

ROSMARİNİK ASİTİN ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Irem MOLLA ISA

Eskişehir 2024

ROSMARİNİK ASİTİN ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Irem MOLLA ISA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ocak 2024**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Irem MOLLA ISA'nın "ROSMARİNİK ASİTİN ANKSIYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı tezi **16 Ocak 2024** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca toplanan **Farmakoloji Anabilim Dalı Farmakoloji programında, yüksek lisans tezi** olarak değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN
Üye	: Prof. Dr. Rana ARSLAN
Üye	: Dr. Öğr. Üy. Hazal EKEN

.....
Enstitü Müdürü

ÖZET

ROSMARİNİK ASİTİN ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Irem MOLLA ISA

Farmakoloji Anabilimdalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ocak 2024

Danışman: Prof.Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Anksiyete bozuklukları, psikiyatrik sendromlar arasında en yaygın olanlardandır ve nüfusun yaklaşık üçte biri yaşamları boyunca bir noktada anksiyete ile karşı karşıya kalmaktadır. Etkin ve güvenli ilaç arayışı devam etmektedir. Bu tez çalışmasında doğal fenolik bir bileşik olan ve gösterilen farmakolojik etkilerinden dolayı umut vaad eden rosmarinik asidin anksiyete üzerine etkinliği ve olası etkisine GABA_Aerjik sistemin katılımının olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. 1, 2 ve 4 mg/kg, *i.p.*, rosmarinik asitin tek doz uygulamasının ve 14 gün süresince uygulamasının farelerde anksiyete davranışlarını ne yönde etkilediği delikli-tahta, aydınlık-karanlık ve açık-alan testi ile değerlendirilmiş, gözlenen etkinlik 1 mg/kg diazepam etkinliği ile karşılaştırılmıştır. GABA_Aerjik sistemin rolünün araştırılması için ise 1 mg/kg, *i.p.*, GABA_A/BZ reseptör antagonisti flumazenil ön-uygulaması yapılmıştır. Tek doz uygulama ve 14 günlük uygulama sonucunda anksiyolitik etkinlik açısından en etkin dozun 2 mg/kg olduğu ve gözlenen etkinin diazepam ile benzer seviyelerde olduğu gözlenmiştir. Flumazenil ön-uygulaması ile değerlendirilen çoğu parametrenin antagonize olduğu belirlenmiş ve etkinlikte GABA_Aerjik modülasyonun katkısının olduğunu ortaya konmuştur. Ayrıca tek doz uygulanan rosmarinik asitin anksiyolitik etkinliği lokomotor aktiviteden bağımsız gerçekleşmiştir. Tez çalışmasından elde edilen prelinik veriler rosmarinik asitin anksiyete tedavisi için umut vaad eden bir etken madde olduğu göstermektedir. Fakat klinik çalışmalara geçilebilmesi için prelinik çalışmaların farklı koşullarda detaylandırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Rosmarinik asit, Anksiyete, GABA_Aerjik modülasyon.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE ANXIOLYTIC EFFECT OF ROSMARINIC ACID

Irem MOLLA ISA

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School, January 2024

Supervisor: Prof.Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Anxiety disorders are among the most common psychiatric syndromes, with approximately one third of the population experiencing anxiety at some point in their lifetime. The search for effective and safe medications is ongoing. In this thesis, it was aimed to investigate the efficacy of rosmarinic acid, a natural phenolic compound, which has shown promise due to its pharmacological effects, on anxiety and whether the GABAergic system is involved in its possible effect. The effects of a single dose of 1, 2 and 4 mg/kg, *i.p.*, rosmarinic acid and its administration for 14 days on anxiety behaviors in mice were evaluated by hole-board, light-dark and open-field tests, and the observed efficacy was compared with the efficacy of 1 mg/kg diazepam. To investigate the role of GABAergic system, 1 mg/kg, *i.p.*, GABA_A/BZ receptor antagonist flumazenil was pretreated. As a result of single dose administration and 14-day administration, it was observed that the most effective dose in terms of anxiolytic efficacy was 2 mg/kg and the observed effect was similar to diazepam. It was determined that most parameters evaluated with flumazenil pretreatment were antagonized and it was revealed that GABAergic modulation contributed to the efficacy. Moreover, the present anxiolytic activity applied at the single dose seems to be independent of locomotor activity. Preclinical data obtained from the thesis study indicate that rosmarinic acid is a promising active substance for the treatment of anxiety. However, preclinical studies need to be elaborated under different conditions in order to proceed to clinical studies.

Key Words: Rosmarinic acid, Anxiety, GABAergic modulation

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığımı ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

(İmza)

.....

(Öğrencinin Adı Soyadı)

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.

.....

(Signature)

.....

(Name and Surname of the Student)

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GÖRSELLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİSİ.....	3
2.1. Anksiyete	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Anksiyete belirtileri	5
2.1.4. Anksiyete bozukluklarının sınıflandırılması	6
2.1.4.1. Yaygın anksiyete bozukluğu	7
2.1.4.2. Panik bozukluk	7
2.1.4.3. Sosyal anksiyete bozukluğu	7
2.1.4.4. Özgül fobi	8
2.1.4.5. Agorafobi	8
2.1.4.6. Ayrılık kaygısı	8
2.1.4.7. Selektif mutizm (Seçici konuşamama)	8
2.1.4.8. İlaç kaynaklı anksiyete bozukluğu	8
2.1.4.9. Başka bir tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu	9
2.1.6. Komorbidite	9
2.1.7. Etiyoloji	10
2.1.8. Nöroanatomi	10

2.1.9. Patofizyoloji	12
2.1.9.1. <i>Anksiyete duyarlılığı</i>	12
2.1.9.2. <i>Genetik</i>	12
2.1.9.3. <i>Oksidatif stres</i>	12
2.1.9.4. <i>Stres ve inflamasyon</i>	13
2.1.10. Anksiyete patofizyolojisinde rol oynayan nörokimyasal yolaklar	13
2.1.10.1. <i>GABAerjik sistem</i>	14
2.1.10.2. <i>Serotonerjik sistem</i>	14
2.1.10.3. <i>Noradrenerjik sistem</i>	15
2.1.10.4. <i>Dopaminerjik sistem</i>	16
2.1.10.5. <i>Glutamat</i>	16
2.1.10.6. <i>Melanin konsantr edici hormon</i>	17
2.1.10.7. <i>Kortikotropin salıverici hormon ve vazopressin</i>	17
2.1.10.8. <i>Melatonin</i>	17
2.1.10.9. <i>Nitrik oksid</i>	17
2.1.10.10. <i>Nöropeptidler</i>	18
2.1.11. Anksiyete bozukluklarının tanısı	18
2.1.12. Anksiyete bozukluklarının tedavisi	19
2.1.12.1. <i>Farmakolojik tedavi</i>	19
2.1.12.1.1. <i>Amino asit nörotransmisyonu yoluyla etki eden ilaçlar</i> ...	19
2.1.12.1.2. <i>Antikonvülzanlar</i>	20
2.1.12.1.3. <i>Monoaminerjik nörotransmisyon yoluyla etki eden ilaçlar</i>	21
<i>Antidepresanlar</i>	21
<i>Trisiklik antidepresanlar</i>	21
<i>Seçici serotonin geri alım inhibitörleri</i>	22
<i>Seçici noradrenalin geri alım inhibitör</i>	23
2.1.12.1.4. <i>Monoamin oksidaz inhibitörleri</i>	23
2.1.12.1.5. <i>Farklı mekanizmaya sahip anksiyolitikler</i>	24
2.1.12.2. <i>Bilişsel davranışçı terapi</i>	25
2.1.12.3. <i>Bitkisel tedavi</i>	25
2.1.12.3.1. <i>Rosmarinik asit</i>	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Kullanılan Kimyasallar	29
3.2. Kullanılan Cihazlar	29
3.3. Deney Hayvanları ve Deney Ortamı Koşulları	29
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Gruplarının Oluşturulması	30
3.5. Anksiyete Modelleri	31
3.5.1. Aydınlık-karanlık kutu testi	31
3.5.2. Delikli tahta testi	31
3.5.3. Açık alan testi	32
3.6. Lokomotor Aktivite Tayini	32
3.6.1. Aktivite kafesi testi	32
3.7. Veri Analizi	32
4. BULGULAR	34
4.1. Aydınlık-Karanlık Kutu Testi	34
4.2. Delikli Tahta Testi	36
4.3. Açık Alan Testi	40
4.4. Lokomotor Aktivite (Aktivite Kafesi)	42
4.5. Etki Mekanizma Sonuçları	43
5. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	47
5.1. Sonuç	47
5.2. Tartışma	47
5.3. Öneriler	54
KAYNAKÇA	55
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Anksiyete bozuklukları genel belirtileri	6

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. Tek doz (akut) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin aydınlık-karanlık testinde aydınlıkta geçirilen süre üzerine etkinliği	34
Şekil 4.2. 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin aydınlık-karanlık testinde aydınlıkta geçirilen süre üzerine etkinliği	35
Şekil 4.3. Tek doz (akut) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde deliklere kafa daldırma sayıları üzerine etkinliği	36
Şekil 4.4. 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde deliklere kafa daldırma sayıları üzerine etkinliği	37
Şekil 4.5. Tek doz (akut) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde keşif edilen delik sayısı üzerine etkinliği	38
Şekil 4.6. 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde keşif edilen delik sayısı üzerine etkinliği	39
Şekil 4.7. Tek doz (akut) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin açık-alan testinde merkezde geçirilen süre üzerine etkinliği	40
Şekil 4.8. 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin açık-alan testinde merkezde geçirilen süre üzerine etkinliği	41
Şekil 4.9. Tek doz (akut) uygulanan ve 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 2 mg/kg rosmarinik asitin aktivite kafesi testinde yatay (A) ve dikey(B) hareketler üzerine etkinliği	42
Şekil 4.10. 1 mg/kg flumazenil ön-uygulamasının 2 mg/kg rosmarinik asitin aydınlık-karanlık testinde aydınlıkta geçirilen süre üzerine etkinliğini değiştirmesi	43

Şekil 4.11. 1 mg/kg flumazenil ön-uygulamasının 2 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde deliklere kafa daldırma sayıları üzerine etkinliğini değiştirmesi	44
Şekil 4.12. 1 mg/kg flumazenil ön-uygulamasının 2 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde keşif edilen delik sayısı üzerine etkinliğini değiştirmesi	45
Şekil 4.13. 1 mg/kg flumazenil ön-uygulamasının 2 mg/kg rosmarinik asitin açık-alan testinde merkezde geçirilen süre üzerine etkinliğini değiştirmesi	46

GÖRSELLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Görsel 2.1. Anksiyete ile ilgili işlevsel sistemlerin ve beyin yapılarının şematik sunumu	11
Görsel 2.2. Rosmarinus Officinalis (Biberiye bitkisi)	26
Görsel 2.3. Rosmarinik asit sentezindeki ana biyokimyasal bileşikler	27

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: Serotonin
ACC	: Anterior singulat korteks
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
APA	: American Psychological Association (Amerikan Psikoloji Birliği)
AS	: Anksiyete Duyarlılığı
BNST	: Stria terminalisin yatak çekirdeği
BZ	: Benzodiazepin
CRH	: Kortikotropin salıverici hormon
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FLU	: Flumazenil
GABA	: γ -Aminobutirikasid
GABA-T	: γ -Aminobütirik asit transaminaz
HPA	: Hipotalamik-hipofiz-adrenal
i.p	: Intraperitoneal
MAO	: Monoamin oksidaz
MAOI	: Monamin oksidaz inhibitörleri
MCH	: Melanin konsantre edici hormone
MÖ	: Milattan önce
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NA	: Noradrenalin
NK1	: Nörokinin 1
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksid
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NP	: Nöropeptid P
NY	: Nöropeptid Y
ORX	: Oreksin
OS	: Oksidatif stres
PA	: Panik Atak

PB	: Panik bozukluk
RA	: Rosmarinik asit
SAB	: Sosyal anksiyete bozukluğu
SM	: Selektif mutizm
SNRI	: Seçici noradrenalin gerialım inhibitörleri
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
TSA	: Trisiklik antidepresanlar
YAB	: Yaygın anksiyete bozukluğu
YY	: Yüzyıl
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama

1. GİRİŞ

Anksiyete bozuklukları, toplumun geniş bir kesimini kapsayan, geçmişten günümüze sosyal etkileri ve ekonomik açıdan büyük etkilere sahip küresel bir sağlık sorunudur [1]. Anksiyete bozuklukları grubu, anksiyete ve korku duyguları ve kaçınma davranışı gibi ilgili davranış bozuklukları ile karakterize edilmektedir. Etkilenen bireylerin yaşadığı semptomların tipik olarak uzun sürmesi nedeniyle, anksiyete bozuklukları epizodik bir bozukluktan ziyade kronik bir bozukluğu temsil etmektedir [2]. Bilimsel araştırmaların 12 aylık prevelans sonucuna göre yaygınlık sırası özgül fobiler, panik bozukluk (PB), sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) ve yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) olarak bildirilmektedir [3]. Bu bozuklukların, depresyon gibi diğer psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olması, tedavilerinin hızlı ve etkili bir şekilde uygulanmasının önemini artırmaktadır [4].

Benzodiazepinler (BZ), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve trisiklik anktidepresanlar (TSA) gibi anksiyolitik ve antidepresan ilaçlar, anksiyete tedavisinde ilk sırada kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların yetersiz etkinlikleri, gecikmeli etkileri ve çok sayıda yan etkileri olması ile birlikte günümüzde, daha az yan etkiye sahip yeni güçlü ilaçlar geliştirmek için tıbbi bitkileri ve aktif bileşenlerini araştırmaya ve kullanmaya yönelik dünya çapında ilgi artmaktadır [3,4]. Psikiyatrik hastalıklar için tıbbi bitkilerden yeni farmakoterapi arayışları son on yılda önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir. Bu durum, psikoterapötik potansiyelleri çeşitli hayvan modellerinde değerlendirilen çok sayıda bitkisel ilaca da yansımıştır [5]. Son yıllarda dikkatleri üzerine çeken bitkisel kaynaklı biyoaktif maddelerden biri de rosmarinik asittir ve antiviral, kardiyoprotektif, analjezik, nöroprotektif ve anksiyolitik etki gibi farmakolojik özellikleri gösterilmiş olan polifenoller arasında yer almaktadır [3]. Rosmarinik asit ve rosmarinik asit içeren bitkilerin değişen doz ve uygulama sürelerinde deney hayvanlarında anksiyolitik etki gösterdiği kısıtlı sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Kemirgenler ile gerçekleştirilen bir çalışmada rosmarinik asidin fare modellerinde antidepresif aktiviteye sahip olduğu ve düşük dozlarda yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik benzeri aktivite ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Ancak, rosmarinik asitin anksiyolitik etkisinin değerlendirmesi ve etki mekanizması hakkında henüz yeterince çalışma bulunmamakta birlikte son yıllarda yayınlanan literatürlerde etkili bir anksiyolitik ajan olabileceği konusunda vurgular yapılmaktadır [6].

İlaçların klinikte yer alabilmesi, mekanizma hedefli tedavinin gerçekleştirilebilmesi ve etki profillerinin aydınlatılabilmesi için etki mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir. Anksiyete bozukluklarının ve bunun sonucunda ortaya çıkan semptomların, merkezi sinir sistemindeki (MSS) bozulmuş modülasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir [7]. Birçok çalışma, anksiyete gelişiminin, düşük serotonin (5-HT) sistemi aktivitesi ve yüksek noradrenerjik sistem aktivitesinin gelişiminden sorumlu olduğuna inanmaktadır. Gama (γ) -aminobütirik asit (GABA) sisteminin bozulması da anksiyete bozukluklarının birçoğunun BZ'lere yanıt vermesine neden olmaktadır. Dolayısıyla tüm bu nörotransmitterler ile ilişkili yollar terapötik ajanlar için önemli hedefler haline gelmiştir [8]. MSS'deki başlıca inhibitör nörotransmitteri olarak nöronları farmakolojik ve yapısal olarak farklı bir dizi reseptör alt tipi aracılığıyla aktive eden GABA ve rol aldığı GABAerjik sistem anksiyeteyi tedavi eden yeni farmakolojik stratejilerin gelecekteki umut verici bir hedefini temsil etmektedir [6,9]. Son kanıtlar, rosmarinik asit gibi bitkisel asitler içeren *Melissa officinalis* L. ekstraktının GABA transaminaz (GABA-T) aktivitesini inhibe ederek anksiyolitik etkinlik sergilediğini göstermiştir [10].

Literatür taramalarından yola çıkarak bu tez çalışmasında, rosmarinik asitin anksiyolitik etkinliği ve etkide GABAerjik modülasyonun rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla; 1, 2 ve 4 mg/kg, *i.p.*, rosmarinik asitin tek doz uygulamasının ve 14 gün süresince uygulamasının farelerde anksiyete davranışlarını ne yönde etkilediğinin delikli-tahta, aydınlık-karanlık ve açık-alan testi ile değerlendirilmesi ve gözlenen etkinliğin 1 mg/kg diazepam etkinliği ile karşılaştırılması planlanmıştır. GABAerjik sistemin rolünün araştırılması için ise 1 mg/kg, *i.p.*, GABA_A/BZ₁ reseptör antagonisti flumazenil ön-uygulaması yapılmıştır. Ayrıca gözlenen etki ile birlikte lokomotor aktivitede değişiklik gelişip gelişmediği de değerlendirilecek bulgular arasındadır.

2. LİTERATÜR BİLGİSİ

2.1. Anksiyete

Anksiyete, Latince kökenli "*anx*" kelimesinden türemiştir ve kişinin sebebi belirlenemeyen bir korku veya kaygı hissi yaşamasını ifade etmektedir. Anksiyete seviyesi, bireyin olumsuz algıladığı durumun yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Anksiyete genellikle iç sıkıntısı, rahatsızlık hissi ve bunaltı gibi ifadelerle tanımlanır ve farklı yaşam alanlarında ortaya çıkabilmektedir [11].

Kişi her an tehlikeli bir durum ile karşılaşacak gibi endişelenmekte ve bu şiddetli varsayım somatik belirtileri de beraberinde getirmektedir [12,13]. Fizyolojik düzeyde, anksiyete, doğuştan gelen ve koşullu uyaranlara karşı uyarlanabilir bir duygusal tepkidir. Bu tepki, bir dizi nörokimyasal, nöroendokrin ve davranışsal tepki yoluyla bireyi potansiyel tehlikelere karşı uyararak türlerin hayatta kalmasına yardımcı olurken, anksiyete tepkisi sürekli ve yoğun bir hal aldığı anda, yetersiz savunma tepkileriyle birlikte patolojik anksiyeteye yol açabilir [11,14,15].

Kronik ve akut stres faktörleri, anksiyete bozukluklarının gelişimine katkıda bulunarak bu tür rahatsızlıkların başlangıcını tetikleyebilmektedir. Kronik stres faktörleri, işyerindeki zorlu koşullar veya uzun süreli hastalıklar gibi, uzun süreli ve devamlı bir stres kaynağıdır. Akut stres faktörleri ise, örneğin trafik kazaları veya ani bir ölüm gibi, kısa süreli ve yoğun bir stres kaynağıdır. Her iki durum da anksiyete bozuklukları için bir risk faktörüdür ve anksiyete belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir [16].

2.1.1. Tarihçe

Çağdaş psikolojide yaygın olarak kullanılan bir terim olan anksiyetenin kökeni, sıkıntı veya eziyete neden olmak anlamına gelen Latince "*angere*" kelimesine dayanmakta ve aynı zamanda boğulma veya boğma hissini de ifade etmektedir [17]. Bu kavram tarihsel olarak Yunan ve Latin literatüründe bir ajitasyon veya sıkıntı durumu olarak kabul edilmiştir [18]. Bu tarihsel ve dilbilimsel arka plan, "anksiyete" teriminin ve anlamlarının zengin bir şekilde anlaşılmasını sağlamaktadır. Anksiyete bozukluklarına dair tarihsel belirtilere, Amerikan Psikoloji Derneği'nin (APA) resmi tanısının 1980 yılında yapıldığı dönemden önceye, hatta milattan önceki zamanlara kadar uzanan tarih

arşivlerinde rastlanmaktadır [19]. Anksiyetenin bilinen ilk ifadeleri paleolitik çağdan kalma mağara resimlerinde ortaya çıkmıştır. Bu görseller dönemin korku kaynaklarını (aslan, kurt ve ayı gibi tehlikeli yırtıcı hayvanlar) açıkça sunmaktadır [20].

Hipokrat M.Ö. 400' lerde sosyal anksiyetenin etkilerini gözlemleyen ve paylaşan ilk hekim olarak bilinmektedir. Aynı çağda konuya yeni bir yorum getiren Roman yazar ve siyasetçi Cicero (MÖ 106 - MÖ 43), "Tusculum Tartışmaları" adlı eserinde sıkıntı, endişe ve kaygının sorunlu bir zihin ile fiziksel hastalıklar arasındaki bağlantıdan kaynaklanan bir bozukluk olduğunu tanımlamıştır. Böylece anksiyeteyi üzüntüden ayırmakla birlikte tıbbi bir hastalık olarak literatüre yerleşmesini sağlamıştır [13].

19.YY sonları ve 20.YY başlarında anksiyete bozuklukları, nörasteni ve nevrozlar dahil olmak üzere farklı tanı kategorilerinin önemli bir parçası olmuştur. 1869' da nörasteni tanımını ortaya koyan Amerikalı yazar George Miller Beard, bu hastalığın belirtilerini anksiyete ve depresyon başta olmak üzere çeşitlendirmiştir. Pierre Janet ise kaygılı belirtilerin "bilinçaltı" sabit fikirler tarafından tetiklenebileceği fikrini geliştirmiş ve nörasteniye benzer bir durum için "psikasteni" terimini kullanmıştır. 1890'larda, Sigmund Freud, anksiyete nevrozunu nörasteniden ayrı bir klinik durum olarak tanımlamıştır. Bu tanımlama, anksiyete bozukluğunun fizyolojik bir sorundan kaynaklandığını vurgulamıştır ve Freud'un anksiyete hakkındaki çalışmaları, bu bozukluğun tanınmasında büyük bir rol oynamıştır. Freud'un bu çalışmaları, anksiyete bozukluğunun nörolojik temellerine ilişkin fikirlerin gelişmesine de yardımcı olmuştur [13].

DSM (Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı), ilk kez 1952'de Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından oluşturulmuş ve o tarihten bu yana, çeşitli revizyonlardan geçerek en sonuncusu olan beşinci baskı (DSM-5) ile güncellenmiştir [21]. DSM, ruhsal bozuklukları sınıflandırmak için temel bir referans kılavuzu olarak görev yapmakta ve zaman içinde ruh sağlığı alanındaki bilgi ve anlayışın gelişimini yansıtmak amacıyla düzenli olarak revize edilmektedir [22].

2.1.2. Epidemiyoloji

Anksiyete, hastaların yaşamları üzerinde en büyük etkiye sahip kronik hastalıklar arasındadır. Nüfusa dayalı geniş anketlere göre, tüm yetişkinlerin %31'i yaşamları

boyunca bir anksiyete bozukluğundan etkilenmektedir [23]. DSÖ'nün 2015'te toplam 264 milyon kişide anksiyete bildirirken, COVID-19 pandemisinin ilk yılında, anksiyete ve depresyonun küresel prevalansı %25'lere varan büyük bir artış göstererek 2019'da dünya çapında 58 milyonu çocuk ve ergen olmak üzere 301 milyon kişide anksiyete bozukluğu saptandığı bildirilmiştir [24].

Çeşitli ülkelerden yapılan epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen bulgular, özgül fobinin en yaygın anksiyete bozukluğu olduğunu ve yaşam boyu görülme sıklığının % 6-12 aralığında olduğunu göstermektedir [25]. Geriye dönük çalışmalarda, ayrılık kaygısı ve özgül fobiler sıklıkla çocuklukta gelişirken, çoğu SAB ergenlik veya erken yetişkinlikte gelişmekte ve PB, agorafobi ve YAB için başlangıç yaşı tipik olarak daha geç ve diğer anksiyete biçimlerine göre daha fazla dağılım göstermektedir [26]. Seçici mutizm ise çocukların üçüncü yaş gibi erken bir dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir [27]. Tedavi edilmezse, anksiyete bozuklukları, yaşam boyu artma ve ile kronik olma eğilimindedir [26]. Epidemiyolojik çalışmalarda, 50 yaşından sonra anksiyete bozukluklarının yaygınlığında belirgin bir azalma gözlenmiştir. 50 yaş ve üzeri kişilerde hala yaygın olan tek anksiyete bozukluğu YAB'dir [28].

Ayrıca, kadınlarda, erkeklere oranla 2 kat fazla anksiyete bozukluğu geliştiği yapılan epidemiyoloji çalışmalarınca ortaya çıkmaktadır [29].

2.1.3. Anksiyete belirtileri

Belirtiler hastanın dayanıklılığına ve duruma adapte olabilme potansiyeline göre değişkenlik gösteren şiddette ve çeşitte görülür. Anksiyete bozuklukları yaygın olarak fiziksel ve psikolojik belirtiler göstermektedir [30]. En sık ve tüm anksiyete bozuklukları sınıfında ortak görülen anksiyete belirtilerine Tablo 1' de yer verilmiştir.

Anksiyete; davranışsal belirtiler olarak da yansıyabilir ve kişinin arkadaşlarından ve ailesinden uzaklaşmasına, işe gitme konusunda isteksizliğine veya belirli yerlerden kaçınmasına neden olabilmektedir [32]. Kaçınmak, bireyi kısa süreli bir rahatlama hissi ile karşılayabilir, ancak sonunda kaygı tekrar ortaya çıktığında sorunu çözmek yerine daha da kötüleşmesine sebebiyet verebilmektedir. Bazı anksiyete hastaları, bu semptomlara sahip olmalarına rağmen, dışarıdan normal görünebilmektedirler. Bu durum, kaygılarını saklamak için farklı yollar bulma becerilerinden kaynaklanmaktadır.

Ancak, kaygıyı gizlemek sorunun temel nedenini ele almamakta ve sonunda daha büyük bir soruna yol açabilmektedir [33].

Psikolojik belirtiler	Fiziksel belirtiler
Korku	Titreme
Sinirlilik	Terleme
Çaresizlik	Taşikardi
Duygusallık	Mide bulantısı
Ruhsal gerginlik	Cinsel isteksizlik
Yetersizlik duygusu	Uyku problemleri
Konsantrasyon eksikliği	Baş dönmesi veya sersemlik hissi
Etraftan ve kendinden kopuk hissetme	Nefes darlığı veya hiperventilasyon

Tablo 2.1. *Anksiyete bozuklukları genel belirtileri [31]*

2.1.4. Anksiyete bozukluklarının sınıflandırılması

Anksiyete bozuklukları, aşırı korku ve endişe özelliklerini paylaşan bozuklukları ve ilgili davranış bozukluklarını içerir ancak gelişimsel olarak normal korku veya anksiyeteden farklıdır. Çünkü aşırı düzeyde olabilirler veya oluşan dönemlerin ötesinde devam edebilirler. Genellikle stres kaynaklı geçici korku veya anksiyeteden farklı olarak kalıcıdır. Bu bozukluklar, farklı nesne veya durum türlerinden kaynaklanan korku, endişe veya kaçınma davranışlarıyla ilişkilidir [34,35,36]. Bunlar arasındaki farklılıklar, korkulan veya kaçınılan durumların türleri ve bu durumlarla ilişkili bilişsel düşüncelerin içeriği üzerinden belirlenebilir. Bu nedenle, anksiyete bozuklukları birbirleriyle sıklıkla birlikte görülme eğiliminde olmalarına rağmen, belirli korku veya kaçınma durumlarının ve ilişkili düşünce veya inançların içeriğinin yakından incelenmesiyle ayırt edilebilirler [36]. APA tarafından yayınlanan, güncellenen ve nöropsikiyatrik çalışmalarda sıkça yararlanılan Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5. (DSM-5)'te, anksiyete bozukluğunu kendi içinde alt sınıflara ayırmıştır [19,36].

2.1.4.1. Yaygın anksiyete bozukluğu

En az 6 ay devam eden ve çeşitli fiziksel veya bilişsel belirtilerin ön plana çıktığı kontrol edilemeyen aşırı kaygı ve endişe durumu YAB olarak tanımlanmaktadır [37,38]. Belirtiler arasında huzursuzluk, gergin hissetme, kolay yorulma, konsantrasyon güçlüğü, sinirlilik, kas gerginliği ve uyku bozukluğu ön plana çıkmaktadır [39]. Yaşam boyu yaygınlığı %6'dır [40].

2.1.4.2. Panik bozukluk

DSM-5'TE panik atak (PA) "dakikalar içinde zirveye ulaşan ani yoğun korku veya yoğun rahatsızlık dalgası" olarak tanımlanan akut durumdur. Panik bozukluğu (PB) panik atak sonrasında en az 1 ay boyunca gelişecek başka atak veya ataklardan korkma, kaygılanma ve bu atakları yönetememe durumudur ve kroniktir [41]. Kişi kendini koruma ve kaçınma davranışları sergiler [42]. Atakların tedavi edilmesi ile PB tedavi edilmiş olmaktadır [41]. PB en sık görülen anksiyete bozukluğudur. PB yüksek oranda diğer psikiyatrik bozukluklarla komorbittir. PB olan hastaların yarısı agorafobi ile birlikte tanı almıştır [43]. Tüm yaş gruplarında başlangıç vakaları bulunurken en sık görülme yaş aralığı 25 ila 44 yaş arasındadır. PA yaşam boyu prevalans oranı %7-9, PB % 1.5-2'dir [44,45].

2.1.4.3. Sosyal anksiyete bozukluğu

İnsanlar tarafından şiddetli reddedilme, aşağılanma veya utanma korkusu ve kaygısı ile karakterize anksiyete bozukluğudur. Toplum önünde konuşmadan utanma ve korkma en yaygın karşılaşılan "yalnızca performans" SAB alt tipidir [46]. Öğretmene soru sormaktan geri durma, okulda veya mağazada yardım isteyememe, etkinliklere katılmama, topluluk içinde yemek yemekte ve yeni kişilerle tanışmaktan kaçınma SAB hastalarının tipik belirtileridir. Kişi sosyal ortamlardan uzaklaşır ya da ortamda kaygılı bir şekilde kalmaya devam eder [47, 48]. Bu şiddetli ve sürekli korku ve kaygı hali panik atağı tetikleyebilmektedir [48]. 6 aydan uzun süren bu kaçınma davranışları SAB tanısı için önemlidir. Bu vakaların çocukluk veya ergenlik döneminde başladığı bildirilmiştir [47]. Yaşam boyu yaygınlığı %3-16 seyrederken bir yıllık yaygınlık %2-7 aralığındadır [48].

2.1.4.4. Özgül fobi

Nesne veya durumlardan, hayvan, doğal afet, yükseklik, doktor, kan ve enjeksiyondan korkmak örnekleri sık karşılaşılan fobiler arasındadır. Kişi bunlar ile tekrar karşılaşma ihtimalini düşündükçe kaygısı artar ve bu kaygı panik ataklar yaşamasına sebebiyet verir [37].

2.1.4.5. Agorafobi

Tehlikeli bir durumdan kaçmanın zor olabileceği ya da yardıma ulaşamayacak yerlerde bulunmaktan kaygı duymaktır [37]. Agorafobik kişiler eve kapanarak kendilerini dışarıdaki tehlikelerden koruma davranışı sergilerler ve dışarıda yalnız kalmaktan korktukları için yanlarında mutlaka bir kişinin daha eşlik etmesini isterler. Toplu taşıma, köprü, asansör ve kalabalık caddeler anksiyete yaratan yaygın bölgelerdir [42]. Genellikle travmatik bir olay sonrası başlamaktadır [49].

2.1.4.6. Ayrılık kaygısı

Kişinin evden ya da yakın bağ kurduğu diğer kişilerden ayrılmasıyla kendini gösteren kaygı tipidir [50]. Yakın bağ kurulan kişiyi kaybetmenin yanında ona zarar gelme endişesi de ayrılık kaygısına dahildir [49]. Bebeklerin anneleri yanlarından uzaklaştığında ağlamaları bir ayrılık kaygısı örneğidir [51]. Çocukluk çağı bozukluğu olarak bilinen bu kaygı tipinin, yapılan araştırmalar sonucu vakaların 18 yaş üzeri görülme sıklığı ile yetişkinlerde de artarak yaygınlaştığı ortaya çıkmıştır. Yaşam boyu yaygınlığı % 4.8'dir [27].

2.1.4.7. Selektif mutizm (Seçici konuşamama)

Kişinin belirli ortam ve durumlarda sessiz kalırken diğer ortamlarda konuşması olarak bilinen kaygı bozukluğudur. Çocukların evde sağlıklı iletişim kurabilirken okulda beklenenden az veya hiç konuşmaması bir selektif mutizm örneğidir [52]. Başlangıç yaşı 5 yaş ve öncesi olmakla birlikte vaka oranı %1'dir [53].

2.1.4.8. İlaç kaynaklı anksiyete bozukluğu

İlaç veya uyuşturucu kullanımı veya bunların kontrolsüz durdurulması ile ortaya çıkan anksiyete bozukluğudur [54]. Amfetamin, kokain, kafein gibi sempatomimetikler ile fluoksetin, buspiron gibi serotonerjik ilaçların kullanımı, akut ve kronik anksiyeteye sebep olabileceği bilinmektedir [49]. Bir çalışmada steroid ve antimalaryal ilaçların da hastada anksiyete oluşturmaya neden olabildiği görülmüştür [55].

2.1.4.9. Başka bir tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu

Anksiyete bozukluğu, bir tıbbi durumun yol açtığı aşırı korku, endişe veya panik semptomlarıyla ilişkili olduğunda da ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, tıbbi bir sorunun doğrudan neden olduğu anksiyete ve panik semptomlarıyla sınırlıdır. Örneğin, tiroid hastalığı teşhisi konmuş bir kişinin panik ataklar yaşamaya başlaması, bu kişinin tıbbi durumuyla bağlantılı olarak ortaya çıkan anksiyete bozukluğu veya komorbid anksiyete olarak adlandırılabilir. Ancak, sadece tıbbi bir durumla ilgili kaygı veya endişe duymak anksiyete bozukluğu olarak kabul edilmez [56].

2.1.5. Komorbidite

Anksiyete bozukluklarının sıklıkla başka psikiyatrik sorunlarla birlikte görüldüğü çeşitli araştırmalar sonucunda kayıtlara geçmiştir. Ulusal Komorbidite Anketi Replikasyonu'na göre, anksiyete bozukluğu olan bireylerin yarısı hayatlarının bir döneminde başka bir anksiyete bozukluğu sergilemektedirler [57]. Ayrıca, kişilik bozuklukları, depresyon ve alkol veya madde kullanım bozuklukları da anksiyete bozukluklarıyla birlikte sıkça görülmektedir. En yaygın bildirilen komorbiditeler arasında depresyon öne çıkmakta ve depresyon tanısı almış hastaların yaklaşık %85'inde anksiyete ile anksiyete bozukluğu olan hastaların %90'ında depresyon görülmektedir [58]. Anksiyetenin eşlik ettiği diğer kronik nörolojik bir bozukluk olan epilepsinin, anksiyete ile %11 ile %50 arasında komorbidite oranları mevcuttur [59]. Anksiyete bozukluğu olan bireyler, özellikle travma sonrası stres bozukluğu varlığında daha kötü fiziksel sağlık işlevselliği yaşayabileceğinden, komorbiditenin etkisi fiziksel sağlığa kadar uzanmaktadır [60].

2.1.6. Etiyoloji

Anksiyetenin etiyojisine bakıldığında karmaşık ve net tanısının zor olduğu görülmektedir. Bu zorluk, anksiyetenin temel sebepleri olarak bilinen stres, diyabet gibi fiziksel durumlar, depresyon gibi diğer hastalıklar, genetik faktörler, birinci derece akrabalarda YAB, psikolojik ve sözlü şiddet gibi çevresel faktörler ve madde bağımlılığı gibi faktörlerle ilişkilendirilebilecek karmaşık tetikleyicilerin varlığından kaynaklanmaktadır [61,62,63]. Anksiyete bozuklukları farklı alt sınıflara ayrıldığından dolayı bu faktörlerin göreceli önemi farklılık gösterebilmektedir. PB, YAB ve fobiler dahil olmak üzere çeşitli anksiyete bozukluklarının kalıtsallığını gösteren çok sayıda çalışmanın da kanıtladığı gibi, genetik faktörler anksiyete bozukluklarının gelişiminde başlıca öne çıkmaktadır [64]. Bozuklukların bir kısmı da stresli yaşam olaylarına bağlı olabilmektedir. Ayrıca, kadınların stresli yaşam olaylarına daha şiddetli tepkiler verdiği kanıtlanmıştır [65]. Ayrıca araştırmalar, frontolimbik bağlantıdaki değişiklikler gibi nörobiyolojik mekanizmaların anksiyete bozukluklarının etiyojisi ve sürdürülmesindeki rolünü vurgulamıştır [66]. Ek olarak, kronik düşük dereceli enflamatuvar süreçler anksiyete bozukluklarının etiyojisiyle ilişkilendirilmiş ve bu durumların patogeneğinde nöroenflamasyonun bir rolü olduğunu düşündürmüştür [67].

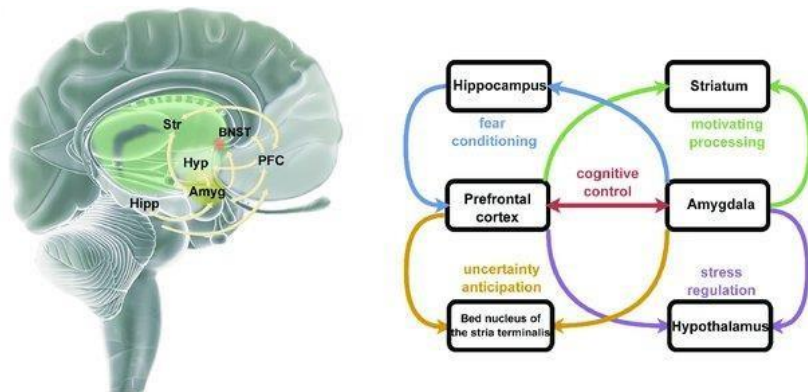
2.1.7. Nöroanatomi

Anksiyete genellikle beyindeki belirli bir bölüm olan limbik sistemle ilişkilendirilir. Limbik yapılar içinde olan amigdala hiperaktivitesi ve insula korku duygusu ve anksiyete gelişiminde en önemli nöroanatomik oluşumdur. Amigdala, aynı zamanda anksiyetenin merkezi olarak da bilinmektedir [68]. Limbik sistemde bulunan amigdala, dışarıdan gelen duygusal uyarıların işlenmesini başlatır ve anksiyeteye ilişkili tepkileri tetikler. Anksiyeteli bireylerin MSS'de değişik tepkiler meydana geldiği bilinmektedir. Anksiyete nöroanatomi, limbik sistemin yanı sıra prefrontal korteks, hipokampus, talamus ve locus coeruleus gibi birçok beyin yapısını içerir [69, 70].

Anksiyete üzerine yapılan nöro-devre çalışmaları, amigdala, hipokampus ve medial prefrontal kortikal alanların, anksiyete sinyallerini ileten kilit istasyonlar olduğunu ortaya koymuştur. Bu bölgelerde yoğunlaşan GABA/BZ reseptörlerinin, anksiyetenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [71]. Araştırmalar sonucu

anksiyolitik olarak farmakolojik etkisi kanıtlanmış BZ reseptörlerinin amigdalada bol miktarda bulunduğunu bildirilmiştir. Deney hayvanları üzerinde yapılan davranışsal çalışmalar, özellikle amigdalanın BZ'lerin anksiyete karşıtı etkilerine aracılık ettiğini vurgulamıştır [72]. Amigdala ve "Stria terminalis" in yatak çekirdeğinin (BNST) hipotalamus yoluyla vücut ve beyindeki nöroendokrin ve sempatik eksenleri aktive eden aşağı doğru yolları tetiklediğine inanılmaktadır [73]. BNST dengesizliğinin anksiyete bozukluklarına neden olabilen HPA aksı tarafından anksiyetenin düzenlenmesine aracılık ettiği bilinmektedir. Hipotalamus, duyguların, savunma davranışlarının, saldırganlığın ve stres hormonlarının salınımını kontrol ederek vücuttaki stres tepkilerinin düzenlenmesinden sorumlu HPA aksının önemli bir yapısıdır [74].

Özetle; anksiyete bozukluğunun altında yatan sinir devreleri, bilişsel işleme yönelik farklı talepleri yansıtacak şekilde farklı seviyelerde organize edilmiştir. Örneğin, basit otomatik tepkilere alt bölgeler (PAG ve LC) aracılık eder; bunların üzerinde daha pratik tepkilere aracılık eden ara seviyeler (amigdala ve septohippocampal sistemler) bulunur. Daha yüksek kortikal bölgeler (paralimbik korteks) bilişsel olarak daha zorlu uyaranları yönetir. Her sistemin kendi altındakilere geri bildirimde bulunma yeteneği vardır. Ayrıca, bu alanlardaki nörotransmitterler ve nöropeptidler bu yolların aktivasyonuna ve ilişkili semptomatolojiye aracılık etmektedir [75].



Görsel 2.1. Anksiyete ile ilgili işlevsel sistemlerin ve beyin yapılarının şematik sunumu. Oklar iki beyin bölgesi arasındaki nöral projeksiyonları göstermektedir. Anksiyete ağındaki altı kritik bölgenin patolojik etkileşimleri, anksiyete bozukluğu olan hastalarda işlevsel anormalliğe yol açmaktadır [74].

2.1.8. Patofizyoloji

2.1.8.1. Anksiyete duyarlılığı

Beklenti teorisini destekleyen deneysel çalışmalar, anksiyete duyarlılığının (AD) anksiyete patolojisinin gelişimi için spesifik bir risk faktörü olarak hareket ettiğini ileri sürmektedir. AD, kişinin otonomik uyarılmaya karşı nasıl tepki verdiği ve bu uyarılmanın potansiyel olarak zararlı sonuçlarının ne kadar büyük olduğuna inandığıyla ilgilidir. Bu kavram, anksiyete ile ilişkili bilişsel teorilerle uyumludur ve anksiyetenin oluşumunda bilişsel yanılgıların kritik bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Kısaca, AD, anksiyete geliştirmeye eğilim yaratan bir faktör olarak kabul edilmektedir [76].

2.1.8.2. Genetik

Araştırmalar, anksiyete bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarında, bozukluk olmayanlara kıyasla 4-6 kat daha fazla riskinin olduğunu göstermektedir [77]. İkiz çalışmaları, anksiyete bozukluğu geliştirme riskindeki bireysel değişkenliğin %30-%50'sinin genetik faktörlerden kaynaklandığını ortaya koymuştur [77,78]. Ancak, belirli bir genin anksiyeteden sorumlu olması mümkün değildir ve muhtemelen birçok genin anksiyete bozuklukları için kırılganlık üzerindeki kümülatif etkisi vardır [78].

2.1.8.3. Oksidatif stres

Postmortem çalışmalar, limbik yapıların oksidatif hasarının anksiyete davranışının modülasyonundan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur [79]. Organizma bir tehdit veya stres durumuyla karşılaştığında, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini, stres hormonları olan glukokortikoidlerin salınımını artırarak bir savunma yanıtı uyarır. Bu savunma yanıtı kısa vadede etkili olmakla birlikte, uzun vadede aşırı yüklenmeye yol açabilir. Artan kanıtlar glukokortikoidlerin aşırı salgılanmasının ve reseptör işlevinin düzensizliğinin anksiyete bozukluklarının patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Yüksek glukokortikoid seviyeleri oksidan üretiminde artışa ve dolayısıyla oksidatif hasarda artışa neden olabilir, bu da oksidatif stresin anksiyete bozuklukları için bir aracı olarak düşünülmelidir [80].

2.1.8.4. Stres ve inflamasyon

Stres anksiyetenin gelişimini tetiklerken, aynı zamanda anksiyete de belirli bir stresör türü olarak kabul edilebilir. Stres ve anksiyete arasındaki bağlantı nörobiyolojik bir temele dayanmaktadır [81]. İnflamasyon ve anksiyete arasındaki ilişki ise, klinik olarak anksiyete teşhisi konmuş hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, sağlıklı bireylere kıyasla pro-inflamatuar sitokin seviyelerinin arttığı bildirilmiş ve bir bağışıklık tepkisinin aktive edilmesinin anksiyete davranışlarını artırmasıyla gösterilmiştir [81,82]. Psikolojik stresi sistemik ve nöral inflamasyona, anksiyete gibi duygu durum bozukluklarına bağlayan mekanizmalar ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Stresin, bağırsak geçirgenliğini artırarak endotoksinlerin (bakteriyel liposakkaritlerin) kan dolaşımına girmesine izin vermesi sonucu periferik inflamasyon oluşabilir. Bu inflamasyon, çeşitli yollarla MSS'e yayılarak nöroinflamasyona ve ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir [83]. Anksiyete benzeri davranışlarla ilişkili nöroinflamatuvar durum, beyinde inflamatuvar sinyallerin periferik makrofajları sürekli olarak aktive etmesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Bu durum, monoamin seviyelerinin düşmesine, nörotrofin sinyallerinin baskılanmasına, glukokortikoid reseptör direncine, aşırı glutamat, kortikotrofin salgılatıcı hormon (CRH) ve glukokortikoid seviyelerine sebebiyet verir [84,85]. Bunların tümü, periferik veya merkezi kronik inflamatuvar süreçlerin varlığına işaret ederken, bu etkiler, nörotoksinleri teşvik ederek ve nörotransmitterleri engelleyerek gerçekleşebilir. Bu nedenle, stresin psikolojik etkileri ile fizyolojik etkileri arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir [83].

2.1.9. Anksiyete patofizyolojisinde rol oynayan nörokimyasal yollar

Anksiyete bozukluklarını karakterize eden bilişsel ve nörofizyolojik işlev bozukluğu, özellikle limbik ve prefrontal beyin bölgelerinde, uyarıcı/engelleyici nörobiyolojik yolların bölgesel düzensizliği ile ilişkilendirilmiştir [86]. Bilimsel çalışmalar üç temel nörotransmitter sisteminin normal ve patolojik anksiyete oluşumu ve sürdürülebilirliğinde rolü olduğunu bildirmektedir. Bunların başlıcaları GABAerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerdir. Hiptalamohipofizer yolak ve adrenokortikotropik hormonun de anksiyete ve stres maruziyetinde aktif olduğu

görülmüştür [87]. Bu sistemler beyin çeşitli bölgelerindeki diğer yolları ve nöronal devreleri düzenler, bu da fizyolojik uyarılmanın ve bu uyarılmanın duygusal deneyiminin düzensizleşmesine neden olur [88]. Ayrıca bu sistemler dışında santral nöropeptidler olarak kolesistokinin ve P maddesi gibi polipeptidler, glutamaterjik sistem ve santral nitrik oksidin (NO) de anksiyete oluşumundaki rolü tartışılmaktadır [87].

2.1.9.1. GABAerjik sistem

MSS'nin inhibitör nörotransmiteri olarak görev üstlenen GABA çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynamaktadır. GABAerjik sistem yıllardır, BZ dahil diğer anksiyolitik ilaç çalışmalarının odak noktası haline gelmiştir [89]. GABA_A (iyonotropik Cl kanalı) ve GABA_B (metabotropik K kanalı) olmak üzere GABA için seçici olan iki çeşit reseptörü vardır. GABA_B daha çok kas gevşetici etkinliğe aracılık ederken, üzerinde anksiyolitik olan BZ'ler için de bağlanma bölgesi (γ_2 alt birimini) barındıran GABA_A tipi reseptörler anksiyete ile ilişkilendirilmektedir [87]. GABA_A reseptörleri nöronları inhibe ederek beyin uyarıla birliğinin kontrolünü sağlar ve böylece GABA anksiyeteyi uyaran uyarıcı nörotransmitterler için engelleyici rol üstlenir. Dolayısıyla, GABA eksikliğinde anksiyetenin gelişmesi kaçınılmazdır [87,90]. Ek olarak GABA'yı katabolize eden GABA-T(GABA Transaminaz) enziminin artışı da anksiyeteyi tetikleyen diğer bir olaydır [91].

2.1.9.2. Serotonerjik sistem

5-HT, santral ve periferik sinir sistemindeki çeşitli fizyolojik görevlerinin yanı sıra anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar üzerinde de önemli rollere sahip modülatör bir nörotransmitterdir [92]. 5-HT nörotransmisyonun, gelişimsel olarak kritik dönemlerdeki düzensizliğinin, özellikle yetişkinlik dönemindeki anksiyete gelişimi için nöropsikiyatrik bozukluklar üzerinde uzun süreli etkileri olabildiği bildirilmiştir [93]. Mevcut teoriler 5-HT davranışsal tepkinin engellenmesi ve motor davranışın modülasyonu ile ilişkilendirmektedir. Bu nedenle, serotonerjik ajanlar, çeşitli anksiyete bozukluklarının tedavisinde yüksek etkinlik göstermektedirler [94].

5-HT beyne yayılmış çeşitli bireysel reseptörler üzerinden etki etmektedir [95]. Bağırsakta bulunan iyonotropik serotonin 5-HT₃ ve MSS'de bulunan otoreseptör serotonin 5-HT_{1A}, B, D dahil 14 reseptörü bulunmakla birlikte diğer reseptörleri metabotropik yapıda ve postsinaptik yerleşimlidir [96]. Serotonin 5-HT reseptörlerin bireysel alt tiplerinin psikiyatrik bozukluklara katkıları tam olarak bilinmemekle birlikte klinik olarak, presinaptik serotonin 5-HT_{1A} reseptörler anksiyete tedavisinde asıl hedeflenen reseptör olarak kabul edilmektedir. Serotonin 5-HT_{1A} reseptörler aracılığıyla uyarılmanın kaygı benzeri davranışları dengelemek için önemli ve yeterli olduğu bulunmuştur [97]. Postsinaptik serotonin 5-HT₃ reseptörlerinin de anksiyete gelişiminde rol oynadığını işaret eden önemli veriler keşfedilmiştir [98].

2.1.9.3. Noradrenerjik sistem

Noradrenerjik sistemin, kaygı gibi duygusal tepkilerle ilişkili olabileceği yapılan bilimsel çalışmalarca gösterilmiştir. Anksiyete teşhis edilmiş hastalarda, noradrenalin (NA) seviyelerinin yanı sıra NA major metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol düzeylerinde de artış gözlenmiştir. NA artışı ile beyindeki Lokus Seruleus (LC) uyarılarak otonomik ve emosyonel anksiyete semptomları görülebilmektedir [87]. Çeşitli hayvan çalışmaları da stres ve anksiyetenin özellikle hipotalamus, amigdala ve LC' de salınan NA'deki artışlarla ilişkili olduğunu göstermiştir [99]. NA, α ve β reseptörler aracılığıyla etki gösterir. Alfa reseptörlerin α_1 ve α_2 , beta reseptörlerin ise β_1 ve β_2 alt tipleri vardır. β reseptörlerin her iki alt tipi de beyinde mevcuttur. Anksiyete semptomlarının terleme ve taşikardi gibi belirtilerini bastıran ve propranolol gibi β blokerler gibi anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlar, periferdeki etkilerinin yanı sıra merkezi β reseptörlerini de bloke ederek etkilidirler. β reseptörler gibi α reseptörlerinin her iki alt tipi de bulunmaktadır. α_1 adrenerjik reseptörleri sadece postsinaptik bölgelerde bulunurken, α_2 presinaptik lokalizasyona sahiptir ve otoreseptör olarak rol oynar. Bu reseptörlerin uyarılması ile, sinaptik boşluğa NA salınımı inhibe edilerek anksiyete baskılanmış olur. Bu durum, seçici bir α_2 reseptör antagonisti olan yohimbinin maymunlarda ve insanlarda anksiyete oluştururken, bir presinaptik α_2 reseptör agonisti olan klonidinin, insanlarda anksiyolitik etkilere sahip olması ile açıklanabilmektedir [87].

2.1.9.4. Dopaminerjik sistem

Dopamin ve anksiyete arasındaki ilişki karmaşık olmakla birlikte (Hjorth et al., 2019) çeşitli beyin bölgeleri ve nörotransmitter sistemleri ile etkileşimi yoluyla anksiyete ile ilgili davranışların modülasyonunda ve anksiyete bozukluklarının etiolojisinde rol oynadığı yapılan çalışmalarca bildirilmiştir [100]. Dopaminerjik sistemin özellikle dopamin-D₁ ve -D₂ reseptörleri aracılığıyla anksiyete durumunu düzenlemesinin, genel anksiyete hissini etkileyen GABA ve glutamat gibi diğer nörotransmitterlerle etkileşimi yoluyla gerçekleştirdiği rapor edilmektedir [101]. Şöyle ki; stres, korku ve kaygı gibi tüm duyguların düzenlenmesinde kontrol merkezi olan amigdalaya giden dopaminerjik yolların, zıt işlevlere sahip inhibitör ve eksitatör sistemleri hedef aldığı ve böylelikle bu bölgedeki güçlü inhibitör mekanizmaların inhibe edilerek kronik anksiyete bozukluklarında görülen artan otonomik dürtüyü açığa çıkardığı düşünülmektedir [102,103]. Ayrıca, sürekli kaygı, zengin dopaminerjik girdi alan kortikolimbik yollardaki değişmiş aktivite ile de ilişkilendirilmektedir [104].

2.1.9.5. Glutamat

Beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterlerden biri olan glutamat, iyonotropik ve metabotropik(mGLuR) reseptörler üzerinde etkilidir. Glutamat, öğrenme, hafıza, performans ve anksiyete gibi birçok işlevin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Basit bir molekül olsa da limbik sistemde ve anksiyete ile ilgili alanlarda karmaşık ve yaygın etkilere sahiptir. Metabotropik glutamat reseptörleri, beyinde sekiz farklı alttipi ile bulunur ve glutamatın bu reseptörlere bağlanması, nörotransmitter sinyallesinin modüle edilmesine yardımcı olmaktadır. Beyindeki iyonotropik glutamat reseptörleri, sinaptik uyarılabilirliği doğrudan etkileyerek nörotransmitter sinyallesine aracılık eder. Bu reseptörler, N-metil-D-aspartat (NMDA) dahil dört farklı alttipi oluşturur ve NMDA reseptörü, inhibitör ve uyarıcı bölgeler gibi modülatör bölgeler içerir. Klinik öncesi kanıtlar, NMDA glutamaterjik reseptörlerinin bloke edilmesinin anksiyolitik etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak, insan çalışmaları, NMDA reseptörlerinin doğrudan antagonistlerinin sedasyon, psikoz ve hafıza bozukluğu gibi ciddi yan etkilere neden olabileceğini göstermektedir [105,106]. Yine de glutamaterjik sistem üzerindeki

yeni araştırmalar, anksiyete bozukluğu tedavisi için potansiyel yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik umut verici bir alanı temsil etmektedir [107].

2.1.9.6. Melanin konsantr e d i c i h o r m o n

Hayvan alışmaları, MCH1 reseptör antagonistlerinin depresyon ve anksiyete modellerinde etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, MCH reseptör antagonistleri hızlı antidepresan ve anksiyete önleyici etkiler gösterir [108,109].

2.1.10.7. Kortikotropin salıverici hormon ve vazopressin

Stres durumunda hipofiz bezi kortikotropin salgılar ve bu da adrenal korteks düzeyinde kortizol sentezinin ve salınımının yükselmesine neden olur. Stres hormonlarının artışı için anahtar merkezi nöropeptitler CRH ve vazopressindir. Her iki nöropeptid de hipotalamustaki özelleşmiş nöronlarda sentezlenir ve portal damarlar yoluyla n hipofize ulaşırlar. Bu nöroendokrin faaliyetler, depresyon ve anksiyetenin nroanatomiinde yer alan birçok beyin bölgesinde nöropeptid salınımına neden olan çok sayıda başka nöral projeksiyonla yakından ilişkilidir. CRH ve vazopressin, stres adaptasyonunda rol oynarlar, ancak uzun sreler boyunca aşırı salgılandıklarında, anksiyete ve depresyon gibi olumsuz etkilere neden olabilirler [110].

2.1.10.8. Melatonin

Melatonin, MSS'deki membran reseptörleri aracılığıyla etkisini gösterir ve uyku bozuklukları, ağrı, anksiyete, depresyon ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik etkilere sahiptir [111].

2.1.10.9. Nitrik oksid

NO, N metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ile indüklenen Ca⁺ akışına yanıt olarak nitrik oksid sentaz (NOS) tarafından L-arjininden sentezlenir [112]. Dorsal rafe çekirdeğinde üretilen NO, uyku döngülerinin, kaçış

performansını modülasyonu ve kontrol edilemeyen bir stres etkenine maruziyette sıçanlarda koşullu korkuyu artırdığı bilinmektedir. Kısa ömürlü, çözünebilir, yüksek oranda yayılabilir bir gaz olan NO, beyinde hücre içi ve hücreler arası bir haberci olarak kabul edilir [112, 113]. Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda, anksiyete bozukluklarında öne çıkan beyin bölgelerinde anksiyete düzeylerini düzenleyen yüksek seviyelerde NOS enzimi saptanmış ve deneysel kanıtlar NO'nun anksiyete benzeri davranışlardaki olası rolünü ortaya koymuştur [15].

2.1.10.10. Nöropeptidler

Nöropeptidler, beyin sinyal moleküllerinin çeşitli ve ilginç bir sınıfıdır [114]. Bu peptidler, nörotransmitterlerin aksine, genlerin ürünleridir [115]. Nöropeptidler, kısa zincirli amino asitlerden oluşan moleküllerdir ve beyindeki anksiyete dahil olmak üzere tüm nöropsikiyatrik bozukluklar ile ilgili sinir devrelerinde nörotransmitter rolü üstlendikleri bilinmektedir. Başka bir deyişle, nöropeptidler anksiyete ile ilişkili beyin fonksiyonlarını düzenleyen kimyasal sinyallerdir [116]. Son yıllarda yapılan keşifler, sinir sistemindeki peptid yapılı nöromodülatörlerin varlığına ve önemine işaret etmiştir. Özellikle gastrointestinal peptidlerin nöromodülatör işlevleri hakkındaki araştırmalar, endojen peptidlerin sinir sistemi işlevleri konusunda büyük bir ilgi uyandırmıştır. Bu keşifler, stres fizyolojisindeki nöropeptidlerin rollerinin anlaşılmasını ve anksiyete bozukluklarının etiyolojisi ve tedavisi için yeni yaklaşımların ortaya çıkmasını sağlamıştır. Günümüzde, anksiyete üzerine yapılan çalışmalar, özellikle nöroaktif peptidlere odaklanarak, yeni anksiyolitik ilaçlar geliştirmeyi amaçlamaktadır [117]. Bahsi geçen nöropeptidlere örnek olarak kolesistokinin, oksitosin, nöropeptid Y ve P örnek olarak verilebilir [19].

2.1.11. Anksiyete bozukluklarının tanısı

Anksiyete, diğer ruhsal veya bedensel hastalık türlerinin de temel bir belirtisi olabildiği için kapsamlı bir ayırıcı tanısal değerlendirme önemlidir. Örneğin, YAB ve SAB gibi bazı bozukluklara sahip hastalarda komorbidite varlığı kaçınılmazdır. Klinik uygulamada ve araştırmalarda, aynı hastada birden fazla teşhis edilebilir durumun

bulunma sıklığı veya birkaç alt sendromal durumla semptomatik örtüşme görülmesi olağandışı değildir. DSM-5'teki tanı kriterleri baz alınarak tanı konması olağandır [27].

Anksiyete tipi ve derecesini değerlendirmek için çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Yaygın olarak literatürlerde karşılaşılan Beck Anksiyete Ölçeği, anksiyete alt sınıf tanısı koymaktan ziyade anksiyete taraması için hedeflenmiş bir bireysel testtir. Nihai ölçek, her biri anksiyete belirtisini tanımlayan 21 maddeden oluşmaktadır. Katılımcıdan geçtiğimiz hafta boyunca her bir semptomdan ne kadar etkilendiği 4 puanlık bir ölçek üzerinde derecelendirmesi istenmektedir [118]. Anksiyete bozukluklarının şiddetini belirlemek ve tedavinin seyrini takip etmek için, YAB için Hamilton Anksiyete Ölçeği, PB/agorafobi için Panik ve Agorafobi Ölçeği ve SAB için Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan diğer derecelendirme ölçekleridir [119]. Son zamanlarda, anksiyete bozukluğu tanısında biyoloji, stres ve genetik faktörlerin anksiyete semptomlarını nasıl etkilediğine dair çalışmalar yoğunlaşmıştır [120].

2.1.12. Anksiyete bozukluklarının tedavisi

2.1.12.1. Farmakolojik tedavi

Maddelerin anksiyolitik özelliklerini kullanmak konusunda özellikle yirminci yüzyılda önemli bir tıbbi ilerleme kaydedilmiştir. Nörobilimdeki gelişmeler, yeni tedavilerin tasarımı için temel oluşturmuş ve 1990'larda "anksiyete on yılı" olarak adlandırılan bir dönemde büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Bugün, daha geniş bir ilaç yelpazesi mevcuttur ve öncekilerden daha iyi tolere edilen ilaçlar kullanılmaktadır. Bununla birlikte, beynin karmaşık fizyolojisi hala sınırlı bir şekilde anlaşılakta ve mevcut farmakoterapötik ajanların etkileri, sadece birkaç nörotransmitter sistemi aracılığıyla yönetilmektedir. Bu nörotransmitterler arasında en önemlileri GABA, glutamat, 5-HT, NA ve DA'dir [121,122].

2.1.12.1.1. Amino asit nörotransmisyonu yoluyla etki eden ilaçlar

1960 yılında ilaç piyasasına sürülen BZ'ler, çeşitli yan etki profillerine sahip barbitüratların yerini hızla almaya başlamıştır [123]. BZ'lerin farmakolojik etkilerini

GABA_A reseptör kompleksi üzerindeki bir BZ tanıma bölgesine bağlanıp reseptörün GABA'ya afinitesini arttırarak GABA aracılı inhibitör aktiviteyi arttırdığı düşünülmektedir [82]. Ancak bu etkinin meydana gelebilmesi için ortamda yeterli konsantrasyonda GABA bulunması gereklidir [124]. BZ'ler, hızlı etki başlangıçları ve diğer alternatif anksiyolitiklerin eksik terapötik yanıtı nedeniyle, anksiyete bozukluklarının tedavisinin akut evrelerinde tedavi yöntemi olarak seçilmekte ve reçete edilmektedir. İlk aşamada anksiyeteyi iyileştirme etkisi ve yan etki profili düşük olsa da tedavinin ilerleyen aşamalarında sedasyon ve hafıza sorunları ortaya çıkabilmektedir [125,126]. APA kılavuzunda fiziksel ve psikolojik bağımlılık potansiyelinin yüksek olduğu ve kronik kullanımının olumsuz sonuçlanacağı bildirilmiştir [125]. Otoriteler genellikle 4 haftayı geçmeyen sürede ve düşük dozda kullanılması gerektiğini vurgularlar [82]. Diğer ilaçların etki başlangıçlarının daha uzun olması ile, anksiyete ve panik atakların giderilmesinde acil bir anksiyolitik olarak kullanımı yaygındır. Acil ve akut kullanım dışında tedavinin uzun sürmesi veya ilacın aniden kontrolsüz kesilmesi ile yoksunluk sendromu görülebilmektedir [125,127]. Periferde hızlı dağılım gösteren BZ'lerin etki süreleri kısadır [127].

Diazepam, oksazepam, lorazepam, klonazepam, alprazolam ve midazolam yaygın kullanılan BZ'lere örnektir. BZ'ler YAB'da endikedir. Alprazolam ve lorazepam panik atakların kontrolü için de etkili sonuçlar vermektedir [128].

2.1.12.2. Antikonvülzanlar

Antikonvülzan ilaçların etki mekanizmaları, anksiyete bozukluklarının fizyopatolojisiyle ilişkili olduğu için önemlidir [129]. Antikonvülzanların duygudurum bozukluklarındaki etkilerinden yola çıkarak spesifik olarak anksiyolitik etkilerini araştıran birçok çalışma destek tedavi olarak olumlu sonuçlanmıştır [130]. Monotreapi olarak yalnızca pregabalinin YAB ve SAB'daki etkinliği doğrulanmıştır.

Antikonvülzan ilaçların bipolar bozukluk gibi duygudurum bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu ve anksiyete bozukluklarında da potansiyel etkinliğe sahip olabileceği belirtmektedir. Bu ilaçların anksiyete bozuklukları üzerindeki etkileri, amigdaladan gelen aşırı aktivitenin azaltılması yoluyla nöronal aktivitenin normalleştirilmesi ve semptomların azaltılması yoluyla sağlanabildiği gösterilmiştir.

Korku anında amigdaladan kronik olarak aşırı nörotransmitter salımının anksiyete bozukluklarında ortaya çıkan semptomlardan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Antikonvülzanlar bu uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını azaltmaya yardımcı olurken, nöronal aktiviteyi normal düzeylere getirme ve anksiyete ile ilgili semptomları hafifletmektedir [130]. Bu ilaçların, temel olarak, GABAerjik inhibisyonu güçlendirme ve kalsiyum kanallarını ayarlama yönündeki etkileri sayesinde anksiyolitik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Örneğin, BZ'ler ve barbitüratlar nöronal uyarılabilirliği düşürerek anksiyolitik ve antiepileptik etki sunarken, tiagabin gibi GABA gerilimini inhibe eden antikonvülzanlar ise GABA'yı artırarak anksiyolitik etki gösterirler [130,131]. Ayrıca, pregabalin ve gabapentin gibi ilaçlar, voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ alt birimine bağlanarak anksiyolitik etki gösterirler [130]. Son 20 yılda yapılan çalışmalar, antikonvülsan ilaçların anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanımının potansiyelini desteklemektedir [130].

2.1.12.1.3. Monoaminerjik nörotransmisyon yoluyla etki eden ilaçlar

Antidepresanlar

1990 yılından itibaren, antidepresanlar, anksiyetede etkili bir tedavi seçeneği olarak yaygınlaşmıştır [132,133]. Antidepresanlar, BZ'lere göre farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ve tedavinin başlangıcında anksiyetede artışa neden olabilirler, ancak uzun vadede daha az yan etkiye sahip olabilirler. Karşılaştırmalı çalışmalarda, iyileşme 4 hafta sonra BZ'lerle eşleşmektedir. Antidepresanların kesilmesi, geri çekilme etkileri BZ'lere kıyasla daha hafiftir, ancak nüksetme riski önemli ölçüde artar [134]. Ayrıca, bu ilaçlar depresif komorbiditenin tedavisinde de etkilidirler ve BZ'lere kıyasla daha iyi bir seçenek olabilirler [135].

Trisiklik Antidepresanlar

1960 yılının başlarında imipiramin panik atak tedavisindeki etkisinin ortaya çıkması ile TSA'lar anksiyolitik sınıfına girmiştir. Çeşitli anksiyete bozukluklarının iyileştirilmesi üzerine çalışılan TSA'ların, anksiyete ile ilişkili psikişik semptomları azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır [136,137]. Etkilerini, nöronlar arasındaki sinir iletiminin normal işleyişini bozarak, nöron terminallerindeki nörotransmitterlerin geri alınmasını engelleyerek göstermektedirler [19]. MSS'deki etki mekanizmaları 5-

HT'nin ve NA'in geri alım inhibisyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir [136,137].

Bu ajanlar geniş bir farmakolojik etki spektrumu sergilese de noradrenerjik ve serotonerjik etkileri olan TSA'ların (imipramin ve amitriptilin) anksiyolitik olarak daha etkin bir sonuç verdiği görülmektedir [136]. Ağız kuruluğu gibi antikolinerjik, postural hipotansiyon gibi α_1 bloke edici etkiler ve anormal kilo alımı gibi antihistaminerjik yan etkileri nedeniyle SSRI ve seçici noradrenalin geri alım inhibitörlerine (SNRI) kıyasla kullanımı sınırlıdır [126,136]. Kardiyotoksik potansiyelleri doz aşımıyla ortaya çıkarken, yüksek dozları ölümlerle sonuçlanabilmektedir [138].

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988 yılında ilk SSRI olarak ilaç piyasasına sürülen ve serotonin 5-HT reseptörlerine seçiciliği nedeniyle minimal yan etki profiline sahip olan fluoksetin, diğer anksiyolitik ve antidepresanlara kıyasla tedavideki birincil yerini almıştır [139]. SSRI antidepresanlar, anksiyete bozukluklarının tümünü kapsamaktadır ve tedavi seçenekleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. SSRI'ler, tedavi dozlarında beyinde DA ve NA gibi diğer norotransmitter sistemlerini etkilemeden 5-HT geri-alımını şiddetli bir şekilde bloke ederler [140] ve sinaptik aralıkta 5-HT düzeylerinin artmasına yol açarlar [141].

Anksiyete ve depresyonun komorbid olarak görülmesinin sıklığı, anksiyetenin SSRI ile tedavisinin avantajları arasındadır [142]. Depresyon tedavisinde paroksetin başlangıç dozu 20mg/gün iken PB'da 40mg/gün olması bazı SSRI'lerin etkinlik dozlarının anksiyetede depresyona kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir ancak, yaşanan kısa süreli ajitasyonu hafifletmek için daha düşük dozlarda başlanmalıdır [94,142]. Düşme ve kırık riskini artırması ve hatta kemik mineral yoğunluğunu azaltmasıyla SSRI'lar, yaşlı yetişkinlerde dikkatle kullanılmalıdır. SSRI'lar hiponatremiye veya uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromuna neden olabileceğinden sodyum seviyeleri yakından izlenmelidir [143]. SSRI'lerin tedaviden önceki ve sonraki etkileri değerlendirildiğinde; bütün anksiyete bozuklukları için tercih edilebilecek ilaçlar sırasıyla essitalopram, paroksetin ve sertralindir [144].

Ayrıca; noradrenerjik ve seçici serotonerjik antidepresanlar-NaSSA olarak adlandırılan yeni bir sınıfta yer alan mirtazapin, merkezi α_2 -adrenerjik otoresptörlerin ve heteroresptörlerin ve postsinaptik serotonin 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin bir antagonisti olarak, NA ve 5-HT salınımını artırarak anksiyete dahil psikiyatrik bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir [145,146]. Mirtazapinin anksiyolitik etkisinin tam mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak hayvan deneyleri ve in vivo mikrodializ çalışmaları, hipokampüste merkezi 5-HT nörotransmisyonunun kolaylaştırılması ve serotonin 5-HT₃-reseptörlerine karşı antagonizma yoluyla bu etkiye aracılık edebileceğini göstermektedir [146,147]. İntrakraniyal mirtazapin enjeksiyonlarının bağlamsal koşullu korku ifadesi üzerine yürütülen bir çalışmada, mirtazapinin anksiyolitik etkisinin median rafe nukleus, amigdala ve hipokampus gibi beyin bölgeleri aracılığıyla gerçekleşebileceğini göstermiştir. Koşullu korku ifadesi BZ gibi terapötik ajanların etkinliğini değerlendirmek için kullanılan bir davranışsal paradigmadır [146].

Seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri

SNRI'lar, MSS içinde kullanılabilirliği artırmak için 5-HT ve NA'in sinaptik yarıklardan geri alımını seçici olarak inhibe ederek ikili etki moduna sahiptir. Bu etki, anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde kritik bir rol oynayan merkezi serotonerjik ve noradrenerjik işlev bozukluklarını düzeltme olasılığından kaynaklanır. Ayrıca, SNRI'lar belirli nörotransmitterlere atfedilen farklı işlev alanları üzerinde aynı anda etki etme avantajına sahiptir. Bu sınıfın şu anda piyasada bulunan ajanları arasında venlafaksin ve aktif metaboliti desvenlafaksin, duloksetin ve milnasipran bulunmaktadır [147].

2.1.11.1.5. Monoamin oksidaz inhibitörleri

MAOI'ler, 5-HT, NA ve dopaminin sinaptik kullanılabilirliğini artırarak sinaptik geri alımını inhibe ederler. Ancak, klasik MAOI'ler (fenelzin ve tranilsipromin) monoamin oksidaz enzimine geri dönüşümsüz bağlanırken, modern geri dönüşümlü inhibitörler de mevcuttur (moklobemid). İki farklı izomer, MAO-A, 5-HT, NA ve DA'i metabolize ederken MAO-B yalnızca DA'i metabolize eder [122].

Baş dönmesi, uyuşukluk, uykusuzluk, baş ağrısı, postural hipotansiyon ve antikolinergik etkiler MAOI'ler için bildirilen yaygın yan etkiler olarak bildirilirken, kronik kullanımda asteni, kilo alımı ve cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkiler bildirilmiştir. Ayrıca, tiramin içeren gıdalar ile etkileşimi hipertansif reaksiyonlara neden olabilmekte ve bu potansiyelinden dolayı hastalar için zorlayıcı olabilmektedir [142,148].

2.1.11.1.6. Farklı mekanizmaya sahip anksiyolitikler

“Agomelatin”, melatonin MT₁ ve MT₂ reseptörleri için bir agonist ve serotonin 5-HT_{2C} reseptörleri için bir antagonist olarak etki eden antidepresan sınıfındadır. YAB'nun değerlendirildiği deney hayvanları ve klinik çalışmaları sonucu anksiyolitik etkinliği kanıtlanmıştır. Ayrıca, agomelatin çalışmalarından elde edilen verilerin birleştirilmiş analizi, agomelatinin majör depresif bozukluğu olan hastalarda anksiyete semptomlarını hafifletmede plasebodan önemli ölçüde daha etkili olduğunu bulmuştur [150]. Etkide MT ve 5-HT reseptörlerinin tek başlarına yetersiz olduğu, reseptör mekanizmalarının sinerjik hareketleriyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. İlaç günümüzde sadece majör depresyon tedavisi için ruhsatlıdır. SSRI veya SNRI antidepresanlarda görülen kesilme semptomları ve cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkiler, agomelatinde daha nadirdir [126,145].

“Antihistaminiklerin”, anksiyete modülasyonundaki rolü, anksiyete ile ilgili endekslerin düzenlenmesindeki önemini gösteren çalışmalarla araştırılmıştır. H₁ antihistaminiklerin psikiyatrik ortamlarda yatıştırıcı olarak kullanımı belgelenmiştir. Histamin H₁ reseptörünün keşif davranışı, anksiyete, öğrenme ve hafızada rol oynadığı bulunmuştur. Spesifik olarak, hidroksizin ve doksepin gibi antihistaminiklerin sedasyona neden olduğu ve anksiyeteyi azalttığı gözlenmiştir [150]. Hidroksizinin anksiyolitik niteliğinin beyindeki muskarinik, serotonerjik ve dopaminerjik reseptörlerdeki aktivitesinden kaynaklandığı teorize edilmektedir [152]. Hidroksizin, FDA tarafından anksiyetede kullanımı onaylanan tek antihistaminikdir [153] ve tek doz olarak ameliyat öncesi ve sonrası sedasyon için de kullanıldığı bilinmektedir [148,154]. Ayrıca, çalışmalar, mepiraminin histamin salgılayıcıları tarafından indüklenen deneysel anksiyete üzerindeki antagonize edici etkileriyle tutarlı olarak, H₁ reseptör blokajından sonra farelerde anksiyete ölçümlerinin azaldığını bildirmiştir.

2.1.12.3. Bilişsel davranışçı terapi

Son yıllarda, anksiyete bozukluklarının nedeni ve tedavisinde bilişsel süreçlerin önemi giderek artan bir ilgi konusu haline gelmiştir. Bazı araştırmalar, anksiyete bozukluklarında bilişsel süreçlerin birincil neden veya etiyolojik öneme sahip olabileceğini öne sürmekle birlikte, bu görüş henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır [155]. Bununla birlikte, komorbid olmayan anksiyete bozuklukları olan hastalarda bilişsel-davranışçı terapilerin (BDT'ler) etkili olduğu açıktır [156]. BDT'ler, hastalara anksiyeteleriyle başa çıkmaları konusunda beceriler öğretmekle nüksetme riskini azaltabilir. Uzun vadede, BDT'lerin ilaç tedavilerine kıyasla bazı avantajları olabilir ve daha uygun maliyetli olabilirler. Ancak, BDT'lerin ilaç tedavisiyle birlikte kullanımı, sonucu optimize etmek için uygulanabilmektedir. Bazı çalışmalarda, ilaç tedavisinin ek bir faydası olmadığı görülmüştür ve bazı ilaçların (örneğin, BZ'ler ve imipramin gibi), yoksunluk etkileri nedeniyle BDT etkisini bozabileceği öne sürülmüştür. Son zamanlarda artan kanıtlar, BDT'nin beyin fonksiyonları üzerinde değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir. Bu değişiklikler ilaç tedavileriyle benzer olabilir veya farklı beyin bölgelerini hedefleyebilir [155]. Son olarak, D-serin adı verilen bir ilacın BDT'yi geliştirmek veya hızlandırmak için kullanılabileceği heyecan verici yeni veriler bulunmaktadır. Bu ilaç, yükseklik fobisi için maruz kalma terapisinin sonucunu iyileştirerek önceden koşullandırılmış fobik tepkilerin öğrenilmesini kolaylaştırabilmektedir. Bu yaklaşımın, diğer psikolojik tedavi biçimleri için de kullanılabileceği ve psikiyatride geniş bir kullanım alanına sahip olabileceği teorik olarak mümkündür [157].

2.1.12.4. Bitkisel Tedavi

Anksiyete tedavisindeki ilerlemelere rağmen, hastaların klinik ihtiyaçları tam olarak karşılanamamaktadır. Mevcut ilaçların etkinliği, etki süresi ve yan etkileri ile ilgili endişeler bulunmakta ve daha yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Nöral hedeflerdeki çeşitlilik de tedavide açık yaratmaktadır. Bitkisel ilaçların biyoaktivitelerindeki çeşitlilik de bu hastalıkların tedavisi için umut verici görülmektedir. Bitki kökenli anksiyolitik ilaçların geliştirilmesi etnofarmakolojik araştırma, fitokimyasal ve farmakolojik

çalışmaları kapsamaktadır [158]. Farmakolojik etki sunan çeşitli bitkilerden çeşitli biyoaktif bileşikler keşfedilmiş ve keşfedilmeye devam etmektedir. Bu bileşikler vücudumuzda bulunan moleküllerle etkileşime girme, onları bloke etme, aktive etme veya düzeylerini arttırma veya azaltma yeteneği sergilerler [159]. Bitkisel ilaçların anksiyolitik etki potansiyelleri; alkaloidler, terpenoidler/saponinler ve polifenollerini içerebilen bileşenlere atfedilebilir, çünkü bu moleküller, BDZ reseptör bölgelerine (örneğin, GABA_α allosterik bölgeler) bağlanma; membran yapısının değiştirilmesi yoluyla voltaj kapılı blokaj yoluyla iyonik kanal iletimini indüklemeye dahil olmak üzere MSS içinde çeşitli varsayımsal etkilere sahiptir [86].

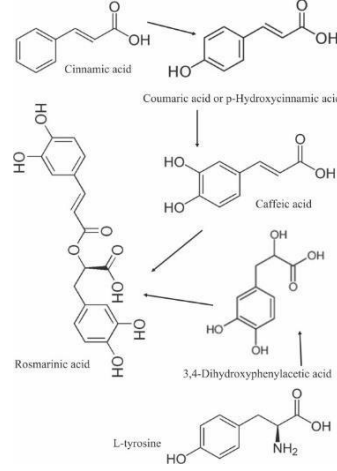
2.1.12.4.1. *Rosmarinik Asit*

Rosmarinik asit ilk defa 1958 yılında İtalyan kimyacı Scarpati ve Oriente tarafından nane ailesi olarak bilinen *Lamiaceae* (Ballıbabagiller) familyasından *Rosmarinus officinalis* (Biberiye) bitkisinden izole edilmesiyle keşfedilmiştir. Rosmarinik ismi bu bitki üzerinden tanımlanmıştır [160,161]. Aynı zamanda labiatenik asit olarak bilinmektedir. Süregelen çalışmalar sonucunda farklı bitkilerin de rosmarinik asit içerdiği kaydedilmiştir [162]. *Mentha spicata*(kıvrıcık nane), *Salvia officinalis*(ada çayı), *Melissa officinalis*(limon otu), *Thymus citriodorus* (*limon kekiği*) en yüksek rosmarinik asit oranı içeren bitkilerdir [163].



Görsel 2.2. *Rosmarinus Officinalis* (Biberiye bitkisi) [164]

Gıda endüstrisinden kozmetik ve ilaç endüstrisine kadar pek çok alanda yararlanılan rosmarinik asit; kafeik asit ve 3,4 dihidroksifenillaktik asit'in esteridir [160].



Görsel 2.3. Rosmarinik asit sentezindeki ana biyokimyasal bileşikler. Rosmarinik asit, kafeik asitin (sinnamik asit ve kumarik asit türevi) 3,4-dihidroksifenilaktik asit (bir L Tirozin türevi) ile bir esteridir [4].

Rosmarinik asit, izolasyonundan günümüze kadar devam eden çalışmalar ile literatürlerde farmakolojik ve biyolojik aktivitesi zengin doğal bir polifenol olarak yerini almaktadır (160,161). Rosmarinik asitin güçlü bir antioksidan ajan olduğu ve doğrudan serbest radikalleri süpürdüğü bilinmektedir [165]. Antioksidan özelliklerine istinaden; rosmarinik asitin anksiyolitik etki ile ortak fizyolojik olayları paylaşan antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu, bildirilen potansiyel etkilerdir. Şöyle ki; rosmarinik asit reaktif nitrojen türlerini, peroksinitriti ve çoklu reaktif oksijen türlerini (ROS) temizler ve lipid peroksidasyonuna karşı önleyici etkiler gösterir. Hassas sinyal yolları ve nörotransmitter işlevleri ile iş birliği yaparak ve örotrofik etki göstererek nöronları korur [166]. Ayrıca, çeşitli bilimsel çalışmalarda, rosmarinik asitin IL-6 salgısını önemli ölçüde azalttığı ve çok sayıda inflamatuvar hastalıkta yabancı antijenleri tanıyan T hücrelerini inhibe ettiği de gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda rosmarinik asit, COX2 ve indüklenebilir NOS gibi enzimlerin yanı sıra interlökin IL-1, IL-6 ve IL-22 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleyerek inflamatuvar reaksiyonları tetikleyen faktörleri etkisiz hale getirmiştir. Bu etki, pro-inflamatuvar sinyalizasyonun başlamasında önemli bir gecikmeye yol açmaktadır. Ayrıca, rosmarinik asitin, nükleer faktör Bp-65 (NF-Bp65) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 gibi pro-inflamatuvar moleküllerin aktivitelerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir [167].

Yüksek rosmarinik içeriğine sahip *Melissa officinalis* (limonotu) ve biberiye gibi bitkilerin, anksiyete, depresyon, stres ve uyku bozukluğu gibi psikolojik sorunlarda olumlu etkileri olduğunu gösteren çeşitli klinik çalışmalar da yapılmıştır. *Melissa officinalis*'in kullanımı, koroner arter bypass ameliyatı sonrası anksiyete düzeylerini %49 oranında azaltmış ve uyku kalitesini %54 oranında iyileştirmiştir. Biberiye kullanımının ise, üniversite öğrencilerinde hafıza performansını artırdığı, anksiyete ve depresyon semptomlarını azalttığı ve uyku kalitesini artırdığı belirlenmiştir. *Melissa officinalis* ve *Valeriana officinalis* (adaçayı) kombinasyonunun anksiyolitik etkileri, GABAerjik iletimin modülasyonuna bağlanmıştır [168]. Yine gerçekleştirilen 15 günlük bir çalışmada, *Melissa officinalis*'in kronik kullanımının anksiyete belirtilerini, anksiyete ile ilişkili semptomları ve uykusuzluğu iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Bu etkilerin yine GABAerjik yol aracılığıyla gerçekleştirme olasılığına yoğunlaşmıştır [169].

Rosmarinik asidin anksiyolitik etkisinin altında yatan mekanizmaların, GABAerjik sistemin aktivasyonunu içermesi güçlü bir olasılıktır [170]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, on anksiyolitik bitki üzerinde yapılan bir çalışma rapor edilmiş ve Melisa (*Melissa officinalis*) bitkisinin sıçan beyinlerinden elde edilen in vitro GABA-T aktivitesini iyi şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Bununla birlikte, GABA-T inhibisyonundan sorumlu olan fitokimyasal bileşen(ler) henüz tam bilinmemektedir. [171].

Bu bilgilerden yola çıkarak, bu tez çalışmasında; saf rosmarinik asitin anksiyolitik etkinliği ve etkide GABAerjik modülasyonun rolünün araştırılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla; 1, 2 ve 4 mg/kg, *i.p.*, rosmarinik asitin tek doz uygulamasının ve 14 gün süresince uygulamasının farelerde anksiyete davranışlarını ne yönde etkilediği delikli-tahta, aydınlık-karanlık ve açık-alan testi ile değerlendirilmesi ve gözlenen etkinliğin 1 mg/kg diazepam etkinliği ile karşılaştırılması planlanmaktadır. GABAerjik sistemin rolünün araştırılması için ise 1 mg/kg, *i.p.*, GABA_A/BZ reseptör antagonisti flumazenil ön-uygulaması yapılacaktır. Ayrıca gözlenen etki ile birlikte lokomotor aktivitede değişiklik gelişip gelişmediği de değerlendirilecek bulgular arasındadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

Rosmarinik asit (Sigma, St. Louis, A.B.D.),
GABA_A/BZ reseptör antagonisti flumazenil (Cayman, Michigan, USA),
GABA_A/BZ reseptör allosterik modülatörü diazepam (Diazem® 10 mg/2 ml ampule).

3.2. Kullanılan Cihazlar

Delikli tahta cihazı (Ugo Basile, no. 46653, Varese, İtalya),
Aydınlık-karanlık kutu (Ugo Basile, no. 47445, Varese, İtalya),
Açık alan cihazı (Ugo Basile, 6650, Varese, İtalya),
Aktivite kafesi cihazı (Ugo Basile, no. 47420, Varese, İtalya),
Ultrasonik su banyosu (Heto, Allerod, Danimarka),
Hassas terazi (Ohaus, E12140, İsviçre).

3.3. Deney Hayvanları ve Deney Ortamı Koşulları

Deneysel çalışmaların gerçekleştirilmesi amacı ile ortalama 30-35 g ağırlığında balb/c erkek fareler kullanılmıştır. Deney hayvanları protokolüne uygun bir şekilde 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsüne göre ayarlanmış 22±1°C sıcaklığındaki laboratuvar ortamına fareler deneyler başlamadan 5gün önce getirilmiştir. Deneyler süresince hayvanların suyu (çeşme suyu) ve yem (standart yem pelletleri) tüketmelerine izin verilmiştir. Tüm deneysel prosedürler saat 10:00 ve 16:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Deney süresince sıcaklık, ses ve aydınlatma koşulları sabit tutulmuştur. Bu çalışmanın deneysel protokolü için Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından Etik Kurul Onayı alınmıştır (Karar no: 2022-27).

3.4. DeneY Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Uygulaması

Anadolu Üniversitesi DeneY Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nin özel deneY hayvanı yetiştirilen ortamından alınan fareler testlerin gerekleēeēi laboratuvar ortamına getirilmiştir. Her bir grup 8 fareden oluşacak şekilde rastgele ayrı kafeslere alınmıştır.

Ayrı ayrı oluşturulan gruplara;

1. Saēlıklı kontrol grubu: eēit hacim çözücü (serum fizyolojik), *i.p.*, uygulaması
2. Pozitif kontrol grubu: 1 mg/kg diazepam, *i.p.*, uygulaması
3. Test grubu 1: 1 mg/kg rosmarinik asit, *i.p.*, uygulaması
4. Test grubu 2: 2 mg/kg rosmarinik asit, *i.p.*, uygulaması
5. Test grubu 3: 4 mg/kg rosmarinik asit, *i.p.*, uygulaması
6. Etki mekanizması grubu 1: Çözücü uygulamasından 15 dakika önce GABA_A/BZ reseptör antagonisti 1 mg/kg, *i.p.*, flumazenil ön-uygulaması.
7. Etki mekanizması grubu 2: 2 mg/kg rosmarinik asit uygulamasından 15 dakika önce GABA_A/BZ reseptör antagonisti olan 1 mg/kg, *i.p.*, flumazenil ön-uygulaması,
8. Lokomotor aktivite tayini grubu 1: eēit hacim çözücü, *i.p.*, uygulaması
9. Lokomotor aktivite tayini grubu 2: 2 mg/kg rosmarinik asit, *i.p.*, uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Anksiyete davranışları ilk gün çözücü veya rosmarinik asit uygulamasından 30 dk sonra, aydınlık-karanlık, delikli-tahta ve açık-alan testleri ile ölçölmüştür. 14 gün süreyle günde tek doz çözücü veya rosmarinik asit uygulaması devam etmiş ve 15.gün son ilaç enjeksiyonundan 30 dk. sonra tekrar aydınlık-karanlık, delikli-tahta ve açık-alan testleri uygulanmıştır. Mekanistik alışmalar da tek doz ilaç uygulaması şeklinde gerçekleştirilmiştir.

Lokomotor aktivite tayini de hem ilk gün ilaç enjeksiyonundan 30 dk sonra hem de 15.gün son ilaç enjeksiyonundan 30 dk. sonra olacak şekilde 15 dk süreyle aktivite kafesi kullanılarak deēerlendirilmiřtir.

3.5. Anksiyete Modelleri

3.5.1. Aydınlık-karanlık kutu testi

Aydınlık/karanlık testi, kemirgenlerin genetik olarak belirlenen bir isteksizlikle güçlü bir şekilde aydınlatılmış alanlara karşı gelme eğilimini ve aynı zamanda çelişkili olarak yeni alanları keşfetme eğilimini değerlendiren bir davranışsal prosedürdür [172].

Aydınlık/karanlık testi için kullanılan düzenek dört tarafı pleksiglastan oluşan ve yarısının karanlık bölmeden oluştuğu, yarısının aydınlık bölmeden oluştuğu kare bir kutudur. (44 x 44cm) Aydınlık ve karanlık bölmeler, bölmenin ortasında zemin seviyesinde bulunan bir açıklıkla birbirine bağlanmıştır. Tüm fareler tek tek karanlık bölmenin giriş kısmına bakacak ve araştırmacıya sırtı dönük olacak şekilde aydınlık bölmeden serbest bırakıldı. Her farenin aydınlık ve karanlık bölmelerde geçirdiği süre 5 dakika boyunca araştırmacı tarafından kaydedildi [19]. Deney kamera ile kaydedilerek verilerin sağlanması yapıldı. Deney sonrası fare test aparatından alınarak cihazın yüzeyi %70 etanol ile temizlendi.

3.5.2. Delikli tahta testi

Delikli tahta testi, keşif davranışının doğrudan ölçülmesine izin veren ve hayvanlarda anksiyete, duygusallık ve strese verilen tepkileri değerlendirmek için kullanılan diğer bir davranışsal prosedürdür [173].

4x4 olarak 16 delikten oluşan ve yerden yüksekliği 15 cm yüksekte konumlandırılan kare delikli-tahta cihazı (40 x 40) kullanıldı. Tüm fareler tek tek delikli-tahta cihazının merkezine araştırmacıya sırtı dönük olacak şekilde kuyruklarından tutulup bırakılarak cihazın üzerindeki delikleri keşfetmeleri için serbest bırakıldı. Her bir farenin cihaz üzerine bırakıldığı saniyeden itibaren 5 dakika boyunca kafa daldırma ve keşfettiği delik sayısı araştırmacı tarafından kaydedildi [174]. Deney kamera ile kaydedilerek verilerin sağlanması yapıldı. Deney sonrası fare test aparatından alınarak cihazın yüzeyi %70 etanol ile temizlendi.

3.5.3. Açık alan testi

Açık alan testi, bir kemirgenin yeni, geniş alanlarla karşılaşmasını ifade eder ve bu durum, anksiyete ile bağlantılı davranışsal ve fizyolojik tepkileri tetikler. [172].

Açık alan testi için kullanılan aparat antrasit pleksiglastan ($44 \times 44 \times 30$ cm) yapılmış, 16 eşit kareye bölünmüş ve her taraftan duvarlarla çevrelenmiş şekildedir. Merkezdeki 16 eşit kareden 4'ü "merkez" olarak kabul edilir. Her hayvan merkeze araştırmacıya sırtı dönük olacak şekilde serbest bırakıldı ve davranışları 5 dakika boyunca kaydedildi. "Merkezde geçirilen süre" belirlendi [174]. Deney kamera ile kaydedilerek verilerin sağlanması yapıldı. Deney sonrası fare test aparatından alınarak cihazın yüzeyi %70 etanol ile temizlendi.

3.6. Lokomotor Aktivite Tayini

3.6.1. Aktivite kafesi testi

Aktivite kafesi, kemirgenleri içeren deneysel araştırmalarda çok önemli bir araç olarak, kontrollü bir ortamda motor aktivite ve davranışın değerlendirilmesine olanak sağlayan bir metottur [175].

Aktivite kafesi aparatı, 33 cm yüksekliğinde duvarları olan 41 cm kare şeffaf plastik bir kutudan oluşmaktadır. Bir hayvanın yatay veya dikey yöndeki her hareketi, kafesin her iki yanında karşılıklı olarak yerleştirilmiş kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınlar üreten parçalar tarafından 15 dakika süresince ölçüldü ve cihaz tarafından kaydedildi [176,177]. Deney sonrası fare test aparatından alınarak cihazın yüzeyi %70 etanol ile temizlendi.

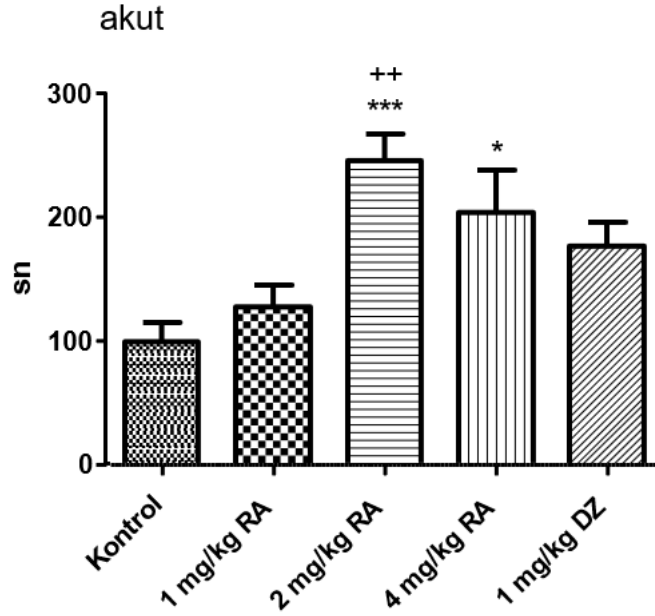
3.7. Veri Analizi

Etki analizinden elde edilen grup verileri; Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım gösterenler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi ile normal dağılım göstermeyenler Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Etki mekanizması ve lokomotor aktivite çalışmalarından elde edilen veriler ise çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Bonferroni testi kullanılarak

değerlendirildi. Analiz sonuçları ortalama±standart hata (S.H.) olarak ifade edildi ve istatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak $p<0.05$ kabul edildi.

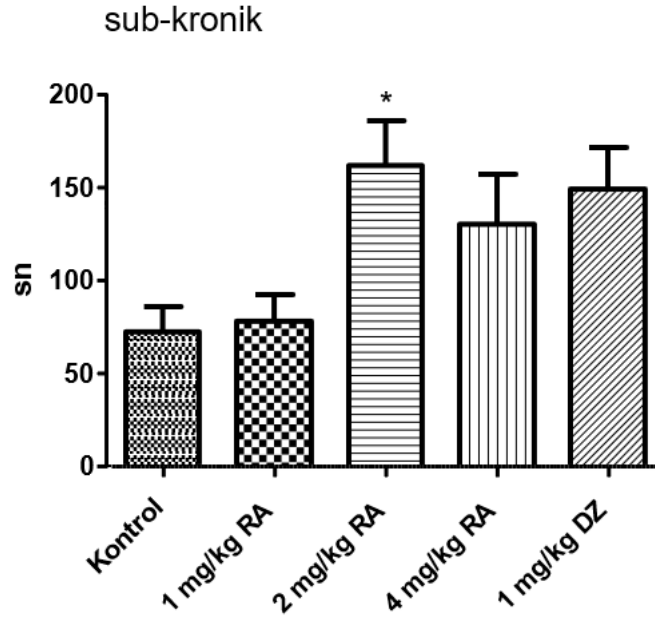
4. BULGULAR

4.6. Aydınlık-Karanlık Kutu Testi



Şekil 4.1. Tek doz (akut) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin aydınlık-karanlık testinde aydınlıkta geçirilen süre üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, DZ: diazepam. * $P<0.05$, *** $P<0.001$ kontrol grubuna göre anlamlılık. ++ $P<0.01$, 1 mg/kg RA grubuna göre anlamlılık. Tek-yönlü varyans analizi. ortalama \pm standart hata.($n=8$)

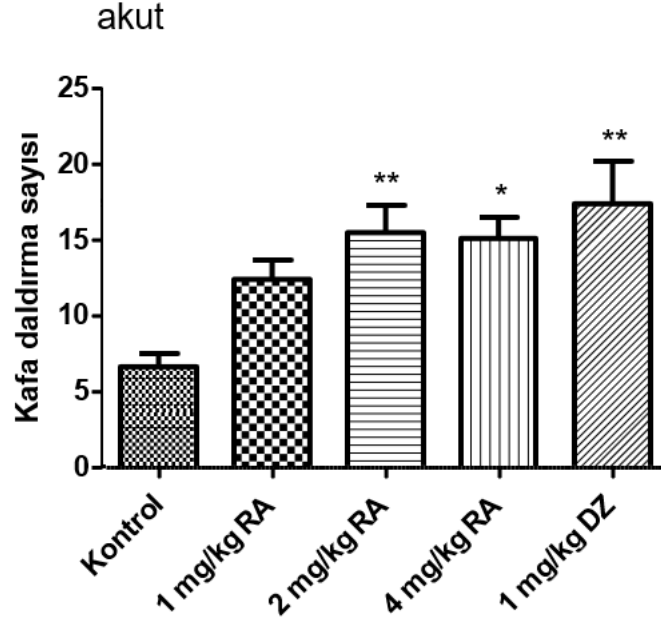
Şekil 4.1’de görülmektedir ki; tek doz 2 mg/kg ve 4 mg/kg rosmarinik asit uygulaması ile aydınlık-karanlık testinde aydınlıkta geçirilen süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttı (*** $P<0.001$: 2 mg/kg rosmarinik asit, * $P<0.05$: 4 mg/kg rosmarinik asit). 1mg/kg diazepam uygulaması ise aydınlık tarafta geçirilen süreyi göreceli olarak artırdı. Ayrıca 2 mg/kg rosmarinik asit uygulanan grubun 1 mg/kg rosmarinik asit uygulanan gruba göre de anlamlı (++ $P<0.05$) bir yükseliş sağladığı görüldü.



Şekil 4.2. 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin aydınlık-karanlık testinde aydınlıkta geçirilen süre üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, DZ: diazepam. * $P < 0.05$ kontrol grubuna göre anlamlılık. Tek-yönlü varyans analizi takiben Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi. ortalama±standart hata. (n=8)

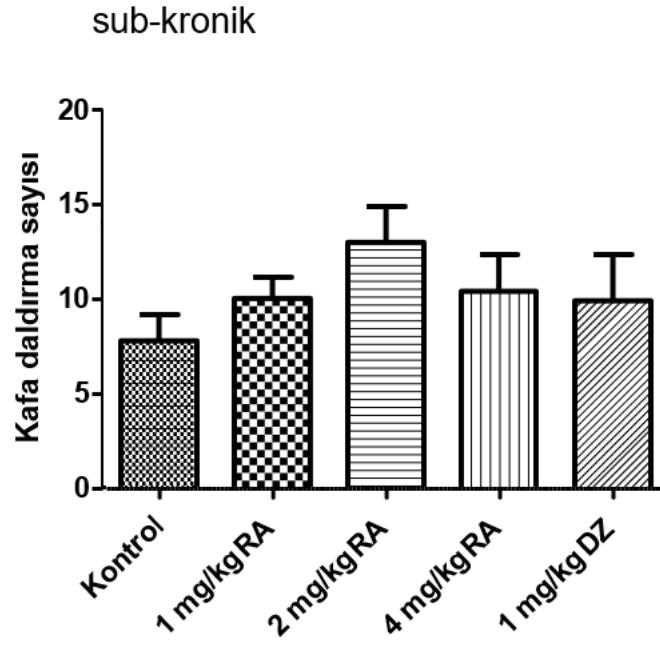
Şekil 4.2’ de görülmektedir ki; 14 gün süresince 1 ve 4 mg/kg rosmarinik asit ve benzer olarak 1 mg/kg diazepam uygulanması aydınlık-karanlık testinde *aydınlıkta geçirilen sürede* kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yükselme sağlayamadı. Aydınlıkta geçirilen sürede yalnızca 2 mg/kg rosmarinik asit uygulaması istatistiksel olarak anlamlı ($*P < 0.05$) yükseliş sağladı. 14 gün süresince 1mg/kg diazepam uygulaması ise sadece göreceli olarak yükseliş sağladı.

4.7. Delikli-tahta testi



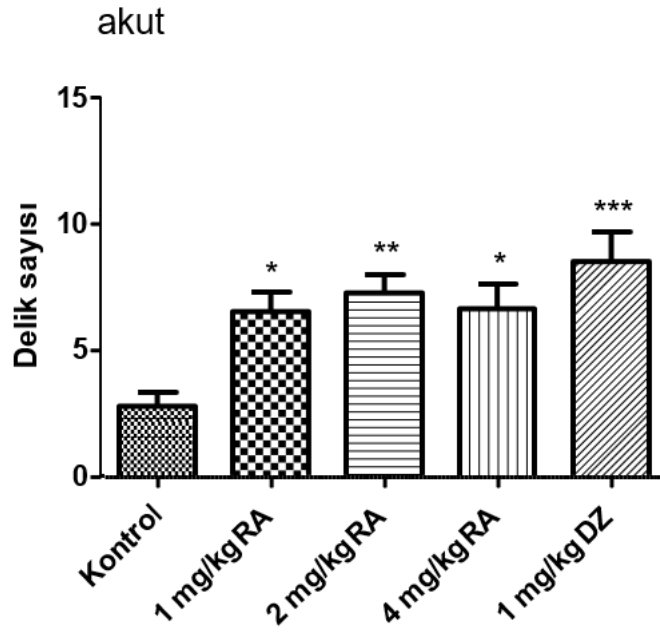
Şekil 4.3. Tek doz (akut) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde deliklere kafa daldırma sayıları üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, DZ: diazepam. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ kontrol grubuna göre anlamlılık. Tek-yönlü varyans analizi. ortalama±standart hata.($n=8$)

Şekil 4.3'te görülmektedir ki; tek doz 2, 4 mg/kg rosmarinik asit ve 1 mg/kg diazepam uygulaması delikli-tahta testinde *deliklere kafa daldırma sayılarını* kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdı (** $P < 0.01$: 2 mg/kg rosmarinik asit, * $P < 0.05$: 4 mg/kg rosmarinik asit, ** $P < 0.01$: 1 mg/kg diazepam).



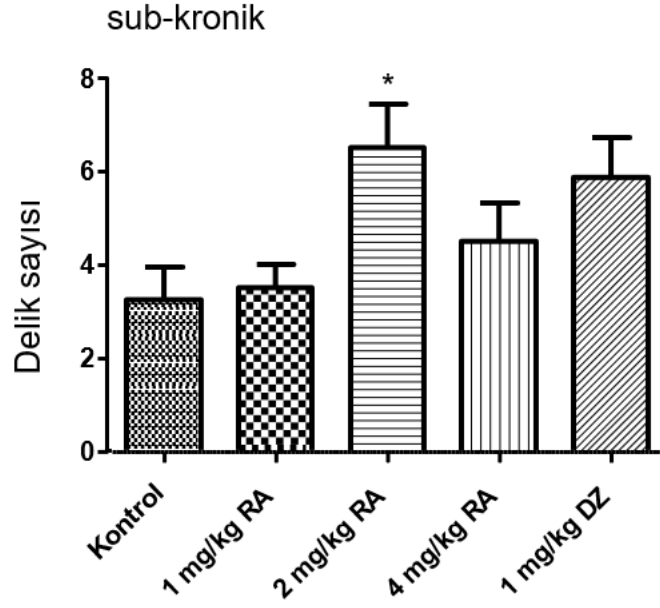
Şekil 4.4. 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde deliklere kafa daldırma sayıları üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, DZ: diazepam. Tek-yönlü varyans analizi. ortalama±standart hata.(n=8)

Şekil 4.4'te görülmektedir ki; 14 gün süresince 1,2 ve 4 mg/kg rosmarinik asit ve benzer olarak 1 mg/kg diazepam uygulanması delikli-tahta testinde *deliklere kafa daldırma sayılarını* kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artma sağlayamadı. Ancak 2 mg/kg rosmarinik asit uygulanan grupta göreceli bir yükseliş gözlemlendi.



Şekil 4.5. Tek doz (akut) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde keşif edilen delik sayısı üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, DZ: diazepam. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ kontrol grubuna göre anlamlılık. Tek-yönlü varyans analizi. ortalama±standart hata.($n=8$)

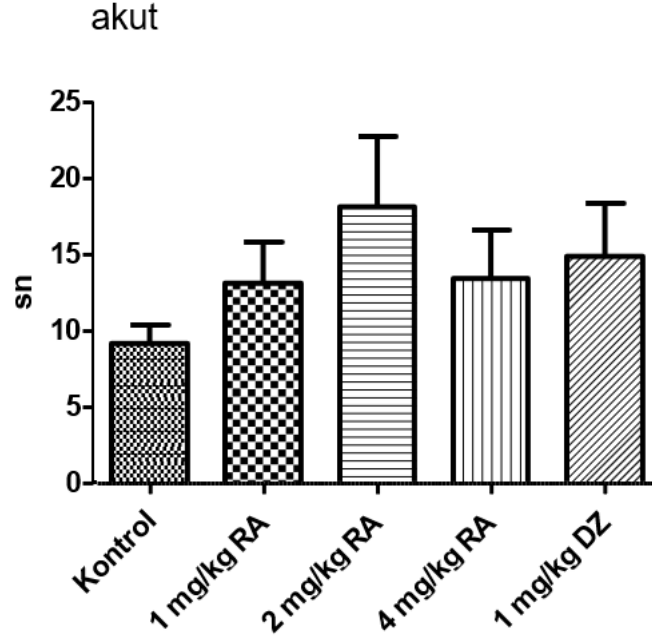
Şekil 4.5'te görülmektedir ki; tek doz 1, 2, 4 mg/kg rosmarinik asit ve 1 mg/kg diazepam uygulaması delikli-tahta testinde keşif edilen delik sayısını kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdı (* $P < 0.05$: 1 mg/kg rosmarinik asit, ** $P < 0.01$: 2 mg/kg rosmarinik asit, * $P < 0.05$: 4 mg/kg rosmarinik asit, *** $P < 0.001$: 1 mg/kg diazepam).



Şekil 4.6. 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde keşif edilen delik sayısı üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, DZ: diazepam. * $P < 0.05$ kontrol grubuna göre anlamlılık. Tek-yönlü varyans analizi. ortalama \pm standart hata. (n=8)

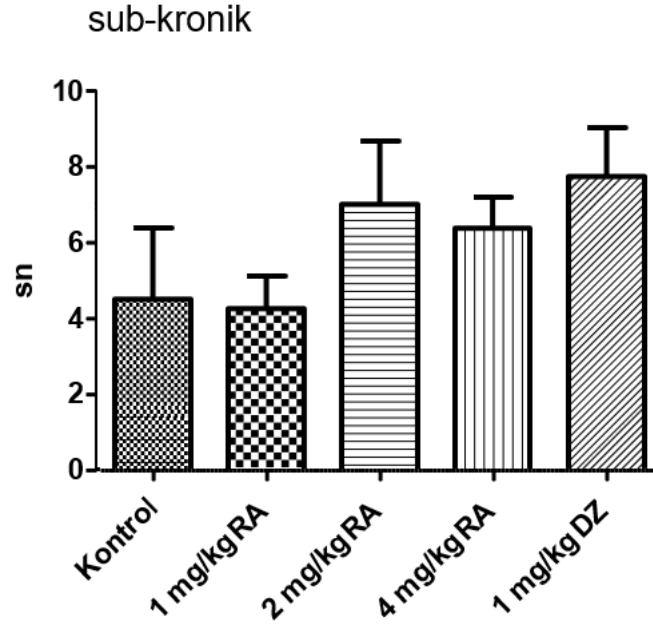
Şekil 4.6’da görülmektedir ki; 14 gün süresince yalnızca 2 mg/kg rosmarinik asitin uygulaması delikli-tahta testinde keşif edilen delik sayısını kontrol grubuna göre anlamlı (* $P < 0.05$) olarak arttırdı. 1mg/kg diazepam uygulaması ise sadece göreceli olarak yükseliş sağladı.

4.8. Açık-alan Testi



Şekil 4.7. Tek doz (akut) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin açık-alan testinde merkezde geçirilen süre üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, DZ: diazepam. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ kontrol grubuna göre anlamlılık. Tek-yönlü varyans analizi. ortalama±standart hata.($n=8$)

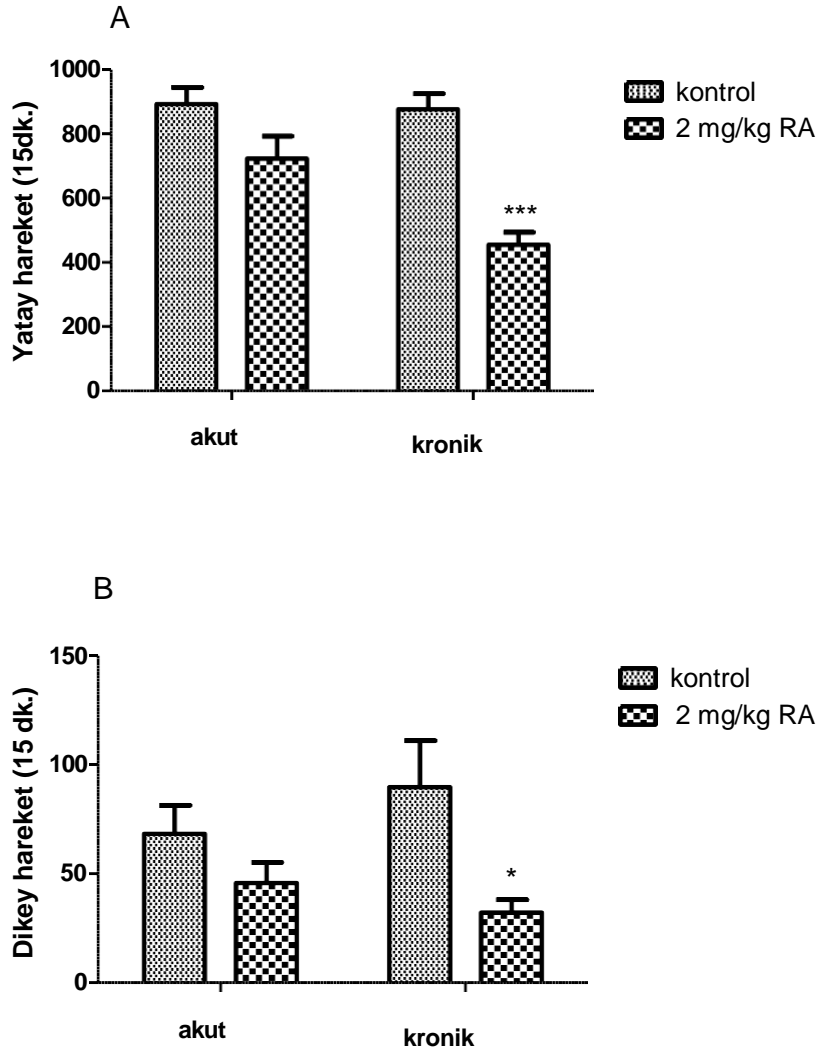
Şekil 4.7’de görülmektedir ki; tek doz 1, 2, 4 mg/kg rosmarinik asit ve 1 mg/kg diazepam uygulaması açık-alan testinde merkezde geçirilen sürede kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artma sağlayamadı. Ancak 2 mg/kg rosmarinik asit uygulamasıyla göreceli bir artış gözlemlendi.



Şekil 4.8. 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 1, 2, ve 4 mg/kg rosmarinik asitin açık-alan testinde merkezde geçirilen süre üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, DZ: diazepam. Kruskal-wallis testi. ortalama±standart hata. (n=8)

Şekil 4.8’de görülmektedir ki; 14 gün süresince 1,2 ve 4 mg/kg rosmarinik asit ve 1 mg/kg diazepam uygulanması benzer olarak açık-alan testinde merkezde geçirilen sürede kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artma sağlayamadı. Ancak 2, 4 mg/kg rosmarinik asit ve diazepam uygulamasıyla göreceli bir artış gözlemlendi.

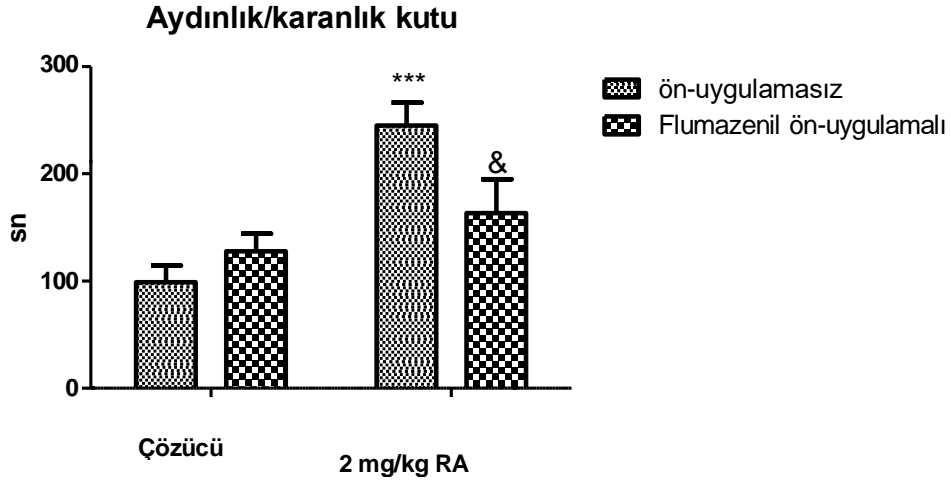
4.9. Lokomotor Aktivite (Aktivite Kafesi)



Şekil 4.9. Tek doz (akut) uygulanan ve 14 gün süresince (sub-kronik) uygulanan 2 mg/kg rosmarinik asitin aktivite kafesi testinde yatay (A) ve dikey (B) hareketler üzerine etkinliği. RA: rosmarinik asit, n=8. *P<0.05, ***P<0.001 sub-kronik kontrol grubuna göre anlamlılık.

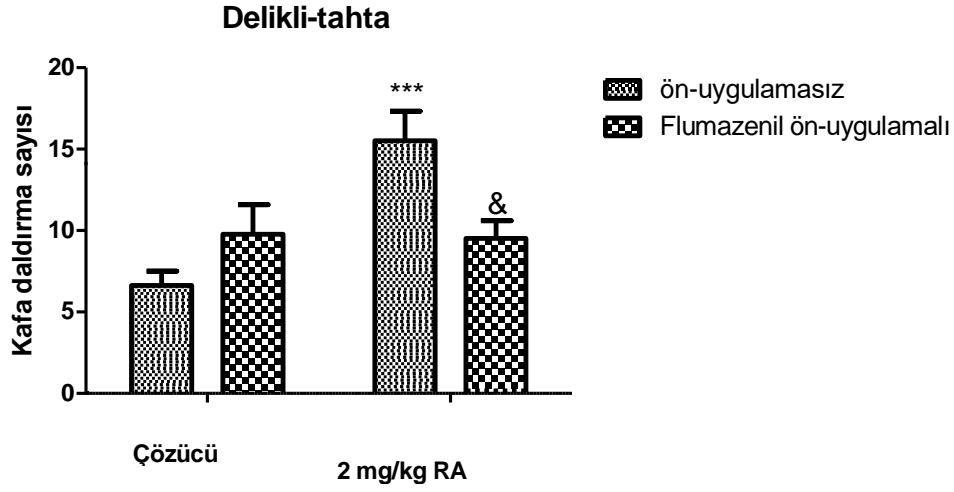
Şekil 4.9'da görülmektedir ki; 14 gün süresince uygulanan 2 mg/kg rosmarinik asit aktivite kafesi testinde hem yatay hareketlerde (***P<0.001) hem de dikey hareketlerde (*P<0.05) kendi kontrollerine göre anlamlı azalma sağladı.

4.10. Etki Mekanizma Sonuçları



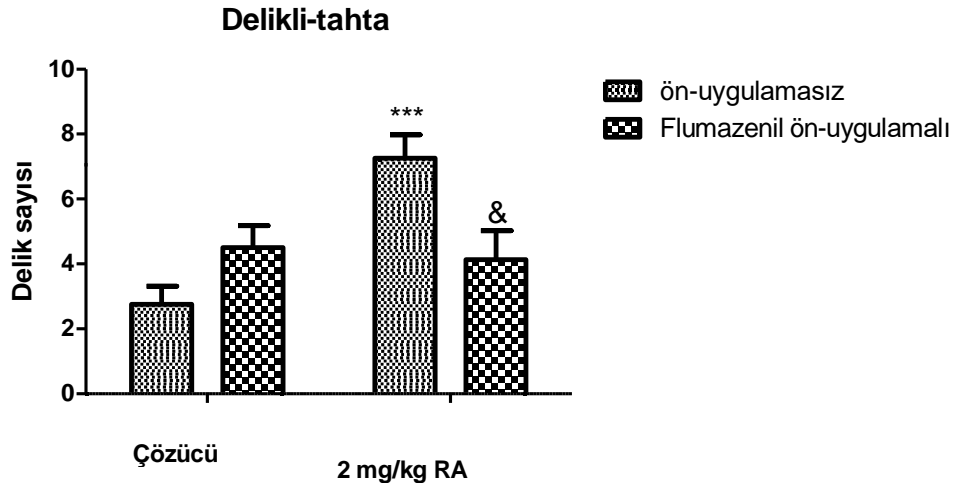
Şekil 4.10. 1 mg/kg flumazenil ön-uygulamasının 2 mg/kg rosmarinik asitin aydınlık-karanlık testinde aydınlıkta geçirilen süre üzerine etkinliğini değiştirmesi. RA: rosmarinik asit. *** $P < 0.001$ ön-uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlılık. & $P < 0.05$, flumazenil ön-uygulamalı 2 mg/kg RA grubuna göre anlamlılık. Çift-yönlü varyans analizi. ortalama \pm standart hata. (n=8)

Şekil 4.10'da görülmektedir ki; 2 mg/kg rosmarinik asitin aydınlık-karanlık testinde aydınlıkta geçirilen süre üzerindeki anlamlı etkisi (***) 1 mg/kg flumazenil ön-uygulaması ile anlamlı (& $P < 0.05$) olarak geri döndü.



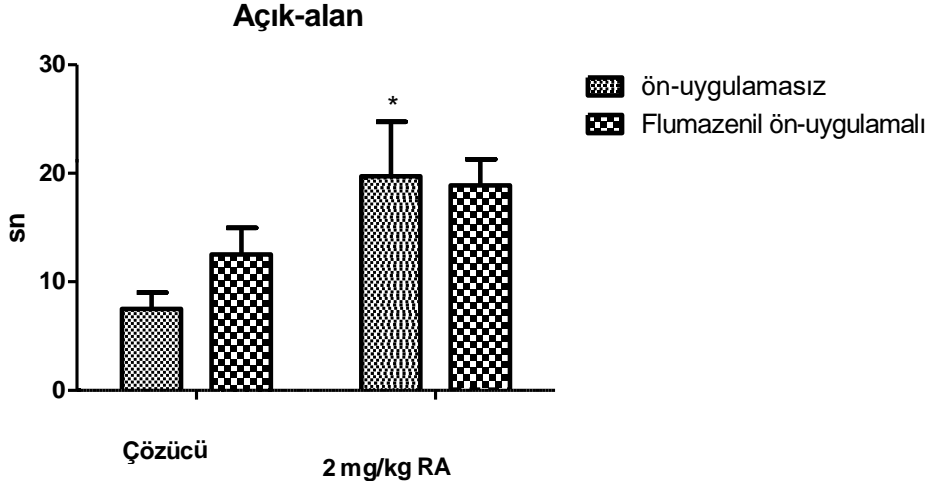
Şekil 4.11. 1 mg/kg flumazenil ön-uygulamasının 2 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde deliklere kafa daldırma sayıları üzerine etkinliğini değiştirmesi. RA: rosmarinik asit. *** $P < 0.001$ ön-uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlılık. & $P < 0.05$, flumazenil ön-uygulamalı 2 mg/kg RA grubuna göre anlamlılık. Çift-yönlü varyans analizi. ortalama \pm standart hata. (n=8)

Şekil 4.11’ de görülmektedir ki; 2 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde deliklere kafa daldırma sayıları üzerindeki anlamlı etkisi (***) 1 mg/kg flumazenil ön-uygulaması ile anlamlı (& $P < 0.05$) olarak geri döndü.



Şekil 4.12. 1 mg/kg flumazenil ön-uygulamasının 2 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde keşif edilen delik sayısı üzerine etkinliğini değiştirmesi. RA: rosmarinik asit. *** $P < 0.001$ ön-uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlılık. & $P < 0.05$, flumazenil ön-uygulamalı 2 mg/kg RA grubuna göre anlamlılık. Çift-yönlü varyans analizi. ortalama \pm standart hata. (n=8)

Şekil 4.12’de görülmektedir ki; 2 mg/kg rosmarinik asitin delikli-tahta testinde keşfedilen delik sayısı üzerindeki anlamlı etkisi (** $P < 0.001$) 1 mg/kg flumazenil ön-uygulaması ile anlamlı (& $P < 0.05$) olarak geri döndü.



Şekil 4.13. 1 mg/kg flumazenil ön-uygulamasının 2 mg/kg rosmarinik asitin açık-alan testinde merkezde geçirilen süre üzerine etkinliğini değiştirmesi. RA: rosmarinik asit. * $P < 0.05$ ön-uygulamasız çözücü grubuna göre anlamlılık. Çift-yönlü varyans analizi. ortalama±standart hata.($n=8$)

Şekil 4.13'te görülmektedir ki; 2 mg/kg rosmarinik asitin açık-alan testinde merkezde geçirilen süre üzerindeki anlamlı etkisi (* $P < 0.05$) 1 mg/kg flumazenil ön-uygulaması geri dönüş sağlamadı fakat anlamlı olan etkinin kaybolduğu belirlendi.

5. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

5.6. Sonuç

Tez çalışmasında; fareler üzerine 1, 2 ve 4 mg/kg, *i.p.*, dozlarındaki rosmarinik asitin aydınlık/karanlık kutu, delikli-tahta ve açık-alan testi modellerinde anksiyolitik etkinliği araştırılmış ve saptanan etkinliğin GABAerjik sistem ile ilişkisi ortaya konmuştur. Ayrıca rosmarinik asitin tek doz/akut uygulama ve sub-kronik uygulama ile etkide farklılık ortaya koyup koymadığı referans ilaç olarak uygulanan 1 mg/kg diazepam, *i.p.*, etkisi ile karşılaştırılmalı olarak sunulmuştur. Tez çalışması bulgularından hareketle rosmarinik asitin sedatif etkiden bağımsız hızlı etki başlangıçlı anksiyolitik etkisi olduğu, kronik kullanımı ile tolerans nedeniyle anksiyolitik etkisinin zayıfladığı veya kronik uygulama ile beliren sedatif etkinlik nedeniyle maskelenerek zayıfladığı düşünülmüştür. Ayrıca, GABAerjik sistem modülasyonun rosmarinik asitin anksiyolitik etkisine dahil olan primer mekanizmalardan biri olabileceği ve hatta sedatif etkisini de yöneten mekanizma olabileceği sonucuna varılabilir. Fakat uzun süreli kullanımında anksiyolitik etkideki düşüşü ve açığa çıkan sedasyonu; rosmarinik asitin çoklu mekanizma ile farmakolojik etkiler açığa çıkararak bir biyoaktif madde olması da açıklıyor olabilir.

5.7. Tartışma

Anksiyolitik etki araştırma çalışmalarında hayvan modellerinin kullanılması, insan beyninin temel deneyler için sınırlı kullanılabilirliği nedeniyle hastalık mekanizmalarını anlamak ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirmek için çok önemlidir [178]. Hayvan modelleri, insandaki anksiyete bozukluklarının etiyojisi, nörobiyolojisi ve tedavisi hakkında fikir vermektedir [179]. Farelerde anksiyete benzeri davranışların ölçülmesi öncelikle yükseltilmiş artı labirent, aydınlık/karanlık seçimi veya açık alan testleri gibi klasik hayvan modelleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir [180]. Bu modeller deney hayvanlarının yeni bir ortama maruz kalması sonucunda anksiyete benzeri davranışları tetikleme esasına dayanmaktadır. Hayvanların çevresel değişime, keşif davranışının azalması gibi davranışsal olarak tepki verdiği ve fizyolojileri üzerinde önemli bir etkiye neden olarak kaygı seviyelerinde değişikliklere yol açtığı bilinmektedir [181,182].

Klinikte kullanılan anksiyolitik ilaçların mevcut testlerle elde edilen sonuçlarının farklı çıkması, kaygının araştırılmasında birden fazla testin kullanılmasının önemini

vurgulamaktadır [183]. Bu tez çalışmasında anksiyete modeli olarak literatürlerde geçerliliği kanıtlanmış aydınlık/karanlık, açık-alan ve delikli tahta testleri seçilmiştir. Bu modeller hayvanları daha önce deneyimlemedikleri durumlarla karşı karşıya bırakıp kaygılandırarak belirli anksiyete davranış parametrelerindeki değişimden hareketle ilaç etkisi belirlemeye yöneliktir [184]. Deneysel anksiyete modeli olarak seçilen aydınlık/karanlık kutu testi hayvan modellerinde kaygı benzeri davranışların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hayvanların güvende kalma ve yeni ortamları keşfetme dürtülerini rekabete sokan etolojik bir kaygı modelidir [185]. Bu test, korunaklı-karanlık ve açık bölgeler arasında bir seçim sunarak, hayvanın kutunun aydınlık ve karanlık kısımlarına yönelik tercihlerini analiz ederek ilaç etkisinin incelenmesine olanak tanımaktadır [186]. Aydınlık/karanlık kutu testinin uygulanmasıyla, kronik hafif strese maruz kalan hayvanların aydınlık/karanlık kutunun aydınlık bölümünde önemli ölçüde daha az zaman geçirmesi ve bu iki bölüm arasındaki değişimlerin sayısı ile hayvanların kaygı derecesini belirlenebilmektedir. Şöyle ki; kutunun aydınlık tarafında daha fazla vakit geçiren hayvanın keşfetmeye eğilimli ve kaygı derecesi daha az olarak kabul edilmektedir [187]. Bu tez çalışmasında test maddesi rosmarinik asitin farelere tek doz olacak şekilde 2 ve 4 mg/kg sistemik uygulamasının aydınlık/karanlık kutu testinin aydınlık bölümünde geçirilen süreyi uzattığı belirlenmiştir. Ortanca doz olan 2 mg/kg dozun klinikte anksiyolitik olarak da kullanılan diazepam etkisinden de göreceli de olsa, yüksek olacak şekilde maksimum etkiyi açığa çıkardığı görülmüştür. Benzer şekilde 14 gün süreyle sub-kronik rosmarinik asit uygulanan grup sonuçları da değerlendirildiğinde istatistiksel olarak tek anlamlı ve maksimum etkinin 2 mg/kg rosmarinik asit uygulanan grupta olduğu görülmüştür. Referans ilaç olarak kullanılan 1 mg/kg diazepam, *i.p.*, etkisinin hem akut hem sub-kronik uygulaması ile aydınlıkta geçirilen sürenin göreceli yükseldiği fakat istatistiksel anlamlılık sergilemediği gözlenmiştir.

GABAA/BZ reseptör allosterik modülatörü diazepamın deneysel olarak da anksiyolitik olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen tez çalışmasında tutarsız sonuç vererek istatistiksel olarak anlamlı etki sergilememesi deneysel koşulların (doz, hayvan türü, deneysel düzeneklerdeki minör farklılıklar, deneysel ortam koşulları gibi) örtüşmemiş olması ile ilişkilendirilmiştir. Diğer dikkat çekici sonuç ortanca doz rosmarinik asitin en yüksek etkiyi sergilemesidir. İlaç uygulaması ile sigmoidal doz/konsantrasyon yanıt grafiklerinin yanı sıra bu çalışmada olduğu gibi çan hatta dar konsantrasyon-yanıt eğrilerinin de elde edilebildiği bilinmektedir. Çan şeklinde

konsantrasyon-yanıt eğrisine sahip olan ilaçların, birçok bölgeyi ya da fizyolojik olayı hedefledikleri için daha kompleks biyolojik etkilere sahip olan ilaçlar olduğu düşünülmektedir [188]. Ayrıca düşük dozda agonistik etki gösteren ilaçlar yükselen dozda antagonistik etki sergileyebilir [189]. Benzer çan biçimli doz-cevap eğrileri buspiron, kannabidiol gibi psikiyatrik tedavilerden sonra da rapor edilmiştir [190]. Dolayısıyla, anksiyolitik etkiler için çan şeklindeki doz-cevap eğrisi kavramının, doza ve anksiyete davranışlarının çok yönlülüğüne bağlı olarak karmaşık bir fenomen olduğu açıktır.

Tez çalışmasında kullanılan diğer model olan delikli-tahta testi, kaygıyla ilgili davranışları değerlendirmek için ve nöroaktif ilaçların anksiyete üzerine etkilerinin araştırılması için bir hayvan modeli olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Delikli-tahta testi, kaygı düzeyinin manipülasyonunu takiben hayvanlarda kaygı ile ilgili davranışları araştırmaya yönelik etolojik temelli bir araçtır [191]. Bu test, deney hayvanının delikler içeren bir platform üzerinde yaklaşma-kaçınma davranışlarından hareketle belirlenen keşif davranışının doğrudan ölçülmesine olanak tanır [179]. Test, orta derecede rahatsız edici bir ortamda hayvanların kafalarını deliklere daldırma sayılarının kaygı durumlarıyla ters orantılı olduğu varsayımına dayanmaktadır [192]. Kafa daldırma sayısı, hayvanın duygusal durumundaki değişikliklere son derece duyarlı olduğu ve değişiminin anksiyete durumundaki değişiklikleri yansıttığı genel olarak kabul edilmektedir. Kafa daldırma sayılarındaki artışın yanı sıra keşif edilen delik sayısındaki artış da keşif davranışında artış yani anksiyolitik etkiye işaret etmektedir [193]. Tez çalışmasında tek doz sistemik uygulanan 2 ve 4 mg/kg rosmarinik asit ve 1 mg/kg diazepam kafa daldırma sayılarını anlamlı olarak arttırmıştır. Keşif edilen delik sayısını ise rosmarinik asitin uygulanan her üç dozu da arttırmıştır. Ayrıca, bu modelde de en fazla etkinliğin, diazepam etki düzeyine benzer şekilde, ortanca doz olan 2 mg/kg uygulaması ile ortaya çıktığı gözlenmiştir. Sub-kronik uygulanan gruplarda ise kafa daldırma sayılarının istatistiksel olarak anlamlı artış sağlayamadığı gözükse de göreceli olarak en fazla artışın ortanca doz olan 2 mg/kg uygulaması ile sağlandığı görülmüştür. Keşfedilen delik sayısı da yalnızca 2 mg/kg rosmarinik asit uygulanan grupta anlamlı artış göstermiştir. Delikli-tahta testinde de aydınlık/karanlık testi sonuçlarında olduğu gibi doza bağlı olarak çan eğrisi şeklinde bir doz cevap eğrisi elde edilmiştir. Ayrıca her iki modelde de rosmarinik asitin akut uygulama ile gözlenen etkisinin sub-kronik olarak uygulandığında zayıfladığı saptanmıştır.

Deneysel çalışmalarda tek doz ilaç uygulaması ilaçların klinikte gözlenebilecek akut etkilerini yansıtırken, 7 ila 14 gün ilaç uygulaması olarak değerlendirilen sub-kronik uygulama ilaçların kronik etki profilleri hakkında fikir vermektedir [194,195]. İlaç etkisi araştırılırken ilaçların klinik tabloya uyarlanabilirliğini ve yan etki profilini belirlemek amacıyla akut ve kronik ilaç uygulamaları ile gözlenen etkilerin araştırılması önemli bir noktadır. Anksiyete gibi duygudurum bozukluklarında ilaç etkisinin hızlı başlaması istenmektedir [196]. Akut etkinin yanı sıra, kişinin normal sosyal hayatına dönecek duruma gelmesi için kronik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Klinikte anksiyete ilaçlarının tablonun şekline göre değişmekle birlikte en az 6 ay süreyle kullanılması önerilmektedir [197]. Bu tez çalışmasında rosmarinik asitin hem akut (tek doz) uygulaması hem de sub- kronik (14 gün) uygulaması yapılarak anksiyete parametreleri üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Akut uygulama ile gözlenen anksiyolitik etkinliğin, 2 mg/kg doz da elde edilen etkinlik dahil, sub-kronik olarak uygulama ile tüm dozlarda zayıfladığı tespit edilmiştir. Sub-kronik diazepam uygulaması ile de benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Rosmarinik asit etkisinin hızlı başlangıçlı olması bir avantaj olarak değerlendirilirken, rosmarinik asit etkisinin diazepam etkisine benzer şekilde zayıflaması; klinikte anksiyolitik olarak kullanılan benzodiazepin grubu ilaçların etki profilini akla getirmiştir. Sub-kronik tedavinin aksine akut tedavinin anksiyete üzerindeki etkinliğinin potansiyel nedenleri çok faktörlü olabilir. Benzodiazepinler, hızlı etki başlangıçları ve diğer alternatif anksiyolitiklerin eksik terapötik yanıtı nedeniyle, anksiyete bozukluklarının tedavisinin akut evrelerinde özellikle de panik atak evrelerinde tedavi yöntemi olarak seçilmekte ve reçete edilmektedir. İlk aşamada yan etki profili düşük olsa da tedavinin ilerleyen aşamalarında sedasyon ve hafıza sorunları ortaya çıkabilmektedir [125,126]. Dolayısıyla, otoriteler genellikle 4 haftayı geçmeyen sürede ve düşük dozda kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır [72]. Benzodiazepinler gibi GABA reseptörleri üzerinden etki eden ilaçların uzun süreli kullanımının reseptörü duyarsızlaştırarak tolerans gelişimine neden olduğu ve uzun vadede farmakolojik etkinin zayıflayarak kaybolduğu raporlarla bildirilmektedir [198,199]. Ayrıca 5 ila 15 gün arasında benzodiazepinlerin anksiyolitik etkinliklerine tolerans geliştiği bilinmektedir [200,201]. Dolayısıyla, rosmarinik asitin sub-kronik uygulama ile etkisinin zayıflamasının da farmakolojik tolerans gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, bu olasılığın spesifik çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Sub-kronik uygulama ile rosmarinik asit etkisinin zayıflaması; çoklu etki mekanizmasına sahip ilaçların kronik uygulamayla yeni etkiler açığa çıkarması ve bu etkilerin de akut etkilerini maskeleyebilmesi ile de ilişkilendirilebilir. Özetle, rosmarinik asitin akut ve sub-kronik tedavisiyle anksiyete parametreleri üzerindeki farklı etkileri; anksiyete bozukluklarının karmaşıklığı ile ilişkili olarak çoklu etki mekanizmaları, tedavi süresi ve tolerans gelişimi faktörlerinden kaynaklı olabilir. Bu farklı etkilerin altında yatan spesifik mekanizmaları aydınlatmak ve anksiyete için tedavi stratejilerini optimize etmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Tez çalışmasında son olarak açık-alan testi uygulanmış ve rosmarinik asitin akut ve sub- kronik uygulamasının etkinliği değerlendirilmiştir. Açık-alan testi hayvanın motor aktivitesini ve anksiyete veya merak durumunda alışılmadık bir ortama tepkisini değerlendirmektedir [202]. Açık-alan testinde, merkezde ziyaret edilen kare sayısı ve süresinin artması anksiyolitik etki olarak değerlendirilirken [203,204] “total kare geçiş sayısı” ise lokomotor aktivite üzerine etkilerin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır. [205,206]. Tez çalışmasında, yalnızca anksiyolitik etkinliği değerlendirmek üzere merkezde geçirilen süre parametreleri ölçülmüş ve kullanılan diğer anksiyete modellerinden farklı olarak rosmarinik asit diazepam benzer şekilde hem akut hem sub-kronik uygulama ile merkezde geçirilen süreyi anlamlı olarak değil göreceli olarak yükseltmiştir. Açık-alan testi belirtildiği üzere lokomotor aktivite ile ilişkili davranış kalıplarının da değerlendirilmesine olanak tanır ve takip edilen davranış parametreleri lokomotor aktivite davranışlarından etkilenebilir. Dolayısıyla test edilen ilaçların anksiyolitik etkileri belli bir oranda lokomotor davranıştaki değişiklikten kaynaklı maskelenebilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda sedatif etkili ilaçların veya çoklu etki mekanizmasına sahip ilaçların açık-alan testinde anksiyolitik etki sergilemede yetersiz kalabildiği bildirilmektedir [207]. Ayrıca, bir ilacın birden fazla etki mekanizmasının varlığı, ilacın etkilerini daha da karmaşık hale getirebilir. Çoklu etki mekanizmasına sahip bir ilacın, çeşitli nörotransmitter sistemleri veya fizyolojik süreçler üzerinde farklı etkileri olabilir; bu da, anksiyete ve sedasyon üzerindeki genel etkisini tahmin etmeyi ve anlamayı zorlaştırabilir [208,209]. Dolayısıyla, açık-alan testinde sonuçların diğer anksiyete modellerinden farklı olarak bu yönde gelişmesi olağan karşılanmıştır. Nitekim, klinikte kullanılan ilaçların farklı anksiyete modellerinde farklı etkiler sergiliyor olması ve her modelin farklı davranış kalıplarını içeriyor olması kaygının araştırılmasında birden fazla testin kullanılmasının önemini vurgulamaktadır [183].

Bu çalışmada, motorik stimülasyondan doğabilecek olan non-spesifik etkilerin işaret edilebilmesi ve anksiyolitik etkiden ayırt edilebilmesi için akut ve ayrıca sub-kronik olarak çalışmadaki en etkin doz olan 2 mg/kg dozda rosmarinik asit uygulanan hayvanların lokomotor aktiviteleri “aktivite kafesi cihazı” ile test edilmiştir [210]. Locomotor hareketlerdeki azalma sedatif etkiyi ifade ederken artış ise psikostimülan etkiyi ifade etmektedir [211]. İdeal bir anksiyolitik ilacın lokomotor aktiviteyi etkilemeksizin anksiyeteyi azaltması istenmektedir. Akut uygulanan rosmarinik asit lokomotor aktivitede anlamlı olarak herhangi bir değişiklik yapmaz iken sub-kronik uygulama ile birlikte hem yatay hem de dikey hareketlilikte anlamlı düşüşler sağlamış dolayısıyla lokomotor aktiviteyi azalttığı sonucuna varılmıştır. Locomotor aktivitedeki azalma sedatif etki olarak değerlendirilmiştir. Sedatif etki; sinir sisteminin baskılanarak sakinleştirici, yatıştırıcı veya narkotik etki açığa çıkması olarak tanımlanmaktadır. Bu etki genellikle anksiyete, stres veya uykusuzluk gibi durumları hafifletmek için kullanılan ilaçlarla ilişkilidir. Benzodiazepinler anksiyolitik ve sedatif etkileri nedeniyle klinikte sıklıkla kullanılırlar. Anksiyete giderici etkilerini genellikle belirgin bir sedatif etki göstermeyen dozlarında oluştururlar. Fakat anksiyolitik kronik kullanımlarıyla motor koordinasyonda bozukluk oluşturduğu bildirilmektedir [212]. Her ne kadar benzodiazepinlerin kronik kullanımı neticesinde sedatif ve anksiyolitik etkilerine tolerans gelişimi söz konusu olsa da; bu çalışmada açığa çıkan, rosmarinik asitin sub-kronik uygulaması ile gözlenen sedatif etkinlik ile, sub-kronik uygulama sonucu gözlenen anksiyolitik etkideki zayıflaması açıklanabilir. Nitekim daha önce bahsedildiği üzere sedatif etkinlik anksiyolitik etkinin maskelenmesine neden olmaktadır [213,214].

Daha önce bahsedildiği gibi kronik uygulama ile etki düşüşünden ve lokomotor aktivitede ki azalmadan hareketle rosmarinik asit etkisi diazepam gibi benzodiazepin etkisine benzetilmişti. Benzodiazepinlerin GABA/BZ reseptör agonisti olmaları nedeniyle bu çalışmada rosmarinik asitin anksiyolitik etkisine GABAerjik sistemin dahil olup olmadığı araştırıldı. Nitekim GABAerjik sistem hem anksiyolitik hem de sedatif ilaçların kullandığı bir nörotransmitter sistemidir [215]. Bu çalışmada GABAerjik sistem katılımını değerlendirmek adına en etkin doz olan 2 mg/kg rosmarinik asit uygulama öncesi 1 mg/kg dozda flumazenil kullanılmıştır. Flumazenil, inverse agonist özelliği taşıyan bir GABAA/BZ reseptörler antagonistidir [216]. Aydınlik-karanlık ve delikli-tahta testinde anksiyolitik etkiye işaret eden tüm parametrelerin flumazenil uygulaması ile geri döndüğü yani antagonize olduğu ve anksiyolitik etkinin kaybolduğu

belirlenmiştir. Açık-alan testinde ise etki analizinde zaten göreceli etki oluşturan rosmarinik asitin bu zayıf etkisi flumazenil ön-uygulamasından etkilenmemiştir. Etki analizinin tartışıldığı noktada açık- alan testinde rosmarinik asitin anksiyolitik etkisinin; lokomotor davranıştan veya tüm modellerde gözlenen çan eğrisi şeklinde doz yanıt ilişkisinden hareketle düşünülen çoklu etki mekanizmasından dolayı maskelenmiş olabileceğini vurgulanmıştır. Ayrıca kronik uygulamada rosmarinik asitin lokomotor aktivitede anlamlı düşüşe neden olarak sedatif etki sergilediği belirtilmiştir. Dolayısıyla rosmarinik asitin diğer modellerdeki antagonizmanın yanı sıra, açık-alan testinde zayıf anksiyolitik etki sergilemesi bu etkinin flumazenil ön-uygulaması ile antagonize olmayıp göreceli düşüş sergilemesi ve de son olarak kronik uygulama ile sedatif etki açığa çıkarması rosmarinik asitin anksiyolitik etkisine GABAerjik sistemin katıldığını fakat rosmarinik asitin farklı mekanizmalar üzerinden de fizyolojik etkiler oluşturuyor olduğu düşündürmüştür. Sedasyonun altında yatan moleküler mekanizmalar, çeşitli nörotransmitter sistemleri ve reseptör yolları arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Örneğin; antagonistik adenosin-dopamin etkileşimlerinin motor davranış, sedasyon ve katalepsi düzenlenmesinde rol oynadığı ve sedatif etkilerin modüle edilmesinde rol aldığı rapor edilmiştir [217]. Yine farklı çalışmalarda dopamin-D2 reseptörlerin sedatif etkinlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir [218]. Sedasyon, stres azaltma ve anti-stres etkilere atıfta bulunan diğer bir nörotransmitter serotonindir. Ayrıca, serotonin ile dopamin ve noradrenalin gibi diğer nörotransmitterler arasındaki etkileşimin de sakinleştirici etkilere aracılık ettiği bildirilmektedir [219,220].

4.3. Öneriler

İlaç etkilerinin derinlemesine araştırılması, klinik uzmanların ilaçların etki profillerini kavramalarına ve farmakoterapide en uygun tedavi seçeneklerini belirlemelerine önemli bir rehberlik sunmaktadır. Ayrıca ilaçların etki mekanizmalarının detaylandırılarak araştırılması hem terapötik ve yan etki profillerinin öngörülmesine olanak tanır hem de mekanizma bazlı tedaviye ışık tutar. Bu araştırmada, anksiyolitik etki potansiyelinin olduğu düşünülen rosmarinik asidin etkinliği fareler için geçerli anksiyete modelleri kabul edilen delikli tahta, aydınlık/karanlık kutu ve açık-alan testleri ile gösterilmiş ve bu etkinliğe de GABAerjik modülasyonun önemli bir katkı sağladığı belirlenmiştir. Anksiyete davranış kalıplarının deney hayvanı tür ve ırkına göre ve ayrıca kullanılan deneysel modele göre farklılık gösteriyor olması, anksiyolitik ilaçların çoklu ya da farklı etki mekanizmalarına sahip olabilmesi ve buna bağlı olarak deneysel koşullarda farklı sonuçlar gösterebiliyor olması gibi faktörlerden hareketle rosmarinik asidin anksiyolitik etkisinin farklı deney hayvanı tür ve ırklarında deneysel modellerin ve ölçülen davranış kalıplarının çeşitlendirilerek araştırılması, sonuçların desteklenmesi adına önem taşımaktadır. Ayrıca ilaç etkisinin doza bağlı olarak değiştiği yadsınamaz bir gerçektir. Dolayısıyla ilaç dozunun ve hatta uygulama yolunun da çeşitlendirilerek yeni çalışmaların gerçekleştirilmesi rosmarinik asidin anksiyolitik etkisi için yeni kanıtlar sunacaktır. Anksiyetede yer alan fizyolojik mekanizmaların ve davranış kalıplarının çok yönlü doğası ve çalışmadan elde edilen sonuçlardan hareketle rosmarinik asit etkisine aracılık eden tek mekanizmanın GABAerjik sistem olmadığı sonucuna varılabilir. Dolayısıyla etki mekanizmasının aydınlatılabilmesi için de farklı modülatör sistemlerin katkısının araştırıldığı yeni deneysel çalışmaların planlanması gerekmektedir. Özetle, rosmarinik asidin klinikte de anksiyolitik etki gösterme potansiyelinin vurgulanabilmesi için daha ileri düzeyde araştırmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Humer, E., Pieh, C., & Probst, T. (2020). Metabolomic biomarkers in anxiety disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4784.
- [2] Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2022). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- [3] Ghasemzadeh Rahbardar, M., & Hosseinzadeh, H. (2020). Effects of rosmarinic acid on nervous system disorders: an updated review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393, 1779-1795.
- [4] Dahchour, A. (2022). Anxiolytic and antidepressive potentials of rosmarinic acid: A review with focus on antioxidant and anti-inflammatory effects. *Pharmacological Research*, 106421.
- [5] Ishola, I. O., Olayemi, S. O., Yemitan, O. K., & Umeh, E. A. (2014). Antidepressant and anxiolytic effects of the methanol root extract of *Capparis thoningii*: involvement of monoaminergic, cholinergic and GABAergic systems. *Drug Research*, 205-213
- [6] Abdelhalim, A., Karim, N., Chebib, M., Aburjai, T., Khan, I., Johnston, G. A., & Hanrahan, J. (2015). Antidepressant, anxiolytic and antinociceptive activities of constituents from *Rosmarinus officinalis*. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 18(4), 448-459.
- [7] Adwas, A. A., Jbireal, J. M., & Azab, A. E. (2019). Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. *East African Scholars Journal of Medical Sciences*, 2(10), 580-591.
- [8] Adwas, A. A., Jbireal, J. M., & Azab, A. E. (2019). Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. *East African Scholars Journal of Medical Sciences*, 2(10), 580-591.
- [9] Pilc, A., & Nowak, G. (2005). GABAergic HYPOTHESES OF ANXIETY AND DEPRESSION: FOCUS ON GABA. *Drugs of today*, 41(11), 755-766.
- [10] Ibarra, A., Feuillere, N., Roller, M., Lesburgere, E., & Beracochea, D. (2010). Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine*, 17(6), 397-403.
- [11] Belge, J. (2019). Bir grup yetişkinde depresif semptomlar, anksiyete semptomları ve belirsizliğe tahammülsüzlük arasındaki ilişkinin belirlenmesi (Master's thesis, İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü).

- [12] Robinson, O. J., Vytal, K., Cornwell, B. R., & Grillon, C. (2013). The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 203.
- [13] Crocq, M. A. (2022). A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- [14] <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders> (Erişim tarihi: 10.11.2023)
- [15] Gulati, K., Rai, N., & Ray, A. (2017). Nitric oxide and anxiety. *Vitamins and hormones*, 103, 169-192.
- [16] Won, E., & Kim, Y. K. (2020). Neuroinflammation-associated alterations of the brain as potential neural biomarkers in anxiety disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6546.
- [17] Alamsyah, A., & Dewi, A. M. P. S. (2021). THE ANALYSIS OF THE STUDENTS' ANXIETIES IN LEARNING ENGLISH: THE CASE OF A PRIVATE ISLAMIC JUNIOR HIGH SCHOOL. *Acitya: Journal of Teaching and Education*, 3(2), 324-337. , Simarmata, V. P. A., & Achmad, L. N. The Analysis of Adult Female Anxiety in Facing the Future
- [18] Rangarajan, D., Badrinarayanan, V., Sharma, A., Singh, R. K., & Guda, S. (2022). Left to their own devices? Antecedents and contingent effects of workplace anxiety in the WFH selling environment. *Journal of Business & Industrial Marketing*, 37(11), 2361- 2379.
- [19] Pınar Çetiner, Ö. (2017). *Ferulik asitin anksiyolitik etkinliğine aracılık eden mekanizmalar* (Master's thesis, Anadolu Üniversitesi)
- [20] Horwitz, A.V. (2013). *Anxiety: a short history*. Baltimore: Johns Hopkins University Press
- [21] Skodol, A. E. (2012). Personality disorders in DSM-5. *Annual review of clinical psychology*, 8, 317-344.
- [22] Pilecki, B. C., Clegg, J. W., & McKay, D. (2011). The influence of corporate and political interests on models of illness in the evolution of the DSM. *European Psychiatry*, 26(3), 194-200.
- [23] Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), 327-335.

- [24] Sher, L. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM: An International Journal of Medicine*, 113(10), 707-712
- [25] Ipser, J. C., Singh, L., & Stein, D. J. (2013). Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 67(5), 311-322.
- [26] Stein, M. B., & Craske, M. G. (2017). Treating anxiety in 2017: optimizing care to improve outcomes. *Jama*, 318(3), 235-236.
- [27] Ströhle, A., Gensichen, J., & Domschke, K. (2018). The diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(37), 611
- [28] Witlox, M., Garnefski, N., Kraaij, V., Simou, M., Dusseldorp, E., Bohlmeijer, E., & Spinhoven, P. (2021). Prevalence of anxiety disorders and subthreshold anxiety throughout later life: Systematic review and meta-analysis. *Psychology and aging*, 36(2), 268
- [29] Pigott, T. A. (1999). Gender differences in the epidemiology and treatment of anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 4-15.
- [30] Sepadi, M. (2023). Understanding Anxiety Disorder: An African Perspective. In *Handbook of Research on Shifting Paradigms of Disabilities in the Schooling System* (pp. 298-312). IGI Global
- [31] Juan, Y., Yuanyuan, C., Qiuxiang, Y., Cong, L., Xiaofeng, L., Yundong, Z., ... & Yujie, L. (2020). Psychological distress surveillance and related impact analysis of hospital staff during the COVID-19 epidemic in Chongqing, China. *Comprehensive Psychiatry*, 103, 152198.
- [32] [Ng, A., & Lovibond, P. F. (2020). Self-efficacy moderates the relationship between avoidance intentions and anxiety. *Emotion*, 20(6), 1098. , Wielgopolan, A., Pastwa, M., Warkocka, A., & Imbir, K. K. (2022). Anyone but Me: Unrealistic Optimism, Emotions and Anxiety in the Face of COVID-19 Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1), 301.
- [33] <https://www.mentalhealth.org.uk/explore-mental-health/a-z-topics/anxiety> (Erişim tarihi: 14.12.2023)
- [34] Beesdo, K., Knappe, S., & Pine, D. S. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatric Clinics*, 32(3), 483-524.

- [35] Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., ... & Baas, J. M. (2015). Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 32(4), 239-253.
- [36] American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- [37] Karamustafaloğlu, O., & Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45(2), 65-74.
- [38] Stein, M. B., & Sareen, J. (2015). Generalized anxiety disorder. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2059-2068.
- [39] Showraki, M., Showraki, T., & Brown, K. (2020). Generalized anxiety disorder: revisited. *Psychiatric Quarterly*, 91, 905-914.
- [40] Maron, E., & Nutt, D. (2017). Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 147-158.
- [41] ÖRÜM, M. H. (2021). PANİK ATAĞ VE PANİK BOZUKLUĞUNDA BİLİŞSEL HATALAR. *Selçuk Sağlık Dergisi*, 2(1), 93-97.
- [42] <https://rustemaskin.com/anksiyete-bozukluklari-norobiyojoi/> (Erişim tarihi: 14.12.2023)
- [43] Konkan, R., Yalçınkaya, S., Erkıran, M., & Erkımen, H. (2003). Panik bozukluğu ve komorbid tanılar. *Düşünen Adam*, 6, 219-22.
- [44] Özakkaş, T. (2014). ANKSİYETE BOZUKLUKLARI VE TEDAVİSİ.
- [45] Tükel, R. (2002). Panik bozukluğu. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(3), 5-13.
- [46] Emmelkamp, P. M., Meyerbröker, K., & Morina, N. (2020). Virtual reality therapy in social anxiety disorder. *Current psychiatry reports*, 22, 1-9.
- [47] Spence, S. H., & Rapee, R. M. (2016). The etiology of social anxiety disorder: An evidence-based model. *Behaviour Research and Therapy*, 86, 50-67.
- [48] Cremers, H. R., & Roelofs, K. (2016). Social anxiety disorder: a critical overview of neurocognitive research. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 7(4), 218-232.
- [49] Tamam, L., & Demirkol, M. E. (2019). Anksiyete bozuklukları. *Bütüncül Tıp: Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı-Tedavi*, 1641-1644.
- [50] Patel, A. K., & Bryant, B. (2021). Separation anxiety disorder. *JAMA*, 326(18), 1880-1880.

- [51] <https://www.nhs.uk/conditions/baby/babys-development/behaviour/separation-anxiety/> (Erişim tarihi: 14.12.2023)
- [52] Hua, Alexandraa; Major, Nilib. (2016) Selective mutism. *Current Opinion in Pediatrics* 28(1):p 114-120.
- [53] Oerbeck, B., Overgaard, K. R., Stein, M. B., Pripp, A. H., & Kristensen, H. (2018). Treatment of selective mutism: a 5-year follow-up study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27, 997-1009.
- [54] <https://www.webmd.com/anxiety-panic/anxiety-disorders> (Erişim tarihi: 14.12.2023)
- [55] Niebrzydowska, A., & Grabowski, J. (2022). Medication-induced psychotic disorder. A review of selected drugs side effects. *Psychiatria Danubina*, 34(1), 11-18.
- [56] <https://psychcentral.com/anxiety/anxiety-disorders-and-phobias-in-the-dsm-5#added-anxiety-disorders> (Erişim tarihi: 14.12.2023)
- [57] Kaufman, J., & Charney, D. (2000). Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 12(S1), 69-76.
- [58] Tiller, J. W. (2013). Depression and anxiety. *The Medical Journal of Australia*, 199(6), S28-S31.
- [59] Hingray, C., McGonigal, A., Kotwas, I., & Micoulaud-Franchi, J. A. (2019). The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Current psychiatry reports*, 21, 1-13.
- [60] Sareen, J., Cox, B. J., Clara, I., & Asmundson, G. J. (2005). The relationship between anxiety disorders and physical disorders in the US National Comorbidity Survey. *Depression and anxiety*, 21(4), 193-202.
- [61] Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American journal of Psychiatry*, 158(10), 1568-1578.
- [62] Lawrence, P. J., Murayama, K., & Creswell, C. (2019). Systematic review and meta-analysis: anxiety and depressive disorders in offspring of parents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 58(1), 46-60.
- [63] Adwas, A. A., Jbireal, J. M., & Azab, A. E. (2019). Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. *East African Scholars Journal of Medical Sciences*, 2(10), 580-591.

- [64] Tambs, K., Czajkowsky, N., Neale, M. C., Reichborn-Kjennerud, T., Aggen, S. H., Harris, J. R., & Kendler, K. S. (2009). Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM–IV anxiety disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 195(4), 301-307.
- [65] Adwas, A. A., Jbireal, J. M., & Azab, A. E. (2019). Anxiety: Insights into signs, symptoms, etiology, pathophysiology, and treatment. *East African Scholars Journal of Medical Sciences*, 2(10), 580-591.
- [66] Cohodes, E. M., & Gee, D. G. (2017). Developmental neurobiology of anxiety and related disorders. In *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience*.
- [67] Frank, M. G., Fonken, L. K., Watkins, L. R., Maier, S. F., & Lowry, C. A. (2018). Could probiotics be used to mitigate neuroinflammation?. *ACS chemical neuroscience*, 10(1), 13-15.
- [68] Kumar, D., Gupta, S. K., Ganeshpurkar, A., Singh, R., Kumar, D., Das, N., ... & Singh, S. K. (2019). Biological profiling of piperazinediones for the management of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 176, 63-71.
- [69] Vermeire, S., Audenaert, K., Dobbeleir, A., De Meester, R., Vandermeulen, E., Waelbers, T., & Peremans, K. (2009). Regional cerebral blood flow changes in dogs with anxiety disorders, measured with SPECT. *Brain Imaging and Behavior*, 3, 342-349.
- [70] Kim, M. J., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala– prefrontal pathway predicts trait anxiety. *Journal of Neuroscience*, 29(37), 11614-11618.
- [71] Roy-Byrne, P. P. (2005). The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety. *J Clin Psychiatry*, 66(Suppl 2), 14-20.
- [72] Pesold, C., & Treit, D. (1995). The central and basolateral amygdala differentially mediate the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Brain research*, 671(2), 213-221.
- [73] Kim, J., & Gorman, J. (2005). The psychobiology of anxiety. *Clinical Neuroscience Research*, 4(5-6), 335-347.
- [74] Kim, J., & Gorman, J. (2005). The psychobiology of anxiety. *Clinical Neuroscience Research*, 4(5-6), 335-347.
- [75] Sandford, J. J., Argyropoulos, S. V., & Nutt, D. J. (2000). The psychobiology of anxiolytic drugs: Part 1: Basic neurobiology. *Pharmacology & therapeutics*, 88(3), 197-212.

- [76] Schmidt, N. B., Lerew, D. R., & Joiner Jr, T. E. (1998). Anxiety sensitivity and the pathogenesis of anxiety and depression: Evidence for symptom specificity. *Behaviour Research and Therapy*, 36(2), 165-177.
- [77] Gordon, J. A., & Hen, R. (2004). Genetic approaches to the study of anxiety. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 193-222.
- [78] Bennett, S., & Walkup, J. T. (2019). Anxiety disorders in children and adolescents: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and course. *Up to Date*.
- [79] Duman, C. H., & Duman, R. S. (2015). Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience letters*, 601, 20-29.
- [80] Fedoce, A. D. G., Ferreira, F., Bota, R. G., Bonet-Costa, V., Sun, P. Y., & Davies, K. J. (2018). The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence?. *Free radical research*, 52(7), 737-750.
- [81] Saccaro, L. F., Schilliger, Z., Perroud, N., & Piguet, C. (2021). Inflammation, anxiety, and stress in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biomedicines*, 9(10), 1313.
- [82] Renna, M. E., O'Toole, M. S., Spaeth, P. E., Lekander, M., & Mennin, D. S. (2018). The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive–compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Depression and anxiety*, 35(11), 1081-1094.
- [83] Peirce, J. M., & Alviña, K. (2019). The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of neuroscience research*, 97(10), 1223-1241.
- [84] Amici, S. A., Dong, J., & Guerau-de-Arellano, M. (2017). Molecular mechanisms modulating the phenotype of macrophages and microglia. *Frontiers in immunology*, 8, 1520.
- [85] Yan, A., Zhang, Y., Lin, J., Song, L., Wang, X., & Liu, Z. (2018). Partial depletion of peripheral M1 macrophages reverses motor deficits in MPTP-treated mouse by suppressing neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 160.
- [86] Savage, K., Firth, J., Stough, C., & Sarris, J. (2018). GABA-modulating phytochemicals for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytotherapy Research*, 32(1), 3-18.
- [87] Uzbay, T. (2004). Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4(3), 1-11.

- [88] Yamamoto, K. I., Shinba, T., & Yoshii, M. (2014). Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: a pathophysiological view. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(1), 1-20.
- [89] Bektaş Türkmen, N. (2019). Orientin'in anksiyolitik etkinliğinin incelenmesi.
- [90] Kalueff, A. V., & Nutt, D. J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 24(7), 495-517. , Smith, K. S., & Rudolph, U. (2012). Anxiety and depression: mouse genetics and pharmacological approaches to the role of GABAA receptor subtypes. *Neuropharmacology*, 62(1), 54-62.
- [91] Kalueff, A. V., & Nutt, D. J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 24(7), 495-517.
- [92] TAŞKIRAN, M. (2019). Serotonin ve epilepside rolü. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 28(3), 182-187.
- [93] Pourhamzeh, M., Moravej, F. G., Arabi, M., Shahriari, E., Mehrabi, S., Ward, R., ... & Joghataei, M. T. (2022). The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and molecular neurobiology*, 42(6), 1671-1692.
- [94] Zohar, J., & Westenberg, H. G. M. (2000). Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 39-49.
- [95] Gordon, J. A., & Hen, R. (2004). The serotonergic system and anxiety. *Neuromolecular medicine*, 5, 27-40.
- [96] Alex, K. D., & Pehek, E. (2007). Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology & therapeutics*, 113(2), 296- 320.
- [97] Pourhamzeh, M., Moravej, F. G., Arabi, M., Shahriari, E., Mehrabi, S., Ward, R., ... & Joghataei, M. T. (2022). The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and molecular neurobiology*, 42(6), 1671-1692.
- [98] Kurhe, Y. V., Radhakrishnan, M., Thangaraj, D., & Gupta, D. (2014). Anti-anxiety effect of a novel 5-HT₃ receptor antagonist N-(benzo [d] thiazol-2-yl)-3-ethoxyquinoxalin-2-carboxamide (6k) using battery tests for anxiety in mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 46(1), 100.
- [99] Montoya, A., Bruins, R., Katzman, M. A., & Blier, P. (2016). The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 541-557.

- [100] Zweifel, L. S., Fadok, J. P., Argilli, E., Garelick, M. G., Jones, G. L., Dickerson, T. M., ... & Palmiter, R. D. (2011). Activation of dopamine neurons is critical for aversive conditioning and prevention of generalized anxiety. *Nature neuroscience*, *14*(5), 620-626.
- [101] Samuels, E. R., Hou, R. H., Langley, R. W., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (2006). Comparison of pramipexole and modafinil on arousal, autonomic, and endocrine functions in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, *20*(6), 756-770.
- [102] Zikopoulos, B., Höistad, M., John, Y., & Barbas, H. (2017). Posterior orbitofrontal and anterior cingulate pathways to the amygdala target inhibitory and excitatory systems with opposite functions. *Journal of Neuroscience*, *37*(20), 5051-5064.
- [103] Diaz, M. R., Chappell, A. M., Christian, D. T., Anderson, N. J., & McCool, B. A. (2011). Dopamine D3-like receptors modulate anxiety-like behavior and regulate GABAergic transmission in the rat lateral/basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*, *36*(5), 1090-1103.
- [104] Berry, A. S., White, R. L., Furman, D. J., Naskolnakorn, J. R., Shah, V. D., D'Esposito, M., & Jagust, W. J. (2019). Dopaminergic mechanisms underlying normal variation in trait anxiety. *Journal of Neuroscience*, *39*(14), 2735-2744.
- [105] Durant, C., Christmas, D., & Nutt, D. (2010). The pharmacology of anxiety. *Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment*, 303-330.
- [106] Bergink, V., Van Megen, H. J., & Westenberg, H. G. (2004). Glutamate and anxiety. *European Neuropsychopharmacology*, *14*(3), 175-183.
- [107] Bermudo-Soriano, C. R., Perez-Rodriguez, M. M., Vaquero-Lorenzo, C., & Baca-Garcia, E. (2012). New perspectives in glutamate and anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *100*(4), 752-774.
- [108] Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Abdeen, A., ... & Bungau, S. (2022). Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *114*, 110478.
- [109] He, X., Li, Y., Zhang, N., Huang, J., Ming, X., Guo, R., ... & Guo, F. (2022). Melanin-concentrating hormone promotes anxiety and intestinal dysfunction via basolateral amygdala in mice. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 906057.
- [110] Holsboer, F., & Ising, M. (2008). Central CRH system in depression and anxiety—evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *European journal of pharmacology*, *583*(2-3), 350-357.

- [111] Chen, D., Zhang, T., & Lee, T. H. (2020). Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules*, 10(8), 1158.
- [112] Spiacci Jr, A., Kanamaru, F., Guimarães, F. S., & Oliveira, R. M. W. (2008). Nitric oxide-mediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 88(3), 247-255.
- [113] Pitsikas, N. (2018). The role of nitric oxide (NO) donors in anxiety. Lights and shadows. *Nitric Oxide*, 77, 6-11.
- [114] Akça, Ö. F., Uzun, N., & Kılınç, İ. (2020). Orexin A in adolescents with anxiety disorders. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 24(2), 127-134.
- [115] Jacobson, L. H., Hoyer, D., & de Lecea, L. (2022). Hypocretins (orexins): The ultimate translational neuropeptides. *Journal of Internal Medicine*, 291(5), 533-556.
- [116] Mathew, S. J., Price, R. B., & Charney, D. S. (2008, May). Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 148, No. 2, pp. 89-98). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- [117] YILDIRIM, E. A., & TURHAN, S. Anksiyete, Stres ve Yeme Davranışında Nöropeptid Y.
- [118] Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. (1993). Beck anxiety inventory. *Journal of consulting and clinical psychology*.
- [119] Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 93-107.
- [120] Bystritsky, A., Khalsa, S. S., Cameron, M. E., & Schiffman, J. (2013). Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(1), 30.
- [121] Thomas, M. S., Ansari, D., & Knowland, V. C. (2019). Annual research review: Educational neuroscience: Progress and prospects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 60(4), 477-492.
- [122] Holsboer, F., Ströhle, A. (2005). *Anxiety and Anxiolytic Drugs*. (169). Netherlands: Springer.
- [123] Hutchinson, M. A., Smith, P. F., & Darlington, C. L. (1996). The behavioural and neuronal effects of the chronic administration of benzodiazepine anxiolytic and hypnotic drugs. *Progress in neurobiology*, 49(1), 73-97.
- [124] Caraiscos, V. B., Elliott, E. M., You-Ten, K. E., Cheng, V. Y., Belevi, D., Newell, J. G., ... & Orser, B. A. (2004). Tonic inhibition in mouse hippocampal CA1 pyramidal

- neurons is mediated by α_5 subunit-containing γ -aminobutyric acid type A receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(10), 3662-3667.
- [125] Cloos, J. M., & Ferreira, V. (2009). Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Current opinion in psychiatry*, 22(1), 90-95.
- [126] Outhoff, K. (2013). The pharmacology of anxiolytics. *South African Family Practice*, 55(3), 223-229.
- [127] Serkland, T. T., Dale, G. H., Kaldestad, I. C., Berg, J. A., & Methlie, C. B. (2022). Oxazepam Detected in Urine 79 Days After Withdrawal of Diazepam: A Case Report. *Journal of Addiction Medicine*, 16(4), e274-e277.
- [128] [file:///C:/Users/User/Downloads/Benzodiazepines Turkish2013.pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Benzodiazepines%20Turkish2013.pdf) (Erişim tarihi: 14.12.2023)
- [129] Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., Torres, I. L. D. S., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Scientific reports*, 7(1), 135.
- [130] Kinrys, G., & Wygant, L. E. (2005). Anticonvulsants in anxiety disorders. *Current psychiatry reports*, 7(4), 258-267.
- [131] Yasiry, Z., & Shorvon, S. D. (2012). How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. *Epilepsia*, 53, 26-39.
- [132] Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., Möller, H. J., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorders, ... & WFSBP TASK FORCE ON TREATMENT GUIDELINES FOR ANXIETY OBSESSIVE-COMPULSIVE POST-TRAUMATIC STRESS DISORDERS. (2008). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—first revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 9(4), 248-312.
- [133] Vallee, J., Wong, Y., Mannino, E., Nordeng, H., & Lupattelli, A. (2021). Association between antidepressant treatment during pregnancy and postpartum self-harm ideation in women with psychiatric disorders: a cross-sectional, multinational study. *International journal of environmental research and public health*, 18(1), 46.
- [134] Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L (1997) Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 95:444–450

- [135] Sinclair, L., & Nutt, D. (2007). Anxiolytics. *Psychiatry*, 6(7), 284-288.
- [136] Feighner, J. P. (1999). Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 18-22.
- [137] Sinclair, L. I., & Nutt, D. J. (2012). Anxiolytics. *Handbook of clinical neurology*, 106, 669-679.
- [138] Puisto, E. L., Mattila, M. J., Elonen, E., & Eränkö, P. (1980). Prostaglandins and the Cardiotoxic Effects of Doxepin in Rabbits and Guinea-pigs. *Acta pharmacologica et toxicologica*, 47(3), 183-189.
- [139] Ferguson, J. M. (2001). SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(1), 22.
- [140] Kayaalp, S. O. (2013). *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13.baskı. Ankara: Pelikan Yayınevi.
- [141] Cryan, J. F., O'Leary, O. F., Jin, S. H., Friedland, J. C., Ouyang, M., Hirsch, B. R., & Lucki, I. (2004). Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8186-8191.
- [142] Cassano, G. B., Rossi, N. B., & Pini, S. (2002). Psychopharmacology of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 4(3), 271-285.
- [143] Markota, M., Rummans, T. A., Bostwick, J. M., & Lapid, M. I. (2016, November). Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 91, No. 11, pp. 1632-1639). Elsevier.
- [144] Çıtak, S. (2018). Anksiyete bozukluklarında tedavi yaklaşımları: Psikoterapi ve farmakoterapi. *Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics*, 9(3), 141-149.
- [145] Uzbay, İ. T. (2012). Agomelatin: genel Bilgiler, farmakolojisi ve kullanım güvenliği. *Klinik Psikiyatri*, 15, 9-19.
- [146] An, Y., Inoue, T., Kitaichi, Y., Izumi, T., Nakagawa, S., Song, N., ... & Kusumi, I. (2013). Anxiolytic-like effect of mirtazapine mediates its effect in the median raphe nucleus. *European journal of pharmacology*, 720(1-3), 192-197.
- [147] Assanovich, M. (2021). Receptor effects and therapeutic spectrum of mirtazapine. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*, 450-459.
- [148] Dell'Osso, B., Buoli, M., Baldwin, D. S., & Altamura, A. C. (2010). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in anxiety disorders: a comprehensive review

- of their clinical efficacy. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 25(1), 17-29.
- [149] Stein, D. J. (2023). Evidence-Based Pharmacotherapy of Anxiety Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder: Focus on Agomelatine. *Neurology and Therapy*, 12(Suppl 1), 13-19.
- [150] Kárpáti, A., Yoshikawa, T., Naganuma, F., Matsuzawa, T., Kitano, H., Yamada, Y., ... & Yanai, K. (2019). Histamine H1 receptor on astrocytes and neurons controls distinct aspects of mouse behaviour. *Scientific reports*, 9(1), 16451.
- [151] Shenefelt, P. D. (2011). Psychodermatological disorders: recognition and treatment. *International journal of dermatology*, 50(11), 1309-1322.
- [152] Anderson, J. R., & Schrift, M. (2022, February). Medication management of neuropsychiatric symptoms in neurological conditions: A dimensional transdiagnostic approach. In *Seminars in Neurology* (Vol. 42, No. 02, pp. 225-236). 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY 10001, USA: Thieme Medical Publishers, Inc.
- [153] Garakani, A., Murrough, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2020). Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. *Frontiers in psychiatry*, 1412.
- [154] Rezaeyanzade, F., Ahangar, N., Alipour, A., Ghaemian, A., & Akbari, E. (2019). Transient modulation of hydroxyzine, an antihistamine and anxiolytic agent, on the cardiac autonomic activity in healthy subjects. *Physiology and Pharmacology*, 23(1), 59-69.
- [155] Nutt, D. J. (2005). Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. *CNS spectrums*, 10(1), 49-56.
- [156] Roshanaei-Moghaddam, B., Pauly, M. C., Atkins, D. C., Baldwin, S. A., Stein, M. B., & Roy-Byrne, P. (2011). Relative effects of CBT and pharmacotherapy in depression versus anxiety: is medication somewhat better for depression, and CBT somewhat better for anxiety?. *Depression and anxiety*, 28(7), 560-567.
- [157] Wolosker, H., & Balu, D. T. (2020). D-Serine as the gatekeeper of NMDA receptor activity: implications for the pharmacologic management of anxiety disorders. *Translational psychiatry*, 10(1), 184.
- [158] Thakur, P., & Rana, A. C. (2013). Anxiolytic potential of medicinal plants. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 3(4), 325-331.

- [159] Atanasov, A. G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E. M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., ... & Stuppner, H. (2015). Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnology advances*, 33(8), 1582-1614.
- [160] VATAN, Ö. (2019). Rosmarinik Asidin Cisplatine Karşı Antisitotoksik ve Antigenotoksik Etkisinin A549 ve Beas-2B Hücre Hatlarında Araştırılması. *Uhudağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 45(3), 263-270.
- [161] Petersen, M. (2013). Rosmarinic acid: new aspects. *Phytochemistry Reviews*, 12, 207-227.
- [162] Sik, B., Kapcsándi, V., Székelyhidi, R., Hanczné, E. L., & Ajtony, Z. (2019). Recent advances in the analysis of rosmarinic acid from herbs in the Lamiaceae family. *Natural Product Communications*, 14(7), 1934578X19864216.
- [163] Shekarchi, M., Hajimehdipoor, H., Saeidnia, S., Gohari, A. R., & Hamedani, M. P. (2012). Comparative study of rosmarinic acid content in some plants of Labiatae family. *Pharmacognosy magazine*, 8(29), 37.
- [164] <https://healthfromeurope.ca/blogs/healthy-glossary/rosemary> (Erişim tarihi: 14.12.2023)
- [165] Khojasteh, A., Mirjalili, M. H., Alcalde, M. A., Cusido, R. M., Eibl, R., & Palazon, J. (2020). Powerful plant antioxidants: A new biosustainable approach to the production of rosmarinic acid. *Antioxidants*, 9(12), 1273.
- [166] Ghasemzadeh Rahbardar, M., & Hosseinzadeh, H. (2020). Effects of rosmarinic acid on nervous system disorders: an updated review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393, 1779-1795.
- [167] Ravaria, P., Saxena, P., Lakshmi BS, S., Ranjan, V., Abidi, S. W. F., Saha, P., ... & Rana, S. S. (2023). Molecular mechanisms of neuroprotective offerings by rosmarinic acid against neurodegenerative and other CNS pathologies. *Phytotherapy Research*.
- [168] Soltanpour, A., Alijaniha, F., Naseri, M., Kazemnejad, A., & Heidari, M. R. (2019). Effects of *Melissa officinalis* on anxiety and sleep quality in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A double-blind randomized placebo controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine*, 28, 27-32.
- [169] Cases, J., Ibarra, A., Feuillère, N., Roller, M., & Sukkar, S. G. (2011). Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-

- moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterranean journal of nutrition and metabolism*, 4(3), 211-218.
- [170] Grigoletto, J., de Oliveira, C. V., Grauncke, A. C. B., de Souza, T. L., Souto, N. S., de Freitas, M. L., ... & Oliveira, M. S. (2016). Rosmarinic acid is anticonvulsant against seizures induced by pentylentetrazol and pilocarpine in mice. *Epilepsy & Behavior*, 62, 27-34.
- [171] Awad, R., Muhammad, A., Durst, T., Trudeau, V. L., & Arnason, J. T. (2009). Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(8), 1075-1081.
- [172] Pitsikas, N., & Tarantilis, P. A. (2020). The gabaa-benzodiazepine receptor antagonist flumazenil abolishes the anxiolytic effects of the active constituents of crocus sativus l. crocins in rats. *Molecules*, 25(23), 5647.
- [173] Ohl, F., Holsboer, F., & Landgraf, R. (2001). The modified hole board as a differential screen for behavior in rodents. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 33(3), 392-397.
- [174] Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European journal of pharmacology*, 463(1-3), 3-33.
- [175] Ellis-Davies, G. C. (2007). Caged compounds: photorelease technology for control of cellular chemistry and physiology. *Nature methods*, 4(8), 619-628.
- [176] Arvola, A. (1960). A method for recording general activity of mice. *Acta Physiologica Scandinavica*, 49(1), 62-64.
- [177] Ahloy-Dallaire, J., Klein, J. D., Davis, J. K., & Garner, J. P. (2019). Automated monitoring of mouse feeding and body weight for continuous health assessment. *Laboratory animals*, 53(4), 342-351.
- [178] Wright, M., Di Ciano, P., & Brands, B. (2020). Use of cannabidiol for the treatment of anxiety: a short synthesis of pre-clinical and clinical evidence. *Cannabis and cannabinoid research*, 5(3), 191-196.
- [179] Cryan, J. F., & Sweeney, F. F. (2011). The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *British journal of pharmacology*, 164(4), 1129-1161.

- [180] Belzung, C., & Griebel, G. (2001). Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behavioural brain research*, 125(1-2), 141-149.
- [181] Hale, R., Piggott, J. J., & Swearer, S. E. (2017). Describing and understanding behavioral responses to multiple stressors and multiple stimuli. *Ecology and evolution*, 7(1), 38-47
- [182] Okamura, S., Nagai, H., Numa, C., Nagai, M., Shinohara, R., & Furuyashiki, T. (2019). Social defeat stress induces phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in the leptomeninges in mice. *Neuropsychopharmacology reports*, 39(2), 134-139.
- [183] Anchan, D., Clark, S., Pollard, K., & Vasudevan, N. (2014). GPR30 activation decreases anxiety in the open field test but not in the elevated plus maze test in female mice. *Brain and Behavior*, 4(1), 51-59.
- [184] Gilhotra, R., Goel, S., & Gilhotra, N. (2015). Behavioral and biochemical characterization of elevated “I-maze” as animal model of anxiety. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 4(3), 214-224.
- [185] Weible, A. P., Piscopo, D. M., Rothbart, M. K., Posner, M. I., & Niell, C. M. (2017). Rhythmic brain stimulation reduces anxiety-related behavior in a mouse model based on meditation training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(10), 2532-2537.
- [186] Belovicova, K., Bogi, E., Csatlosova, K., & Dubovicky, M. (2017). Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary toxicology*, 10(1), 40.
- [187] Muller, A., Gal, N., Betlehem, J., Fuller, N., Acs, P., Kovacs, G. L., ... & Olah, A. (2015). Examination of the interaction of different lighting conditions and chronic mild stress in animal model. *Acta Physiologica Hungarica*, 102(3), 301-310.
- [188] Owen, S. C., Doak, A. K., Ganesh, A. N., Nedyalkova, L., McLaughlin, C. K., Shoichet, B. K., Shoichet, M. S. 2014. “Colloidal Drug Formulations Can Explain “Bell-Shaped” Concentration–Response Curves”, *ACS Chemical Biology*, 9 (3), 777-784.
- [189] Curle, P. F., Mocaer, E., Renard, P., & Guardiola, B. (1994). Anxiolytic properties of (+) s 20499, a novel serotonin 5-HT1A full agonist, in the elevated plus-maze and social interaction tests. *Drug development research*, 32(3), 183-190.
- [190] Jung, J. W., & Lee, S. (2014). Anxiolytic effects of quercetin: Involvement of GABAergic system. *생명과학회지*, 24(3), 290-296.

- [191] Casarrubea, M., Di Giovanni, G., & Crescimanno, G. (2021). Effects of different anxiety levels on the behavioral patternings investigated through T-pattern analysis in wistar rats tested in the hole-board apparatus. *Brain Sciences*, 11(6), 714.
- [192] Vuyyala, B., Deivasigamani, S. K., & Thakkalapally, L. M. R. (2022). Anxiolytic Potentiality of Tamarindus indica Flowers. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(6).
- [193] Arenas, M. C., Daza-Losada, M., Vidal-Infer, A., Aguilar, M. A., Miñarro, J., & Rodríguez-Arias, M. (2014). Capacity of novelty-induced locomotor activity and the hole-board test to predict sensitivity to the conditioned rewarding effects of cocaine. *Physiology & behavior*, 133, 152-160.
- [194] Rutten, K., Prickaerts, J. H. H. J., Schaenzle, G., Rosenbrock, H., & Blokland, A. (2008). Sub-chronic rolipram treatment leads to a persistent improvement in long-term object memory in rats. *Neurobiology of learning and memory*, 90(3), 569-575.
- [195] Pinheiro, S. N., Del-Ben, C. M., Zangrossi Jr, H., & Graeff, F. G. (2008). Anxiolytic and panicolytic effects of escitalopram in the elevated T-maze. *Journal of Psychopharmacology*, 22(2), 132-137.
- [196] Hoffman, E. J., & Mathew, S. J. (2008). Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 75(3), 248-262.
- [197] Rickels, K., Etemad, B., Rynn, M. A., Lohoff, F. W., Mandos, L. A., & Gallop, R. (2013). Remission of generalized anxiety disorder after 6 months of open-label treatment with venlafaxine XR. *Psychotherapy and psychosomatics*, 82(6), 363-371.
- [198] Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., ... & Wittchen, H. U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403-439.
- [199] Möhler, H., Fritschy, J. M., & Rudolph, U. (2002). A new benzodiazepine pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(1), 2-8.
- [200] Stephens, D. N., & Schneider, H. H. (1985). Tolerance to the benzodiazepine diazepam in an animal model of anxiolytic activity. *Psychopharmacology*, 87(3), 322-327.

- [201] Ishihara, S., Hiramatsu, M., Kameyama, T., & Nabeshima, T. (1993). Development of tolerance to anxiolytic effects of chlordiazepoxide in elevated plus-maze test and decrease of GABA A receptors. *Journal of Neural Transmission/General Section JNT*, 91, 27-37.
- [202] Eren, O. G. U. T., AKÇAY, G., YILDIRIM, F. B., & DERİN, N. (2022). ANXIOLYTIC-LIKE EFFECTS OF SYRINGIC ACID: A BEHAVIORAL STUDY. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 85(3), 378-387.
- [203] Bourin, M., Petit-Demoulière, B., Nic Dhonnchadha, B., & Hascöet, M. (2007). Animal models of anxiety in mice. *Fundamental & clinical pharmacology*, 21(6), 567-574.
- [204] Bouwknecht, J. A. (2015). Behavioral studies on anxiety and depression in a drug discovery environment: keys to a successful future. *European Journal of Pharmacology*, 753, 158-176.
- [205] Bailey, K. R., & Crawley, J. N. (2011). Anxiety-related behaviors in mice.
- [206] Begnami, A. F., Spindola, H. M., Ruiz, A. L. T. G., de Carvalho, J. E., Groppo, F. C., & Rehder, V. L. G. (2018). Antinociceptive and anti-edema properties of the ethyl acetate fraction obtained from extracts of *Coriandrum sativum* Linn. leaves. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 1617-1622.
- [207] Martínez-Vázquez, M., Estrada-Reyes, R., Martínez-Laurrabaquio, A., López-Rubalcava, C., & Heinze, G. (2012). Neuropharmacological study of *Dracocephalum moldavica* L.(Lamiaceae) in mice: Sedative effect and chemical analysis of an aqueous extract. *Journal of ethnopharmacology*, 141(3), 908-917.
- [208] Snyder, S. H. (2002). Forty years of neurotransmitters: A personal account. *Archives of general psychiatry*, 59(11), 983-994.
- [209] Guastella, J., Brecha, N., Weigmann, C., Lester, H. A., & Davidson, N. (1992). Cloning, expression, and localization of a rat brain high-affinity glycine transporter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(15), 7189-7193.
- [210] Varty, G. B., Morgan, C. A., Cohen-Williams, M. E., Coffin, V. L., & Carey, G. J. (2002). The gerbil elevated plus-maze I: behavioral characterization and pharmacological validation. *Neuropsychopharmacology*, 27(3), 357-370.
- [211] Porsolt, R. D., McArthur, R. A., & Lenègre, A. (1993). Psychotropic screening procedures. In *Techniques in the behavioral and neural sciences* (Vol. 10, pp. 23-51). Elsevier.

- [212] UZBAY, İ. T., & YÜKSEL, N. (2002). Anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojisi ve kullanım güvenliği. *Turk. J. Clin. Psych*, 5, 14-26.
- [213] Simsek, S., Akyüz, S., Sener, G., Göker, K., & Güvener, Ö. (1993). Classification and premedication of uncooperative children. *The Journal of Nihon University School of Dentistry*, 35(1), 28-35.
- [214] Beaglehole, B., Bloomer, C., Zhang, T., Hamilton, G., Boden, J. M., Mulder, R. T., & Frampton, C. (2019). The impact of the Canterbury earthquakes on dispensing for older person's mental health. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(11), 1599-1604.
- [215] Li, Y., Sun, H., Chen, Z., Xu, H., Bu, G., & Zheng, H. (2016). Implications of GABAergic neurotransmission in Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 31.
- [216] Hood, S. D., Norman, A., Hince, D. A., Melichar, J. K., & Hulse, G. K. (2014). Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *British journal of clinical pharmacology*, 77(2), 285-294.
- [217] Kubrusly, R. C., & Bhide, P. G. (2010). Cocaine exposure modulates dopamine and adenosine signaling in the fetal brain. *Neuropharmacology*, 58(2), 436-443.
- [218] Kamp, F., Proebstl, L., Penzel, N., Adorjan, K., Ilankovic, A., Pogarell, O., ... & Kambeitz, J. (2019). Effects of sedative drug use on the dopamine system: a systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. *Neuropsychopharmacology*, 44(4), 660-667.
- [219] Di Giovanni, G., Esposito, E., & Di Matteo, V. (2010). Role of serotonin in central dopamine dysfunction. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(3), 179-194.
- [220] Bochsler, L., Olver, J. S., & Norman, T. R. (2011). Duloxetine in the acute and continuation treatment of major depressive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(11), 1525-1539.



T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 8 Dosya Kayıt No: 22-27 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Rosmarinik Asitin Anskiyolitik Etkinliğinin Araştırılması"
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Doç.Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Ecz.İrem MOLLA İSA
	Hayvan Türü ve Sayısı	Balb/c/(Erkek) 104

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	----------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç.Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN'in araştırma yürütücüsü olduğu 22-27 dosya kayıt no'lu ve "Rosmarinik Asitin Anskiyolitik Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı etik kurul başvurusu; Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.
KARAR NO: 2022-27	KARAR TARİHİ: 19.10.2022

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Bülent ERGUN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. A.Tansu KOPARAL ÜYE	Yunus Emre Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Prof.Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Doç. Dr. M.Sinan KAYNAK ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Dr.Öğr.Üy. Mustafa ESER ÜYE	Deneysel Hayvanlar Arş. Ve Uyg. Birimi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
		<input type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	