

STRESLİ FARELER (*Mus musculus*)'İN BEYİN VE KARACİĞERLERİNDEKİ  
TOPLAM LİPİD VE TOPLAM GLUKOZ SEVİYELERİNE PAXİL,  
KEDİ OTU (*Valeriana officinalis*), REZENE (*Foeniculum vulgare*)  
VE OĞUL OTU (*Melissa officinalis*)'NUN ETKİLERİ

169252

Saadet Dayıoğlu

Dumlupınar Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Biyoloji Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Vahdettin BAYAZİT


Nisan – 2005


**KABUL ve ONAY SAYFASI**


**Saadet DAYIOĞLU'nun YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Stresli Fareler (*Mus musculus*)'in Beyin ve Karaciğerlerindeki Toplam Lipid ve Toplam Glukoz Seviyelerine Paxil, Kedi Otu (*Valeriana officinalis*), Rezene (*Foeniculum vulgare*) ve Oğul Otu (*Melissa officinalis*)'nun Etkileri"** başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

5.4.2005

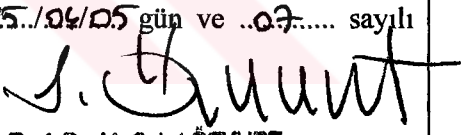
(Sınav tarihi)

  
Üye : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

  
Üye : Yrd. Doç. Dr. Ali CİMBİZ

  
Üye : Yrd. Doç. Dr. Vahdettin BAYAZİT

Fen Bilimleri Enstitüsü'nün Yönetim Kurulu'nun 15.04/05 gün ve 07..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**STRESLİ FARELER (*Mus musculus*)'İN BEYİN VE KARACİĞERLERİNDEKİ  
TOPLAM LİPİD VE TOPLAM GLUKOZ SEVİYELERİNE PAXİL,  
KEDİ OTU (*Valeriana officinalis*), REZENE (*Foeniculum vulgare*)  
VE OĞUL OTU (*Melissa officinalis*)'NUN ETKİLERİ**

Saadet Dayıoğlu

Biyoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2005

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Vahdettin Bayazit

**ÖZET**

Bu araştırma, açlık ve kafein stresine maruz bırakılmış farelerde, rezene, oğul otu ve kedi otu ve Paxil'in karaciğer ve beyindeki toplam glukoz ve toplam lipid seviyelerine etkileri ve bu etkenlerin stresi önleyip önlemediklerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada, iki kontrol ve dört deneme grubu hazırlandı. Açlık stresi gündüz 09.00-19.30 saatleri arasında uygulandı. Ayrıca akşam yem verildikten yarım saat sonra 20mg/kg kafein içeren 0.1ml/gün ılık kahve ağızdan verilerek stresin dozajı artırıldı. Stres periyodu 15 gün, stresli hayvanların mevcut etkenlerle tedavi süresi 40 gündü.

Açlık ve kafeinizasyon, hayvanlarda strese sebep olarak kan, karaciğer ve beyinde glukoz ve lipid konsantrasyonunu arttırdı ( $p<0.001$ ). Başlangıçta,  $174.84\pm 0.36$ mg/dl olan kan glukozu, stres sırasında,  $361.38\pm 1.87$ mg/dl'ye,  $112.80\pm 1.10$ mg/dl olan karaciğer glukozu  $262.26\pm 3.92$ mg/dl'ye,  $16.67\pm 0.42$ mg/dl olan beyin glukozu  $33.83\pm 0.21$ mg/dl'ye yükselmiştir. Artmış kan glukozunu rezene  $100.08\pm 0.97$ mg/dl'ye, oğul otu  $108.24\pm 0.83$  mg/dl'ye, kedi otu ise  $113.12\pm 0.40$ mg/dl'ye düşürmüştür ( $p<0.001$ ). Paxil ise hiperglisemik etki göstermiştir. Stres ile kan ve organ lipid miktarları da yükselmiştir. Başlangıçta,  $229.58\pm 4.14$ mg/dl olan kan lipidi  $739,29\pm 33.50$ mg/dl'ye,  $145.00\pm 2.61$  olan karaciğer lipidi  $802.91\pm 24.02$ mg/dl'ye,  $44.24\pm 0.61$ mg/dl olan beyin lipidi  $202.25\pm 9.45$ mg/dl'ye yükselmiştir. Artmış kan lipidini rezene  $83.25\pm 1.92$ mg/dl'ye, oğul otu  $143.63\pm 3.92$ mg/dl'ye, kedi otu  $120.37\pm 3.89$ mg/dl'ye, Paxil ise  $138.00\pm 4.18$ mg/dl'ye düşürmüştür ( $p<0.001$ ). Ayrıca etkenlerin hepsi, organ lipitleri üzerinde de hipolipidemik etki göstermişlerdir.

Sonuç olarak, bu araştırmanın bulgularına göre, denemede kullanılan bitkiler, kan ve organlardaki lipid ve glukozu düşürdükleri için stres üzerine etkili olabilirler. Bu çalışmanın sonuçları diğer araştırmalara ışık tutabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Stres, kafeinizasyon, açlık, bitkiler, Paxil, glukoz, lipid, organ.

**EFFECTS OF PAXIL, VALERIAN (*Valeriana officinalis*), FENNEL (*Foeniculumvulgare*)  
AND LEMON BALM (*Melissa officinalis*) ON BRAIN AND LIVER TOTAL LIPID  
AND TOTAL GLUCOSE LEVELS IN STRESSED MICE (*Mus musculus*)**

Saadet Dayıoğlu

Department of Biology, M.S. Thesis, 2005

Thesis Supervisor: Asist. Prof. Dr. Vahdettin Bayazit

**SUMMARY**

This investigation was carried out to determine the effects of fennel seeds, valerian root, lemon balm leaf and Paxil on total glucose and total lipid concentrations in brain and liver and whether these agents prevent to stress or not.

In this study, two control and four experimental groups were prepared. The starvation stress was tested between 09.00 a.m. and 19.30 p.m. Also after half hour dining fed, 0.1ml/day warm coffee (20mg/kg caffeine) was given orally for to increase stress dosage. The stress period was 15 days and treatment period with the present agents of the stressed animals was 40 days.

Starvation and caffeinization caused both stress and increased glucose and lipid on blood, liver and brain. In the beginning of this study, while blood glucose was  $174.84 \pm 0.36$  mg/dl, during stress period, this level has increased as  $361.38 \pm 1.87$  mg/dl. Liver glucose has increased from  $112.80 \pm 1.10$  mg/dl to  $262.26 \pm 3.92$  mg/dl and brain glucose has increased from  $16.67 \pm 0.42$  mg/dl to  $33.83 \pm 0.21$  mg/dl. Increased blood glucose reduced with fennel, valerian and lemon balm as  $100.08 \pm 0.97$  mg/dl,  $113.12 \pm 0.40$  mg/dl and  $108.24 \pm 0.83$  mg/dl, respectively. Paxil caused to hyperglycaemic effect. With stress, blood and organ lipid levels have increased, too. In the beginning of this study, while blood lipid was  $229.58 \pm 4.4$  mg/dl, during stress period, this level has risen as  $739.29 \pm 33.50$  mg/dl. Liver lipid has increased from  $145.00 \pm 2.61$  mg/dl to  $802.91 \pm 24.02$  mg/dl and brain glucose has increased from  $44.24 \pm 0.61$  mg/dl to  $202.25 \pm 9.45$  mg/dl. Increased blood lipid reduced with fennel, valerian and lemon balm as  $83.25 \pm 1.92$  mg/dl,  $120.37 \pm 3.89$  mg/dl  $143.63 \pm 3.92$  mg/dl and  $138.00 \pm 4.18$  mg/dl, respectively. Furthermore, all of agents caused hypolipidemic effect on organ lipids.

In conclusion, according to findings of this investigation, used herbs in experiments can be effective on stress because this herbs reduced blood and organ lipid and glucose levels. Results of this study can help to other investigations.

**Key Words:** Stress, caffeinization, starvation, herbs, Paxil, glucose, lipid, organ.



## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasını yapmama vesile olan ve çalışmamın her basamağında yardımını ve bilgisini esirgemeyen Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Vahdettin BAYAZİT'e, biyodeneý ünitesinin kurulmasında emekleri geçen Rektör Yardımcısı Prof. Dr. Ahmet YAMUK'a, Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT'a ve Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU'na, istatistik hesapların yapılmasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ali CİMBİZ'a, çalışmalarımın yürütülmesinde yardımcı olan Arş. Grv. Kasım ÇAYCI'ya, yüksek lisans öğrencileri Cumhuriyet ÇELİK, Haluk YILMAZ'a ve maddi, manevi desteklerini esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Saadet DAYIOĞLU

Şubat 2005



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Bedenin strese tepkisi.....	20
3.1. Hayvanların üretime alındığı ve deney gruplarının bulundurulduğu paslanmaz çelik kafesler.....	33
3.2. Denek olarak kullanılan bir grup fare.....	33
3.3. Rezene bitkisinin görünümü.....	42
3.4. Rezene bitkisinin tohumları.....	42
3.5. Oğul otu bitkisinin yapraklarının görünümü.....	44
3.6. Kedi otu bitkisinin görünümü.....	46
3.7. Kedi otu bitkisinin kökü.....	47
3.8. Deneme gruplarındaki hayvanların konduğu kafesler.....	48
3.9. Kan, karaciğer ve beyinde glukoz tayini yapmak için kullanılan spektrofotometrik glukoz tayin kiti.....	49
3.10. Etkenlerin NaOH ile karışımı.....	53
3.11. Etkenlerin Aspirin ile karışımı.....	54
3.12. Etkenlerin Novalgin ile karışımı.....	54
3.13. Etkenlerin Thylol Hot (parasetamol) ile karışımı.....	55
3.14. Etkenlerin Supradyn (multivitamin) ile karışımı.....	55
3.15. Etkenlerin kahve ile karışımı.....	56
3.16. Etkenlerin pudra şekeri ile karışımı.....	56
3.17. Oğul otu yapraklarının un hali.....	62
3.18. Rezene tohumlarının un hali.....	63
3.19. Kedi otu kökünün un hali.....	63
3.20. Hayvanlara bitki özütleri ve ilaç çözeltisi verilirken.....	66
3.21. Hayvanlardan kan almak için kuyrukları bistüri ile çizilirken.....	67
3.22. Hayvanların çizilen kuyruklarından mikropipet ile kan alınırken.....	67
3.23. Hayvanlardan çıkarılan ve homojenizasyonu yapılacak olan organlar.....	68
3.24. Hayvanların karaciğerlerinin santrifüje edilmiş hali.....	69
3.25. Perkin Elmer spektrofotometre ile glukoz ve lipid tayini yaparken.....	70
4.1. Deney gruplarındaki hayvanların stres öncesi durumları.....	76
4.2. Kafein stresi ile gece uykusuz kalarak gündüz uyuyan hayvanların görünümü.....	77
4.3. Kedi otu grubunda, stres döneminde, kafesteki diğer hayvanlar tarafından parçalanarak yenilen farenin görünümü.....	78

**ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)**

<b><u>Şekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
4.4. Stres döneminde kafesin parmaklıklarına tırmanan fareler.....	79
4.5. Stresin etkisiyle kafesin parmaklıklarını kemiren bir farenin görünümü.....	79
4.6. Yem verileceğinde, stresli hayvanların, kafesin parmaklıklarına doğru toplanmaları.....	80
4.7. Stresli farelerin kafese tırmanmaları ve parmaklıkları kemirmeleri.....	80
4.8. Stres döneminde suluğun etrafında toplanan fareler.....	81
4.9. Stres dönemi sonrasında, tedavi ile davranışları normale dönen hayvanlar.....	82



## TABLOLAR DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Glukokortikoidlerin farklı etkileri.....	17
2.2. Adrenal medulla ve adrenal korteks hormonlarının bazı etkileri.....	19
3.1. Farelere verilen yemin içeriği.....	34
3.2. Rezenenin kimyasal içeriği.....	43
3.3. Oğul otu yaprağının ana bileşiklerinin yüzdeleri.....	44
3.4. Oğul otu yaprağı uçucu yağının kimyasal içeriği.....	45
3.5. Kedi otunun kimyasal içeriği.....	47
3.6. Denemeler sırasında kullanılan cihaz ve aletler.....	49
3.7. Bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin ilk ABS değerleri.....	51
3.8. Bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin son ABS değerleri.....	52
3.9. Rezene özütünün diğer bazı ilaç ve maddelerle karışımının ABS değerleri.....	57
3.10. Oğul otu özütünün diğer bazı ilaç ve maddelerle karışımının ABS değerleri.....	57
3.11. Kedi otu özütünün diğer bazı ilaç ve maddelerle karışımının ABS değerleri.....	58
3.12. Paxil çözeltisinin diğer bazı ilaç ve maddelerle karışımının ABS değerleri.....	58
3.13. Bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin karaciğer süpernatantı ile karışımının ABS değerleri.....	60
3.14. Bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin beyin süpernatantı ile karışımının ABS değerleri.....	61
4.1. Stresli fareler ( <i>Mus musculus</i> )’de, rezene ( <i>Foeniculum vulgare</i> ), oğul otu ( <i>Melissa officinalis</i> ), kedi otu ( <i>Valeriana officinalis</i> ) ve Paxil’in kan, karaciğer ve beyin total glukoz seviyelerine etkilerinin karşılaştırılması.....	74
4.2. Stresli fareler ( <i>Mus musculus</i> )’de, rezene ( <i>Foeniculum vulgare</i> ), oğul otu ( <i>Melissa officinalis</i> ), kedi otu ( <i>Valeriana officinalis</i> ) ve Paxil’in kan, karaciğer ve beyin total lipid seviyelerine etkilerinin karşılaştırılması.....	75

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	1
1.1. Giriş .....	1
1.2. Önceki Çalışmalar .....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Stres Nedir?.....	15
2.2. Stresin Biyolojisi.....	16
2.2.1. Stres hormonları.....	16
2.2.1.1. Böbreküstü bezinin adrenal korteks hormonları.....	16
<i>Glukokortikoidler</i> .....	16
<i>Mineralokortikoidler</i> .....	16
<i>Gonadokortikoidler</i> .....	16
2.2.1.2. Böbreküstü bezinin adrenal medulla hormonları.....	17
2.3. Akut ve Kronik Stres.....	21
2.3.1. Kronik stresin vücuttaki etkileri.....	21
2.3.2. Stres ve yara iyileşmesi.....	25
2.3.3. Stres ve yaşlılık.....	26
2.4. Hayvanlarda Stres Oluşturan Etmenler.....	26
2.4.1. Balıklarda stres oluşturan etkenlerle ilgili çalışmalar.....	31
3. MATERYAL VE METOT.....	32
3.1. Materyal.....	32

## İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3.1.1. Hayvan materyali.....	32
3.1.2. Yem materyali.....	34
3.1.3. Denemede kullanılan ilaç ve bitkiler.....	34
3.1.3.1. Paxil.....	34
<i>Farmakolojik özellikleri</i> .....	34
<i>Endikasyonları</i> .....	35
<i>Kontredikasyonları</i> .....	36
<i>Uyarılar/önlemler</i> .....	36
<i>Yan etkiler</i> .....	37
<i>İlaç etkileşimleri</i> .....	39
<i>Kullanım şekli ve dozu</i> .....	40
<i>Doz aşımı</i> .....	41
3.1.3.2. Çalışmada kullanılan bitkiler.....	41
<i>Rezene (Foeniculum vulgare)</i> .....	41
<i>Oğul otu (Melissa officinalis)</i> .....	43
<i>Kedi otu (Valeriana officinalis)</i> .....	46
3.1.4. Denemede kullanılan araç ve gereçler.....	48
3.1.4.1. Kafesler.....	48
3.1.4.2. Analizlerde kullanılan kimyasal maddeler.....	48
3.1.4.3. Kullanılan cihaz ve aletler.....	49
3.2. Metot.....	50
3.2.1. Ön çalışma metotları.....	50
3.2.2. Bitki özütlerinin ve ilacın hazırlanması.....	62
3.2.3. Deneme gruplarındaki farelerde stres oluşturulması.....	64
3.2.4. Deneme gruplarının teşkili.....	64
3.2.5. Denemenin yürütülmesi.....	65
3.2.5.1. Bitki özütlerinin ve Paxil'in hayvanlara verilmesi.....	65
3.2.5.2. Kan alma metodu.....	66
3.2.5.3. Organların homojenizasyonu.....	68
<i>Beynin homojenizasyonu</i> .....	68
<i>Karaciğerin homojenizasyonu</i> .....	68
3.2.5.4. Kan, karaciğer ve beyinde glukoz tayini.....	69
3.2.5.5. Kan, karaciğer ve beyinde lipid tayini.....	70
4. SONUÇLAR.....	72
4.1. Stresle İlgili Kimyasal Sonuçlar.....	72
4.1.1. Kan glukozu sonuçları.....	72
4.1.2. Karaciğer glukozu sonuçları.....	72
4.1.3. Beyin glukozu sonuçları.....	72
4.1.4. Kan lipidi sonuçları.....	72
4.1.5. Karaciğer lipidi sonuçları.....	73

## İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
4.1.6. Beyin lipidi sonuçları.....	73
4.2. Stresle İlgili Canlı Ağırlık Sonuçları.....	73
4.3. Fotoğraflı Stres Sonuçları.....	76
5. TARTIŞMA.....	83
5.1. Materyal Tartışması.....	83
5.1.1. Kafes materyali.....	83
5.1.2. Hayvan materyali.....	83
5.1.3. Yem materyali.....	83
5.2. Metot Tartışması.....	83
5.2.1. Yemleme metodu.....	83
5.2.2. Hayvanların kafese yerleştirilmesi.....	83
5.2.3. Stres oluşturma metodu.....	84
5.2.4. Kan alma metodu.....	84
5.2.5. Hayvanların öldürülmesi.....	84
5.2.6. Glukoz ve lipid konsantrasyon tayini.....	84
5.2.7. İstatistik hesaplar.....	85
5.3. Sonuçların Tartışılması.....	85
5.3.1. Glukoz sonuçlarının tartışılması.....	85
5.3.1.1. Kan glukozu sonuçları.....	85
5.3.1.2. Karaciğer glukozu sonuçları.....	85
5.3.1.3. Beyin glukozu sonuçları.....	86
5.3.1.4. Rezene'nin kan, karaciğer ve beyin glukozuna etkisi.....	86
5.3.1.5. Kedi otunun kan, karaciğer ve beyin glukozuna etkisi....	87
5.3.1.6. Oğul otunun kan, karaciğer ve beyin glukozuna etkisi....	87
5.3.1.7. Paxil'in kan,karaciğer ve beyin glukozuna etkisi.....	88
5.3.2. Toplam lipid sonuçlarının tartışılması.....	88
5.3.2.1. Kan toplam lipidi sonuçları.....	88
5.3.2.2. Karaciğer toplam lipidi sonuçları.....	89
5.3.2.3. Beyin toplam lipidi sonuçları.....	90
5.3.2.4. Etkenlerin kan, karaciğer ve beyin toplam lipidine etkisi	90
5.3.3. Canlı ağırlık sonuçlarının tartışılması.....	90
5.3.4. Stres sonuçlarının tartışılması.....	90
5.3.5. Stresle ilgili tedavi sonuçlarının tartışılması.....	92
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	94

## 1. GİRİŞ VE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 1.1. Giriş

Çağın hastalığı olarak adlandırılan stres, insan vücudunda homeostazı bozarak birçok hastalığa sebep olmaktadır [1]. Stresli durumlarda, bu durumla başa çıkabilmek için, stres hormonları olarak bilinen böbreküstü bezinin adrenal korteks ve adrenal medulla hormonlarının salınımı artmaktadır [2, 3]. Uzun süreli stres sonucunda, bu hormonların kandaki seviyelerinin sürekli yükseklerde seyretmesi, vücuttaki birçok mekanizmaya zarar vermektedir. Özellikle artan stres sonucu kan basıncının artması, damarların elastikiyetinin azalmasına neden olmakta, bu da kalp hastalıkları oranını ve ani ölüm riskini artırmaktadır [1, 4]. Yine uzun süreli ve ağır streslere maruz kalan insanlarda, beynin hipokampus bölgesinin küçüldüğü, midede gastrik ülserlerin oluştuğu da bilinmektedir [5, 6]. Stres, bağışıklık sistemini de etkilemekte, kronik stresle birlikte artan kortizol, t-lenfositlerin ve dolayısıyla immun sistemin etkinliğini azaltmaktadır [7, 8]. Ayrıca uzun süreli stresin kadında ve erkekte üreme sistemine zarar verebileceği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur [9]. Stresin yaşlanma ve yara iyileşmesi üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Strese bağlı olarak kanda kortizol miktarının artması yaşlılığı hızlandırmakta, sitokinlerin azalmasına sebep olarak da yara iyileşmesini geciktirmektedir.

Stresin en önemli etkilerinden biri de, kan glukozunu arttırarak hiperglisemiye neden olmasıdır. Yapılmış olan birçok çalışmada, kan glukozu artışı bir stres belirtisi olarak kullanılmaktadır [10, 11, 12, 13, 14]. Yine kan glukoz seviyesinin artması, çevre dokulardan kana su geçişini arttırmakta, bu da hipertansiyona neden olabilmektedir.

Bu gibi sebeplerle stresin mekanizmasının anlaşılması ve strese bağlı hastalıkların tedavisi için çok sayıda araştırma yapılmış ve yapılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda elde edilen sentetik ilaçların tedavi etme özelliklerinin yanı sıra ilaç türüne bağlı olarak çok sayıda yan etkilere de rastlanmaktadır. Ayrıca sentetik ilaçların maliyeti ve satışı da çok pahalı olduğundan birçok hasta bu durundan mağdur olmaktadır.

Kimyasal ilaçların hem pahalı hem de yan etkilerinin fazla oluşundan dolayı araştırmacılar, etnofarmakolojik ve fitoterapik çalışmalarla, bitkilerden ilaç elde etmeye yönelmişlerdir.



Yapılan literatür taramalarında, halk arasında strese karşı yaygın olarak kullanılan rezene, kedi otu ve oğul otu bitkilerinin stres üzerine etkilerine dair çok az bilimsel çalışmaya rastlanmıştır.

Bu nedenlerden dolayı, bu çalışmada, Paxil (paroksetin), rezene (*Foeniculum vulgare*), kedi otu (*Valeriana officinalis*) ve oğul otu (*Melissa officinalis*)'nun, açlık ve kafein stresine maruz bırakılmış hayvanların kan, karaciğer ve beyin glukoz ve toplam lipid seviyelerine etkileri araştırılmıştır.

## 2.1. Önceki Çalışmalar

Sebastián Fernández ve arkadaşlarının ortalama 250 gr'lık yetişkin erkek Wistar sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, *Valeriana officinalis*'in yapısındaki bir flavonoid glikozid olan linarinin sedatif ve uyku getirici özellikleri üzerinde durulmuştur. Çalışma sonucunda *Valeriana*'nın etanol özütünden elde edilen linarinin 7 ve 14 mg/kg'lık dozlarının intraperitoneal olarak verilmesi, sodyum tiopental ile oluşturulan uykunun zamanını artırdığı, 4 mg/kg'lık dozun ise ortalama bir sedatif etkiye sahip olduğu fakat uyku zamanını artırmadığı görülmüştür. Buna karşılık *Valeriana officinalis*'in esansiyel bileşiklerinden sayılan valeranik asidin 5 mg/kg'lık intraperitoneal enjeksiyonunun holeboart testine göre herhangi bir sedatif etkisi ve uyku zamanını artırıcı etkisi gözlenmemiştir. Böylelikle, bu çalışma ile, *Valeriana officinalis*'in, en önemli aktif bileşeni sayılan valeranik asidin, linarin ile birlikte alınmadığında, terapötik öneme sahip olmadığı da ortaya çıkmıştır [15].

Sandra Gutierrez ve arkadaşları, kedi otu özütünün genç, sağlıklı gönüllüler üzerinde, ruh halini değiştirip değiştirmeyeceğini veya psikomotor performansı iyileştirip iyileştirmeyeceğini ortaya koymak için yaptıkları çalışmada, placeboya kıyasla, kedi otu özütünün 600, 1200 ve 1800 mg'lık dozlarını denemişlerdir. Deneyin sonucunda kedi otunun, genç, sağlıklı bireylerde ruhsal durumu iyileştirici veya psikomotor aktiviteyi iyileştirici etkiye sahip olmadığı görülmüştür [16].

H. Özbek ve arkadaşları *Foeniculum vulgare* (F.V.) uçucu yağının hepatoprotektif etkisi üzerinde çalışmışlardır. Çalışmada, 180-200 gr ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley sıçanların CCl<sub>4</sub> ile harap edilmiş karaciğerleri, F.V. uçucu yağı ile tedavi edilmek istenmiştir. F.V. uçucu yağının, akut CCl<sub>4</sub>'ün meydana getirdiği hepatotoksititeyi inhibe ettiği, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP) ve bilirubin seviyelerini yükseltmesiyle kanıtlanmıştır. Fakat bu etkiden F.V.'nin hangi bileşiğinin sorumlu olduğu bulunamamıştır [17].

H. Sadraei ve arkadaşları, *Melissa officinalis* (M.O.) uçucu yağının ileum kasılmaları üzerine rahatlatıcı etkileri üzerine çalışmışlardır. Hem M.O. uçucu yağı, hem de onun ana komponentlerinden olan citral, 200-250 gr ağırlığındaki erkek Wistar sıçanlardan izole edilen ileum parçalarında, KCl, asetilkolin ve serotonin (5-HT) ile oluşturulan kasılmaları kuvvetli inhibitör etkisine sahiptir. Bu etkiyi  $Ca^{+2}$  iyon kanalları üzerindeki inhibisyon ile yapmaktadırlar. Bu çalışma ile, M.O. uçucu yağının ve citralin gastrointestinal spazmların (spazmolitik hastalıkların) tedavisinde faydalı olabileceği ortaya konmuştur [18].

Münir Oktay ve arkadaşları in vitro olarak *Foeniculum vulgare* tohumu özütlerinin antioksidan aktiviteleri üzerine çalışmışlardır. Çalışmada rezene tohumlarının sulu ve etanol özütlerinin antioksidan aktivitesi, bütil hidroksianisol (BHA), bütil hidroksitoluen (BHT) ve  $\alpha$ -tokoferol gibi standart antioksidanlar ile karşılaştırılarak belirlenmiştir. Sonuçta rezene tohumlarının su ve etanol özütü güçlü antioksidan özelliği göstermiştir. Rezenenin 10  $\mu$ g sulu özüt %99.1, etanol özütü ise %77.5 oranında linoleik asit sistemindeki peroksidasyon inhibisyonuna sebep olmuştur. Bu oran,  $\alpha$ -tokoferolün aynı dozunun etkisinden (%36.1) oldukça yüksektir [19].

Glass ve arkadaşlarının yaşlı gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada kedi otunun sedatif ve bilinci zayıflatıcı etkilerinin olup olmadığını tespit etmeye çalışmışlardır. Çalışma sonuçları göstermiştir ki; akut dozlardaki kedi otu, sedatif ve bilinci zayıflatıcı etkilerin göstergesi olan subjektif etkiler üretmemektedir [20].

Mukhopadyay S. ve arkadaşları, kronik kafein tüketiminin etkilerine çalışmışlardır. Kafeinin kronik olarak 22-30 ardışık gün, günde 20 mg/kg, ağızdan verilmesi farelerde hepatik katalaz enziminin ve süperoksit dismutazın (S.O.D.) aktivitelerini artırırken lipid peroksidasyonunu azaltmıştır. Çalışmada, farelerde Ehrlich ascites (karında su toplanması) tümörü oluşturulmuş ve Ehrlich ascites karsinoma (E.A.C.) hücrelerinin gelişimi, hepatik katalaz ve S.O.D. aktivitelerini artırırken lipid peroksidasyonunu azaltmıştır. Fakat E.A.C. hücrelerinin gelişimi esnasında kafeinin 12 gün boyunca uygulanması, karaciğerdeki E.A.C. ile oluşturulan katalaz, S.O.D. ve lipid peroksidasyonu değişimleri, kontrol değerlerine benzer şekilde eski haline dönmüştür. Çalışmadan elde edilen bu sonuçlarla, kafeinin antioksidan özelliği ile antikanserojen bir etki gösterebileceği önerilmektedir [21].

Koridze ve arkadaşları, 200-300gr ağırlığındaki yetişkin Wistar sıçanlar üzerine yerleştirilmiş elektrotlarla, immobilizasyon (hareketsiz bırakma) stresinin uyanıklık-uyku siklusu üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, immobilizasyon stresi uyanıklık zamanını arttırırken uykuyu azaltmıştır. Sıçanların genel davranışlarına bakıldığında,

immobilizasyon stresi motor aktivitede artışa sebep olmuştur. Bu deneysel sonuçların analizine göre, uyanıklığın artması ve uyku azalmasının sebebinin, immobilizasyon stresi ile merkezi sinir sisteminin uyarılması olduğu ortaya konmuştur [22].

Vermetten ve arkadaşları, uzun süreli paroksetin tedavisinin travma sonrası stres hastaları (PTSD)'nda hipokampus hacmi ve açıklama hafızası üzerine etkilerinin araştırmışlardır. Çalışma 20 PTSD hastası üzerinde yapılmış ve paroksetin tedavisine 9-12 ay boyunca devam edilmiştir. Paroksetin tedavisi ile PTSD semptomlarında %54'ten %38.6'ya doğru bir düşüş gözlenmiştir. Tedavi aynı zamanda sözlü açıklayıcı hafızanın da önemli oranda gelişmesini sağlamış, fakat bu gelişme figüral hafızada görülmemiştir. Bu tedavinin önemli bir etkisi de hipokampus hacmini %4.6 oranında artırmış olmasıdır. Paroksetin tedavisi ile hipokampus hacmi 1857.3mm<sup>3</sup>'ten 1942.9mm<sup>3</sup>'e yükselmiştir. Hipokampus hacmindeki artış hem sol (%5.6, 1807.6mm<sup>3</sup>'ten 1909.3mm<sup>3</sup>'e) hem de sağ (%3.7, 1906.9mm<sup>3</sup>'ten 1976.7mm<sup>3</sup>'e) hipokampusta olmuştur. Bununla birlikte tedavi ile, tüm beyin hacminde bir değişiklik meydana gelmemiştir. Bu çalışma ile, PTSD hastalarında stres ile oluşan hipokampal atrofinin geriye döndürülmesinde paroksetinin etkili olabileceği ortaya konmuştur [23].

Nechmad ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bir serotonin geri emilim inhibitörü (SSRI) olan paroksetinin 10mg/kg'lık dozunun 9 ve 21 günlük intraperitoneal enjeksiyonundan sonra fare serum ve beyindeki allopregnanolon (THP) ve 5 $\alpha$ -dihidroprogesteron (DHP) sentezlerini karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında denek olarak 57 tane 25-30gr ağırlığındaki erkek fare kullanmışlardır. Beynin korteks, koku alma bölgesi ve hipotalamusta sentezlenen DHP seviyesi, paroksetinin 9 günlük uygulanmasından sonra önemli derecede artmıştır. Buna karşılık THP sentezindeki önemli artış ancak 21 günlük paroksetin uygulamasından sonra gerçekleşmiştir. Serumdaki DHP sentezi, paroksetinin 9 günlük muamelesinden sonra önemli miktarda artarken 21 gün sonra normal değerine geri dönmüştür. Bununla birlikte ne 9 günlük ne de 21 günlük paroksetin uygulanmasından sonra serum THP seviyesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki, paroksetin verilmesi, tedavi süresine bağlı olarak, DHP ve THP seviyesini farklı şekillerde arttırmaktadır. Sonuçta, beyin THP'sinin, paroksetinin anksiyolitik ve antidepresif etkilerinin sebebi olabileceği, bu çalışma ile önerilmiştir [24].

Andreatini R. ve arkadaşları, kedi otu özütünün anksiyete üzerine etkisi ile ilgili yaptıkları çalışmada, anksiyete hastası olan 36 kişiye, 4 hafta boyunca, günlük 82,3 mg'lık dozda kedi otu özütü vermişler ve sonuçları diazepam ve placebo kontrol gruplarına göre Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) ile değerlendirmişlerdir. Analizlere göre, kedi otu, diazepam ve placebo gruplarında temelde önemli farklılık gözlenmemiştir. Fakat başlangıç

dataları, kedi otu özütünün, anksiyetenin psişik semptomlarına karşı potansiyel bir anksiyolitik etkisinin olduğunu göstermiştir [25].

David Ricart-Jané ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, erkek Wistar sıçanlarda, immobilizasyon stresinin ara metabolizma ve lipoprotein sirkülasyonu üzerine etkilerini araştırmışlardır. Stres oluşturmak için sıçanlar günlük iki saat hareketsiz bırakılmışlardır. Deneme 5 ve 4 günlük iki periyotta gerçekleştirilmiştir ve periyotlar arasında hayvanların dinlenmesi için iki gün bırakılmıştır. İmmobilizasyon stresi sonucunda günlük kilo alma ve yem yemede azalma, buna karşılık adrenal bezlerin ağırlığında artma meydana gelmiştir. Lipoprotein sirkülasyonuna bakıldığında, akut ve kronik stres sonucunda, muhtemelen VLDL (very low density lipoprotein) metabolizmasına bağlı olarak VLDL ve TAG (triacilgliserol) miktarında azalma olmuştur. Buna karşılık LDL (low density lipoprotein)'de hafif miktarda artış gözlenirken, HDL (high density lipoprotein)'de önemli oranda artış meydana gelmiştir. HDL'deki artışa bağlı olarak plazma toplam kolesterol miktarı da artmıştır. Çalışmada, lipoproteinlerdeki bu değişimleri lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzimlerinin aktivite ve düzenlenmeleriyle ilgili olabileceği de ileri sürülmüştür [4].

Yamato ve arkadaşları, kahve ve onun komponentleri olan kafein ve klorojenik asidin stresi azaltıcı etkileri üzerinde çalışmışlardır. Sıçan hipokampusündeki serotonerjik ve dopaminerjik sistemler üzerine kahve, stres ve bunların interaksiyonlarının etkilerini anlayabilmek için beyin mikrodializi kullanılmıştır. 100dk'lık tutukluluk stresi, hipokampüsteki dopamin ve serotonin seviyelerinde artışa neden olmuştur. Sonra 100dk'lık rahatlama zamanı, bu değerleri normal seviyesine düşürmüştür. 3.3mg/kg kahve veya 1.7mg/kg kafein verilmesi de tutsaklık stresi ile artan nörotransmitterlerin, özellikle de 5-HT'nin seviyelerini düşürmüştür. Fakat bu etki ne salin verilenlerde ne de 1.7mg/kg klorojenik asit verilenlerde gözlenmemiştir. Bu çalışma ile, kahvenin, tutsaklık stresini azaltmaya sebep olduğu ve bu etkiyi de kafein sayesinde gösterdiği ileri sürülmüştür [26].

Lane ve arkadaşları, kafein tüketiminin, gün boyu iş yerinde ve akşam evde, kardiyovasküler ölçümler ve stresle alakalı hümorale aktivite üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışma, sağlıklı, sigara içmeyen, kadın ve erkek 47 denek üzerinde yapılmıştır. Deneklere 500mg'lık (kabaca 4 fincan koyu kahve) kafein verilmesinden sonra, sabah iş saatinin başlangıcından, akşam yatana kadar, kan basıncı ve kalp atış hızları kaydedilmiştir. Kontrol ile karşılaştırıldığında, 500mg'lık kafein dozu, ortalama sistolik kan basıncını gün boyunca 4mmHg civarında yükseltmiştir. Bununla birlikte kafein ile lokasyon (ev-iş, gündüz-akşam) arasında önemli bir farklılık görülmemiştir. Kafein verilen grupta adrenal salınımı %32 oranında artarken, noradrenalin ve kortizol miktarında bir değişiklik olmamıştır. Stres

hormonlarının salınımı, gündüz iş yerinde, akşam evdekinden daha fazla olmuştur. Fakat kafein ile lokasyon arasında, stres hormonlarının salınımı açısından, bir ilişki bulunmamıştır. Kafein dozunun akşam evdeki stres oranı üzerine bir etkisi olmazken, gündüz iş yerindeki stresi hafifçe arttırdığı görülmüştür. Yani kafein günlük hayattaki stresli olaylara karşı sempatik adrenal-medulla cevabını arttırabilmektedir. Bu çalışma ile, yetişkin populasyonda, kafein tüketiminin, kalp basıncında değişikliklere sebep olmasından dolayı, stresin neden olabileceği koroner kalp hastalıkları riskini artırabileceği ileri sürülmüştür [27].

Şeler ve arkadaşları, bir yıldan fazladır depresyon hastası olan 15 bayan üzerinde, paroksetin tedavisi öncesinde ve sonrasındaki bazı biyokimyasal değerleri araştırmışlardır. Tedavi öncesi, depresyonlu hastalarda serum 5-HT ve kortizol konsantrasyonları sağlıklı kişilerinkinden önemli oranda daha yüksek iken platelet 5-HT, platelet monoamino oksidaz (MAO) ve plazma prolaktin seviyelerinde önemli bir farklılık gözlenmemiştir. 4 haftalık paroksetin tedavisinden sonra, hastaların % 45'inde iyi terapötik cevaplar gözlenmiştir. Tedavi sonucunda platelet 5-HT konsantrasyonunda önemli oranda düşme görülmüştür. Fakat serum 5-HT değerinde, platelet MAO aktivitesi, plazma kortizol ve prolaktin seviyelerinde önemli bir değişiklik olmamıştır [28].

Rademacher ve arkadaşları, bir kısmı bağlanarak hareketleri engellenen, bir kısmı da serbestçe hareket ettirilen 300-350 gr ağırlığındaki 20 tane erkek Sprague-Dawley sıçan ile, bir seçici serotonin geri emilim inhibitörü olan paroksetin ve güçlü bir 5-HT<sub>2A</sub> reseptör antagonisti olan amperozidin akut verilmesinin sosyal yaşam üzerine etkilerini araştırmışlardır. 0.1mg/kg paroksetinin intraperitoneal enjeksiyonu ile, 1,3 ve 5mg/kg amperozid verilenlerde sosyal iletişim artarken, ne 1 ne de 10mg/kg paroksetin verilmesi sosyal iletişimi attırmamıştır. Paroksetinin sadece en düşük dozu sosyal birliği geliştirmesine karşılık amperozidin bütün dozları sosyal birliği arttırmıştır. Amperozid verilenlerde, diğer hayvanlarla birlikte geçirilen zamanın paroksetin verilenlere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sosyal iletişimi arttırmada, amperozidin akut uygulamasının, paroksetinin akut uygulamasından daha etkili olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile, amperozidin, paroksetinin yan etkilerinden muzdarip olan sosyal anksiyete hastaları için etkili alternatif bir tedavi olabileceği ileri sürülmüştür [29].

J. Zhou ve arkadaşları,tekrarlanmış tutsaklık stresi sonrasında, sıçanlarda, adipoz doku ve karaciğer glukoz metabolizmasındaki değişimleri incelemişlerdir. Çalışmada, 12 haftalık yaşta ve 350gr ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley sıçanlar, 3 gün boyunca, günde 3 saat Perpex tutsaklık tüplerinde tutulmuşlardır. Tutsaklık stresi ile sıçanlar, hipofajiye bağlı olarak kilo kaybetmişler ve stres uygulamasından sonraki 8 hafta içinde bile kontroldeki sıçanlarla aynı kiloya ulaşamamışlardır. Stresten 1gün sonra, tam kan glukoz seviyesi yükselmiş fakat buna



karşılık adiposit glukoz kullanımı inhibe edilmiş ve kas glukoz transportu değişmemiştir. Bu çalışma ile görülmüştür ki, hem tutsak olan sıçanlarda, hem de iki kat beslenmiş sıçanların bulunduğu grupta glukoz transportu artmış fakat glikojen sentezi sadece tutsak sıçanlarda artmıştır. Bunun da, glukoz seviyesinin artışının sebebi olduğu ileri sürülmüştür[30].

George Wake ve arkadaşları, mental fonksiyonları yeniden kazandırmak veya kuvvetlendirmekle meşhur olan *Melissa officinalis*'i de içine alan bazı Avrupa tıbbi bitkilerinin etanol ve su özütlerinin, insan MSS kolinerjik reseptör bağlayıcı aktivitesi üzerinde çalışmışlardır. İnsan oksipital korteksten alınan parçaların membran homojenatları üzerine özütleri uygulanmasıyla, nikotik ve muskarinik Ach reseptörleri için farklı bitkilerle farklı sapmalar görülmüştür. Bu çalışmada sonuç olarak, bitki türlerinin(????tür isimleri) hiçbirinden gerçek asetilkolin reseptör agonisti izole edilemediğinden, çalışmada kullanılan bitkilerin Alzheimer ve yaşa bağlı diğer nörodejeneratif hastalıklarda transmitter/reseptör yönlü terapilerde ve bilinç kaybı durumlarında iyileştirici olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur[31].

Clare Stevinson ve Edzard Ernst'in, *Valeriana officinalis*'in insomnia (uykusuzluk) hastalığına etkisi üzerine yaptıkları çalışmada, rasgele seçilmiş insomnia hastalarının bir kısmına sulu kedi otu özütü, bir kısmına da placebo 14 gün boyunca verilmiş ve terapötik etkiler anket ve uyku oran skalası ile (sleep rating scale) analiz edilmiştir. Sonuçta kedi otu grubundan 26 kişide ve placebo grubundan 10 kişide uyku sürecinde gelişme gözlenmiştir.  $x^2$  testi ile analiz edildiğinde bu farklılıkların istatistik olarak önemli olduğu görülmüştür [32].

Donath F. ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, 22-55 yaşları arasındaki 4 erkek, 12 bayandan oluşan 16 psikofizyolojik insomnia hastası üzerinde, kedi otu özütünün insanlarda uyku yapısı ve kalitesine etkisini araştırmışlardır. Objektif ve subjektif uyku parametreleri üzerine etkisini görebilmek için, kedi otu özütü, deneklere kısa (tek doz) ve uzun (14 günlük multiple doz) dönem olarak verilmiştir. Kedi otunun tek dozundan sonra, ne uyku yapısı ne de subjektif uyku özellikleri üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir. Multiple doz uygulamasından sonra, sonuçlar polisomnografi ile karşılaştırıldığında, hem placebo hem de kedi otu grubunda, uykunun önemli oranda arttığı görülmüştür. Kedi otu muamelesi ile, subjektif uyku döneminde azalmaya doğru, subjektif ve objektif uyku dönemleri arasındaki korelasyonda artmaya doğru bir meyil gözlenmiştir. Çalışmadaki kayda değer bir bulgu ise, kedi otu muamelesi ile yan etkilere oldukça düşük rastlanmış olmasıdır. Sonuçta bu çalışma ile, *Valerianaceae* familyası türlerine ait bitki özütlerinin insomnia hastalarında uyku yapısı ve uyku kalitesi üzerinde pozitif etkiler gösterdiği ve bu özütlerin, ılımlı psikofizyolojik insomnia hastalarının tedavisinde kullanılabileceği ortaya çıkarılmıştır [33].

Christensen ve arkadaşları, bir SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) antidepresan olan paroksetin (Paxil)'in doğum öncesi dönemde kronik olarak verilmesinin, fare yavrularının bilinçsel gelişimi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada dişi farelere, çiftleşmeye alınmadan önceki 2 hafta boyunca, bir kısmına 30mg/kg/gün paroksetin verilmiştir. Paroksetin verilmeyen bir grup ise kontrol olarak kullanılmıştır. Daha sonra bu dişi fareler çiftleşmeye alınmışlardır. Doğan yavruların, motivasyon, hafıza ve öğrenme yetisini ölçmek için 5 adet farklı test uygulanmıştır (labirentler, suda yüzdürme, kaçınma vb.) bu testler sonucunda, doğum öncesi kronik paroksetin verilmesinin, bilinç gelişimi üzerine herhangi bir tesiri olmadığı görülmüştür [34].

Korcsok ve arkadaşları, mikrodializ ile, paroksetinin akut ve kronik olarak muamelelerinin sıçan hipokampusundaki ekstraselüler noradrenalin üzerine olan etkilerine çalışmışlardır. Çalışmada 250-300 gr ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley sıçanlara paroksetin akut (5 mg/kg'lık tek subkutan enjeksiyon) ve kronik (14 gün boyunca günde iki defa 5 mg/kg'lık subkutan enjeksiyon) olarak muamele edilmiştir. Paroksetinin tek doz enjeksiyonunun sıçan hipokampusundaki noradrenalin seviyesine istatistik olarak önemi bir etkisi olmamıştır. Buna karşılık paroksetinin kronik olarak uygulanması, noradrenalin seviyesini kontrole kıyasla yaklaşık iki kat yükselterek, değerin  $17.0 \pm 2.48$  iken  $30.1 \pm 2.98$  olmasını sağlamıştır. Yine, paroksetinin kronik uygulanmasıyla sıçan hipokampusundaki 5-HT seviyesi de  $15.5 \pm 2.15$ 'ten  $30.4 \pm 4.31$ 'e yükselmiştir. Sonuçta, bu çalışmayla, noradrenalin fonksiyonundaki artışın, paroksetinin ve muhtemelen diğer seçici serotonin geri emilim inhibitörlerinin antidepresan etkilerine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [35].

A. Cerny ve K. Schmid, insomnia hastalığı için, kedi otu/oğul otu kombinasyonunun uyku getirmeye yardımcı etkisi üzerinde çalışmışlardır. Çalışmada 20-70 arası insomniadan muzdarip sağlıklı bay ve bayan gönüllülere 30 gün boyunca, günde 3 kez, 120 mg kedi otu özütü, 80 mg oğul otu özütünden oluşan karışım verilmiştir. 30 gün sonunda, gönüllülere sorular sorularak ilaca karşı toleransları değerlendirilmiştir. Bitki karışımı, kedi otu/ oğul otu grubunda %83 ve placebo grubunda ise %9 oranında tolerans sağlanmıştır. 2 grup arasında yan etkilerin sıklığı açısından istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Laboratuvar testlerine bağlı olarak, fiziksel çalışma ve iyiye gidiş oranında da önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Buna karşılık placebo grubuna (%9) göre kedi otu/oğul otu grubunda (%33) uyku kalitesinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve bu kombinasyonunun daha iyi tolere edildiği ortaya çıkmıştır [36].

Serova ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, sıçan beynindeki locus coeruleus (L.C.) bölgesindeki noradrenalin biyosentezini sağlayan enzimlerin transkripsiyonu üzerine

immobilizasyon stresinin etkisini araştırmışlardır. Bunun için, 250-300gr ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley sıçanlar tek 2 saatlik akut ve günlük 2 saatlik kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılmışlardır. Bu sıçanların beyninde dopamin b-hidroksilaz (DBH), tirozin hidroksilaz (TH) ve GTP siklohidrolaz I (GTPCH) seviyelerine bakılmıştır. Kronik stres sonucunda L.C.'de, DBH immunoreaktif protein seviyesi artmıştır. Yine buna paralel olarak akut immobilizasyon stresi ile, TH, DBH ve GTPCH mRNA seviyelerinde de kontrole kıyasla yaklaşık %300-%400'lük bir artış gözlenmiştir. Kronik stres ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. 30dk'lık tek bir immobilizasyon stresi bile ilgili genlerin transkripsiyonunu önemli derecede artırmıştır. Bu çalışma ile öncelikle, L.C.'de katekolamin biyosentetik enzimlerinden sorumlu genlerin transkripsiyonal aktivitesinin stres ile arttığını ortaya çıkarmıştır. Yine bu çalışma ile, TH'ye ek olarak, DBH ve GTPCH gen ekspresyonundaki değişimlerin, stresin ve stresin neden olduğu hastalıkların gelişmesine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür [37].

Sugimoto ve arkadaşları, farelerde immobilizasyon stresi ile oluşturulmuş hiperglisemi üzerine diazepam ve tandospirone gibi anksiyolitiklerin etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada 28-32gr ağırlığında erkek fareler denek olarak kullanılmıştır. Farelerde immobilizasyon stresi oluşturmak için, hayvanlar, 3.5×8.5×2.3cm ebatlarında kafesler içinde tutulmuşlardır. Daha sonra diazepam intraperitoneal, tandospirone ise subkutan olarak enjekte edilmiştir. Sonuçta, stresin hiperglisemi etkeni olduğu bu çalışma ile bir kez daha ortaya konmuştur. Diazepam da stressiz farelerde hiperglisemiye sebep olmuştur. Bu glisemik etkisinden dolayı immobilizasyon sonucu olan hiperglisemiye etki etmemiştir. Buna karşılık tandospirone (serotonerjik anksiyolitik) immobilizasyon stresi ile oluşturulmuş yüksek kan glukozunu belirgin şekilde düşürmüştür [38].

M. Hangreaves ve arkadaşlarının, sıcakta yapılan egzersiz esnasında meydana gelen hipergliseminin mekanizmasını belirlemek için yaptıkları çalışmada, bir grup erkek deneğe 40dk 20°C'de (kontrol), bir grup deneğe ise 40°C'de egzersiz yaptırılmıştır. Görünür ve görünmez glukoz oranlarını ölçerek glukozun kullanımını incelemişlerdir. İki grup arasında oksijen kullanımı açısından fark görülmemiştir. 40dk'lık egzersiz sonrasında, kalp atışı, rektum sıcaklığı, solunum oranı ve plazma laktat, sıcakta egzersiz yapan grupta daha yüksek bulunmuştur. Grupların plazma glukoz seviyeleri, normalde birbirine yakın iken (kontrol 4.54±0.19 mmol/lit, sıcakta 4.81±0.19 mmol/lit) sıcakta egzersiz esnasında kontrole kıyasla artmıştır (5.45±0.18 mmol/lit). bu görünür plazma glukoz sonuçları, 30dk'lık egzersiz sonrasında meydana gelmiştir. Bununla birlikte, plazma katekolaminler sıcakta egzersiz yapan grupta, 10 ve 40 dk'lık egzersiz sonrasında kontrole göre daha yüksek bulunurken, plazma glukagon, kortizol ve büyüme hormonunun ancak 40dk'lık egzersiz sonrasında kontrole göre



daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile, sıcakta yapılan egzersiz ile oluşan hipergliseminin, tüm beden glukozunda bir değişiklik olmaksızın, karaciğer glukozunda artışa sebep olduğu ileri sürülmüştür [39].

Schulz ve arkadaşları tarafından yapılan bir pilot çalışmada uyku zorluğu çeken 14 yaşlı bayandan rasgele seçilmiş bir kısmına kedi otunun etanol özütü ve bir kısmına da placebo 8 gün süreyle verilmiştir. Uyku, subjektif olarak 8 gün ve objektif olarak polisomnografi ile 3 gece ölçülmüştür. Gruplar arasında uykunun gelişinde, uyanıklık zamanında, REM uykusunda, muamelenin ilk gecesi ile son gecesi arasında bir farklılık görülmemiştir [40].

Efendiev A. M. ve Kerimov B. F. , açlığın çeşitli beyin yapılarının sinaptosomal ve mitokondrial fraksiyonlarındaki lipid peroksidasyonu üzerine etkisine çalışmışlardır. 1, 2, 3, 4, 5 ve 7 günlük açlık periyotları ile, sıçan beyin korteksi, subkorteks beyin yapıları ve bunlardaki sinaptosomal ve mitokondriyal fraksiyonların homojenatlarında lipid hidroksitler ve malonik dialdehit içeriği ölçülmüştür. Sadece 5-7 günlük uzun dönem açlık sonrasında beyin bölgelerinde, özellikle de sensomotor kortekste lipid peroksidasyonunun açık şekilde yoğunlaştığı görülmüştür. Bu çalışma ile, uzun dönem açlık boyunca sinir hücrelerinin fraksiyonel komponentleri ve yapısında oluşan bozulmanın sebebinin lipid peroksidasyonunun aktivasyonu olduğu ileri sürülmüştür [41].

Schulz ve arkadaşları, uyuma zorluğu çeken 14 yaşlı kişi üzerinde kedi otu özütünün uyku poligrafisine etkilerine çalışmışlardır. Deneklerin 6'sına placebo, 8'ine kedi otu özütü akut ve kronik (7 günlük) uygulama ile verilmiş ve birer hafta aralıklarla 3 gece polisomnografileri alınmıştır. Sonuçta kedi otunun SWS (slow-wave sleep)'de artışa, K-komplekslerinin birinci yoğunluklu uyku basamağında düşüşe sebep olduğu görülmüştür. Buna karşılık, uykunun gelmesi veya uykunun gelişinden sonraki uyanık kalma süresi ve REM (rapid eye movement) uykusu üzerine etkisi görülmemiştir [42].

Panin L. E. ve Kuz'menko D. I.'nin açlık boyunca karaciğer mitokondrisindeki depo lipidlerin oksidasyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada, 72 saat aç bırakılmış sıçanlarda, karaciğer mitokondrisinde, bazı inhibitörlerin etkisiyle solunum ve ATP sentezi yoğunluğunda kayda değer bir değişiklik gözlenmiştir. Bu çalışmada, stres şartları altında, ATP sentezi ek yolunun biyolojik önemliliği vurgulanmıştır [43].

A.-S. Abdul-Ghani ve R. Amin'in sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, *Foeniculum vulgare* yaprağının kaynamış suda liyofilize edilerek ve kaynamamış soğuk suda bekletilerek hazırlanmış iki tip özütünün vasküler aktivite üzerine etkilerine bakmışlardır. Kaynamış su ile hazırlanan özütten yüksek dozda verilen sıçanlarda, arteriyel kan basıncında düşme görülürken,

nabız ve solunum sayısında bir değişme olmamıştır. Bu hipotansif etkinin adrenerjik, muskarinik, gangliyonik veya serotonerjik reseptörler tarafından azaltılmadığı, buna karşılık histamin antagonistlerinin orta dozdaki özütün hipotansif etkisini inhibe ettiği görülmüştür. Kaynamamış suda hazırlanan özüt ise çok az bir hipotansif etki göstermiştir [44].

Wing E. J. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, konukçunun T hücreleri ile savunması üzerine açlığın etkisini araştırmışlardır. Farelerde 72 saatlik açlık ile, T hücrelerinin miktarında timositlerde %98'lik, dalak hücrelerinde %82'lik ve periferel kan hücrelerinde %44'lük düşüş görülmüştür. Açlık, periferel kandaki lenfositlerin yüzdesini azaltırken, gronülositlerin yüzdesini arttırmıştır. Daha sonra aç bırakılmış farelere *Listeria monocytogenes* intravenöz enjekte edildiğinde, fareler buna karşı direnç göstermişlerdir. Aç bırakılmış farelerde T hücrelerinin selülaritesi, muhtemelen açlık stresi esnasında üretilen kortikosteroidlere bağlı olarak düşmüştür. Her ne kadar aç fareler, açlıktan sonra verilen *Listeria*'ya direnç göstermiş olsalar da, T hücresine bağlı bağışıklığın gelişme miktarında düşüş gözlenmiştir [45].

Elia M. ve arkadaşları, 6 sağlıklı, şişman olmayan yetişkinde, bir gecelik ve 4 günlük toplam açlık sonucu bazal kan gliserol konsantrasyonu ve gliserol dönüşüm oranını, nonradyoaktif infüzyon tekniği ile belirlemişlerdir. Bazal kandaki gliserol konsantrasyonu açlıktan önceki ana değeri olan  $54 \pm 8$  mumol/l'den, 4 günlük açlık sonrasında  $154$  mumol/l'ye yükselmiştir. Gliserol dönüşüm oranı da, bazal kan gliserol konsantrasyonu ile korelasyon göstererek açlıktan önceki temel değeri olan  $115 \pm 17$  mumol/dk'den  $304 \pm 20$  mumol/dk'ye yükselmiştir. Açlıktan önce tahmin edilen net yağ oksidasyonu  $3.00 \pm 0.47$  kJ/dk iken 4 günlük açlıktan sonra  $4.00 \pm 0.14$  kJ/dk'ye yükselmiştir [46].

Hendriks ve arkadaşlarının çalışmasına göre *Valeriana officinalis*'in ana komponentlerinden olan valeranik asidin farelere intraperitoneal olarak enjeksiyonu ile nonspesifik bir merkezi depresan etkisi görülmüştür. Bu etki valeranik asitin yaklaşık  $100$  mg/kg'lık dozunun verilmesiyle ortaya çıkmıştır. Valeranik asitin daha yüksek dozunun toksik olduğu da bilinmektedir.  $50$  mg/kg'lık dozdaki valeranik asit ise, farelerde lokomotor aktiviteyi düşürmüş ve barbütirat ile yapılan uyku testini de uzatmıştır [47].

Leathwood ve Chauffard'ın çalışmasında, hafif insomnia çeken 8 gönüllü hastadan bir kısmına placebo, bir kısmına  $450$  mg'lık, bir kısmına da  $900$  mg'lık sulu kedi otu özütü 12 gece verilmiştir. Placebo ile karşılaştırıldığında her iki kedi otu grubunda da uyku döneminde önemli oranda artış gözlenirken, toplam uyku zamanında ve uyku esnasındaki hareketlilikte bir farklılık olmamıştır. Subjektif ölçümlerde, muamelenin ertesi sabahı uykulu olma hali, placeboya göre sadece  $900$  mg'lık kedi otu verilen grupta önemli ölçüde artmıştır [48].

Gatsko G. G. ve arkadaşları, açlığın, genç ve yaşlı sıçanların kanlarındaki peroksidasyonu ve yağ asidi kompozisyonu üzerine etkisine çalışmışlardır. 48 saatlik açlıktan sonra 4-5 aylık genç sıçanlarda kan serumunun malonik dialdehit içeriğinde bir değişiklik olmaz iken bu, yaşlı hayvanlarda (24-26 aylık) azalmıştır. Aynı zamanda, kan serumunun yağ asidi kompozisyonu her iki deney grubunda da benzer şekilde değişmiştir. Doymuş yağ asidi miktarında artış gözlenirken doymamış yağ asidi miktarında düşüş gözlenmiştir. Toplam serbest yağ asidi miktarı ise aç bırakılmış genç sıçanlarda artarken, yaşlılarda değişmemiştir [49].

Singh S. ve Gupta N.'nin yaptığı çalışmada, diyetteki yağ kaynakları olan hardal ve yer fıstığı yağlarının, açlık esnasında, beyindeki lipid metabolizması üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bunun için albino sıçanlar 3 ve 5 günlük açlığı takip eden 8 hafta bu yağlarla beslenmişlerdir. Beyindeki galaktolipitler, diyetteki yağlardan ve açlıktan etkilenmemişlerdir. Halbuki beyin fosfolipitlerinde önemli miktarda artış olmuştur. Kolesterolün ise, yer fıstığı yağı ile beslenen gruplarda arttığı ve aç bırakılmış gruplarda önemli derecede azaldığı bulunmuştur [50].

Benett W. M. ve arkadaşları, psikososyal stresin ve stresi artırıcı olarak kafein uygulanmasının nefropati oluşumu üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada 4 grup erkek fare kullanılmıştır. 1. ve 2. gruplardaki hayvanlar 5 ay boyunca Henry-Stephens kompleks populasyon kafeslerinde psikolojik strese tabi tutulmuşlardır. 2. grubun içme suyuna ayrıca 800µgr/ml kafein eklenmiştir. 3. ve 4. gruplar kontrol grupları olarak belirlenmiş ve 3. gruba hiçbir muamelede bulunulmazken 4. grubun içme suyuna 800µgr/ml kafein ilave edilmiştir. Stresli hayvanlarda kronik barsak nefropatisi gelişmiştir. Nefropati, içme suyuna kafein katılmış olan stresli grupta, diğer stresli gruba göre birkaç kat daha fazla gelişmiştir. Barsak fibrozu gelişme yüzdesi  $18.0 \pm 1.4$  olan 2. grupta,  $15.2 \pm 2.3$  olan 1. gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Her iki stresli grupta da fibroz oranı, stressiz hayvanlardakinden daha yüksektir ( $p < 0.001$ ). Sonuçta, uzun süreli stresin, böbrekteki morfolojik değişimlerin ve kronik barsak nefritlerinin öncüsü olabileceği ortaya konmuştur [51].

Leathwood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 128 zayıf ve düzensiz uykuya sahip bayan ve erkek denek üzerinde *Valeriana officinalis* kökünün sulu özütü ( $2 \times 200$  mg/gün) (60 mg kedi otu +30 mg şerbetçi otu çiçek özütü) ve placebo gece yatmadan bir saat önce verilmiştir. Placebo ile kıyaslandığında kedi otu verilenlerde uyku dönemi ve kalitesi önemli ölçüde gelişmiş ve kedi otu grubunda placeboya göre gece uyanıklığı daha az görülmüştür [52].

Leathwood ve Chauffard, 10 genç bayan gönüllü üzerinde 4 gece uyku laboratuvarında EEG ölçümleri yapmışlardır. Gönüllülere 2 gece 400mg sulu kedi otu özütü, diğer iki gece de placebo verilmiştir. İki uygulama arasında total uyku zamanı, REM uykusu ve uyku döneminde herhangi önemli bir farklılık gözlenmemiştir [53].

Yaffee S. ve arkadaşları, erkek farelerde uzun süreli açlığın plazma serbest yağ asidi seviyesi ve mitokondriyal toplam lipidlerin yağ asidi kompozisyonu üzerine etkilerini araştırmışlardır. 7 günlük açlıktan sonra, aç farelerin kalp ventriküllerindeki toplam lipid yağ asidi konsantrasyonu kontroldekilere göre farklılık göstermiştir. Ventriküllerdeki 20:5 ve 20:6 doymamış yağ asitleri önemli oranda artmış, aynı zamanda toplam plazma serbest yağ asidi seviyesi yükselmiş ve uzun süreli açlık sonucunda serbest yağ asidi ekstraksiyon oranları da artmıştır [54].

Henry J. P. ve Stephens P. M. yaptıkları çalışmada, Henry-Stephens kompleks populasyon kafesleri ile psikolojik strese tabi tutulan erkek farelerde hipertansiyon, kardiyovasküler hasar ve kronik barsak nefritleri oluşmuştur. Bu farelerin plazma renin, noradrenalin, kortikosteron ve adrenal-katekolamin sentetik enzimleri artmıştır. Hayvanların içme suyuna 3.3 mg/kg kafein eklenmesi, bu fizyolojik değişimleri kuvvetlendirmiştir. Bu patolojik etkiler, kafeinli gıdaların kronik olarak tüketimi psikososyal stresin riskini artırdığını göstermiştir [55].

Daniel H. Gist, açlık ve sonrasındaki tekrar beslemenin, *Anolis carolinensis*'in karbohidrat ve lipid depoları üzerine etkilerini araştırmışlardır. 20 günlük açlık ve 10 günlük yeniden besleme sonrasında, *Anolis carolinensis*'in vücut ağırlığı, karaciğer ve kas glikojen, karaciğer lipid, vücut yağı ağırlığı ve plazma glukoz değişimlerine bakılmıştır. Sonuçta, açlık ile karaciğer glikojen miktarı hızlı bir şekilde düşmüş ve maksimum düşme, açlığın 6. gününde gözlenmiştir. Bununla birlikte geri besleme ile, karaciğer glikojeni hemen eski haline dönmüştür. Yine, açlık, plazma glukoz seviyesini de düşürmüştür. Karaciğer lipid miktarı ve vücut yağı ağırlığı da açlıkla birlikte düşmüştür. Karaciğer lipidi yeniden beslenmeden etkilenmezken, vücut yağı ağırlığı ancak geri beslemenin 6. gününde artmıştır [56].

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Stres Nedir?

Stres, tıp dilinde iki şekilde ifade edilmektedir. Birincisi, organizmanın tehlike içinde olduğu şartlar ve tesirler karşısında denge mekanizmalarının bozulduğu zamanki durumu ifade ederken, ikincisi, organizmanın dengesini bozacak tesirlerin bütününi yani stres yapıcıları (stresörler) içine almaktadır. Fakat esas stres, stres verici tesirlere karşı organizmanın gösterdiği tepki, reaksiyondur. Yani stres, "fiziki, psikolojik ve sosyal faktörlerin tesiriyle insanın ruh halinde meydana gelen sıkıntı ve bunun hastalık olarak bedene yansması" şeklinde tarif edilebilir.

Bundan 50 yıl kadar önce Avusturyalı bilim adamı Hans Selye stresi, beden korku, kavga, yalıtılmışlık, sıcak, soğuk benzeri, beden ısısı ve kan basıncı gibi yaşamsal işlevlerinin dengesine zarar veren uyarıcılara tepkisi olarak tanımlamıştır. Selye, stresin hem yaşam iksiri, hem de kötü bir armağan olabileceğini de farketmiştir. Aslında stres, bedendeki stres hormonlarının aracılık ettiği, "ya savaş, ya da kaç!" tepkisidir. Bu tepki, tehlike durumunda kendini savunması için bedeni gereken uyarılmışlık durumuna getirir.

Selye, strese adaptasyon sorununu Genel Uyum Sendromu olarak adlandırmıştır. Bu süreç 3 basamaktan oluşur[57, 58]:

**Alarm Evresi:** Bir tehdit karşısında vücut derhal savaşa hazırlık yapmak üzere harekete geçer. Adrenal medulla vücutu kavga veya kaçmak için hazırlar. Stres acı duygusunu azaltır. Hafıza ve düşünme yetisi güçlenir. Daha iyi görmek için göz bebekleri büyür. Oksijen tüketimi artar. Stoktaki glikojen şeklindeki şeker, glukoza dönüşür. Kan basıncı artar, kalp atışı hızlanır. Adrenalin ve noradrenalin salgısı artar. Kan, periferden çekilip beyin ve kaslara gider. Hazım, enerjiyi kasların kullanması için yavaşlar. Saçlar ve vücut kılları dikilir. Bütün bu fizyolojik değişiklikler vücutu korumak ve bu acil durumla başa çıkmak içindir.

**Direnç Evresi:** Eğer stres hala devam ediyorsa, alarm evresinden bir iki dakika sonra vücut başka güçleri de devreye sokar. Bu zaman esnasında kan basıncı normalin çok üstündedir. Beynin öğrenme ve hafıza bölümü harekete geçer. Vücudun bağışıklık sistemi yavaşlar böylece enerji başka alanlarda kullanılır. Yağ stokları, her an hazır yakıt haline dönüşür. Metabolizma strese karşı koyabilmesi için vücuda yardımcı olur. Direnme fazında protein yıkımı karakteristiktir. Kortizol, aldosteron, tiroksin ve büyüme hormonu gibi bir çok hormonun kan seviyesi yükselir.

**Tükenme Evresi:** Uzun süre kavgaya hazırlanan organizma yorulur ve ağır ağır savunma kalkanlarını indirmeye başlar. Vücut bitkin durumdadır, çok yıpranmıştır. Beyinde kortizol nöronlar için öldürücü bir tehlikeye dönüşür. İnsanda yorgunluğa, sinirliliğe ve depresyona sebep olur. Bağışıklık sisteminde savunma hücrelerinin yok olması organizmayı zayıflatır ve saldırılara açık hale getirir. Barsak cidarı hassaslaşır. Kan basıncının artışı ve kalp atışının hızlanması damarların elastikiyetinin azalmasına sebep olur. Ölüm bile olabilir [59].

## 2.2. Stresin Biyolojisi

### 2.2.1. Stres Hormonları

#### 2.2.1.1. Böbreküstü Bezinin Adrenal Korteks (Sürrenal Korteks) Hormonları

Adrenal korteks hormonları, ön hipofiz tarafından salgılanan bir hormon olan adrenokortikotropik hormon (ACTH)'a cevap olarak kana salınır. ACTH de , hipotalamus nöronları tarafından salgılanan CRF (corticotropin releasing factor, kortikotropin salıverici faktör)'nin etkisiyle üretilmektedir [2]. Sürrenal korteks 3 tür hormon üretir:

**Glukokortikoidler:** Birçok etkiye sahip 21 karbonlu steroidler olup bu etkilerin en önemli olanı glukoneojenezi teşvik etmektir. Bu gruptaki hormonların en önemlileri kortizol ve kortikosterondur [8]. Bunlar karaciğerde glukojen yapımını hızlandırır ve yağ asitlerinin kullanımını kolaylaştırır. İnflamasyonu geriletici etkileri vardır ve klinikte alerjik reaksiyonlarda, inflamasyonlarda, artritte kullanılır. Eğer çok uzun zaman ve fazla miktarda kullanılırsa çok ciddi yan etkileri olur immunsistemi baskılar ve kişinin enfeksiyona yatkınlığını artırır [1, 3, 60] (Tablo 2.1).

**Mineralokortikoidler:** Bunlar da 21 karbonlu steroidlerdir. Bu hormonların birincil etkisi özellikle böbrekte  $Na^+$  tutulması ile  $K^+$  ve  $H^+$  atılmasını teşvik etmektir ( $Na^+$ -  $K^+$  dengesi). Ayrıca ter bezleri, barsak mukozası ve tükürük bezleri dahil diğer epitel dokularında iyon taşınmasını da etkiler. Fakat fazla mineralokortikoid ise bağ dokusu üzerinde ters bir etki yapmakta, sedimantasyon hızını azaltmakta, kan basıncı hastalıklarını kolaylaştırmakta, vazokonstriksiyon ile yüksek tansiyona sebep olmakta, yüksek dozlarda da romatizmal tipteki eklem lezyonlarına yol açmaktadır. Bu sınıfa giren en güçlü hormon aldosterondur ve insanda mineralokortikoidlerin etkilerinin büyük bölümünden sorumludur.

**Gonadokortikoidler (Androjenler:Sex Hormonları):** Bu gruptaki en önemli hormon androjendir. Androjen erkekte ses kalınlaşması, kıllanma ve kas tonusunu artırır. Kadında ise, cinsiyet içgüdüsünün ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca DHEA (dihidroksiepiandrosteron) ve



zayıf bir androjen olan androstenedion da böbreküstü bezi tarafından bolca üretilir. Bu steroidler böbreküstü dokusu dışında daha güçlü androjenlere çevrilirler.

**Tablo 2.1** Glukokortikoidlerin farklı etkileri [60].

<p>Ara metabolizma üzerine olan etkiler;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glukoz üretimini artırır: (a) çevre dokulardan amino asitlerin sağlanmasını (glukoneojenik etki) artırarak; (b) birçok kilit enzimin miktarını ve etkinliğini artırma yoluyla glukoneojenezin hızını artırarak; ve (c) diğer metabolik tepkimelerin azami hızda çalışmasına "izin vererek".</li> <li>2. Glikojen sentetazın etkinleştirilmesini teşvik ederek karaciğer glikojen depolarını artırır.</li> <li>3. Lipolizi (ekstremitelerde) teşvik ederken diğer noktalarda (yüz ve gövde) lipogenezi özellikle fizyolojik düzeylerin üzerine çıkaracak şekilde artırabilir.</li> <li>4. Protein ve RNA metabolizmasını teşvik eder. Fizyolojik düzeylerde bu bir anabolik etki ise de bazı hallerde ve fizyolojik düzeylerin üzerinde bulunan düzeylerde katabolik olabilir.</li> </ol> <p>Konak mekanizmaları üzerine etkiler;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bağışıklık yanıtını bastırır. Bu hormonlar lenfositlerde türe ve hücre tipine özgül lizise neden olur.</li> <li>2. Yangı yanıtını bastırır: (a) dolaşımdaki akyuvar sayısını ve doku akyuvarlarının göçünü azaltarak, (b) fibroblast poliferasyonunu inhibe ederek; ve (c) prostoglandinler ve lökotrienler gibi güçlü yangı karşıtı moleküllerin üretimini körleştiren fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi inhibe eden lipokortinleri kamçılayarak.</li> </ol> <p>Diğer etkiler;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal kan basıncı ve kardiyak debinin sürdürülmesi için gereklidir.</li> <li>2. Olasılıkla ADH salınmasını kısıtlayarak ve anjiyotensinojeni artırarak normal su ve elektrolit dengesinin sürdürülmesi için gereklidir. Bu etkiler kan basıncı üzerine olan etkiye katkıda bulunur.</li> <li>3. Böbreküstü medullası hormonlarıyla birlikte, organizmanın bunalıma yanıt vermesi için gereklidir.</li> </ol>
---

### 2.2.1.2. Böbreküstü Bezinin Adrenal medulla (Sürrenal Medulla) Hormonları

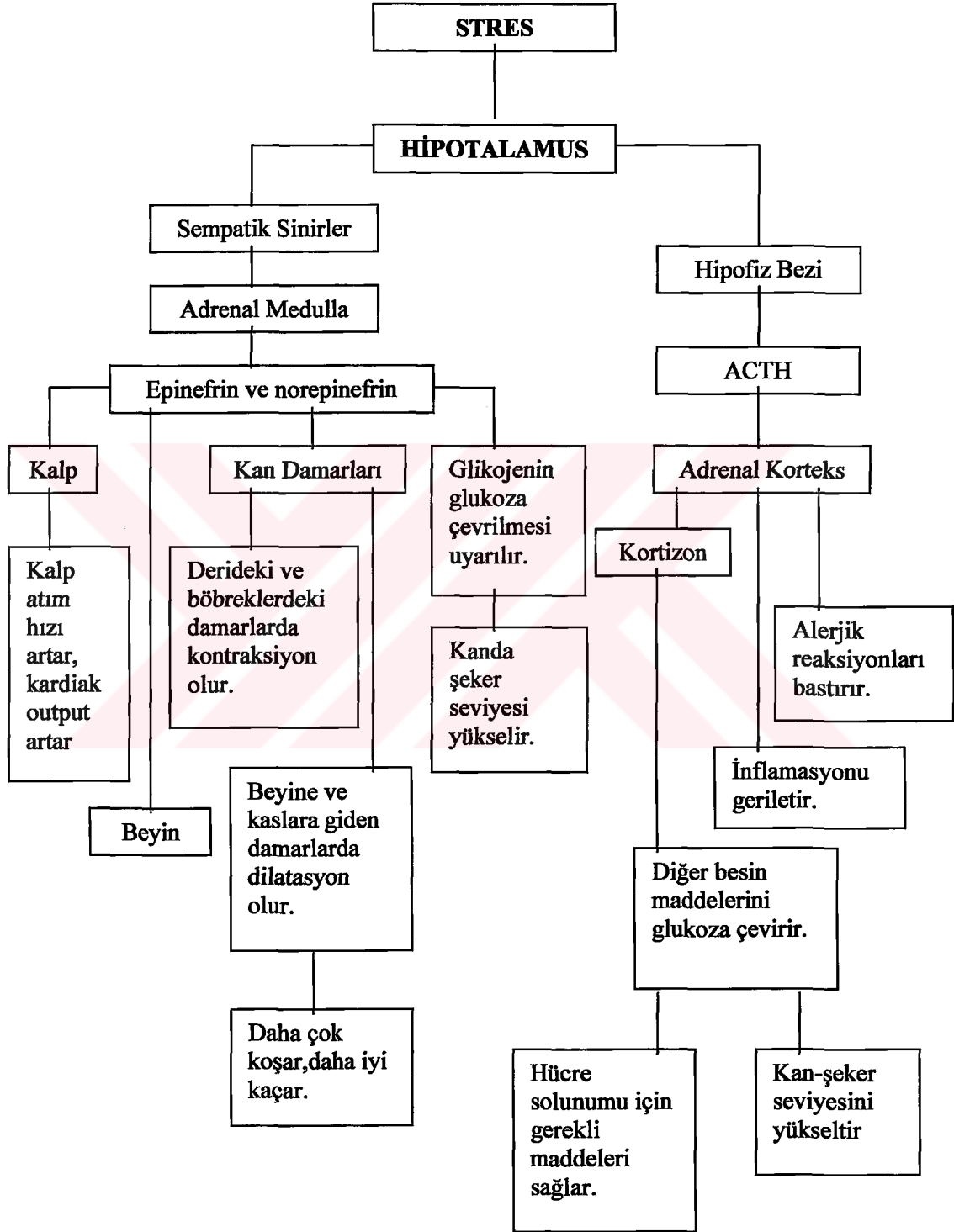
Sempatik sinir sistemi ile aynı embriyonik kökene sahip olan sürrenal medulla, omirilikten çıkan sempatik sinir lifleri olan iç organlara ait sinirlere bağlanan kromafin hücrelerinden oluşmaktadır. Sempatik sinirlerin uyarılmasının etkisiyle, hipotalamustan gelen eksitator uyarılarla iç organlardaki sinirler asetilkolini açığa çıkarmakta, o da dolaşan kanın içine adrenalin ve noradrenalin boşaltan kromafin hücrelerinin zarları üzerinde yayılmış asetilkolin alıcıları üzerine bağlanmaktadır. Katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin)'in salgılanması kısa vadeli bir cevap çerçevesi içinde düşünülmelidir ve enerjinin mücadele ya da kaçış amacıyla ani olarak harcamaya yönelik bir şekilde harekete geçirilmesine uygun düşmektedir. Adrenalin oranının anksiyete, korku ve depresif durumlarda, noradrenalin

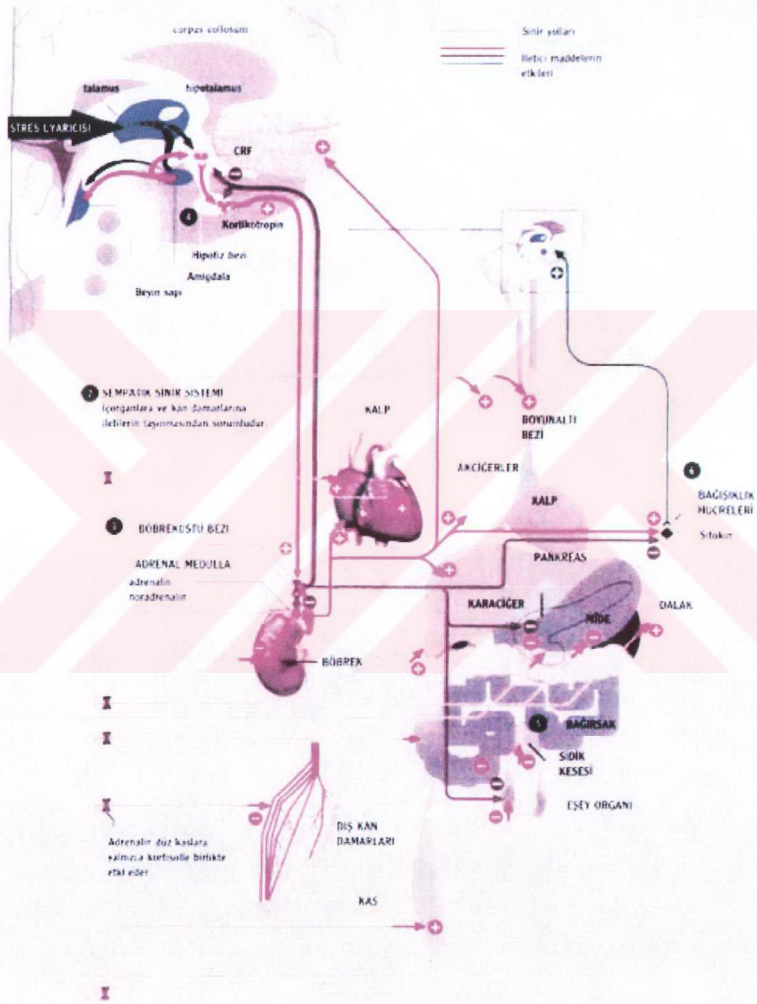
oranının ise, kızgınlık ve saldırganlık durumlarında yükseldiği görülmüştür. Katekolaminlerin harekete geçirilmesi gerçek mücadele ve kaçış durumlarında gerekli olmakla birlikte çok büyük heyecan esnasında tehlikeli olabilmektedirler, çünkü serbest yağ asitlerinin dolaşıma girmesini kolaylaştırarak, miyokard enfarktüsüne sebep olabilmektedirler [1, 2, 8].

Stres, kavga, kaçma gibi anlarda katekolaminlerin etkileri şu şekilde olmaktadır [57]:

1. Bazal metabolizma hızlanır, oksijen tüketimi artar.
2. Kalp atım sayısı artar.
3. Kan basıncı artar.
4. Daha atik olunur.
5. Solunum yolları açılır, daha hızlı nefes alıp verilir. (Adrenalin benzeri ilaçlar klinikte burun tıkanıklığı ve astımı hafifletmek için kullanılır.)
6. Deri ve bazı iç organlara giden damarlar daralır, beyne, kalbe giden damarlar genişler. Periferik damarın daralmasının bir avantajı, yüzeysel yaralanmalarda kan kaybının az olmasıdır. (Aniden korktuğumuzda yüzümüzün renginin solmasının nedeni budur.)
7. İskelet kaslarında kasılmalar daha şiddetli olur.
8. Kanda glukoz ve yağ asidi seviyesi artar ve bunda dolayı yeterli miktarda enerji sağlanır.
9. Normal bir zamanda adrenalin ve noradrenalin az miktarda devamlı salgılanır. Bu salgılanma santral sinir sisteminin kontrolü altındadır. Ne zaman kendimizi endişeli ya da korkmuş hissederseniz nöral mesajlar sempatik sinirler ile medullaya ulaşır ve ondan sonra hormon salgılanması artar.



**Tablo 2.2** Adrenal medulla ve adrenal korteks hormonlarının bazı etkileri [57].



Şekil 2.1 Bedenin strese tepkisi

### 2.3. Akut ve Kronik Stres

Çevresel, bedensel ya da fizyolojik stres, birçok canlının yaşamında önemli rol oynar. Örneğin, olumsuz bir durumdan kurtaracak hareketin yapılmasını ya da bir bağışıklık tepkisi verilmesini sağlar. Öte yandan da stres, birçok hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde etkilidir. Araştırmacılar stres tepkisinin bedende oluşturduğu değişimleri incelerken stresi akut ve kronik olarak ikiye ayırmışlardır.

Doğada kaplanla karşı karşıya kalan insanın, kaçmak ya da savaşmak için adrenalin düzeyinin hızlı bir biçimde artmasına gereksinimi vardır. Modern yaşamdaysa kaplan sürprizinin yerini çok başka tehlikeler almış durumdadır. Stres tepkisini tetikleyen, acil bir gereksinimi belirten bir telefon görüşmesi ya da patronla önemli bir toplantı gibi durumlar olabilmektedir. Bunlar akut strese örnek olarak verilebilir. Uzun süre stres altında kaldığımızda "Çok stresliyim" sözüyle anlatmaya çalıştığımızı, genellikle, uzmanların kronik stres olarak adlandırdığı durumdur.

Bedenin sürekli olarak stresin neden olduğu uyarılmışlık durumunda kalması, biyolojik sistemlerin yıpranmasına neden olur; bedenin kendi kendini onarma ve koruma becerisi tehlikeye girer. Yaralanma ya da hastalanma riski ortaya çıkar.

#### 2.3.1. Kronik Stresin Vücuttaki Etkileri

**Beyin:** Beyin, kronik stresten olumsuz etkilenir. Belli sitokinler, sinir hücrelerine zarar verir. Aşırı miktarda kortizol hipokampusun işlevlerini engeller; uzun süreli olursa küçülmesine neden olur [6]. Bu hastalığa "post-traumatik stress disorder-trauma sonrası stres hastalığı-PTSD" denmektedir. Ve hastalığa yalnızca savaşlar değil, tecavüz, çocuklukta maruz kalınan cinsel tacizler, Auschwitz toplama kamplarında yaşamak gibi talihsiz olaylar da neden olabilmektedir.

Amerikan Psikiyatri Birliği'ne göre PTSD hastalarının şikayetleri şunlardır: Geriye dönüşler (belleğe kayıtlı olayları yeniden yaşamak), kâbuslar, uyku bozuklukları, duygusuzluk, aşırı duygusallık, zevk alamama, gereksiz ürkme-sıçrama refleksi, bellek ve dikkat ile ilgili sorunlar. Bunların içindeki son iki semptom beyin-görüntüleme çalışmalarına öncelik verilmesine yol açmıştır. Bellek sorunların kaynağı mikroskobik olabilmektedir. Birkaç kritik nöronun üretim veya tüketim aşamasında ortaya çıkan sorunlar, nörotransmitter'lerin içinden geçtiği enzimlerle ilgili sorunlar veya hücrelerarası bilgi alışverişinde reseptörlerde görülen bozukluklar mikroskobik oluşumlardır. Son yıllarda bazı sinirbilimciler, resmi bütünüyle görmeye karar vermişler ve PTSD hastalarının MR'larını çekip, beyinlerinin çeşitli kısımlarını titizlikle ölçmüşlerdir. Bu ölçümlerde hastanın cinsiyetini, yaşını, eğitimini, ailede başka PTSD

hastası olup olmadığını da dikkate almışlardır. Son zamanlarda birbirinden bağımsız olarak bu konuda araştırmalar yapan Yale, Manchester, Harvard, New Hampshire, California Tıp Fakülteleri'nden bilim adamları PTSD hastalarının beyinlerindeki hipokampus denilen bölümün normalden küçük olduğunu bildirmişlerdir. Beyinde uzun süreli anıların depolandığı, bilinçli belleğin yer aldığı hipokampus bugüne dek pek çok araştırmaya konu olmuştur. Hipokampus'u ameliyatla çıkartılan HM olarak anılan ünlü hastanın belleği bir daha geri gelmemek üzere yok olmuştur. Alzheimer hastalığının da hipokampus'u tuttuğu çoktandır bilinmektedir. PTSD hastaları üzerinde gerçekleştirilen son araştırmalarda, bu hastaların beyinlerinde yalnızca hipokampus'un atrofiye olduğu, beynin geriye kalan kısımlarında herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Fakat hipokampus'taki hasarın göz ardı edilemeyecek kadar büyük olduğu bulunmuştur. Harvard Tıp Fakültesi ve Manchester Tıp Merkezi'nden Tamara Gurvits, Roger PitmanRockwell Lightve çalışma arkadaşları, savaş kurbanı PTSD hastalarının hipokampus'larının bir tarafındaki küçülmenin yüzde 25'lere ulaştığını kaydetmişlerdir. Bilim adamları bu kaybı, kalbin dört odacığından birinin travma nedeniyle ortadan yok olması ile bir tutmaktadırlar. Yale Tıp Fakültesi'nden Dr.Bremner ve çalışma arkadaşları bu kaybın belleği ciddi biçimde etkilediğine dikkat çekmişlerdir. Nörologlar atrofiye olmuş hipokampus ile PTDS hastaları arasında yakın bir ilişki olduğunu iddia etmekle birlikte, bunun nedenleri hâlâ sert tartışmalara yol açmaktadır. Bremner'in başı çektiği bir grup bilim adamına göre bu nedenlerden biri glukokortikoid hormonları (böbrek üstü bezi korteksinin salgıladığı ve kortikosteron, kortizon ve kortizolden oluşan hormonlar) denilen steroid sınıfı hormonlardır. Fiziksel veya psikolojik stres sırasında, kişinin adrenal bezi (böbrek üstü bezi) bu hormonlardan bol miktarda salgılar. Glukokortikoid'ler av peşindeki leoparden kaçmaya çalışan geyik yavrusu için yaşamsal önem taşır. Hormonlar geyiğin bacak kaslarına ekstra enerji gitmesini sağlarken, büyüme ve üreme gibi o an için gereksiz etkinlikleri geçici olarak durdurur. Şiddetli fiziksel stres durumlarında yaşamsal öneme sahip olan bu hormonlar, kronik psikolojik stres durumlarında yüksek tansiyon gibi strese bağlı bozukluklara yol açabilmektedir.

Hipokampus'ta bol miktarda glukokortikoid reseptörleri bulunduğu için beynin bu bölgesi söz konusu hormonlara karşı aşırı duyarlıdır. Glukokortikoid'ler kemirgen ve primatların hipokampi'sindeki (hipokampus'un çoğulu) nöronlara zarar verebilir. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla gerçekleştirilen deneylerde, denekler değişen sürelerde bu hormonlara maruz bırakılmıştır. Glukokortikoid düzeyi bir-iki günlük bir süre için yükseltildiğinde, denegin oksijen ve glukoz eksikliğine dayanıklılığı azalmıştır. Bu süre birkaç haftaya çıkartıldığında, glukokortikoid'ler hipokampal nöronlar arasındaki dala benzer uzantıların büzülmesine ve kurumasına yol açmış; ancak glukokortikoid düzeyi eski haline döndürüldüğünde dallar yavaş



yavaş büyüyerek normal durumuna gelmiştir. Son olarak glukokortikoid düzeyi uzun süre yükseklerde seyrettiği zaman (ay veya yıl) hipokampal nöronlara ciddi zararlar verebileceği görülmüştür.

**Pankreas:** Kortizol, insülinin beden hücreleri üzerindeki etkisini azaltır. Kortizol düzeylerinin kronik bir biçimde yüksek olmasını beden, insülin eksikliği olarak algılar. Bunun sonucunda, pankreastaki hücreler tükenene kadar insülin üretirler. Böylece, insülin eksikliği doğar, kan şekeri yükselir ve böylece hiperglisemi oluşur.

**Kan damarları:** Kan basıncının kronik olarak yüksek olması, kan damarlarına zarar verir. Beyaz kan hücreleri, damarların iç yüzeyine yapışır; yağlar, şeker ve oluşan kan pıhtıları kanın akışını yavaşlatır, damar tıkanıklığı, kalpte, akciğerlerde ya da beyinde kriz riski ortaya çıkar [1, 4].

Fredman ve Rosenman yaşam biçimi ve kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada derinlemesine gözlem ve görüşme yöntemi ile denekleri davranışlarına göre A tipi ve B tipi olarak sınıflandırmışlardır. Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda A Tipi davranışların kalp hastalığı riskiyle bağlantılı olduğu belirtilmektedir.

A tipi davranışlar tipik olarak sürekli zamanla yarışan ve sabırsızlık duygusu içinde olan insanlarda görülmektedir. A tipleri sabah erken kalkıp, işe gitmek için kahvaltısını aceleyle yapan ve çoğunlukla bir çok şeyi aynı anda yapmaya çalışan insanlardır. Bunların ses tonları ve hareketleri yaşadıkları bu telaş duygusunu ortama yansıtır. Bu tipler hızlı konuşurlar, konuşanın sözünü kesme eğilimi gösterirler. Konuşmanın gidişini denetlemeye çalışırlar. Yumruklarını sıkabilir ve dişlerini gıcırdatabilirler. A tipleri aynı zamanda aşırı derecede rekabetçidirler. Nitelikten çok niceliğe önem verirler, çoğunlukla güvensizdirler.

**B tipleri** ise daha rahat, daha uysal, daha az rekabetçi ve daha az saldırganlardır. A tipleri küçük ayrıntılara takılma eğilimi gösterirken, B tipleri olaylara daha geniş bir bakış açısından bakabilirler. Yaşama karşı daha az telaşlı bir yaklaşımaları vardır. B tipleri de stres yaşarlar, ancak zorlamalar ve tehditler karşısında daha az paniğe kapılırlar.

Stresli ve hiperaktif özelliklerin fazla olduğu A-tipi kişilik yapısında kalp hastalıklarının 3 misli fazla olduğu, kalp krizinden ölümün 5 misli fazla olduğu bilinmektedir.

Newcastle Üniversitesi'nde ileri yaş enstitüsünde yapılan bir araştırmada, 40 kişinin öldükten sonra beyinleri incelenmiştir. Yaşamlarında bir büyük depresyon olayı yaşayanların beyin damarlarında daralma ve sertleşme anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Bu deneklerin dokularında Alzheimer bulgularına da rastlanmıştır.

Kalp krizi ve beyin kanaması geçiren deneklerin, depresyonu yenemezlerse 6 ay içerisinde ölme riskinin 3 misli fazla olduğu aynı araştırmada vurgulanmıştır.

**Kaslar:** Kaslar da insüline daha az tepki gösterir ve hücrelere daha az şeker girer. Stres sırasında kas hücreleri şeker yerine yağ yakarlar. Bunun için kas proteinine gereksinim vardır; karaciğer kaslara besin sağlamak için bu proteinleri şekere çevirir. Kaslar, fiziksel yükü sürekli olarak etkin olduğu için bedende gerginlik olur.

**Mide:** Noradrenalin, sindirim sistemindeki organların kan damarlarını daraltır. Damarların daralmasıyla mideye daha az bağıışıklık hücresi gelmeye başlar. Bir kurama göre, bu, mide mukozasındaki iltihaplarda bulunan virüslerin serbestçe üremesine yol açıyor. Bunun yanı sıra, stres sırasında mukoza, mide sıvılarına karşı çok hassaslaşır. Yemekten sonra mide duvarı gerildiğinde, ağrılar ve mide bulantısı oluşur.

Stresin neden olduğu hastalıklardan birisi de gastrik ülserdir. Stres ülserleri genellikle yanık, Santral Sinir Sistemi (SSS) travması, sepsis, solunum güçlüğü, hipotansiyon veya büyük bir ameliyatı takip eden bir komplikasyon olarak ortaya çıkan klinik bir olaydır. İlk kez 1932'de Cushing ve arkadaşları beyin ameliyatlarından sonra akut mide ve duodenum ülseri oluştuğunu göstererek nöropsişik etkenlere dikkati çekmişlerdir [61]. Bundan sonra stres ülseri konusuna ilgi yoğunlaşmıştır. Stres ve gastrik ülser gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Deneysel olarak stres ülseri oluşturma yöntemleri arasında en sık kullanılanlar immobilizasyon (hareketsiz bırakma), soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleridir [5].

Stres ülserlerinde intrakranial hasar olanlar dışında asit hipersekresyonuna ait kesin kanıtlar bulunamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda birbirine zıt sonuçlar alınmış olmasına rağmen, asidin stres ülserlerinde esas etkili faktör olmadığı, sadece izin verici bir rol oynadığı görüşü benimsenmektedir. Stresin diğer etkileri mast hücre degranülasyonu sonucu histamin açığa çıkması, hipermotilitenin gelişmesi, mukus tabakasının azalması ve gastrik mukozal kan akımının bozulmasıdır [62]. Stres ülseri oluşumunda mukozal iskeminin kritik faktör olduğu ve mukozal hasarın bu nedenle geliştiği belirtilmektedir [63].

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, stres ülserlerinin, hem beyin hem de gastrointestinal sistemde bulunan nöropeptidlerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir [64].

**Cinsel organlar:** Kandaki kortizol, dolaylı olarak testesteron sentezini engeller. Lipido azalır, eşey organları daha az sperm üretir, sonuçta impotans ortaya çıkabilir. Kadınlarda menstrual döngü zarar görür.

**Bağışıklık sistemi:** Kemik iliğinde, öncü hücreler (b-lenfositler) gibi bağışıklık hücreleriyle, fagositler (yutar hücreler) oluşur. Öncü hücreler, timusa giderler ve orada t-lenfositlere etki ederler. Buna karşın fagositler, kan yoluyla bütün bedene dağılırlar. Enfeksiyonlarla savaşırlar ve bağışıklık sistemini etkinleştirirler.

1. Fagositler, t-lenfositleri etkinleştiren sitokinler gibi belli mesaj taşıyıcıları üretirler. Bunlar bölünüp olgunlaşarak yardımcı hücrelere ve öldürücü hücrelere dönüşürler.

2. Yardımcı hücreler, mesaj taşıyıcı kimyasal maddeler salgılamayı sürdürür. Bu maddeler, b-lenfositlerin, antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesi için uyarır.

3. Kronik stres altındayken, kanda çok fazla kortisol bulunur. Bu durum sitokin sentezini frenleyerek, bedenin kendini korumasında atılacak adımların önüne geçer [65]. Ayrıca major depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında azalma, antijen artışı ve lenfosit mitojen yanıtında körelme meydana gelir [7, 8, 66]. Kortisol de doğrudan lenfatik sistemi engeller. Kimi zaman kortizol eksikliği olur ve bağışıklık sistemi fazla çalışır. Bu, beyin köküne etki eder; davranışlarda ve duyu durumunda değişiklikler olur; güçsüzlük, toplumsal yalıtılmışlık, depresyon ortaya çıkar. Yani stres immun supresyon yapar. Burada stresin AIDS benzeri bir etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz. AIDS'e sebep olan HIV virüsü de vücutta sitokinini azaltarak t-hücrelerinin ölümüne sebep olmakta ve bu şekilde bağışıklık sistemini çökertmektedir.

### 2.3.2. Stres ve Yara İyileşmesi

35 kadın üzerinde yapılan araştırmalarda stres düzeyi yüksek kişilerde dokuları iyileştiren kimyasal bileşimlerin özellikle sitokin maddesinin yara bölgesine ulaşmadığı belirtilmiştir.

Stres hem yara iyileşmesinde görevli olan sitokin maddesinin azalmasına sebep olmakta hem de kandaki bazı hormonların seviyesini yükseltmektedir ve bu hormonlar da yara bölgesine sitokin bileşiminin ulaşmasını yavaşlatmaktadırlar.

Ameliyatlardan sonra stres, yaraların iyileşmesine olumsuz etki ederek, hastanın sağlığını tehlikeye sokabilmektedir.

### 2.3.3. Stres ve Yaşlılık

İnsanlarda yaşlanma ile birlikte, klinik olarak yeteneklerde kayıp, öğrenmede yavaşlama, hafıza bozuklukları, kortizol düzeyinde yükselme gibi belirtiler görülür. Kortizol düzeyi yaşla birlikte artar. Ancak stres, insan vücudundaki kortizol düzeyini artırdığı için yaşlanmayı da hızlandırır. İnsanlar yaşlandıkları için üzüldü ve bunun için stres yaparlar, ancak bunun yaşlanma sürecini daha da hızlandırdığının farkında değildirler.

### 2.4. Hayvanlarda Stres Oluşturan Etmenler

Çeşitli stres faktörleri hayvanların verim durumunu etkiler. Akut streslere cevap olarak hayvanlarda kortizol salınımı artar. Plazma kortizol seviyeleri hayvanların nakliyesinde, operasyonlarda, ateş, enfeksiyon, psikoz, uzun süreli ve ağır egzersizlerde, hipoglisemi ve esaret durumlarında yükselmektedir. Bu stres faktörleri hayvanlarda homeostazisin ve metabolizmanın değişmesine yol açar [1, 3, 67].

Hayvanların bir yerden başka bir yere taşınması, yani transport kortizol salınımını arttırmakta ve ineklerde verim durumunu etkilemektedir. Hayvan naklinin etkilerini incelemek amacıyla on Holştayn inekte yapılan çalışmada, ineklerin nakliyesinden önce ve sonra bir saat içinde her 15 dakikada bir alınan kan örneklerinde kortizol miktarı saptanmış ve yolculuğun başlamasından 15 dakika sonra kortizol miktarının arttığı ( $P<0.01$ ); takip eden 15 dakikada ise yine  $P<0.05$  oranında yükseldiği bildirilmiştir. Yolculuğun 90. dakikasında ise tedrici bir azalma görülüp, bazal değerlere inmiştir. Bununla beraber, inekler 20 kez aynı şekilde taşındıklarında her seferinde kortizol miktarının arttığı görülmüştür. En yüksek kortizol değerlerine seyahatin başlamasından 30 dakika sonra rastlandığı ve bu değerlerin seyahat öncesinin 8 katı olduğu bildirilmiştir [68].

Koyunlarda yol stresinin kan değerleri ve kalp atım sayısı üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada, adrenal kortikal aktivite (plazma kortizol miktarı), ön hipofiz aktivitesi (prolaktin ve B-endorfin), sıvı dengesindeki değişimler (hematokrit), ve kaslardaki yıkım (kreatin kinaz) miktarları değerlendirilmiştir. Koyunlar bir yerden başka bir yere taşınmak için araçlara bindirildikten hemen sonra plazma kortizol miktarının arttığı, bu artışın seyahatin başlangıcında devam ettiği ve sonra azaldığı görülmüştür. Prolaktin ve B-endorfin seviyelerinde geçici artışlar olduğu, fakat kreatin kinaz aktivitelerindeki değişimlerin tam net olmadığı bildirilmiştir. Hematokrit değeri seyahat sırasında önemsiz bir azalma göstermiştir [69].



Kalp atım sayısının, koyunlara el sürme ile önemli derecede arttığı ve bundan sonra birkaç saat yüksek kaldığı açıklanmıştır. Bu artışın simpatik sinir sistemin uyarılması ve vagal inhibisyon ile ilgili olduğu bildirilmiştir [69, 70].

Koyunlarda nakledilme, kırkma ve iki grubu bir araya getirme durumlarında kortizol, vazopressin ve oksitosin değerleri incelenmiştir. Kortizol seviyeleri zor şartlarda yapılan seyahatlerde, kırkma durumunda ve grupların karıştırılmasında önemli derecede yükselmiştir. Fakat rahat şartlarda yapılan seyahatlerde kortizol değerinin artmadığı görülmüştür. Hematokrit, oksitosin ve vazopressin seviyelerinin önemli bir farklılık göstermediği, bununla beraber kötü şartlarda taşımanın vazopressin seviyeleri üzerine büyük bir olasılıkla etkili olduğu açıklanmıştır [71].

Koyunlara glukojenik amino asit ve sorbitol içeren (Plastovet) ve propilen glikol içeren (Ketobion) verilerek, 20 dakika süren 2 km'lik zorlu bir yürüyüşten sonra kan değerleri incelenmiştir. Beş koyuna plastovet İ.V. ve ketobion p.o. 2ml/kg olarak yürüyüşten 60 dakika önce uygulanmış ve beş koyun kontrol amacıyla bırakılmıştır. Plastovet uygulanan koyunlarda, plazma glukoz miktarı 3.90 mmol/l'den 20 dakikalık yürüyüşten sonra 5.24 mmol/l'ye çıkmıştır. Kontrol koyunlarında ise glukoz miktarı 3.99 mmol/l'den 4.23 mmol/l'ye yükselmiştir. Plazma kortizol değeri 158.70 nmol/l'den 238.74 nmol/l'ye, kontrol gruplarında ise 207.00 nmol/l'den 300.84 nmol/l'ye çıkmıştır. Laktat dehidrojenez aktivitesi (LDH) ise 4.02  $\mu$ kat/l'den 3.57  $\mu$ kat/l'ye düşmüş, kontrol grubu koyunlarda ise laktat değeri 5.33  $\mu$ kat/l'den 5.98  $\mu$ kat/l'ye yükseldiği görülmüştür. Ketobion uygulanan koyunlarda, plazma glukoz değeri 4.07 mmol/l'den 4.87 mmol/l'ye, kortizol değeri 176.64 nmol/l'den 291.18 nmol/l'ye yükselmiş; laktat değeri ise 5.55  $\mu$ kat/l den 4.91 $\mu$ kat/l'ye düşmüştür. Sonuçta plastovet ve ketobion uygulanan koyunların, kontrol grubuna göre stres durumuna daha iyi cevap verdiği bildirilmiştir [72].

Domuzlarda yapılan araştırmada ise 54 km.'lik bir seyahatin kortizol değerini 6.30 nmol/l'den 18.75 nmol/l'ye yükselttiği görülmüştür [73].

Atlarda egzersizin etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada plazma epinefrin ve ACTH'nin egzersizden sonra önemli derecede arttığı görülmüştür. Tüm saf kan atlarda epinefrin (Ep.) ve norepinefrin (N.E.) değerlerinin yorgunlukta en yüksek seviyelere ulaştığı; ACTH'nin ise sadece 3 atta yorgunluk sırasında pik yaptığı, 10-15 dakika sonra kortizol değerinin de pik yaptığı görülmüştür. Plazma Ep., N.E., ACTH ve kortizolün egzersiz öncesi değerlerden sırasıyla 300, 150, 70 ve 1.8 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Egzersiz sırasında plazma Ep., N.E. ve ACTH'un önemli derecede birbirleriyle ilişkili olduğu

görülmüştür. Yine Ep., N.E. ve ACTH'un egzersiz sırasında düşük hız, kalp oranı, kan laktatı ve oksijen alınımı ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Sonuçta simpatoadrenal eksen ve hipofiz bezinin safkan atlarda egzersiz sırasında yüksek derecede aktive olduğu ve safkanlarda fiziksel sağlık ve egzersiz durumlarında stres etkisinin incelenmesinde plazma Ep., N.E. ve ACTH seviyelerinin bir ölçüt olarak kullanılabilmesi kanısına varılmıştır [74].

Yine buzağılarla ilgili bir araştırmada, otuz iki buzağı küçük ve büyük ahırlarda tek tek olarak, küçük ve büyük ahırlarda gruplar halinde olmak üzere 3 aylık yaşa kadar bu şekilde tutulmuşlardır. Açık alanda yabancı buzağılar ile bir araya geldiklerinde davranış ve kalp atım sayısı tespit edilmiştir. 3 aylığa kadar ayrı ayrı büyüyen buzağılarda korku durumunun daha belirgin olduğu görülmüştür. Sonuçta tek başına büyüyen buzağuların yeni bir çevre ve sosyal ortamda daha korkak oldukları, 6 aylık yaşta ise sosyal büyüme ve yerin etkisi olmadığı bildirilmiştir [75].

Dört ergin Bergamusca koçu 3 tip farklı yerde barındırılmıştır. Kapalı 3mx7m'lik tahtadan yapılmış padoklarda, 57cm. x135cm'lik metabolik kafeslerde, ağılda ip ile bağlı olarak tutulmuşlardır. Kalp atım sayısı serbest ayakta iken, yatarken, kısıtlı olarak ayakta ve yatarken, yem yerken, çiğneme ve ruminasyon sırasında, su içerken saptanmıştır. Zaptedilmiş halde yatarken ve ayaktayken kalp atım sayısının etkilendiği görülmüştür. Metabolik kafeste kalp atım sayısı, diğer barınaklardan düşük bulunmuştur. Her türlü barınakta kalp oranı zaptedilerek ayakta tutulma sırasında, zaptedilerek yatma durumundan yüksek bulunmuştur. Tüm yer sistemlerinde kalp atım sayısı ikinci ölçümlerde yüksek bulunmuştur, bu durum da hayvanların büyük heyecanına bağlanmaktadır. Bu çalışmada da, kalp atışı oranının tespitinin koyunların tepkisel durumunun incelenmesinde önemli bir ölçüt olarak kullanılabilmesi görüşü savunulmaktadır [76].

On iki dişi ve yirmi dört erkek kuzu kuyruk kesme, kastrasyon, süttten kesme, izole etme (soyutlama) ve zaptetme streslerine maruz kalmıştır. Doğumdan sonra 24 saat içinde kuyruk kesme operasyonu uygulanan kuzularda plazma kortizol ve B-endorfin miktarının artmadığı, fakat kastrasyon uygulanan kuzularda her iki hormonun da operasyonun ilk 15 dakikası içinde arttığı ve 4 saat yüksek seviyelerde kaldığı bildirilmiştir. Kastrasyondan 24 saat sonra plazma kortizolünün normal değerlere düştüğü, B-endorfinin ise hala yüksek olduğu görülmüştür. Süt kesiminden 60 dakika sonra kortizol seviyesinin yükseldiği, B-endorfinin ise 72 saat sonraya kadar yükselmediği açıklanmıştır. İzole edilen kuzularda kortizol ve B-endorfin seviyeleri izolasyondan 1 saat sonra yüksek bulunmuştur. Zaptetmenin ilk 4 dakikasından sonra 30 dakika içinde plazma kortizol miktarının arttığı, B-endorfinin ise zaptetmeden 7 dakika sonra yükseldiği görülmüştür. Hiçbir stres faktörden T3 ve T4'ün plazma değerlerinin etkilendiği

bildirilmiştir. Sonuçta stresten önce, stres anında ve stresten sonra ölçülen plazma kortizol ve B-endorfin değerlerinin kuzularda stresi tanımlamakta bir ölçüt olarak kullanılabilceği bildirilmektedir. Kastrasyon gibi acı veren streslerin her iki hormonun da uzun süreli olarak yükselmesine, bununla birlikte daha ılımlı fizyolojik streslerin kısa süreli kortizol yükselmesine ve sınırlı olarak B-endorfin miktarının yükselmesine neden olduğu görülmüştür [77].

Östrus siklusunun farklı fazlarında, baskı altında ve hareketsiz 2 saat kalan ineklerde akut stresin etkilerini incelemek amacıyla kortizol ve progesteron değerleri saptanmıştır. 5 Brown-Swiss inek bu strese hem luteal, hem de östrus siklusunun başlangıcında maruz kalmıştır. Her 10 dakikada bir alınan kan örneklerinde stres sırasında tüm ineklerde kortizol miktarının maksimum değerlere ulaştığı (27 ng/ml), progesteron değerlerinin sadece östrustaki ineklerde (1.9-8.8 ng/ml) yükseldiği görülmüştür. Stres altında olmayan hayvanlarda ise bu değerler östrus sırasında 0.6 ng/ml olarak bulunmuştur. Stresin neden olduğu progesteron değerlerindeki artışın muhtemelen adrenal korteksten ve ovaryumdan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta hipofiz-adrenokortikal sistemi aktive eden mekanizmanın siklusa bağımlı olabileceği ileri sürülmektedir [78].

Gebeliğin son döneminde mavi tilkilerde yapılan araştırmada günde 1 dakika el sürme davranışı uygulanmış ve bu stresin etkisi incelenmiştir. Bu tilkilerin yavrularında adrenal fonksiyonlar ve yeni durumlara karşı davranışları araştırılmıştır. Kontrol grubuyla, el sürülen grup arasında (prenatal stres uygulanan) vücut ağırlığı aynı, progesteron seviyeleri prenatal stres uygulanan yavrularda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Prenatal stres uygulanan dişilerde, kortizol üretimi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Prenatal stresin, postnatal adreno-kortikal fonksiyonu arttırdığı ileri sürülmektedir. Prenatal strese maruz kalan yavruların insan testi uygulanmasında daha aktif oldukları, yeni durumlara tepki gösterme davranışının daha fazla olduğu vurgulanmaktadır [79].

Laktasyondaki ineklerde yüksek ısıda (28°C, nisbi nem %60) solumun sayısı ve kalp atım sayısının arttığı, süt veriminin azaldığı görülmüştür. Bazal insülin değerlerinin yükseldiği glukoz değerlerinin ise sıcak çevrede düşmeye eğilimli olduğu bildirilmiştir. Sıcak stresi laktasyondaki ineklerde yüksek insülin sekresyonuna neden olmuştur [80].

Dört koyunda yapılan araştırmada ise sıcak çevreden (20°C) alınıp, soğuk ortama (1°C) getirilen koyunlarda 4 saatlik süre sonunda kan glukoz miktarının arttığı bildirilmiştir [81].

Ankara keçileri yüksek oranda tiftik (moher) verme özelliğine sahip hayvanlar olmasına rağmen strese karşı çok duyarlı oldukları bildirilmektedir. Ankara keçilerinde, soğuk ve

beslenme stresi altında kan glukoz seviyelerinin artmadığı ve glukoneogenesisin yetersiz olduğu görülmüştür. Bu durum da abortuslara ve ergin dişilerde ölümlere neden olmaktadır [82].

Angora keçilerde glukoneogenik yeteneğin azalmasının, tiftik üretiminin fazla olması nedeniyle alınan besinlerin bu yönde harcanmasına, bu durum da değişken (labil) vücut protein rezervlerinin ve glukogenik ön maddelerin tiftik üretimi için harcanmasına bağlanmaktadır. Bununla birlikte, Ankara keçilerinde adrenokortikal aktivitenin yetersizliği bilinmektedir. Moher üretimi için genetik seleksiyonun hypoadrenokortikoizm ile birlikte olduğu, çünkü kortizolün kıl folikül aktivitesini inhibe ettiği öne sürülmektedir. Birincil hypoadrenokortikoizm düşük kortizol üretimi ve ACTH'a verilen cevabın azalmasıyla ilgilidir, adrenal kortekste haraplanma veya atrofi, adrenal kütlenin azalması gibi faktörler nedeniyledir. İkincil hypoadrenokortikoizm ise ACTH üretiminin azalmasıyla ilişkilidir. Bu konuyla ilgili Ankara ve İspanya keçilerinde yapılan araştırmada ACTH uygulamaları ile verilen adrenokortikal cevabın her iki keçi ırkında benzer olduğu ve Ankara keçilerde stres hassasiyetiyle ilgili olmadığı bildirilmektedir [83].

Hem düvelerde, hem de keçilerde yapılan araştırmada doğum stresinin adrenalin, norepinephrin, B-endorfin, vazopressin ve oksitosin değerlerinde artışa neden olduğu bildirilmekte ve bu değerlerdeki fizyolojik farklılıkların refah ve stres durumlarının bir göstergesi olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır [84].

#### 2.4.1. Balıklarda Stres Oluşturan Etkenlerle İlgili Çalışmalar

Çizgili ve hibrid levreklerde yapılan araştırmada 2 saat kapalı tutulmanın deride yüzgeçler üzerinde ülserasyona neden olduğu bildirilmiştir. Çizgili levreklerde, hibrid levreklerden daha şiddetli lezyonların olduğu, en şiddetli lezyonların yüzgeçlerin distal kısmında olduğu görülmüştür. Balıklara enjekte edilen epinefrinin de benzer lezyonlara neden olduğu, buna rağmen ülserasyon derecesinin daha az olduğu açıklanmıştır. Bu bulguların ışığı altında stres durumlarında balıklarda fırsatçı deri patojenlerinin şiddetli enfeksiyonların gelişimine neden olabileceği ileri sürülmektedir [85].

Kalkanlarda çeşitli tipte ağlarda kalmanın oluşturduğu stres incelendiğinde, plazma glukoz miktarının arttığı görülmüştür. Kalkanlarda kümülatif etkinin önemli derecede plazma glukoz miktarını arttırdığı, fakat elde tutulmaya karşı daha toleranslı oldukları bildirilmiştir [86].

Çizgili levreklerin ise ellemeye karşı çok duyarlı oldukları laboratuvarlarda ve balık üretim tesislerinde yapılan denemelerde gözlenmiştir. Böylece çizgili levreklerin elle tutulmasında daha özenli olunması gerektiği bildirilmektedir [87].

Aynalı sazanlarda taşımanın etkilerini araştırmak için yapılan çalışmada ACTH, kortizol değerleri ile Na ve Cl iyon seviyelerinin önemli derecede arttığı ve K'nin düştüğü görülmüştür. Taşımadan 7 gün sonra ACTH ve kortizol değerleri yüksek kalırken, Na ve Cl değerleri taşımadan 7 saat sonra normal sınırlarına dönmüş, K ise aynı kalmıştır [88, 89].

Vahşi balıklarda da bir yere kapatma, zaptetme ve taşımanın plazma Kortizol seviyelerini önemli derecede arttırdığı ve bu artışın strese maruz kalmadan sonraki 10 dakika içinde oluştuğu görülmüştür [90].



### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, yapılan ön denemeler sonucunda 20'si kontrol ve 40'ı deney grupları (10'ar tane)'nda olmak üzere 60 adet yaklaşık 2'şer aylık ve ortalama 22gr ağırlığında olan *Mus musculus* türünden albino dişi fareler denek olarak seçilmiştir.

Bu hayvanlar, Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Laboratuvarı'nda Ocak 2003'ten itibaren kültürü yapılmış sağlıklı hayvanlardan özenle seçilmişlerdir. Bu farelerin üretimi ayrıca diğer çalışmalar için de yürütülmektedir. Farelerin tür teşhisleri morfoloji ve iskeletlerine göre yapılmıştır [91].

Bütün hayvanlar orijinal paslanmaz çelik kafeslerde üretime alındılar, pelet yem ve çeşme suyu ile ad libitum olarak beslendiler. Bu hayvanlar bir defada ortalama 7 yavru vermektedirler. Fakat bu sayı 5 ile 10 arasında değişmektedir. Yeni doğan yavrular tüysüz, kırmızı renkli ve gözleri kapalıdır. Anneleri dilleriyle yavrularını yalayarak yaklaşık 2 haftada kılınmalarına, gözlerinin açılmasına ve süt almalarına olanak verirler. Yeni doğum yapmış hayvanlar devamlı rahatsız edildiklerinde yavrularını diri diri parçalayarak yedikleri tespit edildi. Deneme sırasında, bazen farelerin birbirlerini parçaladıkları ve bazen de öldürdükleri, özellikle de öldürülen hayvanın beynini yedikleri gözlemlenmiştir.





**Şekil 3.1** Hayvanların üretime alındığı ve deney gruplarının bulunduğu paslanmaz çelik kafesler



**Şekil 3.2** Denek olarak kullanılan bir grup fare

### 3.1.2. Yem Materyali

Farelerin beslenmesi için gerekli yemler Poyraz Gıda Tarım Hayvancılık Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Kütahya)'den temin edilmiştir. Kullanılan yemin içeriği aşağıdaki tablo 3.1'de gösterilmektedir.

**Tablo 3.1** Farelere verilen yemin içeriği (%).

Kuru madde	%80
Ham protein	%17
Ham selüloz	%12
Ham kül	%10
HCl'de çözünmeyen kül	%1.0
Ca	%1
P	%0.5
Na	%0.3
NaCl	%0.6
Metabolik enerji	2600 kcal/kg
A vitamini	5000 IU/kg
D <sub>3</sub> vitamini	600 IU/kg
E vitamini	25 mg/kg

### 3.1.3. Denemede Kullanılan İlaç ve Bitkiler

Bu çalışmada oral antidepresan olarak Paxil (GlaksoSmithKline) kullanılmıştır. Çünkü Paxil'in yan tesirleri oldukça fazla ve bu ilacın organ glukoz ve lipitlerine etkileri ile ilgili literatüre rastlanamamıştır. Paxil'e ait detaylı bilgi sunulmuştur.

#### 3.1.3.1. Paxil

Her tablet 20 mg paroksetin serbest baza eşdeğer paroksetin hidroklorür içermektedir. Yardımcı madde: Titanyum dioksit.

#### Farmakolojik Özellikleri

**Farmakodinamik özellikler:** Paroksetin, güçlü ve selektif bir serotonin geri alım (5-hidroksitriptamin,5-HT) inhibitörüdür ve Obsesif Kompulsif Hastalık (OKH) ve panik hastalıklarının tedavisindeki antidepresan etkisinin ve etkinliğinin beyin nöronlarındaki serotonin geri alınımına uyguladığı spesifik inhibisyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Paroksetinin trisiklik, tetrasiklik ve mevcut diğer antidepresanlarla kimyasal açıdan ilgisi yoktur. Paroksetinin başlıca metabolitleri hızla atılan polar ve konjüge oksidasyon ve metilasyon ürünleridir. Bunların farmakolojik aktivitesi olmadığından paroksetinin terapötik etkilerine katkıda buldukları söylenemez. Paroksetinle uzun vadeli tedavi, antidepresan etkinin en az bir yıl sürelik dönemler boyunca korunduğunu göstermiştir. Placebo kontrollü bir deneyde, paroksetinin panik hastalığının tedavisindeki etkinliği en az bir sene boyunca korunmuştur. Metabolizma paroksetinin selektif nöronal 5-HT geri alınımını etkilemez. Paroksetinin muskarinik kolinerjik reseptör afinitesi düşüktür. Bu selektif etkiye göre invitro çalışmalar trisiklik antidepresanlardan farklı olarak paroksetinin alfa 1, alfa 2, beta-adrenoreseptör, dopamin 5-HT1, 5-HT2 ve histamin reseptörlerine afinitesinin az olduğunu göstermiştir. Paroksetin psikomotor fonksiyonları bozmadığı, etanolün depresan etkisini arttırmaz. Paroksetinin 5-HT geri alınımını inhibe etmek için gerekli dozlarının üzerinde zayıf aktivasyon gösterdiği davranışsal ve EKG çalışmalarında görülmüştür. Aktivasyon özellikleri 'amfetamin benzeri' tabiatta değildir. Sağlıklı kişilere uygulamada paroksetin, kalp basıncı, kalp hızı ve EKG'de klinik belirgin değişiklikler göstermiştir. Çalışmalar göstermiştir ki noradrenalin geri alınımını inhibe eden diğer antidepresanlardan farklı olarak paroksetin, guanetidinini antihipertansif etkisini daha düşük oranda inhibe etmektedir.

**Farmakokinetik özellikler:** Paroksetin oral yolla alındıktan sonra iyi emilir ve ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır. Eliminasyon yarı ömrü değişken olmakla birlikte genelde yaklaşık bir gündür. Tedaviye başladıktan sonra 7-14 gün karalı durum sistemik seviyelerine ulaşır ve uzun süreli tedavi sırasında farmakokinetikte değişme görülmez.

#### **Endikasyonları**

**Depresyon:** Tepkisel ve şiddetli depresyon ve anksiyetenin eşlik ettiği depresyon dahil olmak üzere tüm depresyon tipleri.

**Anksiyete bozuklukları:** Obsesif Kompulsif Hastalık (OKH) semptomlarının tedavisi ve relapsının önlenmesi. Agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmaksızın Panik Hastalığının semptomlarının tedavisi ve relapsının önlenmesi.

#### **Kontrendikasyonları**

Paroksetine veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.



### Uyarılar/Önlemler

**Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler):** Antidepresanların çoğunda olduğu gibi, Paxil MAO inhibitörleri ile birlikte veya MAOI'lerle tedavinin kesilmesinden sonraki iki hafta içinde kullanılmamalıdır. Tedaviye bundan sonra daha dikkatli bir şekilde başlanmalı ve dozaj optimal cevaba ulaşuncaya kadar kademeli olarak artırılmalıdır. Paxil tedavisinin kesilmesinden sonraki iki hafta içinde MAOI'lar alınmamalıdır.

**Mani hikayesi:** Tüm antidepresanlarda olduğu gibi, Paxil mani hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

**Oral antikoagülanlar:** Paxil oral antikoagülan alan hastalarda kullanılırken çok dikkat edilmelidir.

**Triptofan:** Triptofanın bir başka selektif serotonin geri emilim inhibitörü (SSRI) ile birlikte alınmasında Advers deneyimler rapor edildiğinden, Paxil triptofan tedavisi ile birlikte alınmamalıdır.

**Kardiyak durumlar:** Tüm psikoaktif ilaçlarda olduğu gibi, kardiyak durumları olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

**Epilepsi:** Diğer antidepresanlarda olduğu gibi, Paxil epilepsi hastalarında kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır.

**Nöbetler:** Toplamda, Paxil ile tedavi edilen hastalarda nöbetlerin meydana gelme sıklığı < %0.1'dir. Nöbet gelişen hastalarda Paxil kullanımı kesilmelidir.

**Glokom:** Diğer SSRI'lerde olduğu gibi, Paxil nadiren miyozyazise neden olmuştur ve dar açılı glokom hastalarında kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

**Elektrokonvülsif tedavi (ECT):** Paxil'in ECT ile beraber verilmesi hakkında kısıtlı klinik deneyim vardır. Ancak, SSRI alan hastalarda görülen uzun süreli ECT-uyarılmış nöbetler ve/veya ikincil nöbetler hakkında ender raporlar bulunmaktadır.

**Nöroleptikler:** Nöroleptik kombinasyonlar ile Nöroleptik Malignant Sendromu semptomları görüldüğünden, Paxil nöroleptik alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Depresif hastalarda depresyonun kötüleşmesi, intihar fikri ve intihar olasılığı bulunmaktadır. Belirtiler önemli derecede kaybolana kadar hastalar yakından izlenmelidir. Hiponatremi, yaşlılarda daha baskın olmak üzere ender olarak rapor edilmiştir. Hiponatremi genelde paroksetinin kesilmesinden sonra geriye dönmüştür. Paxil süspansiyonu metil ve propil parahidroksibenzoat içermektedir. Paxil tedavisinden sonra deri ve mukoza membran

kanamaları rapor edilmiştir. Bu yüzden Paxil kanama riskini artıran ilaçlarla birlikte kullanılırken ve kanamaya eğilimi ve predispozan faktörleri olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

**Gebelik ve emzirme döneminde kullanım:** Paxil'in insan gebeliğindeki güvenliği henüz belirlenmemiştir ve potansiyel faydası olan riskten daha üstün olmadıkça gebelik süresince veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

**Araç ve makine kullanma üzerine etkileri:** Klinik deneyimler Paxil ile tedavinin idrak ve motor bozukluğa yol açmadığını göstermiştir. Ancak, tüm psikoaktif ilaçlarda olduğu gibi, hastalar araba ve makineleri kullanma kabiliyetleri konusunda uyarılmalıdır.

#### **Yan Etkiler/Advers Etkiler**

Kontrollü deneylerde Paxil'in neden olduğu yan etkiler arasında en sık rastlananlar şunlar olmuştur: bulantı, uyuklama, terleme, titreme, asteni, ağız kuruluğu, uyku hali, cinsel bozukluk (impotans ve ejakülasyon bozuklukları dahil), baş dönmesi, kabızlık, ishal ve iştahsızlık. Tedaviye devam edilmesi halinde yan etkilerin şiddetinde ve sıklığında bir azalma görülebilir ve genelde bu olaylar tedavinin kesilmesine neden olmazlar. Ayrıca Paxil'in klinik kullanımını sırasında aşağıdakiler rapor edilmiştir:

**Sinir sistemi:** Serotonerjik Sendromun yanı sıra halüsinasyonlar, hipomani parnoid reaksiyonlar ve huzursuzluk vakaları rapor edilmiştir. Merkezi sinir sistemi uyarılması, konsantrasyon eksikliği, vertigo gibi etkileri de mevcuttur. Diğer SSRI'ler gibi zihinsel karmaşıklık rapor edilmiştir. Oro-fasiyal distoni de dahil olmak üzere ekstrapiramidal reaksiyonlar da ara sıra alınmıştır. Bazen bunlar nöroleptik ilaçlar alan gizli hareket bozuklukları olan hastalarda meydana gelmiştir. Ender olarak konvulziyon ve nöroleptik malignant sendromu (genellikle birlikte alınan veya yakın zamanda kesilmiş nöroleptik ilaç alan hastalarda) rapor edilmiştir. Bunlarda başka, psikoz, psikotik depresyon, reflekslerde artma, manik depresif reaksiyon, nöropati ve antisosyal yaşam de görülebilir.

**Sindirim sistemi:** Mide bulantısı, kusma, hepatik enzimlerde yükselme rapor edilmiştir. Hepatik olaylar (hepatit, bazen sarılıkla ilgili veya karaciğer bozukluğu) çok ender olarak görülmüştür. Paxil'in kesilmesi karaciğer fonksiyonu test sonuçlarında anormallik, uzun süreli bir artış olduğu takdirde düşünülmelidir. Ayrıca ishal, ağız ülserleri, tükrük salgısında artış, nadiren de kolit, gastrit, peptik ülser, tükrük bezlerinde büyüme ve mide ülserleri de görülebilir.

**Solunum sistemi:** Sıklıkla öksürük, bezen astım, bronşit, pnömoni, grip, sinüzit, nadiren de akciğer fibrozu, ses değişmesi görülebilir.

**Deri ve uzuvlar:** Çok ender olarak alerjik reaksiyon (anjioödem, ürtiker ve deri döküntüsü gibi) ve fotosensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Sıklıkla kaşıntı, bazen akne, deri kurumasi, egzama, uçuk, nadiren de ışığa duyarlılık ve deri ülserleri görülebilir.

**Metabolik/endokrin:** Hiponatremi daha çok yaşlılarda görülmüştür ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması (SIADH) sendromu ile ilintili olabilir. Hiponatremi genelde Paxil'in kesilmesiyle geriye döner. Ender olarak hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, hipertiroidizm, hipotroidizm semptomları rapor edilmiştir. Kilo kaybı, kilo alma, susuzluk, alkalın fosfataz artışı, bilirubinemi ve dehidrasyon da görülen yan etkiler arasındadır.

**Kardiyovasküler:** Diğer SSRI'lerde olduğu gibi, genelde önceden hipertansiyonu ve anksiyetesi olan hastalarda kan basıncında geçici değişiklikler görülebilir. Ender olarak taşikardi rapor edilmiştir.

**Hematolojik:** Daha sık deri ve mukoza membranlarda olmak üzere Paxil tedavisi sonrasında nadir olarak anormal kanama rapor edilmiştir. Trombositemi de ender olarak görülebilir. Bazen anemi, lökopeni, lökosit anormalisi, nadiren de eosinofili ve demir eksikliği anemisi görülebilir.

**Diğer semptomlar:** Çevreye uyum zorluğu, kojuktivitis, kulak ve göz ağrısı, nadiren katarakt, konjunktival ödem, kornea lezyonları, kornea ülseri, eksoftalmus görülebilir. Bulanık görme olabilir. Ender olarak akut glokom, üriner retansiyon ve periferik ödem görülebilir. Paxil'in ağızda kuruluk, kabızlık ve uyku haline neden olma eğilimi diğer trisiklik antidepresanlardan daha azdır. Baş dönmesi, algı bozukluğu, anksiyete, uyku bozuklukları, ajitasyon, titreme, mide bulantısı, terleme ve konfüzyon gibi semptomlar Paxil'in ani kesilmesinden sonra rapor edilmiştir. Bunlar genellikle bir süre sonra kendiliğinden ortadan kalkar ve nadiren semptomatik tedavi gerekir. Herhangi özel bir hasta grubu bu semptomlar açısından daha yüksek risk altında değildir; bu yüzden antidepresan tedavisine gerek kalmadığında, tedavinin, doz azaltımı yoluyla veya güneşirı doz uygulamasıyla kademeli olarak sona erdirilmesi tavsiye edilir. Nadiren manik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

### **İlaç Etkileşimleri**

**Yiyecek/antasitler:** Paxil'in absorpsiyonu ve farmakokinetiği yiyecek veya antasitlerden etkilenmez.

**MAOI/triptofan/diğer SSRI:** Serotonerjik ilaçlarla (örneğin; MAOI, triptofan, diğer SSRI) beraber alınması serotonin ile ilgili etkileri görülme sıklığını artırabilir. Semptomlar arasında ajitasyon, zihin karışması, diyaferez, halusinasyonlar, hiper-refleksi, miyoklon, titreme ve taşikardi bulunmaktadır.



**İlaç metabolizma enzim uyarıcıları/inhibitörleri:** Paxil'in metabolizması ve farmakokinetiği hepatil ilaç metabolizma enzimlerini indükleyen inhibe eden ilaçlardan etkilenebilir. Paxil bilinen bir metabolizma inhibitörü ile beraber verilecekse doz aralığının alt sınırına yakın dozlarda verilmesine dikkat edilmelidir.

**Alkol:** Paxil, alkolün yol açtığı zihinsel ve motor bozukluğu artırmasa da, hastaların Paxil ve alkolü birlikte kullanması tavsiye edilmez.

**Haloperidol/amilobarbiton/oksazepam:** Sınırlı sayıdaki sağlıklı denekler üzerinde yapılan deneyimler Paxil'in, kombinasyon halinde verildiğinde, haloperidol, amilobarbiton ve oksazepamla ilgili olarak gevşeklik ve uyuşukluğu artırmadığını göstermiştir.

**Lityum:** Lityumla sakinleşen depresyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda Paxil ve lityum arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir. Ancak sınırlı deneyime sahip olduğundan, Paxil ve lityumun birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Lityum seviyeleri izlenmelidir.

**Fenitoin/antikonvülzan:** Paxil'in fenitoin ile beraber alınması paroksetinin plazma konsantrasyonlarının düşmesine ve yan etkilerin artmasına yol açmaktadır. Paxil'in diğer antikonvülzanlarla alınması yan etkilerin görülme sıklığını artırabilir.

**Warfarin/oral antikoagülanlar:** Paxil ve warfarin arasında farmakodinamik bir etkileşim meydana gelebilir. Bu da protrombin zamanında değişikliğe ve kanamada artışa sebep olabilir. Bu yüzden Paxil oral antikoagülan alan hastalara verilirken çok dikkatli olunmalıdır.

**Trisiklik antidepressanlar:** Paxil'in trisiklik antidepressanlarla birlikte alınması üzerine çalışma yapılmamıştır. Bu yüzden Paxil'in bu ilaçlarla kullanımına dikkatle yaklaşılmalıdır.

**Prosiklidin:** Paxil prosiklidinin plazma seviyelerini önemli derecede artırabilir. Antikolinerjik etkiler görüldüğünde prosiklidin dozu azaltılmalıdır.

**P450 izoenzimleri:** Diğer SSRI'ler de dahil olmak üzere, diğer antidepressanlarda olduğu gibi, paroksetin sitokrom P450 enzimi CYP2D6'yı inhibe eder. CYP2D6'nın inhibisyonu bu enzim tarafından metabolize edilen beraber alınan ilaçların plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Bunların arasında belli trisiklik antidepressanlar (örneğin; amitriptilin, nortiptilin, imipramin ve desipramin), Tip 1c antiaritmikler (örneğin; propafenon ve flekainit) ve beta adrenerjik bloker ajanı olan metoprolol yer almaktadır.

### **Kullanım Sekli ve Dozu**

Oral yolla alınır. Paxil'in günde bir defa sabahları yemekle birlikte alınması tavsiye edilir. Tabletler çiğnenmeden yutulmalıdır. Tüm antidepresan ilaçlarda olduğu gibi, tedaviye başlanmasından ilk iki ila üç hafta içinde ve klinik olarak uygun görüldüğü şekilde dozaj gözden geçirilmeli ve gerekli görüldüğü taktirde ayarlanmalıdır. Hastalar semptomlardan kurtulduklarına emin olana dek yeterli bir süre tedaviye devam etmelidir. Bu süre depresyon için aylarca hatta Obsesif Kompulsif Hastalık (OKH), Panik Hastalıkları için daha da uzun olabilir. Birçok psikoaktif ilaçta olduğu gibi, ilacın ani kesilmesinden kaçınılmalıdır.

**Yetişkinler: Depresyon:** Tavsiye edilen doz günde 20 mg'dır. Bazı hastalarda dozu artırmak gerekebilir. Doz, hastanın cevabına göre, kademeli olarak, 10 mg'lık artışlarla günlük 50 mg'a kadar artırılabilir. **Obsesif Kompulsif Hastalık (OKH):** Tavsiye edilen doz günde 40 mg'dır. Tedaviye günde 20 mg ile başlanmalı ve doz haftada 10 mg'lık artışlar ile yükseltilmelidir. Bazı hastalar dozun günde maksimum 60 mg'a kadar artırılmasından fayda sağlar. **Panik hastalığı:** Tavsiye edilen doz günde 40 mg'dır. Tedaviye günde 10 mg ile başlanmalı ve doz hastanın cevabına göre haftalık 10 mg'lık artışlar ile yükseltilmelidir. Bazı hastalar dozun maksimum 50 mg'a kadar artırılmasından fayda sağlar. Genelde panik hastalığının tedavisinin erken dönemlerinde panik semptomlarının kötüleşme potansiyeli vardır. Bu yüzden düşük bir başlangıç dozu tavsiye edilir.

**Yaşlılar:** Yaşlı deneklerde paroksetinin plazma konsantrasyonlarında artışlar meydana gelmektedir. Dozaja yetişkinlerin başlangıç dozuyla başlanmalıdır ve haftada 10 mg'lık artışlar halinde hastanın cevabına göre maksimum 40 mg'a kadar artırılabilir.

**Çocuklar:** Paxil'in bu popülasyondaki güvenilirliği ve etkililiği belirlenmediği için çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir. **Renal/hepatik bozukluk:** Şiddetli renal bozukluğu (kreatinin klirensi <30 ml/dk) veya şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda paroksetinin plazma konsantrasyonunda artışlar meydana gelmektedir. Tavsiye edilen doz günde 20 mg'dır. Doz artırımı, gerekliyse, aralığın alt sınırına kadar olmalıdır.

### **Doz Aşımı**

Aşırı doz tek başına veya alkol de dahil olmak üzere başka bir ilaçla kombinasyon halinde 2000 mg' kadar almış hastalarda rapor edilmiştir. Paxil'in aşırı dozda alınmasında görülen semptomlar arasında bulantı, kusma, titreme, gözbebeğinde genişleme, ağız kuruluğu, uyarılara aşırı tepki, terleme, uyuklama, ateş, kan basıncında değişiklikler, baş ağrısı, istemsiz kas kontraksiyonları, ajitasyon, anksiyete ve taşikardi vardır fakat konvülsiyon yoktur. Koma veya EKG değişimleri gibi olaylar ara sıra, ölümlü sonuçlanması ise çok nadir olarak rapor

edilmiştir. Fakat bu olaylar genelde Paxil alkollü veya alkolsüz diğer psicotropik ilaçlarla beraber alındığında meydana gelmiştir. Bilinen özel bir antidotu yoktur. Tedavi, herhangi bir antidepresanın aşırı dozda alınması durumunda alınacak tedbirlerden oluşmaktadır. Aktif karbonun erken alınması Paxil'in absorpsiyonunu geciktirebilir.

### 3.1.3.2. Çalışmada Kullanılan Bitkiler

Çalışmada kullanılan rezene tohumu, oğul otu yaprağı ve kedi otu kökü, Kütahya Saman Pazarı'ndaki bir attardan 27.05.2004 tarihinde kuru olarak satın alınmıştır.

#### Rezene (*Foeniculum vulgare* Miller)

Rezene, *Umbelliferae* (*Apiaceae*) familyasından, 1-1,5 m yükseklikte, sarı çiçekli, yaprakları iplik şeklinde parçalı, çok yıllık, otsu bir bitkidir.

Doğal olarak Akdeniz Bölgesi'nde yetişen, günümüzde Bulgaristan, Romanya, Macaristan, Yunanistan, Türkiye, İtalya, Fransa, Almanya, Mısır, Hindistan ve Çin'de kültürü yapılan bir bitkidir. Türkiye'de Kuzey, Batı ve güney Anadolu'da yabani olarak yetişmektedir [92] (Şekil 3.3-3.4).



Şekil 3.3 Rezene bitkisinin görünümü.



Şekil 3.4 Rezene bitkisinin tohumları.

Tablo 3.2 Rezenenin kimyasal içeriği [2, 3, 4, 5, 6].

*Trans*-anethole

*Cis*-anethole

Fenchone

Methylchavicol

Limonene

$\alpha$ -pinene

$\beta$ -pinene

Camphene

$\beta$ -myrcene

$\alpha$ -phellandrene

3-carene

Camphor



**Oğul Otu (*Melissa officinalis* L.)**

*Labiatae* (*Lamiaceae*) familyasından olan oğul otu, 20-150 cm yükseklikte, tüylü, çok yıllık, otsu bir bitkidir (Şekil 3.5). Yaprakları basit, saplı, dişli kenarlı, çiçekleri ise beyaz, sarımsı veya kırmızımsı renklerdedir. Çok sayıda yan kökler içeren bir kök yumrusu bulunur.

Fazla kuru olmayan, nemli, sıcak, güneşli yerleri sever. Besin maddelerince zengin, kumlu-tınlı topraklarda iyi yetişir.

Doğal olarak Akdeniz ve Batı Asya'da yetişmektedir. Türkiye'de 3 alttürü vardır. Avrupa'da yaygın olarak kültürü yapılmaktadır.



Şekil 3.5 Oğul otu bitkisinin yapraklarının görünümü.

Tablo 3.3 Oğul otu yaprağının ana bileşiklerinin yüzdeleri

Bileşik	Bulunma Yüzdesi
Uçucu yağ	0.32
Citronellal	0.13
$\beta$ -caryophyllene	0.01
Neral	0.07
Geranial	0.09

Toplam flavonoid bileşikler	0.51
Luteolin türevleri	0.54
Toplam hidroksisinnamik türevleri	11.29
Rosmarinik asit	4.05

**Tablo 3.4** Oğul otu yaprağı uçucu yağının kimyasal içeriği (7, 8, 9, 10, 11)

<b>Bileşik</b>	<b>Bulunduğu Grup</b>	<b>Bulunma Yüzdesi</b>
$\alpha$ -pinene	Hidrokarbon	0.11
<i>Cis</i> - $\beta$ -ocimene	Hidrokarbon	0.10
<i>Trans</i> - $\beta$ -ocimene	Hidrokarbon	0.30
$\beta$ -caryophyllene	Hidrokarbon	4.9
$\alpha$ -cubebene	Hidrokarbon	0.20
Germacrene	Hidrokarbon	0.20
6-methyl-5-heptene-2-one	Keton	0.35
<i>Cis</i> -linalool-oxide	Oksit	0.39
Caryophyllene oxide	Oksit	0.67
Citronellal	Aldehit	39.47
Neral	Aldehit	20.40
Geranial	Aldehit	27.84
Linalool	Alkol	0.56
Citronellol	Alkol	0.63
Geraniol	Alkol	0.18
1-octen-3-ol	Alkol	1.3
Para-menth-3-en-8-ol	Alkol	0.20
Eugenol	Alkol	0.10
Geranyl acetate	Ester	2.7
Eugenol acetate	Ester	0.10
Hidrokarbonlar		5.81
Ketonlar		0.35
Oksitler		1.06
Aldehitler		87.71
Alkoller		2.97
Esterler		2.8



**Kedi Otu (*Valeriana officinalis* L.)**

*Valerianaceae* familyasına ait olan kedi otu, kuvvetli kokulu, beyaz veya açık pembe çiçekli, çok yıllık, otsu bir bitkidir (Şekil 3.6). Toprak altındaki rizomları 5 cm uzunluğunda ve 2-3 cm çapındadır (Şekil 3.7).

Bütün Avrupa ve Orta Asya'da, Japonya'nın nemli bölgelerinde yetişir. Kedi otu nemli toprakları sevdiği için ormanlarda, hendeklerde, nehir kenarlarında ve dere yataklarında sıkça görülür. Türkiye'de 13 *Valeriana* türü bulunmakta olup, Bursa-Uludağ ve Doğu Anadolu'daki rutubetli çayırarda yetişmektedir. Tedavide kullanılan bir bitki olduğu için Belçika, İngiltere, Doğu Avrupa, Fransa, Almanya, Hollanda, Rusya ve Amerika'da kültürü yapılmaktadır.



**Şekil 3.6** Kedi otu bitkisinin görünümü.



**Şekil 3.7** Kedi otu bitkisinin kökü

**Tablo 3.5** Kedi otunun kimyasal içeriği (12, 13)

Linarin  
2S (-) hesperidin  
6-methylapigenin  
(+)-hydroxipinoresinol  
Valeric asit  
Valeranone  
Baldrinal  
Valtrate

### 3.1.4. Denemede Kullanılan Araç ve Gereçler

#### 3.1.4.1. Kafesler

Denemede kullanılan kafesler 5'er katlı olup her bir kafes bölmesine büyüklüğüne göre 10-15 fare konulabilmektedir. Ancak bu çalışmada hayvanların manevra alanının geniş olması için her kafes bölmesine 10'ar fare konulmuştur (Şekil 3.8).

Deneme kafesleri paslanmaz çelikten yapılmıştır. Üreme kafesleri ayrı, deneme kafesleri ayrı olacak şekilde tertiplenmiştir.



Şekil 3.8 Deneme gruplarındaki hayvanların konduğu kafesler.

#### 3.1.4.2. Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu araştırmada kullanılan toplam glukoz ve toplam lipid tayin kitleri Spinreact S.A. (Ctra. Santa Coloma) firmasından satın alınmıştır. Lipid tayininde kullanılan  $H_2SO_4$  ise DPÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü laboratuvarından temin edilmiştir.



**Şekil 3.9** Kan, karaciğer ve beyinde glukoz tayini yapmak için kullanılan spektrofotometrik glukoz tavin kiti

### 3.1.4.3. Kullanılan Cihazlar ve Aletler

**Tablo 3.6** Denemeler esnasında kullanılan cihaz ve aletler

Adı	Markası
Elektronik hassas terazi	Shinko-300
Deep-freeze	Uğur
Otoklav	Trans medical IUQ
Benmari	Memmert
Ettiv	Nüve FN 400
Blandor	Dynamics corporation 32BL80
Santrifüj	Hettich EBA-12
Elektronik hayvan tartım terazisi	Ohaus As 200 S
Spektrofotometre	Milton Ray com.spect. 20D
Otomatik pipet	Pipetman, P 20, Gilson-Fransa
Distile su cihazı	Autostill 400 QX, Jencans Ltd., Eng.
Buzdolabı	Profilo



Araştırma sırasında ayrıca muhtelif cam malzemeler, çeşitli ebat ve türlerde pensler, muhtelif ebat ve türlerde cerrahi makaslar ve bistüriler, mikropipet uçları kullanılmıştır.

### 3.2. Metot

#### 3.2.1. Ön Çalışma Metotları

Bu çalışmada etken madde olarak antidepresif Paxil ilacı ile rezene (*Foeniculum vulgare*), kedi otu (*Valeriana officinalis*) ve oğul otu (*Melissa officinalis*) bitkilerinin özütleri kullanıldı. Denemelere başlamadan önce bu etken maddelerin dayanıklılıklarını, diğer bazı ilaç ve maddelerle etkileşimini ve denemede kullanılacak organlarla etkileşimini tespit etmek için ön çalışmalar yapıldı. Bu ön çalışmalarda kullanılmak üzere sulu bitki özütleri hazırlandı. Bunun için rezene tohumları, oğul otu yaprakları ve kedi otu kökleri ayrı ayrı, blandırda, yüksek devirde 4 dakika öğütüldü. Oluşan bitki tozları 5 defa elekten geçirilerek irileri ayıklandıktan sonra, 10 ml'de 20 mg bitki bulunacak şekilde saf su ile karıştırıldı ve 2 dk kaynatıldı. Oluşan özüt, posası ile birlikte ön çalışmalarda kullanılmak üzere buzdolabında saklandı. Paxil'in 20 mg'lık tabletleri ise, 10 ml saf suda çözülerek buzdolabında muhafaza edildi. Ön çalışmalara başlamadan önce, hazırlanmış olan bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin pH değerleri pHmetre ile okundu. Rezene ve Paxil'in pH değerleri 9.0, oğul otunun pH'si 9.8, kedi otunun pH'si ise 9.5 olarak bulundu.

Ön çalışmalar 3 aşamada gerçekleştirildi:

**1. Etkenlerin dayanıklılığının tespiti:** Bunun için, önceden hazırlanmış olan bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin 5 gün boyunca, günde 4 defa, eşit zaman aralıklarıyla, farklı dalgaboylarındaki absorbsans (ABS) değerleri alındı. Ölçülen ilk ve son ABS değerleri tablo 3.8 ve 3.9'da verilmiştir.

**Tablo 3.7** Bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin ilk ABS değerleri.

Oğul otu ( <i>Melissa officinalis</i> )		Rezene ( <i>Foeniculum vulgare</i> )		Kedi otu ( <i>Valeriana officinalis</i> )		Paxil (Paroxetine)	
$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS
360	1,950	314	1,950	360	1,900	360	1,850
370	1,800	320	1,950	370	1,420	370	1,230
380	1,480	330	1,950	380	0,970	380	0,794
390	1,150	340	1,900	390	0,626	390	0,472
400	0,845	350	1,900	400	0,414	400	0,280
410	0,606	360	1,780	410	0,226	410	0,146
420	0,404	370	1,520	420	0,070	420	0,026
430	0,248	380	1,140	420-710(-)	-----	420-690(-)	-----
440	0,087	390	0,786	710	0,140	690	0,011
440-710(-)	-----	400	0,550	720	0,309	700	0,152
710	0,120	410	0,341	730	0,472	710	0,296
720	0,293	420	0,168	740	0,680	720	0,476
730	0,470	430	0,038	750	0,865	730	0,628
740	0,646	430-700(-)	-----	760	1,065	740	0,820
750	0,855	700	0,040	770	1,230	750	1,030
760	1,060	710	0,179	780	1,370	760	1,200
770	1,240	720	0,355	790	1,460	770	1,330
780	1,380	730	0,522	800	1,500	780	1,420
790	1,500	740	0,718	810	1,560	790	1,480
800	1,580	750	0,915	820	1,560	800	1,500
810	1,640	760	1,095	830	1,580	810	1,540
820	1,680	770	1,270	840	1,580	820	1,560
830	1,700	780	1,400	850	1,580	830	1,560
840	1,700	790	1,480	860	1,600	840	1,580
850	1,700	800	1,520	870	1,600	850	1,600
860	1,720	810	1,560	880	1,620	860	1,620
870	1,720	820	1,580	890	1,640	870	1,640
880	1,720	830	1,580	900	1,660	880	1,660
890	1,720	840	1,580	910	1,700	890	1,700
900	1,740	850	1,580	920	1,720	900	1,740
910	1,760	860	1,580	930	1,760	910	1,780
920	1,760	870	1,580	940	1,800	920	1,800
930	1,780	880	1,600	950	1,850	930	1,850
940	1,800	890	1,620	960	1,850	940	1,900
950	1,800	900	1,640	970	1,900	950	1,950
960	1,850	910	1,660	980	1,950		
970	1,850	920	1,680				
980	1,850	930	1,700				
990	1,900	940	1,720				
		950	1,760				
		960	1,780				
		970	1,800				
		980	1,800				
		990	1,850				

Ortalama	1,345	Ortalama	1,291	Ortalama	1,246	Ortalama	1,195
----------	-------	----------	-------	----------	-------	----------	-------



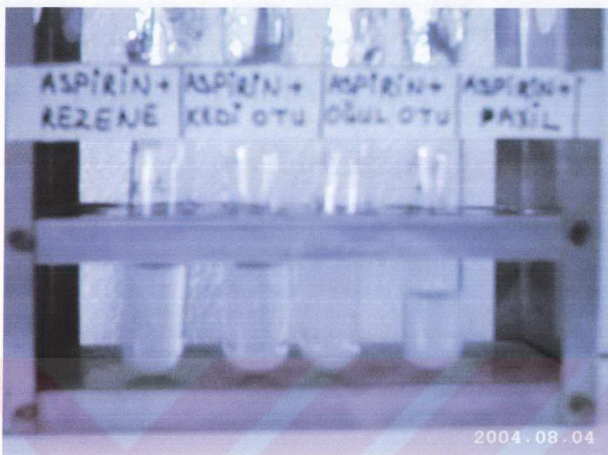
**Tablo 3.8** Bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin son ABS değerleri.

Oğul otu ( <i>Melissa officinalis</i> )		Rezene ( <i>Foeniculum vulgare</i> )		Kedi otu ( <i>Valeriana officinalis</i> )		Paxil (Paroxetine)	
$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS
380	1,950	356	1,950	330	1,950	355	1,950
390	1,740	360	1,900	340	1,900	360	1,740
400	1,420	370	1,560	350	1,900	370	1,210
410	1,220	380	1,100	360	1,680	380	0,776
420	1,035	390	0,754	370	1,240	390	0,484
430	0,845	400	0,490	380	0,804	400	0,270
440	0,726	410	0,262	390	0,500	410	0,130
450	0,590	420	0,102	400	0,262	420	0,016
460	0,464	420-704(-)	-----	410	0,087	420-691(-)	-----
470	0,371	704	0,008	410-710(-)	-----	691	0,011
480	0,284	710	0,114	710	0,003	700	0,133
490	0,205	720	0,260	720	0,174	710	0,291
500	0,121	730	0,434	730	0,353	720	0,452
510	0,062	740	0,620	740	0,544	730	0,634
520	0,010	750	0,835	750	0,758	740	0,815
520-636(-)	-----	760	1,015	760	0,930	750	1,015
636	0,001	770	1,210	770	1,090	760	1,180
640	0,015	780	1,360	780	1,220	770	1,320
650	0,072	790	1,460	790	1,300	780	1,400
660	0,140	800	1,520	800	1,370	790	1,460
670	0,217	810	1,560	810	1,400	800	1,480
680	0,322	820	1,580	820	1,400	810	1,500
690	0,418	830	1,580	830	1,420	820	1,500
700	0,572	840	1,580	840	1,420	830	1,520
710	0,710	850	1,580	850	1,420	840	1,520
720	0,880	860	1,580	860	1,420	850	1,540
730	1,065	870	1,580	870	1,440	860	1,560
740	1,250	880	1,600	880	1,460	870	1,560
750	1,460	890	1,600	890	1,460	880	1,600
760	1,680	900	1,640	900	1,480	890	1,620
770	1,900	910	1,660	910	1,520	900	1,640
		920	1,700	920	1,540	910	1,680
		930	1,720	930	1,580	920	1,720
		940	1,760	940	1,600	930	1,780
		950	1,780	950	1,640	940	1,800
		960	1,800	960	1,680	950	1,850
		970	1,850	970	1,700	960	1,900
		980	1,900	980	1,740	970	1,900
		990	1,950	990	1,780	980	1,950
Ortalama	0,725	Ortalama	1,288	Ortalama	1,241	Ortalama	1,234

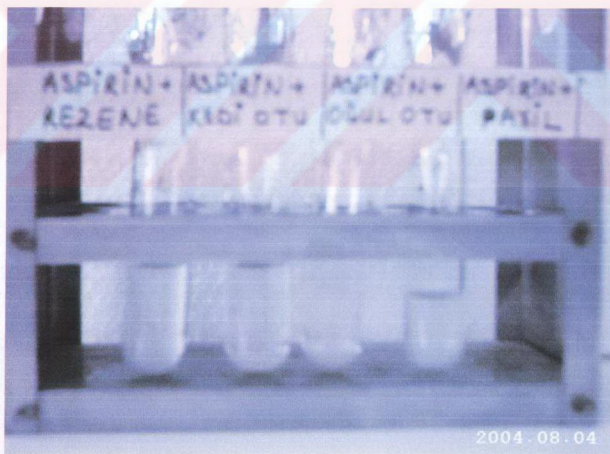
**2. Etkenlerin diğer bazı ilaç ve maddelerle etkileşiminin tespiti:** Bunu tespit etmek için 50 ml'de çözülmüş ağrı kesici ilaç (Aspirin, Novalgin) tabletleri, 50 ml'de çözülmüş multivitamin (Supradyn) tableti, %1'lik NaOH, %17'lik parasetamol (Tylol Hot), %5'lik kahve, %5'lik pudra şekeri ve %5'lik lezzodan ayrı ayrı 2 ml alınarak, önceden hazırlanmış bitki özütleri ve Paxil çözeltilisinin 2.5 ml'si ile karıştırıldı. Oluşan karışımların 1 gün boyunca, 4 defa, eşit aralıklarla, farklı dalgalı boyundaki ABS değerleri ölçüldü. Ölçülen ilk ABS değerleri tablo 3.10-3.13'te, hazırlana karışımların fotoğrafları ise şekil 3.10-3.16'da gösterilmiştir.



**Şekil 3.10** Etkenlerin NaOH ile karışımı.



Şekil 3.11 Etkenlerin Aspirin ile karışımı.



Şekil 3.12 Etkenlerin Novalgin ile karışımı





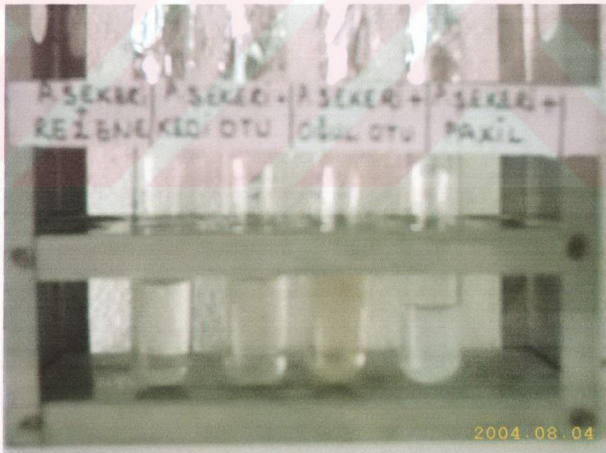
Şekil 3.13 Etkenlerin Thylol Hot (parasetamol) ile karışımı



Şekil 3.14 Etkenlerin Supradyn (multivitamin) ile karışımı



Şekil 3.15 Etkenlerin Kahve ile karışımı



Şekil 3.16 Etkenlerin Pudra şekeri ile karışımı



**Tablo 3.9** Rezene özütünün diğer bazı ilaç ve maddelerle karışımının ABS değerleri.

Tarih	10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		11/06/2004		11/06/2004		11/06/2004	
	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS
		Rezene (2,5ml) +Lezzo (2ml)		Rezene (2,5ml) +Kahve (2ml)		Rezene (2,5ml) +Pudra Ş.Ç. (2ml)		Rezene (2,5ml) +NaOH (2ml)		Rezene (2,5ml) +Tyrol Hot (2ml)		Rezene (2,5ml) +Aspirin (2ml)		Rezene (2,5ml) +Novalgin (2ml)		Rezene (2,5ml) +Supradyn (2ml)
	348	1,950	400	1,950	314	1,900	314	1,850	314	1,900	314	1,900	314	1,900	476	1,950
	471	0,004	495	0,006	417	0,007	437	0,007	426	0,002	424	0,005	423	0,005	615	0,498
	696	0,008	695	0,010	703	0,008	704	0,007	699	0,006	698	0,006	698	0,009	770	1,950
	990	1,950	810	1,950	990	1,740	990	1,074	990	1,800	990	1,780	990	1,780		
Ortalama	626	0,978	600	0,979	606	0,914	611	0,901	607	0,927	606	0,923	606	0,923	620	1,417
Artan(+) Değerler	0,972		0,971		0,986		0,949		0,973		0,977		0,977		0,533	
Azalan(-) Değerler	0,972		0,971		0,826		0,849		0,873		0,857		0,857		0,533	
	0,974		0,973		0,907		0,894		0,925		0,918		0,918		0,919	
	0,970		0,969		0,906		0,894		0,921		0,917		0,914			



Tablo 3.11 Kedi otu özütünün diğer bazı ilaç ve maddelerle karışımının ABS değerleri.

Tarih	10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		11/06/2004		11/06/2004		11/06/2004	
	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS
		Kedi otu (2,5ml) +Lezzo (2ml)		Kedi otu (2,5ml) +Kahve (2ml)		Kedi otu (2,5ml) +Pudra Ş.Ç. (2ml)		Kedi otu (2,5ml) +NaOH (2ml)		Kedi otu (2,5ml) +Tyloil Hot (2ml)		Kedi otu (2,5ml) +Aspirin (2ml)		Kedi otu (2,5ml) +Novalgin (2ml)		Kedi otu (2,5ml) +Supradyn (2ml)
	314	1,800	411	1,950	314	1,900	314	1,800	314	1,900	314	1,850	314	1,850	475	1,950
	474	0,003	509	0,007	418	0,002	415	0,002	423	0,002	420	0,004	420	0,007	612	0,394
	700	0,019	683	0,002	703	0,004	707	0,007	701	0,004	700	0,008	701	0,004	766	1,950
	990	1,800	800	1,950	990	1,760	990	1,660	990	1,760	990	1,740	990	1,740		
Ortalama	620	0,905	600	0,977	606	0,917	606	0,867	607	0,917	606	0,901	606	0,900	618	1,431
Artan(+) Değerler	0,105		0,973		0,983		0,933		0,983		0,949		0,950		0,519	
Azalan(-) Değerler	0,105		0,973		0,843		0,793		0,843		0,829		0,860		0,519	
	0,902		0,970		0,915		0,865		0,915		0,897		0,893		1,037	
	0,886		0,975		0,913		0,860		0,913		0,893		0,896			



Tablo 3.12 Paxil çözeltisinin diğer bazı ilaç ve maddelerle karışımının ABS değerleri.

Tarih	10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		10/06/2004		11/06/2004		11/06/2004	
	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS
		Paxil (2,5ml) +Lezzo (2ml)		Paxil (2,5ml) +Kahve (2ml)		Paxil (2,5ml) +Pudra Ş.Ç. (2ml)		Paxil (2,5ml) +NaOH (2ml)		Paxil (2,5ml) +Tyloil Hot (2ml)		Paxil (2,5ml) +Aspirin (2ml)		Paxil (2,5ml) +Novalgın (2ml)
	314	1,850	355	1,950	364	1,950	314	1,850	314	1,850	314	1,850	314	1,850
	510	0,003	450	1,950	476	0,002	415	0,003	410	0,005	410	0,005	411	0,008
	694	0,007	595	0,300	673	0,005	701	0,008	699	0,007	699	0,007	698	0,004
	990	1,900	677	1,950	915	1,950	990	1,720	990	1,720	990	1,720	990	1,720
Ortalama	627	0,940	603	1,400	607	0,977	605	0,895	676	0,895	603	0,896	632	1,780
	0,910		0,973		0,973		0,955		0,955		0,954		0,170	
Artan(+) Değerler	0,960		0,973		0,973		0,825		0,785		0,884		0,170	
	0,937		0,972		0,975		0,892		0,950		0,888		0,340	
Azalan(-) Değerler	0,933		0,974		0,972		0,887		0,948		0,892			

**3. Etkenlerin karaciğer ve beyin ile etkileşiminin tespiti:** Bunu belirlemek için öncelikle, deneme gruplarının dışındaki bir dişi fare kesilerek beyin ve karaciğeri çıkartıldı. Çıkarılan organlar homojenize edildi ve homojenatlar 3.5 ml saf su ile karıştırılarak sulandırıldı. Organ homojenatları 6000 devirde 3 dk santrifüje edildi. Oluşan süpernatantlardan 2'şer ml alınarak,önceden hazırlanmış bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin 2.5 ml'si ile ayrı ayrı karıştırıldı. Oluşan karışımların farklı dalgaboylarındaki ABS değerleri alındı. Ölçülen ABS değerleri tablo 3.14-3.15'da sunulmuştur.



**Tablo 3.13** Bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin karaciğer süpernatantı ile karışımının ABS değerleri.

Oğul otu ( <i>Melissa officinalis</i> ) + KC		Rezene ( <i>Foeniculum vulgare</i> ) + KC		Kedi otu ( <i>Valeriana officinalis</i> ) + KC		Paxil (Paroxetine) + KC	
λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS
338	1,950	360	1,950	314	1,900	420	1,950
340	1,950	370	1,780	320	1,900	430	1,600
350	1,950	380	1,620	330	1,850	440	1,190
360	1,850	390	1,560	340	1,850	450	0,935
370	1,560	400	1,620	350	1,800	460	0,758
380	1,270	410	1,580	360	1,660	470	0,636
390	1,085	420	1,110	370	1,300	480	0,526
400	0,995	430	0,620	380	0,990	490	0,436
410	0,835	440	0,239	390	0,845	500	0,359
420	0,500	440-704(-)	-----	400	0,788	510	0,310
430	0,177	704	0,006	410	0,626	520	0,284
430-708(-)	-----	710	0,086	420	0,322	530	0,280
708	0,024	720	0,249	420-710(-)	-----	540	0,262
710	0,034	730	0,408	710	0,007	550	0,214
720	0,206	740	0,606	720	0,158	560	0,185
730	0,368	750	0,815	730	0,325	570	0,175
740	0,558	760	0,995	740	0,506	580	0,122
750	0,772	770	1,190	750	0,704	590	0,062
760	0,950	780	1,380	760	0,895	600	0,020
770	1,140	790	1,520	770	1,080	610	0,020
780	1,310	800	1,660	780	1,250	620	0,035
790	1,440	810	1,780	790	1,380	630	0,053
800	1,520	820	1,900	800	1,480	640	0,080
810	1,640	830	1,950	810	1,600	650	0,118
820	1,720			820	1,680	660	0,175
830	1,760			830	1,700	670	0,247
840	1,760			840	1,660	680	0,326
850	1,720			850	1,620	690	0,422
860	1,680			860	1,560	700	0,552
870	1,640			870	1,520	710	0,684
880	1,600			880	1,480	720	0,840
890	1,580			890	1,460	730	0,995
900	1,580			900	1,480	740	1,160
910	1,600			910	1,500	750	1,340
920	1,600			920	1,520	760	1,520
930	1,640			930	1,540	770	1,680
940	1,660			940	1,560	780	1,850
950	1,680			950	1,580	790	1,950
960	1,700			960	1,620		
970	1,720			970	1,640		
980	1,740			980	1,660		
990	1,780			990	1,700		

Ortalama	1,158	Ortalama	1,323	Ortalama	1,310	Ortalama	1,641
----------	-------	----------	-------	----------	-------	----------	-------

**Tablo 3.14** Bitki özütleri ve Paxil çözeltisinin beyin süpernatantı ile karışımının ABS değerleri.

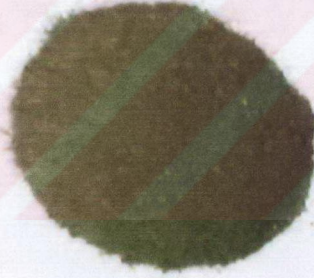
Oğul otu ( <i>Melissa officinalis</i> ) + Beyin		Rezene ( <i>Foeniculum vulgare</i> ) + Beyin		Kedi otu ( <i>Valeriana officinalis</i> ) + Beyin		Paxil (Paroxetine)+Beyin	
λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS	λ	ABS
314	1,900	356	1,950	314	1,850	370	1,900
320	1,900	360	1,900	320	1,850	380	1,380
330	1,900	370	1,520	330	1,800	390	1,085
340	1,850	380	1,140	340	1,800	400	0,890
350	1,850	390	0,845	350	1,740	410	0,740
360	1,680	400	0,658	360	1,540	420	0,604
370	1,280	410	0,490	370	1,080	430	0,472
380	0,870	420	0,307	380	0,640	440	0,363
390	0,538	430	0,147	390	0,357	450	0,271
400	0,298	440	0,004	400	0,167	460	0,190
410	0,136	440-700(-)	-----	410	0,003	470	0,118
410-708(-)	-----	700	0,040	410-710(-)	-----	480	0,066
708	0,010	710	0,192	710	0,014	490	0,003
710	0,043	720	0,343	720	0,174	490-660(-)	-----
720	0,198	730	0,510	730	0,344	660	0,010
730	0,384	740	0,702	740	0,536	670	0,100
740	0,570	750	0,910	750	0,732	680	0,185
750	0,750	760	1,100	760	0,900	690	0,290
760	0,935	770	1,250	770	1,045	700	0,412
770	1,095	780	1,420	780	1,150	710	0,562
780	1,220	790	1,520	790	1,230	720	0,722
790	1,310	800	1,580	800	1,280	730	0,890
800	1,370	810	1,660	810	1,310	740	1,060
810	1,400	820	1,700	820	1,320	750	1,260
820	1,420	830	1,720	830	1,330	760	1,440
830	1,440	840	1,720	840	1,340	770	1,560
840	1,440	850	1,720	850	1,340	780	1,740
850	1,440	860	1,700	860	1,340	790	1,850
860	1,440	870	1,700	870	1,340	800	1,900
870	1,440	880	1,720	880	1,360	810	1,950
880	1,460	890	1,720	890	1,380		
890	1,480	900	1,740	900	1,400		
900	1,500	910	1,760	910	1,440		
910	1,520	920	1,780	920	1,460		
920	1,540	930	1,800	930	1,500		
930	1,580	940	1,850	940	1,520		
940	1,600	950	1,850	950	1,560		
950	1,640	960	1,900	960	1,580		
960	1,660	970	1,900	970	1,600		
970	1,680	980	1,950	980	1,640		
980	1,720			990	1,680		
990	1,740						
Ortalama	1,249	Ortalama	1,293	Ortalama	1,192	Ortalama	0,828

### 3.2.2. Bitki Özütlelerinin ve İlacın Hazırlanması

Bitki özütlelerinin hazırlanması için rezene tohumları, oğul otu yaprakları ve kedi otu kökü ayrı ayrı blandorda yüksek devirde 4 dk öğütülerek toz haline getirildi. Öğütülmüş bitki unu 5 defa elekten geçirilerek irileri ayıklandı (Şekil 3.17-3.19). Özütle için 100 ml %99'luk etil alkol (15, 19, 32, 40, 93, 94) ile 10 gr öğütülmüş bitki blandorda 3 dk karıştırıldı ve bitkideki etkenlerin ortama geçmesi için bekletildi (maserasyon işlemi). Hazırlanan etanol özütleleri, deneme süresince okside olmamaları ve bozulmamaları için karanlık bir dolapta, ağzı sıkıca kapatılmış şekilde saklandı.

Bu şekilde hazırlanmış etanol özütlelerinin konsantrasyonu %10 oldu. Rezene ve kedi otu özütlelerinin rengi açık sarı, oğul otu özütlelerinin rengi ise yeşildi.

Farelere verilecek olan 20 mg'lık Paxil tabletleri 100 ml saf suda çözülerek hazırlandı.



Şekil 3.17 Oğul otu yapraklarının un hali





Şekil 3.18 Rezene tohumlarının un hali.



Şekil 3.19 Kedi otu kökünün un hali.

### 3.2.3. Deneme Gruplarındaki Farelerde Stres Oluşturulması

Bu çalışmada farelere iki tür stres uygulandı:

1. Gündüz uygulanan açlık stresi: Açlık stresi sabahleyin 09.00 ile akşam 19.30 arasında uygulandı [41,46]. Bu uygulamada farelere sadece yem verilmedi fakat su ihtiyaçları karşılandı. Açlık stresi 5 gün uygulandıktan sonra 6. gün açlığa ek olarak akşam yememesinden sonra hayvanların stresini artırmak için ağız yoluyla kahve verildi [55].

2. Kafeinize yapılarak stresin artırılması: Deney gruplarındaki hayvanlara 10 gün boyunca akşam saat 19.30-20.00 arası yem verildikten yarım saat sonra, canlı ağırlıklarına göre 20 mg/kg kafein içeren (8 ml/kg) 0.1 ml/gün kahve ağız yoluyla verildi [21, 94, 55].

15 günlük stres uygulaması boyunca hayvanların fotoğrafları dijital fotoğraf makinesi ile kaydedildi. Hayvanların stres öncesi ve devresi sırasındaki psikolojik davranışları detaylı olarak her gün hassas bir şekilde kayda alındı. Stres öncesi periyotta hayvanlar düzenli olarak yem yeyip düzenli su içiyor ve birbirleriyle olan sosyal davranışlarında saldırganlık ve kafesi tırmalama gibi pozisyonlar göstermiyorlardı. Stres devresinde ise fareler birbirlerine karşı saldırgan oldular ve kafeslere tırmalama davranışı gösterdiler (Bkz. Fotoğraflı stres sonuçları). Ayrıca stres devresinde iken yem verildiğinde hayvanların yemin büyük bir kısmını parçalayarak küçük talaşlar haline getirdiği de gözlenmiştir. Diğer taraftan hayvanların strese tam girip girmediklerinin tespiti için stres öncesi ve stres devresi periyotlara ait kan glukozu ve kan lipidi ölçümleri yapıldı. Stres öncesi ortalama kan glukozu 170 mg/dl, ortalama kan toplam lipidi 230 mg/dl iken, 15 günlük stres uygulamasından sonra ortalama kan glukozu 361 mg/dl'ye, ortalama kan toplam lipidi ise 739 mg/dl'ye yükselmiştir. Kan glukoz konsantrasyonunun stres periyodunda stres öncesi devreye göre önemli ölçüde artmış olması, hayvanların strese girdikleri sonucunu ortaya koymuştur[4, 11, 12, 13, 14]. Bu uygulama, açlık + kafein uygulanmasının hayvanlarda stres oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu şekilde strese tabi tutulmuş hayvanlar stres periyodundan sonra tedaviye alınmışlardır.

#### 3.2.4. Deneme Gruplarının Teşkili

Farelerin gruplandırılması kur'a sistemi ile yapılmıştır. Bunun için kafeslerin her bölmesine ayrı ayrı 1'den 60'a kadar sıra ile bir yerden başlayarak numara verildi. Ayrıca farelerin her biri 1'den 60'a kadar numaralanıp bu numaralardan kur'a ile çekim yapıldı. Numaralar kuyruğun kaideye yakın bir yerine ve dorseline roma rakamı ile yazıldı. Bütün farelerin yerleştirilmesi bu şekilde yapıldı. Yerleştirmenin bu şekilde şansa bağlı olarak yapılmasının nedenleri, kafeslerin ışıktan eşit oranda aydınlanamamaları ve ısınan havanın yükselmesi ile ortaya çıkan ısı farklılıklarıdır [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101].

Deneme süresinde, stres periyodundaki hayvanlara sadece akşamları yem verilmiş fakat suluklarında devamlı su bulundurulmuştur. Tedavi sürecinde ise fareler yem ve su ile ad-libitum olarak beslenmişlerdir [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101].



### 3.2.5. Denemenin Yürütülmesi

#### 3.2.5.1. Bitki Özütlерinin ve Paxil'in Hayvanlara Verilmesi

15 günlük açlık ve kafein stresine tabi tutulan farelere stres periyodunun bitiminden sonra 40 gün süre ile gruplara göre rezene, oğul otu, kedi otu ve Paxil tedavisi uygulandı. Tedavide ilaç ve bitki özütleri hayvanlara tok karnına sabah saat 09.00-10.00 yem verdikten yarım saat sonra ağız yoluyla 3'er (0.1 ml) damla olarak verildi. %10'luk etanol özütleri deney dışındaki birkaç hayvana uygulandığında hayvanların ağızından kan geldi yani mide kanaması geçirdiler. Bu nedenle hazırlanan %10'luk bitki özütleri 1:1 (v:v) oranında saf su ile sulandırıldı. Böylece elde edilen %5'lik bitki özütleri farelere 0.1 ml/gün (0.005 gr bitki unu içeren) olarak ağızdan damlalıklarla verildi. Diğer taraftan 20 gr'lık Paxil tableti ise 100 ml saf suda çözdürülerek 0.1 mg/kg/gün dozajında ağızdan verildi [29, 102, 103, 104, 105, 106] (Şekil 3.20).

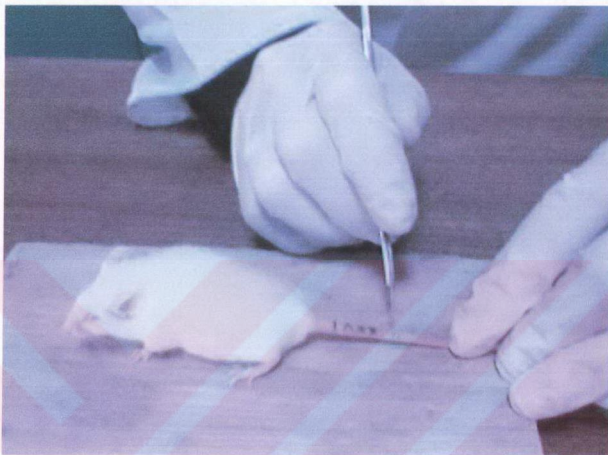


Şekil 3.20 Hayvanlara bitki özütleri ve ilaç çözeltisi verilirken.

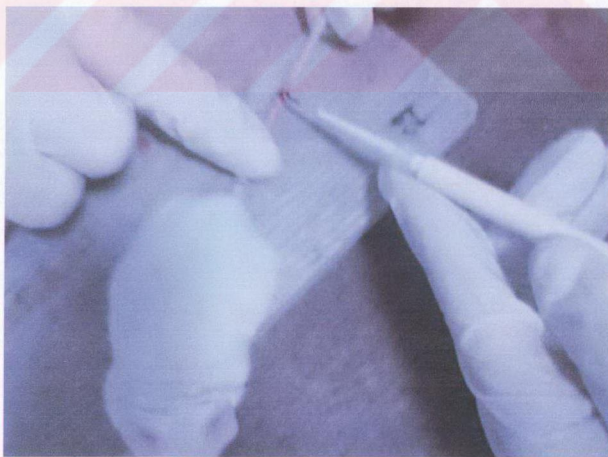
#### 3.2.5.2. Kan Alma Metodu

Kan almadan önce hayvanlar aç karnına tartıldı ve kan numunesi alındı. Bunun için kan, kuyruk veninden, kuyruk bistüri ile çizilerek alındı. Kuyruk etil alkol ile steril hale getirildi ve alkolün uçmasından hemen sonra kuyruğun sakral bölgeye yaklaşık 4-5 cm uzaklığında olan

dorsal bölgeden kuyruğun bistüri ile çizik şeklinde insüzyon yapılarak kan alındı. İlk kan damlası pamukla silindi. Sonraki kan numunesi mikropipetle alındı (Şekil 3.21-3.22).



Şekil 3.21 Hayvanlardan kan almak için kuyrukları bistüri ile çizilirken.



Şekil 3.22 Hayvanların çizilen kuyruklarından mikropipet ile kan alınırken.

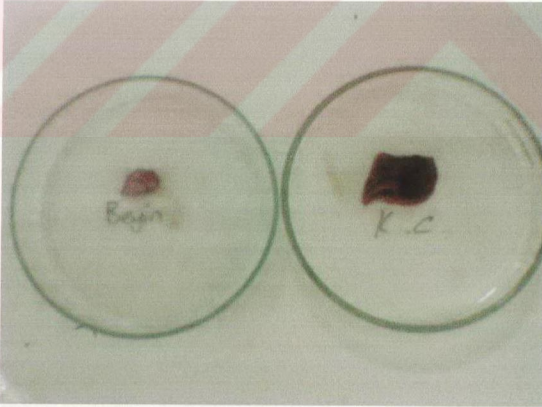
### 3.2.5.3. Organların Homojenizasyonu

#### 3.2.5.3.1. Beynin Homojenizasyonu

Kesimden önce hayvanların canlı ağırlıkları kaydedilip arkasından kan örnekleri alındı. Bundan sonra fareler önce eter ile bayıldı. Ardından servikal dislokasyon ile öldürüldü ve derhal kesildi. Bunu takiben hayvanların kafatasları disekte edilerek çıkarılan beyinler soğuk saf suda bekletilerek yabancı doku ve artıklardan temizlendi (Şekil 3.23). Hayvanlardan çıkarılan beyinler ayrı ayrı tartılarak 1'er ml serum fizyolojik ilave edildi ve homojenizasyonu yapıldı [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 107, 108, 109].

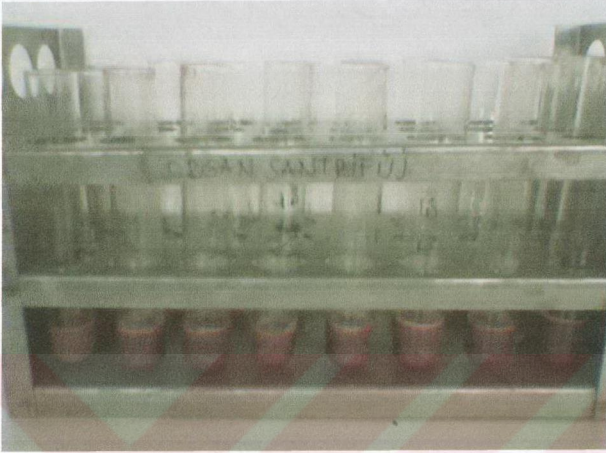
#### 3.2.5.3.2. Karaciğerin Homojenizasyonu

Kesimden önce hayvanların canlı ağırlıkları kaydedilip arkasından kan örnekleri alındı. Bundan sonra fareler önce eter ile bayıldı. Ardından servikal dislokasyon ile öldürüldü ve derhal kesildi. Bunu takiben hayvanların karaciğerleri otopsi ile çıkarılıp yabancı doku ve artıklardan saf su ile temizlendi (Şekil 3.23). Hayvanlardan çıkarılan karaciğerler ayrı ayrı tartılarak 1'er ml serum fizyolojik ilave edildi ve homojenizasyonu yapıldı [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 107, 108, 109] (Şekil 3.24).



Şekil 3.23 Hayvanlardan çıkarılan ve homojenizasyonu yapılacak olan organlar.





Şekil 3.24 Hayvanların karaciğerlerinin santrifüje edilmiş hali.

#### 3.2.5.4. Kan, Karaciğer ve Beyinde Glukoz Tayini

Kan glukozu aç karnına alınmış tam kanda, karaciğer ve beyin glukozu ise homojenize edilmiş karaciğer ve beyin süpernatantlarında enzimatik olarak spektrofotometre ile hassas bir şekilde tayin edildi (Şekil 3.25). Homojenizasyonu yapılmış olan beyin ve karaciğerler ayrı ayrı 6000 rpm'de 3 dk santrifüje edildi. Oluşan süpernatanttan 10 µl alınarak glukoz kitinden 1 ml glukoz reaktifi ile karıştırıldı. 2 ml serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra 37°C'ye ayarlanmış etüvde 10 dk bekletildi. Glukoz körü ile sıfır ayarı yapılmış spektrofotometrede  $\lambda=505$  nm dalgaboyunda absorbsan değerleri okundu. Glukoz konsantrasyonu aşağıdaki formül ile hesaplandıktan sonra, sulandırma oranlarına göre kan değerleri 2 ile ve organ değerleri ise homojenizasyon esasında 1 ml fazladan sulandırıldığı için 3 ile çarpıldı. Çünkü Perkin Elmer spektrofotometresi ile çalışırken glukoz kitleri ile yapılan uygulamada her bir tüpteki toplam sıvının ABS değeri hacim azlığından dolayı ölçülemedi. Bu nedenle dilüsyon metodu kullanıldı.

numunenin absorbsansı

$$\text{Glukoz konsantrasyonu (mg/dl)} = \frac{\text{numunenin absorbsansı}}{\text{standartın absorbsansı}} \times \text{standartın konsantrasyonu}$$



Sekil 3.25 Perkin Emler spektrofotometre ile glukoz ve lipid tayini yaparken.

### 3.2.5.5. Kan, Karaciğer ve Beyinde Lipid Tayini

Kan glukozu aç karnına alınmış tam kanda, karaciğer ve beyin glukozu ise homojenize edilmiş karaciğer ve beyin süpernatantlarında enzimatik olarak spektrofotometre ile hassas bir şekilde tayin edildi. Homojenizasyonu yapılmış olan beyin ve karaciğerler ayrı ayrı 6000 rpm'de 3 dk santrifüje edildi. Oluşan süpernatanttan 20 µl alınarak 0.5 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile muamele edildi. Numune ile H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> karışımı 5000 rpm'de 3 dk santrifüje edildi. Santrifügasyondan sonra numuneler 100°C'ye ayarlı benmaride 10 dk bekletildi. Tüpler soğutulduktan sonra oluşan süpernatanttan 50 µl alınarak 1ml fosfovanilin ile karıştırıldı. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve fosfovanilin içeren bu son çözelti 2 ml serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra vortex ile karıştırıldı ve 15 dk 37°C'ye ayarlı etüvde bekletildi. Lipid körü ile sıfır ayarı yapılmış spektrofotometrede λ=520 nm'de absorbans değerleri okundu. Lipid konsantrasyonu aşağıdaki formül ile hesaplandıktan sonra, sulandırma oranlarına göre kan değerleri 2 ile ve organ değerleri ise homojenizasyon esnasında 1 ml fazladan sulandırıldığı için 3 ile çarpıldı. Çünkü Perkin Elmer spektrofotometresi ile çalışırken glukoz kitleri ile yapılan uygulamada her bir tüpteki toplam sıvının ABS değeri hacim azlığından dolayı ölçülemedi. Bu nedenle dilüsyon metodu kullanıldı.

numunenin absorbansı

$$\text{Lipid konsantrasyonu (mg/dl)} = \frac{\text{numunenin absorbansı}}{\text{standartın absorbansı}} \times \text{standartın konsantrasyonu}$$



## 4. SONUÇLAR

Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar şekil 4.1-4.9 ve tablo 4.1 ile 4.2’de verilmiştir.

### 4.1. Stresle İlgili Kimyasal Sonuçlar

Bu çalışmada elde edilen glukoz ve lipide ait sonuçlar tablo 4.1 ve 4.2’de verilmiştir. Bu bölümde kimyasal değerler ile canlı ağırlıkların ortalama değerleri ifade edilmiştir.

#### 4.1.1. Kan Glukozu Sonuçları

En yüksek kan ortalama glukoz değerine  $779.60 \pm 5.18$  mg/dl ile Paxil grubunda rastlanmıştır ( $p < 0.001$ ). Bunu  $361.38 \pm 1.87$  mg/dl ile stresli kontrol grubu takip etmiştir. Bunlardan sırası ile  $174.84 \pm 0.36$  mg/dl ile stressiz kontrol grubu,  $113.12 \pm 0.40$  mg/dl ile kedi otu grubu,  $108.24 \pm 0.83$  mg/dl ile de oğul otu grubu gelmektedir. En düşük kan glukoz seviyesi ise  $100.08 \pm 0.97$  mg/dl sonucuyla rezene grubunda bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.1).

#### 4.1.2. Karaciğer Glukozu Sonuçları

Tablo 4.1 incelendiğinde, en yüksek karaciğer ortalama glukoz seviyesi  $348.60 \pm 3.40$  mg/dl ile Paxil grubunda bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). İkinci en yüksek karaciğer ortalama glukoz seviyesi ise  $342.84 \pm 3.60$  mg/dl ile rezene grubunda tespit edilmiştir. En düşük karaciğer glukoz değerlerine  $112.80 \pm 1.10$  mg/dl ile stressiz kontrol grubunda,  $118.32 \pm 3.07$  ile oğul otu gruplarında rastlanmıştır ( $p < 0.001$ ). Bu iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte  $262.26 \pm 3.92$  mg/dl değeri ile stresli kontrol grubu, stressiz kontrol, oğul otu ve kedi otu ( $152.04 \pm 2.45$  mg/dl) gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek karaciğer glukozuna sahip olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4.1).

#### 4.1.3. Beyin Glukozu Sonuçları

En yüksek beyin ortalama glukoz seviyeleri sırasıyla  $33.83 \pm 0.21$  mg/dl ve  $16.67 \pm 0.42$  mg/dl ile stresli kontrol ve stressiz kontrol gruplarında bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Rezene ( $9.07 \pm 0.32$ ), oğul otu ( $7.08 \pm 0.69$ ), kedi otu ( $7.38 \pm 0.76$ ) ve Paxil ( $8.22 \pm 0.82$ ) grupları arasında beyin glukozu bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.1).

#### 4.1.4. Kan Lipidi Sonuçları

En yüksek kan ortalama lipid seviyesi  $739.29 \pm 33.50$  mg/dl olarak stresli kontrol grubunda bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bunu  $229.58 \pm 4.14$  mg/dl ile stressiz kontrol takip etmiştir. Üçüncü sırada yer alan oğul otu ( $143.63 \pm 3.92$  mg/dl) ve Paxil ( $138.00 \pm 4.18$  mg/dl) grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. En düşük kan lipid seviyesine ise  $83.25 \pm 1.92$  mg/dl ile rezene grubunda rastlanmıştır ( $p < 0.001$ ).  $120.37 \pm 3.89$  mg/dl sonucu ile

kedi otu grubunun kan lipidi rezene grubundan yüksek olmakla birlikte diğer grupların kan lipitlerinden daha düşük olarak bulunmuştur (Tablo 4.2).

#### 4.1.5. Karaciğer Lipidi Sonuçları

En yüksek karaciğer ortalama lipid seviyesine  $802.91 \pm 24.02$  mg/dl olarak stresli kontrol grubunda bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). İkinci en yüksek karaciğer lipid değerine ise  $145.00 \pm 2.61$  mg/dl ile stressiz kontrol grubunda rastlanmıştır. En düşük karaciğer lipid seviyesi  $37.07 \pm 1.49$  mg/dl sonucu ile rezene grubunda bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Onu da  $62.43 \pm 3.35$  mg/dl değeri ile Paxil grubu takip etmiştir. Oğul otu ( $106.88 \pm 1.68$  mg/dl) ile kedi otu ( $104.07 \pm 4.40$  mg/dl) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken bunlar, stresli ve stressiz kontrol gruplarından daha düşük, rezene ve Paxil gruplarından ise daha yüksek karaciğer glukozuna sahip oldukları tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

#### 4.1.6. Beyin Lipidi Sonuçları

En yüksek beyin ortalama lipidi  $202.25 \pm 9.45$  mg/dl sonucu ile stresli kontrol grubunda bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). İkinci en yüksek beyin lipid seviyesine ise  $44.24 \pm 0.61$  mg/dl ile stressiz kontrol grubunda rastlanmıştır. Diğer gruplar olan rezene ( $26.43 \pm 1.88$  mg/dl), oğul otu ( $25.60 \pm 2.12$  mg/dl), kedi otu ( $30.61 \pm 2.27$  mg/dl) ve Paxil ( $34.26 \pm 2.55$  mg/dl) arasında beyin lipidi bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.2).

#### 4.2. Stresle İlgili Canlı Ağırlık Sonuçları

Stresli kontrol grubunun, açlık stresi uygulandığından dolayı istatistiksel olarak en düşük ortalama canlı ağırlığa sahip olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Diğer gruplar arasında canlı ağırlık bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.1-4.2).

**Tablo 4.1** Stresli fareler (*Mus musculus*)'de, rezene (*Foeniculum vulgare*), oğul otu (*Melissa officinalis*), kedi otu (*Valeriana officinalis*) ve Paxil'in kan, karaciğer ve beyin total glukoz seviyelerine etkilerinin karşılaştırılması.

Parametreler*	KONTROL GRUPLARI					DENEME GRUPLARI				
	Stresli (n=10)	Stressiz (n=10)	Rezene (n=10)	Oğul Otu (n=10)	Kedi Otu (n=10)	Paxil (n=10)				
Canlı ağırlık (gr)	17.34±0.91 <sup>a</sup>	27.19±0.71 <sup>b</sup>	24.80±0.31 <sup>b</sup>	24.35±0.30 <sup>b</sup>	22.93±0.52 <sup>b</sup>	25.95±0.55 <sup>b</sup>				
(min-max)	(14.19-23.25)	(23.65-29.67)	(23.59-26.87)	(22.41-25.78)	(20.39-26.14)	(23.19-28.17)				
Kan glukoz (mg/dl)	361.38±1.87 <sup>c</sup>	174.84±0.36 <sup>d</sup>	100.08±0.97 <sup>a</sup>	108.24±0.83 <sup>b</sup>	113.12±0.40 <sup>c</sup>	779.60±5.18 <sup>f</sup>				
(min-max)	(346.30-366.90)	(172.80-176.00)	(95.10-103.20)	(104.00-112.00)	(111.20-115.20)	(756.00-812.00)				
Karaciğer glukoz (mg/dl)	262.26±3.92 <sup>c</sup>	112.80±1.10 <sup>a</sup>	342.84±3.60 <sup>d</sup>	118.32±3.07 <sup>a</sup>	152.04±2.45 <sup>b</sup>	348.60±3.40 <sup>d</sup>				
(min-max)	(236.70-289.00)	(108.00-116.40)	(328.80-366.00)	(102.00-134.40)	(139.20-164.40)	(33.60-367.20)				
Beyin glukoz (mg/dl)	33.83±0.21 <sup>c</sup>	16.67±0.42 <sup>b</sup>	9.07±0.32 <sup>a</sup>	7.08±0.69 <sup>a</sup>	7.38±0.76 <sup>a</sup>	8.22±0.82 <sup>a</sup>				
(min-max)	(32.30-34.70)	(14.40-18.00)	(7.20-10.00)	(4.20-10.80)	(4.20-10.80)	(4.80-12.00)				

Sonuçlar, ortalama ± SEM (Standart error mean) şeklinde verilmiştir.

\* : İstatistikî önem dereceleri. Yatay düzlemde aynı harfler ile gösterilen rakamlar istatistiksel olarak birbirlerinden farklı değildirlir (p>0.05) ve aynı şekilde farklı harfler ile gösterilen rakamlar ise birbirleri ile istatistiksel olarak önemli derecede farklıdır (p<0.001).



**Tablo 4.1** Stresli fareler (*Mus musculus*)'de, rezene (*Foeniculum vulgare*), oğul otu (*Melissa officinalis*), kedi otu (*Valeriana officinalis*) ve Paxil'in kan, karaciğer ve beyin lipid seviyelerine etkilerinin karşılaştırılması.

Parametreler*	KONTROL GRUPLARI					DENEME GRUPLARI				
	Stresli (n=10)	Stresiz (n=10)	Rezene (n=10)	Oğul Otu (n=10)	Kedi Otu (n=10)	Paxil (n=10)				
Canlı ağırlık (gr)	17.34±0.91 <sup>a</sup>	27.19±0.71 <sup>b</sup>	24.80±0.31 <sup>b</sup>	24.35±0.30 <sup>b</sup>	22.93±0.52 <sup>b</sup>	25.95±0.55 <sup>b</sup>				
(min-max)	(14.19-23.25)	(23.65-29.67)	(23.59-26.87)	(22.41-25.78)	(20.39-26.14)	(23.19-28.17)				
Kan lipid (mg/dl)	739.29±33.50 <sup>e</sup>	229.58±4.14 <sup>d</sup>	83.25±1.92 <sup>a</sup>	143.63±3.92 <sup>c</sup>	120.37±3.89 <sup>b</sup>	138.00±4.18 <sup>c</sup>				
(min-max)	(660.90-977.50)	(213.75-247.50)	(75.00-93.75)	(127.50-168.75)	(105.00-146.25)	(120.00-161.25)				
Karaciğer lipid (mg/dl)	802.91±24.02 <sup>e</sup>	145.00±2.61 <sup>d</sup>	37.07±1.49 <sup>a</sup>	106.88±1.68 <sup>c</sup>	104.87±4.40 <sup>c</sup>	62.43±3.35 <sup>b</sup>				
(min-max)	(614.80-912.90)	(129.38-157.50)	(28.13-45.00)	(101.25-118.13)	(81.60-129.38)	(50.60-78.80)				
Beyin lipid (mg/dl)	202.25±9.45 <sup>d</sup>	44.24±0.61 <sup>c</sup>	26.43±1.88 <sup>a</sup>	25.60±2.12 <sup>a</sup>	30.61±2.27 <sup>a</sup>	34.26±2.55 <sup>b</sup>				
(min-max)	(119.80-230.50)	(39.40-45.00)	(39.40-45.00)	(19.70-39.40)	(119.70-42.20)	(25.30-45.00)				

Sonuçlar, ortalama ± SEM (Standart error mean) şeklinde verilmiştir.

\* : İstatistikî önem dereceleri. Yatay düzlemde aynı harfler ile gösterilen rakamlar istatistiksel olarak birbirlerinden farklı değildirlir (p>0.05) ve aynı şekilde farklı harfler ile gösterilen rakamlar ise birbirleri ile istatistiksel olarak önemli derecede farklıdır (p<0.001).

#### 4.3. Fotoğraflı Stres Sonuçları

Araştırma boyunca hayvanların stres öncesi, devresi ve sonrası fotoğrafları dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiştir. Bunlara ait stres fotoğrafları şekil 4.1-4.9'da verilmiştir.

a) **Stres öncesi fotoğraflar:** Bunlar şekil 4.1'de sunulmuştur.

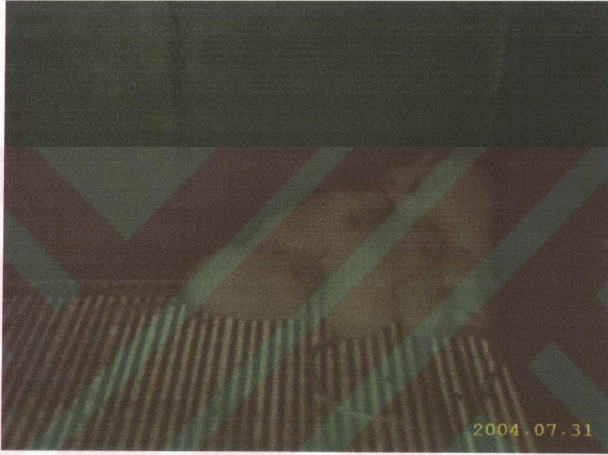


Şekil 4.1 Deney gruplarındaki hayvanların stres öncesi durumları.



**b) Stres devresinde çekilen fotoğraflar:** Bunlar şekil 4.2-4.8’de verilmiştir.

Stres esnasında hayvanların açlığın yanı sıra kafeinize edilmeleri onların stres devresinde iken geceleri uykusuz geçirdikleri ve sabahleyin bakım yapmak için kafeslerin yanına gidildiğinde bu hayvanların kafesin bir köşesinde hareketsiz kaldıkları ve uyudukları tespit edildi (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2** Kafein stresi ile gece uykusuz kalarak gündüz uyuyan hayvanların görüntüsü.

Diğer taraftan kedi otu grubundaki hayvanlardan birinin stresten çok yorgun ve bitkin olması nedeniyle yem yemeyi ve su içmeyi azalttığı ve neticede aynı kafesteki diğer arkadaşları tarafından öldürülerek vücudunun büyük bir kısmının yendiği fotoğrafla tespit edildi (Şekil 4.3). Bu olay, kafeinizasyonun stres oranını artırarak hayvanların birbirlerini yemeye kadar sürükledikleri sonucunu ortaya koymuştur.



**Şekil 4.3** Kedi otu grubunda, stres döneminde, kafesteki diğer hayvanlar tarafından parçalanarak yenilen farenin görünümü.

Bununla birlikte stres devresinde deneme gruplarındaki hayvanların hemen hemen tamamının gruplar halinde kafeslerin parmaklıklarına tırmandıkları ve parmaklıkları kemirdikleri de tespit edilmiştir (Şekil 4.4-4.7).



**Şekil 4.4** Stres döneminde kafesin parmaklıklarına tırmanan fareler.



Şekil 4.5 Stresin etkisiyle kafesin parmaklıklarını kemiren bir farenin görünümü.



Şekil 4.6 Yem verileceğinde stresli hayvanların, kafesin parmaklıklarına doğru toplanmaları.





**Şekil 4.7** Stresli farelerin kafese tırmanmaları ve parmaklıkları kemirmeleri.

Ayrıca, stres döneminde hayvanların, açlıktan dolayı diğer dönemlere göre daha fazla su tükettikleri de belirlenmiştir (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8** Stres döneminde suluğun etrafında toparlanan fareler.



Şekillerin incelenmesinden de anlaşılacağı gibi, deneme sırasında fotoğrafa yansıyan görüntüler, uygulanan açlık ve kafein stresinin başarılı olduğunu ortaya koymaktadır. Diğer taraftan stres devresindeki kan glukozunun artışı da bu sonuçları doğrulamıştır.

c) **Stres sonrası fotoğraflar:** Bunlar da şekil 4.9'da gösterilmiştir.



**Şekil 4.9** Stres dönemi sonrasında, tedavi ile davranışları normale dönen hayvanlar.

Stres sonrasında ise bitki özütleri ve Paxil ile tedaviye tabi tutulan hayvanların psikovejetatif hareket görüntülerinin stresli devredekine göre önemli ölçüde azalmış olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.9).

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Materyal Tartışması

#### 5.1.1. Kafes Materyali

Denemede kullanılan kafesler bol ışık alacak şekilde paslanmaz çelikten beş kat olarak yaptırılmıştır. Bu tür kafesler hayvanların feçes ve idrarını üzerinde tutmamaktadır. Bu nedenle temizlikleri kolay olmaktadır. Böylece hayvanlara hijyenik ortam hazırlanmıştır.

#### 5.1.2. Hayvan Materyali

Denemelerde kullanılan albino fareler deney için laboratuarda yetiştirilmiştir. Denemeler için albino farelerin seçilmesinin sebebi, farelerin metabolizmasının insana çok yakın olmasındandır. Bu sebeple, çalışma sonucunda elde edilen sonuçlarla, insanlar için de hüküm vermek mümkün olabilmektedir. Yapılan birçok fizyolojik çalışmada da albino fareler denek olarak kullanılmaktadır [21, 24, 34, 38, 45, 47, 51, 55].

#### 5.1.3. Yem Materyali

Çalışmada 2600 kalorili ve %17 ham proteinli pelet yem çeşme suyu kullanılmıştır. Kültür sırasında bu tür yemle beslenen farelerin laboratuvar şartlarına dayanıklı ve sağlıklı oldukları rapor edildi. Bu nedenle pelet yem deneme süresince kullanıldı ve hayvanlar bu yeme kolaylıkla uyum sağladılar.

### 5.2. Metot Tartışması

#### 5.2.1. Yemleme Metodu

Stres periyodunda hayvanlar açlık stresine maruz bırakıldıkları için günde bir defa az miktarda yemleme yapıldı. Fakat tedavi sürecindeki ve stressiz kontrol grubundaki hayvanlara ad libitum besleme uygulandı.

#### 5.2.2. Hayvanların Kafeslere Yerleştirilmesi

Hayvanlar kafeslere kur'a metoduyla şansa bağlı olarak yerleştirildiler. Çünkü kafesteki her bir gözün bulunduğu yer konum olarak farklı yerde bulunmaktadır. Isınan havanın yukarı yükselmesi sebebiyle birinci kattaki ve beşinci kattaki hayvanların durumu farklı olmaktadır. Bu nedenle şansa bağlı kur'a metodu uygulanmıştır ve her hayvanın kuyruğunun kaideye yakın kısmına boyası çıkmayan kalemlerle numaraları yazılıp metotta belirtildiği gibi yerleştirilmişlerdir. Başlangıçta kültürdeki kardeş bireyler ayrı ayrı kafeslere konulmuşlardır. Hayvanların yaklaşık aynı ağırlıklarda olmasına dikkat edilmesine rağmen sayıca bazen

farklılıklar olmuştur. Çünkü, farklı kafeslerden gelen kardeş olmayan fareler birbirleriyle kavga edebilmektedirler. Bu sebeple kavga eden fareler ayrı kafeslere alınmışlardır. Denemeye alınan tüm hayvanların sağlıklı olmalarına hassasiyet gösterilmiştir.

### 5.2.3. Stres Oluşturma Metodu

Çalışmada, hayvanlarda stres oluşturmak için açlık ve kafein stresi uygulanmıştır. Şimdiye kadar yapılmış olan birçok stres çalışmasında da stres oluşturma metodu olarak açlık kullanılmıştır [41, 43, 45, 46, 49, 50, 54, 56]. Biz, çalışmamızda, açlık ile oluşturulan stresin dozunu artırmak için hayvanları kafesine ettik. Bu metot da stresi kuvvetlendirmek için kullanılan metotlar arasındadır [55].

### 5.2.4. Kan Alma Metodu

Kan glukozu için ön denemelerde vena jugularis, arteria brachialis, vena iliaca, kuyruktan, gözden ve damaktan kan alma metotları araştırıldı. Sonuçta kuyruk ucundan kuyruk kaidesine doğru bistüri ile en fazla 20µl kan gelecek şekilde hafif çizik atılarak hijyenik bir ortamda kan alınmasına karar verildi. Fareler boyut olarak küçük olduğundan kalp atriculus ya da ventriculusundan kan alma verimi olamamaktadır. Ön denemelerimizde kalpten kan alınırken hayvanların öldükleri görüldü. O nedenle bu metot kullanılmadı. Göz ya da damaktan kan alma metotlarında enfeksiyon riski nedeniyle bunlar da esas denemede kullanılmamıştır.

### 5.2.5. Hayvanların Öldürülmesi

Çalışmada, acı çekmelerini önlemek için hayvanlar önce eter ile bayıldı. Bayıldıktan sonra da servikal dislokasyon ile öldürüldüler.

### 5.2.6. Glukoz ve Lipid Konsantrasyon Tayini

Çalışmamızda, kan, karaciğer ve beyinde glukoz ve toplam lipid konsantrasyonunu tayin etmek için enzimatik spektrofotometre yöntemi kullanıldı. Diğer spektrofotometrik metotlarda fehling, benedict metodu gibi metotlar da kullanılmasına rağmen enzimatik glukoz tayin metodu bunların yanında çok daha hassas olmaktadır.

### 5.2.7. İstatistik Hesaplar

Araştırma sonuçlarının istatistik hesapları SPSS istatistik programı ile yapıldı.



### 5.3. Sonuçların Tartışılması

#### 5.3.1. Glukoz Sonuçlarının Tartışılması

##### 5.3.1.1. Kan Glukoz Sonuçları

Stressiz kontrol grubundaki hayvanların kan glukoz seviyesi ortalaması  $174.84 \pm 0.36$  mg/dl olarak bulunmuştur. Farelerin kan glukoz konsantrasyonu, insanlardakine yakın şekilde  $60-175$  mg/dl sınırları arasındadır. Bizim çalışmamızda toplam kanda çalışıldığı için hiçbir muamele yapılmamış hayvanların ortalama kan glukoz değeri üst sınıra yakın çıkmıştır.

Açlık ve kafein stresine tabi tutulmuş farelerde, kan glukozu ortalamasının  $361.38 \pm 1.87$  mg/dl'ye çıktığı görülmüştür. Zaten stresin hiperglisemik etkiye sahip olduğu bilinmektedir [1, 11, 13, 14, 30, 38, 39, 59, 110, 111, 112, 113, 114, 115]. Bu etkinin sebebi, stres ile, stres hormonlarından kortizol ve katekolaminlerin kandaki seviyelerinin sürekli yükseklerde seyretmesiyle pankreas hücrelerinin zarar görmesine neden olmalarıdır [116]. Bu da, insülin salgısının azalmasına ve kan glukozunun artışına neden olmaktadır. Yine birçok çalışmada, kan glukozunun yükselmesi bir stres belirteci olarak kullanılmıştır [10, 11, 12, 13, 14]. Biz de çalışmamızda, hayvanların strese girdiklerini anlamak için kan glukoz seviyesinin yükselişini temel aldık.

##### 5.3.1.2. Karaciğer Glukoz Sonuçları

Karaciğer, glukozun glikojen şeklinde depo edildiği bir organ olması sebebiyle glikojen-glukoz dönüşümleri fazlaca olmaktadır. Çalışmamızda, ortalama karaciğer glukozu herhangi bir muameleye tabi tutulmamış hayvanlarda  $112.80 \pm 1.10$  mg/dl bulunurken, stresli kontrol grubundaki ortalama karaciğer glukoz miktarı  $262.26 \pm 3.92$  mg/dl olarak bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, stresin karaciğerde glikoneojenezi artırdığı ortaya konmuştur [111,117]. Yine yapılan çalışmalar, stres esnasında karaciğer glikojen miktarının düştüğünü göstermiştir [4]. Yani karaciğerde stres esnasında glikojenden glukozu doğru bir dönüşüm gerçekleşmektedir. Yapılan bir çalışmada da, stres ile artan kan glukoz seviyesinin hipotalamik noradrenalin aktivitesini önemli oranda inhibe ettiği bulunmuştur. Noradrenalin nöronal aktivitesinin inhibe olması sonucunda karaciğer glukoz üretimi uyarılmaktadır [118]. Yine açlığın da karaciğer glikojenini hızlı bir şekilde düşürdüğü bulunmuştur [56]. Karaciğer glikojeninin azalmasının sebebi, açlığa bağlı olarak artan enerji ihtiyacını karşılamak için depo halindeki glikojenin glukozu dönüştürülmesidir. Hem stresle ilgili hem de açlıkla ilgili çalışmalarda elde edilen bulgular, bizim çalışmamızda, strese birlikte karaciğer glukozunun yükseliş nedenini açıklamaktadır.



### 5.3.1.3. Beyin Glukoz Sonuçları

Beyin, glukozu en fazla kullanan organdır. Enerjisini glukozdan sağlamaktadır. Fakat beyin glukozun depo yeri değildir. Çalışmamızda, beyin glukoz konsantrasyonu, stressiz hayvanların bulunduğu grupta ortalama olarak  $16.67 \pm 0.42$  mg/dl bulunmuştur. Buna karşılık açlık ve kafein stresi sonucunda, hayvanların beyin glukoz seviyesi ortalama  $33.83 \pm 0.21$  mg/dl'ye yükselmiştir. Yapılan bir çalışma ile, immobilizasyon stresine maruz bırakılan sıçanların ekstraselüler hipokampus glukoz seviyesinin arttığı ortaya konmuştur [119]. Bunun nedeni, stres ile enerji ihtiyacının ve buna bağlı olarak glikoneojenezin artmasıyla, glukoz miktarının yükselmesidir.

### 5.3.1.4. *Foeniculum vulgare* (Rezene)'nin Kan, Karaciğer ve Beyin Glukozuna Etkisi

Stresli hayvanlara rezenenin verilmesiyle ortalama kan glukoz konsantrasyonunun  $100.08 \pm 0.98$  mg/dl'ye düştüğü görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, rezenin tansiyonu düşürücü etkisi ortaya konmuştur [44]. Rezene, bu hipotansif etkisini kan glukoz konsantrasyonunu düşürerek yapabilir. Özellikle rezene içerisinde bulunan limonen maddesi ve diğer bazı terpenlerin kan glukoz seviyesini düşürmede etkili olabileceği düşünülebilir (Bkz. Tablo 3.2). Hem hipotansif etkisine hem de bizim çalışmamızın sonuçlarına bakılarak, rezene bitkisinin stresin azaltılmasında pozitif bir etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Rezenenin karaciğer ve beyin glukozu üzerine etkilerine dair, önceden yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, bu çalışmanın sonuçlarına göre rezene, kan glukozunu düşürmesine rağmen ortalama karaciğer glukozunu stresli kontrolden de fazla olarak  $342.84 \pm 3.60$  mg/dl'ye yükseltmiştir.

Buna karşılık, rezene bitkisi, ortalama beyin glukozunu ise,  $16.67 \pm 0.42$  mg/dl'den  $9.07 \pm 0.32$  mg/dl'ye düşürmüştür.

### 5.3.1.5. *Valeriana officinalis* (Kedi Otu)'in Kan, Karaciğer ve Beyin Glukozuna Etkisi

Kedi otunun kan, karaciğer ve beyin glukozuna etkileriyle ilgili literatüre rastlanmamıştır. Fakat, kedi otu bitkisinin sedatif, uyku getirici ve psikomotor aktiviteyi iyileştirici özellikleri bulunmaktadır [15, 16, 32, 36]. Yine anksiyete semptomlarının tedavisinde anksiyolitik özelliklere sahiptir [25]. Ayrıca yapılan bir çalışmada da, kedi otunun psikofizyolojik insomnia (uykusuzluk) hastalarının tedavisinde kullanılabileceği ortaya konmuştur [33]. Kedi otu bu sedatif ve uyku getirici özelliklere yapısında bulunan valeranik asit ve bir flavonoid glukozid olan linarin sayesinde sahiptir [15, 47] (Bkz. Tablo 3.5). Bu

çalışmada da, kedi otunun ortalama kan glukozunu  $113.12 \pm 0.40 \text{mg/dl}$  seviyesine düşürmüş olması, stres üzerine etkili olabileceğini göstermektedir.

Yine çalışmamızın bulgularına göre, kedi otu, kan glukozundan başka karaciğer ve beyin glukozunu da düşürmüştür. Ortalama karaciğer glukoz seviyesi stresli kontrolde  $262.26 \pm 3.92 \text{mg/dl}$  iken, kedi otu grubunda bu miktar  $152.04 \pm 2.45 \text{mg/dl}$ 'ye düşmüştür. Kedi otu beyin glukozu üzerinde de benzer etkiyi göstererek, ortalama beyin glukozunu, stressiz kontrolden de daha aşağıya çekmiş ve  $7.38 \pm 0.76 \text{mg/dl}$ 'ye düşürmüştür. Kedi otunun beyin glukozunu düşürmesinin sebebi, uyku getirici özelliğinden dolayı, beynin işlevlerini yavaşlatması ve beynin enerji ihtiyacını azaltarak glukoz kullanımını aza indirmesi olabilir.

#### **5.3.1.6. *Melissa officinalis* (Oğul Otu)'in Kan, Karaciğer ve Beyin Glukozuna Etkisi**

Oğul otu bitkisinin kaybedilmiş mental fonksiyonları yeniden kazandırıcı ve Alzheimer gibi yaşa bağlı nörodegeneratif hastalıkları iyileştirici fonksiyonları bulunmaktadır [31]. Yine kedi otuna benzer şekilde, uyku getirmeye yardımcı özellikleri mevcuttur [36]. Bununla birlikte oğul otunu stresi tedavi edici veya kan, karaciğer ve beyin glukozuna etkileriyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızdaki bulgulara göre, oğul otu, strese tabi tutulmuş farelerin, yükselmiş ortalama kan glukoz konsantrasyonunu  $108.24 \pm 0.83 \text{mg/dl}$ 'ye düşürmüştür. Bu bulgu ile, stres üzerine olumlu bir etkiye sahip olabileceği söylenebilir.

Oğul otu bitkisi aynı şekilde karaciğer ve beyin glukoz seviyelerini de azaltmıştır. Ortalama karaciğer glukozunu, stressiz kontrol grubununkine yakın bir seviye olan  $118 \pm 3.07 \text{mg/dl}$ 'ye, ortalama beyin glukozunu ise,  $16.67 \pm 0.42 \text{mg/dl}$ 'den  $7.08 \pm 0.69 \text{mg/dl}$ 'ye düşürmüştür.

#### **5.3.1.7. Paxil (Paroksetine)'in Kan, Karaciğer ve Beyin Glukozuna Etkisi**

Paxil, stresli hayvanlardaki ortalama kan glukoz konsantrasyonunu daha da arttırarak  $779.60 \pm 5.18 \text{mg/dl}$ 'ye yükseltmiştir. Paxil'in yan tesirleri arasında, nadiren diabetes mellitusa sebep olduğu bildirilmektedir. Bu bilgi, bizim bulgularımızın doğruluğunu göstermektedir. Yine Paxil, bu ilacı kullananlarda ağız kuruluğu yapmaktadır. Bu da kan glukoz seviyesinin yükselmesinin bir göstergesi olabilir. Çünkü, hiperglisemi vakalarında dokulardan kana su çekildiğinden ağız kuruluğu görülmektedir.

Paxil verilen grubun kan glukozuna bakılarak, Paxil'in stres üzerine tesiri hakkında kesin bir hüküm vermek mümkün değildir. Bunun için diğer stres belirteçlerinden olan, kortizol, kortikosteron, katekolaminler gibi stres hormonlarının, serotonin, monoamino oksidaz

gibi enzimlerin seviyelerine de bakmak gerekir. Fakat Paxil'in bu yan etkisi, bitkilerden alternatif bir tedavi yöntemi bulmak için yeterli bir sebep olabilir.

Çalışma verilerimize göre, Paxil, kanda gösterdiği hiperglisemik etkiyi karaciğerde de göstermiş ve ortalama karaciğer glukoz konsantrasyonunu  $348.60 \pm 3.40 \text{mg/dl}$ 'ye yükseltmiştir. Fakat bunun aksi bir durum olarak, beyin glukozunu normal seviyesinden de aşağıya çekerek  $8.22 \pm 0.82 \text{mg/dl}$ 'ye düşürmüştür.

### 5.3.2. Toplam Lipid Sonuçlarının Tartışılması

#### 5.3.2.1. Kan Toplam Lipid Sonuçları

Bu çalışmanın bulgularına göre, stressiz kontrol grubundaki hayvanların ortalama kan toplam lipid konsantrasyonu  $229.58 \pm 4.14 \text{mg/dl}$  bulunmuştur. Stresli hayvanların bulunduğu grupta ise bu değer,  $739.29 \pm 33.50 \text{mg/dl}$ 'ye yükselmiştir. Yani stres kan toplam lipid seviyesini önemli derecede artırmıştır. Yapılan birçok çalışmada, stres, kan lipitlerini yükseltmesi sebebiyle koroner risk faktörü olarak gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada, maymunlarda, psikososyal stres ile, endotelial hasar meydana geldiği için ateroskleroz görülmüştür [120]. Yine, iş stresinin kan lipidini ve trigliserit miktarını yükselttiği ve hipertansiyona sebep olduğu bulunmuştur [121, 122]. Stres ile hipertansiyon oluşumunun kan glukoz yükselmesi dışındaki bir sebebi de kan lipid konsantrasyonunun artması olabilir. Öğrenciler üzerinde yapılan başka bir çalışma da, sınav stresini, kolesterol yükselmesine sebep olduğu için, bir koroner risk faktörü olarak göstermiştir [123].

Birçok çalışmada, kronik stresin, kan lipitini artırmasının sebebi, stresle birlikte kanda adrenalın ve kortizol miktarının artışına bağlanmaktadır [124]. Yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki, mental stres ile, plazma adrenalın, noradrenalin ve kortizol miktarını artırmasına bağlı olarak, toplam kolesterol, trigliserit, LDL miktarını yükseltmekte, HDL miktarını düşürmektedir [125, 126]. Bunun sebebi, stres esnasında, acil enerji ihtiyacı olduğundan, kanda miktarları artan katekolaminler, lipitlerin kana geçişini kolaylaştırmak ve enerji artan lipit ve glukozdan sağlanmaktadır. Aşırı stres durumlarında ani kalp krizlerinin sebebi de budur. Kanda katekolaminlerin seviyesinin atması, serbest yağ asitelerinin dolaşıma girmesini kolaylaştırdığı için miyokard enfarktüslerine sebep olabilmektedir.

Yine bir çalışmada, açlık ile de plazma lipitlerinin arttığı ortaya konmuştur. 3 günlük açlık ve 1 günlük yeniden beslenme sonucunda, açlık, plazma serbest yağ asidi, toplam lipit, toplam kolesterol ve üre miktarını artırmıştır [127]. Bunun sebebi, açlık ile artan enerji ihtiyacını glukozun karşılayamaması ve buna bağlı olarak lipitlerin kullanılmasıdır. Biz de,



hayvanları açlık stresine tabi tuttuğumuz için, kan lipitinin yükselmesinin bir sebebi de açlık olabilir.

Kafein alımı da, stres hormonlarında adrenalinin kandaki seviyesini arttırmaktadır [27]. Biz de çalışmamızda, stresi kuvvetlendirmek için kafein verdik. Kan lipid miktarının artışının bir sebebi de, kronik olarak kafein verilmesi ve bunun sonucunda sürekli yükseklerde seyreden plazma adrenelin miktarının kana lipid geçişini kolaylaştırması olduğu söylenebilir.

Stresle birlikte, kan lipitlerinin kan glukozuna paralel olarak yükselmesi, kan lipid konsantrasyonu artışının da bir stres markırı olarak kullanılabileceğini gösterebilir.

### 5.3.2.2. Karaciğer Toplam Lipid Sonuçları

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde, stressiz hayvanların bulunduğu grubun ortalama karaciğer lipid seviyesi  $145.00 \pm 2.61$  mg/dl olarak bulunmuştur. Fakat strese tabi tutulmuş hayvanlarda ortalama karaciğer lipid miktarı  $802.91 \pm 24.02$  mg/dl'ye yükselmiştir.

Önceden yapılmış bazı çalışmalarda stresle karaciğer lipitinin yükselmesi birkaç sebebe bağlanmıştır. Bir çalışmada, stres hormonlarından adrenokortikotropik hormonun verilmesi, tavukların karaciğer lipid miktarını artırmıştır [10]. Stres hormonları kanda olduğu gibi karaciğerde de lipid hareketliliğini kolaylaştırmaktadır. Diğer bir çalışmada da, aniden soğuk stresine maruz bırakılan balıklarda, karaciğer glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) enzim aktivitesinin arttığı gözlenmiştir [128]. G6PDH enzimi, pentoz fosfat yolu (PPP)'nin ana enzimleridir. PPP'de lipogenez için gerekli olan NADPH üretimi olmaktadır. Artan G6PDH ile PPP'nin artması, dolaylı olarak, NADPH üretimi ile lipid üretimini arttırmaktadır.

### 5.3.2.3. Beyin Toplam Lipid Sonuçları

Stres ile, hayvanların beyin lipid konsantrasyonu, kan ve karaciğer lipidine benzer şekilde yükselmiştir. Stressiz grupta ortalama beyin lipid miktarı  $44.24 \pm 0.61$  mg/dl iken, stresli grupta bu değer,  $202.25 \pm 9.45$  mg/dl'ye çıkmıştır. Fakat stresin neden beyin lipitini arttırdığına dair önceki bir çalışmaya rastlanmamıştır. Genelde, yapılan çalışmalarda, stres ile beyinde nörodejenerasyon sonucu meydana gelen lipid peroksidasyonu artışından söz edilmektedir [129-130]. Bu da bizim çalışmamızdaki lipid artışının sebebini açıklamamaktadır.

### 5.3.2.4. Etkenlerin Kan, Karaciğer ve Beyin Toplam Lipidine Etkileri

Rezene, kedi otu, oğul otu ve Paxil'in kan, karaciğer ve beyin lipidine etkilerine dair önceden yapılmış hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamıza göre, bu etkenlerin hepsi de, stres sonucunda artmış olan kan, karaciğer ve beyin lipid konsantrasyonunu önemli derecelerde düşürmüşlerdir.



### 5.3.3. Canlı Ağırlık Sonuçlarının Tartışılması

Bu çalışmada hayvanlar açlık stresine tabi tutuldukları için ortalama canlı ağırlıkta önemli miktarda düşme görülmüştür.

Yapılan başka bir çalışma sonucuna göre, ad-libitum olarak beslenmelerine rağmen, tutusaklık stresine maruz bırakılan sıçanlarda hipofaji (az yem yeme)'ye bağlı olarak bir kilo kaybı gözlenmiştir [131]. Yani açlığın dışında, stresin de kilo kaybına neden olabileceği söylenebilir.

Bununla birlikte stres sonrasındaki tedavi döneminde, hayvanların ad libitum olarak beslenmeleriyle canlı ağırlık ortalaması stressiz kontroldekine yakın değerlere ulaşmıştır.

### 5.3.4. Stres Sonuçlarının Tartışılması

Bu araştırmada, stres etkeni olarak açlık ve kafeinize metotları uygulandı. Stres öncesinde hayvanların tamamı yem yeme ve su içmelerinde, birbirleri ile olan kafes içindeki davranışları, kavgasız ve normal bir şekilde idi. Açlık stresi uygulanmaya başlandığında hayvanların, sıklıkla kafesin ön tarafına gelip kafesin parmaklıklarını tırmaladıkları ve parmaklıklara tırmandıkları, baş ve boyun ekstremitelerini zorlayarak dışarı çıkmak ister gibi pozisyonlara girdikleri gözlemlendi ( Şekil 4.4-4.7). Açlık stresi gündüz uygulandı ancak buna uykusuzluk stresi de kafeinize metotla ilave edilince bu kez hayvanların uykusuzluktan dolayı sabahları genellikle uykularını telafi etmeye çalıştıkları görüldü (Şekil 4.2).

Kahvedeki kafein nöronlarda aşırı elektrojenze sebep olduğundan dolayı hayvanların anormal psikovejetatif hareketler yaptıkları gözlemlendi ve bunlar fotoğraflarla kaydedildi. Bir insan da aynı şekilde açlığa maruz bırakılır ve benzer şekilde akşamleyin yemekten sonra kafeinize edilirse, o insanın da farelerdekine benzer psikovejetatif bozukluklar gösterebileceği düşünülebilir. Demek oluyor ki, kafeinizasyon, beyinde elektrojenze arttırarak stresi arttırmaktadır.

Bilindiği gibi stresin bu şekilde tetiklenmesiyle, beyinde MAO (monoamino oksidaz) enzim konsantrasyonu artmaktadır [132, 133]. Bu enzim seviyesinin artışı, stresin veya depresyonun indikatörü olmaktadır [134]. Ancak MAO ile ilgili çalışmalar çok fazla olduğundan, biz araştırmamızda bunun yerine toplam glukoz ile toplam lipidin bir markır olup olmayacağını ayrıca araştırdık.

Sonuçta, glukoz konsantrasyonunun stres devresinde iken hiperglisemik seviyede artmış olduğu bulunmuştur (Tblo 4.1). Bu sonuçlar incelendiğinde, stresin hiperglisemi (diabetes

mellitus)'ye neden olduğu görülebilir. Bu sonuçlara göre, özellikle kan glukozunun belirlenmesi MAO enzimi ile birlikte bir markır olarak kabul edilebilir. Çünkü beyin nöronlarının glukoz ve fruktozu çok kullandıkları bilinmektedir. Bu nedenle beyin ve kan glukozunun seviyesi hem çok yükseldiğinde hem de çok düştüğünde fizyopatolojik rahatsızlıklara sebep olmaktadır. Hiperglisemik durumlarda glukoz fazla kullanılmadığından ve hipoglisemi durumunda da kanda şeker çok düşük olduğundan dolayı beyinde talamus ve hipotalamusta hafıza kayıtları azalmakta, böylece stres kendini göstermektedir.

Glukoz karaciğerde glikojen şeklinde depolanmaktadır. Dolayısıyla stres ya da ihtiyaç durumunda glikojenoliz ile kana glukoz verilmektedir. Ancak stres durumunda MAO'nun artışı ve kafein glikojenolizi arttırmaktadır. Bu nedenle stres ile organ ve kan glukozları arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Glukoz, Krebs devri reaksiyonları ile enerjiye dönüşürken açığa çıkan CO<sub>2</sub>'nin bir kısmı bikarbonat (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)'a, sonra da karbonik asit (HCO<sub>3</sub>)'e dönüşerek kan pH'sının (normal 7.4) değişimini önlemektedir. Bu karbonatlar kan tamponu olarak bilinirler ve dolayısıyla respirasyon tipine göre oranları değişebilmektedir. Bu nedenle stresteki hayvanlarda kan glukozu fazlaca yükseldiği için, bu tamponların kandaki seviyelerinin değişebileceği muhtemeldir. Bikarbonat tampon seviyesi eupne (normal solunum)'de normal, apne, hiperpne ve dispne de anormaldir. Stresteki insan ve hayvanların da solunum fonksiyonları değişim göstereceğinden, metabolizmadan açığa çıkan CO<sub>2</sub> ile alınan O<sub>2</sub> arasındaki oran da değişebilir. Çünkü stresteki hayvanların nefes alış veriş şekilleri de asabi olmaktadır. Benzer duruma insanlarda da rastlanmaktadır. Bu sonuçlara göre stresli bir insana ya da hayvana şekerli su veya glukoz çözeltisi verilmesi tehlikeli durumlara sebep olabilir.

Diğer taraftan, kan, karaciğer ve beyindeki toplam lipid seviyeleri de, hayvanlarda stres safhasında artmıştır (hiperlipidemi). Stres, hiperlipidemi ve hiperkolestrolemi ile serebral skleroz, arterial skleroz, koroner skleroz gibi damar daralma vakalarına sebep olmaktadır. Serebral skleroz durumunda, beyin arter ve venalarının çeperleri lipid, kolesterol ve trigliserit ile kaplandığından, kanla gelen anyon ve katyonlar nöronlara dengeli dağılamamaktadır. Bilindiği gibi, anyon ve katyonlar beyinde elektrojenez için gereklidir. Bunların aşırı dozda oluşları elektrojenezini artırır. Buna karşılık çok az dozajda olmaları ise, elektrojenezde azalmaya sebeptir. Bu nedenle, kan ve beyin lipidlerinin artışı kafeinizasyon ile birlikte serebral sklerozu daha çok tetikleyebilir sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bilindiği gibi, yağlar doymuş ve doymamış şekildedirler. Bu çalışmada hayvanların diyetlerine yağ katılmadığı halde kan ve karaciğer lipidlerinin yüksek olması, stres sırasında çekilen stres fotoğrafları ile örtüşmektedir. Bu sonuca göre, bir insan çok fazla kafein ve ayrıca sature (doymuş) yağlar tükettiği takdirde benzer sonuçlarla karşılaşabilir. Bununla beraber karbohidrat, protein ve yağları üçünün de birbirine dönüştükleri uzun yıllardan beridir bilinmektedir. Örneğin, bir ruminant bitki tükettiği halde etli dokuya ve yağa dönüşmektedir. Örnekler çoğaltılabilir. Bu nedenle deney hayvanlarında da diyetin yapısına bağlı kalarak, stres ve kafeinizasyon ile hiperlipidemi ortaya çıkarılabilir.

Bu tartışmalardan da anlaşılacağı gibi, stresli durumlarda kan şekeri ile kan lipidlerinin ölçülüp ona göre tedbirlerin alınması gerekir.

### 5.3.5. Stres İle İlgili Tedavi Sonuçlarının Tartışılması

Bu çalışmada dişi fareler (*Mus musculus*) model olarak seçilmişlerdir. Stresi önleyen çok sayıda MAO inhibitörleri ve diğer bazı farmakolojik etken vardır. Ancak bunların yan tesirleri çok olduğundan dolayı, bazı insanlar yan tesirleri az olsun veya hiç olmasın diye tedavi olmak amacıyla bitkilere yönelmektedirler. Deneme sırasında stres grubundaki hayvanlara verilen rezene, kedi otu ve oğul otu özütlerinin hayvanlarda görünüşe göre daha huzurlu bir pozisyona sebep oldukları görüldü (Şekil 4.1, 4.9). Bunun böyle olduğunu kimyasal analizlerden ve gözlemlerimizden tespit ettik. Tablo 4.1 ve 4.2 incelendiğinde, deneyde kullanılan bitkilerin kan glukoz ve lipid seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü görülebilir.

Fakat hekimlerin de hastalarına önerdiği Paxil'in, hiperglisemiye sebep olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

Kontrendikasyon olarak bitkilerin herhangi bir istenmeyen etkiye sebep olmadıkları, fakat Paxil alan hayvanların daha çok uyudukları ve otopside organlarında bazı anormallikler (büyüme-küçülme) ve deformasyonlar görüldü.

Sonuç olarak;

1. Strese tutulmamak için aşırı aç olmamalı ve kafein içeren içecekler fazla tüketilmemelidir.
2. Paxil ve benzeri ilaçlar, yan tesirlerinin çokluğu nedeniyle çok dikkatli ve hassas kullanılmalıdır.

3. Bu çalışmada stresi önlediği, kan ve organlardaki glukoz ve lipidi düşürdüğü belirlenen bitkiler, yan tesirlerinin deneylerimizde görülmemesi sebebiyle, dekoksasyon, infüzyon ya da maserasyon yoluyla kullanılmalarının insanlar için yarar sağlayabileceği kanaatindeyiz.





## KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Natelson, B. H. , 2004, Stress, hormones and disease, *Physiol. Bahev.* , 82, 139-143 p.
- [2] Praag, H. M. , 2004, Can stress cause depression?, *Progress in Neuro-Psychopharmacology&Biological Psychiatry*, 28, 891-907 p.
- [3] Takahashi, T. , Ikeda, K. , Ishikawa, M. , Tsukasaki, T. , Nakama, D. , Tanida, S. and Kameda, T. , 2004, Social stress-induced cortisol elevation acutely impairs social memory in humans, *Neurosci. Lett.* , 363: 125-130 p.
- [4] Ricart-Jané, D. , Rodríguez-Sureda, V. , Benavides, A. , Peinado-Onsurbe, J. , López-Tejero, M. D. and Llobera, M. , 2002, Immobilization stress alters intermediate metabolism and circulating lipoproteins in rat, *Metabolism*, 51, 7, 925-931 p.
- [5] Suzuki, H. and Rhim, J. H. , 2000, Effect of samgyetang feeding on plasma lipids, glucose, glycosylated hemoglobin and stress-induced gastric ulcers in mice, *Nutrition Research*, 20, 4, 575-584 p.
- [6] Vermetten, E. , Vythilingam, M. , Southwick, S. M. , Charney, D. S. and Bremner, J. D. , 2003, Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder, *Biol. Psychiatry*, 54, 693-702 p.
- [7] Gnosh, P. R. , Sahy, A. and Maiti, B. R. , 1983, Leucocyte responses to fighting in the adult male bandicoot rat, *Acta Anat.* , 115, 263-265 p.
- [8] Silberman, D. M. , Wald, M. R. and Genaro, A. M. , 2003, Acute and chronic stress exert opposing effect on antibody responses associated with changes in stress hormone regulation of T-lymphocyte reactivity, *Journal of Neuroimmunology*, 144, 53-60 p.
- [9] Kalantaridou, S. N. , Makrigiannakis, A. , Zoumakis, E. and Chrousos, G. P. , 2004, Stress and the female reproductive system, *Journal of Reproductive Immunology* 62, 61-68 p.
- [10] Puvadolpirod, S. and Thaxton, J. P. , 2000, Model of physiological stress in chickens 2. Dosimetry of adrenocorticotropin, *Poult. Sci.* , 79, 3, 370-376 p.
- [11] Dhabhar, F. S. , McEwen, B. S. and Spencer, R. L. , 1997, Adaptation on prolonged or repeated stress-comparison between rat strains showing intrinsic differences in reactivity to acute stress, *Neuroendocrinology*, 65, 360-368 p.
- [12] Ortuño, J. , Esteban, M. E. and Meseguer, J. , 2002, Effects of phenoxyethanol on the innate immune system of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) exposed to crowding stress, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 89, 29-36 p.
- [13] Urbinati, E. C. , Abrev, J. S. , Cleber, A. and Para, M. A. L. , 2004, Loading and transport stress of juvenile matrinxã (*Brycon cephalus*, Characidae) at various densities, *Aquaculture*, 229, 389-400 p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [14] Zuri, I. , Cottreich, A. and Terkel, J. , 1998, Social stress in neighboring and encountering blind mole-rats (*Spalax ehrenbergi*), *Physiol. Behav.* , 64, 5, 611-620 p.
- [15] Fernández, S. , Wasowski, C. , Paladini, A. C. and Marder, M. , 2004, Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77, 2, 399-404 p.
- [16] Gutierrez, S. , Ang-lee, M. K. , Walker, D. J. and Zacny, J. P. , 2004, Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in health volunteers, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78, 1, 57-64 p.
- [17] Özbek, H. , Uğraş, S. , Dülger, H. , Bayram, İ. , Tuncer, İ. , Öztürk, G. and Öztürk, A. , 2003, Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil, *Fitoterapia*, 74, 3, 317-319 p.
- [18] Sadraei, H. , Ghannadi, A. and Malekshahi, K. , 2003, Relaxant effect of essential oil of *Melissa officinalis* and citral on rat ileum contractions, *Fitoterapia*, 74, 5, 445-452 p.
- [19] Oktay, M. , Gül, İ. and Küfrevioğlu, Ö. İ. , 2003, Determination of in-vitro antioxidant activity of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed extracts, *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie*, 36, 2, 263-271 p.
- [20] Glass, J. R. , Sproule, B. A. , Hermann, N. , Streiner, D. and Busto, U. E. , 2003, Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine and valerian in health elderly subjects, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23, 260-268 p.
- [21] Mukhopadhyay, S. , Mondal, A. and Poddar, M. K. , 2003, Chronic administration of caffeine: effect on the activities of hepatic antioxidant enzymes of Ehrlich ascites tumor-bearing mice, *Indian. J. Exp. Biol.* , 41, 4, 283-289 p.
- [22] Koridze, M. , Kavkasidze, M. and Barbakadze, M. , 2003, Influence of immobilization stress on the wakefulness sleep cycle, *Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle*, 3, 2, 58-63 p.
- [23] Vermetten, E. , Vythilingam, M. , Southwick, S. M. , Charney, D. S. and Bremner, J. D. , 2003, Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder, *Biol. Psychiatry*, 54, 693-702 p.
- [24] Nechmad, A. , Mayan, R. , Spivak, B. , Ramadan, E. , Poyurovsky, M. and Weizman, A. , 2003, Brain neurosteroid changes after paroxetine administration in mice, *European Neuropsychopharm.* , 13, 327-332 p.
- [25] Andreatini, R. , Sartori, V. A. , Seabra, M. L. V. and Leitzke, J. R. , 2002, Effect of valerian extract (valerian extract) in generalized anxiety disorder: A randomized placebo-controlled pilot study, *Phytotherapy Research*, 16, 7, 650-654 p.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [26] Yamato, T. , Yamasaki, S. , Misumi, Y. , Kino, M. , Obata, T. and Aomine, M. , 2002, Modulation of the stress response by coffee: an in vivo microdialysis study of hippocampal serotonin and dopamine levels in rat, *Neurosci. Lett.* , 332, 2, 87-90 p.
- [27] Lane, J. D. , Pieper, C. F. , Phillips-Bute, B. G. , Bryant, J. E. and Kuhn, C. M. , 2002, Caffeine affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home, *Psychosomatic Medicine*, 64, 595-603 p.
- [28] Šeler, M. D. , Pivac, N. , Šagud, M. , Jacouljević, M. and Mihaljević, P. A. , 2002, The effect of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression, *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 26, 1235-1243 p.
- [29] Rademacher, D. J. , Anderson, A. P. and Steinpreis, R. E. , 2002, Acute effects of amperozide and paroxetine on social cohesion in male conspecifics, *Brain Bull.* , 58, 2, 187-191 p.
- [30] Zhou, J. , Shi, M. X. , Mitchell, T. D. , Smagin, G. N. , Thomas, S. R. , Ryan, D. H. and Harris, R. B. S. , 2001, Changes in rat adipocyte and liver glucose metabolism following repeated restraint stress, *Experimental Biology and Medicine*, 226, 312-319 p.
- [31] Wake, G. , Court, L. , Pickering, A. , Lewis, R. , Wilkins, R. and Perry, E. , 2000, CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory, *Journal of Ethnopharmacology*, 69, 2, 105-114 p.
- [32] Stevinson, C. and Ernst, E. , 2000, Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials, *Sleep Medicine*, 1, 91-99 p.
- [33] Donath, F. , Quire, S. , Diefenbach, K. , Maurer, A. , Fietze, I. and Roots, I. , 2000, Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality, *Pharmacopsychiatry*, 33, 2, 47-53 p.
- [34] Christensen, H. D. , Rayburn, W. F. and Gonzalez, C. L. , 2000, Chronic prenatal exposure to paroxetine (Paxil) and cognitive development of mice offspring, *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 733-739 p.
- [35] Korcsok, É. H. , Mc Tavish, S. F. B. and Sharp, T. , 2000, Effect of a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor on brain extracellular noradrenaline: microdialysis studies using paroxetine, *European J. Pharmacol.* , 407, 101-107 p.
- [36] Cerny, A. and Schmid, K. , 1999, Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double blind, placebo controlled, multicentre study), *Fitoterapia*, 70, 3, 221-228 p.
- [37] Serova, L. I. , Nankova, B. B. , Feng, Z. , Hong, J. , Hutt, M. and Sabban, E. L. , 1999, Heightened transcription for enzymes involved in norepinephrine biosynthesis in rat locus coeruleus by immobilization stress, *Biological Psychiatry*, 45, 7, 853-862 p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [38] Sugimoto, Y. , Yamada, J. and Toshiko, N. , 1998, Effect of anxiolytics, diazepam and tandospirone, on immobilization stress-induced hyperglycaemia in mice, *Life Science*, 63, 14, 1221-1226 p.
- [39] Hargreaves, M. , Angus, D. , Howlett, K. , Conus, N. M. and Febraio, M. , 1996, Effect of heat stress on glucose kinetics during exercise, *J. Appl. Physiol*, 81, 4, 1594-1597 p.
- [40] Schulz, H. , Stolz, C. and Müller, J. , 1994, The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study, *Pharmacopsychiat* 27,4, 147-151 p.
- [41] Efendiev, A. M. and Kerimov, B. F. , 1994, The effect of starvation of lipid peroxidation in synaptosomal and mitochondrial fractions of various brain structures, *Voprosy Medicins koj Himii*, 40, 2, 34-37 p.
- [42] Schulz, H. , Stolz, C. and Müller, J. , 1994, The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study, *Pharmacopsychiatry*, 27, 4, 147-151 p.
- [43] Panin, L. E. and Kuz'menko, D. I. , 1991, Features of oxidation of reverse lipids in liver mitochondria during starvation: the role of non-heme iron and free radical fatty acid oxidation, *Voprosy Medicins koj Himii*, 37, 3, 5-9 p.
- [44] Abdul-Ghani, A. -S. and Amin, R. , 1988, The vascular action of aqueous extracts of *Foeniculum vulgare* leaves, *Journal of Ethnopharmacology*, 24, 2-3, 213-218 p.
- [45] Wing, E. J. , Magee, D. M. and Barczynski, L. K. , 1988, Acute starvation in mice reduces the number of T cell and suppresses the development of T-cell-mediated immunity, *Immunology*, 63, 4, 677-682 p.
- [46] Elia, M. , Zed, C. , Neale, G. and Livesey, G. , 1987, The energy cost of triglyceride-fatty acid recycling in nonobese subjects after an overnight fast and four days of starvation, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 36, 3, 251-255 p.
- [47] Hendriks, H. , Bos, R. , Woerdenbag, H. J. and Koster, A. S. , 1985, Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse, *Planta Med.* , 51, 28-31 p.
- [48] Leathwood, P. D. and Chauffard, F. , 1985, Aqueous extract of valerian reduces latency to fall sleep in man, *Planta Med.* , 51, 144-148 p.
- [49] Gatsko, G. G. , Mazhul', L. M. , Zhukova, A. S. and Bylinskii, D. A. , 1984, Effect of starvation lipid peroxidation and fatty acid composition in the blood of young and old rats, *Voprosy Medicins koj Himii*, 30, 2, 44-47 p.
- [50] Singh, S. and Gupta, N. , 1984, Effect of various oils and of starvation on the lipid metabolism in brain, *Zeitschrift Fuer Ernährungswissenschaft*, 23, 4, 276-282 p.



### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [51] Benett, W. M. , Walker, R. G. , Henry, J. P. and Kincaid-Smith, P. , 1983, Chronic interstitial nephropaty in mice induced by psychosocial stress: potentiation by caffein, *Nephron.* , 34, 2, 110-113 p.
- [52] Leathwood, P. D. ,Chauffard, F. , Heck, E. and Munoz-Box, R. , 1982, Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man, *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 17, 65-71 p.
- [53] Leathwood, P. D. and Chauffard F. , 1982, Quantifying the effect of mild sedatives, *J. Psychiat. , Res.* , 17, 2, 115-122 p.
- [54] Yaffee, S. , Gold, A. and Sampung, J. , 1980, Effect of prolonged starvation on plasma free fatty acid levels and fatty acid composition of mitochondrial total lipids in the rat, *Journal of Nutrition*, 110, 2, 2490-2496 p.
- [55] Henry, J. P. and Stephens, P. M. , 1980, Caffein as an intersifier of stres-induced hormonal and pathopsychologic changes in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.* , 13, 5, 719-727 p.
- [56] Gist, D. H. , 1972, The effect of starvation and refreeding on carbohydrate and lipid reserve of *Anolis carolinensis*, *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 43, 4, 771-780 p.
- [57] Solomon, E. P. , 1997, İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş, Birol Basın Yayın Dağıtım ve Ticaret Ltd. Şti. , 142 s.
- [58] Aktümsek, A. , Anatomî ve Fizyoloji, 2001, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 200-201 s.
- [59] Capes, S. E. , Hunt, D. , Malmberg, K. and Gerstein, H. , 2000, Stress hyperglycaemia and increased risk of death after miyocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview, *The Lancet*, 355, 773-778 p.
- [60] Murray, R. K. , Granner, D. K. , Mayes, P. A. and Rodwell, V. W. , 1996, Harper'ın Biyokimyası, Barış Kiyabevi, 579-593 s.
- [61] Cushing, H. , 1932, Peptic ulcer and the interbrain, *Surg. Gynecol. Obstet.* , 5, 1-34 p.
- [62] Cho, C. H. , Koo, M. W. L. , Garg, G. P. and Ogle, C. W. , 1992, Stress-induced gastric ulceration: Its etiology and clinical implications, *Scand. J. Gastroenterol.* , 27, 257-262, p.
- [63] Whittle, B. J. R. , 1992, Protective mechanisms of the gastric mucosa, in Gustavsson, S. , Kumar, D. , Graham, D. Y. (ed): *The stomach*, New York: Churchil, Livingstone, 81-101 p.
- [64] Büyükoşkun, N. İ. , 2002, Stres ülseri ve nöropeptidler, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 28, 3, 109-113 s.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [65] Tuğlu, C. ve Kara, S. H. , 2003, Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi, *Bull. Clin. Psychopharmacol.* , 13, 142-150 p.
- [66] Seidel, A. , Arolt, V. , Hunstiger, M. , Rink, L. , Behnisch, A. and Kirchner, H. , 1995, Cytokine production and serum proteins in depression, *Scand. J. Immunol.* , 41, 534-538 p.
- [67] CENGİZ, F. , 2001, Hayvanlarda zorlanım (stres) oluşturan etmenler, *J. Fac. Vet. Med.* , 20, 147-153 s.
- [68] Nanda, A. S. , Dobson, H. and Ward, W. R. , 1990, Relationship between an increase in plasma cortisol during transport-induced stress and failure of oestradiol to induce a luteinising hormone surge in dairy cows, *Research in Veterinary Science*, 49, 1, 25-28 p.
- [69] Hall, S. J. G. , Broom, D. M. , Goode, J. A. , Lloyd, D. M. , Parrott, R. F. and Rodway, R. G. , 1999, Physiological responses of sheep during long road journeys involving ferry crossings, *Animal Science.* , 69, 19-27 p.
- [70] Hargreaves, A. L. and Hutson, G. D. , 1990, Changes in heart rate, plasma cortisol and haematocrit of sheep during a shearing procedure, *Applied Animal Behaviour Science*, 26, 91-101 p.
- [71] Hall, S. J. G. , Forsling, M. L. and Broom, D. M. , 1998, Stres responses of sheep to routine prosedures changes in plasma concentrations of vazopressin, oxytocin and cortisol, *Veterinary Record*, 142, 4, 91-93 p.
- [72] Bullova, M. , Vagac, G. , Beruska, N. M. , Gajdosik, N. and Branikovi Cova, V. , 1995, Effect of Plastovet and Ketobion on the blood biochemistry of sheep exposed to forced walking, *Acta Zootechnica*, 50, 87-96 p.
- [73] Geverink, N. A. , Bradshaw, R. H. , Lambooj, E. , Wiegant, V. M. and Broom, D. M. , 1998, Effects of stimulated lairage conditions on the physiology and behaviour of pigs, *Veterinary Record*, 143, 9, 241-244 p.
- [74] Kurusawa, M. , Nagata, S. I. , Takeda, F. , Mima, K. , Hiraga, A. , Kai, M. and Taya, K. , 1998, Plasma catecholamine, adrenocorticotropin and cortisol responses to exhaustive incremental treadmill exercise of the Throughbred horse, *Journal of Equine Science*, 9, 1, 9-18 p.
- [75] Jensen, M. B. , Vestergaard, K. S. , Krohn, C. C. and Munksgaard, L. , 1997, Effect of single versus group housing and space allowance on responses of calves during open-field tests, *Applied Animal Behaviour Science*, 54, 2-3, 109-121 p.
- [76] Palestini, C. , Ferrante, V. , Mattiello, S. , Canal, E. and Carenzi, C. , 1998, Relationship between behaviour and heart rate as an indicator of stress in domestic sheep under different housing systems, *Small Ruminant Research*, 27, 2, 177-181 p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [77] Mears, G. J. and Brown, F. A. , 1997, Cortisol and B-endorphin responses to physical and psychological stressors in lambs, *Canadian Journal of Animal Science*, 77, 4, 689-694 p.
- [78] Kaufmann, C. and Thun. R. , 1998, The influence of acute stress on the secretion of cortisol and progesterone in the cow, *Tierärztliche Umschau*, 53, 7, 403-409 p.
- [79] Braastad, B. O. , Osadchuk, L. V. , Lund, G. and Bakken, M. , 1998, Effects of prenatal handling stress on adrenal weight and function and behaviour in novel situations in blue fox cubs (*Alopex lagopus*), *Applied Animal Behaviour Science*, 57, 1-2, 157-169 p.
- [80] Itoh, F. , Obara, Y. , Rose, M. T. , Fuse, H. and Hashimoto, H. , 1998, Insulin and glucagon secretion in lactating cows during heat exposure, *Journal of Animal Science*, 76, 8, 2182-2189 p.
- [81] Takebayashi, A. , Kobayashi, K. , Fujita, T. , Sano, H. and Shiga, A. , 1998, The time course of blood glucose metabolism in response to acute cold exposure in sheep, *Animal Science and Technology*, 69, 8, 734-740 p.
- [82] Doherty, O. , Booth, M. , Waran, N. , Salthouse, C. and Cuddeford, D. , 1997, Study of the heart rate and energy expenditure of ponies during transport, *Veterinary Record*, 141, 23, 589-592 p.
- [83] Teorien, C. A. , Pachala, R. , McCann, J. P. and Goetsch, A. L. , 1999, Adrenocortical response to ACTH in Angora and Spanish Goat Wethers, *J. Anim. Sci.* , 77, 1558- 1564 p.
- [84] Hydbring, E. , 1998, Physiological variables as indicators of stress and well-being, *Swedish University of Agricultural Sciences*, 94 p.
- [85] Noga, E. J. , Botts, S. , Yang, M. S. and Aulalion, R. , 1998, Acute stress causes skin ulceration in striped bass and hybrid bass (*Morone*), *Veterinary Pathology*, 35, 2, 102-107 p.
- [86] Waring, C. P. , Poxton, M. G. and Stagg, R. M. , 1997, The physiological response of the turbot to multiple net confinements, *Aquaculture International*, 5, 1, 1-12 p.
- [87] Reubush, K. J. and Heath, A. G. , 1997, Secondary stress responses to acute handling in striped bass (*Morone saxatilis*) and hybrid striped bass (*Morone chrysops* x *Morone saxatilis*), *American Journal of Veterinary Research*, 58, 12, 1451-1456 p.
- [88] Friedrich, M. , 1996, Impact of transportation and environmental change on the levels of ACTH and cortisol in the blood of carp (*Cyprinus carpio* L.), *Acta Ichthyologica et Piscatoria*, 26, 1, 49-53 p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [89] Friedrich, M. , 1996, Impact of transportation and environmental change on the levels of glucocorticoids, electrolytes and osmolarity of the blood of carp (*Cyprinus carpio* L.), Acta Ichthyologica et Piscatoria, 26, 1, 55-60 p.
- [90] Barnett, C. W. and Pankhurst, N. W. , 1998, The effects of common laboratory and husbandry practices on the stress response of greenback flounder *Rhombosolea tapirina* (Günther, 1862), Aquaculture, 162, 3-4, 313-329 p.
- [91] Nowak, R. M. and Paradiso, J. N. , 1983, Walker's Mammals of the World, The Johns Hopkins University Press, London, 4<sup>th</sup> edition, vol. II , 569-860 p.
- [92] Seçmen, Ö. , Gemici, Y. , Görk, G. , Bekat, L. ve Leblebici, E. , 2000, Tohumlu Bitkiler Sistematığı, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kitaplar Serisi, no: 116.
- [93] Vorbach, E. U. , Gortelmeyer, R. , Bruning J. , 1996, Therapie von insomnien: Wirksamkeit und verträglichkeit eines baldrianpräparats, Psychopharma Kotherapie, 3, 109-115 p.
- [94] Hiller, K. -O. and Zetler, G. , 1996, Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis* L. : Behavioral and anticonvulsant properties, Phytotherapy Research, 10, 2, 145-151 p.
- [95] Bayazit, V. , 2004, Effects of sex hormones and various amino acids on serum total cholesterol and liver weight gains of male rabbits, Indian Vet. J. , 81, 1122-1125 p.
- [96] Bayazit, V. , 2002, In vitro effect of broccoli, wormwood, juniper, stinging nettle, black berry and tortoise shell extracts on colon and breast carcinomas, eosinophile and kidney adenomas and leucemia, Bulletin of Pure and Applied Sciences, 21A, 1, 41-49 p.
- [97] Bayazit, V. , 2002, Soybean isoflavonoids againsts colon and breast carcinomas and eosinophile adenoma and leucemia, Bulletin of Pure and Applied Sciences, 21A, 1, 1-6 p.
- [98] Bayazit, V. , 2004, Cytotoxic effect of some animal and vegetable extracts and some chemicals on liver and colon carcinoma and myosarcoma, Saudi Med. J. , 25, 2, 156-163 p.
- [99] Bayazit, V. , 2004, Cytotoxic effect of some animal and vegetable extracts and some chemicals and adenohipophyse carcinoma, kidney adenocarcinoma and skin carcinoma cells, J. Med. Sci. , 4, 1 1-10 p.
- [100] Steel, R. G. D. and Torrie, J.H., 1960 , Principles and procedures of statistics, Mc Graw-Hill Company, New York, 481 p.
- [101] Bayazit, V., 1989 a, Hayvani ve nebati proteinlerin ve yağların erkek tavşanlarda plazma ve karaciğerde protein ve çeşitli lipit fraksiyonlarına ve performans etkileri. Doktora Tezi, S.Ü. Fen. Bil. Enst., Biyoloji Ana Bil. Dalı, Konya, 175 s.



### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [102] Beijamini, V. and Andreatini, R. , 2003, Effects of *Hypericum perforatum* and paroxetine in the mouse defense test battery, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74, 1015-1024 p.
- [103] Gardier, A. M , David, D. J. , Jego, G. , Przybylski, C. , Jacquot, C. , Durier, S. , Gruwez, B. , Douvier, E. , Beauverie, P. , Poisson, N. , Hen, R. and Bourin, M. , 2003, Effects of chronic paroxetine treatment on dialysate serotonin in 5-HT1B receptor knockout mice, *J. Neurochem.* , 86, 1, 13-24 p.
- [104] Gardier, A. M. , Trillat, A. C. , Malagie, I. , David, H. , Hascoet, M. , Colombel, M. C. , Jolliet, P. , Jacquot, C. , Hen, R. and Bourin, M. , 2001, 5HT1B serotonin receptors and antidepressant effect of selective serotonin reuptake inhibitors, *C. R. Acad, Sci. III*, 324, 5, 433-441 p.
- [105] Malagie, I. , Trillat, A. C. , Bourin, M. , Jacquot, C. , Hen, R. and Gardier, A. M. , 2001, 5HT1B autoreceptors limit the effects of selective serotonin reuptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex, *J. Neurochem.* , 76, 3, 865-871 p.
- [106] David, D. J. , Bourin, M. , Jego, G. , Przybylski, C. , Jolliet, P. and Gardier, A. M. , 2003, Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine in vivo on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice, *Br. J. Pharmacol.* , 140, 6, 1128-1136 p.
- [107] Colowick, S. P. and Kaplan, N. O. , 1965 , *Methods in enzymology* , Acad. Press Inc. Publishers , New York , 1, 835 p.
- [108] Bruns, F. , Cremer, H. D. , Diamair, W. , Dittmar, C. , Führ , J. , Geinitz, W. , Gemeinhart, K. , Hinsberg, K. , Schmid, G. , 1953 , *Untersuchung der organe körperlustrggkeiten and ausscheidungunbergen* , 622 p.
- [109] Gökhan, İ. H. , 1977 , *Açlıkta kobay karaciğeri protein miktarı ile laktad dehidrojenaz enziminin aktivitesinde meydana gelen değişikliklerin araştırılması*. Ankara Üniversitesi , Tıp Fakültesi Mecmuası, 30, 2, 477- 484 s.
- [110] Sapolsky, R. M. , Uno, H. , Rebert, C. S. and Finch, C. E. , 1990, Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates, *J. Neurosci.* , 10, 2897-2902 p.
- [111] Holm, C. , Hörbrand, F. , Mayr, M. , Henckel von Donnersmarck, G. and Mühlbayer, W. , 2004, Acute hyperglycaemia following thermal injury: friend or foe?, *Resuscitation*, 60, 71-77 p.
- [112] Hager, P. , Hagman, B. , Wikström, A-C. and Strömmer, L. , 2004, CRF-receptor I blockade attenuates acute posttraumatic hyperglycemia in rats, *Journal of Surgical Research*, 119, 72-79 p.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [113] Christensen, H. , Boysen, G. and Johannesen, H. H. , 2004, Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke, *Journal of the Neurological Sciences*, 217, 175-180 p.
- [114] Christensen, H. and Boysen, G. , 2002, Blood glucose increased early after stroke on set. A study on serial measurements, *Eur. J. Neurol.* , 9, 297-301 p.
- [115] Abel, E. L. , 1994, A further analysis of physiological changes in rats in the forced swim test, *Physiol. Behav.* , 56, 795-800 p.
- [116] Duk, J. , Scheurink, A. , Ritter, S. and Steffens A. , 1995, Glucose homeostasis and sympathoadrenal activity in mercaptoacetate-treated rats, *Psychology&Behavior*, 57, 4, 759-764 p.
- [117] Mizock, B. A. , 1995, Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature, *Am. J. Med.* , 98, 75-84 p.
- [118] Symte, G. A. , Grunstein, H. S. , Bradshaw, J. E. , Nicholson, M. V. and Compton, P. J. , 1984, Relationship between brain noradrenergic activity and blood glucose, *Nature.* , 1-7, 308, 5954, 65-67 p.
- [119] Kuil, J. H. , Korf, J. , 1991, On-line monitoring of extracellular brain glucose using microdialysis and a NADPH-linked enzymatic assay, *J. Neurochem.* , 57, 2, 648-654 p.
- [120] Ablad, B. , Björkman, J.-A. , Gustafsson, D. , Hansson, G. , Östlund-Lindquist, A.-M. and Pettersson, K. , 1988, The role of sympathetic activity in atherogenesis: Effect of  $\beta$ -blockade, *American Heart Journal*, 116, 1, 2, 322-327 p.
- [121] Peter, R. , Alfredsson, L. , Hammar, N. , Siegrist, J. , Theorell, T. and Westerholm, P. , 2002, Job strain, effort-reward imbalance and coronary risk factors-complementary job stress models in risk estimation, *International Congress Series*, 1241, 165-171 p.
- [122] Su, C.-T. , Yang, H.-J. , Lin, C.-F. , Tsai, M.-C. Shieh, Y.-H. and Chiu, W.-T. , 2001, Arterial blood pressure and blood lipids as cardiovascular risk factors and occupational stress in Taiwan, *International Journal of Cardiology*, 81, 2-3, 181-187 p.
- [123] Stoney, C. M. , Bausseman, L. , Niavra, R. , Marcus, B. and Flynn, M. , 1999, Lipid reactivity to stress: II. Biological and behavioral influences, *Health Psychology*, 18, 3, 251-261 p.
- [124] Doornen, L. J. P. and Blokland, R. , 1987, Serum-cholesterol: sex specific psychosocial correlates during rest and stress, *Journal of Psychosomatic Research*, 31, 2, 239-249 p.
- [125] Fredricson, M. and Blumenthal, J. A. , 1992, Serum lipids, neuroendocrine and cardiovascular responses to stress in healthy type A men, *Biological Psychology*, 34, 1, 45-48 p.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [126] Lundberg, U. , Fredricson, M. , Wallin, L. , Melin, B. and Frankenhaveser, M. , 1989, Blood lipids as related to cardiovascular and neuroendocrine function under different conditions in healthy males and females, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 33, 2, 381-386 p.
- [127] Gall, T. , Mezes, M. , Miskucza, O. and Ribiczey-Szabo, P. , 1993, Effects of fasting on blood lipid peroxidation parameters of sheep, *Res. Vet. Sci.* , 55, 1, 104-107 p.
- [128] Tranulis, M. A. , Christophersen, B. , Blom, A. K. and Borrebaek B. , 1991, Glucose dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and hexokinase in liver of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Effects of starvation and temperature variations, *Comparative Biochemistry and Psychology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 99, 3, 786-691 p.
- [129] Pratico, D. , Yao, Y. , Rokach, J. , Mato, M. , Silverberg, G. G. and McGuire, D. , 2004, Reduction of brain lipid peroxidation by CSF drainage in Alzheimer's disease patients, *J. Alzheimers Dis.* , 6, 4, 385-389 p.
- [130] Pocernich, C. B. , Cardin, A. L. , Racine, C. L. , Lauderback, C. M. and Butterfield, D. A. , 2001, *Neurochem. Int.* , 39, 2, 141-149 p.
- [131] Rybkin, I. I. , Zhou, Y. , Volaufova, J. , Smagin, G. N. , Ryan, D. H. and Haris R. B. S. , 1997, Effect of restrain stress on food intake and body weight is determined by time of day, *Am. J. Physiol.* , 273, R1612-R1622 p.
- [132] Youdim, M. B. H. , Fridkin M. and Zheng H. , 2005, Bifunctional drug derivatives of MAO-B inhibitor rasagiline and iron chelator VK-28 as a more effective approach to treatment of brain and ageing neurodegenerative diseases, *Mechanisms of Ageing and Development*, 126, 2, 317-326 p.
- [133] Dijordjević, J. , Cvijić, G. , Vučković, T. and Davidović, V. , 2004, Effect of heat and cold exposure on the rat brain monoamine oxidase and antioxidative enzyme activities, *Journal of Thermal Biology*, 29, 7-8, 861-864 p.
- [134] Grünblatt, E. , Sclöber, B. , Fischer, P. , Fischer, M. O. , Li, j. , Koutsilieri, E. , Wichart, I. , Sterba, N. , Rujescu, D. , Möller, H. J. , et al, 2005, Oxidative stress related markers in the "VITA" and the centenarian projects, *Neurobiology of Aging*, 26, 4, 429-438 p.