızca flumazenil uygulanan gruba göre kafa daldırma sayısını (Bkz. Şekil 3.1A) anlamlı olarak yükseltmişken (sırasıyla $**P<0.01$ ve $***P<0.001$); flumazenil ön-uygulamasının ferulik asit etkisini antagonize etmede anlamlı ölçüde başarılı olamadığı görülmektedir. Flumazenil ön-uygulaması yapılan grubun kafa daldırma sayısı kontrol grubuna göre anlamlılığını yitirmişken yalnızca flumazenil uygulanan grubun değerlerine göre anlamlılığını korumuştur ($&P<0.01$).

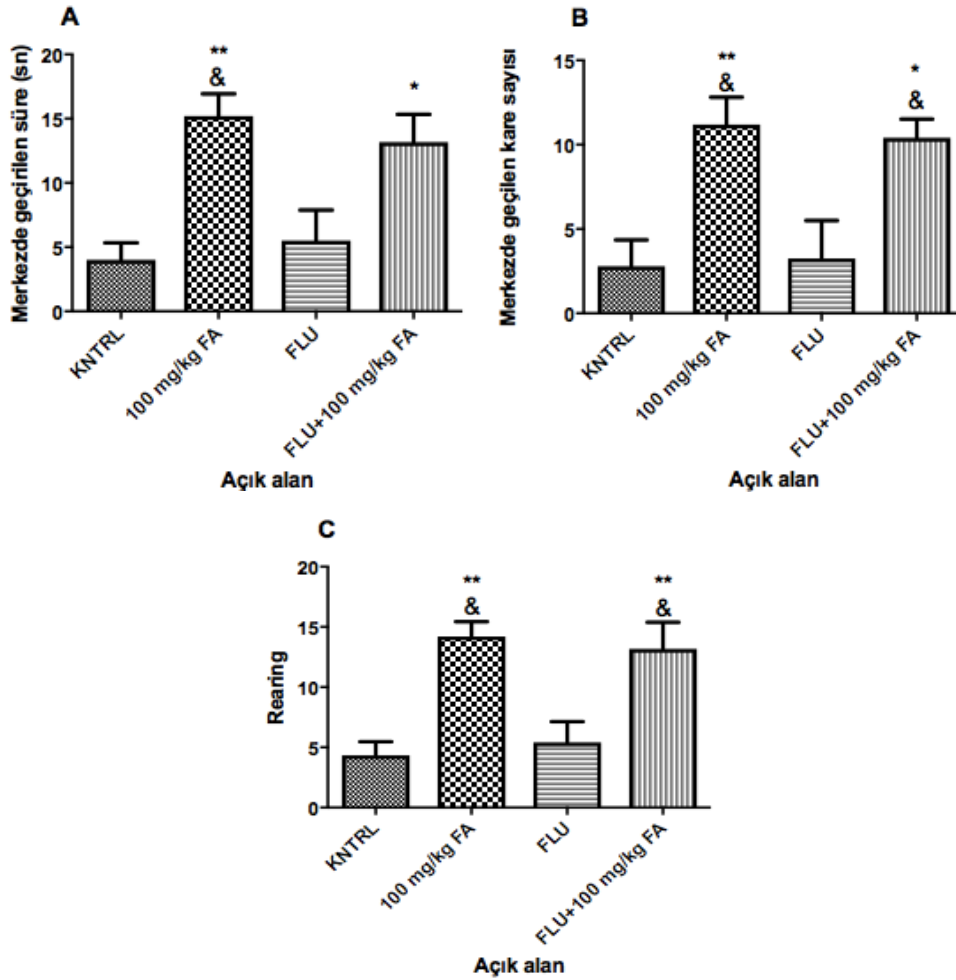
Keşfedilen delik sayısı değerlendirildiğinde (Bkz. Şekil 3.1B); flumazenil ön-uygulamalı grupta ferulik asitin keşfedilen delik sayısı üzerindeki anlamlı etkisinde ($**P<0.01$: kontrole göre ve $&P<0.01$: FLU grubuna göre) göreceli bir geri dönüş görülse de anlamlı etkinin ($*P<0.05$: kontrole göre ve $&P<0.05$: FLU grubuna göre) devam ettiği görülmektedir.



Şekil 3.1. Flumazenil (3 mg/kg, *i.p.*) ön uygulamasının delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) parametreleri üzerine etkisi

KNTRL: Kontrol, FA: Ferulik asit, FLU: Flumazenil $*P<0.05$, $**P<0.01$; KNTRL grubuna göre anlamlı farklılık. $&P < 0.05$, $&&P < 0.01$, $&&&P<0.001$; FLU grubuna göre anlamlı farklılık. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır (n=6).

Şekil 3.2’de açık alan testinde flumazenil (3 mg/kg, *i.p.*) ön-uygulamasının 100 mg/kg ferulik asitin anksiyolitik etkinliğini ne ölçüde değiştirdiği görülmektedir. 100 mg/kg ferulik uygulanan farelerde merkezde geçirilen süre (Bkz. Şekil 3.2A), merkezde geçilen kare sayısı (Bkz. Şekil 3.2B) ve rearing (Bkz. Şekil 3.2C) kontrol grubuna ve yalnızca flumazenil uygulanan gruba göre anlamlı (sırasıyla, $**P<0.01$ ve $^&P<0.05$) olarak yükselmiştir. Flumazenil ön uygulaması açık alan testinde ölçülen hiçbir parametreyi anlamlı olarak geri çevirmemişken flumazenil ön-uygulamalı grubun merkezde geçirilen süre, merkezde geçilen kare sayısı ve rearing değerleri kontrol grubuna göre anlamlı kalmıştır (sırasıyla; $*P<0.05$, $*P<0.05$ ve $**P<0.01$).



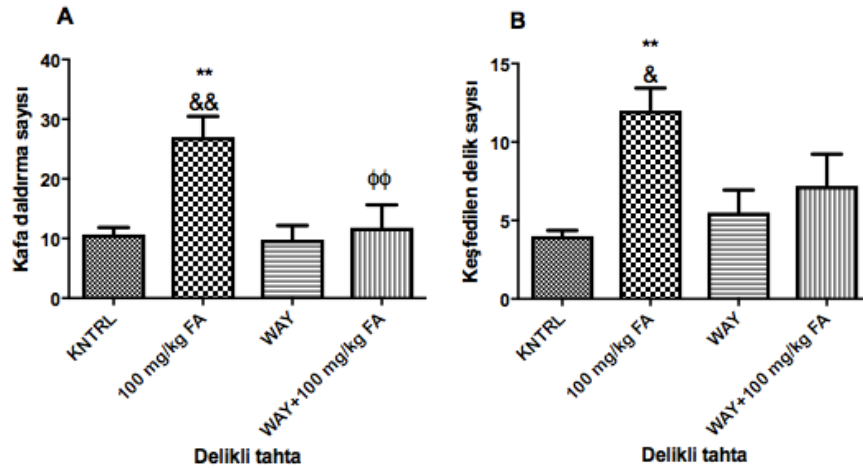
Şekil 3.2. Flumazenil (3 mg/kg, *i.p.*) ön uygulamasının açık alan testinde ölçülen merkezde geçirilen süre (A) ve merkezde geçilen kare sayısı (B) ve rearing (C) parametreleri üzerine etkisi

KNTRL: Kontrol, FA: Ferulik asit, FLU: Flumazenil $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$ KNTRL grubuna göre anlamlı farklılık. $^&P<0.05$; FLU grubuna göre anlamlı farklılık. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır (n=6).

Etki mekanizması çalışmaları için yapılması amaçlanan modellerden biri olan yükseltilmiş artı labirent testinde ise, 100 mg/kg ferulik asitin anksiyolitik-benzeri etkinliği daha önce yapılan ön çalışma sonuçlarımıza paralel şekilde anlamlı ve tekrar edilebilir bir sonuç vermediği için gerçekleştirilmemiştir.

3.2. Ferulik Asitin Anksiyolitik Etkisinde Serotonerjik Sistemin Rolü

Şekil 3.3'te delikli tahta testinde selektif 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635 (1 mg/kg, *i.p.*) ön-uygulamasının 100 mg/kg ferulik asitin anksiyolitik etkinliğini ne ölçüde değiştirdiği görülmektedir. 100 mg/kg ferulik asit; kontrol grubu ve yalnızca WAY-100635 uygulanan gruba göre kafa daldırma sayısını (Bkz. Şekil 3.3A) anlamlı olarak yükseltmiştir (sırasıyla $**P<0.01$ ve $\&\&P<0.01$). WAY-100635 ön uygulaması kafa daldırma sayısını 100 mg/kg ferulik asit uygulanan gruba göre anlamlı olarak ($\Phi\Phi P<0.01$) antagonize ederken, WAY-100635 ön uygulaması yapılan grup kontrol grubu ve yalnızca WAY-100635 uygulaması yapılan gruba göre anlamlılık gösterememiştir.



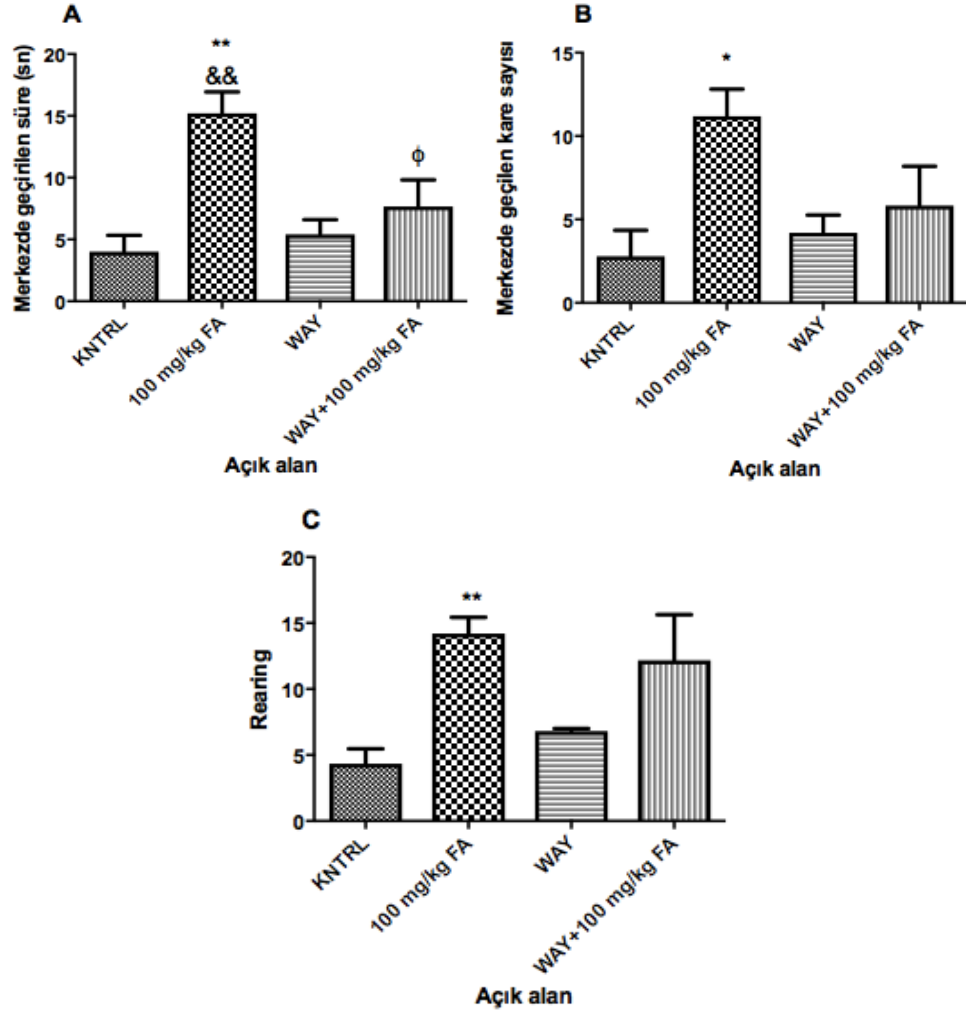
Şekil 3.3. WAY-100635 (1 mg/kg, *i.p.*) ön uygulamasının delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) parametreleri üzerine etkisi

KNTRL: Kontrol, FA: Ferulik asit, WAY: WAY-100635 $**P<0.01$ KNTRL grubuna göre anlamlı farklılık. $\&P<0.05$, $\&\&P<0.01$; WAY grubuna göre anlamlı farklılık. $\Phi\Phi P<0.01$; 100 mg/kg FA grubuna göre anlamlı farklılık. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır (n=6).

Benzer şekilde 100 mg/kg ferulik asit uygulaması keşfedilen delik sayısını (Bkz. Şekil 3.3B) kontrol grubu ve yalnızca WAY-100635 uygulanan gruba göre anlamlı

şekilde (sırasıyla $**P<0.01$ ve $^{\&}P<0.05$) yükseltirken, WAY-100635 ön uygulaması keşfedilen delik sayısındaki anlamlı artışı belirgin bir şekilde geri çevirmiş hatta kontrol ve yalnızca WAY-100635 uygulanan gruba göre anlamlı etkinin oluşmasını önlemiştir.

Şekil 3.4'te açık alan testinde selektif 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635 (1 mg/kg, *i.p.*) ön uygulamasının 100 mg/kg ferulik asitin anksiyolitik etkinliğini ne ölçüde değiştirdiği görülmektedir. 100 mg/kg ferulik asit uygulanan farelerde merkezde geçirilen süre (Bkz. Şekil 3.4A), merkez kare geçiş sayısı (Bkz. Şekil 3.4B) ve rearing davranışı (Bkz. Şekil 3.4C) anlamlı olarak (sırasıyla $**P<0.01$, $*P<0.05$, $**P<0.01$) yükselmiştir. WAY-100635 ön uygulamalı grupta, merkezde geçirilen süre (Bkz. Şekil 3.4A) anlamlı olarak ($^{\Phi}P<0.05$) ve merkezde geçilen kare sayısı (Bkz. Şekil 3.4B) belirgin olarak antagonize olmuştur. Ayrıca her iki parametre kontrol ve yalnızca WAY-100635 uygulaması yapılan gruba göre anlamlılığını kaybetmiştir. Rearing (Bkz. Şekil 3.4C) davranışında WAY-100635 ön uygulaması ferulik asitin bu davranış üzerindeki etkinliğini anlamlı olarak geri döndürmemiş fakat kontrol ve yalnızca WAY-100635 ön uygulaması uygulanan gruba göre anlamlı etkinin kaybolmasına neden olmuştur.



Şekil 3.4. WAY-100635 (1 mg/kg, i.p.) ön uygulamasının açık alan testinde ölçülen merkezde geçirilen süre (A), merkezde geçilen kare sayısı (B) ve rearing (C) parametreleri üzerine etkisi

KNTRL: Kontrol, FA: Ferulik asit, WAY: WAY-100635 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; KNTRL grubuna göre anlamlı farklılık. &P < 0.01 ; WAY grubuna göre anlamlı farklılık. ^φ $P < 0.05$, 100 mg/kg FA grubuna göre anlamlı farklılık. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır (n=6).

Etki mekanizması çalışmaları için yapılması amaçlanan modellerden biri olan yükseltilmiş artı labirent testinde ise, 100 mg/kg ferulik asitin anksiyolitik-benzeri etkinliği daha önce yapılan ön çalışma sonuçlarımıza paralel şekilde anlamlı ve tekrar edilebilir bir sonuç vermediği için gerçekleştirilmemiştir.

4. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

4.1. Sonuç

Bu tez çalışmasında ferulik asitin anksiyolitik-benzeri etkinliğine 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635 kullanılarak serotonerjik ve GABA_A reseptör antagonisti flumazenil kullanılarak GABAerjik sistemlerin katılımı, geçerliliği kanıtlanmış anksiyete modelleri olan delikli-tahta, açık-alan ve yükseltilmiş labirent testleriyle araştırılmıştır. Delikli-tahta ve açık-alan testlerinde gösterilen ferulik asitin anksiyolitik-benzeri etkinliğine söz konusu sistemlerden serotonerjik sistemin katılımının GABAerjik sisteme oranla daha belirgin olduğu tespit edilmiştir.

4.2. Tartışma

İlaçların anksiyete üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde deneysel anksiyete modellerinin büyük önemi bulunmaktadır [148]. Delikli tahta testi kemirgenlerde anksiyeteyi ve davranışsal farmakolojinin birçok alanında keşif davranışını test etmek için oldukça geniş çapta kullanılan bir deneysel modeldir [150]. Delikli tahta, özellikle fareler için uygulanabilir bir keşif tekniğidir. Kemirgenlerin emosyonel durumunu değerlendirmeye ilişkin sık kullanılan bir yöntem olan delikli tahta testinde, deney hayvanının test süresi boyunca düzenek üzerinde bulunan 16 adet deliğe “toplam kaç kez kafa daldırdığı” ve bu süre boyunca eşdeğer özellikteki bu deliklerden “kaç tanesini keşfedebildiği” gibi bazı parametreler değerlendirilmektedir [5, 151]. Genel olarak, yüksek seviyedeki kafa daldırma keşif davranışı göstergesi olarak yorumlanırken, düşük seviyelerin keşif davranışı eksikliğinden kaynaklandığı veya hayvanda yüksek anksiyete benzeri bir durumu yansıttığı varsayılır. Anksiyolitik etkinliği kesin olarak gösterilmiş BZ’ler gibi ilaçlar delikli tahta cihazındaki kafa daldırma sayısını artırır [60]. Bu tez çalışmasında kullanılan 100 mg/kg ferulik asitin delikli tahta testinde hem kafa daldırma hem de keşfedilen delik sayısında artışa neden olması ferulik asitin anksiyolitik benzeri etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir [13]. Yapılan çalışmalar anksiyolitik etkinliği yorumlamaya yarayan keşif ve anksiyetede, GABA, serotonin ve noradrenalin gibi birçok nörotransmitterin rol oynadığını göstermektedir [14]. Beyindeki temel inhibitor nörotransmitter olan GABA’nın çok sayıda fiziksel ve psikolojik sürecin düzenlenmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile, GABA sistemindeki bir düzensizliğin; anksiyete de dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde yer aldığı bilinmekte ve santral GABA sistemindeki bir bozukluk

uzun sürelerden beri anksiyete bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla GABA nörotransmisyonunun artırılmasıyla anksiyolitik etki beklenir [54, 152].

Tez deneyleri sonuçlarına bakıldığında ferulik asitin delikli tahta testinde oluşturduğu davranış değişiklikleri anksiyolitik etkinliğin GABA_Aerjik sistemle ilişkisini araştırmak için sıklıkla kullanılan GABA_A reseptör antagonisti flumazenil ile etkili bir şekilde geri çevrilememiştir. Dolayısıyla gözlenen etkinliğe GABA_Aerjik sistemin katılımının primer düzeyde olmadığı düşünülmektedir. Fakat ferulik asitin anksiyolitik benzeri etkinliğinde belirgin olmasa bir düşüş gözlenmiştir. Dolayısıyla GABA_Aerjik tonusun dolaylı yollardan ferulik asit tarafından artırıldığı düşünülebilir. Örneğin; her ne kadar genel olarak presinaptik GABA salınımı 5HT_{1A} aracılıklı serotonerjik stimülasyon ile inhibe edilse de, benzer şekilde glutamat salınımı da azaltılır [153]. Glutamatın ise beyin GABA seviyesini dengeleyen en önemli nörotransmitterlerden biri olduğu bilinmektedir. Glutamat beyindeki faaliyetlerini, monoaminler ve GABA da dahil olmak üzere diğer nörotransmitterlerin salgılanmasını etkileyerek de yerine getirir [154]. Şöyle ki; azalan glutamat seviyeleri artmış bir GABA_Aerjik tonusa yol açıyor olabilir. Dolaylı yoldan gerçekleşen bu ve bunun gibi değişiklikler ferulik asitin etkinliğinin GABA antagonisti ile hafif de olsa olan düşüşünü açıklıyor olabilir. Fakat spekülatif olan bu sonucu netleştirmek için daha detaylı çalışma ve analizlerin yapılması gereklidir.

Ferulik asit etki-mekanizma çalışmaları dâhilinde bir diğer sistem olan serotonerjik sistemin anksiyolitik-benzeri etkiye katılımı 5-HT_{1A} reseptör aracılıklı serotonerjik yanıtların araştırılmasında standart olarak kullanılan selektif 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635 uygulaması ile gerçekleştirilmiştir [155]. Delikli tahta testinde gözlenen deneysel çalışma sonuçlarına bakıldığında WAY-100635 kullanımının ferulik asitin deliklere kafa daldırma sayısını anlamlı olarak ve keşfedilen delik sayısını ise belirgin bir şekilde antagonize ettiğini görüyoruz. Hatta WAY-100635 ön-uygulamasının ferulik asitin anksiyolitik etkinliğinin kaybolmasına neden olduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu sonuçlardan hareketle 5-HT_{1A} reseptör aracılıklı serotonerjik sistem modülasyonunun ferulik asitin anksiyolitik-benzeri etkinliğinde rol oynayan primer mekanizma olduğu düşünülebilir. Serotoninin reseptörleri aracılığıyla farelerde keşif davranışlarına aracılık ettiği bilinmektedir. Keşif davranışının serotonerjik düzenlenmesi 5-HT reseptör alt tiplerinin farklı etkilere aracılık etmelerinden dolayı yapısal olarak oldukça karmaşıktır. 5HT_{1A} reseptör stimülasyonu

anksiyolitik benzeri etkiler üretmektedir ve diğer alt tiplerin stimülasyonu da önem arz etmektedir [156]. Ayrıca Chen vd. (2015, s.129) çalışmalarında, ferulik asit tedavisinden sonra fare hipokampusu ve frontal kortekslerinde serotonin seviyelerinin yükseldiğini bildirilmiştir. Bu bulgular, bir önceki paragrafta tartışılan GABAerjik tonusun dolaylı yoldan azaltılması görüşünü destekler nitelikte bir fikir de doğurabilir.

Klasik laboratuvar anksiyete testlerinde yeni BZ olmayan anksiyolitiklerin inaktif olduğunu gösteren sonuçlar, anksiyete bozukluklarına çeşitli nörokimyasal sistemlerin karıştığı ve farklı etiyolojik kökenlere sahip olan heterojen bir bozukluk grubunu temsil ettiğinin anlaşılmasını ortaya koymuştur. Bu bulgular ayrıca anksiyete davranışının farklı yönlerini incelemek için birden fazla test kullanılmasının önemini vurgulamıştır [157]. Bu tez çalışmasında kullanılan diğer bir anksiyete modeli koşullanmamış anksiyete için kullanılan en popüler yöntemlerden biri olan açık alan testidir. Bu yöntemde horizontal hareketler olan merkez kareye geçiş ve merkezdeki karelerde geçirilen zaman ve vertikal hareket olarak değerlendirilen rearing anksiyete ve keşif davranışının bir ölçütüdür. Bu parametrelerdeki artış hayvanda artmış keşif davranışını ve dolayısıyla azalmış anksiyete seviyelerini göstermektedir [158]. 100 mg/kg ferulik asit açık-alan testinde merkezde geçirilen süre, merkezde geçilen kare sayısı ve rearing davranışını anlamlı olarak yükseltmiş ve anksiyolitik-benzeri etkinlik göstermiştir. Açık alan testi klasik BZ'ler ve 5HT_{1A} reseptör agonistlerinin aracılık ettiği anksiyolitik etkilere karşı hassas bir yöntemdir [158]. Flumazenil ön-uygulamalı gruptan elde edilerek değerlendirilen tüm parametrelerin anlamlı yükselişlerinin devam etmesi ve etkinin antagonize edilememesi nedeniyle GABAerjik sistem modülasyonunun açık alan testindeki ferulik asit etkisine katılmadığı söylenebilir. WAY-100635 ön-uygulamalı gruptan elde edilen parametreler değerlendirildiğinde ise delikli-tahta testi sonuçlarına benzer şekilde WAY-100635 ön-uygulamasının merkezde geçirilen süreyi anlamlı olarak ve merkezde geçilen kare sayısını ise belirgin olarak antagonize ettiği görülmektedir. Bu sonuçlar 5-HT_{1A} aracılıklı serotonerjik stimülasyonun ferulik asitin anksiyolitik-benzeri etkinliğine belirgin katılımını destekler niteliktedir. Ayrıca yalnızca WAY-100635 uygulanan gruptan elde edilen değerlere bakıldığında kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da hafif yükselmiş olduğu görülmektedir. Bu yükselme açık alan testinde ferulik asit uygulanan grubun yalnızca WAY-100635 uygulanan gruba göre anlamlı etki gösterememesi ile sonuçlanmıştır. Nitekim bir çalışmada yalnız başına WAY-100635 uygulamasının anksiyolitik-benzeri etkinlik gösterdiği bildirilmiştir

[159]. Fakat bu sonuç tez deneylerinin sonuçlarından hareketle etki mekanizmasını değerlendirmemizi etkilememiştir. Bununla birlikte ferulik asit ile yükselen rearing davranışı WAY-100635 ön-uygulaması ile diğer sonuçlardan farklı olarak anlamlı ve belirgin olmayan hafif bir düşüş göstermiştir. Dolayısıyla ferulik asitin rearing davranışını üzerine olan yükseltici etkisine serotonerjik sistem dışındaki farklı sitemlerin aracılık ettiği düşünülmüştür. Dolayısıyla bu sonuç etki mekanizması üzerine yeni çalışmaların yapılması ihtiyacını doğurmuştur. Ayrıca tez deneylerinde ölçülen parametrelerin lokomotor aktivitenin de bir göstergesi olabileceği ve bu parametrelerdeki yükselmenin stimulan etkiyi düşündürebileceği ve yan etki olarak sedasyon etkisinin elimine edilebileceği unutulmamalıdır [158].

Bu tez çalışmasında kullanılması planlanan diğer bir yöntem yükseltilmiş artı labirent testi idi. Daha önce tarafımızca yapılan ön çalışmalarda 100 mg/kg ferulik asit bu yöntemde kapalı kolda geçirilen zamanı düşürmüştür. Fakat bu tez çalışmalarında yükseltilmiş labirent testi sonuçları tekrar edilebilir olmamış dolayısıyla etki-mekanizması çalışmalarına geçiş yapılamamıştır. Tam olarak açık olmamakla birlikte, yayınlanmış raporlar dikkatle incelendiğinde artı-labirent davranış kalıpları, test parametrelerindeki (örn. Türler, barınma koşulları, test süresi, aydınlatma seviyesi, skorlama yöntemi) varyasyonlardan etkilenebilmektedir [60]. Sonuç olarak yükseltilmiş artı labirent hakkındaki literatürler, tutarsız bulgular içermektedir. Serotonin modüle edici bileşiklerin, yükseltilmiş artı-labirentte tutarsızlıklara özellikle yatkın oldukları belirtilmiştir. Örneğin, bir takım araştırma grubu, bu testte selektif 5-HT_{1A} reseptör agonistlerinin (örn. 8-OH-DPAT, buspiron) aktivite eksikliğini veya hatta anksiyojenik bir profil sergilediklerini bildirirken diğerleri anksiyolitik benzeri etkiler gösterdiğini belirtmektedir. Bu bilgilerle birlikte delikli tahta ile açık alan testinden hareketle elde ettiğimiz sonuçların ferulik asitin etkisine serotonerjik katılımının olduğunun gösterilmesi, yükseltilmiş artı labirent testi sonuçlarında tutarsızlık oluşmasını açıklayabilir [95].

4.3. Öneriler

Etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik çalışmalar, ilaçların etki profilini ortaya koyabilmek açısından ve farmakoterapide ilaç seçimi açısından klinikçilere yol göstermesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada, delikli tahta ve açık alan testleri kullanılarak ferulik asitin anksiyolitik etkisinde 5-HT_{1A} aracılıklı serotonerjik

modülasyonun anlamlı bir katkı sağladığı görülmüştür. Anksiyete ifadesi, hepsi birbiriyle etkileşime giren yerel ve uzak sinaptik aktarımlarla modüle edilen çeşitli nörotransmitterlerle sayısız beyin yollarının eşgüdümlü bir faaliyetini içerir ve oldukça karmaşıktır, dolayısı ile sonuçlarımızdan hareketle yeni deneysel çalışmalar ile ferulik asitin anksiyolitik etkisine dahil olan diğer olası katılımlar değerlendirilmelidir. Çünkü mevcut yöntemlerin eksikliği, kullanımda olan ilaçların önemli yan-etki ve diğer dezavantajlarının tamamen giderilememiş olması gibi nedenlerden dolayı, etki mekanizmalarının saptanmasına yönelik çalışmalar, daha etkili ilaçlar ve tedavi yöntemlerinin keşfedilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır.

BZ'ler anksiyete rahatsızlıkları için en çok reçete edilen ilaçlar olarak düşünülmektedir ancak tolerans, amnezi ve bağımlılık gelişmesi gibi çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Serotonerjik sistem üzerinden etki gösteren buspiron ve SSGİ olan ilaçlar gibi ajanların da anksiyolitik etkilerinin geç başlıyor olması klinik açıdan sorun teşkil etmektedir. Özetle, serotonerjik sistem üzerinden etki gösteren anksiyolitiklerden daha hızlı etki başlangıçlı ve BZ'lerden daha az yan etkiye sahip güçlü anksiyolitiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle hafif, doğal ve tolere edilebilir bileşiklerin kullanımı bu amaca yönelik olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim ilaçların yıkıcı ve istenmeyen etkilerinden dolayı çoğu hasta hastalıklarının tedavisi için bitkisel ilaçları kullanmayı tercih etmektedir. Ferulik asitin güçlü antioksidan özelliklere sahip olan doğal bir bileşik olduğu göz önünde bulundurulduğunda, Tez çalışmasından elde edilen sonuçlardan yola çıkarak; ferulik asitin anksiyetede tek başına veya kombine ilaç olarak kullanılabilir güvenilir potansiyel bir ajan olduğu söylenebilir. Mevcut diğer ilaçlara kombine olarak kullanımının klinik kullanıma sağlayabileceği faydaları öngörebilmek adına ise yeni deneysel çalışmalar yapılması önerilebilir.

KAYNAKÇA

- [1] Robinson, O. J., Vytal, K., Cornwell, B. R., Grillon, C. (2013). The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. *Front Hum Neurosci*, 7 (203), 1-21.
- [2] Bandelow, B. ve Michaelis, S. (2015). Epidemiology of Anxiety disorders in 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*, 17(3), 327-335.
- [3] Martin, E., Ressler, K.J., Binder, E., Nemeroff, C.H. (2009). The Neurobiology of anxiety disorders: Brain Imaging, Genetics and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin N Am*, 32, 549-575.
- [4] Karşlıoğlu, E.H. ve Kaymak, S.U. (2010). Bunaltı bozukluklularını tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar. N. Yüksel (Editör) *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s. 581-603) Ankara: Türk Psikiyatri Derneği.
- [5] Özcan, H. ve Hacımüftüoğlu A. (2016). Anksiyete Bozukluklarının Psikofarmakolojik Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 4 (1), 8-13.
- [6] Argyropoulos, S.V. ve Nutt, D.J. (2003). Neurochemical Aspects of Anxiety. D.J. Nutt ve J.C. Ballanger (Editörler) *Anxiety Disorders* içinde (s.183-201) Malden, USA: Blackwell Science.
- [7] Griebel, G. and Holmes, A. (2013). 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat Rev. Drug Discov*, 12 (9), 667-687.
- [8] Mohan S.K., Latha K., Rammohan B., Sunanda B.P.V., Maheswari M.S.U. (2015). Evaluation of anxiolytic activity of aqueous extract of *Coriandrum Sativum Linn.* in mice: A preliminary experimental study. *Pharmacognosy Res.*; 7 (1): 47-51.
- [9] Ramesh, M. and Reddy V, J.S. (2014). A review on Anxiolytic Activity of Some Herbal Plants, *Int J Innovations Pharm*, 5 (2), 389-394.
- [10] Jarić S., Popović Z., Macukanović-Jocić M., Djurdjević L., Mijatović M., Karadžić B., Mitrović M., Pavlović P. (2007). An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia). *J Ethnopharmacol.* 111, 160-175.
- [11] Skrzypczak-Pietraszek E. ve Pietraszek J. (2012). Chemical profile and seasonal variation of phenolic acid content in bastard balm (*Melittis melissophyllum L.*, Lamiaceae). *J Pharm Biomed Anal.* 66, 154-161.
- [12] Monsef - Esfahani, H.R., Amini, M., Goodarzi, N., Saiedmohammadi, F., Hajiaghadee, R., Faramarzi, M.A., Tofighi Z., Ghahremani, M.H. (2013). Coumarin compounds of *Biebersteinia multifida* roots show potential anxiolytic effects in mice. *DARU*, 21 (1), 51.
- [13] Pınar, Ö., Bektas, N., Arslan R. (2015). Ferulic acid possesses anxiolytic activity in mice. *9th IBRO World Congress of Neuroscience*'da sunulan poster. Rio, Brezilya.
- [14] Uzbay, İ.T. (2002). Anksiyetenin Nörobiyolojisi, *Klinik Psikiyatri*, 1, 5-13.
- [15] Rex, A. ve Fink, H. (2011). Neurotransmitter and Behaviour: Serotonin and Anxiety. T. Uehara (Editör). *Psychiatric Disorders Trends and Developments* içinde (s. 467-492), Hırvatistan: InTech Open Access Publisher.
- [16] Piszczek, L., Piszczek, A., Kuczmanska, J., Audero, E., Gross, C.T. (2015).

- Modulation of anxiety by cortical serotonin 1A receptors. *Front Behav Neurosci.* 9(48), 1-10.
- [17] Cryan, J.F. ve Kaupmann, K. (2005). Don't Worry 'B' Happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci.* 26 (1), 36-43.
- [18] Tone, A. (2008). *The Age of Anxiety: A History of Americas Turbulent Affair with Tranquilizers.* New York: Basic Books.
- [19] Crocq, M.A. (2015). A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci,* 17 (3), 319-325.
- [20] American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.).* Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- [21] Toufexis, D. ve Hammack, S.E. (2006). *Anti-anxiety drugs.* Triggler, D. J. (Editör). New York: Chelsea House.
- [22] Horwitz, A.V. (2013). *Anxiety: a short history.* Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- [23] American Psychiatric Association (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-2 (2nd edition).* Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- [24] Harvey, B.H., ve Shahid, M. (2012). Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as neurobiological targets in anxiety and stress-related disorders: Focus on pharmacology and preclinical translational models. *Pharmacol Biochem Behavior,* 100 (4), 775-800.
- [25] Lieb, R. (2005). Anxiety Disorders: Clinical Presentation and Epidemiology. F. holsboer ve A. Stohle (Editörler), *Anxiety and anxiolytic drugs* içinde (s. 405-432) Berlin: Springer.
- [26] Balcıoğlu, İ. ve Ünsalver B.Ö. (2006). Yaygın Anksiyete Bozukluğu: Epidemiyoloji, Prognoz ve Farmakolojik Olmayan Tedaviler. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi,* 37, 115-120.
- [27] Portillo E. ve Vela, J.M. (2007). Modeling Human Anxiety by Animal Models. H. buschmann, J.L. Diaz, J. Holenz, A. Párraga, A. Torrens ve J.M. Vela (Editörler), *Antidepressants, antipsychotics, anxiolytics: from chemistry and pharmacology to clinical application* içinde (s. 923-951) Weinheim: Wiley-VCH.
- [28] World Health Organisation (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.* Geneva: World Health Organization.
- [29] Merikangas, K.R. ve Low N.C.P. (2005). Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. F. holsboer ve A. Stohle (Editörler), *Anxiety and anxiolytic drugs* içinde (s. 163-179) Berlin: Springer.
- [30] Binbay, T., Direk, N., Aker, T., Akvardar, Y., Alptekin, K., Cimilli, C., Çam, B., Deveci, A. Gültekin, B.K., Şar, V., Taycan, O., Ulaş, H., (2013). Türkiye'de Psikiyatrik Epidemiyoloji: Yakın Zamanlı Araştırmalarda Temel Bulgular ve Gelecek İçin Öneriler. *Türkiye Psikiyatri Dergisi,* 24, 1-18.
- [31] Cilli, A.S., Telcioglu, M., Askin, R., Kaya, N., Bodur, S., Kucur, R. (2004). Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. *Compr Psychiatry,* 45, 367-374.

- [32] Gültekin, B.K. ve Dereboy, I.F. (2011). Üniversite öğrencilerinde sosyal fobinin yaygınlığı ve sosyal fobinin yaşam kalitesi, akademik başarı ve kimlik oluşumu üzerine etkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 22, 150-158.
- [33] Kirmizioğlu, Y., Dogan, O., Kugu, N., Akyüz, G. (2009). Prevalence of anxiety disorders among elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24, 1026-1033.
- [34] Yoldascan, E., Ozenli, Y., Kutlu, O., Topal, K., Bozkurt, A.I. (2009). Prevalence of obsessive-compulsive disorder in Turkish university students and assessment of associated factors. *BMC Psychiatry* 9 (40), 1-8.
- [35] Izgic, F., Akyuz, G., Dogan, O., Kugu, N. (2004). Social phobia among university students and its relation to self-esteem and body image. *Can J Psychiatry*, 49, 630-634.
- [36] Simsek, Z., Ak, D., Altindag, A., Güneş, M. (2008). Prevalence and predictors of mental disorders among women in Sanliurfa, Southeastern Turkey. *J Public Health (Oxf)*, 30, 487-493.
- [37] Selvi, Y., Akbaba, A.T., Beşiroğlu, L., Aydın, A., Özbebit, Ö., Atlı, A., Özdemir, O. (2010). Van il merkezi lise son sınıf öğrencilerinde obsesif kompulsif bozukluk yaygınlığı. *J Clin Psy*, 13, 5-13.
- [38] Karamustafalıoğlu, O. ve Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45 (2), 65-74.
- [39] Bal, U., Çakmak, S., Uğuz, Ş. (2013). Anksiyete bozukluklarında cinsiyete göre semptom farklılıkları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22 (4), 441-459.
- [40] Judd, F.K., Burrows, G.D., Norman, T.R. (1985). The biological basis of anxiety: an overview. *J Affect Disord.*, 9 (3), 271-284.
- [41] Kocabaşoğlu, N. (2008). Anksiyete Bozukluklarına Genel Bir Bakış. *Türkiye'de Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*, 62, 175-184.
- [42] Erermiş, S., Bellibaş, E., Özbaran, B., Demiral Büküşoğlu N., Altıntoprak, E., Bildik, T., Korkmaz Çetin, S. (2009). Ayrılma Anksiyetesi Bozukluğu Olan Okul Öncesi Yaş Grubu Çocukların Annelerinin Mizaç Özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20 (1), 14-21.
- [43] Bulut, S. (2008). Seçici Konuşmamazlık (Selective Mutizm): Sebepleri ve Tedavi Yaklaşımları. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2 (17), 52-65.
- [44] Wolitzky-Taylor, K.B., Horowitz, J.D., Powers M.B., Telch, M.J. (2008). Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 28 (2008), 1021–1037.
- [45] Tükel, R. (2002). Panik Bozukluğu, *J Clin Psy*, 3, 5-13.
- [46] Türkçapar, H. (2004). Anksiyete Bozukluğu ve Depresyonun Tanısal İlişkileri. *J Clin Psy*, 4, 12-16.
- [47] Eşel, E. (2003). Genelleşmiş anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi. *Bull Clin Psychopharmacol*, 13, 78-87.
- [48] Canteras N.S., Resstel L.B., Bertoglio L.J., de Pádua Carobrez A., Guimarães F.S. (2009). Neuroanatomy of Anxiety. M.B. Stein ve T. Steckler (Editörler). *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment, Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol 2. içinde (s. 77-96). Berlin, Heidelberg: Springer
- [49] Kutlu, M. G. ve Gould, T. J. (2015). Nicotine Modulation of Fear Memories and Anxiety: Implications for Learning and Anxiety Disorders. *Biochem Pharmacol*,

97 (4), 498–511.

- [50] Etkin, A. (2009). Functional neuroanatomy of anxiety: a neural circuit perspective. *Neuroanatomy of Anxiety*. M.B. Stein ve T. Steckler (Editörler). *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment, Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol 2. içinde (s. 251-277). Berlin, Heidelberg: Springer
- [51] Akkurt, E.Ö., Kocahan, S., Melik, E.B., Melik E. (2012). Anksiyete ile ilişkili Belleklerin Oluşumunda Bazolateral Amigdalanın Rolü. *J Med Sci*. 32 (1), 184-192.
- [52] Martin, E.I., Ressler, K.J., Binder, E., Nemeroff, C.B. (2009). The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*, 32 (3), 549–575.
- [53] Sevinçok, L. (2007). Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi, *J Clin Psy*, 10 (5), 3-12.
- [54] Aydın, P.Ç., Akyalçın, S., Mete, L., Eği, A. (2009). Anksiyete Bozukluklarının Tedavisinde Antiepileptik İlaçların Kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1 (2), 80-94.
- [55] Davis, M. (1998). Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol Psychiatry*. 44 (12), 1239-47.
- [56] Itoi, K. ve Sugimoto, N. (2010). The brainstem noradrenergic systems in stress, anxiety and depression. *J Neuroendocrinol*. 22 (5), 355-61.
- [57] Tükel, R. (2010). Anksiyete Bozukluklarının Nörobiyolojisi. N. Yüksel (Editör) *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s. 269-317) Ankara: Türk Psikiyatri Derneği
- [58] Durant, C., Christmas, D., Nutt, D. (2010). The pharmacology of anxiety. M.B. Stein ve T. Steckler (Editörler). *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment, Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol 2. içinde (s. 303-330). Berlin, Heidelberg: Springer.
- [59] Kaleuff, A.V. ve Nutt, D.J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety*. 24 (7), 495-517.
- [60] Sinclair, L. ve Nutt D., (2012). Anxiolytics. T.E. Schlaepfer ve C.B. Nemeroff (Editörler), *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 106 Neurobiology of Psychiatric Disorders* içinde (s.669-679) London, U.K: Elsevier.
- [61] Yılmaz, O., Semiz, Ü.B., Ateş, A., Algül, A., Çetin, M. (2010). Reseptör Sonrası Olaylar ve Nöron Plastikliği. N. Yüksel (Editör) *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s. 88-122) Ankara: Türk Psikiyatri Derneği.
- [62] Yazıcı, A.E. (2010), Bunaltı Giderici İlaçlar. N. Yüksel (Editör) *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s. 452-479) Ankara: Türk Psikiyatri Derneği.
- [63] Pizzo, R., O’Leary, O.F., Cryan, J.F. (2017). Elucidation of the neural circuits activated by a GABA_B receptor positive modulator: Relevance to anxiety. *Neuropharmacol*, 1-55.
- [64] Dayan, P. ve Huys, Q. J. (2008). Serotonin, inhibition, and negative mood. *PLoS comput biol*, 4 (2), 1-11.
- [65] Uzbay, T. (2004). Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *J Clin Psy*, 4 (3), 1-11.
- [66] Saatçioğlu, Ö. (2001). Yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisi ve yeni yaklaşımlar. *Bull Clin Psychopharmacol*, 11 (1), 60-77.

- [67] Tamam, L. ve Zeren, T. (2002). Depresyonda serotonerjik düzenekler. *J Clin Psy*, 5, 11-18.
- [68] De Vry, J. (1995). 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacol*, 121 (1), 1-26.
- [69] Olivier, B. ve Miczek, K.A. (1999). Fear and anxiety: mechanisms, models and molecules. *Psychopharmacology of animal behavior disorders*. London: Blackwell, 105-121.
- [70] Lesch, K.P. (2005). Genetic Alterations of the Murine Serotonergic Gene Pathway: The Neurodevelopmental Basis of Anxiety. F. Holsboer ve Andreas Ströhle (Editörler) *Anxiety and Anxiolytic Drugs* içinde (s.71-113). Germany: Springer Berlin Heidelberg.
- [71] Algül, A., Ateş, M.A., Semiz, Ü.B., Çetin M. (2010). Reseptörler. N. Yüksel (Editör) *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s. 65-88) Ankara: Türk Psikiyatri Derneği.
- [72] Hoyer, D., Hannon, J.P., Martin, G.R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behavior*, 71 (4), 533-554.
- [73] Barnes, N. M. ve Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacol*, 38 (8), 1083-1152.
- [74] Brouette, T.E. ve Goddard, A.W. (2002). *Pathogenesis of generalized anxiety disorder*. Stein DJ, Holander E (Editörler). *Textbook of Anxiety Disorders* içinde (s. 119-34). Washington, DC
- [75] Stahl, S.M. (2008). *Antipsychotics and mood stabilizers: Stahl's essential psychopharmacology*, M.M. Grady (Editör), New York, A.B.D: Cambridge University Press, 182-232.
- [76] Kayaalp, S.O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 2, Ankara: Feryal Matbaacılık San.ve Tic. Ltd., 955-980.
- [77] Cortese, B.M. ve Phan, K.L. (2005). The role of glutamate in anxiety and related disorders, *CNS spectrums*, 10 (10), 820-830.
- [78] Mathew, S.J., Price, R. B., Charney, D.S. (2008). Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am J Med Genet Part C: Semin Med Genet*. 148 (2), 89-98.
- [79] Gilhotra, N. ve Dhingra, D. (2010). Neurochemical modulation of anxiety disorders. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2 (1), 1-6.
- [80] Wu, L.J., Kim, S.S., Zhuo, M. (2008). Molecular targets of anxiety: from membrane to nucleus. *Neurochem res*, 33 (10), 1925-1932.
- [81] Kurtulmuş, S., Taş, T., (2015). Gıdalarda bulunan L-tritofan, serotonin, melatonin profilleri ve sağlık üzerine etkileri. *Türk Tarım-Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3 (11), 877-885.
- [82] Yıldırım, E.A. ve Turhan, S. (2002). Anksiyete, Stres ve Yeme Davranışında Nöropeptid Y. *Düşünen adam*. 15 (3), 173-181.
- [83] Gülsün, M., Tamam, L., Özçelik, F. (2012). Nöropeptid Y ve Stres İlişkisi, *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 4 (1), 14-36.
- [84] Griebel, G. (1999). Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? *Pharmacol Ther.*, 82 (1), 1-61.

- [85] Charney, D.S. ve Drevets, W.C. (2002). The neurobiological basis of anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 901-930.
- [86] Ebner, K. ve Singewald, N. (2006). The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino acids*, 31 (3), 251-272.
- [87] Say, G.N. ve Müjdecı, M. (2016). Oksitosin ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8 (2), 102-113.
- [88] Myers, A.J., Williams, L., Gatt, J.M., McAuley-Clark, E.Z., Dobson-Stone, C., Schofield, P.R., Nemeroff, C.B. (2014). Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *J psychiatr res*, 59, 93-100.
- [89] Lecea, L.D., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X., Foye PE, Danielson, P.E. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95 (1), 322-327.
- [90] Lees, G. ve Coyne, L. (2004). The orexins: a novel family of sleep regulating neuropeptides. *Curr Anaesth Critical Care*. 15, 75-77.
- [91] Dolu, N. ve Özesmi, Ç. (2004). Anksiyetenin değerlendirilmesinde güncel olarak kullanılan bazı deneysel hayvan modelleri. . *Bull Clin Psychopharmacol*, 14, 216-225.
- [92] Küçük, A. ve Gölgeı, A. (2005). Deney Hayvanlarında Anksiyete Modelleri ve Anksiyetenin Değerlendirilmesi. *J Health Sci*, 14 (3) 209-217.
- [93] Schmidt, M.V. ve Müller, M.B. (2006). Animal models of anxiety. *Drug Disc Today: Disease Models*, 3 (4), 369-374.
- [94] Uzbay, T. (2010). Psikiyatrik hastalıklar için deneysel hayvan modelleri. N. Yüksel (Editör) *Temel Psikofarmakoloji* içinde (s. 136-165) Ankara: Türk Psikiyatri Derneği
- [95] Belzung, C. ve Gabriel, G. (2001). Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behaviour Brain Res*, 125, 141-149.
- [96] Portillo, E. ve Vela, J.M. (2007). Modelling Human Anxiety by Animal Models. H.E. Buschmann, J.L.E. Diaz, J.E. Holenz, A.E. Párraga, A.E. Torrens J.M.E. Vela (Editörler) *Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application Vol. 1 & 2* içinde (s.923-958), Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA
- [97] Tükel, R. (2009). Anksiyete Bozukluklarında Antikonvülzanların Etkinliği ve Bir Tedavi Seçeneği Olarak Yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*, 46, 19-23.
- [98] Nash, J.R. ve Nutt, D.J. (2005). Pharmacotherapy of Anxiety. F. Holsboer ve A. Stohle (Editörler), *Anxiety and anxiolytic drugs* içinde (s. 470-504) Berlin: Springer
- [99] Sigel, E. ve Steinmann, M.E. (2012). Structure, Function, and Modulation of GABAA Receptors. *Journal Bio Chem*, 287 (48), 40224-40231.
- [100] Atack, JR (2003). Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.*, 2 (4), 213-232.
- [101] Löw, K., Crestani, F., Keist, R., Benke D., Brünig, I., Benson, J.A., Fritschy, J.M., Rüllicke, T., Bluethmann, H., Möhler, H., Rudolph, U. (2000). Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science*, 290

- (5489), 131-134.
- [102] Tarhan, N. (1991). Anksiyetenin nörobiyolojisi. *Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu*, 64-67.
- [103] Akkaya, C. (2006). Anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği majör depresif bozukluğun Tanı ve sağaltımındaki güçlükler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 17 (2), 139-146.
- [104] Ferguson, J.M. (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 3, 22-27.
- [105] Bandelow, B., Michaelis, S., Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clinl Neurosci*, 19 (2), 93–107.
- [106] D'Agostino, A., English, C.D., Rey, J.A. (2015). Vortioxetine (Brintellix): A New Serotonergic Antidepressant. *P T*, 40 (1), 36-40.
- [107] Levi, M.I. (2007). Basic notes in psychopharmacology. Oxford: Radcliffe Publishing, 1-87.
- [108] Dilbaz, N. (1997). Sosyal fobi. *Psikiyatri Dünyası*, 1, 18-24.
- [109] Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P. C. (1997). Anxiolytic and hypnotic drugs. *Pharmacology, 2nd Ed.* içinde (s. 94-96), Lippincott-Raven.
- [110] Meyer, J. S. ve Quenzer, L.F. (2013). *Psychopharmacology: Drugs, the brain, and behavior*. Sinauer Associates, Incorporated
- [111] Hertzberg, M.A., Butterfield, M.I., Feldman, M.E., Beckham, J.C., Sutherland, S. M., Connor, K.M., Davidson, J.R. (1999). A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol psychiatry*, 45 (9), 1226-1229.
- [112] Lydiard, R.B. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *J clin psychiatry*, 64, 21-27.
- [113] Zwanzger, P., Baghai, T.C., Schuele, C., Ströhle, A., Padberg, F., Kathmann, N., Rupprecht, R. (2001). Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 25 (5), 699-703.
- [114] Aparecida Gelfuso, E., Santos Rosa, D., Lúcia Fachin, A., Renata Mortari, M., Olimpio Siqueira Cunha, A., Oliveira Belebani, R. (2014). Anxiety: a systematic review of neurobiology, traditional pharmaceuticals and novel alternatives from medicinal plants. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 13 (1), 150-165.
- [115] Çelik, S., Konkan, R., Erkmen, H., Tabo, A., Erkiran, M. (2007). Bitkisel ilaçlar ve psikiyatride kullanımı. *Düşünen Adam*, 20, 186-195.
- [116] Saki, K., Bahmani, M., Rafieian-Kopaei, M. (2014). The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. *Asian Pac J Trop Med*, 7, 34-42.
- [117] Ernst, E. (2006). Herbal remedies for anxiety—a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine*, 13 (3), 205-208.
- [118] Kessler, R.C., Soukup, J., Davis, R.B. (2001). The uses of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am J Psychiatry*, 158, 289-294.
- [119] Werneke, U., Turner, T., Priebe, S. (2006). Complementary medicines in psychiatry. *Br J Psychiatry*, 188, 109-121.
- [120] Pittler, M. H. ve Ernst, E. (2000). Efficacy of kava extract for treating anxiety:

- systematic review and meta-analysis. *J clin psychopharmacol*, 20 (1), 84-89.
- [121] Bhattacharya, S. K. ve Mitra, S.K. (1991). Anxiolytic activity of Panax ginseng roots: an experimental study. *J Ethnopharmacol*, 34 (1), 87-92.
- [122] Wolfman, C., Viola, H., Paladini, A., Dajas, F., Medina, J.H. (1994). Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from Passiflora coerulea. *Pharmacol Biochem Behavior*, 47 (1), 1-4.
- [123] Viola, H., Wasowski, C., De Stein, M. L., Wolfman, C., Silveira, R., Dajas, F., Paladini, A. C. (1995). Apigenin, a component of Matricaria recutita flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta medica*, 61 (03), 213-216.
- [124] Jaiswal, A.K., Bhattacharya, S.K., Acharya, S.B. (1994). Anxiolytic activity of Azadirachta indica leaf extract in rats. *Indian j exp biol*, 32 (7), 489-491.
- [125] Thongsaard, W., Deachapunya, C., Pongsakorn, S., Boyd, E. A., Bennett, G. W., Marsden, C. A. (1996). Barakol: a potential anxiolytic extracted from Cassia siamea. *Pharmacol Biochem Behavior*, 53 (3), 753-758.
- [126] Hasenöhrl, R.U., Nichau, C.H., Frisch, C.H., Silva, M.D.S., Huston, J. P., Mattern, C.M., Häcker, R. (1996). Anxiolytic-like effect of combined extracts of Zingiber officinale and Ginkgo biloba in the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behavior*, 53 (2), 271-275.
- [127] Molina-Hernández, M., Tellez-Alcántara, N.P., Garcia, J.P., Lopez, J.O., Jaramillo, M. T. (2004). Anxiolytic-like actions of leaves of Casimiroa edulis (Rutaceae) in male Wistar rats. *J ethnopharmacol*, 93 (1), 93-98.
- [128] Vandenbogaerde, A., Zanolli, P., Puia, G., Truzzi, C., Kamuhabwa, A., De Witte, P., Baraldi, M. (2000). Evidence that total extract of Hypericum perforatum affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats. *Pharmacol Biochem Behavior*, 65 (4), 627-633.
- [129] Kim, J.S. (2016). Investigation of Phenolic, Flavonoid, and Vitamin Contents in Different Parts of Korean Ginseng (Panax ginseng CA Meyer). *Prev nutr food sci*, 21 (3), 263-270.
- [130] Singh, U.P., Maurya, S., Singh, D.P. (2005). Phenolic Acids in Neem (Azadirachta indica) A Major Pre-Existing Secondary Metabolites. *J herb pharmacother*, 5 (1), 35-43.
- [131] Lim, T.K. (2012). *Edible medicinal and non-medicinal plants* Vol. 1, (s. 656-687). New York, USA: Springer
- [132] Isah, T. (2015). Rethinking *Ginkgo biloba* L.: Medicinal uses and conservation. *Pharmacog Rev*, 9 (18), 140-148.
- [133] Kumar, N. ve Pruthi, V. (2014). Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotechnology Rep*, 4, 86-93.
- [134] Sgarbossa, A., Giacomazza, D., di Carlo, M. (2015). Ferulic Acid: A Hope for Alzheimer's Disease Therapy from Plants. *Nutrients*. 7 (7), 5764-5782.
- [135] Yabe, T., Hirahara, H., Harada, N., Ito, N., Nagai, T., Sanagi, T., Yamada, H. (2010). Ferulic acid induces neural progenitor cell proliferation in vitro and in vivo. *Neuroscience*, 165 (2), 515-524.
- [136] Ojha, S., Javed, H., Azimullah, S., Khair, S.B.A., Haque, M.E. (2015). Neuroprotective potential of ferulic acid in the rotenone model of Parkinson's disease. *Drug des devel ther*, 9, 5499-5510.

- [137] Zeni, A.L.B., Zomkowski, A.D.E., Maraschin, M., Rodrigues, A.L.S., Tasca, C. I. (2012). Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for the involvement of the serotonergic system. *Eur j pharmacol*, 679 (1), 68-74.
- [138] Chen, J., Lin, D., Zhang, C., Li, G., Zhang, N., Ruan, L., Pang, C. (2015). Antidepressant-like effects of ferulic acid: involvement of serotonergic and norepinephrine systems. *Metab brain dis*, 30 (1), 129-136.
- [139] Bouayed, J., Rammal, H., Soulimani, R. (2009). Oxidative stress and anxiety: Relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev*, 2 (2), 63-67.
- [140] Hovatta, I., Tennant, R.S., Helton, R., Marr, R.A., Singer, O., Redwine, J.M., Ellison, J.A., Schadt, E.E, Verma, I.M., Lockhart, D.J., Barlow, C. (2005). Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature*. 438 (7068), 662–666.
- [141] Souza, C.G., Moreira, J.D., Siqueira, I.R., Pereira, A.G., Rieger, D.K., Souza, D.O., Souza, T.M., Portela, L.V., Perry, M.L. (2007). Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. *Life Sci*. 81 (3), 198-203.
- [142] Kuloglu, M., Atmaca, M., Tezcan, E., Gecici, O., Tunckol, H., Ustundag, B. (2002). Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 46 (1), 27-32.
- [143] Xu, Y., Wang, C., Klabnik, J.J., O'Donnell, J.M. (2014). Novel Therapeutic Targets in Depression and Anxiety: Antioxidants as a Candidate Treatment. *Curr Neuropharmacol*, 12 (2), 108-119.
- [144] Liu, J., Zhai, W. M., Yang, Y. X., Shi, J. L., Liu, Q. T., Liu, G. L., Guo, J. Y. (2015). GABA and 5-HT systems are implicated in the anxiolytic-like effect of spinosin in mice. *Pharmacol Biochem Behavior*, 128, 41-49.
- [145] Han, H., Ma, Y., Eun, J. S., Li, R., Hong, J. T., Lee, M. K., Oh, K. W. (2009). Anxiolytic-like effects of sanjoinine A isolated from *Zizyphi Spinosi Semen*: possible involvement of GABAergic transmission. *Pharmacol Biochem Behavior*, 92 (2), 206-213.
- [146] Haj-Mirzaian, A., Amiri, S., Kordjazy, N., Rahimi-Balaei, M., Haj-Mirzaian, A., Marzban, H., Mehr, S. E. (2015). Blockade of NMDA receptors reverses the depressant, but not anxiogenic effect of adolescence social isolation in mice. *Eur j pharmacol*, 750, 160-166.
- [147] Mutlu, O. (2016). Depresyon, Anksiyete ve Bellek Çalışmaları ile İlişkili Deneysel Hayvanı Modelleri. *J Pharmacol Special Topics*, 4 (1), 48-52.
- [148] Garabadu, D. ve Krishnamurthy, S. (2014). *Asparagus racemosus* attenuates anxiety-like behavior in experimental animal models. *Cell mol neurobiol*, 34 (4), 511-521.
- [149] Boissier, J.R., Simon, P., Lwoff, J.M. (1964). Use of a particular mouse reaction (hole board method) for the study of psychotropic drugs. *Therapie*, 19, 571.
- [150] Özgür Can, D., Turan, N., Alyu, F. (2016). 1,3,5-triazol-4,5-dihidro-1h-pirazol türevi bazı bileşiklerin benzodiazepin reseptörleri aracılığıyla anksiyolitik-benzeri etkileri, *Cukurova Med J*, 41 (2), 304-315.
- [151] Crawley, J.N. (1985). Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neurosci Biobehav Rev*, 9 (1), 37-44.

- [152] Ciranna, L. (2006). Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology. *Curr Neuropharmacol*, 4 (2), 101-114.
- [153] Cortese, B.M. ve Phan, K.L. (2005). The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectr*, 10 (10), 820-830.
- [154] Forster, E.A., Cliffe, I.A., Bill, D.J., Dover, G.M., Jones, D., Reilly, Y., Fletcher, A. (1995). A pharmacological profile of the selective silent 5-HT_{1A} receptor antagonist, WAY-100635. *Eur j pharmacol*, 281 (1), 81-88.
- [155] Sánchez, C., Arnt, J., Moltzen, E. (1996). Assessment of relative efficacies of 5-HT_{1A} receptor ligands by means of in vivo animal models. *Eur j pharmacol*, 315 (3), 245-254.
- [156] Pego, J.M., Sousa, J.C., Almeida, O.F.X., Sousa, N. (2009). Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders. M.B. Stein ve T. Steckler (Editörler). *Behavioral Neurobiology of Anxiety and its Treatment* içinde (s. 97-118). Berlin: Springer.
- [157] Prut, L. ve Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur j pharmacol*, 463 (1), 3-33.
- [158] Ramboz, S., Oosting, R., Amara, D.A., Kung, H.F., Blier, P., Mendelsohn, M., Mann, J.J., Brunner, D., Hen, R., (1998). Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 4476-4481.



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 20. 10. 2015
TOPLANTI SAYISI	: 89
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 486
KARAR NUMARASI	: 486
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Yrd. Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ
TÜRKMEN	
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Doç. Dr. Rana ARSLAN Ecz. Özlem PINAR
HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: balb-c (32 adet dişi)

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi **Yrd. Doç. Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN**'in araştırma yürütücüsü olduğu 486/2015 kayıt numaralı ve “**Ferulik asitin anksiyolitik etkinliğine aracılık eden mekanizmalar**” konulu çalışma; Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesi'ne göre değerlendirilmiş ve gerekçede belirtildiği şekilde yapılması uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Kevser EROL (Başkan)

Prof. Dr. Kubilay UZUNER (Üye)

Prof. Dr. Hasan V. GÜNEŞ (Üye)

Prof. Dr. Emel ULUPINAR. (Üye)

Doç. Dr. Engin YILDIRIM (Üye)

Yrd. Doç. Dr. Ünal ÖZELMAS (Üye)

Yrd.Doç.Dr.Nurdan KIRIMLIOĞLU (Üye)

Vet.Hek .Yrd.Doç.Dr.Oya ERALP İNAN (Üye)

Vet. Hek. Refik ARTAN (Üye)

Avukat Şükrü KIRDEMİR (Üye)

Adres: Meşelik Kampüsü 26480 Eskişehir
Telefon: 0 222 239 29 79 / (45 63)