

**ORİENTİN'İN
ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN
İNCELENMESİ**

Doktora Tezi

Tuğçe Selcen FARİSOĞULLARI

Eskişehir 2019

ORIENTİN'İN ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Tuğçe Selcen FARİSOĞULLARI

DOKTORA TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Rana ARSLAN

İkinci Danışman: Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2019

Bu Tez Çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen AUBAP-1610S655 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Tuğçe Selcen FARİSOĞULLARI'nın "Orientin'in anksiyolitik etkinliğinin değerlendirilmesi" başlıklı tezi 08/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Rana ARSLAN	
Üye	: Prof. Dr. Kevser EROL	
Üye	: Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK	
Üye	: Doç. Dr. Ebru BAŞARAN	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi S. Beril KADIOĞLU YAMAN	

Prof.Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

Enstitü Müdürü



ÖZET

ORİENTİN’İN ANKSİYOLİTİK ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Tuğçe Selcen FARİSOĞULLARI

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2019

Danışman: Doç. Dr. Rana ARSLAN

İkinci Danışman: Doç. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Anksiyete psikolojik problemlere eşlik eden ve birçok psikopatolojik formun kökeninde yer alan temel belirtilerdendir. Anksiyete tedavisinde kullanılmakta olan ilaçların yanı sıra çeşitli tıbbi bitkilerden de faydalanılmaktadır. Bu tez çalışmasında, anksiyolitik etkileri bilinen *Passiflora* türlerinin içeriğinde yer alan orientinin anksiyolitik etkisi ve etki mekanizmasının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada swiss albino dişi fareler kullanılmıştır. Pozitif kontrol olarak anksiyolitik etkinliği kanıtlanmış olan diazepam (1 mg/kg) kullanılmıştır. 20 mg/kg, 40 mg/kg ve 80 mg/kg dozlarda i.p. olarak uygulanan orientinin delikli-tahta, aydınlık-karanlık kutu, açık alan ve yükseltilmiş artı labirent testlerinde 20 mg/kg dozda anlamlı anksiyolitik etki gösterdiği diğer dozlarda ise etkinin doza bağlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Swiss albino farelerde 20 mg/kg (i.p.) orientinin anksiyolitik etkisine GABA_Aerjik sistemin katkısı flumazenil (3 mg/kg, i.p.) kullanılarak, serotonerjik sistemin katkısı 5-HT_{1A} antagonisti WAY-100635 (1 mg/kg, i.p.) kullanılarak ve adrenerjik sistemin katkısı alfa-2 adrenerjik reseptör blokörü yohimbin (5 mg/kg, i.p.) kullanılarak araştırılmıştır.

Araştırma sonuçlarına göre, orientin delikli-tahta, aydınlık-karanlık kutu ve açık-alan testlerinde anksiyolitik etki göstermiş, bu etkinlik flumazenil ön-uygulaması ile geri çevrilemezken yohimbin ve WAY-100635 ön-uygulaması ile anlamlı olarak antagonize edilmiştir. Elde edilen bulgulardan hareketle orientin’in etkinliğine adrenerjik sistem ve serotonerjik sistemin katılımının belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Halen anksiyete tedavisinde kullanılmakta olan ilaçların çeşitli yan etki ve bazı dezavantajlarının nedeniyle yeni ilaç geliştirme çabaları devam etmektedir. Özellikle anksiyolitik etkisi bilinen tıbbi bitkiler içerisinde yer alan flavonoidlerin etkilerinin araştırılarak, etki profillerinin ortaya konmasının yeni ilaç geliştirme çalışmalarına bir ivme kazandıracağını ve yol göstereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Anksiyete, Orientin, Yohimbin, Adrenerjik sistem.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANXIOLITIC EFFECT OF ORIENTIN

Tuğçe Selcen FARİSOĞULLARI

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, August 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Rana ARSLAN

Second Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nurcan BEKTAŞ TÜRKMEN

Anxiety is one of the basic symptoms accompanying psychological problems and at the origin of many psychopathological forms. In addition to the drugs used in the treatment of anxiety, various medicinal plants are also utilized. It is aimed to investigate the anxiolytic effect and mechanism of action of orientin in the content of *Passiflora* species with known anxiolytic effects. Swiss albino female mice were used in the study. Diazepam (1 mg/kg) with proven anxiolytic efficacy was used as positive control. 20 mg/kg, 40 mg/kg and 80 mg/kg doses of intra-peritoneally administered orientinin hole board, light-dark box, open area and elevated plus labyrinth tests showed a significant anxiolytic effect at 20 mg/kg dose, in other doses the effect was reduced depending on the dose. The aim of this thesis is to investigate the contribution of GABAergic, adrenergic and serotonergic modulations using flumazenil (3 mg/kg, i.p.), alpha-2 adrenergic receptor blockers yohimbine (5 mg/kg, i.p.) and 5-HT_{1A} antagonist WAY-100635 (1 mg/kg i.p.) in the 20 mg/kg (i.p.) orientin's anxiolytic action in mice.

According to the results of the study, orientin showed anxiolytic effect in hole board, light-dark box and open-field tests, this activity was not reversible by flumazenil pre-treatment, but it was significantly antagonized by yohimbine and WAY-100635 pre-treatment. From these findings, it was concluded that serotonergic system and adrenergic system involvement is prominent in the anxiolytic activity of orientin. Due to the various side effects and some disadvantages of the drugs used in the treatment of anxiety, efforts to develop new drugs are continuing. We believe that the investigation of the effects of flavonoids in medicinal plants known to have anxiolytic effect, and revealing their effect profiles, will accelerate and guide new drug development studies.

Keywords: Anxiety, Orientin, Yohimbine, Adrenergic system.

TEŞEKKÜR

Öncelikle lisans ve lisansüstü eğitimim boyunca öğrencisi olduğum ve kendisinden çok şey öğrendiğim, mesleki açıdan gelişmemde bilgi ve tecrübeleriyle bana katkı sağlayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve kalbimde çok değerli bir yere sahip olan kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Rana ARSLAN'a,

Bu araştırmanın başlangıcından itibaren bilgi, donanım ve sağladığı motivasyonla bana destek veren, değerli görüşleriyle bu çalışmanın şekillenmesine katkı sağlayan hocam Doç. Dr. Nurcan Bektaş TÜRKMEN'e,

Yardım ve desteğini esirgemeyen ve akademik çalışma yapmama vesile olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e ve tüm hocalarıma,

Bu süreçte, samimi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, çalışmalarımda bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım Farmakoloji ABD yüksek lisans öğrencisi Ecz. Hazal EKEN ve Ecz. Melda ÖZGÜRBÜZ'e,

Geleceğimi şekillendirmedeki aydın bakış açıları ile bana destek olan, yaşamımın her alanında olduğu gibi tez çalışmalarım süresince de beni yalnız bırakmayan, sevgili annem Meral ARSLAN ve ablam Uz. Dr. Tuğba ARSLAN KÜÇÜK'e,

Ve mutlu bir hayat yaşamamız için elinden gelen tüm çabayı gösteren, her zaman yaşam enerjisi veren, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim değerli eşim Op. Dr. Nihat FARİSOĞULLARI'na,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Tuğçe Selcen FARİSOĞULLARI

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 çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını 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.

Tijce Selcan PARISOĞULMANI

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Anksiyetenin Tanımı ve Tarihçesi.....	2
2.2. Anksiyete Bozukluklarının Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Anksiyete Bozukluklarının Etiyolojisi.....	3
2.3.1. Psikolojik teoriler.....	3
2.3.2. Biyolojik Teoriler.....	4
2.4. Anksiyetede Görev Alan Nöroanatomik Yapılar.....	5
2.5. Anksiyetede Rol Oynayan Nöromodülatörler.....	6
2.5.1. Gama amino butirik asit (GABA).....	7
2.5.2. Serotonin.....	8
2.5.3. Noradrenalin.....	9
2.5.4. Glutamat.....	9
2.6. Deney Hayvanlarında Kullanılan Anksiyete Modelleri.....	10
2.7. Anksiyete Bozuklukları.....	11
2.7.1. Panik bozukluğu.....	12
2.7.2. Agorafobi.....	13
2.7.3. Yaygın anksiyete bozukluğu.....	14
2.7.4. Sosyal anksiyete bozukluğu.....	16
2.7.5. Özgül fobiler.....	18

2.7.6. Genel tıbbi bir duruma bağlı anksiyete bozukluğu.....	19
2.7.7. Madde kullanımının yol açtığı anksiyete bozukluğu.....	19
2.7.8. Başka türlü adlandırılmayan anksiyete bozukluğu.....	20
2.7.9. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu.....	20
2.7.10. Selektif Mutizm.....	22
2.8. Anksiyete Bozukluklarında İlaç Tedavisi.....	22
2.8.1. Benzodiazepinler.....	22
2.8.1.1. Alprazolam.....	24
2.8.1.2. Diazepam.....	24
2.8.1.3. Lorazepam.....	25
2.8.1.4. Klonazepam.....	25
2.8.2. Propranolol ve diğer beta blokerler.....	26
2.8.3. Antidepresan ilaçlar.....	26
2.8.3.1. Trisiklik antidepresanlar.....	27
2.8.3.1.1. Amitriptilin.....	27
2.8.3.1.2. İmipramin.....	28
2.8.3.1.3. Klomipramin.....	28
2.8.3.2. Monoamin oksidaz inhibitörleri.....	29
2.8.3.2.1. Moklobemid.....	29
2.8.3.3. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri.....	30
2.8.3.3.1. Sertralin.....	32
2.8.3.3.2. Sitalopram.....	32
2.8.3.3.3. Essitalopram.....	33
2.8.3.3.4. Fluoksetin.....	33
2.8.3.3.5. Paroksetin.....	34
2.8.3.3.6. Fluvoksamin.....	34
2.8.3.4. Serotonin-Noradrenalin reuptake inhibitörü.....	35
2.8.3.4.1. Venlafaksin.....	35
2.8.3.4.2. Duloksetin.....	36
2.8.3.5. Buspiron.....	37
2.9. Bitkisel Tedaviler.....	37
2.9.1. Sarı kantaron (<i>Hypericum perforatum L.</i>).....	38
2.9.2. Kava-Kava (<i>Piper methysticum</i>).....	38

2.9.3. Kedi otu (<i>Valeriana officinalis</i>).....	38
2.9.4. Tutku Çiçeği (<i>Passiflora incarnata</i>).....	39
3. YÖNTEM.....	42
3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	42
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	42
3.3. Deney Hayvanları.....	42
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları.....	43
3.5. Anksiyete Modelleri.....	44
3.5.1. Açık alan testi (Open field area).....	44
3.5.1. Delikli tahta testi (Hole board test).....	45
3.5.2. Yükseltilmiş artı labirent testi.....	45
3.5.3. Aydınlık-karanlık kutu testi (Light-dark box).....	46
3.5.4. Spontan lokomotor aktivite testi.....	47
3.6. İstatiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Orientinin Anksiyolitik Etkisi.....	49
4.1.1. Delikli tahta deneyleri.....	49
4.1.2. Aydınlık-karanlık kutu deneyleri.....	49
4.1.3. Açık alan deneyleri.....	50
4.1.4. Yükseltilmiş artı labirent deneyleri.....	51
4.1.5. Aktivite kafesi.....	52
4.2. Anksiyolitik Etki Mekanizmasının Değerlendirilmesi.....	53
4.2.1. Gabaerjik sistemin rolünün değerlendirilmesi.....	53
4.2.2. Serotonerjik sistemin rolünün değerlendirilmesi.....	56
4.2.3. Adrenerjik sistemin rolünün değerlendirilmesi.....	58
5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKÇA.....	68
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Anksiyetenin fiziksel belirtileri.....	5
Tablo 2.2. Anksiyolitik ilaç etkilerinin değerlendirilmesine yönelik hayvan modelleri.....	11
Tablo 2.3. Panik Bozukluğu tanı ölçütleri (DSM).....	12
Tablo 2.4. Agorafobi tanı ölçütleri (DSM).....	14
Tablo 2.5. Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanı ölçütleri (DSM).....	15
Tablo 2.6. Sosyal fobi’de görülen tipik korkular.....	16
Tablo 2.7. Sosyal fobi tanı ölçütleri (DSM).....	17
Tablo 2.8. SF’ye eşlik eden diğer ruhsal hastalıkların yaygınlığı.....	17
Tablo 2.9. Özgül Fobi tanı ölçütleri (DSM).....	18
Tablo 2.10. Anksiyete Bozukluğu Oluşturabilen Tıbbi Hastalıklar.....	20
Tablo 2.11. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu tanı ölçütleri (DSM).....	21

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Beyindeki nöroanatomik yapılar.....	6
Şekil 2.2. Gama amino butirik asit'in kimyasal formülü.....	7
Şekil 2.3. GABA _A reseptörünün elektron mikroskobu görüntüsü.....	8
Şekil 2.4. Serotonin'in kimyasal formülü.....	8
Şekil 2.5. Noradrenalin'in kimyasal formülü.....	9
Şekil 2.6. Glutamat'ın kimyasal formülü.....	9
Şekil 2.7. GABA-BZ reseptör yapısı.....	23
Şekil 2.8. Alprazolam'ın kimyasal formülü.....	24
Şekil 2.9. Diazepam'ın kimyasal formülü.....	24
Şekil 2.10. Lorazepam'ın kimyasal formülü.....	25
Şekil 2.11. Klonazepam'ın kimyasal formülü.....	25
Şekil 2.12. Propranolol'un kimyasal formülü.....	26
Şekil 2.13. Amitriptilin'in kimyasal formülü.....	27
Şekil 2.14. İmipramin'in kimyasal formülü.....	28
Şekil 2.15. Klomipramin'in kimyasal formülü.....	28
Şekil 2.16. Moklobemid'in kimyasal formülü.....	29
Şekil 2.17. Serotonin'in nörondaki evreleri (A) ve SSRI etki mekanizması (B)	31
Şekil 2.18. Sertralin'in kimyasal formülü.....	32
Şekil 2.19. Sitalopram'ın kimyasal formülü.....	33
Şekil 2.20. Essitalopram'ın kimyasal formülü.....	33
Şekil 2.21. Fluoksetin'in kimyasal formülü.....	33
Şekil 2.22. Paroksetin'in kimyasal formülü.....	34
Şekil 2.23. Fluvoksamin'in kimyasal formülü.....	34
Şekil 2.24. Noradrenalin Reuptake İnhibitörleri (SNRI)'ların etki mekanizması.....	35
Şekil 2.25. Venlafaksin'in kimyasal formülü.....	35
Şekil 2.26. Duloksetin'in kimyasal formülü.....	36
Şekil 2.27. Buspiron'un kimyasal formülü.....	37

Şekil 2.28.	Orientin'in kimyasal formülü.....	40
Şekil 3.1.	Açık alan düzeneği.....	44
Şekil 3.2.	Delikli tahta düzeneği.....	45
Şekil 3.3.	Yükseltilmiş labirent düzeneği.....	46
Şekil 3.4.	Aydınlık-karanlık kutu düzeneği.....	47
Şekil 3.5.	Spontan lokomotor aktivite test düzeneği.....	48
Şekil 4.1.	Delikli tahta kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) deney verileri.....	49
Şekil 4.2.	Aydınlık-karanlık kutu deneyi açık alanda geçirilen süre verileri.....	50
Şekil 4.3.	Açık alan merkezde geçirilen süre (A) ve merkezde geçilen kare sayısı (B) deney verileri.....	51
Şekil 4.4.	Yükseltilmiş artı labirent kaydı düzeyi deney verileri.....	52
Şekil 4.5.	Aktivite kafesi dikey hareket sayısı (A) ve yatay hareket sayısı (B) verileri.....	53
Şekil 4.6.	Fumazenil (3 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) verileri.....	54
Şekil 4.7.	Fumazenil (3 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu aydınlık-karanlık testi açık alanda geçirilen süre verileri.....	55
Şekil 4.8.	Flumazenil (3 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu açık alan testinde ölçülen merkezi geçirilen süre (A) ve merkezde geçilen kare sayısı (B) verileri.....	55
Şekil 4.9.	WAY-100635 (1 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) verileri.....	56
Şekil 4.10.	WAY-100635 (1 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu aydınlık-karanlık testi açık alanda geçirilen süre verileri.....	57
Şekil 4.11.	WAY-100635 (1 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu açık alan testinde ölçülen merkezi geçirilen süre (A) ve merkezde	

	geçilen kare sayısı (B) verileri.....	57
Şekil 4.12.	Yohimbin (5 mg/kg i.p.) uygulaması sonucu delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) verileri.....	59
Şekil 4.13.	Yohimbin (5 mg/kg i.p.) uygulaması sonucu aydınlık-karanlık testi açık alanda geçirilen süre verileri.....	59
Şekil 4.14.	Yohimbin (5 mg/kg i.p.) uygulaması sonucu açık alan testinde ölçülen merkezi geçirilen süre (A) ve merkezde geçilen kare sayısı (B) verileri.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	:	Serotonin
AAB	:	Ayrılma anksiyetesi bozukluğu
AKB	:	Akut stres bozukluğu
ACC	:	Anterior singulat korteks
AMPA	:	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit
ANOVA	:	Tek yönlü varyans analizi
APA	:	Amerikan Psikoloji Birliği
AYB	:	Ayrılma anksiyetesi bozukluğu
BY	:	Biyoyararlanım
BZ	:	Benzodiazepin
CCK	:	Kolesistokinin
CRH	:	Kortikotropin salıverici hormon
DMSO	:	dimetil sülfoksit
DSM	:	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FLU	:	Flumazenil
GABA	:	γ -aminobutirik asit
GIS	:	Gastrointestinal sistem
HMGB ₁	:	High mobility group box-1
HPA	:	Hipotalamus-pituiter-adrenal
HUVEC	:	İnsan umbilikal ven endotel hücreleri
i.m	:	İntramusküler

i.p	:	İntaperitoneal
IR	:	Kızıl ötesi, infrared
i.v	:	İntravenöz
KC	:	Karaciğer
LC	:	Lokus seruleus
MAO	:	Monoamin oksidaz
MAOI	:	Monoamin oksidaz inhibitörü
mGLuR	:	Metabotropik glutamat reseptörleri
MCH	:	Melanin konsantre edici hormon
MSS	:	Merkezi sinir sistemi
n	:	Denek sayısı
NA	:	Noradrenalin
NF-κB	:	Nükleer faktörü kappa B
NK ₁	:	Nörokinin 1
NMDA	:	N-metil-d-aspartat
NP	:	Nöropeptid
NT	:	Nörotansmitter
OKB	:	Obsesif kompulsif bozukluk
OSS	:	Otonom sinir sistemi
ÖF	:	Özgül fobi
PA	:	Panik atak
PB	:	Panik bozukluk
PFK	:	Prefrontal korteks
Ph. Eur.	:	Avrupa Farmakopesi

PPN	:	Pedinkülopontin nükleus
ROS	:	Reaktif oksijen türleri
SM	:	Selektif mutizm
SNRI	:	Serotonin-Noradrenalin reuptake inhibitörü
SSRI	:	Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin
SSS	:	Santral sinir sistemi
SF	:	Sosyal fobi
TSA	:	Trisiklik antidepresan
TSSB	:	Travma sonrası stres bozukluğu
VTA	:	Ventral tegmental alan
WAY	:	WAY-100635
YAB	:	Yaygın anksiyete bozukluğu
YOH	:	Yohimbin
α	:	Alfa
β	:	Beta
γ	:	Gama
δ	:	Delta

1. GİRİŞ

Anksiyete, aşırı yersiz kaygı ve endişe hali ile karakterize olan ve dünyada görülme sıklığı yüksek olan bir psikolojik rahatsızlıktır (Robinson vd., 2013; Bandelow ve Michaelis, 2015). Anksiyete bozukluğu, iç ya da dış uyarandan gelen, tehlikeler ya da tehlike beklentilerine karşı yaşanan bir tepkidir. Anksiyete bozukluklarının bir başka özelliği de kaygı duyulan veya korkulan bir duruma yaklaşırken endişe ve gerginlik seviyelerinin artması ve işlevsellikte daha fazla sınırlama ile birlikte endişe uyandıran veya uyarıcı tetikleyen durumlardan kaçınmaktır. Anksiyete bozuklukları, genellikle belirli nesnelere veya durumlara cevap olarak ve gerçek tehlikenin yokluğunda bile aşırı korku ve kaçınma ile belirlidir (Kessler vd., 2005). Ayrıca anksiyete pek çok sinir sistemi hastalığında görülen bir sendrom olması nedeniyle psikiyatri alanında günümüzde en çok incelenen konulardan biridir. Benzodiazepinler vb., anksiyete tedavisinde kullanılmaktadır ve tedavide de başarılı olmuşlardır. Ancak sedasyon, bağımlılık yapma potansiyeli, öğrenme güçlüğü, motor koordinasyon güçlüğü, hipotansiyon, ataksi, görme bulanıklığı, halüsinasyonlar ve gece kabusları gibi pek çok yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle, anksiyete tedavisi için yan etkisi daha az olan ve daha etkili ilaç araştırmaları halen devam etmektedir (Dhawan vd., 2002).

Tıbbi bitkiler, dünyanın pek çok ülkesinde geleneksel olarak halk ilacı, gıda desteği veya alternatif tedavide yaygın şekilde kullanılmaktadır. İnsanlar bu bitkileri zaten tedavi amacıyla kullandıkları için bu durumu yok saymak mümkün değildir. Bitkisel ilaçların başlıca kullanıldığı hastalıklar arasında; depresyon, anksiyete bozuklukları, uykusuzluk, ağrı, inflamasyon ve serebrovasküler yetmezlik vb. sayılabilir. Anksiyete bozukluğunun tedavisinde *Valerina officinalis* (valerian), *Passiflora incarnata* L. (çarkıfelek) ve *Piper methysticum* (kava kava) gibi bitkilerin kullanıldığı bilinmektedir. *Passiflora* türleri yetiştikleri ülkelerde geleneksel halk tıbbında birçok ülkede anksiyolitik ve sedatif olarak kullanılmaktadır (http-1). *Passiflora incarnata*, C-glikozil-flavonoidler, yapıları tam olarak aydınlatılamayan bazı eser maddelerle birlikte orientin, izoorientin ve visenin de içermektedir. Bu tez kapsamında *Passiflora incarnata* içeriğinde bulunan ve anksiyolitik etkisinden sorumlu olabileceği düşünülen orientin flavonoidinin farklı dozlardaki anksiyolitik etkisi ve etki mekanizmasının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anksiyetenin Tanımı ve Tarihçesi

Anksiyete, korkuya benzemektedir ancak anksiyete uyarını korkudaki kadar belirgin değildir. Korkuda karşımızda somut bir tehdit var iken anksiyete, kaynağı belli olmayan içsel bir duygudur. Korku akuttur ama anksiyete kroniktir (Tükel ve Alkın, 2006). Anksiyete bozukluklarının toplumda önemli bir sorun olduğu göz önüne alındığında, son dönemlerde yapılan nörogörüntüleme araştırmaları, mevcut tedavilerin kullanımını bildirmek ve yeni tedavilerin olası gelişimine rehberlik etmek için altta yatan beyin devrelerini belirlemeye odaklanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda amigdala, akumbens çekirdeği, hipokampus, ventromedial hipotalamus, bir dizi beyin sapı çekirdeği, talamus çekirdekleri, insular korteks ve bazı prefrontal bölgeleri içeren korku devrelerinin temel bileşenleri belirlenmiştir (Kessler vd., 2005).

Anksiyetenin fizyolojik semptomları olarak hızlı nefes alıp verme, tremor, hiperhidrozis, taşikardi sayılabilir (Karamustafaoğlu ve Akpınar, 2010). Anksiyete bozukluklarının tedavilere cevap vermesi %40-70 aralığındadır, tam iyileşmenin az görüldüğü bildirilmiştir (Özcan ve Hacımüftüoğlu, 2016; Argyropoulos ve Nutt, 2003). Anksiyete bozukluklarının tedavisi için halihazırda kullanılan ilaçlar olsa da bu ilaçların istenmeyen yan etkileri veya bunlara karşı gelişen direnç sebebiyle yeni ilaç ihtiyacı ve keşifleri devam etmektedir (Griebel ve Holmes, 2013; Mohan vd., 2015).

Anksiyete sözcüğünün kökeni Yunanca '*anxietas*' olup, endişe, korku, merak anlamına gelmektedir. İlk olarak Çiçero tarafından 'kalıcı, sürekli bir endişe eğilimi' anlamında kullanılan anksiyete, baskı, boğulma anlamına gelen ve geçici olan 'angor' kavramından ayrılmıştır (Canbaz vd., 2007).

1952 tarihinde Amerikan Psikoloji Birliği (APA) ilk kez 'Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM)'ni oluşturmuştur. DSM devamlı güncellenmektedir ve böylece tanımlanan psikolojik hastalıklar için bir standarttır (Toufexis ve Hammack, 2006). DSM-1 de anksiyete birey tarafından algılanan tehlike sinyali olarak tanımlanmıştır (Crocq, 2015). DSM-2 1968 yılında yayınlanmıştır. Nevrozun temel karakteristiği olarak tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 1968). DSM-3 1980 yılında yayınlanmıştır, anksiyete nevrozları tanımı silinmiştir. Panik bozuklukları burada ortaya çıkmıştır. Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) yeni bir kategori olarak eklenmiştir (Balcıoğlu ve Ünsalver 2006). DSM-3-R 1987 tarihinde

DSM-3'ün revizyona uğraması ile oluşmuştur. DSM-4 1994 yılında yayınlanmıştır. Anksiyete, akut stres bozukluğu (AKB), yaygın anksiyete bozukluğu, agorafobi, sosyal fobi (SF), spesifik fobi, panik bozukluk (PB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) olarak kategorize edilmiştir (Portillo ve Vela, 2007). Şu an sonuncusu olan DSM-5'te travma sonrası stres bozukluğu, akut stres bozukluğu ve OKB çıkarılmış, selektif mutizm ilave edilmiştir (American Psychiatric Association, 2013)

2.2. Anksiyete Bozukluklarının Epidemiyolojisi

Psikiyatrik hastalıklar içerisinde görülme sıklığı en yüksek olan bozukluk anksiyete bozukluklarıdır (Karşlıoğlu ve Kaymak, 2010). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2015 yılında 264 milyon insan çeşitli anksiyete bozukluklarına sahiptir. Anksiyete bozukluklarına sahip hastaların oranına bakıldığında ise kadın hasta sayısının erkek hasta sayısından fazla olduğu görülmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2017). Yapılan araştırmalara göre, anksiyete bozukluklarının her dört yetişkinden birini etkilediği belirtilmektedir (Merikangas ve Low, 2005).

2.3. Anksiyete Bozukluklarının Etiyolojisi

2.3.1. Psikolojik teoriler

- i. Psikoanalitik teoriler: Anksiyetenin ortaya çıkmasının altbenlikteki güdülerin benliğe etki etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Oluşan anksiyete benliğin savunması ile engellenmektedir (Kaplan vd., 1994).
- ii. Bilişsel-davranışçı teoriler: Davranışçı tedavi modelinin bazı anksiyete bozukluklarında yararlı olmasından dolayı öğrenme ve davranışın etiyojisinde rol oynadığına inanılmaktadır. Bu da anksiyetenin uyarana tepki olarak ortaya çıktığını göstermektedir (Öztürk, 1994).
- iii. Varoluşçu teoriler: Birey yaşamın anlamsız, boş olduğunun farkına varmakta ve bu anlamsızlık onun için ölüm korkusundan çok daha rahatsız edici olmaktadır. Bireyde tepkisel olarak anksiyete oluşmaktadır (Öztürk, 1994).
- iv. Öğrenme kuramları: Olaylara anksiyete duyarak tepki veren aile bireyleri ya da yakın çevreden etkilenen bireyin benzer olaylar karşısında aynı tepkiyi gösterdiğine inanılmaktadır (Tural, 2007).

2.3.2. Biyolojik Teoriler

Anksiyetenin biyolojik etiyolojisi gruplara ayrılmıştır.

- i. Otonom sinir sistemi (OSS): OSS uyarıldığında taşikardi, taşipne, baş ağrısı, diyare gibi bazı özel belirtiler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yapılan bazı deneyler, korku durumlarında noradrenalin (NA) salıverilmesinin arttığını göstermektedir. Panik bozukluğu gibi bazı anksiyete bozukluklarında, otonom sinir sisteminin duyarlılığında bir artış, tekrarlayan uyarılara alışma güçlüğü ve küçük uyarılara aşırı tepki gibi özellikler dikkat çekmektedir (Sungur, 1997).
- ii. Nörotransmitterler: Anksiyete bozukluğu olan hastaların idrarlarında norepinefrin seviyesinin fazla olması, serotonin üzerinden etki gösteren ilaçların tedavide etkisinin olması, benzodiazepinlerin (BZ) γ -aminobutirik asit (GABA) ile etkileşime girerek etkinliklerinin ortaya çıkması, noradrenalin, serotonin ve GABA nörotransmitterlerin (NT) anksiyetenin fizyopatolojisinde etkileri olduğunu göstermektedir (Tükel ve Alkın, 2006).
- iii. Beyin görüntüleme çalışmaları: Anksiyete bozukluğu olan bireylerde yapılan görüntüleme çalışmalarında serebral ventriküllerde genişleme, frontal bölgelerde anormal bulgular saptanmıştır (Tükel ve Alkın, 2006).
- iv. Genetik: Anksiyete bozukluklarında kalıtsal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Tükel ve Alkın, 2006).

Anksiyetenin klinik belirtileri 3 grupta toplanır.

a) Psişik belirtiler: Sıkıntılı ruh halinden başlayarak kontrolüne sahip olamama ve ölmekten korkacak kadar şiddetli bir hale dönüşebilen duygusal belirtilerdir (Tural vd., 2004).

b) Fiziksel belirtiler: Taşikardi, nefes darlığı, tremor gibi semptomlardır (Bkz. Tablo 2.1) (Tural vd., 2004).

c) Bilişsel (davranışsal) belirtiler: Çevreyi tam ve doğru olarak algılayamama, yer ve zamanda oryantasyon bozuklukları, konsantrasyon bozukluğu ve unutkanlık şeklinde kendisini gösteren belirtilerdir (Tural vd., 2004).

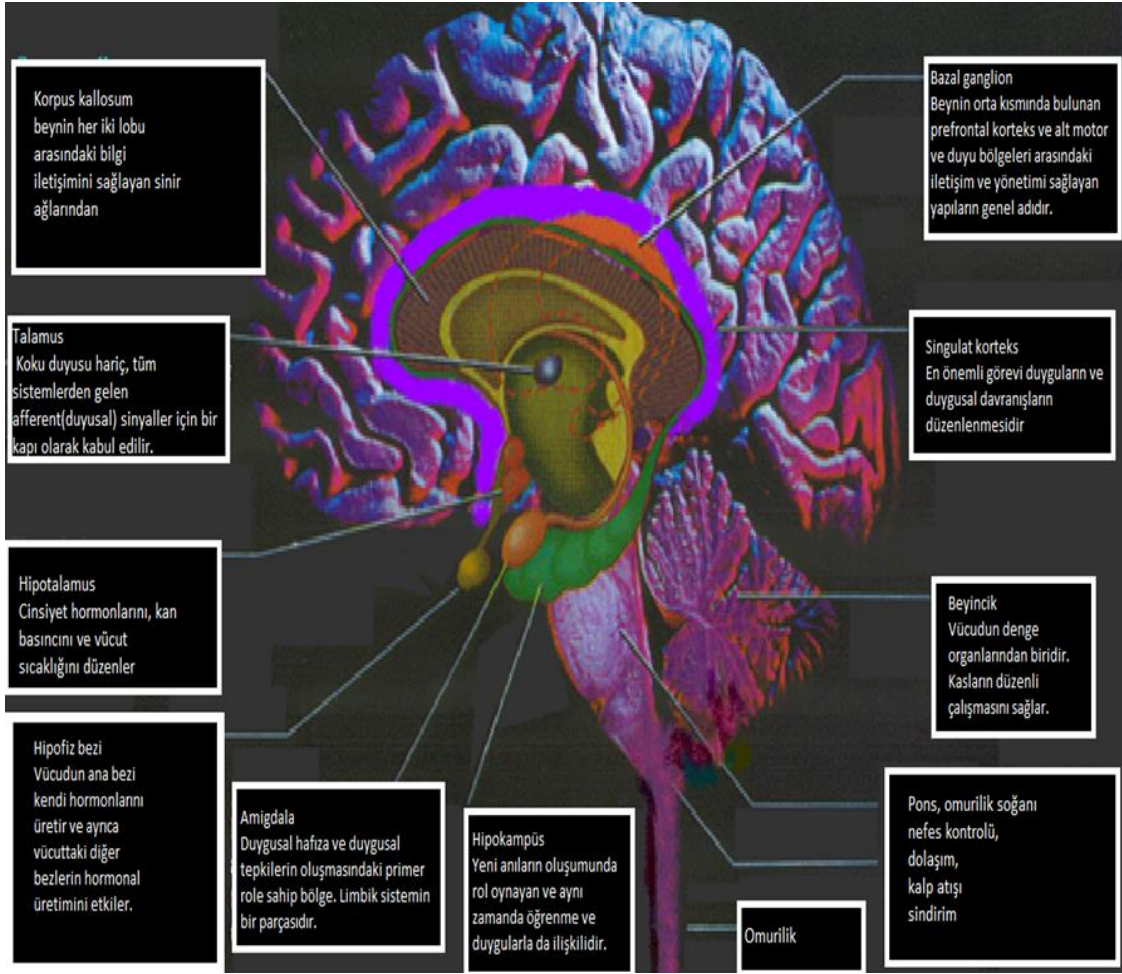
Tablo 2.1. *Anksiyetenin fiziksel belirtileri (Tural vd., 2004)*

Sistemler	Belirtiler
Kardiyovasküler Sistem	Taşikardi, çarpıntı hissi, göğüs ağrısı, baygınlık hissi
Kas-iskelet sistemi	Ağrı, sızi, seyirme, sertlik, ürperme, yorgunluk
Nörolojik sistem	Baş dönmesi, uyuşukluk, görme bulanıklığı, titreme, güçsüzlük
Gastrointestinal sistem	Yutma güçlüğü, kanın ağrısı, bulantı
Genito-üriner sistem	Sık idrar, sıkışma hissi, cinsel bozukluk, menstruasyon sorunları
Otonom sinir sistemi	Ağız kuruması, terleme, baş ağrısı, ateş basması, ellerde ayaklarda üşüme hissi
Solumun sistemi	Göğüsde basınç hissi, nefes kesilmesi, iç çekme, nefes darlığı, hiperventilasyon

2.4. Anksiyetede Görev Alan Nöroanatomik Yapılar

Yaşanan olaylara bir tepki olarak doğan anksiyete normal kabul edilmektedir. Eğer anksiyete ilerler ya da kalıcı bir hal alırsa anksiyete bozukluğundan söz edilebilir. Anksiyete ve anksiyete bozukluğu santral sinir sistemi (SSS)’nden köken alır. Yapılan insan ve hayvan deneyleri korku ve anksiyete gibi duyguların beynin kortikal ve subkortikal bölgesi ile ilgisini ortaya çıkarmıştır (Canteras vd., 2009). Şekil 2.1’de de gösterilen limbik sistemi oluşturan, amigdala, hipofiz, hipotalamus, pineal bez, hipokampus ve talamus gibi yapılar duygudurum ve hafıza merkezleridir (Uzbay, 2002). Limbik sistemin bir parçası olan amigdala, korku ve anksiyete oluşumunda çok büyük bir role sahiptir. Amigdala korku ve duygusal hatıraların oluşmasından ve bu hatıraların canlanmasından sorumludur. Hipotalamusla yaptığı bağlantılar ile semptomatik sinir sistemini ve hipotalamus-pituiter-adrenal (HPA) eksenini aktive eden amigdala orta beyinle olan bağlantıları ile de ‘savaş veya kaç’ gibi savunma mekanizmalarını ortaya çıkarır (Sevinçok, 2007). Amigdala, prefrontal korteks (PFK), anterior singulat korteks (ACC) ve hipokampus ile etkileşerek görevini yerine getirmektedir. PFK ile olan bağlantısının ortadan kalkması korku koşullanmasının sönmesine engel olmaktadır. Hipokampüste korkunun hatırlanmasını sağlayarak, anksiyete kaçınma belirtisini oluşturur. Normal ve patolojik anksiyetede amigdala ve amigdala ile nöronal bağlantılarla etkileşim oluşturan lokus seruleus (LC), lateral hipotalamus, parabrakial çekirdek, vagusun dorsomedial çekirdeği, ventral tegmental alan (VTA),

pedinkülopontin nükleus (PPN), nükleus retikülaris, nükleus ambiguus ve hipotalamusun paraventricüler nükleusu gibi yapılar görev almaktadır (Uzby, 2002).

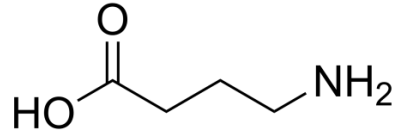


Şekil 2.1. Beyindeki nöroanatomik yapılar (Rosenberg, 2008)

2.5. Anksiyetede Rol Oynayan Nöromodülatörler

Bilimsel araştırmalar, 3 ana nörotransmitter sisteminin (GABA-BZ Reseptörü-Cl⁻ iyonoforu kompleksi, norepinerjik ve serotonerjik) normal ve anormal kaygı halinin meydana gelmesinde ve devamlılığında önemli rolleri olduğunu göstermiştir (Uzby, 2002). GABA'nın, amigdala'daki anksiyete tepkilerinin modülasyonunda önemli olan tek nörotransmitter olmadığı ve serotonin, opioid peptidler, endokannabinoidler, nöropeptid Y, oksitosin ve kortikotropin salgılayan hormonu salgılayan hormon dahil olmak üzere birçok başka nörotransmitterin dahil olduğu kabul edilmiştir (Gordon, 2004).

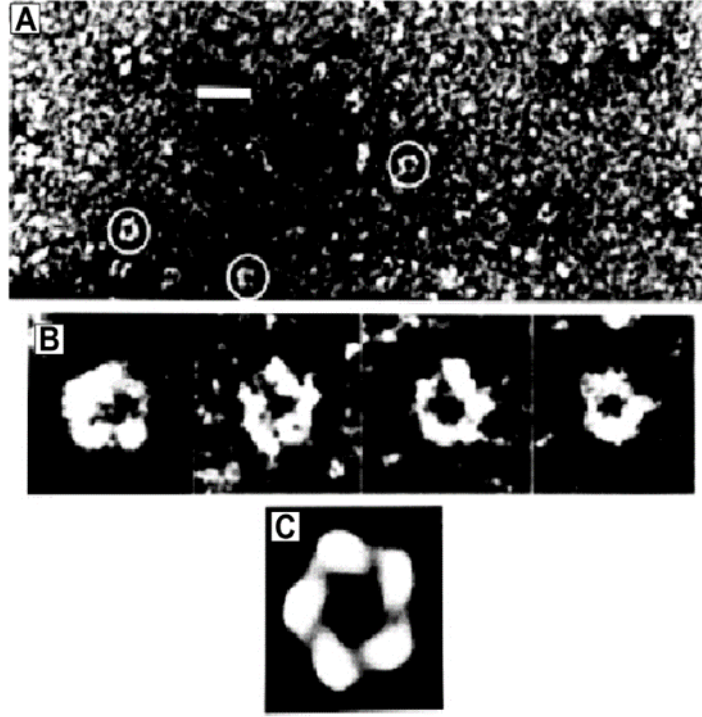
2.5.1. Gama amino butirik asit (GABA)



Şekil 2.2. Gama amino butirik asit'in kimyasal formülü

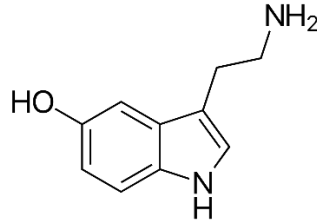
GABA, merkezi sinir sistemindeki (MSS) ana inhibitör nörotransmitterdir ve tüm MSS nöronlarının en az üçte birinin primer nörotransmitter olarak GABA kullandığı tahmin edilmektedir. GABA uzun zamandır anksiyete düzenlenmesinin merkezi olarak kabul edilmiştir ve gabaerjik sistem, benzodiazepinlerin (BZ) ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilgili ilaçların hedefidir (Lydiard, 2003).

GABAerjik inhibisyon, nöronal uyarılma ve inhibisyon arasındaki dengeyi sağlamak, transsinaptik sinyalin zamansal ve mekansal kontrolü, nöron uyarılabilirliğinin geçici modülasyonu ve birçok beyin bölgesinde pacemaker faaliyetlerini sürdürmek için esastır (Klausberger ve Somogyi, 2008). GABA etkisini 3 reseptör üzerinden gösterir, bu reseptörler GABA_A, GABA_B ve GABA_C'dir. A ve C reseptörleri iyonotropik reseptörlerdir ve integral anyon kanalları ile ilişkilidir. A ve C reseptörleri yapısal olarak benzerdir, ikisi de 5 alt birimden oluşmaktadır. GABA tarafından yapılan nöronal inhibisyona iki farklı GABA reseptör sınıfı aracılık eder. İyonotropik GABA_A reseptörleri (Bkz. Şekil 2.3), hızlı inhibisyondan sorumlu, hızlı etkili ligand kapılı klorür kanalları iken, metabotropik GABA_B reseptörleri, yavaş ve uzun süreli inhibe edici etkiler üretmek üzere kalsiyum veya potasyum kanallarına dolaylı olarak G-proteinleri ile bağlanır (Sieghart, 2006). GABA_A reseptörlerinin aktive edilmesi, hücre zarı boyunca klorür iletkenliğinde ani ve önemli bir artışa neden olur, bu da nöronu bir aksiyon potansiyeli artıramaz hale getirir ve nöronun "fazık" inhibisyonuna yol açar. Ek olarak, hücre dışı alanda düşük (submikromolar) GABA konsantrasyonları, kalıcı veya "tonik" bir inhibitör durum oluşturmak için ekstrasinaptik GABA_A reseptörlerini kalıcı olarak aktive edebilir (Forrant ve Nusser, 2005).



Şekil 2.3. $GABA_A$ reseptörünün elektron mikroskobu görüntüsü (Nuss ve Gauthier, 2013)

2.5.2. Serotonin

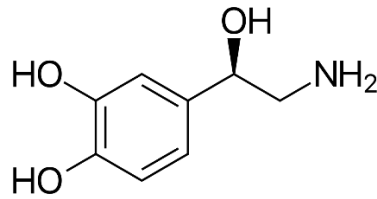


Şekil 2.4. Serotonin'in kimyasal formülü

Nöromodülatör olan serotoninin anksiyete, depresyon, OKB, PB gibi bir takım psikiyatrik bozukluklarda rol oynadığı bilinmektedir. Esas serotonin kaynakları beyin sapında bulunan nöronlardır. Serotonin (5-HT), LC'de modülatör etkisi ve amigdaladaki serotonerjik lifler ile anksiyete de rol alır (Dayan ve Huys, 2008). Yapılan hayvan çalışmalarında serotonin reseptörlerinden 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{3A}'nın insanlarda korku ve anksiyete ile ilgili olduklarına dair bilgiler saptanmıştır. 5-HT_{1A} parsiyel agonistlerine baktığımızda, bunların anksiyolitik etkilerinin olduğu ve 5-HT_{1A}'nın anksiyetede etkin bir yere sahip olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan fare deneylerinde 5-HT_{1A} geni silinince anksiyete bozukluğunun artışı da bu etkinin kanıtlarındandır. 5-HT_{1A} agonisteri (8-OH-DPAT gibi) ve antagonistlerin (WAY-

100635 gibi) anksiyolitik ve anksiyojenik etkilere sahip olduklarına dair kanıtlar mevcuttur. Serotoninin anksiyolitik ve anksiyojenik etkisi olduğu bilgisi anksiyetenin 5HT'nin hem fazlalığında hem de eksikliğinde ortaya çıkmaktadır (Tükel, 2010). 5-HT₂ ve 5-HT₃ antagonistlerinin anksiyete bozukluğundaki etkilerinden dolayı üzerinde ilaç çalışmaları yapılmaktadır. 5-HT₃ antagonistlerinin etkisinin dopamin salıverilmesini artırması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu da anksiyete ve şizofrenide kullanılabileceğini göstermiştir (Hoyer vd., 2002).

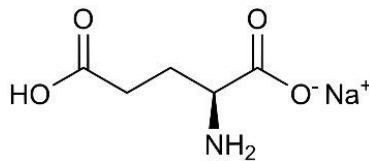
2.5.3 Noradrenalin



Şekil 2.5. Noradrenalin'in kimyasal formülü

NA stres ve anksiyete ile ortaya çıkan ve sempatik sistem üzerinde etkisini gösteren bir NT'dir. NA'nın beyindeki merkezi LC bölgesidir. LC'de oluşan işlev bozukluklarında bilişsel bozukluklar, depresyon ve anksiyete belirtileri ortaya çıkar. LC'nin uyarılması sonucu NA miktarında artış olur ve bu da anksiyete belirtilerinin oluşmasına sebep olmaktadır (Durant vd., 2010). NA ve ana NA metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinde artış anksiyete tanısı konan kişilerde izlenmiştir (Stahl, 2008). LC'deki NA'nın, raphe çekirdeğinde 5-HT artırıcı ve kortekste ise 5-HT inhibe edici etkisi depresyon ve anksiyete ilişkisinin önemini ve ilaç tedavisi açısından önemini göstermektedir (Uzbay, 2004).

2.5.4 Glutamat



Şekil 2.6. Glutamat'ın kimyasal formülü

Glutamat, merkezi sinir sistemi içerisinde her yerde bulunan, eksitator bir nörotransmitterdir. Glutamat'ın akut ve kronik nörodejenerasyon, stres yanıtı, anksiyete

bozuklukları ve öğrenmeyi içeren beyin gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Glutamat, N-metil-d-aspartat (NMDA), kainat, α -amino-3-hidroksi-5-meill-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve metabotropik reseptörleri (mGLuR) vasıtasıyla etkilerini uygulamaktadır (Kew, 2005). İyonotropik glutamat reseptörlerinin, kortikal ve limbik bölgelerdeki yoğunluğu yüksek olmasına rağmen, beyin boyunca geniş çapta dağılmıştır. Metabotropik reseptörler, hipokampusta, prefrontal kortekste ve anksiyete ile bağlantılı amigdala bölgelerinde orta ila yüksek ekspresyonda olmak üzere benzer geniş bir dağılıma sahiptir (Swanson vd., 2005). Klinik öncesi araştırmalar, NMDA glutamaterjik reseptörlerinin bloke edilmesinin anksiyolitik etkisi olduğunu ancak NMDA reseptör antagonistlerinin, hafızada zayıflama, uyuşukluk gibi yan etkilere neden olduğunu bildirmektedir (Durant vd., 2010).

2.6. Deney Hayvanlarında Kullanılan Anksiyete Modelleri

Deney hayvanlarında kaygı davranış parametrelerini ölçmek için çeşitli testler geliştirilmiştir (Dolu ve Özesmi, 2004). Anksiyete modelleri, kaygı ve panik davranışlarına aracılık eden etki mekanizmalarının araştırılmasının yanı sıra yeni ilaçların anksiyolitik ve antipanik etkilerini araştırmak için de kullanılmaktadır. İnsanlarda kaygı durumunu tam olarak yansıtan bir model henüz bulunamamasına rağmen, deney hayvanlarında farklı çevresel koşullar ile insanlarda kaygıya benzer değişiklikler üretilebilmekte ve bu deneyler aracılığıyla ilaçların anksiyolitik etkileri incelenebilmektedir (Küçük ve Gölge, 2005). Anksiyete modellerinin çoğunluğu, fare ve sıçan kullanılarak geliştirilmiştir. Hayvan modelleri, etik nedenlerden dolayı insanlarda stres veya diğer deneysel işlemlerin ele alınamayacağı durumlarda özellikle faydalıdır (Schmidt ve Müller, 2006). Anksiyolitik ilaçların etkilerini değerlendirmeye yönelik hayvan modelleri koşullanmış ve koşullanmamış modeller olarak ikiye ayrılmaktadır (Bkz. Tablo 2.2) (Bourin, 2015).

Tablo 2.2. Anksiyolitik ilaç etkilerinin değerlendirilmesine yönelik hayvan modelleri (Bourin, 2015)

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

2.7. Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete bozuklukları birçok farklı anormal ve patolojik korku ve anksiyete biçimini içine alan, psikiyatrinin ilgi alanına ancak 19. yüzyılın sonlarında girebilmiş bir terimdir. Güncel psikiyatrik tanı ölçütleri çok çeşitli anksiyete bozuklukları grubunu hedef alır ve klinik uygulamalarda anksiyete bozukluklarının tanı ve tedavisinde önemli yararları vardır (Bal vd., 2013).

- Panik bozukluğu
- Agorafobi
- Yaygın kaygı (anksiyete) bozukluğu
- Toplumsal kaygı bozukluğu (sosyal fobi)
- Özgül fobi
- Başka bir sağlık durumuna bağlı kaygı bozukluğu
- Maddenin ilacın yol açtığı kaygı bozukluğu
- Tanımlanmamış kaygı bozukluğu
- Ayrılma kaygısı bozukluğu
- Seçici konuşmazlık (mutizm) (DSM-5)

2.7.1. Panik bozukluğu

PB üç klinik özelliğe sahiptir: panik atak, beklenti kaygısı ve agorafobi. Panik atak (PA), somatik semptomların eşlik ettiği yoğun korku veya rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır (Bkz. Tablo 2.3) (Suveg vd., 2005).

PA esnasında şiddetli bir ölüm, kontrolünü kaybetme ve delirme korkusu vardır. Baş dönmesi, bayılma, boğulma, nefes darlığı veya çarpıntı, göğüs sıkıntısı veya ağrısı, mide bulantısı veya karın ağrısı, terleme, titreme ve karıncalanma gibi fiziksel belirtilerden bir kısmında anksiyetenin ruhsal belirtilerine eşlik etmektedir. Atak geçiren kişi bulunduğu ortamdan kaçmak ve yardım sağlamak için çaba sarf etmektedir. Hastalar bu sırada konsantrasyon, hatırlama ve konuşmada zorluk yaşamaktadırlar (Tural, 2000).

Ataklar bazen gün içerisinde birden fazla bazen de yılda sadece birkaç defa gerçekleşebilir. Çoğunlukla 10 dakikada maksimum seviyeye gelip, 20-30 dakika içerisinde kendiliğinden geçmektedir, nadiren bir iki saat sürmektedir (Camuri vd., 2013).

Panik atak azaldıktan sonra, genellikle yeniden olacakmış korkusu olarak tanımlanan beklenti anksiyetesi gelişmektedir (Camuri vd., 2013).

Tablo 2.3. Panik Bozukluğu tanı ölçütleri (DSM) (Tükel, 2010)

Aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha fazlasının) birden başladığı ve 10 dakika içinde en yüksek düzeyine ulaştığı, ayrı bir yoğun korku ya da huzursuzluk döneminin olması:
1. Çarpıntı, kalp atımlarını duyumsama ya da kalp hızında artma olması
2. Terleme
3. Titreme ya da sarsılma
4. Nefes darlığı ya da boğuluyor gibi olma duyumları
5. Soluğun kesilmesi
6. Göğüs ağrısı ya da göğüste sıkıntı hissi
7. Bulantı ya da karın ağrısı
8. Baş dönmesi, sersemlik hissi, düşecekmiş ya da bayılacakmış gibi olma
9. Derealizasyon (gerçek dışılık duyguları) ya da depersonalizasyon (benliğinden ayrılmış olma)
10. kontrolünün yitireceği ya da çıldıracağı korkusu
11. Ölüm korkusu
12. Paresteziler (uyuşma ya da karıncalanma duyumları)
13. Üşüme, ürperme ya da ateş basmaları

Panik bozukluğunun fizyopatolojisinde MSS ve beraberinde OSS de etkilenmiştir. Artmış sempatik tonus ve orta seviyedeki uyaranlara aşırı yanıt söz konusudur. Panik bozukluktaki nörotransmitterler noradrenalin, serotonin ve GABA'dır (Suveg vd., 2005). Panik atak ve panik bozukluğun kalıtsal geçiş gösterdiği bildirilmektedir. PB'nin başlangıç sebebi çoğunlukla psikolojik ve çevre faktörleriyle bağlantılıdır (Compton vd., 2000).

Yaşam boyu hastalanma riski %1,5-3,8, bir yıllık prevalansı ise %1-2 civarındadır. Raporlara göre Türkiyede panik bozukluğu yaygınlığı %0,02 iken panik atağı yaygınlığı %3,4 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda hastalığa yakalanma riski erkeklere oranla 2-3 kat daha yüksektir. Hastalık başlangıcı çoğunlukla yirmili yaşlardır (Tural, 2007). Epidemiyolojik alan çalışmalarına göre yaşlılarda en az rastlanılan anksiyete bozukluğu türüdür. Eğer 50 yaşından sonra başlıyor ise bunun sebebi sıklıkla fiziksel bir rahatsızlığa veya strese bağlıdır ve çoğunlukla kroniktir (Shear vd., 2006). PB de ilaç tedavisi ve psikolojik terapinin birlikte olması daha başarılı sonuçlar vermektedir. Psikolojik terapilerin panik bozukluğun tekrarlanmasını önlemede farmakolojik tedaviye kıyasla daha kuvvetli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Suveg vd., 2005).

PB'nin akut ve uzun süreli tedavisinde tercih edilen ilk ilaç grubu selektif serotonin reuptake inhibitör (SSRI)'leridir (Bakker vd., 2002).

Venlafaksin, PB hastalarında yapılan akut tedavi çalışmalarında etkili bulunmuştur (Hartford vd., 2007).

Trisiklik antidepresanların (TSA) PB hastalarında etkili olduğu görülmüş ancak, antikolinergik ve kardiyovasküler yan etkiler hastaların tedaviye uyumunu olumsuz etkilemektedir (Bandelow vd., 2002).

BZ'lerin panik semptomlarını azaltmada etkili olduğu literatürlerde gösterilmiştir. Bununla birlikte, BZ'lerin uzun süreli kullanımı sonucunda meydana gelen bağımlılık riski ve benzeri sorunlar, bu ilaçlar kullanılırken göz önüne alınmalıdır. Alprazolam, çeşitli çalışmalarda plaseboya üstün ve en az karşılaştırma ilacı kadar da etkili bulunmuştur (Andersch vd., 1991).

2.7.2. Agorafobi

Klinik araştırmalar, agorafobinin kalabalık ortamlarda bulunmaktan duyulan korku olduğu kadar, aşina olunan çevre ve bireylerden uzak olmaktan duyulan korkuyu

da içerdiğini ortaya koymaktadır (Tükel, 2002). Yalnız oldukları zaman oluşabilecek problemlerde yardım bulamayacaklarını düşündükleri ortamlardan kaçınırlar ve bu düşünce onlarda korku yaratır. Bu korkularından dolayı kalabalık bir sokak, alışveriş merkezleri, restoranlar gibi ortamlar en çok uzak durdukları yerlerdir (Bkz Tablo 2.4). Bu sebepten insanlarla dolu ortamlara gittiklerinde kendilerini güvende hissedecekleri birinin yanlarında olmasını isterler. Genellikle agorafobiye panik atak da eşlik etmektedir (Doerfler vd., 2007).

Tablo 2.4. *Agorafobi tanı ölçütleri (DSM) (Tükel, 2010)*

-
- A. Aşağıdaki iki ya da daha fazla durumdan belirgin korku ya da anksiyete duyma:
1. Toplu taşıma araçlarını kullanma (örn. otomobiller, otobüsler, trenler, gemiler, uçaklar),
 2. Açık yerlerde bulunma (örn. otoparklar, alışveriş merkezleri, köprüler),
 3. Kapalı yerlerde bulunma (örn. mağazalar, tiyatrolar, sinemalar),
 4. Sırada bekleme ya da kalabalık bir yerde bulunma,
 5. Tek başına evin dışında olma,
- B. Kişi, panik benzeri, aciz bırakan ya da utanç veren belirtiler geliştiği durumda, kaçmanın zor olabileceği ya da yardım sağlanamayabileceği düşüncesiyle, bu durumlardan korkar ve kaçınır.
- C. Agorafobik durumlar hemen her zaman ani korku ya da anksiyete ortaya çıkarır.
- D. Agorafobik durumlardan etkin bir biçimde kaçınılır, bir eşlikçiye ihtiyaç duyulur ya da yoğun korku ile buna katlanılır.
- E. Korku ya da anksiyete, agorafobik durumların yarattığı gerçek tehlikeye ya da sosyokültürel bağlama göre orantısızdır.
- F. Korku, anksiyete ya da kaçınma sürekli; tipik olarak 6 ay ya da daha uzun zamandır sürmektedir.
-

2.7.3. Yaygın anksiyete bozukluğu

En az 6 aydır devam eden, stresli durumlarda şiddetlenen, kronik ve dalgalı bir seyir gösteren ya da aktivite sırasında aşırı anksiyete ve endişe halidir. Aklındaki kaygılı düşüncelerden uzaklaşamadıkları için günlük aktivitelerinde yeterli verimi sağlayamamaktadırlar. YAB hastaları rutin hayatlarındaki her konu (örneğin; ailesel, sağlık, para gibi) için endişe duyabilirler (Tural, 2007). Tüm anksiyete bozuklukları içerisinde prognozu en kötü olan bozukluktur. Çabuk yorulma, huzursuzluk, odaklanmada bozukluk, irritabilite, uyku bozukluğu, kas gerginliği gibi altı belirtiden en az üçü bu aşırı anksiyete ve endişe hali ile ilişkilidir. Yaygın olarak PA, OKB ve SF bu duruma eşlik eder (Balcıoğlu ve Ünsalver, 2006). Kadınlarda görülme sıklığı

erkeklerden 2 kat fazladır. Bu hastalarda özellikle GABAerjik, glutamaterjik, serotonerjik, noradrenerjik sistemin bozulduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 2.5) (Tural, 2007).

YAB için farmakolojik tedavi ve psikoterapinin beraber uygulanması etkin bir tedavi yöntemidir. Bu hastalıkta BZ'ler ve buspiron etkin tedavi sağlamaktadır. Bağımlılık yapma özelliği olmamasından ötürü ilk tercih edilen ve uzun süre kullanımı da uygun olan ilaç buspironudur. Ancak etkisinin geç ortaya çıkması bu ilacın dezavantajıdır (Tural, 2007).

Tablo 2.5. Yaygın Anksiyete Bozukluğu tanı ölçütleri (DSM) (Tükel, 2010)

A. En az 6 ay süreyle hemen her gün ortaya çıkan, (işte ya da okulda başarı gibi) birçok olay ya da etkinlik hakkında aşırı anksiyete ve üzüntü (endişeli beklentiler) duyma.
B. Kişi, üzüntüsünü kontrol etmeyi zor bulur.
C. Anksiyete ve üzüntü, aşağıdaki altı semptomdan üçüne (ya da daha fazlasına) eşlik eder (son 6 ay boyunca hemen her zaman en azından bazı semptomlar bulunur). Not: Çocuklarda sadece bir maddenin bulunması yeterlidir.
• Huzursuzluk, aşırı heyecan duyma ya da endişe
• Kolay yorulma
• Düşünceyi yoğunlaştırmada zorluk çekmek ya da zihnin durmuş gibi olması
• iritabilite
• Kas gerginliği
• Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da sürdürmekte güçlük çekme ya da huzursuz ve dinlendirmeyen uyku)
D. Anksiyete ve üzüntü odağı bir Eksen 1 bozukluğunun özellikleri ile sınırlı değildir, örn. anksiyete ya da üzüntü bir panik atağı olacağı (panik bozukluğunda olduğu gibi), genel bir yerde utanç duyacağı (sosyal fobide olduğu gibi), hastalık bulaşmış olma (obsesif-kompulsif bozuklukta olduğu gibi), evden ya da yakın akrabalarından uzak kalma (ayrılma anksiyetesinde olduğu gibi), kilo alma (anoreksiya nervozada olduğu gibi), birçok fizik yakınmanın olması (somatizasyonda olduğu gibi) ya da ciddi bir hastalığının olması (hipokondriazisde olduğu gibi) ile ilgili değildir. Anksiyete ve üzüntü sadece post-travmatik stres bozukluğuna bağlı değildir
E. Anksiyete, üzüntü ya da fizik yakınmalar klinik açıdan belirgin bir strese ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur.
F. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir ve sadece bir duygudurum bozukluğu, psikoz ya da yaygın gelişimsel bozukluk sırasında ortaya çıkmamaktadır.

2.7.4. Sosyal anksiyete bozukluğu (Sosyal fobi)

Toplumsal ortamlardan başkaları tarafından yargılanacağı düşüncesinden dolayı daima kaçınma veya fazlasıyla sıkıntı duyarak bu ortamlara katlanabilme halidir. İnsanların önünde konuşma, yeme, oturma, gibi aktivitelerden, seslerinde ve ellerinde titreme olacak ve bu herkes tarafından görülecek kaygısıyla kaçınırlar ve bu durum yaşam boyu dalgalı bir seyir göstermektedir (Bkz. Tablo2.6-2.7) (Andrews vd., 2003). Kadın erkek arasında görülme sıklığı açısından fark yoktur. Fobik bozukluklarda kişinin yanında güvendiği birinin olması rahatlık sağlarken, SF’de bu durum fayda sağlamamaktadır (Bkz. Tablo 2.8) (West ve Newman, 2007). SF tedavisinde ilaç tedavisi ve psikoterapinin birlikte uygulanması fayda sağlamaktadır. Klasik MAO inhibitörleri etkilidir, etki çoğunlukla 4-6 hafta içerisinde başlamaktadır ve tedavi en az 1 yıl sürdürülmelidir (Andrews vd., 2003).

Tablo 2.6. *Sosyal fobi’de görülen tipik korkular (Tükel, 2010)*

Sosyal	Performans
Yabancılarla karşılaşma	Toplumun önünde konuşma
Otoriteyle karşılaşma	Başkaları tarafından izlenirken yazma
Toplum içinde yeme içme	Toplum önünde müzik aleti çalma veya rol yapma
Küçük gruba katılma	Gruba rapor sunma
Partiye gitme	Aynı düşüncede olmadığını söyleme
Test edilme	

Tablo 2.7. Sosyal fobi tanı ölçütleri (DSM) (Tükel, 2010)

A) Kişinin, başkalarında değerlendirilebilecek olduğu bir ya da birden çok toplumsal durumda belirgin bir korku ya da kaygı durması. Ömekleri arasında toplumsal etkileşimler (örn. yemek yerken ya da içerken) ve başkalarının önünde bir eylemi gerçekleştirme (örn. bir konuşma yapma) vardır. Not: Çocuklarda kaygı, yaşlıların olduğu ortamlarda ortaya çıkmalı ve yalnızca erişkinlerle olan etkileşimler sırasında ortaya çıkmamalıdır.
B) Kişi, olumsuz olarak değerlendirilecek bir biçimde davranmaktan ya da kaygı duyduğuna ilişkin belirtiler göstermekten korkar (küçük düşeceği ya da utanç duyacağı bir bilimde; başkalarının dışlanacağı ya da başkalarının kırılmasına yol açacak bir biçimde).
C) Söz konusu toplumsal durumlar, neredeyse her zaman, korku ya da kaygı doğurur. Not: Çocuklarda, korku ya da kaygı, ağlama, bağırıp çağırarak tepinme, donakalma, sıkıca sarılma, sinme ya da toplumsal durumlarda konuşamama ile kendini gösterebilir
D) Söz konusu toplumsal durumlardan kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile bunlara katlanılır.
E) Duyulan korku ya da kaygı, söz konusu toplumsal ortamda çekinilecek duruma göre ve toplumsal- kültürel bağlamda orantısızdır.
F) Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur, altı ay ya da daha uzun sürer.
G) Korku, kaygı ya da kaçınma klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
H) Korku, kaygı ya da kaçınma, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
İ) Korku, kaygı ya da kaçınma, panik bozukluğu, beden algısı bozukluğu ya da otizm açılımı kapsamında bozukluk gibi başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.
J) Sağlığı ilgilendiren başka bir durum varsa (örn. Parkinson hastalığı, şişmanlık, yanık ya da yaralanmadan kaynaklanan biçimsel bozukluk), korku, kaygı ya da kaçınma bu durumla açıkça ilişkisizdir ya da aşırı bir düzeydedir.

Tablo 2.8. SF'ye eşlik eden diğer ruhsal hastalıkların yaygınlığı (Andrews vd., 2003)

Eşlik eden hastalık	Görülme yüzdesi
Basit fobi	%59
Agarofobi	%44,9
Alkol kötüye kullanımı	%18,8
Major depresyon	%16,6
Madde kötüye kullanımı	%13
Distimi	%12,5
OKB	%11,1
Bipolar bozukluk	%4,7
Panik bozukluğu	%4,7
Somatizasyon bozukluğu	%1,9
Eşlik eden hastalık yok	%31

2.7.5. Özgül fobiler (ÖF)

En sık görülen anksiyete bozukluğu olan özgül fobinin hayat boyu prevalansı %12,5'tir. Tanım olarak spesifik bir durum ya da nesneye karşı hissedilen şiddetli korku ile karakterize bir durumdur (Wolitzky-Taylor vd., 2008). Özgül fobilerde genetik yatkınlık önemlidir. Fobilerde görülen anksiyete, özgül bir nesne veya duruma bağlıdır. Bunlara karşı daimi ve mantıksız korku içerisinde olma durumudur (Bkz. Tablo 2.9). Korkulan nesneler ve durumlar hayvanlar, yükseklik, kapalı alan, kaza, ölüm olabilir. Korku ancak insanın yaşamını kısıtladığı, özgürce yaşamasını önlediği zaman fobik özellik kazanır (Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011).

Tablo 2. 9. Özgül fobi tanı ölçütleri (DSM) (Tural, 2007)

A-Özgül bir nesne ya da durumla ilgili olarak belirgin bir korku ya da kaygı duyma (örn. uçağa binme, hayvanlar, iğne yapılması, kan görme)
Not: Çocuklarda korku ya da kaygı, ağlama, bağırıp çağırarak tepinme, donakalma ya da sıkıca sarılma ile kendini gösterebilir.
B-Fobi kaynağı nesne ya da durum, neredeyse her zaman, doğrudan korku ya da kaygı doğurur.
C-Fobi kaynağı nesne ya da durumdan etkin bir biçimde kaçınılır ya da yoğun bir korku ya da kaygı ile buna katlanılır.
D-Duyulan korku ya da kaygı, özgül nesne ya da durumun yarattığı gerçek tehlikeye göre ve toplum sal-kültürel bağlamda orantısızdır.
E-Korku, kaygı ya da kaçınma sürekli bir durumdur.
F-Korku, kaygı ya da kaçınma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
G-Başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle açıklanamaz.

ÖF teşhisini koyabilmek için bireyin yaşadığı korkunun iş ve günlük hayatını bozması veya belirgin bir sıkıntı durumu oluşturması gerekmektedir. Fobili kişi kendisini sıkıntıya gireceği ortamlardan uzak durarak korumaktadır. Bu şekilde anksiyeteden kurtulduğunu gördükçe uzaklaşma durumu daha da artacaktır ve bir döngü başlayacaktır. ÖF genellikle kadınlarda görülür yetişkinlik çağına kadar gelen fobilerin tedavisiz düzelme ihtimali düşüktür (Tural, 2007).

Farmakolojik tedavinin yarar sağladığını söylemek zordur. Farmakolojik tedavi fobiden meydana gelen kaygıda etkilidir. Günümüzde ÖF'lerde bilinen en etkili tedavi yöntemi yüzleştirmedir. Yüzleştirme tedavisi için fobiye sebep olan şeyin ne olduğunun

net olarak bilinmesi gerekmektedir. Hastalar fobik uyaranla dereceli olarak küçükten büyüğe doğru yüzleştirilir. Amaç hastayı fobisine karşı duyarsızlaştırmaktır (Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011).

2.7.6. Genel tıbbi bir duruma bağlı anksiyete bozukluğu

Anksiyete bozukluğu tanısı konurken, anksiyete meydana getirecek fiziksel hastalıklara dikkat etmek gerekir (Tone vd., 2008). Bu anksiyete türü çoğunlukla yaygın anksiyete bozukluğu, panik atak ve OKB gibi belirtiler verir. Bu anksiyete türünün teşhisi için, mevcut anksiyete belirtilerinin olması, kesinleşmiş tıbbi teşhis olması ve bu teşhisin anksiyete belirtilerine sebebiyet verebileceğinin kanıtlanmış olması gerekmektedir (Bkz. Tablo 2.10). Hastalığın başlaması ile anksiyete belirtilerinin de başlaması ve hastalık sonlanınca belirtilerin de sonlanması önemli bulgulardır (Tural, 2007).

2.7.7. Madde kullanımının yol açtığı anksiyete bozukluğu

Birtakım farmakolojik ve kimyasal müstahzarlar deney hayvanları ve insanlarda uygulandığında en az bir anksiyete belirtisinin ortaya çıktığı anksiyete benzeri akut bir duruma sebep olurlar (Uzbay, 2002). Madde kullanımına veya yoksunluğuna bağlı olarak anksiyete görülmesi normaldir. Genel tıbbi durum nedeniyle ilaç kullanıldığı durumlarda da anksiyete belirtileri ortaya çıkabilir. Kullanılan ilaçların anksiyete oluşturduğu yönünde bilgi yok ise tanı, tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu olmalıdır (Tural, 2007).

Tablo 2.10. *Anksiyete bozukluğu oluşturabilen tıbbi hastalıklar (Tural, 2007)*

Solunum sistemi	KOAH, astım pulmoner ödem, pulmoner emboli,
Sistemik bozukluklar	Kardiyovasküler bozukluklara, kardiyak aritmiye, pulmoner yetmezlik ya da anemiye bağlı hipoksik durumlar,
Endokrin	Hipofiz, tiroid paratiroid, adrenal bezlerin disfonksiyonları, feokromositoma,
İnflamatuvar hastalıklar	Lupus eritematozus, romatoid artrit, poliarteritis nodoza, temporal arterit,
Yetmezlik durumları	Vitamin B ₁₂ yetersizliği, pellegra,
Nörolojik bozukluklar	Serebral sifiliz, tümör, travma ve postkonküzyon sendromu, serebrovasküler hastalıklar, subarahnoid kanama, ensefalit, multiple skleroz, Wilson hastalığı, Huntington hastalığı, migren, epilepsi
Diğer bozukluklar	Hipoglisemi, karsinoid sendrom, sistemik malign hastalıklar, premenstrual sendrom, kronik enfeksiyon ve ateşli hastalıklar, porfiriya, enfeksiyöz mononükleozis, posthepatit sendromu, üremi,

2.7.8. Başka türlü adlandırılmayan anksiyete bozukluğu

Anksiyete tanısı konulan fakat organik bir etiyojisi olmayan vakalarda ‘Başka Türlü Adlandırılmayan Anksiyete Bozukluğu’ teşhisi konmaktadır. (Tural, 2007).

2.7.9. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AYB)

Bireyin evden ya da evdeki bağlandığı bireyden ayrılması halinde veya ihtimalinde kaygı yaşamaları halidir. En az 4 hafta boyunca çocuğun evden ya da evde bağlandığı kişiden ayrılmaya bağlı olarak gelişim düzeyine göre beklenenden fazla ve tekrar eden anksiyete yaşamaları şeklinde tanımlanmaktadır (Erermiş vd., 2009). 6 ay ile 3 yaş arasında doğal gelişimsel bir cevaptır (Victor vd., 2007). Yetişkinlerde de oldukça yaygın görülen bir anksiyete bozukluğudur. Etkilenen yetişkinler, bağlı hissettikleri bireyin etrafında yaşamaya önem verirler çünkü onların kötü durumları ile karşılaşmalarından korkarlar (Tablo 2.11) (Allen vd., 2010).

Tablo 2.11. *Ayrılma anksiyetesi bozukluğu tanı ölçütleri (DSM) (Allen, 2010)*

A. Aşağıdakilerden üçünün (ya da daha fazlasının) olması ile belirli, kişinin evden ya da bağlandığı insanlardan ayrılmasıyla ilgili, gelişimsel olarak uygunsuz ve aşırı anksiyetenin olması:

1. Evden ya da bağlandığı başlıca kişilerden ayrıldığında ya da böyle bir ayrılma beklendiğinde yineleyici biçimde aşırı sıkıntı duyma
2. Bağlandığı başlıca kişileri yitireceğine ya da onların başına bir iş geleceğine ilişkin sürekli ve aşırı bir kaygı duyma
3. Kötü bir olayın, bağlandığı başlıca kişiden ayrılmasına yol açacağına ilişkin sürekli ve aşırı bir kaygı duyma
4. Ayrılma korkusundan ötürü, sürekli olarak, okula ya da başka bir yere gitmek istememe ya da gitmeyi reddetme
5. Tek başına kalma, evde bağlandığı kişiler olmaksızın kalma ya da kendi için önemli yetişkin insanlar olmadan diğer ortamlarda bulunma konusunda isteksizlik gösterme ya da bu konuda sürekli ve aşırı bir korku duyma
6. Bağlandığı kişilerin yakınında olmadan ya da evin dışında uyuma konusunda sürekli bir isteksizlik gösterme ya da uyumayı reddetme
7. Ayrılma konusunda sürekli kâbuslar görme
8. Bağlandığı başlıca kişilerden ayrıldığında ya da böyle bir ayrılık beklendiğinde yineleyici bir biçimde fiziksel belirti yakınmaları getirme (baş ağrıları, karın ağrıları, bulantı ya da kusma gibi)

B. Bu bozukluğun süresi en az dört haftadır.

C. Başlangıcı 18 yaşından önce olur.

D. Bu bozukluk klinik açıdan önemli bir sıkıntıya ya da toplumsal, okulda (mesleki) ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

E. Bu bozukluk sadece Yaygın Gelişimsel Bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve agorafobi ile giden PB ile daha iyi açıklanamaz.

Literatür incelemesi yapıldığında çocukluk ayrılma anksiyetesi bozukluğunun çocuklarda prevalansının %4, ergenlerde %2-4 olduğu görülmektedir. Başlangıç döneminin ise genelde 6-7 yaş aralığında olduğu görülmektedir. Ayrılma anksiyetesi bozukluğunun belirtileri her yaş grubunda farklıdır. Örneğin çocuklarda bu belirtilerin kabuslar olduğu raporlanmıştır. Görülme sıklığının bazı literatürlere göre kadınlarda daha fazla olduğu bazılarında ise kadın ve erkeklerde eşit görüldüğü belirlenmiştir (Allen vd., 2010). Yapılan bir çalışmada çocukluk ayrılma anksiyetesi bozukluğu tanısı konmuş 54 çocuğun %63'ünde anne babalarından birinin yetişkin ayrılma anksiyetesi bozukluğu tanısı aldığı görülmüştür, buna göre ayrılma anksiyetesi bozukluğunun genetik geçişi olabileceği saptanmıştır (Manicavasagar vd., 2000).

2.7.10. Selektif Mutizm (SM)

Konuşmanın normal ve doğal olduğu sosyal ortamlarda sürekli olarak konuşamaması, fakat başka ortamlarda konuşabilmesi olarak tanımlanmıştır (American Psychiatric Association, 2013). Resmi olarak bu tanının konulabilmesi için çocuğun aile bireylerinin yanında, bildiği tanıdığı ortamda insanlarla konuşurken yeni bir ortama girdiğinde, okulda arkadaşlarıyla, öğretmeniyle konuşmaması gerekmektedir. SM'li çocuklarda kendilerini ifade şekilleri, konuşmanın aksine, onay hareketleri, kısık sesle çıkan kelimeler, fısıldamalar şeklindedir (Krysanski, 2003). Bu durumun en az bir ay sürmesi ve bu sürenin içinde özellikle çocukların okula başladıkları ilk bir aydan sonraki bir ay olması gerekmektedir (Bulut, 2008). Görülme sıklığı düşüktür. Genellikle 3 ve 4 yaşlarında meydana gelmekte ve okula başladıklarında tespit edilmektedir ve bu süreç ortalama 5-7 yıl kadar sürmektedir (Roberts, 2002). SM'li çocuklar tedaviye dirençlidir. Farmakolojik tedavilere ilave davranışsal terapiler, grup terapileri ile başarı elde edilmektedir (Bulut, 2008).

2.8. Anksiyete Bozukluklarında İlaç Tedavisi

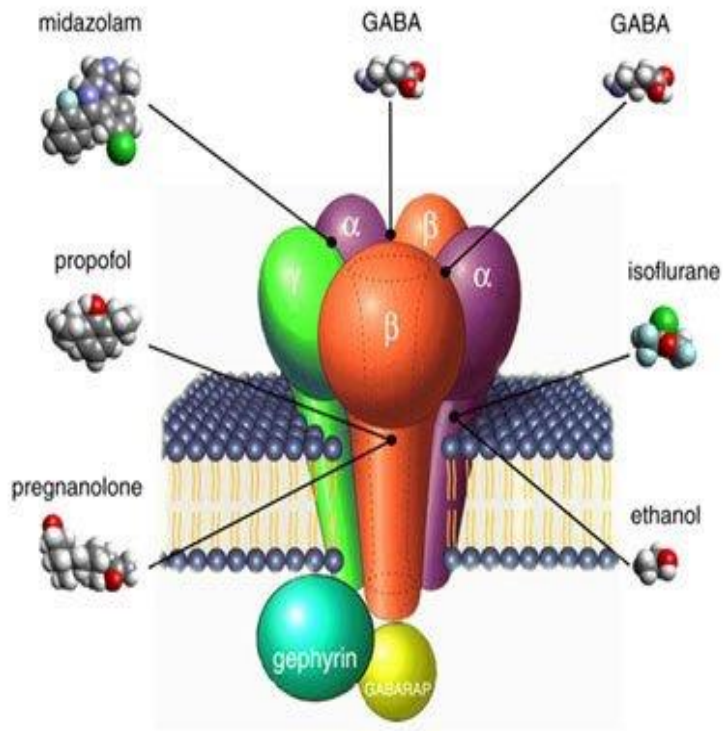
Anksiyete bozukluklarının tedavisinde ilk basamağı farmakolojik tedavi ve psikoterapiler oluşturmaktadır. Anksiyete bozukluklarının neredeyse tamamında tedavilerin sonuçları benzerdir (Saatçioğlu, 2001). Günümüzde anksiyete bozukluklarının tedavisinde ilk seçenekler BZ'ler ve antidepresanlardır (Argyropoulos ve Nutt, 2003).

2.8.1. Benzodiazepinler

Barbitüratlar 1959 yılından itibaren, daha az yan etkiye sahip olmaları, yüksek dozlarda daha güvenilir olmaları ve barbitüratlara göre daha az bağımlılığa sebep olmalarından dolayı yerlerini BZ'lere bırakmışlardır (Sinclair ve Nutt, 2012). BZ'lerin sedatif, hipnotik, antikonvülzan etkileri mevcuttur. Esas uygulama alanları anksiyete tedavisidir. Kullanım süreleri kısa tutulmalıdır. Sedatif etkileri yüksektir, uyku hali yapabilirler, bu durum bireylerde risk oluşturabilir. Tedavi sonlandırıldığı zaman hastaların bir kısmında kesilme sendromu ortaya çıkabilir ancak, bu ilaçların toleransı daha kolaydır. Doz azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır. BZ'lerle tedaviye 1-2 hafta içerisinde cevap alınır ve etki maksimum düzeye yaklaşık bir buçuk ay içerisinde

ulaşmaktadır (Janicak vd., 2002). Gastrointestinal sistem (GIS)'den hızla absorbe olurlar ve doruk plazma konsantrasyonuna ilk yarım saat içerisinde ulaşırlar. Plazma proteinlerine afiniteleri yüksektir. Diazepam gibi lipofilik olan türlerinin absorpsiyonu hızlı olur ve kan-beyin bariyerini hızla aşar, lorazepam gibi lipofilitesi düşük olanların absorpsiyonu yavaş olur. Karaciğer (KC)'de metabolize edilirler (Griffin vd., 2013).

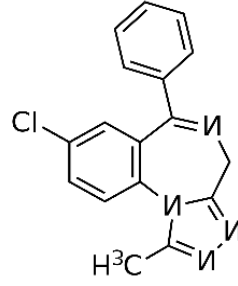
BZ'ler GABA_A reseptörü üzerine etki ederek aktivite gösterirler. Bu reseptör 5 alt birimden (2 α , 2 β , γ) oluşmaktadır. BZ'ler inhibitör nörotransmisyonunun artmasına neden olan GABA_A reseptörünün Cl⁻ iletimini artırmak üzere hareket eder. Beyindeki en önemli ve en yaygın GABA-BZ reseptörü α , β , γ alt ünitelerinden oluşmaktadır (Bkz. Şekil 2.7) (Sinclair ve Nutt, 2012).



Şekil 2.7. GABA-BZ reseptör yapısı (Shu-Hui ve Doodipala, 2018)

BZ'ler OKB hariç anksiyete bozukluklarının başlıca tedavisinde yer almaya devam etmektedir (Atack, 2003). BZ'lerin esas kullanım alanı YAB, PB, SAB ve özgül fobilerdir (Nash ve Nutt, 2005). Bağımlılık yapma ve yoksunluk sendromuna neden olmalarından dolayı kullanımları çok tercih edilmemektedir (Atack, 2003). Genellikle kısa süreli ve düşük dozda kullanımı tavsiye edilmektedir. Etkisinin çok kısa sürede başlaması diğer ilaçlara kıyasla avantajlarıdır (Nash ve Nutt, 2005).

2.8.1.1. Alprazolam

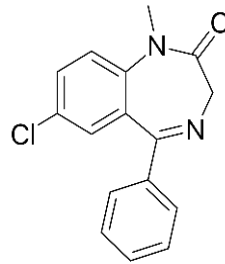


Şekil 2.8. Alprazolam'ın kimyasal formülü

Oral yoldan uygulanır. PB ve genel anksiyete bozuklukları dahil anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer BZ'lere oranla daha çok tercih edilme sebebi, yarı ömrünün kısa ve metabolitlerinin etkinliğinin az olması gibi avantajlardır. Dezavantajı ise tedavi sonlandırılması gerektiği zaman etkisinin aylarca sürmesi ve suistimalinin yüksek olmasıdır (Ibanez vd., 2013).

Emilimi hızlı olmaktadır. 15-30 dakika içerisinde etkinliği başlar, vücutta dağılım hacmi genişir ve %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazmaya ve anne sütüne geçmektedir. Metabolizasyonu KC'de olup, yarılanma ömrü 12-16 saattir ve eliminasyonu idrar ile olmaktadır (Tyrrer ve Silk, 2008).

2.8.1.2. Diazepam

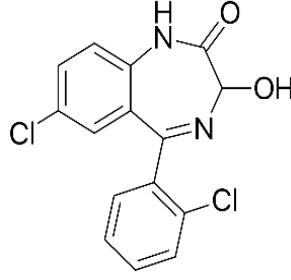


Şekil 2.9. Diazepam'ın kimyasal formülü

Uzun etki sürelidir. Oral, rektal ve parenteral yol ile uygulanmaktadır. Anksiyetenin kısa süreli tedavisinde, kas spazmları ve halusinasyonlarda oral formları kullanılır. Parenteral formları ise, sedatif, anksiyolitik, iskelet kas gevşetici olarak kullanılır ve etkileri ilk dozdan sonra başlamaktadır (Rosman vd., 1993). Oral uygulanması sonucunda absorpsiyonu en hızlı olan BZ'dir. IM uygulanmasından sonra absorpsiyonu yavaştır. Rektal uygulamadan sonra ise absorpsiyonu iyidir ve %90'lık

biyoyararlanıma sahiptir. IV uygulamadan sonra ise etkisi hemen başlar. Dağılım hacmi geniştir, anne sütüne geçer, plasentayı aşar, plazma proteinlerine afinitesi çok yüksektir. KC'de metabolizasyona uğrar, yarı ömrü 30-60 saattir ve eliminasyonu idrar ile olmaktadır (Calcaterra ve Barrow, 2014).

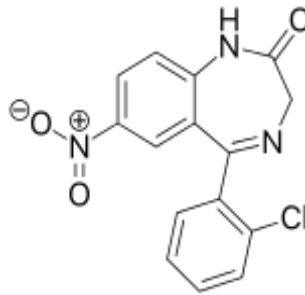
2.8.1.3. Lorazepam



Şekil 2.10. Lorazepam'ın kimyasal formülü

Anksiyete tedavisinde oral ve parenteral uygulanan bir BZ'dir. Oral uygulamadan sonra absorpsiyonu hızlıdır ve geniş dağılım hacmine sahiptir. Plazma proteinlerine karşı yüksek afiniteye sahiptir. KC'de metabolizasyona uğrar. Yarı ömrü yetişkinlerde 13, çocuklarda 11 saattir. İdrar ile elimine olur, SSS'de diazepamla kıyasla daha uzun süre kalır ancak yarılanma ömrü daha kısadır (Trinka vd., 2016).

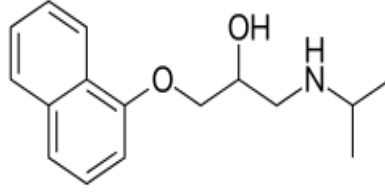
2.8.1.4. Klonazepam



Şekil 2.11. Klonazepam'ın kimyasal formülü

Oral uygulanır. BZ ilaçların genel etkilerine sahiptir. Antikonvülzan etkinliği yüksektir, emilimi hızlıdır ve dağılım hacmi geniştir. Proteinlere %85 oranında bağlanır. Etkinliği 1 saat içerisinde başlayıp, erişkinlerde 12, çocuklarda 6-8 saat kadar devam etmektedir. Yarı ömrü ise erişkinlerde 19-50, çocuklarda 22-32 saattir. KC'de metabolizasyonu gerçekleşir ve eliminasyonu idrar ile olmaktadır (Rijckevorsel, 2008).

2.8.2. Propranolol ve diğer beta blokerler



Şekil 2.12. Propranolol'un kimyasal formülü

Anksiyetede oluşan istenmeyen bedensel bulguları (taşikardi, tremor, hiperhidrozis gibi) azaltırlar. Anksiyetenin şiddetini ve stres durumlarında meydana gelen kaygıyı azaltırlar. Sempatik sinir sistemindeki β adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Propranolol, metoprolol, atenolol bu gruptandır. Kullanımı en sık olan propranololdur, lipofilik olmasından dolayı kan beyin bariyerini geçer. BZ'ler ile kıyaslandığında sedasyon yapmama, bağımlılık oluşturmama ve kognitif bozukluklarda azalma gibi birtakım avantajlara sahiptir ancak kardiyovasküler yan etkileri mevcuttur ve β_2 blokajına bağlı olarak akciğer hastalarında kontrendikedir (Gelfuso vd., 2014).

2.8.3. Antidepresan ilaçlar

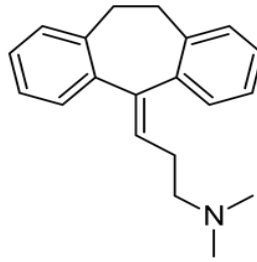
1990'larda daha güvenli oldukları için antidepresanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri anksiyete bozukluğu tedavisinde daha çok kullanılmışlardır (Sinclair ve Nutt, 2012). Depresyon ve anksiyetede SSRI ilaçlarının kullanımının artması serotoninin önemini anlamaya neden olmuştur. Diğer antidepresanlara göre SSRI ilaçların daha güvenilir olması ve yan etkilerinin de daha az olması, daha üstün olmalarına neden olmuştur (Toufexis ve Hammack, 2006). Antidepresanlar ve BZ'ler birbirinden farklı etki süresi ve başlangıç hızına sahiptirler. Depresyon ve anksiyete belirtileri benzesede, antidepresanların anksiyeteye etkisi antidepresan tedavi özelliklerinden farklıdır. Anksiyolitik ve antidepresanlar arasındaki fark etkinin başlama hızıdır. Sıklıkla bu 2 grup ilaç ile aynı anda tedaviye başlanır, yaklaşık bir buçuk ay beraber devam edilip, sonrasında anksiyolitik ilaçlar doz azaltılarak sonlandırılmaktadır. Uzun dönem tedaviye antidepresanlar ile devam edilmektedir. Psikomotor etkilerinden dolayı yeni kuşak antidepresanlar uzun dönemde daha iyi tolere edilirler ve bağımlılık yapmazlar (Gheshlaghi vd., 2012).

2.8.3.1. Trisiklik antidepresanlar

Anksiyete bozukluklarında ilk kullanılan ilaçlardır. TSA'lar presinaptik bölgede noradrenalin ve serotonin geri alımını bloke ederler ve bu inhibisyon sonrasında bölgede nörotransmitterler artmaktadır. Monoamin oksidaz (MAO)'ı inhibe etmezler, dopamin geri alımı üzerine etkileri yoktur. Histamin reseptörlerine etkinlikleri vardır bu sebepten dolayı sedasyon yapma etkileri mevcuttur. Antihistaminik, antikolinergik ve antimuskarinik etkileri, alfa adrenerjik reseptör ve amin geri alım inhibisyonu, potasyum kanal antagonizmi, sodyum kanal blokajı, GABA antagonizmi gibi etkileri de vardır (Gheshlaghi vd., 2012).

Oral uygulamadan sonra büyük bir kısmı emilir ilk geçiş etkisine uğramasından dolayı biyoyararlanımları (BY) %20-70 seviyelerindedir. Vücutta geniş dağılım hacmine sahip olmaları lipofilitelerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Neredeyse tamamı KC'de metabolize edilir. İlk sırada tercih edilememelerinin sebebi CYP2D6 inhibitörü olarak etki gösterip bazı ilaçlar ile etkileşime girmesidir. İntihara eğilim oluşturmalarından dolayı yüksek dozlarda güvenilir değildir (Eşkazan ve Kayaalp, 2012). TSA'ların yarı ömrü 8-60 saat aralıklarında değişkenlik göstermektedir (Hoffman vd., 2011).

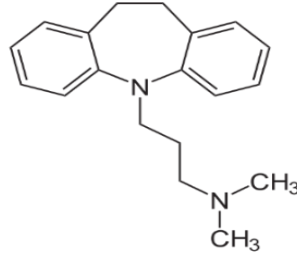
2.8.3.1.1. Amitriptilin



Şekil 2.13. Amitriptilin'in kimyasal formülü

Oral uygulanır, aktif metaboliti nortilipine metabolize olmaktadır ve nortilipin de antidepresan olarak tek başına kullanılmaktadır. Norepinefrin ve serotonin geri alımını azaltıp, etkisini bu 2 nörotransmitter üzerinden göstermektedir. Norepinefrin geri alımının büyük kısmından nortriptilin sorumludur. MAO üzerine etkisi yoktur, dopamin geri alımını etkilemez. İdrar ve feçes ile elimine olur (Coşkun ve Alyanak, 2011).

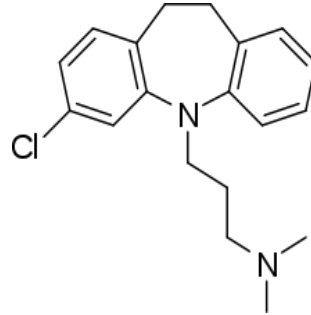
2.8.3.1.2. İmipramin



Şekil 2.14. İmipramin'in kimyasal formülü

TSA'ların öncülüdür. Metabolizasyonu sonunda desipramin oluşmaktadır. Depresyon, PB, fobiler, dikkat dağınıklığı gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedir. Emilimi, GIS'den tamamıyla olur, 1-2 saat içerisinde doruk konsantrasyona ulaşır, ilk geçiş etkisine uğradığından dolayı biyoyararlanımı %22-77'dir. Dağılım hacmi geniştir, plazma proteinlerine bağlanma oranı %85-95'tir, yarı ömrü 8-16 saattir ve atılımı idrar, feçes ve safra ile olmaktadır (Ramey vd., 2014).

2.8.3.1.3. Klomipramin



Şekil 2.15. Klomipramin'in kimyasal formülü

TSA'lar içerisinde serotonin geri alımı üzerine selektivitesi en fazla olan ve en güçlü olan ilaçtır. KC'de metabolizasyona uğramaktadır, plasenta ve anne sütüne geçmektedir. Yarılanma ömrü çok değişkendir ve eliminasyonu bir buçuk gün sürüp, idrar ve feçes ile elimine olmaktadır (Seksel ve Lindeman, 2001).

2.8.3.2. Monoamin oksidaz inhibitörleri

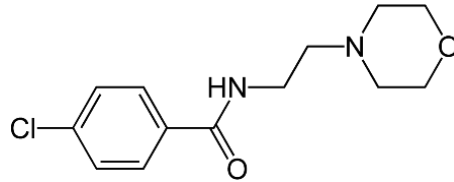
Monoamin oksidaz inhibitörleri, serotonin ve noradrenalin metabolizmaları üzerinden etki eden, depresyon ve kronik anksiyete ve OKB’de etkili ilaçlardır. En büyük dezavantajları, tiramin içeren gıdaların alımını takiben hipertansif krize neden olma riskinden dolayı sınırlı olmalarıdır. Geri dönüşümlü MAOI olan moklobemid bu grubun en tercih edilen ilacıdır (Eşkazan ve Kayaalp, 2009).

Esas olarak KC, akciğer ve barsak çeperi ile norepinefrin, dopamin ve serotonin sinir uçlarında konumlanmıştır. Norepinefrin, serotonin ve dopamin sitoplazmadan geçerken MAO enzimi tarafında oksidasyona uğrar ve etkisiz hale gelir. Beyinde norepinefrin, serotonin ve dopamin miktarını ve etkilerini artırıp depresyon, anksiyete, atipik ve bipolar depresyonun tedavisine olanak sağlanmaktadır (Kayaalp, 2009).

MAO enziminin, MAO-A ve MAO-B izoformları vardır. MAO-A moklobemid ve klorjin, MAO-B ise selejilin tarafından inhibe edilmektedir (Chimenti vd., 2006).

MAO-A inhibitör etkili olanlar antidepresan, MAO-B inhibitör etkili olanlarda Parkinson ve Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır (Eşkazan ve Kayaalp, 2009).

2.8.3.2.1. Moklobemid

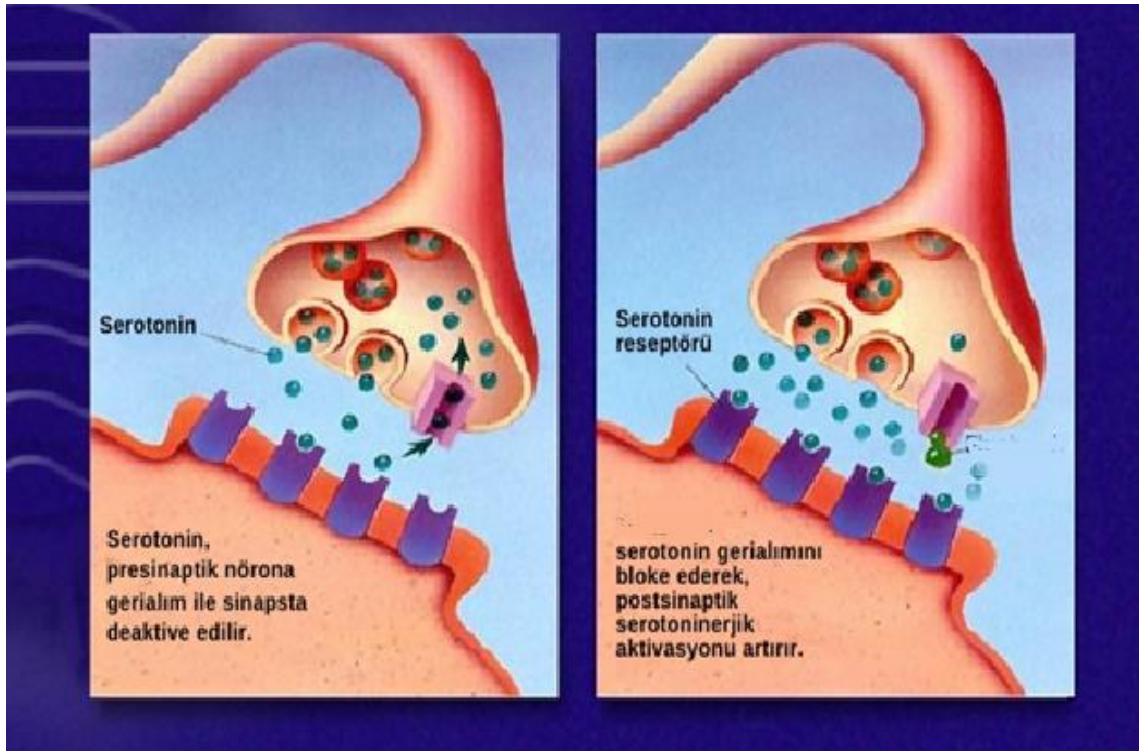
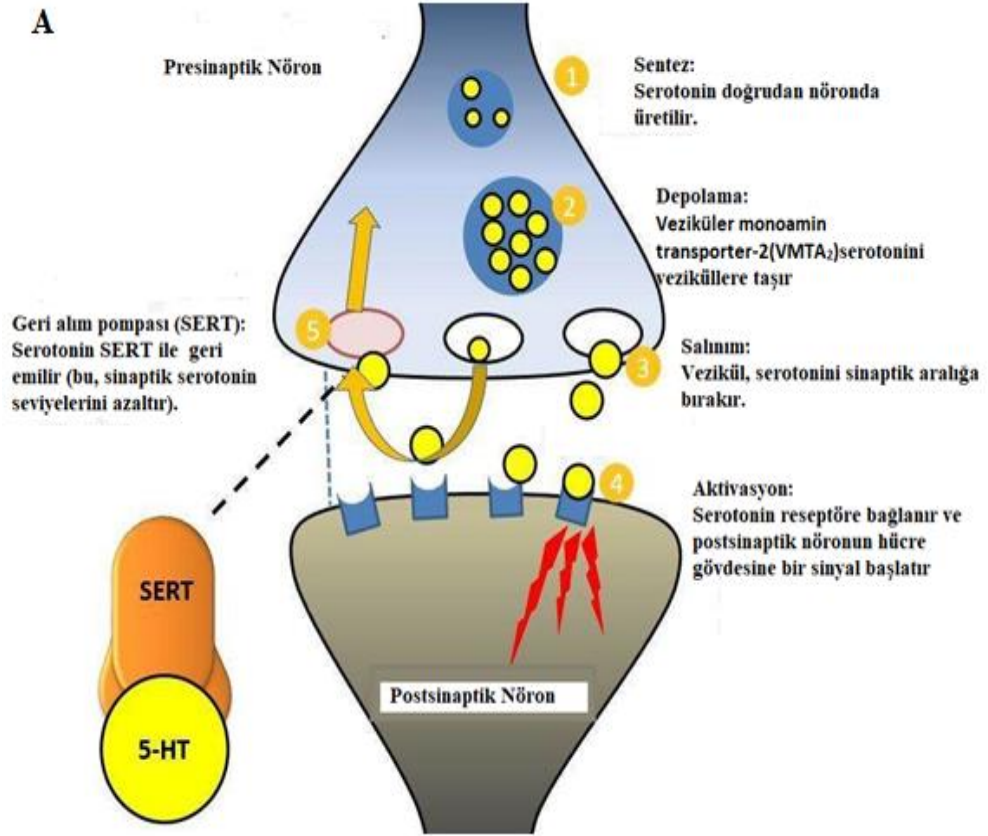


Şekil 2.16. Moklobemid’in kimyasal formülü

Beyinde monoaminerjik sistemi, MAO-A’yı seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek etki gösteren antidepresan bir ilaçtır. Bu etkisinden dolayı dopamin, serotonin ve noradrenalin metabolizması yavaşlar ve nörotransmitterlerin hücre dışı miktarı artar. Oral uygulamadan sonra tamamı absorbe olur ve dolaşıma girer. 1 saatte doruk konsantrasyona ulaşmaktadır. İlk geçiş etkisine uğrar, bu sebepten biyoyararlanımı düşüktür. Lipofiliktir, plazma proteinlerine afinitesi düşüktür, anne sütüne çok az miktarda geçer. KC’de neredeyse tamamı metabolize olmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 3 saattir. Atılımı renal yol ile gerçekleşmektedir (Chimenti vd., 2006).

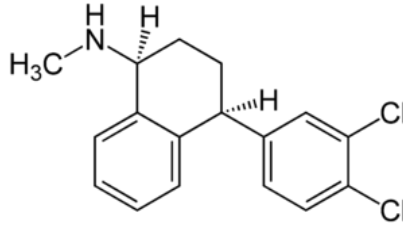
2.8.3.3. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin etkisi TSA'lara benzer olsa da SSRI'ler belirgin biçimde daha az yan etkiye sahiptir. SSRI'lar birden fazla rahatsızlığın görüldüğü durumlarda hastalara reçete edilebilirler. Tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter sistemlerine dokunmadan serotonerjik sinapslarda serotonin geri alımını bloke ederler (Ferguson, 2001). Anksiyete bozukluklarının her biri için ilk basamak tedavi olarak kabul edilir. SSRI'larda da kesilme sendromu görülmektedir. Bu, daha kısa bir yarılanma ömrüne sahip, paroksetin gibi ilaçlar ile daha yaygındır. Diğer yan etkiler arasında cinsel işlev bozukluğu, sedasyon ve terleme bulunmaktadır (Sinclair ve Nutt, 2012). Sitalopram, essitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin anksiyete bozuklukları tedavisinde önerilen ve kabul görmüş SSRI ilaçlardır. Tedavi mekanizmaları serotonin sistemindeki değişikliklere dayanmaktadır. İlaçlar akut uygulama sonrası etkin değillerdir bu da ana mekanizmanın 5-HT geri alımı antagonizması olmadığı fikrini ileri sürmektedir. Yan etkileri çok çabuk ortaya çıkmaktadır. Serotoninin presinaptik nöronlar tarafından geri alımını yavaşlatarak etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir (Bkz. Şekil 2.17). Sinaptik aralıkta geri alımı engellendiği için uzun süre kalır ve postsinaptik nöronu daha fazla uyarır. İntihara meğilli olan depresyon hastalarında iyi tolere edilebilir ve daha güvenilir olması önemli bir konudur. Tedaviye yanıt alma süresi yaklaşık 2-4 hafta içerisinde, iyileşme süreci ise 8 hafta sonunda başlamaktadır (Trivedi vd., 2006).



Şekil 2.17. Serotonin'in nörondaki evreleri (A) ve SSRI etki mekanizması (B) (D'Agostino vd., 2015-http-

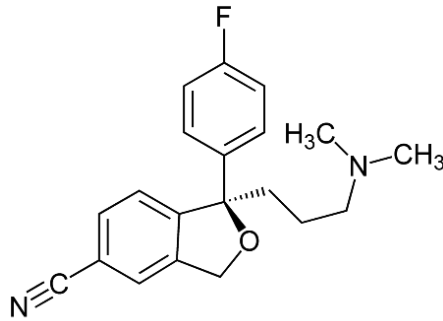
2.8.3.3.1. Sertralin



Şekil 2.18. Sertralin'in kimyasal formülü

Bazı hastalarda tedavi başlangıcından sonra hiperaktivite görülebilmektedir. Uygulamaya başladıktan 2-4 hafta sonra istenilen etkiler görülmeye başlanır. 1-2 ay içerisinde etki görülmezse dozunda artış ya da ilaç değiştirme yoluna gidilmektedir. Serotonin geri alımını inhibe eder ve sinaptik aralıkta serotonin miktarının artmasını sağlar. Özellikle 5-HT_{1A} reseptörünü duyarısızlaştırır. Dopamin geri alımını engelleyen tek SSRI'dir. Sinaptik aralıkta dopamin miktarının artmasını sağlar. Çoğunluğu KC'de metabolize olur ve 48 saat içerisinde %0,2'den daha az miktarda değişmemiş bir şekilde idrarda bulunmaktadır (Das vd., 2012).

2.8.3.3.2. Sitalopram

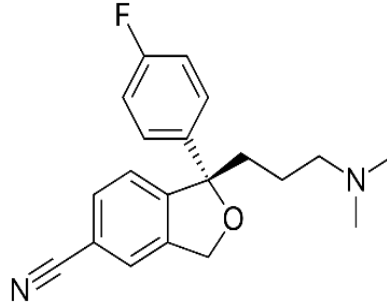


Şekil 2.19. Sitalopram'ın kimyasal formülü

Depresyon tedavisinde kullanılan güçlü, selektif bir SSRI'dir. Yapıca diğer SSRI grubu ilaçlara ve mevcut antidepresanlara benzerlik göstermez. Santral sinir sisteminde serotonin'in etkilerini artırarak etki gösterir. Diğer SSRI ilaçlar gibi kuvvetli ve selektif bir serotonin reuptake inhibitörüdür; diğer nörotransmitterler üzerinde etkisi yoktur. Tek doz uygulamadan sonra oral biyoyararlanımı %80 kadardır ve tokluk durumundan etkilenmemektedir. Uygulamadan 4 saat sonra plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır, plazmada konsantrasyonunun sabitleşmesi için bir hafta boyunca düzenli uygulanması

gerekmektedir, bu düzey tek doz uygulamaya kıyasla 2,5 kat daha fazladır. Sistemik klirensinin %22'si renal klirens ile gerçekleşir. Yarı ömrü 35 saattir (James, 2001).

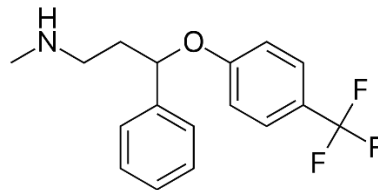
2.8.3.3.3. *Essitalopram*



Şekil 2.20. *Essitalopram*'ın kimyasal formülü

Oral uygulanan bir SSRI'dır. Sitalopramın S-izomeridir. Plasebo ile karşılaştırıldığında majör depresyon ya da anksiyetenin eşlik ettiği depresyon tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Sitaloprama karşı üstünlüğü yoktur ancak etkisinin daha hızlı ortaya çıktığı görülmüştür (James, 2001). SSS'de serotoninin etkisini artırır. Kendisi ve metabolitlerinin serotonerjik, alfa-beta adrenerjik, dopaminerjik, histaminerjik, muskarinik ve benzodiazepin reseptörlerine afinitesi yoktur ya da çok düşüktür (James, 2001). Farmakokinetik özellikleri sitalopram ile benzerdir. Eliminasyon yarı ömrü 25-33 saattir (James, 2001).

2.8.3.3.4. *Fluoksetin*

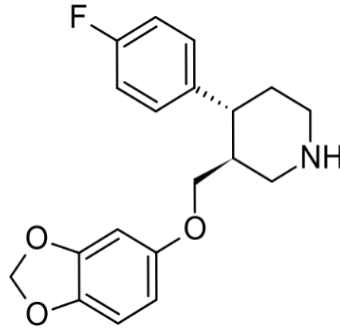


Şekil 2.21. *Fluoksetin*'in kimyasal formülü

Yaygın kullanılan antidepresanlardandır. SSRI öncülüdür. Yarılma ömrü SSRI ilaçları içerisinde en uzun olanıdır. Fluoksetin majör depresyon, OKB, alkol bağımlılığı, anoreksia nervosa ve panik bozukluğunun tedavisinde kullanılmaktadır. Serotonin'in geri alımını selektif olarak bloke eder ve serotonin'in etkilerini artırmaktadır (Brunswick vd., 2002). Oral yoldan uygulanır, GİS'den kolaylıkla emilir. Dağılım hacmi iyidir ve

kan-beyin engelini kolaylıkla aşar, anne sütüne geçer. KC’de ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Ortalama 7 saat içerisinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Kararlı plazma konsantrasyonlarına 2-4 hafta içerisinde ulaşılır, yarı ömrü 2-3 gündür Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Eliminasyonu en yavaş olan SSRI’dır (Brunswick vd., 2002).

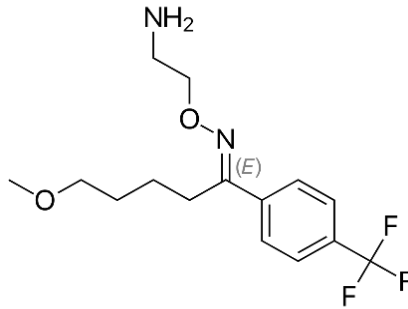
2.8.3.3.5. *Paroksetin*



Şekil 2.22. *Paroksetin*’in kimyasal formülü

Oral yoldan uygulanır ve GİS’den tamamı absorbe olmaktadır. SSRI ilaçlar içinde serotonin reseptörlerine selektivite özelliği en fazla olan ilaçtır. Diğer antidepresanlarda yanıt alınamayan depresyon ve anksiyete ile beraber olan depresyon durumlarında etkilidir. Majör depresyon, OKB, panik bozukluğu ve sosyal fobi tedavisinde kullanılmaktadır. SSS’de serotoninin module eder (Patricia ve Munro, 2000). SSS’de dağılım hacmi geniş, eliminasyonu idrar ve feçes ile sağlanır ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 21 saattir (Patricia ve Munro, 2000).

2.8.3.3.6. *Fluvoksamin*

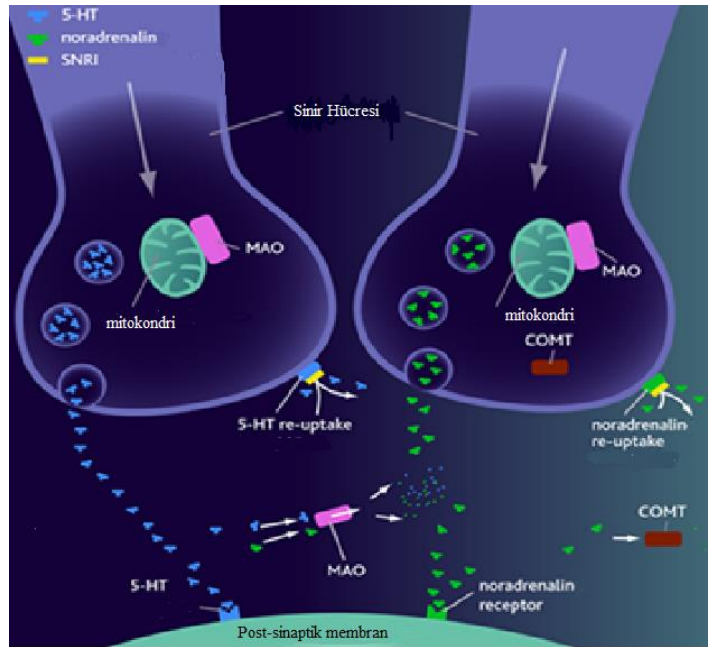


Şekil 2.23. *Fluvoksamin*’in kimyasal formülü

Oral yoldan verilir. GİS'den hızlı bir şekilde tamamına yakın bir kısmı absorbe olur. SSRI grubu ilaçlar içerisinde yarı ömrü en kısa, sedatif etkisi en fazla olan ilaçtır. SSS'de serotonerjik nöron membranında serotonin geri alımını selektif ve yüksek oranda bloke eder (Westenberg ve Sandner, 2006).

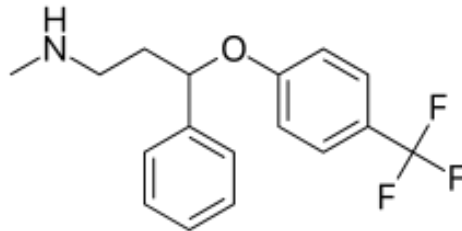
2.8.3.4. Serotonin-noradrenalin reuptake inhibitörü (SNRI)

Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri TSA'lardan farklı olarak diğer reseptör sistemlerini etkilememektedirler. Bundan dolayı yan etkileri daha azdır. Venlafaksin, milnasipran bu grupta yer almaktadır (Bkz. Şekil 2.24) (Thase vd., 2001).



Şekil 2.24. Noradrenalin reuptake inhibitörlerinin etki mekanizması (<http-3>)

2.8.3.4.1. Venlafaksin



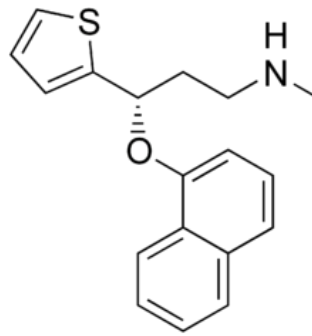
Şekil 2.25. Venlafaksin'in kimyasal formülü

SNRI grubu antidepresan bir ilaçtır. İkili inhibitör etki gösterir; seçici olarak serotonin geri alımını reseptör düzeyinde bloke eder aynı zamanda norepinefrin geri alımını da inhibe eder ve MAO inhibitör aktivitesi göstermez. İlaç etkileşme profilleri SSRI'lerinki ile yakındır. Faz 4 çalışmalarına göre, yüksek dozda uygulanmasına bağlı görülen sonuçların SSRI'a kıyasla daha ciddi, TSA'lara kıyasla hafif olduğu bildirilmiştir. FDA tarafından genel anksiyete bozukluğu tedavisi için onaylanan ilk antidepresan olmuştur (Thase vd., 2001).

Diğer TSA'lar gibi antidepresan etkilerini serotonin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek oluştururlar ve dopamin geri alımı üzerinde de hafif inhibitör etkileri mevcuttur. α_1 -adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörler üzerinde diğer TSA'ların aksine etkileri yoktur. MAO inhibitörü aktivite göstermezler. Bu sebepten dolayı diğer TSA'larda görülen sedatif, antikolinergik, kardiyovasküler etkileri göstermezler (Thase vd., 2001).

Oral yoldan kullanılır, GİS'den emilimi iyidir. Metabolizasyonu KC'de gerçekleşir, değişmemiş ilaç renal yol ile atılır. Venlafaksin eliminasyon yarı ömrü 5, aktif metabolitin ise 11 saattir. Eliminasyonları böbrek ve KC ile gerçekleşmektedir (Katzman ve Jacobs, 2007).

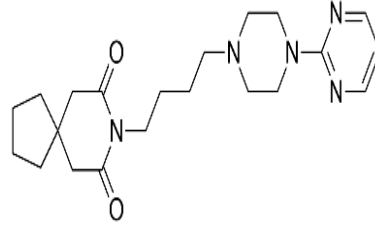
2.8.3.4.2. Duloksetin



Şekil 2.26. Duloksetin'in kimyasal formülü

SNRI grubu oral antidepresandır. Venlafaksin'e benzer etkinliği vardır (Goldstein vd., 2002). Serotonin geri alımını norepinefrine oranla daha güçlü inhibe eder. (Bymaster vd., 2001). α_1 -adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörler üzerinde etkileri yoktur. MAO inhibitörü aktivite göstermezler (Turcotte vd., 2001). Dozun %70'i idrar, %20'si feçes ile atılır (Skinner vd., 2003).

2.8.4. Buspiron



Şekil 2.27. Buspiron'un kimyasal formülü

Oral kullanılır ve neredeyse tamamı absorbe olmaktadır. Çok yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğrar bu sebepten dolayı çok az bir miktarı sistemik dolaşıma karışır. KC'de metabolizasyona uğrar, anne sütüne geçer. Atılımı renal yol ile olur, eliminasyon yarı ömrü 2-4 saattir (Loan ve Politis, 2012). Farmakoloji araştırmalarında deney esnasında test edilecek maddenin anksiyete etkinliği araştırılırken karşılaştırma ilacı olarak kullanılmaktadır (Meyer ve Quenzer, 2013).

2.9. Bitkisel Tedaviler

Çok eski zamanlardan beri şifalı bitkilerin, hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Fakim, 2006). Antibiyotikler (penisilin, tetrasiklin, eritromisin gibi), antikanser ilaçlar (vinblastin, vinkristin, paklitaksel gibi), kardiyak glikozitler (digoksin) gibi doğal bileşiklerin keşfedilmesi sonucu ortaya çıkan etki, çok fazla ilgi görmüştür (Katiyar, 2012). Günümüzde şifalı bitkilerin terapötik değeri, tıbbi reçetelerin bir kısmının bitkisel ürünlerden elde edilmiş olması ile belirlenmektedir (Duke, 1993). Dünya çapında, geleneksel tıbbın sağlık hizmeti sunumunu tamamladığı düşünülmektedir. Anksiyete bozuklukları olan kişilerin yaklaşık olarak yarısının tamamlayıcı tedavilere başvurduğu ve bu tamamlayıcı tedaviler içerisinde en çok tercih edilenin ise bitkisel tedaviler olduğu belirtilmiştir. BZ'lerin anksiyolitik etki ile istenmeyen yan etkiler arasında dar güvenlik aralığına sahip olduğunun saptanması, birçok araştırmacının, daha güvenli alternatif ilaçların keşfedilmesi umuduyla yeni bileşikler araştırmasını sağlamıştır. Bu alternatif ilaçlar arasında *Passiflora* gibi şifalı bitkiler özel bir yere sahiptir. Bazı bitkilerin anksiyeteyi azaltmak için kullanıldıkları görülmektedir (Çelik, 2007). Bunlardan bazıları; *Hypericum perforatum* L. (sarı kantaron), *Piper methysticum* (kava-kava), *Valeriana officinalis* L. (valerian), *Passiflora incarnata* (çarkıfelek), *Cimicifuga racemosa* L.

(siyah yılan kökü), *Galphimia glauca*, *Matricaria recutita* (papatya), *Melissa officinalis* (lemonbalm, limon otu)'dir.

2.9.1. Sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.)

Sarı kantaron olarak bilinen bu bitki, yüzyıllar boyunca Avrupa, Batı Asya ve Kuzey Afrika'da çiçek ve yaprak özlerinin antidepresan ve anksiyolitik etkinliği için kullanılan tıbbi bir bitkidir. Kantaron bitkisi çok çeşitli aktif bileşiklere sahiptir. Bu ekstraktlarda bulunan bileşikler arasında flavonoidler, hiperisin, naftodiantronlar, floroglukinoller (örneğin, hiperforin) ve ksanfonlar bulunur. Bazı araştırmalar hiperisin ve hyperforinin, serotonin, dopamin ve norepinefrin sistemlerini ve sitokin interlökin 6 (IL-6) gibi inflamatuvar faktörleri modüle ettiğini göstermiştir. Hiperisin ve hiperforin, *H. perforatumun* etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Kantaron bitkisinin antidepresan olarak kullanımı son zamanlarda daha da artmıştır. Hafif ve orta derecede depresyon tedavisinde kullanılmaktadır (Linde, 2005).

2.9.2. Kava-kava (*Piper methysticum*)

Kava-kava Güney Pasifik'te, sıcaklık ve bol yağmur koşullarında yetişmektedir. Yapılan araştırmalar, premenopozal kadınlarda anksiyete ve depresyon gibi bozukluklar için kavanın etkinliğinin olumlu sonuç verdiğini göstermiştir. Kava-kava 1-3 ay içerisinde anksiyeteyi önemli ölçüde ve depresyonu ise kontrole kıyasla 3 ay içerisinde azaltmıştır. Kava-kava'nın, farmakolojik etkilerinden sorumlu olarak tanımlanan maddeler, kavalaktonlar ya da kavapironlardır (Pittler, 2000).

2.9.3. Kedi otu (*Valeriana officinalis*)

Valeriana officinalis, Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın ılıman bölgelerinde bulunan çok yıllık bir bitki olan valeriana cinsinin bir parçasıdır. Kedi otu ekstraktının etkinliği üzerine yapılan birçok klinik çalışma, uyku ve kaygı bozukluklarının tedavisi için potansiyelini göstermiştir (Gharib, 2015). Uyku ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Kennedy, 2006). Kedi otu anksiyolitik aktivitesi bazı monoterpenlerin ve seskiterpenlerin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Valerenik asit ve valerenol, çoklu tipte rekombinant GABA_A reseptörlerine yanıtı artırır (Becker, 2014).

2.9.4. Tutku Çiçeği (*Passiflora incarnata*)

Passiflora incarnata L. (Maypop) Amerika kıtasının özellikle tropikal bölgelerindeki yağmur ormanlarında, Batı Hint adalarında ve Doğu Hindistan'da yayılış gösterir. Bu bitkilerin bazıları Avrupa'da ve Türkiye'de (*Passiflora coerulea* türü) özellikle güneybatı ve Güney Anadolu'da verandalarda, güneş gören duvarlarda büyüyen bir süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir (Oliver vd., 2008). Şimdiye kadar, bilinen yaklaşık 400 *Passiflora* türü vardır. Diğer türler farklı tıbbi özelliklere sahipken *Passiflora incarnata*'nın sakinleştirici olarak kullanıldığı belirtilmiştir (Grundmann vd., 2008).

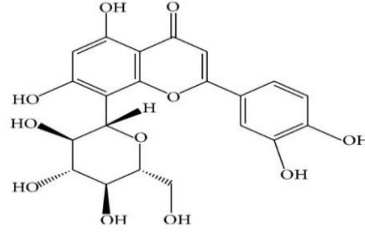
Çarkıfelek ya da pasiflora çiçeği droğu Avrupa Farmakopesi (Ph. Eur.)'ne göre *Passiflora incarnata*'nın kesilerek veya parçalanarak kurutulmuş topraküstü kısımlarıdır; drog bitkinin çiçeklerini ve/veya meyvelerini de içerir. Işıktan korunarak saklanmalıdır. *Passiflora* çiçeği homöopatik tıpta da kullanılır. Bitki esas olarak flavanoidler içerir ve bunların oranı %1-2,5'dur. Avrupa Farmakopesi'ne göre, viteksin olarak ifade edilen flavonoid miktarı %1,5'dan az olmamalıdır (Li vd., 1991). Ayrıca, yapıları tam olarak aydınlatılamayan bazı maddelerle birlikte orientin ve izoorientini de içerir. Bitkide bir miktar ginokardin de bulunur. *P. incarnata*'nın içinde flavonoidler dışında, karbotin halka sistemine dayanan çeşitli indol alkaloidleri, harman, harmin, harmalol ve harmalin'in mevcut olduğu raporlanmıştır. (Jaroszewski vd., 1996).

Uzun bir kullanım geçmişi olmasına, *P. incarnata* üzerine iyi belgelenmiş fitokimyasal raporlara, kesin anksiyolitik etkilerine rağmen, SSS üzerine etkileri kesin olarak tanımlanamamıştır. (Denga vd., 2010).

P. incarnata'nın fitokimyasal bileşenlerinden biri olduğu bilinen orientinle yapılan çalışmalarda antioksidan, yaşlanma karşıtı, antiviral, anti-inflamatuar, vazodilatör ve kardiyoprotektif, nöroprotektif ve antinosiseptif etkisi olduğu belirlenmiştir. Bu açıdan orientin tıbbi alanda ümit verici bir flavonoid olarak karşımıza çıkmaktadır (Li, 2008).

Orientin, 2-(3,4-dihidroksifenil)-5,7-dihidroksi-8-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)oksan-2-il] kromen-4-on IUPAC adına sahip, suda çözünür bir flavonoid C-glikozittir. Moleküler formülü C₂₁H₂₀O₁₁ ve molekül ağırlığı 448,3769 g/mol'dür (Koeppen ve Roux, 1999). Orientin kimyasal yapısı (Bkz. Şekil 2.28), çoğunlukla iki eter grubu ve bir keton grubu olan fenol gruplarından oluştuğunu

göstermektedir. Bu nedenle, şifalı bitkilerden orientin elde etmek için metanol, etanol veya su gibi bir polar çözücü gereklidir.



Şekil 2.28. Orientin'in kimyasal formülü

Orientin, *Ocimum sanctum*, *Phyllostachys* (bambu yaprakları), *Passiflora* (tutku çiçekleri) ve *Trollius* türleri (altın kraliçe) ile *Jatropha gossypifolia* (bellyache bush) gibi çeşitli tıbbi bitkilerden izole edilmiştir (Uma, 2001).

Yapılan çeşitli araştırmalarda orientin'in antioksidan, antiviral ve antibakteriyel, antienflamatuar, vazodilatör ve kardiyoprotektif etki, radyoprotektif etki ve antidepresan benzeri etkisi olduğu saptanmıştır (An vd., 2012; Lin, 2004; Ku vd., 2014; Liu vd., 2013; Liu vd., 2015; Uma vd., 2000).

Orientin antioksidan özelliğine dair Nayak vd., tarafından yapılan çalışmada, orientin tedavisinin, makromoleküllerin oksidasyonundan kaynaklanan mutant hücrelerin mortalitesini oldukça düşürdüğü belirtilmiştir (Praveena vd., 2014). An vd., tarafından yapılan çalışmada, orientinin antioksidan aktivitesi hayvan modellerinde de gösterilmiştir. D-galaktoz ile tedavi edilen yaşlı farelere, 8 hafta boyunca orientin uygulanmış ve orientin'in farelerin beyin ağırlığını ve genel sağlık durumunu önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Orientin ile tedavi edilen yaşlı farelerde ayrıca, katalaz, glutatyon peroksidaz, beyin, karaciğer ve böbreklerde serum süperoksit dismutaz ve malondialdehit (oksidatif stresin bir biyobelirteç maddesi) ve ayrıca lipofusin (yaş pigmenti) seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir (An vd., 2012).

Orientin'in antiviral ve antibakteriyel aktivitelerinin gelecekteki antibiyotik gelişimi için faydalı olduğu düşünülmektedir. Li vd., tarafından yapılan çalışma, orientin'in Para 3 virüsüne karşı orta veya güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Li vd., 2004). Bunun yanında, flavonoid karışımı (orientin, rutin, kersetin ve kaempferol)'nın 0,048 µg/mL'lik maksimum toksik olmayan dozda Hep-2 hücreleri üzerinde farklı viral titrelerin, herpes simpleks virus tip 2'yi tamamen inhibe ettiği görülmüştür (Boominathan vd., 2014). Yapılan başka bir çalışma, *Ocimum sanctum*'dan

elde edilen orientin ve visenin kaynaklı flavonoidlerin kombinasyonunun, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus cohnii*, *Klebsiella pneumoniae*'nin, büyümesini sinerjistik olarak inhibe ettiğini göstermiştir (Lin, 2004).

Orientin'in antienflamatuvar etkinliğine dair Ku vd., tarafından yapılan çalışmada, orientin ön uygulamasının, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde (HUVEC) ve farelerde, reaktif oksijen türlerini (ROS) ve nükleer faktörü kappa B (NF- κ B) seviyelerini inhibe ettiğini bulmuşlardır (Ku vd., 2014). Orientin tedavisinden sonra vasküler inflamasyonun parametreleri, high mobility group box-1 (HMGB₁) proteini ve endotelial protein C reseptörü araştırılmıştır. Orientin'in HMGB₁ seviyesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Yoo vd., 2014).

Fu vd., tarafından yapılan çalışmada, orientin'in, Yeni Zelanda tavşanından çıkarılmış torasik aort halkaları üzerinde vazodilatasyon etkileri olduğu tespit edilmiştir. Vazodilatasyon etkinliği için muhtemel yolak, nitrik oksit-cGMP yolu ile olurken, vasküler düz kasta, voltaja bağlı kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile kasları gevşettiği tespit edilmiştir (Fu vd., 2006). Öte yandan, Liu vd., tarafından yapılan çalışmada, miyokard infarktüsü sıçanlarının miyokard yapılarının, elektrokardiyogramın ve hemodinamik indeksinin orientin tedavisinden sonra düzeldiği görülmüştür (Liu vd., 2013).

Uma vd., tarafından yapılan çalışmada *Ocimum sanctum* yapraklarından izole edilen iki flavonoid, orientin ve visenin, radyoprotektif etkileri açısından sık sık incelenmiştir. 11 Gy gama radyasyonuna maruz kalmadan önce farelere 30 dakika, 50 mg/kg orientin ve visenin ön tedavisi uygulanmış ve bu flavonoidlerin fataliteye karşı koruyucu etkinliği olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların, kanser hastalarında radyoterapi sırasında normal dokuların korunmasında ve radyologların korunmasında orientin ve visenin potansiyelini gösterdiği belirtilmiştir (Uma vd., 2000).

Orientin'in antidepresan benzeri bir etki gösterdiği de çalışmalar ile belirtilmiştir. Liu vd., tarafından yapılan çalışmada öngörülemeyen kronik hafif stres farelerine 3 hafta boyunca orientin oral tedavisi uygulanmış ve tedavi sonucunda farelerde daha az depresyon benzeri davranışlar gözlenmiştir (Liu vd., 2015).

Bu tez kapsamında *Passiflora incarnata* içeriğinde bulunan ve anksiyolitik etkisinden sorumlu olabileceği düşünülen orientin flavonoidinin farklı dozlardaki anksiyolitik etkisi ve etki mekanizmasının araştırılması amaçlanmıştır.

3. YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

Orientin (TRC, Canada),

Diazepam (Diazem[®], Deva, Türkiye),

WAY-100635 (Sigma, USA),

Flumazenil (Sigma, USA),

Yohimbin (Sigma, USA),

Dimetil sülfoksit (DMSO).

3.2. Kullanılan Cihazlar

Yükseltilmiş artı labirent cihazı (Ugo Basile, 46650, Varese, Italya),

Delikli tahta cihazı (Ugo Basile, 46653, Varese, Italya),

Açık alan cihazı (Ugo Basile, 6650, Varese, Italya),

Aydınlık-karanlık kutu (Ugo Basile, 47443, Varese, Italya),

Hassas Terazı (Ohaus, E12140, İsviçre),

Spontan lokomotor aktivite kafesi (Ugo Basile, 7436, Varese, Italya)

3.3. Deney Hayvanları

Deneyler için ortalama 30-35 gram ağırlığında Swiss albino dişi fareler kullanılmıştır. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsüne ayarlanmış $22\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklığındaki iyi havalandırılan odalarda barındırılan hayvanlar deneysel prosedürler başlamadan 10 gün önce çalışılacak laboratuvara alınmış ve deneyin yapılacağı ortama alışması sağlanmıştır. Deneyler gün içerisinde 10:00 ve 13:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Deney süresince sıcaklık, ses ve aydınlatma koşulları sabit tutulmuştur. Beslenmeleri amacıyla standart yem pelletleri ve çeşme suyu verilmiş ve istedikleri kadar yem ve su tüketmelerine izin verilmiştir. Her bir grup için kullanılan

fare sayısı 7-8'dir. Çalışmanın deneysel protokolü için Anadolu Üniversitesi Yerel Etik Komitesi tarafından Etik Kurul Onayı alınmıştır (Karar no: 2017-13).

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve İlaç Uygulamaları

Deneysel çalışmalar için toplam 12 ayrı deney grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna intaperitoneal (i.p.) yolla eşit hacim çözücü (%10 DMSO) uygulaması yapıldı. Sırasıyla 20 mg/kg, 40 mg/kg ve 80 mg/kg orientin deney gruplarına i.p. uygulandı ve 30 dakika bekleme süresinden sonra deneyler başlatıldı. Daha sonrasında uygulanan dozlar arasından orientin 20 mg/kg seçilerek etki mekanizmasını aydınlatmak için alfa-2 adrenerjik reseptör blokleri yohimbin (5 mg/kg), serotonin 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635 (1 mg/kg) ve GABA_A reseptör antagonisti flumazenil (3 mg/kg) varlığında deneyler tekrar edilmiştir. Antagonistlerin uygulanmasından sonra 30 dakika beklenerek 20 mg/kg orientin uygulanmıştır. Diazepam gibi benzodiazepin bileşiklerinin güçlü anksiyolitik ilaçlar olduğu bilinmektedir ve yeni bileşikleri test ederken yaygın olarak referans ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Bu nedenle pozitif kontrol olarak diazepam (1 mg/kg, i.p.) uygulanmıştır. Antagonist doz ve etki süreleri daha önce yapılan çalışmalar tarafından belirlenmiştir (Liu vd., 2015).

Grup 1: Kontrol (%10 DMSO)

Grup 2: Orientin (20 mg/kg)

Grup 3: Orientin (40 mg/kg)

Grup 4: Orientin (80 mg/kg)

Grup 5: Diazepam (1 mg/kg)

Grup 6: Flumazenil (3 mg/kg)

Grup 7: Yohimbin (5 mg/kg)

Grup 8: WAY100635 (1 mg/kg)

Grup 9: Flumazenil (3 mg/kg) + Orientin 20 mg/kg

Grup 10: WAY100635 (1 mg/kg) + Orientin 20 mg/kg

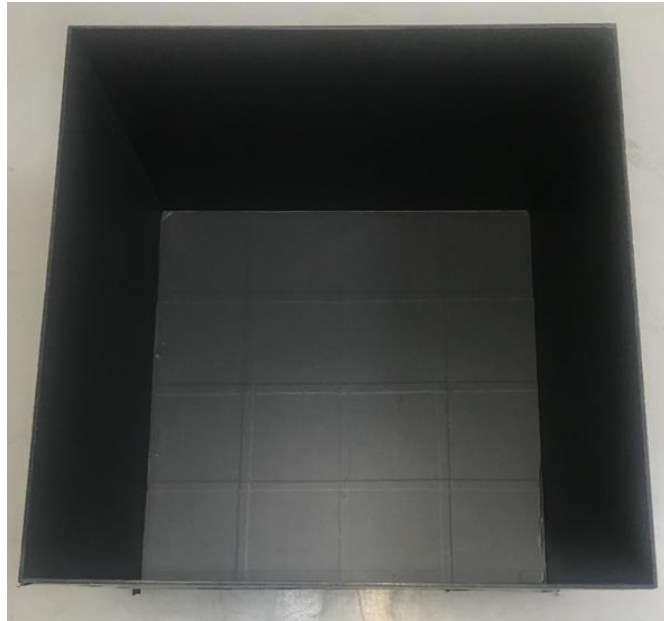
Grup 11: Yohimbin (5 mg/kg) + Orientin 20 mg/kg

Grup 12: Diazepam (1 mg/kg) + Orientin 20 mg/kg

3.5. Anksiyete Modelleri

3.5.1. Açık alan testi (Open field area)

Antrasit pleksiglasdan (44 cm x 44 cm x 30 cm) yapılan ve zemini 16 eşit kareden oluşan cihaz (Ugo Basile, Varese, İtalya) kullanıldı. Fareler sırası ile açık alan düzeneğinin merkezine bırakıldı. Merkezde geçilen kare sayısı (alanın ortasındaki 4 kare), merkezde geçirilen zaman, periferde geçilen kare sayısı (alanın dışındaki 12 kare) ve periferde geçirilen zaman değerlendirilmiştir (Haj-Mirzaian, 2015). Deneylerin sonlanması ile test düzeneğinin yüzeyi %70 etanol (h/h) ile temizlendi. Açık alan düzeneğindeki hayvanın kenarlarda mı yoksa merkezde mi daha fazla gezdiği önemlidir. Alıştığı ortamın dışına alınan hayvan alanın ortasına gitmekten kaçınacak, daha az hareket edecektir. Açık alan testinden elde edilen bulgulardan hareketle lokomotor aktivite de değerlendirilebilmektedir. Açık alan testi, hayvanların sosyal izolasyon stresine yanıt olarak lokomotor aktivite ve anksiyete davranışlarını aydınlatmak için kullanılmaktadır (Bkz. Şekil 3.1).

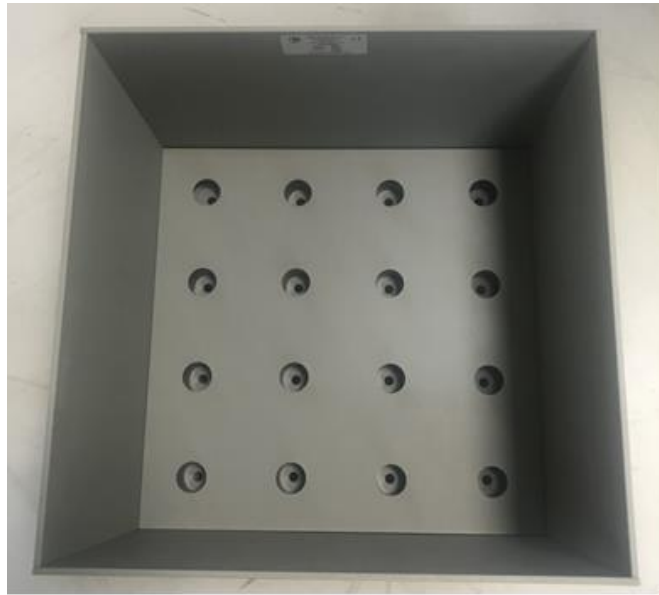


Şekil 3.1. Açık alan düzeneği

3.5.2. Delikli tahta testi (Hole board test)

Hole board testi, anksiyolitik aktiviteyi değerlendirmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Yerden 15 cm yüksekte olan ve 16 eşit delikten oluşan delikli tahta cihazı (Ugo Basile, No. 46653, Varese, Italya) kullanıldı. Fareler sırası ile delikli tahta cihazının merkezine cihazın üzerindeki delikleri keşfetmek üzere serbest bırakıldı. Fareler cihaza konulduktan sonra delikli tahta üzerindeki keşfedilen delik sayısı ve bu deliklere kafasını kaç kez daldırdığı (toplam kafa daldırma sayısı) ve ilk kafa daldırma süreleri 5 dk boyunca kamera ile kaydedildi (Haj-Mirzaian, 2015).

Hayvanın deliklere kafa daldırma sayıları ve kaç adet delik keşfettikleri, aktiviteyi değerlendirme açısından hayvanın kuyruğunun deliklere girmesi sakınca yaratabileceğinden manuel olarak ölçüldü. Deneylerin sonlanması ile test düzeneğinin yüzeyi %70 etanol (h/h) ile temizlendi (Bkz. şekil 3.2).



şekil 3.2. Delikli tahta düzeneği

3.5.3. Yükseltilmiş artı labirent testi

İki açık, iki kapalı koldan ve bunların birleştiği merkez bölgeden oluşan, yerden 50 cm yükseklikte konumlandırılmış artı şekilli düzenek (Ugo Basile, Varese, İtalya) kullanıldı. Düzeneğin merkezine bırakılan hayvanın açık kola giriş sayısı ve açık kolda geçirdiği süre ile kapalı kola giriş sayısı ve kapalı kolda geçirdiği süre 5 dk boyunca

kaydedildi (Chen vd., 2015). Deneylerin sonlanması ile test düzeneğinin yüzeyi %70 etanol (h/h) ile temizlendi (Bkz. Şekil 3.3).

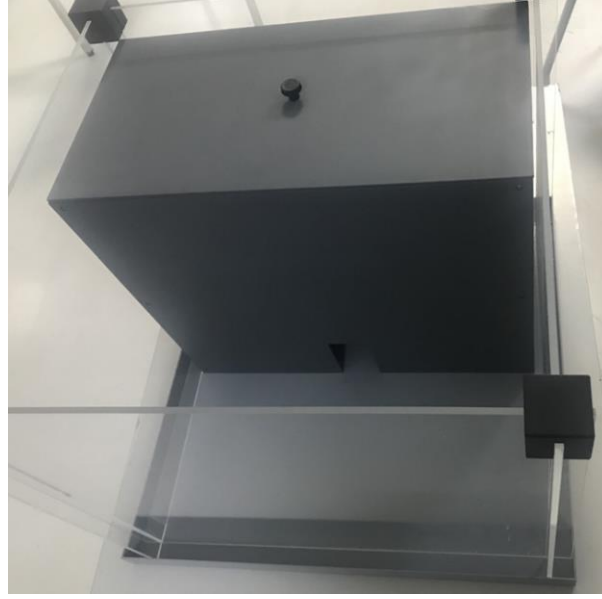
Farelerin bilmedikleri çevreyi tanıma davranışları sırasında alanın yükseltilmiş olması anksiyeteyi arttırıcı bir etkidir (Wall ve Messier, 2001). Yükseltilmiş labirent deneylerinde fareler, yüzü açık olan kollardan birine bakacak şekilde alanın merkezine doğru bırakılırlar. Farenin açık kolu görececek şekilde labirent üzerine yerleştirilmesinin nedeni, farelerin doğuştan açık ve yüksek yerlerden korkuyor olmalarıdır (Pellow vd., 1985).



Şekil 3.3. Yükseltilmiş labirent düzeneği

3.5.4. Aydınlık-karanlık kutu testi (Light-dark box)

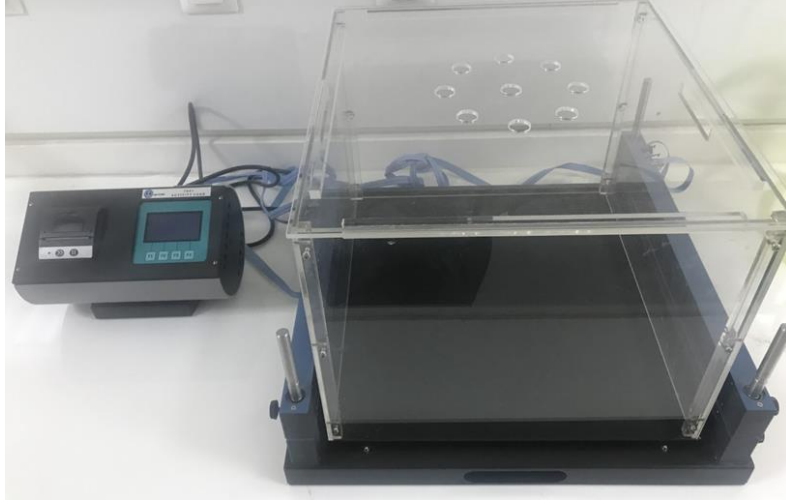
Crawley ve Godwin tarafından 1980 yılında geliştirilmiştir ve daha sonra 1989 yılında Costall ve ark. tarafından modifiye edilmiştir. Antrasit pleksiglasdan (44 cm x 44 cm x 35) yapılan cihaz, karanlık, güvenli bir bölmeden (1/2) ve aydınlatılmış, sakınılan bir bölmeden (1/2) (Ugo Basile, Varese, İtalya) oluşmaktadır. Odalar arası geçişi bir kapı sağlamaktadır. Farelerin iki oda arasında serbestçe hareket etmesine izin verilir. Yüzü kapıya dönük bir şekilde aydınlık odaya bırakılan farelerin karanlık odaya ilk giriş süresi, aydınlık odaya giriş sayısı, aydınlık odada kalış süresi, karanlık odaya giriş sayısı ve karanlık odada kalış süresi 5 dakika süreyle kaydedildi. Deneylerin sonlanması ile test düzeneğinin yüzeyi %70 etanol (h/h) ile temizlendi (Bkz. Şekil 3.4).



Şekil 3.4. *Aydınlık-karanlık kutu düzeneği*

3.5.5. Spontan lokomotor aktivite testi

Spontan lokomotor aktiviteyi değerlendirmek için, pleksiglas, kafes şeklinde olan aktivite kafesi isimli cihaz (Ugo Basile, Varese, İtalya) kullanılmıştır. Cihazın karşılıklı iki dikey kenarında bulunan parçalar kızıl ötesi (Infrared, IR) ışınları üretmekte ve hayvanın yatay ve dikey yönlerdeki hareketleri bu ışınları kesintiye uğratmakta ve bu şekilde fotosel yardımıyla kaydedilmektedir. Cihazın elektronik düzeneği ölçülen veriyi önceden belirlenmiş olan aralıklarla kaydetmekte ve yazdırmaktadır (Marazioti vd., 2009). Aktivite kafesine alınan deney hayvanlarının 15 dakika boyunca lokomotor aktiviteleri ölçülmüştür (Bkz. Şekil 2.5).



Şekil 3.5. *Spontan lokomotor aktivite test düzeneği*

3. 6. İstatiksel Analiz

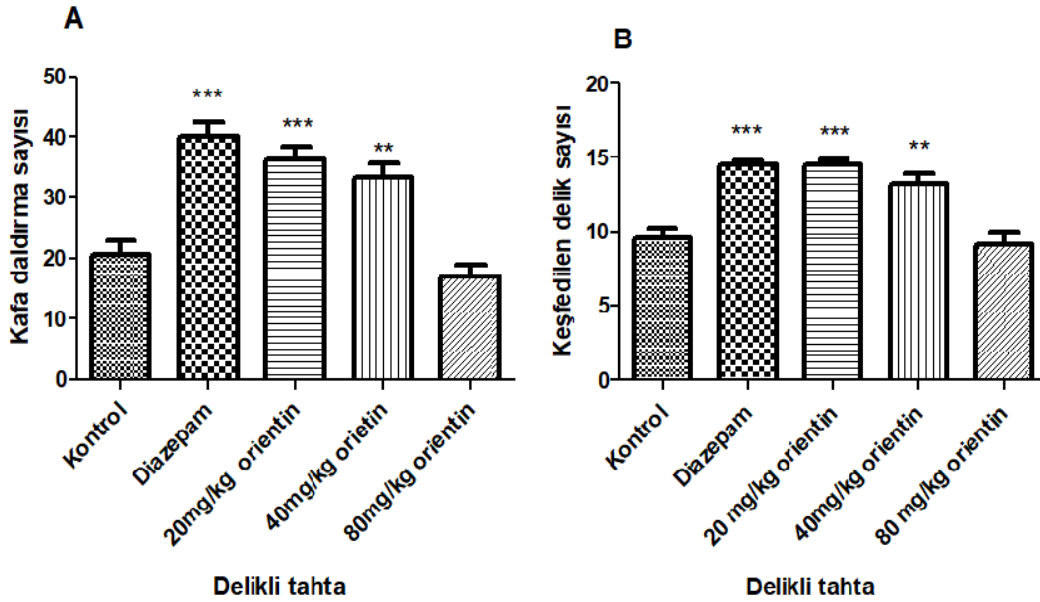
Çalışmamızdaki tüm değerler verilerin istatiksel ortalaması olarak verilmiştir (ortalama $\pm$ standart hata [SEM]). Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için Graphpad Prism ver. 5.0 paket programı ile tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi başlangıcı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Orientinin Anksiyolitik Etkisi

4.1.1. Delikli tahta deneyleri

Orientinin uygulanan 3 farklı (20, 40 ve 80 mg/kg) dozunda deliklere kafa daldırma sayısına göre elde edilen sonuçlar Şekil 4.1A ve keşfedilen delik sayısına göre elde edilen sonuçlar ise Şekil 4.1B’de verilmiştir. Hem kafa daldırma sayısı hem de keşfedilen delik sayısına göre elde edilen sonuçlarda 20 ve 40 mg/kg orientinin anlamlı düzeyde ve diazepam benzer anksiyolitik etkisinin olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,01$).

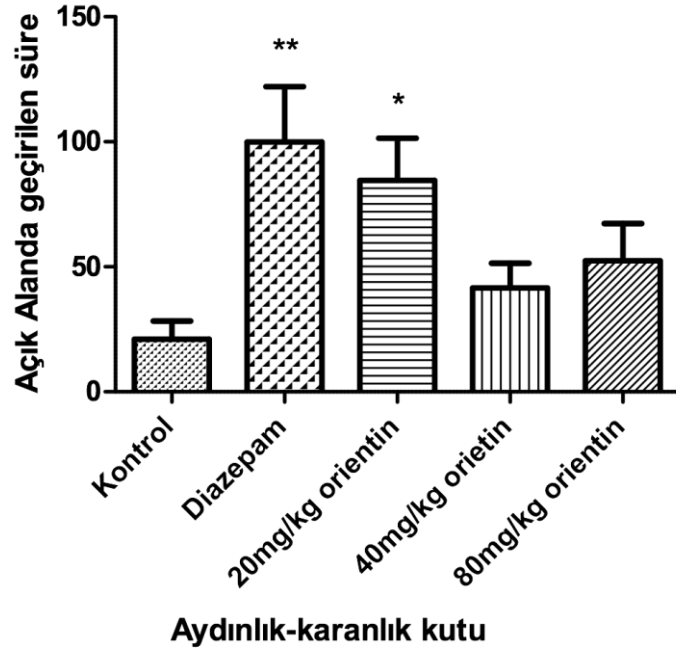


Şekil 4.1. Delikli tahta kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) deney verileri.

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (n: 7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

4.1.2. Aydınlık-karanlık kutu deneyleri

Anksiyolitik etki değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan bu testte farelerin açık alanda kalma süreleri değerlendirilmiştir (Bkz. Şekil 4.2). Elde edilen sonuçlara göre 20 mg/kg orientin farelerin açık alanda kalma sürelerini anlamlı olarak uzatmıştır (* $p<0,05$).

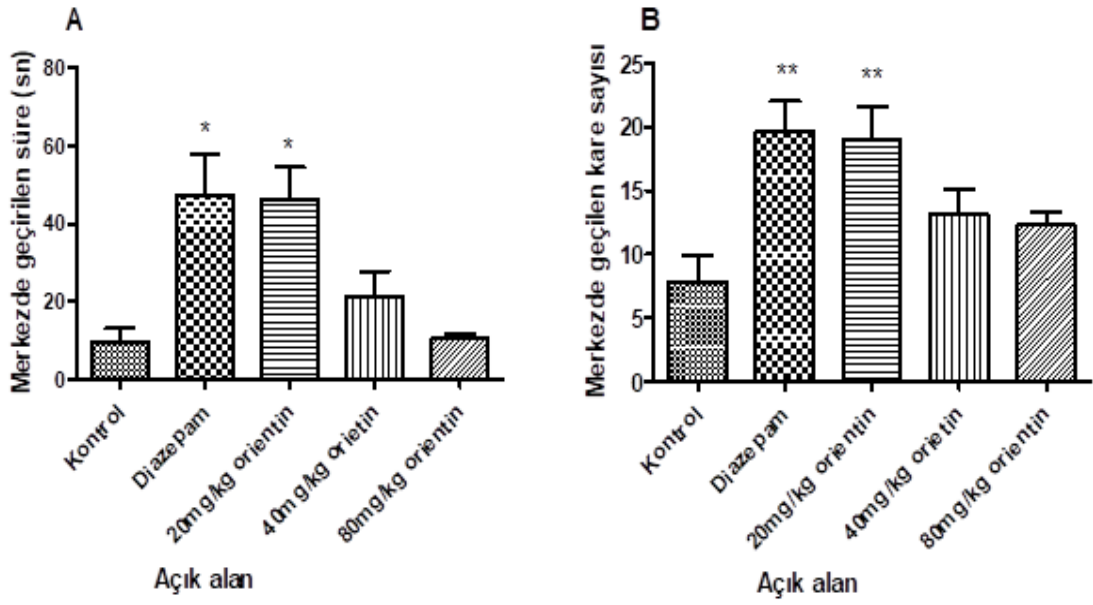


Şekil 4.2. Aydınlık-karanlık kutu deneyi açık alanda geçirilen süre verileri.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; Orientinin ve diazepamın anksiyolitik etkisinde kontrole göre anlamlı farklılık (n: 7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

4.1.3. Açık alan deneyleri

Deney hayvanının açık alana bırakılarak davranışlarının gözlemlendiği hem anksiyetenin hem de lokomotor aktivitenin değerlendirilebildiği bir testtir. Bu testte farenin merkezde geçirdiği süre ve merkezde geçilen kare sayısı üzerinden değerlendirilmiştir. 20 mg/kg orientinin etkisi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında merkezde geçilen kare sayısına bakıldığında anlamlı etki (* $p < 0,05$) (Bkz. Şekil 4.3A) ve merkezde geçirilen süre bazında da yine anlamlı (** $p < 0,01$) olarak anksiyolitik etki göstermiştir (Bkz. Şekil 4.3B).

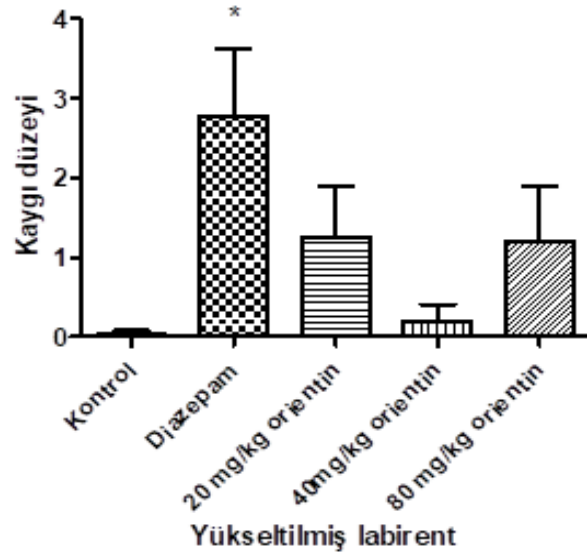


Şekil 4.3. Açık alan merkezde geçirilen süre (A) ve merkezde geçirilen kare sayısı (B) deney verileri. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (n: 7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

4.1.4. Yükseltilmiş artı labirent deneyleri

Bu testte farelerin açık ve kapalı kolda geçirdikleri süre ölçülmüştür ve elde edilen sonuçlar aşağıda verilen formüle göre hesaplandıktan sonra istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Orientinin özellikle 20 ve 80 mg/kg dozlarda göreceli etkili olduğu gözlenmektedir (Bkz. Şekil 4.4).

$$\text{Kaygı Düzeyi} = \frac{\text{Açık kolda kalış süresi}}{\text{Toplam süre (300")}} \times 100 \quad (4.1)$$

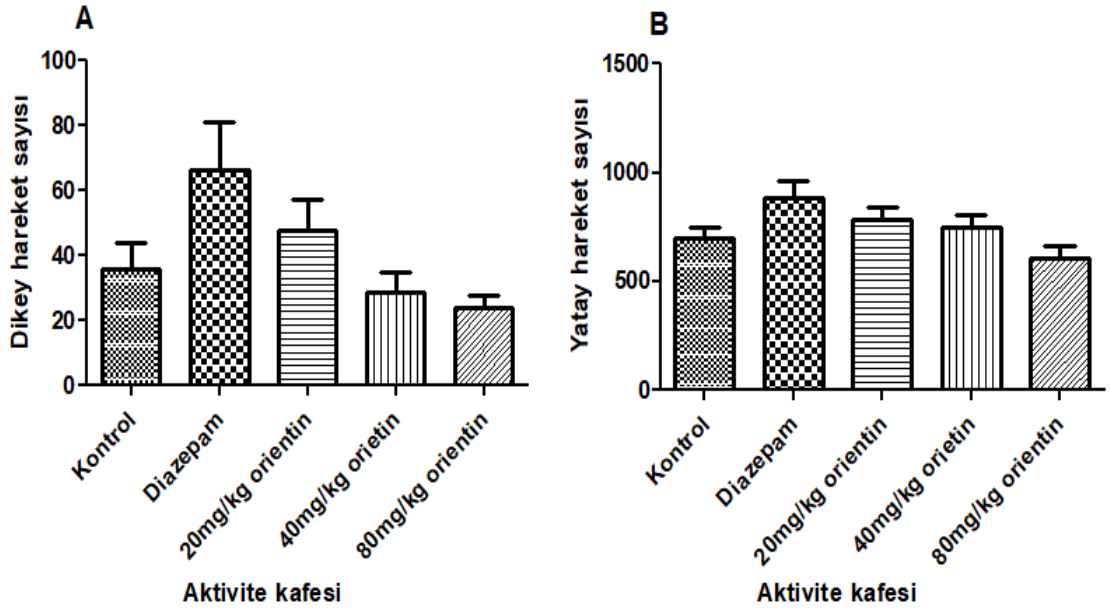


Şekil 4.4. Yükseltilmiş artı labirent kaygı düzeyi deney verileri.

* $p < 0,05$; Diazepamın anksiyolitik etkisinde kontrole göre anlamlı farklılık (n: 7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

4.1.5. Aktivite kafesi

Farelerin yatay ve dikey hareketlerinin ölçüldüğü ve farelerin sedasyon ve lokomotor hareketlerinin değerlendirildiği bir testtir. Bu test kapsamında farelerin yatay ve dikey hareketleri ölçülmüş ve her iki harekette de anlamlı bir fark görülmemiştir (Bkz. Şekil 4.5).

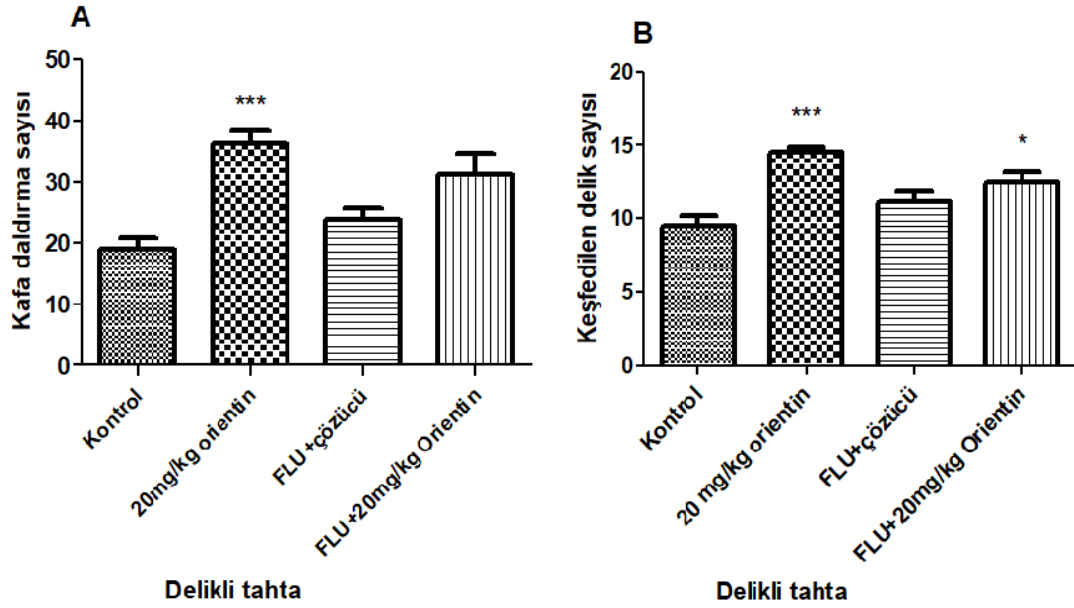


Şekil 4.5. Aktivite kafesi dikey hareket sayısı (A) ve yatay hareket sayısı (B) verileri. Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

4.2. Anksiyolitik Etki Mekanizmasının Değerlendirilmesi

4.2.1. Gabaerjik sistemin rolünün değerlendirilmesi

Yapılan değerlendirme sonucu test sistemlerinin çoğunda orientinin özellikle 20 mg/kg dozda daha etkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle etki mekanizması çalışmalarında bu dozun kullanımı tercih edilmiştir. Gabaerjik sistemin orientinin anksiyolitik etkisine katılımlarını incelemek amacıyla flumazenil (3 mg/kg, i.p.) kullanılmıştır. Flumazenil'in delikli tahta deneylerinde ölçülen kafa daldırma parametresinde anlamlı bir geri dönüş sağlamadığı, keşfedilen delik sayısı parametresinde de anksiyolitik etkinliğin anlamlı olarak devam ettiği görülmektedir (Bkz. Şekil 4.6).

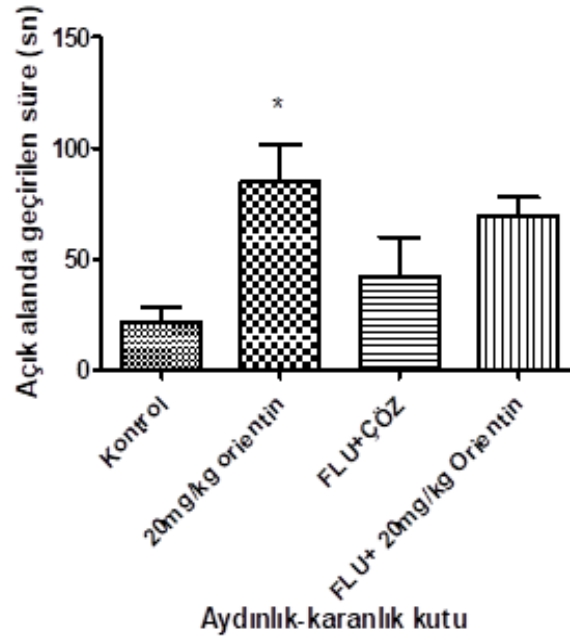


Şekil 4.6. Flumazenil (3 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) verileri.

FLU: Flumazenil, ÇÖZ: %10 DMSO *** $p < 0,001$; Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ($n=7-8$). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

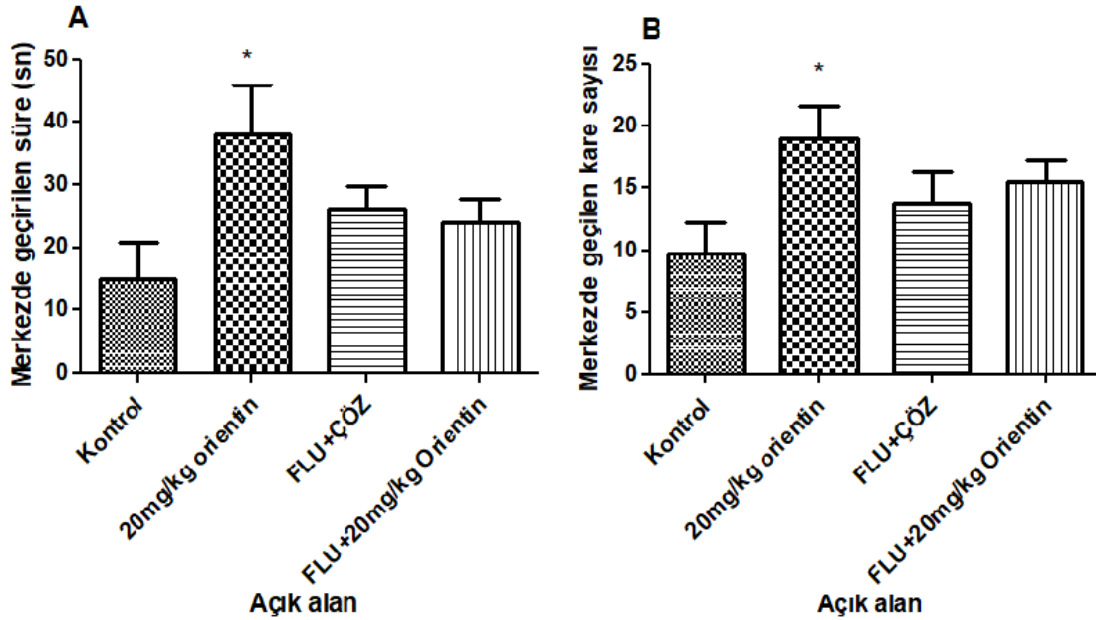
Flumazenil ön uygulamasında aydınlık-karanlık kutu deneylerinde 20 mg/kg orientinin etkisinde anlamlı bir farklılık elde edilememiştir (Bkz. Şekil 4.7).

Bunun yanı sıra açık alan test sonuçlarında flumazenil orientinin etkisini kısmen azaltmıştır (Bkz. Şekil 4.8).



Şekil 4.7. Flumazenil (3 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu aydınlık-karanlık testi açık alanda geçirilen süre verileri.

FLU: Flumazenil, ÇÖZ: %10 DMSO * $p < 0,05$: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ($n=7-8$). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

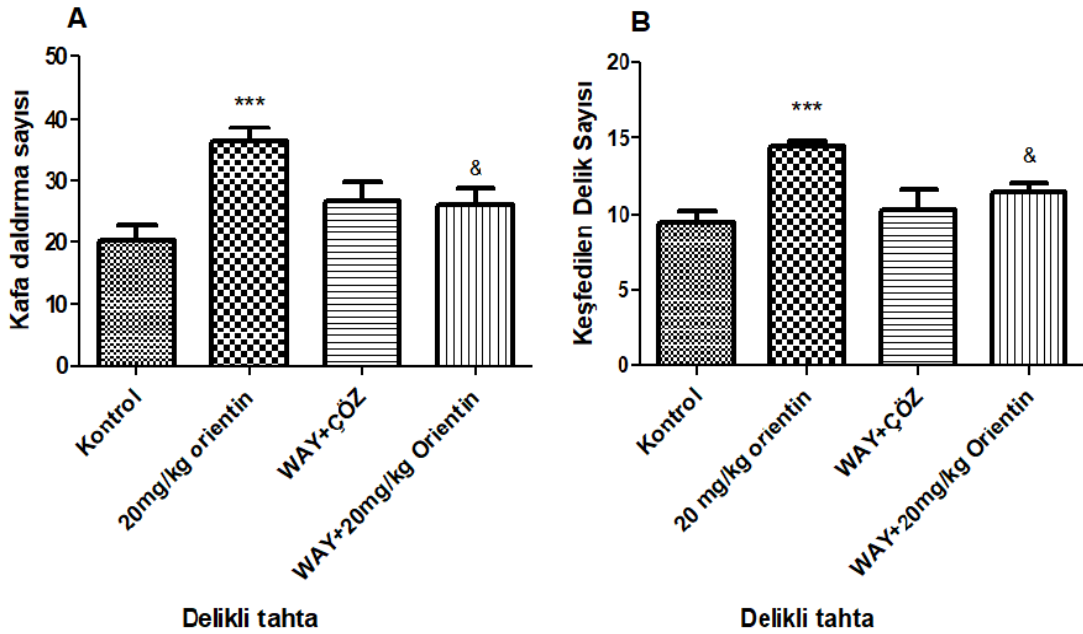


Şekil 4.8. Flumazenil (3 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu açık alan testinde ölçülen merkezi geçirilen süre (A) ve merkezde geçilen kare sayısı (B) verileri.

FLU: Flumazenil, ÇÖZ: %10 DMSO * $p < 0,05$: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ($n=7-8$). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

4.2.2. Serotonerjik sistemin rolünün değerlendirilmesi

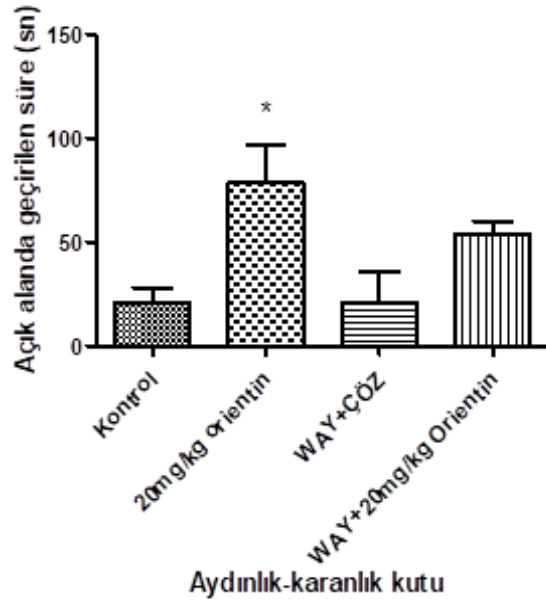
Orientinin anksiyolitik etkisine serotonerjik sistemin katkısını incelemek amacıyla anksiyetenin patogeneğinde yer aldığı bilinen 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY100635 kullanılmıştır. Delikli tahta testinde hem kafa daldırma sayıları ($p<0,05$) hem de keşfedilen delik sayısı ($p<0,05$) değerlendirildiğinde serotonerjik sistemin orientinin anksiyolitik etkisine anlamlı olarak katıldığı görülmektedir (Bkz. Şekil 4.9).



Şekil 4.9. WAY-100635 (1 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) verileri.

WAY: WAY-100635, ÇÖZ: %10 DMSO *** $p<0,001$: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; $p<0,05$: 20 mg/kg orientin ve WAY100635+20 mg/kg orientin karşılaştırmasına göre farklılık ($n=7-8$). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

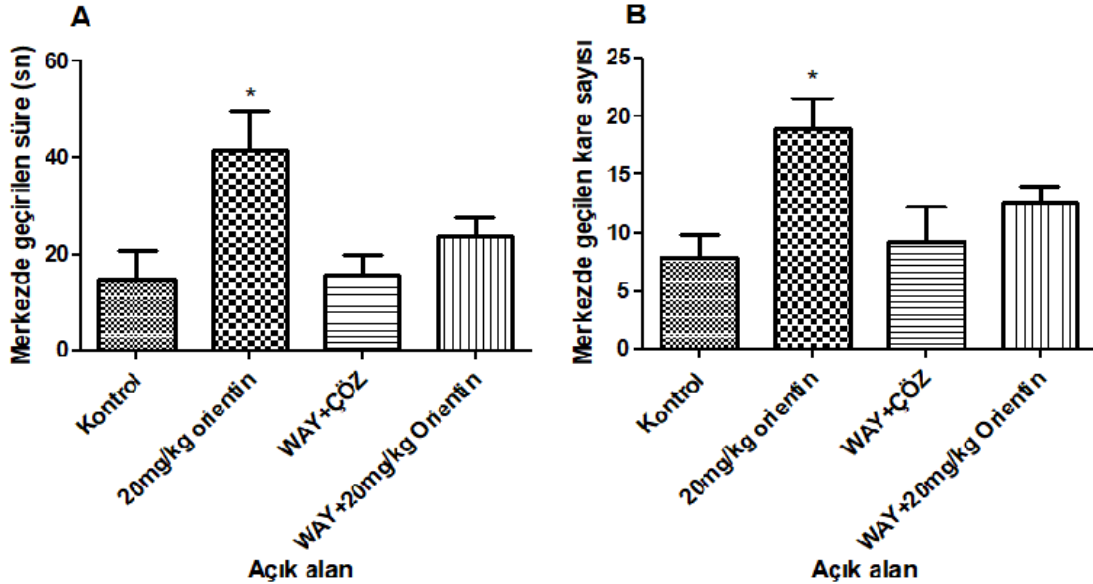
Aydınlık karanlık kutu testinde ise WAY100635 orientinin anksiyolitik etkisini göreceli olarak azaltmakla birlikte etkide anlamlı bir geri dönüş sağlamamıştır (Bkz. Şekil 4.10).



Şekil 4.10. WAY-100635 (1 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu aydınlık-karanlık testi açık alanda geçirilen süre verileri.

WAY: WAY-100635, ÇÖZ: %10 DMSO * $p < 0,05$: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (n=7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

Açık alan testinde ise orientinin anksiyolitik etkisini 5HT_{1A} reseptör antagonisti WAY100635 göreceli olarak antagonize etmiştir (Bkz. Şekil 4.11).



Şekil 4.11. WAY-100635 (1 mg/kg, i.p.) uygulaması sonucu açık alan testinde ölçülen merkezi geçirilen süre (A) ve merkezde geçilen kare sayısı (B) verileri.

WAY: WAY-100635, ÇÖZ: %10 DMSO * $p < 0,05$: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık (n=7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

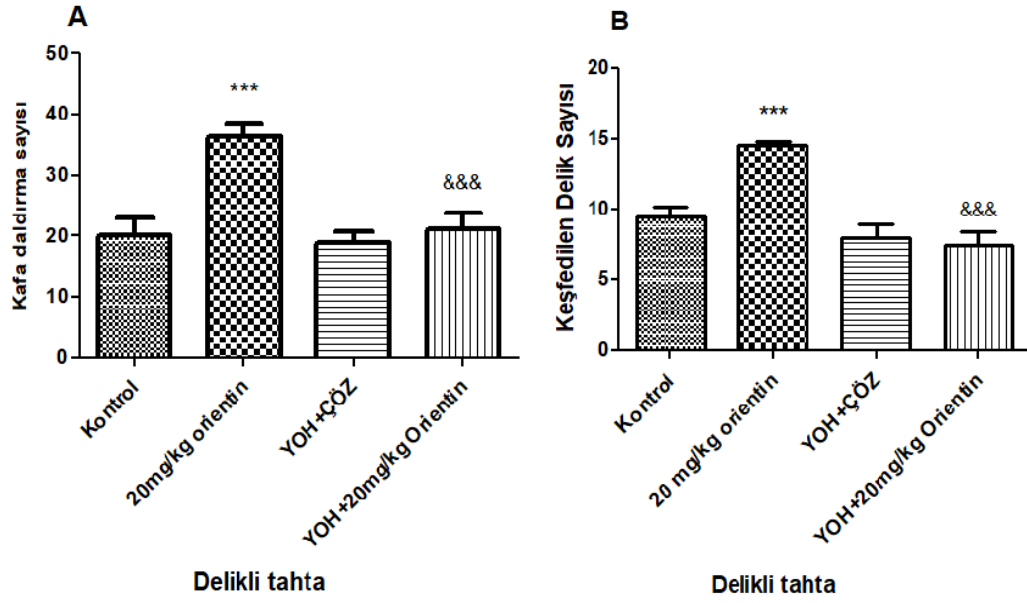
4.3.3. Adrenerjik sistemin rolünün değerlendirilmesi

Orientinin anksiyolitik etkisinde adrenerjik sistemin rolünü araştırmak için yohimbin varlığında elde edilen delikli tahta testine ait orientin (20mg/kg) sonuçları Şekil 4.12’de verilmiştir. Kafa daldırma sayılarının değerlendirilmesi sonucunda yohimbin orientin 20 mg/kg’ın anksiyolitik etkisini yüksek anlamlılıkta azalttığı görölmektedir ($p<0,001$) (Bkz. Şekil 4.12A). Keşfedilen delik sayısı değerlendirildiğinde ise yine orientinin etkisinin yüksek anlamlılıkta yohimbin tarafından azaltıldığı belirlenmektedir ($p<0,001$) (Bkz. Şekil 4.12B).

Aydınlık karanlık test sonuçlarına bakıldığında yine yohimbinin orientinin etkisini anlamlı derecede etkilediği görölmektedir ($p<0,05$) (Bkz. Şekil 4.13).

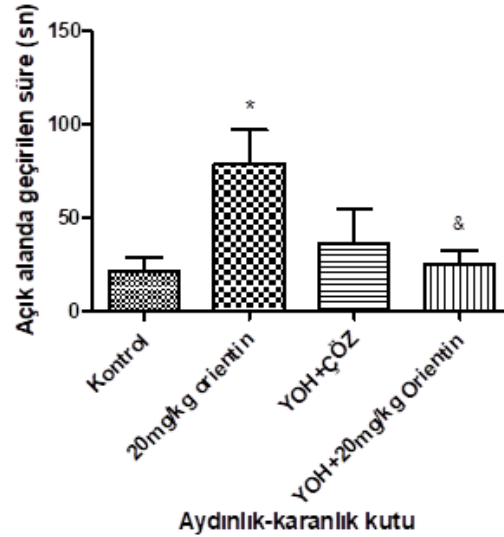
Açık alan testi incelendiğinde ise merkezde geçirilen süre değerlendirildiğinde orientinin etkisinin yüksek anlamlılıkta yohimbin tarafından azaltıldığı belirlenmektedir ($p<0,01$) (Bkz. Şekil 4.14A). Merkezde geçilen kare sayısı değerlendirildiğinde ise yine yohimbinin orientin 20 mg/kg’ın anksiyolitik etkisini yüksek anlamlılıkta azalttığı görölmektedir ($p<0,001$) (Bkz. Şekil 4.14B).

Yükseltilmiş artı labirent ve aktivite deneylerinde yapılan antagonizma çalışmalarının sonuçları istatistiksel olarak değerlendirmeye uygun olmadığından ve deneylerin tekrar edilmesine olanak olmadığından grafiksel olarak ifade edilememiştir.



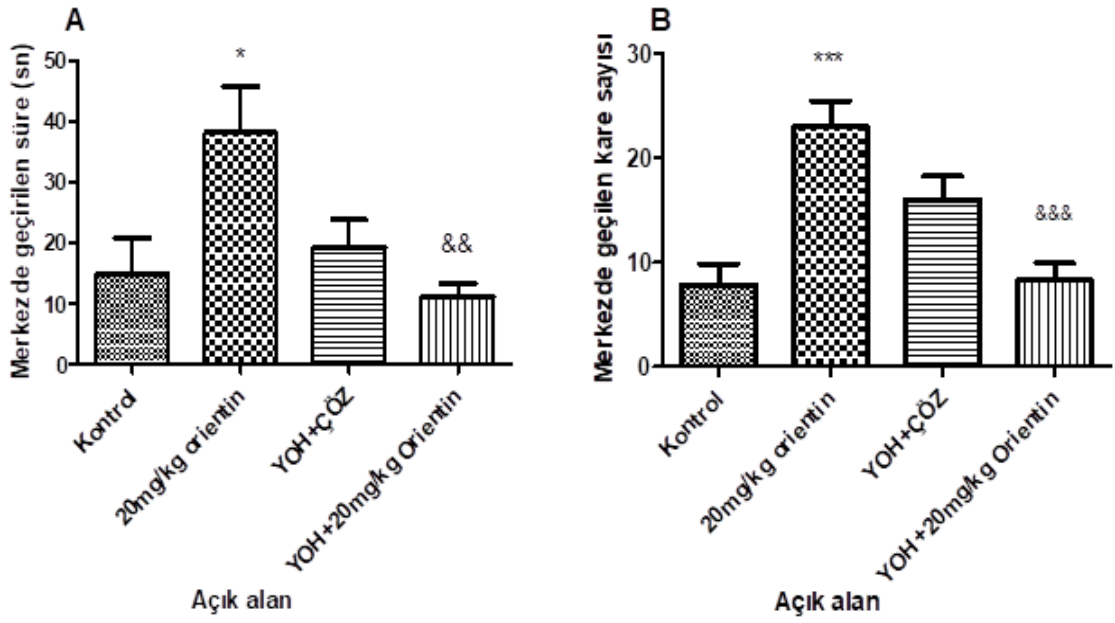
Şekil 4.12. Yohimbin (5 mg/kg i.p.) uygulaması sonucu delikli tahta testinde ölçülen kafa daldırma sayısı (A) ve keşfedilen delik sayısı (B) verileri.

YOH: Yohimbin, ÇÖZ: %10 DMSO *** $p < 0,001$: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; &&& $p < 0,001$: 20 mg/kg orientin ve Yohimbin+20 mg/kg orientin karşılaştırmasına göre anlamlı farklılık (n=7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.



Şekil 4.13. Yohimbin (5 mg/kg i.p.) uygulaması sonucu aydınlık-karanlık testi açık alanda geçirilen süre verileri.

YOH: Yohimbin, ÇÖZ: %10 DMSO * $p < 0,05$: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; & $p < 0,05$: 20 mg/kg orientin ve YOH+20 mg/kg orientin karşılaştırmasına göre anlamlı farklılık (n=7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.



Şekil 4.14. Yohimbin (5 mg/kg i.p.) uygulaması sonucu açık alan testinde ölçülen merkezi geçirilen süre (A) ve merkezde geçilen kare sayısı (B) verileri.

YOH: Yohimbin, ÇÖZ: %10 DMSO * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$: Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık. && $p < 0,01$, &&& $p < 0,001$: 20mg/kg orientin ve Yohimbin+20 mg/kg orientin karşılaştırmasına göre anlamlı farklılık (n=7-8). Tek-yönlü ANOVA ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

Anksiyete günümüz yaşam şartlarında en sık rastlanılan ve insanların yaşamlarını olumsuz olarak etkileyen en önemli psikolojik rahatsızlıkların başında gelmektedir. Anksiyete tedavisinde anksiyolitik ilaçlar, bazı antidepresanlar ve bitkisel kökenli ilaçlar (çarkıfelek, kedi otu, sarı kantaron vb.) halen kullanılmaktadır. *Passiflora* 400 kadar türü olan ve dünyanın çeşitli bölgelerinde bulunan tıbbi bitkilerden biridir. Yüksek oranda flavonoid içeren *Passiflora* türlerinin nörofarmakolojik etkilerine içeriğinde yer alan flavonoidlerin aracılık ettiği bildirilmektedir. Orientin, *Passiflora* türlerinin içeriğinde yer aldığı bilinen bir flavonoiddir. Orientinin anksiyolitik etkisini ve etki mekanizmasını araştırdığımız bu çalışmamızda, uygulanan üç farklı dozdan, kullanılan test yöntemlerinin çoğunda özellikle 20 mg/kg dozda anksiyolitik etki gözlenmiştir. Orientinin anksiyolitik etkisi tüm uygulanan test sonuçları değerlendirildiğinde 40 ve 80 mg/kg dozlarda belirgin değildir. Orientinin anksiyolitik etki mekanizmasına GABA_A reseptör antagonisti flumazenil kullanılarak GABA_Aerjik, alfa-2 adrenerjik reseptör blokeri yohimbin kullanılarak noradrenerjik ve 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635 kullanılarak serotonerjik sistemlerin katılımı, geçerliliği kanıtlanmış anksiyete modelleri olan aydınlık-karanlık kutu, yükseltilmiş artı labirent, delikli-tahta ve açık alan testleriyle araştırılmıştır. Deneylerden elde edilen sonuçlara göre adrenerjik sistemin ve serotonerjik sistemin orientinin anksiyolitik etkisine katılımının olduğu belirlenmiştir.

Deney hayvanları üzerinde anksiyolitik etkinin değerlendirilmesi amacıyla farklı pek çok deney düzeneği geliştirilmiştir. Delikli tahta testi hayvanlarda kaygıyı modellemek için sıklıkla kullanılan testlerden biridir. Özellikle fareler için uygulanan, farelerin araştırmacı davranışlarını irdeleyen ve bu davranışlarda azalma olmasının anksiyete düzeyinde artış olarak değerlendirildiği bir yöntemdir (Memi ve Yeğen, 2016). Belirlenen süre içerisinde anksiyolitik etkinin değerlendirilmesi genellikle kafa daldırma sayılarındaki artış ya da kaç adet deliğin keşfedildiğinin belirlenmesi ile yapılmaktadır. Genel olarak, yüksek seviyedeki kafa daldırma keşif davranışı göstergesi olarak yorumlanırken, düşük seviyelerin keşif davranışı eksikliğinden kaynaklandığı veya hayvanda yüksek anksiyete benzeri bir durumu yansıttığı varsayılır (Durant vd., 2010; Memi ve Yeğen, 2016; Özcan ve Hacımuftuoğlu, 2016). Anksiyolitik etkinliği kesin olarak kanıtlanmış olan diazepam delikli tahta cihazındaki kafa daldırma sayısını

ve keşfedilen delik sayısını anlamlı bir şekilde artırmıştır. Kafa daldırma sayısına göre elde edilen sonuçlarda 20 ve 40 mg/kg orientinin anlamlı düzeyde ve diazepam benzer anksiyolitik etkisinin olduğu belirlenmiştir. Keşfedilen delik sayısına göre yine 20 mg/kg ve 40 mg/kg orientinde diazepam yakın anlamlı bir anksiyolitik etki görülmüştür (Bkz. Şekil 4.1).

Anksiyolitik aktiviteyi değerlendirmek için sıklıkla kullanılan aydınlık-karanlık kutu testi, kemirgenlerin doğalarında var olan aydınlatılmış alanlardan kaçınma, yeni ortama ve ışığa tepki olarak kemirgenlerin kendiliğinden keşif davranışına dayanmaktadır. Farelerin nokturnal yani gececil olmaları esasına dayanan test düzeneğinde fareler yüksek ışıktan korktukları için artan anksiyete ile aydınlık bölmeden karanlık bölmeye kaçarak. Bu nedenle, aydınlık bölmedeki davranışlarda ilaca bağlı olarak meydana gelen artış, karanlık alana geçiş süresinin uzaması vb. parametreler anksiyolitik aktivite indeksi olarak önerilmektedir (Bourin ve Hascoet, 2003; Aslam ve Sultana, 2016). Pubmed’de yer alan 307 makale incelendiğinde bu anksiyete modelindeki araştırmalarda %65,14 oranında fare kullanıldığı görülmüştür (Çalışkan vd., 2017). Bu anksiyete modelinde anksiyolitik etkinliği kesin olarak kanıtlanmış olan diazepam, farelerin açık alanda kalma sürelerini anlamlı olarak uzatmıştır. Test maddemiz olan orientinin (20 mg/kg) bu testte aydınlık alanda geçirilen süreyi anlamlı olarak uzattığı belirlenmiştir, bu da bize orientinin anksiyolitik benzeri etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Bkz. Şekil 4.2). Basit ve hassas, genellikle potansiyel anksiyolitik bileşiklerin değerlendirilmesinde kullanılan bir model olan açık alan testinde; anksiyete benzeri davranışları etkileyen iki faktör bulunmaktadır. Birinci faktör, testi yaparken kafes arkadaşlarından fiziksel olarak ayrılmasından kaynaklanan sosyal izolasyondur. İkinci faktör ise parlak, korumasız, yeni test ortamının yarattığı strestir (Prut ve Belzung, 2003). Merkezde geçirilen süre ve merkezde geçilen kare sayıları değerlendirildiğinde yine 20 mg/kg orientinin bu testte de anlamlı düzeyde anksiyolitik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Bkz. Şekil 4.3).

Yükseltilmiş artı labirent testi ise hem yeni yer, hem aydınlık ve karanlık alan keşfinin olduğu hem de yükseklik korkusunun dahil olduğu bir testtir. Bu durum fizyolojik anksiyete belirtilerini de beraberinde getirmektedir. Orientin bu testte göreceli olarak anksiyolitik etki göstermiştir. Genel olarak tüm test prosedürlerindeki sonuçlara bakıldığında orientinin etki profili esas olarak çan (bell shape) doz yanıt profiliyle

açıklanabilir. 20 mg/kg dozda maksimum etki görülürken 40 ve 80 mg/kg dozlarda etki azalmaktadır.

Lokomotor koordinasyonun değerlendirildiği aktivite kafesindeki sonuçlara bakıldığında yatay hareketlilikte bir fark görülmezken dikey hareketlilikte doza bağlı bir azalma görülmektedir. 40 ve 80 mg/kg orientin dozlarında dikey hareketlerdeki göreceli azalma doz yükseldikçe sedatif bir etki olduğunu akla getirmektedir. Sedasyonun bu dozlarda orientinin anksiyolitik etkisini maskeleyiği düşünülebilir. Orientinin anksiyolitik etkisinin yüksek dozlarda azalıyor olması ise çan (bell shape) doz yanıt profiliyle açıklanabilir. Standart sigmoidal eğrilerin aksine, çan şeklindeki doz-yanıt eğrileri, çoklu bağlanma yerleri veya çoklu hedefler gibi daha karmaşık biyolojik etkiler gösteren maddelerde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca agonist/antagonist özelliği gösteren moleküllerin, çan şeklindeki doz yanıtı eğrileri oluşturdıkları bildirilmektedir (Shawn vd., 2014; Reynolds, 2010;).

Anksiyete veya korku oluşumunda norepinefrin, GABA, serotonin ve dopamin nöronal sistemlerinin ve kortikotropin salıverici faktörün dahil olduğunu gösteren kanıtlar vardır (Charney vd., 1990). Davranışın düzenlenmesinde GABA nöronlarının rolü, korku sırasında, GABA internöronlarının korkunun edinilmesi, depolanması ve yok edilmesinde kilit rol oynadığı bilinmektedir. GABA aynı zamanda santral sinir sistemindeki en önemli inhibitör nörotransmitterdir (Möhler, 2012). Bu nedenle anksiyetenin oluşumunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Tez deneyleri sonuçlarına bakıldığında orientinin delikli tahta testinde oluşturduğu davranış değişiklikleri anksiyolitik etkinliğin GABAerjik sistemle ilişkisini araştırmak için sıklıkla kullanılan GABA_A reseptör antagonisti flumazenil ile etkili bir şekilde geri çevrilememiştir. Fakat orientinin anksiyolitik benzeri etkinliğinde belirgin olmasa da bir düşüş gözlenmiştir. Dolayısıyla gözlenen etkinliğe GABAerjik sistemin katılımının primer düzeyde olmadığı düşünülmektedir. Aydınlık-karanlık kutu testinde, aydınlık alanda kalma sürelerine göre elde edilen sonuçlarda, flumazenil ön-uygulamalı gruptan elde edilerek değerlendirilen parametreye göre etkinin antagonize edilememesi nedeniyle GABAerjik sistem modülasyonunun aydınlık-karanlık kutu testindeki orientinin etkisine katılmadığı söylenebilir. Açık alan testinde ise flumazenil ön-uygulamalı grupta, flumazenilin orientinin etkisini antagonize etmediği ancak etkiyi göreceli olarak azalttığı görülmüştür. Bu sebepten dolayı diğer deney modellerinde olduğu gibi açık alan testinde de GABAerjik sistemin orientinin etkisine katılmadığı

söylenbilir. Orientinin anksiyolitik etki mekanizmasını incelemek amacıyla flumazenil ile yaptığımız deney sonuçlarına göre orientinin anksiyolitik etkisine GABAerjik sistemin katılımının olmadığı görülmektedir.

Flumazenil'in, benzodiazepinlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini antagonize ettiği ve insanlarda kullanıldığında ajitasyon, anksiyete reaksiyonları veya nöbetlere neden olabildiği bildirilmektedir. Bunun yanı sıra flumazenilin bazı hayvan davranış modellerinde zayıf parsiyel agonist veya inverse agonist etki gösterdiği bildirilmektedir (Brogden ve Goa, 1988; Belzung vd., 2000; Uhlirova vd., 2004). Flumazenilin düşük dozlarda GABA ile indüklenen iyon akımını inhibe ettiği, yüksek dozlarda ise aktive edebildiği belirtilmektedir (Sigel ve Baur, 1988; Weiss vd., 2002; Hess vd., 2013). Flumazenilin, sıçanlarda anksiyolitik özellikler gösterdiğini ve ayrıca tavşanlarda da yatıştırıcı etkiye sahip olabildiğini ve bu etkinin flumazenilin agonist/antagonist özelliğine ve hayvanların temel durumuna bağlı olduğunu belirtmektedirler (Hess vd., 2013). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre flumazenilin anksiyolitik etki gösterdiği ve orientinin anksiyolitik etkisini geri çevirmeyip tüm testlerde devam ettirdiği görülmektedir.

Serotonin ise santral sinir sisteminde yer alan duyu durumun düzenlenmesi, uyku düzeni ve öğrenme gibi pek çok fizyolojik olayın regülasyonunda rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir. Anksiyete bozuklukları için tercih edilen tedavi seçenekleri temel olarak benzodiazepinler ve seçici serotonin geri alım inhibitörleridir (Zmudzka vd., 2018; Chen vd., 2019). Presinaptik ve postsinaptik bölgelerde bulunan 5-HT_{1A} reseptörü, özellikle kaygı ve depresyon olmak üzere psikiyatrik bozuklukların tedavisi için uygun bir hedeftir (Yu vd., 2007; Zmudzka vd., 2018). Orientinin anksiyolitik etkisine serotonerjik sistemin katılımını değerlendirmek için selektif 5-HT_{1A} reseptör antagonisti WAY-100635 kullanılmıştır. Delikli tahta testinde gözlenen deneysel çalışma sonuçlarına bakıldığında WAY-100635 kullanımının orientinin deliklere kafa daldırma sayısını ve keşfedilen delik sayısını anlamlı olarak antagonize ettiğini görüyoruz. Aydınlık-karanlık kutu ve açık alan testinde ise serotonerjik sistemin katılımının göreceli olduğu görülmektedir.

Buradan hareketle orientinin anksiyolitik etkisinde kısmen serotonin 5-HT_{1A} reseptörlerinin rol oynadığını söyleyebiliriz. Hipokampüste yer alan 5HT_{1A} reseptörlerin yer aldıkları bölgelere ve sinir hücresi tiplerine göre veya presinaptik-postsinaptik

konumlanmalarına göre anksiyete üzerinde farklı etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Newman-Tancredi ve Kleven, 2011; Berumen vd., 2012).

Noradrenalinin, ruh halinin modülasyonu da dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve psikolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Alfa-1, beta-1, alfa-2 ve beta-2 adrenerjik reseptörler noradrenalinin SSS'deki etkilerine aracılık etmektedir. Alfa-2 adrenerjik reseptörler (α_2 -AR'ler) noradrenalin salıverilmesini ve ayrıca serotonin ve diğer nörotransmitterlerin salıverilmesini modüle eder ve bu nedenle antidepresan ve anksiyolitik ilaç gelişimi için potansiyel hedefler olarak görülmektedirler (Schramm vd., 2001; Goddard vd., 2010). Çalışmamızda noradrenerjik sistemin etkisini incelemek amacıyla alfa-2 reseptör antagonisti yohimbin ön uygulaması sonrasında delikli tahta testinde kafa daldırma sayıları ve keşfedilen delik sayısının değerlendirilmesi sonucunda yohimbin'in, orientin 20 mg/kg'ın anksiyolitik etkisini yüksek anlamlılıkta azalttığı görülmektedir. Aydınlik-karanlık kutu testinde, aydınlık alanda geçirilen süreyi anlamlı olarak olarak antagonize ettiği görülmektedir. Açık alan testinde, yohimbin ön-uygulamalı grupta merkezde geçirilen süre ve merkezde geçilen kare sayısı değerlendirildiğinde orientin 20 mg/kg'ın anksiyolitik etkisinin yüksek anlamlılıkta yohimbin tarafından azaltıldığı görülmüştür. Yani tüm test mekanizmalarında orientinin anksiyolitik etkisinde anlamlı geri dönüş sağlanmıştır (Bkz. Şekil 4.12, 4.13, ve 4.14) ve orientinin anksiyolitik etkisinde noradrenerjik sistemin önemli bir yeri olduğu anlaşılmaktadır. Noradrenalinin salıverilmesinde meydana gelen artış çoğunlukla anksiyojenik etki ile ilişkilendirilse de depresyon/anksiyete gibi rahatsızlıkların tedavisinde sinaptik aralıkta noradrenalin gerialımı veya santral α_2 adrenerjik reseptör blokajı önemli bir strateji olarak görülmektedir. Bunun yanısıra, norepinefrin aracılı sinyalleme bozulması, insandaki birçok psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalık ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu sistemin klinik önemini vurgulamaktadır (Schwarz ve Luo, 2015). Ayrıca, pre-sinaptik konumda bulunan ve otoreseptör özellik gösteren alfa-2 adrenerjik reseptörlerin agonistik etki ile stimülasyonu noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek LC'yi baskılamaktadır (Goddard vd., 2010). Sinaptik aralıkta noradrenerjik aşırımı arttırarak etki gösteren venlafaksin (serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü), reboksetin (noradrenalin gerialım inhibitörü) ve MAO inhibitörleri gibi antidepresan ilaçların ise depresyon ve anksiyete tedavisinde etkili oldukları bilinmektedir (Slattery vd., 2004; Crocco vd., 2017). Özellikle, noradrenerjik aktiviteyi arttıran venlafaksin birçok

anksiyete tipinde etkili olması dikkat çekicidir ancak, nasıl bir etki düzeneği ile bazı anksiyete tiplerini tedavi ettiği net olarak bilinmemektedir. Venlafaksin noradrenalinin yanı sıra serotonin geri alımını da inhibe etmektedir, β adrenerjik reseptörlerde duyarsızlaşma yapması, Ca^{2+} -kalmoduline bağımlı protein kinaz II üzerinden serotonerjik etkinliği arttırması ve beyin kortikotropin salıverici faktör aktivitesini azaltmasının da anksiyolitik etkilerine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Uzbay ve Yüksel, 2002). Liu vd., tarafından yapılan bir çalışmada orientin'in antidepresan benzeri etki gösterdiği de belirtilmektedir. Yine aynı çalışmada orientinin, hipokampusta ve prefrontal kortekste serotonin ve noradrenalin düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir (Liu vd., 2015). Buradan hareketle orientinin antidepresan etkisinin anksiyolitik etkisine de katkı sağlayacağı düşünülmelidir. Sonuç olarak; Orientin ile yapmış olduğumuz bu çalışmada anksiyolitik etkisinin olduğunu ve bu etkide serotonerjik ve noradrenerjik sistemin katılımının olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca orientinin doza bağlı etkisinin çan şeklinde (bell shape) doz-yanıt eğrisi oluşturduğu da dikkate alınacak olursa karmaşık bir anksiyolitik etkisi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Orientin'in çeşitli tıbbi özellikleri yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Farklı çalışmalarla potansiyel biyolojik etkileri aydınlatılması gereken *Passiflora incarnata* bitkisinin içeriğindeki flavonoidlerden biri olan orientin'in, anksiyolitik etkisinin araştırıldığı bu çalışma; tüm dünyada yaygın olarak görülen psikolojik bozukluklardan biri olan ve tedavisi ağır bir ekonomik yük oluşturan anksiyeteye karşı elimizdeki mevcut tedavilere destek olabilecek seçeneklerin bulunması amacıyla yapılmıştır. Anksiyete tedavisinde kullanılmakta olan ilaçların çeşitli yan etki ve bazı dezavantajlarının olması nedeniyle yeni ilaç geliştirme çalışmaları halen devam etmektedir. Özellikle anksiyolitik etkisi bilinen tıbbi bitkiler içerisinde yer alan flavonoidlerin etkilerinin araştırılarak, etki profillerinin ortaya konmasının yeni ilaç geliştirme çalışmalarına bir ivme kazandıracağını ve yol göstereceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, orientinin etki profilinin daha detaylı incelenmesi ve ilaç olarak geliştirilebilmesi için yeni deneysel çalışmaların yapılmasını önermekteyiz. Bunun yanı sıra farklı flavonoid kombinasyonları ve anksiyolitik ilaç-flavonoid kombinasyonları çalışılarak bu alana katkı sağlanabileceği kanaatindeyiz.

Bu tez çalışması orientin'in anksiyolitik benzeri etkileri ortaya koyması ve söz konusu farmakolojik aktiviteye aracılık eden mekanizmaya yönelik bilgi vermesi açısından değerlidir. Diğer yandan bu tez çalışmasında yapı-aktivite ilişkileri de

değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulguların ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Allen, J. L., Lavalle, K. L., Herren, C., Ruhe, K., Schneider, S. (2010). DSM-IV criteria for childhood separation anxiety disorder: Informant, age, and sex differences. *J Anxiety Disord.*, 24, 946-52.
- An, F., Yang, G. D., Tian, J. M., Wang, S. H. (2012). Antioxidant effects of the orientin and vitexin in *Trollius chinensis bunge* in D-galactose-aged mice. *Neural Regen Res.*, 7 (33), 2565-2575.
- Andersch, S., Rosenberg, N. K., Kullingsjö, H., Ottosson, J. O., Bech, P., Bruun-Hansen, J., Hanson, L., Lorentzen, K., Møllergaard, M., Rasmussen, S. (1991). Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand Suppl.*, 365, 18-27.
- Aslam, M., Sultana, N. (2016). Evaluation of anxiolytic-like activity of *Vitis vinifera* juice in mice. *Avicenna J Phytomed.*, 6 (3), 344-350.
- Atack, J. R. (2003). Anxiolytic compounds acting at the GABA_A receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.*, 2 (4), 213-232.
- Andrews, G., Creamer, M., Crino, R., Hunt, C., Lampe, L., Page, A. (2002). The treatment of anxiety disorders: clinician guides and patient manuals. *Cambridge University Press*, 2, 148-98.
- Argyropoulos, S.V. and Nutt, D.J. (1999). The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 9 (6), 407-412.
- Argyropoulos, S.V. and Nutt, D.J. (2003). Neurochemical aspects of anxiety. D.J. Nutt ve J.C. Ballanger (Editörler), *Anxiety Disorders* içinde (s.183-201) Malden, USA: Blackwell Science.
- Bakker, A., Balkom, A. J., Spinhoven, P. (2002). SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.*, 106, 163-167.

- Bal, U., akmak, S., Uğuz, Ş. (2013). Anksiyete bozukluklarında cinsiyete göre semptom farklılıkları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22 (4), 441-459.
- Balcıoğlu, İ. ve Ünsalver B. Ö. (2006). Yaygın anksiyete bozukluğu: epidemiyoloji, prognoz ve farmakolojik olmayan tedaviler. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 37, 115-120.
- Bandelow, B. and Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.*, 17 (3), 327-335.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., Möller, H.J. (2002). WFSBP Task force on treatment guidelines for anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry.*, 3, 171-199.
- Becker, A., Felgentreff, F., Schrcoder, H., Meier, B., Brattstrom, A. (2014). The anxiolytic effects of a *Valerian* extract is based on Valerenic acid. *BMC Complement. Altern. Med.*, 14, 1-5.
- Belzung, C., Guisquet, A. M., Crestani, F. (2000). Flumazenil induces benzodiazepine partial agonist-like effects in BALB/c but not C57BL/6 mice. *Psychopharmacol Bull.*, 148 (1), 24-32.
- Berumen, L. C., Rodriguez, A., Miledi, R., García-Alcocer, G. (2012). Serotonin receptors in hippocampus. *Scientific World J.*, 11, 2.
- Boominathan, S. P., Sarangan, G., Srikakelapu, S., Rajesh, S., Duraipandian, C., Srikanth, P. (2014). Antiviral activity of bioassay guided fractionation of *Plumbago zeylanica* roots against Herpes Simplex Virus Type 2. *Pharmaceutical Sciences J.*, 3 (12), 1003-1017.
- Bourin, M. and Hascoet, M. (2003). The mouse light/dark box test. *Eur J Pharmacol.*, 463, 55-65.
- Bourin, M. (2015). Animal models for anxiolytics-like drugs: a perspective. *Dialogues Clin Neurosci.*, 17 (3), 295-303.

- Brogden, R. N. and Goa, K. L. (1988). Flumazenil a preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use. *Drugs J.*, 35 (4), 448-67.
- Brunswick, D. J., Amsterdam, J. D., Fawcett, J., Quitkin, F. M., Reimherr, F. W., Rosenbaum, J. F., Beasley, C. M. (2002). Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during relapse-prevention treatment. *J Affect Disord.*, 68 (2-3), 243-9.
- Bulut, S. (2008). Seçici konuşmamazlık (selective mutizm): sebepleri ve tedavi yaklaşımları. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2 (17), 52-65.
- Bymaster, F. P., Dreshfield-Ahmad, L. J., Threlkeld, P. G., Shaw, J. L., Thompson, L., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Wong, D. T. (2001). Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol.*, 25 (6), 871-80.
- Calcaterra, N. E., Barrow, J. C. (2014). Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chem Neurosci.*, 5 (4), 253-260.
- Camuri, G., Dell'Osso, B., Benatti, B., Buoli, M., Altamura, A.C., (2013). Differences in latency to first pharmacological treatment (duration of untreated illness) in anxiety disorders: a study on patients with panic disorder, generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. *Early Interv Psychiatry.*, 7 (4), 374-80.
- Canbaz, S. A., Sünter, A. T., Aker, S. ve Pekşen, Y. (2007), Tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin kaygı düzeyi ve etkileyen faktörler. *Genel Tıp Dergisi*, 17 (1), 15-19.
- Canteras N. S., Resstel L. B., Bertoglio L. J., de Pádua Carobrez A., Guimaraes F. S. (2009). Neuroanatomy of anxiety. Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment. *Curr Top Behav Neurosci.*, 2, 77-96.

- Charney, D. S., Woods, S. W., Krystal, J. H., Heninger, G. R. (1990). Serotonin function and human anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci.*, 600 (1), 558-572.
- Charney, D. S. and Drevets, W. C. (2002). The neurobiological basis of anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Lippincott Williams & Wilkins*, 901-930. Philadelphia, PA
- Chen, J., Lin, D., Zhang, C., Li, G., Zhang, N., Ruan, L., Pang, C. (2015). Antidepressant-like effects of ferulic acid: involvement of serotonergic and norepinephrine systems. *Metab Brain Dis.*, 30 (1), 129-136.
- Chen, H., Gu, L. J., Yang, Y. X., Guo, J. Y. (2019). GABA and 5-HT systems are involved in the anxiolytic effect of Gan-Mai-Da-Zao decoction. *Front Neurosci.*, 22 (12), 1043.
- Chimenti, F., Cottiglia, F., Bonsignore, L., Casu, L., Casu, M., Floris, C., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., et al. (2006). Quercetin as the active principle of *Hypericum hircinum* exerts a selective inhibitory activity against MAO-A: extraction, biological analysis, and computational study. *J. Nat. Prod.*, 69, 945-949.
- Compton, S. N., Nelson, A. H., March, J. S. (2000). Social phobia and separation anxiety symptoms in community and clinical samples of children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*, 39, 1040-6.
- Coskun, M. ve Alyanak, B. (2011). Psychiatric co-morbidity and efficacy of mirtazapine treatment in young subjects with chronic or cyclic vomiting syndromes: a case series. *J Neurogastroenterol Motil.*, 17 (3), 305-311.
- Crocco, E. A., Sindy, J., Caroline, C., Katherine, C. (2017). Pharmacological management of anxiety disorders in the elderly. *Curr Treat Options Psychiatry.*, 4 (1), 33-46.
- Crocq, M. A. (2015). A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci.*, 17 (3), 319-325.

- Çalışkan, H., Ergün, A., Öztürk, M. C., Gençer, Ş. H., Kılıç, S., Kaya, M. O., Kılıçdağı, M., Osmanov, Z. (2017). In light dark box in terms of biological factors analysis. *3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacie Congress Poster Presentation*. Poster-0260, 435p.
- Çelik, S., Konkan, R., Erkmen, H., Tabo, A., Erkıran, M. (2007). Bitkisel ilaçlar ve psikiyatride kullanımı. *Düşünen Adam*, 20, 186-195.
- D'Agostino, A., English, C. D., Rey, J. A. (2015). Vortioxetine (Brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T.*, 40 (1), 36.
- Das, P., Rai, A., Chopra, A., Dewan, V. (2012). Sertraline-induced hypersexuality in a patient taking bupropion. *Prim Care Companion CNS Disord.*, 14 (2).
- Dayan, P. and Huys, Q. J. (2008). Serotonin, inhibition, and negative mood. *Plos computational biology.*, 4 (2), 1-11.
- Denga, J., Zhoua, Y., Bai, M., Li, H., Li, L. (2010). Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. *Flavicarpa*. *J Ethnopharmacol.*, 128, 148-153.
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A. (2002). Comparative anxiolytic activity profile of various preparations of *Passiflora incarnata* linneaus: a comment on medicinal plants' standardization. *J Altern Complement Med.*, 8 (3), 283-91.
- Doerfler, L. A., Connor, D.F., Volungis, A.M., Toscano, P.F. (2007). Jr. Panic disorder in clinically referred children and adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev.*, 38, 57-71.
- Dolu, N. ve Özesmi, Ç. (2004). Anksiyetenin değerlendirilmesinde güncel olarak kullanılan bazı deneysel hayvan modelleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 14, 216- 225.
- Duke, J. A. (1993). Medicinal plants and the pharmaceutical industry, in: Janick J., Simon J. E. (Eds), *New crops*. 664-669. New York, Wiley.
- Durant, C., Christmas, D., Nutt, D. (2010). The pharmacology of anxiety. *Curr Top Behave Neurosci.*, 2, 303-330.

- Ebner, K. and Singewald, N. (2006). The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino acids J.*, 31 (3), 251-272.
- Erermiş, S., Bellibaş, E., Özbaran, B., Demiral Büküşoğlu N., Altıntoprak, E., Bildik, T., Korkmaz Çetin, S. (2009). Ayrılma anksiyetesi bozukluğu olan okul öncesi yaş grubu çocukların annelerinin mizaç özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20 (1), 14-21.
- Eşkazan, S. ve Kayaalp, S. O. (2012). Duygudurum bozukluklarında kullanılan ilaçlar. *Akılci Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13. Baskı. İçinde (s. 801-825). Ankara: Pelikan Yayınevi.
- Fakim, G. A. (2006). Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol. Aspects Med.*, 27, 1-93.
- Farrant, M. and Nusser, Z. (2005). Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABAA receptors. *Nat Rev Neurosci.*, 6, 215-229.
- Ferguson, J. M. (2001). SSRI Antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion CNS Disord.*, 3, 22-27.
- Fu, X. C., Wang, M. W., Li, S. P., Wang, H. L. (2006). Anti-apoptotic effect and the mechanism of orientin on ischaemic/reperfused myocardium. *J Asian Nat Prod Res.*, 8 (3), 265-272.
- Gelfuso, E. A., Rosa, D. S., Fachin, A. L., Mortari, M. R., Cunha, A. O., Beleboni, R. O. (2014). Anxiety: a systematic review of neurobiology, traditional pharmaceuticals and novel alternatives from medicinal plants. *CNS Neurol Disord Drug Targets.*, 13 (1), 150-65.
- Gharib, M., Samani, L. N., Panah, Z. E., Naseri, M., Bahrani, N., Kiani, K. (2015). The effect of valeric on anxiety severity in women undergoing hysterosalpingography. *Glob. J. Health. Sci.*, 7, 358-363.
- Gheshlaghi, F., Eizadi-Mood, N., Abarghoeei, S. and Shamsabadi, M. (2012). Evaluation of serum sodium changes in tricyclic antidepressants toxicity and its

- correlation with electrocardiography, serum pH, and toxicity severity. *Adv Biomed Res.*, 1, 68.
- Gilhotra, N. and Dhingra, D., (2010). Neurochemical modulation of anxiety disorders. *Int J Phy and Pharmaceutical Sci.*, 2 (1), 1-6.
- Griebel, G. and Holmes, A. (2013). 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.*, 12 (9), 667-687.
- Griffin, C. E., Kaye, A. M., Bueno, F. R., Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J. Summer.*, 13 (2), 214-223.
- Goddard, A. W., Ball, S. G., Martinez, J., Robinson, M. J., Yang, C. R., Russell, J. M., Shekhar, A. (2010). Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depress Anxiety.*, 27 (4), 339-50.
- Goldstein, D. J., Mallinckrodt, C., Lu, Y., Demitrack, M.A. (2002). Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry.*, 63 (3), 225-31.
- Gordon, J. A. and Hen, R., (2004). The serotonergic system and anxiety. *Neuromolecular Med.*, 5 (1), 27-40.
- Haj-Mirzaian, A., Amiri, S., Kordjazy, N., Rahimi-Balaei, M., Haj-Mirzaian, A., Marzban, H., Mehr, S. E. (2015). Blockade of NMDA receptors reverses the depressant, but not anxiogenic effect of adolescence social isolation in mice. *Eur J Pharmacol.*, 750, 160-166.
- Hartford, J., Kornstein, S., Liebowitz, M. (2007). Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: Results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.*, 22, 167-174.
- Hess, L., Votava, M., Sliva, J., Malek, J., Kurzova, A. (2013). Sedative and anxiolytic properties of flumazenil in rats and rabbits. *Eur J Anaesthesiol.*, 30 (2), 150.

- Hoffman, R. S., Howland, M.A., Lewin, N.A., Nelson, L.S., Goldfrank, L.R. (2011). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. İçinde (s. 847-864). New York: McGraw-Hill.
- Hoyer, D., Hannon, J. P., Martin, G. R. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav.*, 71 (4), 533-554.
- Ibanez, G. E., Levi-Minzi, M. A., Rigg, K. K., Mooss, A. D. (2013). Diversion of benzodiazepines through healthcare sources. *J Psychoactive Drugs.*, 45 (1), 48-56.
- James, M. F. (2001). SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.*, 3 (1), 22-27.
- Janicak, P. G., Strong, M. J., Dowd, S. M., (2002). The behavioral and cognitive effects of two benzodiazepines associated with drug-facilitated sexual assault, *J Forensic Sci.*, 47 (5), 1101-7.
- Jaroszewski, J. W., Rasmussen, A. B., Rasmussen, H. B., Olsen, E., Jorgensen, B. (1996). Biosynthesis of cyanohydrin glucosides from unnatural nitriles in intact tissue of *Passiflora morifolia* and *Turnera angustifolia*. *Phytochemistry*, 42 (3), 649-54.
- Kaplan, H. I., Sadock, B. J., Grebb, J. A. (1994). Synopsis of Psychiatry, *Behavioral Sciences Clinical Psychiatry*, 7. Baskı, Williams-Wilkins, Baltimore.
- Karamustafalıoğlu O., Akpınar A. (2010). Anksiyete bozuklukları. Karamustafalıoğlu , O. (editör) *Aile Hekimleri İçin Psikiyatri*. içinde (s. 71-88). 1.Baskı, İstanbul: MT Uluslararası Yayıncılık.
- Karamustafalıoğlu, O. ve Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45 (2), 65-74.
- Karşlıoğlu, E. H. ve Kaymak, S. U. (2010). *Bunaltı bozukluklukları tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar*. İçinde (s. 581-603) Ankara: Türk Psikiyatri Derneği.

- Katiyar, C., Gupta, A., Kanjilal, S., Katiyar, S. (2012). Drug discovery from plant sources: an integrated approach. *Ayu J*, 33, 10-19.
- Katzman, A. M. ve Jacobs, L. (2007). Venlafaxine in the treatment of panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 3 (1), 59-67.
- Kayaalp, S. O. (2009). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* cilt 2 içinde (s. 955-980). Ankara.
- Kennedy, D. O., Little, W., Haskell, C. F., Scholey, A. B. (2006). Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother. Res.*, 20, 96-102.
- Kessler R. C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K. R., Walters E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry.*, 62 (6), 593-602.
- Kew, J. N. and Kemp J. A. (2005). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology Bull.*, 179 (1), 4-29.
- Klausberger, T. and Somogyi, P. (2008). Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science.*, 4, 321 (5885), 53-7.
- Krysanski, V. L. (2003). A Brief review of selective mutism literature. *J Psycho.l*, 137 (1), 29-40.
- Kocabaşoğlu, N. (2008). Anksiyete Bozukluklarına Genel Bir Bakış. *Türkiye’de Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*, 62, 175-184.
- Ku, S., Kwak, S. Y., Bae, J. S. (2014). Orientin inhibits high glucose-induced vascular inflammation in vitro and in vivo. *Inflammation.*, 37 (6), 2164-2173.
- Kurtulmuş, S. ve Taş, T., (2015). Gıdalarda bulunan L-triptofan, serotonin, melatonin profilleri ve sağlık üzerine etkileri. *Türk Tarım-Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3 (11), 877-885.
- Küçük, A. ve Gölgeci, A. (2005). Deney hayvanlarında anksiyete modelleri ve anksiyetenin değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri*, 14 (3) 209-217.

- Li, Y. L., Ma, S. C., Yang, Y. T., Ye, S. M., But, P. P. H. (2002). Antiviral activities of flavonoids and organic acid from *Trollius chinensis* bunge. *J Ethnopharmacol.*, 79 (3), 365-368.
- Lin, Q. F., Feng, S. Q., Cen, Y. Z., Yang, Y. T., Wang, L. Y. (2004). Study on the antibacterial and antiviral activity compositions of *Trollium chinensis* Bunge. *J Zhejiang University Sci.*, 31 (4), 412-415.
- Linde, K. and Knuppel, L. (2005). Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders- a systematic review. *Phytomed.*, 12 148-157.
- Liu, J., Zhai, W. M., Yang, Y. X., Shi, J. L., Liu, Q. T., Liu, G. L., Guo, J. Y. (2015). GABA and 5-HT systems are implicated in the anxiolytic-like effect of spinosin in mice. *Pharmacol Biochem Behav.*, 128, 41-49.
- Liu, L. Y., Ma, Q. Q., Li, J. Y., et al. (2013). The therapeutic effect of orientin on myocardial infarction rats. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, (8), 1807-1810.
- Liu, Y., Lan, N., Ren, J., Wu, Y., Wang, S. T., Huang, X. F., Yu, Y. (2015). Orientin improves depression-like behavior and BDNF in chronic stressed mice. *Mol Nutr Food Res.*, 59 (6), 1130-1142.
- Loane, C. and Politis, M. (2012). Buspirone: what is it all about. *Brain Res.*, 1461, 111-18
- Lydiard, R. B., (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.*, 64 (3), 21-7.
- Manicavasagar, V., Silove, D., Curtis, J., Wagner, R. (2000). Continuities of separation anxiety from early life into adulthood. *J Anxiety Disord.*, 14 (1), 1-18.
- Memi, G., Tamam, L., Özçelik, F. (2012). Nöropeptid Y ve stres ilişkisi, *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 4 (1), 14-36.

- Memi, G. Ve Yegen, B. C. (2016). Role of ovarian hormones in psychological stress-induced oxidative organ damage in rats. *Clin exp health sci.*, 6 (2), 72-79.
- Merikangas, K. R. and Low N. C. P. (2005). Genetic epidemiology of anxiety disorders. F. Holsboer and A. Stohle (Editörler), *Anxiety and anxiolytic drugs* içinde (s. 163-179) Berlin: Springer.
- Meyer, J. S. and Quenzer, L.F. (2013). *Psychopharmacology: Drugs, the brain, and behavior*. Sinauer Associates, Incorporated. Sunderland (Massachusetts).
- Mohan S. K., Latha K., Rammohan B., Sunanda B. P. V., Maheswari M. S. U. (2015). Evaluation of anxiolytic activity of aqueous extract of *Coriandrum sativum* Linn. in mice: A preliminary experimental study. *Pharmacognosy Res.*, 7 (1), 47-51.
- Möhler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacol.*, 62 (1), 42-53.
- Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C. (1997). *Anxiolytic and hypnotic drugs*. *Pharmacology*, içinde (s. 94-96), Lippincott-Raven.
- Myers, A. J., Williams, L., Gatt, J. M., McAuley-Clark, E. Z., Dobson-Stone, C., Schofield, P. R., Nemeroff, C. B. (2014). Variation in the oxytocin receptor gene is 55 associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *J psychc res.*, 59, 93-100.
- Nash, J. R. and Nutt, D. J. (2005). Pharmacotherapy of anxiety. F. holsboer and A. Stohle (Editörler), *Anxiety and anxiolytic drugs* içinde (s. 470-504) Berlin: Springer.
- Newman-Tancredi, A. and Kleven, M. S. (2011). Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{1A} receptor properties. *Psychopharmacol.*, 216 (4), 451-73.
- Nuss, P. and Gauthier, I. (2013). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation, *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 11, 165-175.

- Oliver, G., Jie, W., Gerard, P. M., Veronika B. (2008). Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med.*, 74, 1769-1773.
- Özcan, H. ve Hacımuftuoğlu A. (2016). Anksiyete bozukluklarının psikofarmakolojik tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 4 (1), 8-13.
- Öztürk, M. O. (1994). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Patricia, A. M. and Stuart, M. (2000). Selecting a selective serotonin reuptake inhibitor: clinically important distinguishing features. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2 (6), 205-210.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*, 14, 149-67.
- Pittler, M. H. and Ernst, E. (2000). Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20, 84-89.
- Portillo E. and Vela, J. M. (2007). Modeling human anxiety by animal models. H. buschmann, J. L. Diaz, J. Holenz, A. Paarraga, A. Torrens and J. M. Vela (Editörler), *Antidepressants, antipsychotics, anxiolytics: from chemistry and pharmacology to clinical application* içinde (s. 923-951) Weinheim: Wiley-VCH.
- Praveena, R., Sadasivam, K., Deepha, V., Sivakumar, R. (2014). Antioxidant potential of orientin: a combined experimental and DFT approach. *J Mol Structure*, 1061 (1), 114-123.
- Prut, L. and Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *Eur J Pharmacol.*, 463 (1-3), 3-33.
- Ramey, K., Ma, J. D., Best, B. M., Atayee, R. S., Morello, C. M. (2014). Variability in metabolism of imipramine and desipramine using urinary excretion data. *J Anal Toxicol.*, 368-374.

- Reynolds, A. R. (2010). Potential relevance of bell-shaped and u-shaped dose-responses for the therapeutic targeting of angiogenesis in cancer. *Dose Response*, 8 (3), 253-284.
- Rijckevorsel, K. (2008). Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 4 (6), 1001-1019.
- Roberts, S. J. (2002). Identifying mutism's etiology in a child. *Nurse Pract.*, 27 (10), 44-48.
- Robinson, O. J., Vytal, K., Cornwell, B. R., Grillon, C. (2013). The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. *Front Hum Neurosci.*, 7 (203), 1-21.
- Rosenberg, G. A. (2008). Brain edema and disorders of cerebrospinal fluid circulation. In: *Neurology in Clinical Practice*. 5th ed. W. Bradley, R. B. Daroff, G. Fenichel, J. Jankovic (editors). Butterworth-Heinemann-Elsevier.
- Rosman, N. P., Colton, T., Labazzo, J. (1993). A controlled trial of diazepam administered during febrile illness to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med.*, 329, 79-84.
- Özcan, H. ve Hacımuftuoğlu A. (2016). Anksiyete Bozukluklarının Psikofarmakolojik Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 4 (1), 8-13.
- Say, G. N. ve Müjdecı, M. (2016). Oksitosin ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8 (2), 102-113.
- Saatçioğlu, Ö. (2001). Yaygın anksiyete Bozukluğunun Tedavisi ve Yeni Yaklaşımlar, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 11,1, 60-77.
- Schmidt, M. V. and Müller, M. B. (2006). Animal models of anxiety. Drug discovery today. *Dialogues Clin Neurosci.*, 3 (4), 369-374.
- Schramm, N. L., McDonald, M. P., Limbird, L. E. (2001). The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *J Neurosci.*, 1, 21(13), 4875-82.

- Schwarz, L. A. and Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol.*, 25 (21).
- Seksel, K. and Lindeman, M.J. (2001). Use of clomipramine in treatment of obsessive-compulsive disorder, separation anxiety and noise phobia in dogs: a preliminary, clinical study. *Aust Vet J.*, 79 (4), 252-6.
- Sevinçok, L. (2007). Yaygın Anksiyete Bozukluğunun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*, 10 (5), 3-12.
- Shawn, C. O., Allison, K. D., Ahil, N. G., Lyudmila, N., Christopher, K. M., Brian, K. S., Molly, S. S. (2014). Colloidal drug formulations can explain “bell-shaped” concentration-response curves. *ACS Chem Biol.*, 9 (3), 777-784.
- Shear, K., Jin, R., Ruscio, A. M., Walters, E. E., Kessler, R. C. (2006). Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry.*, 163 (6), 1074-83. 48.
- Shu-Hui, C. and Doodipala, S. R. (2018). Genetic and molecular regulation of extrasynaptic GABA-A receptors in the brain: therapeutic insights for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.*, 364 (2) 180-197.
- Sieghart, W. (2006), Structure, pharmacology, and function of GABAA receptor subtypes. *Adv Pharmacol.*, 54, 231-63.
- Sigel, E. and Baur, R. (1988). Allosteric modulation by benzodiazepine receptor ligands of the GABAA receptor channel expressed in *Xenopus* oocytes. *J Neurosci.*, 8 (1), 289-95.
- Sinclair, L. and Nutt, D. (2012). Anxiolytics. T. E. Schlaepfer and C. B. Nemeroff (Editörler), *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 106 Neurobiology of Psychiatric Disorders içinde (s.669-679) London, U.K: Elsevier.
- Singh, B., Singh, D., Goel, R. K. (2012). Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression. *J Ethnopharmacol.*, 139, 273-279.

- Skinner, M. H., Kuan, H. Y., Pan, A., Sathirakul, K., Knadler, M. P., Gonzales, C. R., Yeo, K. P., Reddy, S., Lim, M., Ayan-Oshodi, M., Wise, S. D. (2003). Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.*, 73 (3), 170-7.
- Slattery, D. A., Hudson, A. L., Nutt, D. J. (2004) Invited review: The evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam ClinPharmacol.*, 18, 1-21.
- Soo Yeun, L. and Soltesz, I. (2011). Cholecystokinin: A multi-functional molecular switch of neuronal circuits. *Dev Neurobiol.*, 71 (1), 83-91.
- Stahl, S. M. (2008). Antipsychotics and mood stabilizers: *Stahl's essential psychopharmacology*, içinde (s. 182-232) .New York, A.B.D: Cambridge University Press.
- Sungur, M. Z. (1997). Fobik Bozukluklar, *Psikiyatri Dünyası*, 1, 5-11.
- Suveg, C., Aschenbrand, S.G., Kendall, P.C. (2005). Separation anxiety disorder, panic disorder, and school refusal. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.*, 14, 773-95.
- Swanson, C. J., Bures, M., Johnson, M. P., Linden, A. M. (2005). Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nat Rev Drug Discov.*, 4 (2), 131-44.
- Thase, M. E., Entsuah A. R., Rudolph R. L. (2001). Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry.*, 178, 234-41.
- Tone, A. (2008). *The Age of Anxiety: A History of Americas Turbulent Affair with Tranquilizers*. New York: Basic Books.
- Toufexis, D. and Hammack, S. E. (2006). *Anti-anxiety drugs*. Triggler, D. J. (Editör). New York: Chelsea House.
- Trinka, E., Brigo, F., Bragazzi, N. L., Bacigaluppi, S., Nardone, R. (2016). Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam

- as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy Behav.*, 64, 29-36.
- Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Quitkin, F., Warden, D., Ritz, L., Nierenberg, A. A., Lebowitz, B. D., Biggs, M. M., Luther, J. F., Shores-Wilson, K., Rush, A. J. (2006). Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.*, 23, 354 (12), 1243-52.
- Tural, Ü., Aker, T., Önder, E., Yüksel, G. (2004). PTSD and comorbis depression after the Marmara earthquake; an epidemiological study. 4th International Congress of Disaster Psychiatry. Miami.
- Tural, Ü., Fidaner, H., Aklın, T., Bandelow, B. (2000). Panik ve Agorafobi ölçeğinin geçerlik ve güvenilirliği, *Türk Psikiyatri Dergisi* 11(1), 29-39
- Tural, Ü. ve Önder, E. (2007). Yaygın anksiyete bozukluğunun nörobiyolojisi, *J Clin Psy.*, 10 (5), 3-12
- Turcotte, J. E., Debonnel, G., Montigny, C., Hebert, C., Blier, P. (2001). Assessment of the serotonin and norepinephrine reuptake blocking properties of duloxetine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacol.*, 24 (5), 511-21.
- Tükel, R. (2002). Panik bozukluğu, *Klinik Psikiyatri*, 3, 5-13.
- Tükel, R. ve Aklın, T. (2006). Anksiyete bozuklukları. *TPD Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi*, içinde (s. 122-189), Ankara.
- Tükel, R. (2010). Anksiyete bozukluklarının nörobiyolojisi. N. Yüksel (Editör). *Temel Psikofarmakoloji*, içinde (s. 269-317). Ankara.
- Uhlirova, L., Sustková-Fiserova, M., Krsiak, M. (2004). Behavioral effects of flumazenil in the social conflict test in mice. *Psychopharmacol.*, 171 (3), 259-69.
- Uma Devi, P., Ganasoundari, A., Vrinda, B., Srinivasan, K. K., Unnikrishnan, M. K. (2000). Radiation protection by the Ocimum flavonoids orientin and vicenin: mechanisms of action. *Radiat Res.*, 154 (4), 455-460.

- Uma, D. P. (2001). Radioprotective, anticarcinogenic and antioxidant properties of the Indian holy basil, *Ocimum sanctum* (Tulasi). *Indian J Exp Biol.*, 39 (3), 185-90.
- Uzbay, İ. T. (2002). Anksiyetenin Nörobiyolojisi, *Klinik Psikiyatri*, 1, 5-13.
- Uzbay, İ. T. (2004). Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4 (3), 1-11.
- Uzbay, Y. T. ve Yüksel, N. (2002). Anksiyete tedavisinde venlafaksin: Farmakolojisi ve kullanım güvenliği. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5 (1), 27-35.
- Victor, A. M., Bernat, D. H., Bernstein, G. A., Layne, A. E. (2007). Effects of parent and family characteristics on treatment outcome of anxious children. *J Anxiety Disord.*, 21 (6), 835-48.
- Wall, P. M. and Messier, C. (2001). Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior. *Neurosci Biobehav.*, 25, 275-86.
- Weiss, M., Tikhonov, D., Buldakova, S. (2002). Effect of flumazenil on GABAA receptors in isolated rat hippocampal neurons. *Neurochem Res.*, 27 (12), 1605-12.
- West, A. E., and Newman, D. L. (2007). Childhood behavioral inhibition and the experience of social anxiety in American Indian adolescents. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol.*, 13 (3), 197-206.
- Westenberg, H. G. M. and Sandner, C. (2006). Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract.*, 60 (4), 482-491.
- Wolitzky, K. B., Horowitz, J. D., Powers M. B., Telch, M. J. (2008). Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Cain Psychol Rev.*, 28 (2008), 1021-1037.
- World Health Organisation (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization.

- Wu, L. J., Kim, S.S., Zhuo, M. (2008). Molecular targets of anxiety: from membrane to nucleus. *Neurochem res.*, 33 (10), 1925-1932.
- Yıldırım, E. A. ve Turhan, S. (2002). Anksiyete, stres ve yeme davranışında nöropeptid Y. *Düşünen adam*. 15 (3), 173-181.
- Yoo, H. Y., Ku, S. K., Lee, T. H., Bae, J. S. (2014). Orientin inhibits HMGB1-induced inflammatory responses in HUVECs and in murine polymicrobial sepsis. *Inflammat.*, 37 (5), 1705-1717.
- Yu, H. S., Lee, S. Y., Jang, C. G. (2007). Involvement of 5-HT1A and GABAA receptors in the anxiolytic-like effects of Cinnamomum cassia in mice. *Pharmacol Biochem Behav.*, 87 (1), 164-170.
- Zmudzka, E., Salaciak, K., Sapa, J., Pytka, K. (2018). Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Scien.*, 210, 106-124.
- http-1. <http://simonsblogpark.com/legalhigh/simons-guide-to-natural-sedatives/>
(Erişim tarihi: 17.04.2019)
- http-2. <https://www.slideshare.net/music7developer/prozac-slayt>
(Erişim tarihi: 17.04.2019)
- http-3. http://www.cnsforum.com/imagebank/item/Drug_SNRI_norm/default.aspx.
(Erişim tarihi: 22.05.2019)