



Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü
Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanları Eğitimi Anabilim Dalı
Biyoloji Eğitimi Bilim Dalı

**KRONİK İMMOBİLİZASYON STRESİNE MARUZ BIRAKILAN
RATLARDA ANKSİYETE VE MOTOR AKTİVİTE ÜZERİNE
Gundelia tournefortii L. (Kenger) BİTKİSİ SU
EKSTRAKTLARININ ETKİSİ**

Hamdullah YÜKSEL

Yüksek Lisans Tezi

Van, 2018

KRONİK İMMOBİLİZASYON STRESİNE MARUZ BIRAKILAN RATLARDA
ANKSİYETE VE MOTOR AKTİVİTE ÜZERİNE *Gundelia tournefortii* L. (Kenger)
BİTKİSİ SU EKSTRAKTLARININ ETKİSİ

Hamdullah YÜKSEL

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Bedia BATI

Yardımcı Danışman

Doç. Dr. Gökhan OTO

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü
Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanları Eğitimi Anabilim Dalı
Biyoloji Eğitimi Bilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi TYL-2017-
6000 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

Van, 2018

KABUL VE ONAY

Hamdullah YÜKSEL tarafından hazırlanan "KRONİK İMMOBİLİZASYON STRESİNE MARUZ BIRAKILAN RATLARDA ANKSİYETE VE MOTOR AKTİVİTE ÜZERİNE *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) BİTKİSİ SU EKSTRATLARININ ETKİSİ" başlıklı bu çalışma, [26.01.2018] tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından [Yüksek Lisans Tezi] olarak kabul edilmiştir.

[İ m z a]



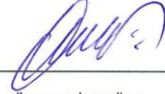
[Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKKEZEN] (Başkan)

[İ m z a]



[Yrd. Doç. Dr. Bedia BATI] (Danışman)

[İ m z a]



[Yrd. Doç. Dr. Ömer BİNGÖL]

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

[Doç. Dr. Fuat TANHAN]

Enstitü Müdürü

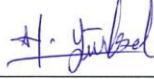
BİLDİRİM

Hazırladığım tezin/raporun tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin/raporumun kâğıt ve elektronik kopyalarının Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım:

- Tezimin/Raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.
- Tezimin/Raporum sadece Yüzüncü Yıl Üniversitesi yerleşkesinden erişime açılabilir.
- Tezimin/Raporumun 1 Yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.

[26.01.2018]

[İmza]



Hamdullah Yüksel

ADAMA

Bu tezi, lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca manevi desteğini benden esirgemeyen, her daim desteğini gördüğüm arkadaşım Sayın Sipan DÖNER' e, tecrübe ve emekleriyle beni yalnız bırakmayan Ablam Zeynep TOMUL' a ve hayatımın her alanında desteğini, sevgisini ve ilgisini esirgemeyen maddi, manevi yanımda olan Canım Annem Türkan YÜKSEL' e, adıyorum.

Hamdullah Yüksel



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım süresince her konuda bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen danışman hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Bedia BATI ve Sayın Doç. Dr. Gökhan OTO' ya, katkı ve yardımlarından dolayı Biyolog Abdullah Turan' a, Biyolog Sevgi YÜKSEK' e, Sağlık Memuru Hasan UYAR' a, bölüm hocalarıma ve hayatımın her alanında desteklerini esirgemeyen canım aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi borç bilirim. Çalışmayı VYYÜ-BAP-TYL-2017-6000 numara ile maddi olarak destekleyen, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına ayrıca teşekkür ederim.



ÖZET

YÜKSEL, Hamdullah. *Kronik İmmobilizasyon Stresine Maruz Bırakılan Ratlarda Anksiyete Ve Motor Aktivite Üzerine Gundelia tournefortii L. (Kenger) Bitkisi Su Ekstraktlarının Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2018.

Stres, bedenin değişen durumlara adaptasyon sağlamak için vermiş olduğu fiziksel ve psikolojik yanıt olarak tanımlanmakta olup; farklı derecelerde davranışsal cevapları ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan ratlarda anksiyete ve motor aktivite üzerine *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) bitkisi su ekstraktının etkisi incelendi. Çalışmada her grupta 8 rat olacak şekilde 5 grup oluşturuldu ve çalışmanın süresi toplam 30 gün olarak planlandı. Çalışmada 1. grup kontrol grubu olarak seçildi. 2. gruptaki Ratlar oral yolla serum fizyolojik uygulanmasından 30 dakika sonra immobilizasyon stresine 30 gün süresince maruz bırakıldı. 3. gruptaki Ratlara *Gundelia tournefortii* L. su ekstraktı (***)mg/kg/gün/po) 30 gün süresince uygulandı. 4. gruptaki Ratlara *Gundelia tournefortii* L. su ekstraktı (***)mg/kg/gün/po) uygulanmasından 30 dakika sonra immobilizasyon stresine 30 gün süresince maruz bırakıldı. 5. gruptaki Ratlar ise Fluoksetin (10 mg/kg/gün/po) uygulanmasından 30 dakika sonra immobilizasyon stresine 30 gün boyunca maruz bırakıldılar. 30. gün sonunda tüm gruplara Rotarod (motor aktivite testi) ve Yükseltilmiş Artı Labirent Testleri (anksiyete testi) uygulandı. Tüm testler tamamlandıktan sonra Ratlardan anestezi altında alınan kan numunelerinde rutin biyokimya testleri (ALT, AST, LDH, Glukoz, Total Protein, Ürik Asit, Kolesterol, Bilurubin) yapıldı. Çalışmada gerek 15. gün, gerekse 30. günün sonunda yapılan anksiyete testleri sonuçlarına göre, kronik strese maruz kalan ratlarda, *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin anksiyolitik etkisinin anlamlı olduğu, klinikte anksiyolitik amaçla kullanılan Fluoksetin ile kıyaslandığında *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin daha iyi anksiyolitik etki gösterdiği belirlendi. Rotarod testi sonuçları kronik stresin veya *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin motor aktiviteyi etkilemediğini gösterdi. Serum biyokimyasal analizlerin sonuçları ise, *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin yalnız veya kronik immobilizasyon stresi ile birlikte uygulandığında kan biyokimyasını etkilemediği;

ancak, anksiyolitik amaçla klinik kullanımda yer alan fluoksetinin karaciğer enzimlerini yükselttiği ve total protein oranını düşürdüğü gözlemlendi.

Sonuç olarak *Gundelia tournefortii* L. bitki ekstresinin stres ve strese bağlı olarak gelişen komplikasyonlar üzerine iyileştirici etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır.

Bu sonuçlara göre *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin anksiyolitik etkilerinin altında yatan etki mekanizmalarının aydınlatılması, ileriki dönemlerde yeni çalışmalarımızın hedefi olarak planlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler

Anksiyete, Fluoksetin, *Gundelia tournefortii* L., Kenger, Kronik İmmobilizasyon Stresi, Motor Aktivite, Rat, Rotarod, Yükseltilmiş Artı Labirent.

ABSTRACT

YUKSEL Hamdullah. *The Effect Of Water Extracts Of Gundelia tournefortii L. Plant On Anxiety And Motor Activity In Rats Exposed To Chronic Immobilization Stress*, M. Sc. Thesis, Van, 2018

Stress is defined as the physical and psychological response that the body has given to adapt to changing situations; reveal behavioral responses at different scales. In this study, the effects of water extracts of *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) plants on anxiety and motor activity were investigated in rats exposed to chronic immobilization stress. In the study, 5 groups were formed as 8 rats in each group, and the duration of the study was planned to be 30 days in total. In the study, group 1 was chosen as control group. The rats in group 2 were exposed to immobilization stress for 30 days 30 minutes after orally saline application. *Gundelia tournefortii* L. water extract (**mg/kg /day/po) was administered to rats in group 3 for 30 days. The rats in group 4 were exposed to immobilization stress for 30 days 30 minutes after administration of *Gundelia tournefortii* L. water extract (**mg/kg /day/po). The rats in group 5 were exposed to immobilization stress for 30 days after 30 minutes of application of Fluoxetine (10 mg/kg/day/po). At the end of the 30th day, all groups were administered a Rotarod (motor activity test) and elevated Plus Maze Test (anxiety test). After all tests were completed, routine biochemical tests (ALT, AST, LDH, Glucose, Total Protein, Uric acid, cholesterol, bilirubin) were performed on blood samples taken from rats under anesthesia. According to the results of the anxiety tests at the end of the 15th and 30th days of study, it was found that anxiolytic effects of *Gundelia tournefortii* L. plant was significant in the chronic stressed rats and *Gundelia tournefortii* L. plant showed better anxiolytic effects when compared to Fluoxetine used clinically for anxiolytic purposes. Rotarod test results showed that chronic stress or *Gundelia tournefortii* L. plant did not affect motor activity. Results of serum biochemical analyzes showed that *Gundelia tournefortii* L. plant did not affect blood biochemistry when administered alone or in combination with chronic

immobilization stress; However, it was observed that Fluoxetine, used clinically for anxiolytic purposes, elevated liver enzymes and decreased total protein ratio.

As a result, it has been concluded that *Gundelia tournefortii* L. plant extract may show a therapeutic effect on stress and complications due to stress.

According to these results, the mechanism of action underlying the anxiolytic effects of *Gundelia tournefortii* L. plant is planned to be the target of our new studies in future periods.

Key Words

Anxiety, Chronic Immobilization Stress, Fluoxetine, *Gundelia tournefortii* L., Motor Activity, Plus Maze Test, Rat, Rotarod.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
BİLDİRİM.....	ii
ADAMA.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
1. BÖLÜM: GİRİŞ	1
2. BÖLÜM: GENEL BİLGİLER	3
2.1. Depresyon	3
2.1.1. Depresyonun Tanımı	3
2.1.2. Depresyon Belirtileri	4
2.1.2.1. Davranışsal Belirtiler	5
2.1.2.2. Düşünsel Alan Belirtileri	5
2.1.2.3. Bedensel Belirtiler	5
2.2. Anksiyete	6
2.2.1. Anksiyetenin Tanımı	6
2.2.1.1. Hafif Anksiyete	7
2.2.1.2. Şiddetli Anksiyete	7

2.2.2. Anksiyetenin Tarihçesi	8
2.2.3. Anksiyete Epidemiyolojisi	9
2.2.4. Anksiyete Duyarlılığı	9
2.3. Stresin Tanımı	10
2.3.1. Genel Adaptasyon Sendromu Aşamaları	11
2.3.2. Stres Etkenlerinin Sınıflandırılması	13
2.3.3. Strese Neden Olan Hormonlar	14
2.3.3.1. <i>Adrenal Korteks Hormonları</i>	14
2.3.3.1.1. <i>Glukokortikoidler</i>	14
2.3.3.1.2. <i>Mineralokortikoidler</i>	14
2.3.3.1.3. <i>Androjenler</i>	14
2.3.3.2. <i>Adrenal Medulla Hormonları</i>	15
2.3.4. İmmobilizasyon Sonucu Oluşan Stres ve Fizyolojik Etkileri	16
2.3.5. Stresin Patofizyolojisi	17
2.3.6. Deneysel Stres Modelleri	18
2.3.6.1. <i>Akut Stres Modelleri</i>	19
2.3.6.2. <i>Kronik Stres Modelleri</i>	19
2.3.6.3. <i>Hareketlerin Kısıtlanması (İmmobilizasyon) Yöntemiyle Stres Oluşturma</i>	19
2.4. Stres Tedavisinde İlaç Kullanımı	21
2.4.1. Antidepresanların Sınıflandırılması	21
2.4.2. Serotonin	23

2.4.2.1. Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	24
2.4.3. Fluoksetin	25
2.4.3.1. Fluoksetinin Etkileri	25
2.4.3.2. Fluoksetinin Tedavide Kullanımları	26
2.4.3.3. Fluoksetinin Farmakokinetik Özellikleri	26
2.4.3.4. Fluoksetinin Yan Etkileri	27
2.4.3.5. Fluoksetin Çocuk ve Ergenlerde – Doz	27
2.4.3.6. Fluoksetin Kontrendikasyonları	28
2.4.3.7. Fluoksetin İlaç etkileşimleri	28
2.4.3.7.1. Fluoksetin	28
2.4.4. Anksiyete Tedavisinde Bitkisel İlaç Kullanımı	28
2.5. Gundelia tournefortii L. (Kenger)	30
2.5.1. Gundelia tournefortii L. Sınıflandırması	30
2.5.2. Gundelia tournefortii L. Genel Özellikleri	31
2.5.3. Gıda olarak Tüketim Alanları	32
2.5.4. Gundelia tournefortii L.' nin Sağlık Alanında Kullanımı	33
2.6. Ratlarda Bilişsel ve Lokomotor Yetilerin Değerlendirilme	
Testleri	34
2.6.1. Anksiyete Testi (Yüksetilmiş Artı Labirent)	35
2.6.2. Rotarod Testi (Motor Aktivite)	37
3. BÖLÜM: MATERYAL METOD	39
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	39

3.2. Bitki Ekstraktı Hazırlanması	39
3.3. Hayvan Materyali	40
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması	40
3.5. Kronik İmmobilizasyon Anksiyete Modeli	41
3.5.1. Stres Prosedürü	41
3.5.2. Anksiyete Testi	41
3.5.3. Motor Aktivite Testi	43
3.5.4. İstatistiksel Analiz	44
4. BÖLÜM: BULGULAR	45
4.1. Yükseltilmiş + Labirent Testi	45
4.2. Motor Aktivite Testi (Rotarod)	49
4.3. Biyokimyasal Parametre Düzeyleri	50
5. BÖLÜM: TARTIŞMA VE SONUÇ	52
KAYNAKÇA	55
Ek 1. Lisans Üstü Tez Orjinallik Raporu	74

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
CRF	: Kortikotropin Salıcı Faktör
BDNF	: Nörotrofik Faktör
HPA	: Hipotalamo-pituiter-adrenal
SSRI	: Selektif Serotonin Geri alım İnhibitörü
OKB	: Obsesif-Kompulsif Bozukluk
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Geri alım İnhibitörleri
5-HTR	: Serotonerjik Reseptör
5-HT	: Hidroksitriptofan
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CHOL	: Kolesterol
UA	: Ürik Asit
BİL-T	: Bilirubin
GLU	: Glikoz
TP	: Total Protein
GUN	: <i>Gundelia tournefortii</i> L.
rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
cm	: Santimetre
%	: Yüzde
L	: Linnaeus

mg	: Miligram
α	: Alfa
mm	: Milimetre
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat
kg	: Kilogram
gr	: Gram
\pm	: Artı/Eksi
Ort	: Ortalama
Std	: Standart
>	: Büyüktür
<	: Küçüktür
REM	: Hızlı Göz Hareketleri
MSS	: Merkezi Sinir Sistemini
AD	: Ana Bilim Dalı
GABA	: Gamma-Aminobutirik Asit
pH	: Potansiyel Hidrojen
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
-	: Eksi
+	: Artı
sn	: Saniye
ml	: Mililitre

TABLolar DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 1. Açık Alanda Geçirilen Süre (sn)	45
Tablo 2. Açık Alana Girme Sayısı	46
Tablo 3. Açık Alan Girme Yüzdesi (%)	48
Tablo 4. Motor Aktivite Testi Sonuçları (sn)	49
Tablo 5. Biyokimyasal Parametre Düzeyleri	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Depresyonun Beyne Etkisi	5
Şekil 2. Depresyon Belirtileri	6
Şekil 3. Genel Adaptasyon Sendromu Evrelerinin Şematik Görünümü	12
Şekil 4. Stresin Sebep ve Sonuçları	13
Şekil 5. Amigdala ve Hipokampus Arasındaki Stres Yolu	17
Şekil 6. Stres Durumunda Hipotalamo-Pituiter-Adrenal (HPA) Aks Mekanizması	18
Şekil 7. Hareket Kısıtlayıcı	20
Şekil 8. Serotonin Sentezi	24
Şekil 9. Fluoksetinin Kimyasal Yapısı	25
Şekil 10. Fluoksetin Etki Mekanizması	26
Şekil 11. <i>Gundelia tournefortii</i> L. Sınıflandırması	30
Şekil 12. <i>Gundelia tournefortii</i> L. Genel Görünüşü	31
Şekil 13. <i>Gundelia tournefortii</i> L. Çiçek Yapısı	31
Şekil 14. <i>Gundelia tournefortii</i> L. Çiçek Yapısı	32
Şekil 15. <i>Gundelia tournefortii</i> L. Kök Yapısı	32
Şekil 16. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze) Düzeneği	37
Şekil 17. Rotarod Testi Düzeneği	37
Şekil 18. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi	42
Şekil 19. Elevated Plus Maze (Yükseltilmiş Artı Labirent Testi)	42

Şekil 20. Elevated Plus Maze (Yükseltilmiş Artı Labirent Testi) Kamera Görünümü	42
Şekil 21. Rotarod (Motor Aktivite) Cihazı	43
Şekil 22. Açık Alanda Geçirilen Süre (sn)	46
Şekil 23. Açık Alana Girme Sayısı	47
Şekil 24. Açık Alan Girme Yüzdesi (%)	49
Şekil 25. Motor Aktivite Testi Sonuçları (sn)	50
Şekil 26. Biyokimyasal Parametre Düzeyleri	50

1. BÖLÜM

GİRİŞ

Stres; psikolojik, sosyal ve fiziksel etmenlerin etkisi sonucunda insanların ruhsal durumlarında ortaya çıkan sıkıntının hastalık şeklinde bedene yansması durumu olarak tanımlanmaktadır (Braastad ve ark., 1998). İnsanı başta sağlık, ekonomik ve iletişim olmak üzere; travma, hareketsizlik, ısı, ışık, hayal kırıklığı gibi birçok yönden etkileyen bu olumsuzluklar artınca insan, içe kapanıklık ve ruhsal problemler yaşamaktadır. Bu faktörlerin başında yaşamın ortak paydalarından soyutlanmasına neden olan stresin etkilerinin ne derece etkili olduğu ve stresin etkilerini kırıcı yönde uygulanan ilaçların etkinliği önem arz etmektedir (Gencer, 2014).

Yüzyıllardır insanlar bitkilerin iyileştirici etkileri üzerinde araştırma yapmaktadır. İlkçağlardan günümüze kadar insanlar buldukları yörelerde bitkilerden çeşitli amaçlarla ve farklı şekillerde faydalanmıştır (Sadıkoğlu, 1998). Bitkiler, yazılan tarihten çok daha öncesinden beri tedavi için kullanılmışlardır. Nesillerce deneme ve yanılmalar yoluyla hangi bitkilerin, ne tür hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği göstermiştir (Baytop, 1984). Tıbbi olarak henüz etkileri onaylanmamış bitkilerde etken madde aramak yerine, daha önce denenmiş veya yüzlerce yıldan bu yana halkın faydasına olan bitkilerin ısrarla kullanılanları arasından seçmek daha sağlıklı sonuçlar ortaya çıkarır. Bu sayede, hem bilinen veriler bilimsel olarak kanıtlanacak, hem de zaman ve maddiyat bakımından kısıtlı imkânlarla sahip araştırmacıların bu şekildeki kayıpları önlenecektir (Sadıkoğlu, 1998). Eski Yunanlılarda modern tıbbın babası kabul edilen Hipokrat, günümüzde bilinen birçok bitkiyi günlük çalışmalarında denemiştir. Bitkiler zamanla sınanmış tedavi araçlarıdır. Bu sebeple de bitkilerin tedavi ediciliği, dünyanın farklı kültürleri tarafından kullanılmaktadır (Baytop, 1984).

Bitkilerin tedavi edici etkisinden, ilaç yapımına kadar geleneksel tıpta çok çeşitli hastalıklardan faydaniılmaktadır. Bitkilerin yoğun olarak kullanıldığı süreçlerde, yeni jenerasyon olarak ilaçlara kaynak olabilecek bitkilerin araştırılması etnofarmakolojik araştırmaların yapılması ve farmakognozok açısından değerlendirilmesi, stres gibi birçok

komplkasyona neden olan hastalıkların tedavisinden alınabilecek sonuçlar yönünden başarı kaydedilmesinde son derece önemlidir.

Literatürlerde bitki su ekstraktlarının çeşitli hastalıklar üzerine etkisinin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Yaptığımız bu çalışmada deneysel kronik immobilizasyon stresi oluşturulmuştur. *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) bitkisinin su ekstraktının, kronik immobilizasyon stresine maruz bırakılan ratlarda, anksiyete ve motor aktivite üzerine iyileştirici etkisinin araştırılması amaçlandı.



2. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon

Depresyon, organizmanın yaşamda var olma istek ve zevkinin ortadan kalktığı, derin bir keder içinde hissettiği, geleceğe ilişkin çelişkili düşünceler, geçmişine ilişkin yoğun, pişmanlık, suçluluk duygusu ve düşüncelerini barındırır. Bazen ölüm düşüncesi, bazen de intihar girişimi gibi sonuçta ölümün olabileceği, uyku, iştah, cinsel isteksizlik gibi ilgili fizyolojik bozulmaların olduğu bir hastalıktır (Çevik ve Volkan, 1993).

2.1.1. Depresyonun Tanımı

Depresyon, organizmanın yaşam standartlarının düşmesiyle oluşan fizyolojik bozulmaların olduğu bir hastalıktır. Bunların yanı sıra depresyonda dünyaya karşı ilginin azalması ve kaybı, diğer insanlara yatırım yapma veya bağlanmanın ortadan kalktığı; kendini ayıplama, kınama, isyan etme, sitem etme ve kendini aşağılama, hor görme gibi duygular ile bir arada olan ciddi benlik saygısı ve kendilik değerinden düşme saptanır (Çevik ve Volkan, 1993). Depresyonlarda görülen duygular arasında üzüntü, mutsuz davranışlar, isteğin olmaması, çaresizlik, kendi benliğini küçümseme, cesaretsizlik, keder, umutsuzluk, kendine değer vermeme, suçluluk, kötümserlik ve karamsarlık gibi sonuçları bulunmaktadır (Özmen ve Aydemir, 1997). Mutsuzluk, olumsuz durumlara karşı insanların verdiği olası tepkilerin bir parçasıdır. Mutsuzluk beklenilenden uzun sürerse, koşulların olumsuzluğuyla orantısız ise ya da kişinin kontrolünde değilse, çökkün duyguduruma bağlı bir semptom olabilir. Çeşitli fiziksel hastalıklarında ve farklı psikiyatrik sendromların seyri sırasında çökkün duygudurum ve duygulanım ortaya çıkabilir. Depresyonda, çökkün duygulanım, enerji düşüklüğü ile ilginin veya yaşanan zevkin kaybolması çekirdek özellikleri temsil eder. Konsantrasyon düşüklüğü, karamsarlık, özgüven düşüklüğü, suçluluk duyguları, kendine zarar vermeye yatkın veya intihar düşünceleri, uyku düzeninde aksaklıklar, iştah değişiklikleri ile libidonun azalmasıyla sık rastlanan belirtilerdir. Sosyal ve

mesleki yaşamında işlev bozukluğu görülür. Depresyon tanısı koyulabilmesi için depresyon seyri en az iki hafta kadar sürmelidir. Her depresyonun etkisi farklı şiddetlerde olabilir. Semptomların sayıları, tipleri ve yoğunlukları, depresyonun şiddetini belirleyici yönde rol oynar (APP, 2000).

Depresyon altı aylıktan hayatın son bulmasına kadar yaşamın farklı bir döneminde etkisini gösterebilir (Rihmer ve Angst, 2005).

Miyokard enfarktüsülerde ve kanserli hastalarda yapılan bir çalışmanın sonucunda, bu hastalarda ortaya çıkan majör depresyonun mortaliteyi ve tıbbi morbiditeyi yükselttiği gözlemlenmiştir (Roose ve ark., 1991). Kanserli hastalardaki depresyonun tedavi edilebilmesi sadece bu hastalardaki depresyon belirti ve bulgularını iyileştirmekle kalmayarak, bu hastaların yaşam kalitesini arttırabilmekte, bağışıklık işlevlerini düzeltebilmektedir. Ayrıca yaşamda kalış sürelerini de arttırabilmektedir (McDaniel ve ark., 1995).

Depresyonun tedavisinde öncelikle kullanılacak ilaçlar, daha gelişmiş güvenlik ve tolerabilite özellikleri sebebiyle, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile dopamin ve diğer serotonin reseptörleri üzerinde etkili olan ilaçlardır. Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar artık çok fazla tercih edilmemektedir (Stahl, 2008).

Depresyon tedavisi süreçlerinin tamamında intihar riski mutlaka düzenli olarak kontrol edilmelidir. Umutsuzluk en önemli faktör iken, aynı zamanda klinik ön belirleyicilerdendir. Her türlü intihar düşüncesinin anamnezisi mutlaka ve mutlaka dikkate alınarak psikiyatri ile konsülte edilmelidir (Reesal ve Lam, 2001).

2.1.2. Depresyon Belirtileri

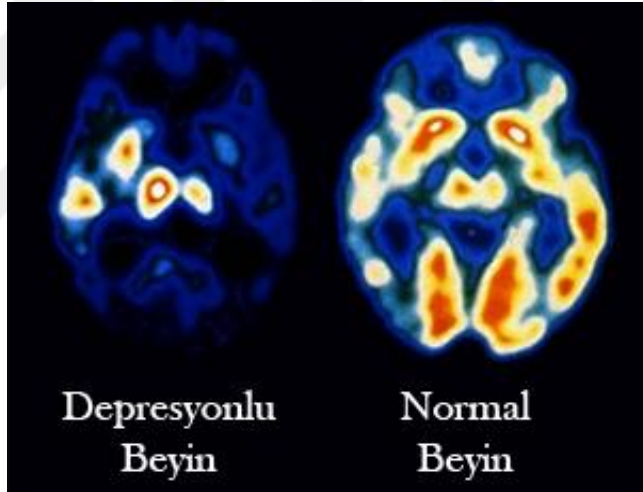
Depresyon belirtileri; davranışsal belirtiler, düşünsel alan belirtileri ve bedensel belirtiler olarak 3 tip olarak karşımıza çıkmaktadır (Lam ve Mok, 2008).

2.1.2.1. Davranışsal Belirtiler

Huzursuzluk, tedirginlik, zihinsel etkinliklerde ve bedensel aktivitelerde belirgin düşüş, bağımlılık oluşturan maddelere ilgi, kişiler arası ilişkilere aşırı bağlanma ve kendisine karşı kıyıcı-yıkıcı faaliyetler, kendine karşı ihmalkâr davranma, aşırı bakımsızlık, intihara ilgi gösterme ve intihar görülebilir (Lam ve Mok, 2008).

2.1.2.2. Düşünsel Alan Belirtileri

Dikkatini yoğunlaştırmada zorluk, zihinsel faaliyetlerde yetersizlik, yaptıklarını ve hayatının tamamını değersiz görme, kendini küçümseme ile suçlama, gelecek için karamsarlıklar ortaya çıkabilir (Lam ve Mok, 2008).



Şekil 1. Depresyonun Beyne Etkisi (Anonim, 20017a).

2.1.2.3. Bedensel Belirtiler

Uyku ve iştah farklılaşmaları, cinsel istekte bozukluklar, genel enerji düşüklüğü, tansiyon düşmesi, kabızlık, sırt ve baş ağrıları ile olağan bir engellenme durumunda ani öfke patlamaları gösterme, sese ve kalabalığa tahammül edememe gibi belirtiler gösterilebilir (Lam ve Mok, 2008).

Bireyin depresyon yaşaması durumunda, uykusunun sirkadyen ritmi sıklıkla bozulmalar meydana gelir. Uykuya dalmakta zorluk, normalinden erken uyanma, sık sık uykudan uyanma ve hipersomni sık görülen sonuçlardandır. Bunlar durumlar önemli depresyon semptomları olarak karşımıza çıkmaktadır. Uyku elektroensefalografisinde uykuya dalmanın geciktiği, hızlı göz hareketleri (REM) uykusunun latensi kısaldığı, ilk REM periyodunun uzadığı ve anormal delta uykusu ortaya çıktığı gösterilmiştir (Lam ve Mok, 2008).



Şekil 2. Depresyon Belirtileri

2.2. Anksiyete

Anksiyetenin anlamı, latince kökenden gelen “tıkanma”, “boğulma” anlamında “angere” kökünden gelmektedir (Tükel ve Aklın, 2006).

2.2.1. Anksiyetenin Tanımı

Anksiyete, somatik belirtilerin de eşlik ettiği, normal olmayan, nedensiz bir tedirginlik ile korku durumunun ortaya çıkmasıdır. Anksiyete, sıkıntı basması, kaygı oluşması, bunaltı, endişe olarak da adlandırılabilir. Anksiyete durumuna maruz kalan insan, bu durumu kötü bir şey olacakmış hissiyle gereksiz bir endişe hali ya da nedensiz bir korku durumuyla ifade eder. Korku ise dışarıdan gelmesi muhtemel, kaynağı belli ve gerçekleşebilecek bir tehlike anında ruhsal ve bedensel olarak verilen bir tepkidir (Işık, 1993; Demiralp, 2010).

Anksiyete durumu; kalp çarpıntısı, soluk almada güçlük, aşırı terleme, hızlı nefes almaya çalışma, ellerde ve ayaklarda titreme gibi belirtilerin yanı sıra; psikolojik özellikler olarak sıkıntı hissetme, heyecanlanma, biranda çok kötü bir şey olacaktıymış hissi ile korkusu şeklinde tarif edilebilir (Karamustafalıoğlu ve Akpınar, 2010). Gerçek bir tehlike anında, organizma şiddetli bir korku duygusuna kapılarak, fiziksel tepkiler de gösterir. Kalp çarpıntısı, titreme, terleme, göz bebeklerinde büyüme, ürperme, vb. (Işık, 1993; Demiralp, 2010). Anksiyete bozukluklarının ortak özellikleri, şimdiki zamanda veya gelecekteki olaylar hakkında hissedilen süreğen kaygı, kaçınma gibi davranışsal; olumsuz benlik değerlendirmeleri gibi bilişsel; artan kalp atışı, hızlı nefes alıp verme, titreme, kasların gerginleşmesi gibi fizyolojik tepki örüntüleridir (Wilmshurst, 2005).

2.2.1.1. Hafif Anksiyete

Uyanık olma, çevreden haberdar olabilmenin birinci evresidir. Organizma birinci evrede görebilir, işitebilir, konuşulanı ise anlayabilir. Organizma olayları birbirine bağlayan durumları fark edebilir ve bu bağlantıları sözel olarak diğer kişilere anlatabilir (Nutt ve ark., 1998). Organizmada bütün olarak konsantre olabilme ve mantık yürütebilme yeteneği vardır. Bu gibi sebeplerle organizma, bu düzey anksiyete de etkin problem çözebilme yetisine hâkimdir. Bireyde tırnak yeme, sigara bağımlılığı, yürüme, ağlama, içki içme, gülme, uyuma, yemek yeme gibi gerilimleri hafifletebilmek için savunma mekanizmaları devreye girer. (APP, 2000).

2.2.1.2. Şiddetli Anksiyete

Bireyin algılama alanı fazla daralmıştır ve çevresinde olup bitenleri algılamada zorluk çekmektedir (Özakkaş, 2014). Bu seviyelerdeki anksiyete de öğrenme ve problem çözebilme olası değildir. Birey sadece detayları fark eder, bedensel ve duygusal huzursuzluk vardır (APP, 2000). Organizmada uyku eksikliği, iştahın olmaması, baş ağrısı, bulantı, titreme, korku, ürperme ve kalp çarpıntısında artma gibi şikayetler oluşabilir. Bireyde, rahatsızlık ve hassasiyet duygularında artma görülmüştür (APP, 2000; Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011). Bunlara ek olarak ölüme yakın

olma duygusu hissedilebilir. Birey kendisini bekleyen problemlerin ve bilinmezlerinin kendi savunma mekanizmasıyla aşamayacağını düşünür (Özakkaş, 2014).

Gebe olan bireylerde, özellikle son trimesterdeki değişimlerle doğuma hazır olamayacağı ve doğumu gerçekleştiremeyeceği ile ilgili yoğun endişe duyulabilir. Bu olayların sonucunu doğum sonrasına taşıdığına ise bebeğiyle yeterince güçlü bağ kuramayacak, bebeğini besleyemeyecek ve bebeğin bakımını yeterli düzeyde gerçekleştiremeyecektir. Gebelikteki yansımaları hem kendisini hem de bebeğini etkiler. Bazı araştırmalarda bu duruma doğum sırasındaki ağrıdan korkmak ve doğum ekibiyle iletişim kusurları kaynak olarak gösterilmiştir (Taşkın, 2011). Anksiyeteye genel bir bakışta tıbbi bir sebep, madde toksin veya ilaç etkileri, belirgin bir durumda kendini gösterip göstermediği, problemin ana hatları, neden olduğu kayıplar, şimdiki ve eski çözüm yolları, tetikleyiciler, sonuçları, sorunu arttıran ve azaltan faaliyetler, bireyin soruna yorumu ve hastanın yaşam şekli değerlendirilmelidir (Öztürk, 2004).

Anksiyetenin her yıl ortalama prevalansı % 3-8'dir. Bu oran kadın/erkek' te 2/1'e tekâmül etmektedir. Hastaların üçte birine yakını genellikle yirmili yaşlarda hekime başvurur (Bland ve ark., 1988; Sadock ve ark., 2008).

2.2.2. Anksiyetenin Tarihçesi

Anksiyete bozukluklarını detaylı bir biçimde ilk defa ele alan isim Sigmund Freud olmuştur (Özakkaş, 2014). Sigmund Freud yaklaşık olarak bir asır önce ilk kez anksiyete nevrozunu farklı bir sendrom olarak belirtmiş ve 1894 senesinde nevrasteniden ayrı tutmuştur. Sigmund Freud' un anksiyete nevrozu terimi fazlaca geniş bir kavramdır. Freud' un bu betimleyici çalışmaları sayesinde anksiyete bozukluklarının sınıflandırılması bakımından günümüz temelleri oluşmuştur (Özakkaş, 2014; Nutt ve ark., 1998).

Sigmund Freud' un çalışmalarına göre anksiyete nevrozu 4 büyük sendromu kapsamaktadır: Genel irritabilite, kronik anksiyöz beklenti, anksiyete nöbetleri ve sekonder fobik kaçınmadır. (Nutt ve ark., 1998; Tükel ve Aklın 2006). Freud anksiyöz beklentinin anksiyete nevrozunun ana belirtisi olduğuna inanırdı. Bunun yanında

sinirlilik, kaygı-endişe ve yüzer-gezer anksiyeteyi içerdiğine kanaat getirmektedir. “aşırı kaygı” kavramı “anksiyöz beklenti” (anxious expectation) terimiyle ilk defa Freud tarafından tanımlanmıştır (Nutt ve ark., 1998).

2.2.3. Anksiyete Epidemiyolojisi

Anksiyete bozukluğunun hayat boyunca totalde prevalansı % 4,1-6,6 olup, hasta olan bireylerin doktora başvurularının oranı diğer hastalıklardan iki kat daha fazla olmuştur (Tükel ve Aklın, 2006; Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011). Bu durum kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011). Başlangıç belirtileri genellikle kademeli olarak artış ve şiddetlenme gösterir. Başlama yaşı ortalama 20 yaş öncesidir ve ateşlenme, iyileşme zamanları ile yol alan kronik seyir gösterir (Nutt ve ark., 1998; Tükel ve Aklın, 2006). Kadınların % 30’ unda anksiyete bozuklukları görülür (Kocabaşoğlu, 2008). Gebelerin de % 20’ sinde doğum korkusu tespit edilmiş olup (Taşkın, 2011), özellikle de gebeliğin üçüncü trimesterinde anne adaylarında anksiyete gelişmekte ve artmaktadır (Taşkın, 2011; Kuğu ve Akyüz, 2001).

2.2.4. Anksiyete Duyarlılığı

Anksiyete duyarlılığı, kalp atışını fark etme, artmış kalp hızı, titreme ve derealizasyon gibi anksiyete ile ilişkili duyuların sosyal, psikolojik ya da fiziksel sonuçlar doğuracağına dair inançları belirtmektedir (Taylor, 1995). İlk kez 1985 yılında Reiss ve McNally tarafından tanımlanan anksiyete duyarlılığı yüksek ve düşük olarak sınıflandırılmaktadır. Toplumun % 10-20’ sini yüksek anksiyete duyarlılığına sahip kişiler oluşturmaktadır. Fiziksel anksiyete belirtilerini daha tehlikeli olarak yorumlamakta ve sıklıkla kaçınma tepkileri göstermekte olduğu tespit edilmiştir (Ayvaşık, 2000).

Anksiyete duyarlılığı “anksiyete korkusu” olarak da ifade edilmiştir. Anksiyete duyarlılığının orta çocukluk döneminde ortaya çıktığını belirtmiştir (Reiss ve ark., 1988; Reiss ve ark., 2001).

Anksiyete duyarlılığı, anksiyete bozukluğunun önemli bir yordayıcısıdır (Maller ve Reiss, 1992). 1984 yılında yapılan bir çalışmada; 151 üniversite öğrencisine "Anksiyete Duyarlılığı İndeksi" uygulanmıştır. Bu deneklerin 48' ine 3 yıl sonra ulaşılmıştır. 1984' teki uygulamada yüksek anksiyete duyarlılığına sahip olan bireylerin, düşük olanlara göre, çeşitli anksiyete bozukluklarına sahip oldukları keşfedilmiştir (Weems ve ark., 2006).

Waszczuk ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında, 8 yaşında değerlendirilen anksiyete duyarlılığının, 10 yaşındaki pek çok anksiyete bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle panik bozukluk ve ayrılık anksiyetesi için anksiyete duyarlılığının özel bir risk faktörü olduğu, okul fobisi için istatistiksel açıdan anlamlı boylamsal bir ilişkisinin olmadığı, yetişkinlerle yürütülen çalışmalardan farklı olarak ilişkinin tek yönlü olduğu ileri sürülmüştür. Analitik kurama göre, çocuklukta kaygılardan arındırılmış bir atmosfer oluşturmak nevroza karşı korunmanın en iyi yoludur (Freud, 1937).

Anksiyete duyarlılığının sonraki dönemde oluşabilecek anksiyete bozukluğunu öngördüğü ve değişmeyen yapısal bir fonksiyonu ifade ettiği düşünülmektedir (Yılmaz ve Zinnur, 2014). Reiss ve arkadaşlarının 1988' lerde anksiyete duyarlılığı ile ilgili çalışmalarını yazmaya başladıklarından beri araştırmacılar ve teorisyenler konuya yoğun ilgi göstermiş ve farklı laboratuvarlarda, farklı popülasyonlardan örnekleme ile farklı metotlar kullanılarak elde edilen bulguların şaşırtıcı şekilde tutarlı olduğu görülmüştür. Ancak cevaplanmamış pek çok soru vardır. Çalışmalar ise daha çok yetişkinlerle yürütülmüştür (Silverman ve Weems; 1998).

2.3. Stresin Tanımı

Stres; psikolojik, sosyal ve fiziksel etmenlerin etkisi ile insanların ruhsal durumlarında ortaya çıkan problemlerin hastalık şeklinde bedene yansması durumu olarak tanımlanmaktadır (Braastad ve ark., 1998). Stresin zararlı etkileri sonucu, özellikle beynin hipokampus bölgesindeki glukokortikoidler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak canlıda; depresyon, kronik yorgunluk ve bellek bozukluğuna sebep olmaktadır (Weber ve ark., 2005).

Stresin yüksek seviyeleri literatürde psikoz olarak tanımlanmakta olup, son yaşanan stres ile karakterize edilmektedir (Mondelli ve ark., 2010). İnsan vücudu, stres etmenleriyle karşılaştığında endokrin ve sinir sistemlerinin aktivitesiyle kompleks bir cevaba neden olmaktadır (Elenkov ve Chrousos, 2002). Orta seviyelerdeki stres ve kaygı, öğrencilerin yaratıcılık özelliklerinin ve başarılarının gelişmesini artırabileceken, stres yüksek bir şekilde olduğunda ise, kaygı durumunun artmasıyla dikkat etmede, yoğunlaşma ve öğrenmede azalma, yapılan işlerde hatalar yapma, insan ilişkilerinde bozulma, iş verimliliğinde ise düşüş gibi durumlar yaşanabilmektedir (Lee ve Graham, 2001).

Genel adaptasyon sendromu olarak tanımlanan stres, üç aşamada incelenmektedir. Bu aşamalar sırasıyla; alarm aşaması, direnme aşaması ve tükenme aşamasıdır. Bu aşamalar, yoğun fizyolojik, hormonal ve motor reaksiyonlarla birleşerek çeşitli davranışlara neden olmaktadır (Gencer, 2014).

2.3.1. Genel Adaptasyon Sendromu Aşamaları

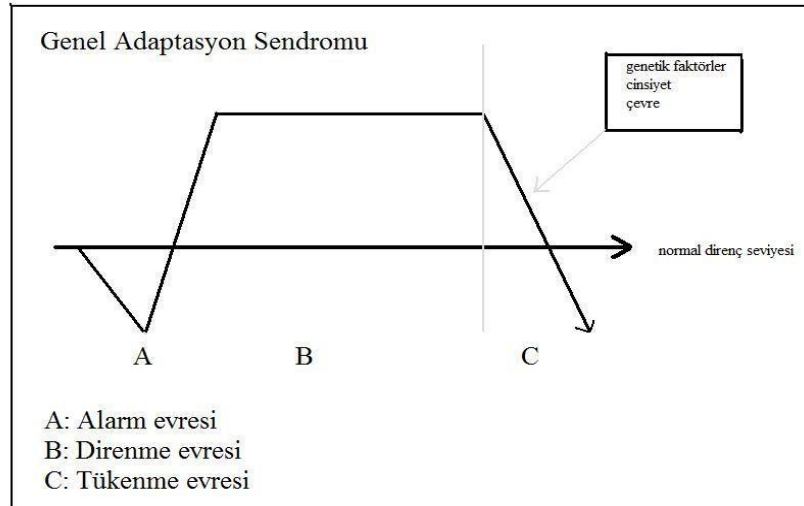
Genel adaptasyon sendromu üç aşamada gerçekleşmektedir:

1. Alarm Aşaması: Organizmanın, dış uyaranı stres olarak algıladığı, sempatik sinir sisteminin etkin hale gelerek ani adrenalin salınımını gerçekleştirip kalp atışını hızlandırdığı, kan basıncını yükselttiği, solunumu hızlandırdığı bedenin savaş ya da kaç tepkisi gösterdiği, glukokortikoid sekresyonu artışı olan evresidir. Stres kaynağının ve yoğunluğunun artması ile organizma strese duyarsızlaşmaya başlar ve davranışsal anomalilerin ilk belirtileri oluşmaktadır. Organizmanın homeostatik değişimleri şok durumunu; şok durumunda stres hormonlarının salınması ise karşı şok durumu meydana getirmektedir (Gencer, 2014).

2. Direnme Aşaması: Organizmanın strese karşı duyarsızlaşmasını önleyebilmek için, direncini normalin üzerine çıkararak normal durumuna dönmeye çalıştığı aşamadır. Canlı stresle başa çıkarsa kaybettiği enerjiyi ve oluşan hasarı gidererek normale dönmeye çalışır, parasempatik sistem aktivasyonu gerçekleşir. Organizma adaptasyon

mekanizmaları geliştirerek devamlı strese maruz kalınmasına rağmen alarm reaksiyonlarının yavaşlamasına sebep olmaktadır (Gencer, 2014).

3. Tükenme Aşaması: Strese adaptasyon sağlayan organizma artan stres kaynakları ve yoğunluğunu karşılayamamakta ve direnç gösterememektedir. Stres kaynaklarıyla baş edilememesi veya adaptasyon sağlanamaması durumunda, fiziksel ve davranışsal bozulmalar yaşanmaktadır. Bu bozulmaların devamında tükenme aşamasına geçilmektedir. Tükenme aşamasında organizma mevcut stres kaynağı ve diğer stres kaynaklarına karşı daha savunmasızdır. Ancak stres direnci canlılar arasında farklılık göstermekte ve bazen tükenme aşamasında da yeni stres kaynaklarına karşı alarm reaksiyonları gelişebilmektedir (Gencer, 2014).



Şekil 3. Genel Adaptasyon Sendromu Evrelerinin Şematik Görünümü (Yurdakoş, 2001).

Bu evrelerin etkinlik sırası, akut stres reaksiyonu, kronik başa çıkılabilir stres ve kronik başa çıkılmayan stres olarak da adlandırılabilir. Alarm ve direnme aşamaları strese verilen fizyolojik cevaplardır. Tükenme evresi ise stresin durumunun patolojik bir sonucudur.

Belirtilen “Genel Adaptasyon Sendromu” nun en önde gelen özelliklerinden bir tanesi, birden çok stresör tarafından birleştirilen bu fonksiyonel değişimlerin, uygulanan stres uyarılarının yapısal ve genel özelliklerinden bağımsız olmasıdır. Bu sebepten

stres nonspesifik bir cevap olarak tanımlanmış ve bu nonspesifik cevapların ortaya çıkmasını sağlayan uyaranların bütününe stresör denmiştir (Duran, 2008).

2.3.2. Stres Etkenlerinin Sınıflandırılması

1- Fiziksel Stresörler: Yoğun egzersiz, travma, gürültülü ortam, sıcaklık, nem, çevre kirliliği, gıda kısıtlaması, cerrahi girişimler ve hareketsizlik gibi durumlardan kaynaklanan stres vericiler olarak bilinmektedirler.

2- Psikolojik Stresörler: Fiziksel ve sosyal etmenlerin bir sonucu olarak veya kendi kendine ortaya çıkmış, genellikle tekrarlanan yalıtkan, hayal kırıklığı gibi durumların neden olduğu stresler olarak tanımlanabilmektedirler.

3- Sosyal Stresörler: Alışılan çevreden uzaklaşma, yabancı kültür ortamında yaşama zorunluluğu, savaş, yoksulluk, işsizlik gibi durumlardan kaynaklanan stresler olarak bilinmektedirler (Gencer, 2014).



Şekil 4. Stresin Sebep ve Sonuçları (Anonim, 2018g).

2.3.3. Strese Neden Olan Hormonlar

2.3.3.1. Adrenal Korteks Hormonları

Ön hipofiz bezi tarafından salgılanan Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) kan yolu ile böbrek üstü bezlerine gelir ve adrenal korteks hormonlarının salgılanmasını uyarır. Strese bağlı olarak dolaşımdaki seviyesi artmaktadır (Praag, 2005). Adrenal korteks hormonlarının glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjenler olarak 3 çeşidi vardır (Çelik, 2006).

2.3.3.1.1. Glukokortikoidler

21 karbonlu steroidler olup, bu guruba dahil olan hormonlar içerisinde kortizol ve kortikosteron en bilinenlerindedir (Onat, 2007). Bu hormonlar yağ asitlerinin kullanımını kolaylaştırmanın yanı sıra karaciğerdeki glikojen üretimini ise arttırmaktadır. Glukokortikoidlerin yoğun miktarda ve uzun süreli kullanılması sonucunda, immün sistem baskılanarak organizmanın enfeksiyona uğramasına yol açar (Çelik, 2006).

2.3.3.1.2. Mineralokortikoidler

21 karbonlu steroid yapılı hormonlar olup, en iyi bilinen 21 karbonlu steroid yapılı hormon aldosterondur (Onat, 2007). Vücutta normal düzeyinin üstüne çıkarsa kandaki sedimantasyon hızını yavaşlatır. Vazokonstriksiyon etkisiyle hipertansiyona neden olmaktadır. Dolayısıyla kan basıncı hastalıklarının ortaya çıkmasında etken bir rol oynamaktadır (Adam ve Yiğitoğlu, 2012).

2.3.3.1.3. Androjenler

Androjenlerin doğrudan mitokondrilere etki gösterdiği bilinmektedir. Androjenler solunumdaki oranı mitokondri membran sentezini ve mitokondri sayısını arttırmaktadır (Adam, 2000). Yaşlanmayla beraber androjenlerin azalmasına bağlı

olarak gelişebilen somatovejetatif , psikolojik ve seksüel şikayetler; Andropoz, ADAM (Androgen Decline in the Aging Male), erkek klimakteriumu ile PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male) gibi sözcüklerle tanımlanmaktadır (Thijimura ve ark., 2005). Son dönemlerde ‘‘Erkek Geç Başlayan Hipogonadizm’’ tanımı literatürde daha çok karşımıza çıkmaktadır (Atan ve Tuncel, 2005).

Menopoz dönemlerinde beliren östrojen yapımındaki azalma, kadında sağlık açısından etkileri uzun dönemde devam etmektedir. Bu değişimin etkileri geriatrik yaş normlarındaki kadınlarda görülür. Menopozal ve postmenopozal zamanlarda beliren klinik belirti ve bulguların geneli direkt ya da dolaylı olarak hormon eksiklikleri ile ilişki kurulabilir. Hormonal eksiklik sebebiyle çeşitli vücut sistemleri üzerinde etki gösterebilmektedir. Etkilenen bu sistemler başlıca; deri ve ekleri, vazomotor, nöroendokrin sistem, kas-iskelet sistemi, ürogenital sistem ile kardiyovasküler sistemler olarak karşımıza çıkmaktadır (Elder ve ark., 2004; Sowers, 2009).

2.3.3.2. Adrenal Medulla Hormonları

Epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) adrenal medulla hormonları olup, epinefrin adrenal bezin medullasında sentezlendikten sonra depo edilir ve kan yolu ile ihtiyaç duyulan organlara etkide bulunarak faaliyet gösterirler. Epinefrin ve norepinefrin hormon ağırlıklı olarak stres, soğuk, şok ve yorgunluk hallerinde sentezini arttırır. Norepinefrin ise; genellikle sempatik sinir sisteminde sentezlenerek postsinaptik hücrelerde etkisini göstermektedir. Bu hormonlar glukokortikoidler ve glukagon gibi stres hormonlarından olup, strese adaptasyonu sağlarlar (Adam ve Yiğitoğlu, 2012).

Tüm adrenal steroidler, sistemik ve çevresel faktörlerin etkisiyle vücutta düzenleme yapabilirler. Bu faktörler adrenal medulla bölgesinde etki göstererek damarların duvarı ve immün sistemde etkiler gösterirler (Ehrhart-Bornstein ve ark., 1998). Adrenal bezlerin etki düzeyine bağlı olarak; lipid depolanması, enerji dengesi ve glukoz metabolizmasında önemli rolleri vardır (Roberge ve ark., 2007). Yüksek yağ diyetiyle beslenen ratlarda, adrenal medulla bezlerinin kilo alımını tetiklediği bildirilmektedir (Baillargeon, 2005). Charmandari ve Chrousos (2006) tarafından yapılan çalışmada da adrenal bezlerdeki aşırı faaliyetler sonucu dislipidemi, dolayısı ile

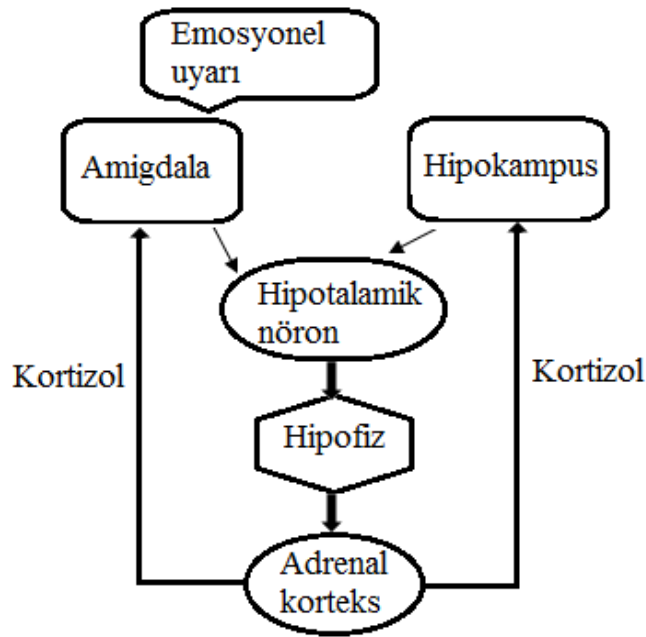
vücuttaki kan yağlarında bozukluk sonucunda metabolik sendrom ortaya çıkabileceği gösterilmektedir.

2.3.4. İmmobilizasyon Sonucu Oluşan Stres ve Fizyolojik Etkileri

Emosyon (duygu), bir uyarıcıya karşılık vücuttaki iç ortamın farklılaşması ve buna davranışsal bir cevabın oluşması olarak tanımlanmaktadır. Öfke, korku ve şaşkınlık gibi emosyonlar aniden ortaya çıkıp, hızlı bir şekilde başlar ve yine hızlı son bulur. Depresyon gibi emosyonlar da ise başlama yavaş olup, uzun sürer ve sonuçta bitmesi yavaş olarak son bulur (Davidson ve ark., 2000; Anonim, 2017c). Stres şartlarının uzaması hipokampusun görevini bozabilmekte ve böylece vücudun homeostasisinde bozulmalara sebep olabilmektedir. Uzayan strese bağlı olarak hipokampusta yer alan dendritlerin büzülme gösterdiği, burada yer alan hücrelerin ölümüne sebep olduğu rapor edilmektedir (Davidson ve ark., 2000; Anonim, 2017c).

Emosyonel stres esnasında beyinde yer alan amigdala ve hipokampus bölgeleri hipotalamik nöronlarının uyarılması neticesinde hipofizden kortikotropin salıcı faktörün (CRF) sentezlenmesi ve böylece hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı ile adrenal bezlerden kortizol sentezinin uyarılması gerçekleşmektedir. Salınımı artan kortizol de kan aracılığı ile bütün vücuda yayılmaktadır. Ancak kortizol hipokampusta yer alan reseptörlere bağlandığı için bu reseptörler negatif feedback etkisiyle CRF sentezini baskılayarak kandaki kortizolu dengede tutar ve oluşan stres cevabı bu şekilde ayarlanmaktadır (Davidson ve Irwin, 1999).

İşleyen bellek mevcut uyarının hangi çerçeve içerisinde yer aldığını, içeriğini ve belleksel durumla ilgili geçmiş tecrübeleri değerlendirmek amacıyla hipokampus ile etkileşim içerisine girecektir. Bundan dolayı hipokampus, stres oluşturan durumlarda aktif duruma geçecektir (Anonim, 2017c).

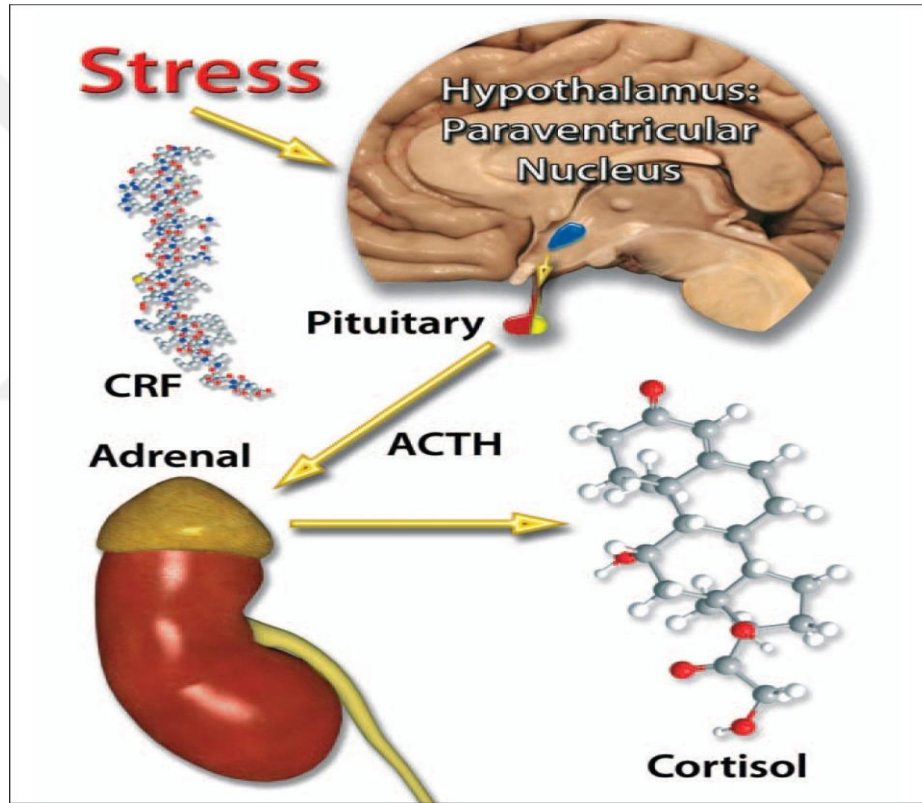


Şekil 5. Amigdala Ve Hipokampus Arasındaki Stres Yolu

2.3.5. Stresin Patofizyolojisi

Stresin patolojisinde, kronik stres sonucu stres duyarlılığı artarak, beyin nöronlarının yaşamlarını sürdürmelerini sağlayan hedef gen olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) işlevi bastırılmakta, monoamin hipotezine göre de serotonin düzeyini azaltmakta, nöradrenalin ve dopamin düzeyini ise ani olarak arttırıp daha sonra düşürmektedir. BDNF işlevindeki azalma prefrontal korteks ve hipokampusta atrofi ve hücre ölümüne neden olabilmektedir. Oluşan nöron hasarı antidepressan tedavi ile düzenlenen monoaminler vasıtasıyla geri döndürülebilmektedir. Apoptoza uğrayan hücrelerde nörogenез uyarılabilmektedir (Stahl, 2015). Beynin hipokampus ve amigdala kısmı normal durumda hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) uyarımı baskılar. Ancak kronik stres durumunda bu kısımlarda meydana gelen atrofi HPA ekseninin aşırı etkinliğine ve geri bildirim mekanizmasının duyarsızlaşmasına sebep olmaktadır. Ayrıca stres durumunda artan glukokortikoidlerin nöron atrofisini destekleyebildiği yönünde birçok çalışma bulunmaktadır (Elgh ve ark., 2006; Zunszain ve ark., 2011).

Normal stres durumunda hipotalamus aktive olur, kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) salımı artar. Bu durum hipofizin adrenal bezden glukokortikoid salınımını arttırarak, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını arttırır. Glukokortikoid salınımı geri bildirim mekanizmasını uyarıp CRF salınımını durdurarak strese verilen cevabın durdurulmasına sebep olmakta ve böylelikle stres ile baş edilebilmektedir. Ancak kronik stres durumunda artan glukokortikoid hipokampusta atrofiye neden olup, HPA geri bildirim mekanizmasını bozarak HPA sisteminin aşırı etkinleşmesine neden olarak psikiyatrik rahatsızlıkların ortaya çıkmasını uyarabilmektedir (Yüksel, 2010; Lupien ve ark., 2009).



Şekil 6. Stres Durumunda Hipotalamo-Pituiter-Adrenal (HPA) Aks Mekanizması (Viamontes ve Nemeroff, 2009).

2.3.6. Deneysel Stres Modelleri

Deneysel olarak stres modelinin oluşumu; akut ve kronik stres modelleri olarak ikiye ayrılır (Gencer, 2014).

2.3.6.1. Akut Stres Modelleri

Zorunlu yüzdürme, kuyruktan asma, öğrenilmiş çaresizlik modeli, yükseltilmiş artı labirenti testi ve sıcaklık stresi testi gibi uygulamalar, akut deneysel stres modeli oluşturmak için kullanılabilir (Çamçı, 2016).

2.3.6.2. Kronik Stres Modelleri

Sosyal yenilgi, kronik kısıtlanma ve kronik değişken stres modeli gibi uygulamalar ile deneysel kronik stres modelleri oluşturulabilir (Çamçı, 2016).

2.3.6.3. Hareketlerin Kısıtlanması (İmmobilizasyon) Yöntemiyle Stres Oluşturma

İmmobilizasyon stres modeli deneklerin akut veya kronik uygulamaya bağlı olarak belirli gün ve saatlerde hareketsiz bırakılmasıyla oluşturulan, nöropsikiyatrik bozukluklar ve oksidatif strese neden olan bir modeldir (Dhir ve ark., 2006).

Kısıtlayıcı stres organizmanın belirli zaman periyodunda hareket etmesinin engellendiği, immobilizasyon stresinin modifiye edilmiş bir şeklidir (Bali ve Jaggi., 2015). Organizmanın hareket aralığı oldukça sınırlı olmasına rağmen, ekstremiteler sabitlenmemiş ve kısıtlayıcı streste organizma kapalı alanda kalmıştır. Bu nedenle kısıtlayıcı stresin immobilizasyona göre daha az etkili bir stres yöntemi olduğu, nöral ve endokrin parametreler ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (Jaggi ve ark., 2011). Buna rağmen, kısıtlayıcı stres ratlarda akut ve kronik stresin uyarılmasında yaygın olarak kullanılan bir modeldir. Kısıtlayıcı stres modelinde, deney hayvanı iyi havalandırılmış bir plastik tüp veya tel örgü kafeslere yerleştirilmekte, hayvanların hareketi büyük ölçüde sınırlandırılmaktadır. Bu kategorideki modeller arasında hareket kısıtlayıcıların boyutu ve kısıtlama süresi bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Kısıtlayıcı stres genellikle 5,5 cm çapında, 18 cm uzunluğunda ve hava deliği bulunan yarı silindirik akrilik hareket kısıtlayıcıları değişebilen sürelerde stres uygulanabilmektedir (Bali ve Jaggi, 2015).



Sekil 7: Hareket Kısıtlayıcı

Zayıf stres oluşturmak için ise aşağıdaki yöntemler birkaç hafta süre ile uygulanabilmektedir (Yüksel, 2010).

- Denekleri sürekli olarak aydınlatılmış bir ortamda tutmak
- Buldukları kafeste yattıkları ortamı sürekli nemli veya ıslak bırakmak
- Ortamda rahatsız edici sürekli bir ses oluşturmak
- Kafeste sürekli yaşadığı eşlerin değiştirilmesi
- Kafesin pozisyonunun deneklere rahatsızlık verecek durumlarda sık sık değiştirilmesi
- Soğuk ve sıcak uygulama

2.4. Stres Tedavisinde İlaç Kullanımı

Günümüzde stres sık olarak karşılaşılan bir sorun olup, stresin neden olduğu depresyonu tedavi edebilmek amacıyla antidepresanların ilaç tedavisinde kullanılmaktadır.

2.4.1. Antidepresanların Sınıflandırılması

- 1-Trisiklik antidepresanlar

Opipramol

Ýmipramin

Klomipramin

Amitriptilin

- 2-Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Sertralin

Fluoksetin

Paroksetin

Fluvoksamin

Sitalopram

Essitalopram

- 3-Monoamin oksidaz inhibitörleri

Seçici ve geri dönüşlü monoaminoksidaz inhibitörleri

Moklobemid

- 4-Alfa 2 adreno reseptör antagonistleri

Mianserin

Mirtazapin

- 5- Seçici Noradrenerjik Geri Alım İnhibitörleri

Reboksetin

Maprotilin

- 6-Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri

Bupropion

- 7- Serotonerjik ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

Venlafaksin

Milnasipran

Duloksetin

- 8- Serotonerjik ilaçlar

Nefazodon

Tianeptin

Trazodon

Gepiron (Örsel, 2004).

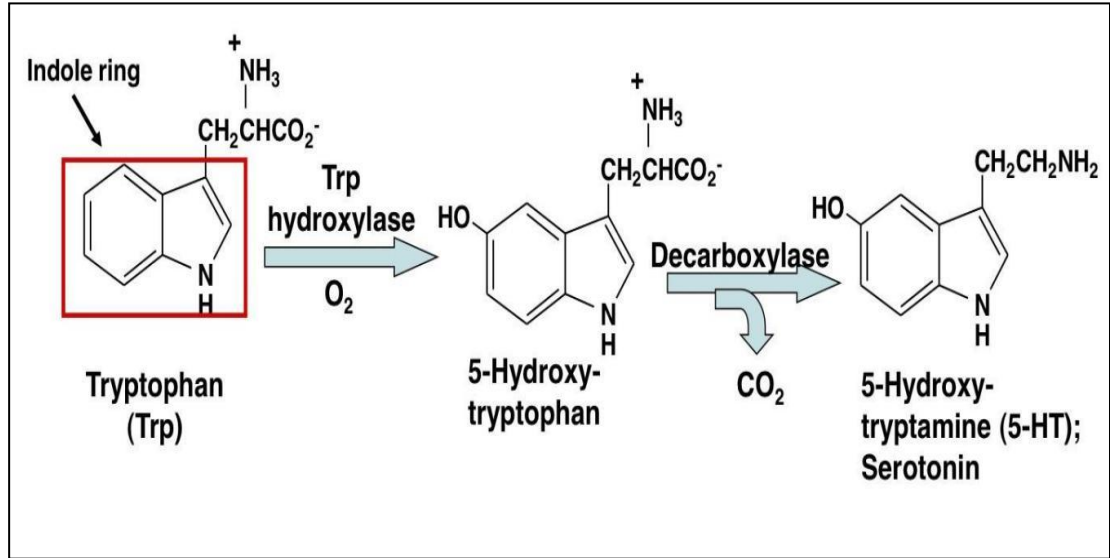
“Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri” (SSRI) tedavi dozlarında beyinde diğer nörotransmitter sistemlerine dokunulmaksızın serotonin geri alınımını çok etkili bir biçimde bloke eden ajanlardır. Depresyon tedavisinin yanı sıra anksiyete bozukluklarının tedavisinde de kullanılabilirler. SSRI’ların uzun süre kullanımından sonra birden kesilmesi durumunda ekstrapiramidal yan etkilerle birlikte kesilme sendromu gözlemlenebilmektedir (Kayaalp, 2012).

2.4.2. Serotonin

Serotonin 5-hidroksitriptamin (5-HT) vasküler düz kaslarda, beyinde ve gastrointestinal sistemde tanımlanarak, bu bölgelerde önemli etkinlikleri bilinen biyolojik bir monoamindir. Esansiyel bir aminoasit olan L-triptofandan triptofan hidroksilaz enzimi ile sentezlenmekte olup, etkilerini spesifik serotonerjik reseptör (5-HTR) gruplarıyla göstermektedir. Serotonin, indol çekirdeğinin 5. pozisyonunda hidroksil ve primer amin azot grubu bulundurması sebebiyle fizyolojik pH' da proton alıcısı olarak davranan hidrofilik bir amindir. Bu sebeple lipofilik kan-beyin bariyerini direk geçememektedir.

Serotonin sentezi temel olarak beyinde serotonerjik nöron gövdelerinin yoğun olduğu ve gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücrelerinde "raphe nuclei" de gerçekleşir. Serotonerjik reseptörler; depresyon, agresif davranış gösterme, besin alımı ve obezite, Obsesif Kompulsif Bozukluklarla (OKB) anksiyete bozuklukları, sirkadyan ritim ve uyku, migren, analjezi, bulantı, kusmanın meydana gelmesi, madde bağımlılıkları ve seksüel ilişkilerde bozukluklarla ilişkilendirilebilmektedir.

Serotonin sentezi esansiyel nötral bir aromatik amino asit olan triptofandan gerçekleşir. Triptofanın serotonine dönüşümü iki evrede gerçekleşmesi mümkündür. Triptofanın indol grubundaki 5 no' lu karbonun (C), triptofan hidroksilaz tarafından hidroksilleşmesiyle kan-beyin bariyerini zorlanmadan aşabilen ve epilepsiyle de ilişkilendirilen (5-HT) sentezlenir. 5-HT' nin sitoplazmada L-aromatik amino asit dekarboksilaz enzimiyle, dekarboksilasyonu sonucu serotonin sentezinin aşamaları tamamlanır (Harvey ve Champe, 2013).

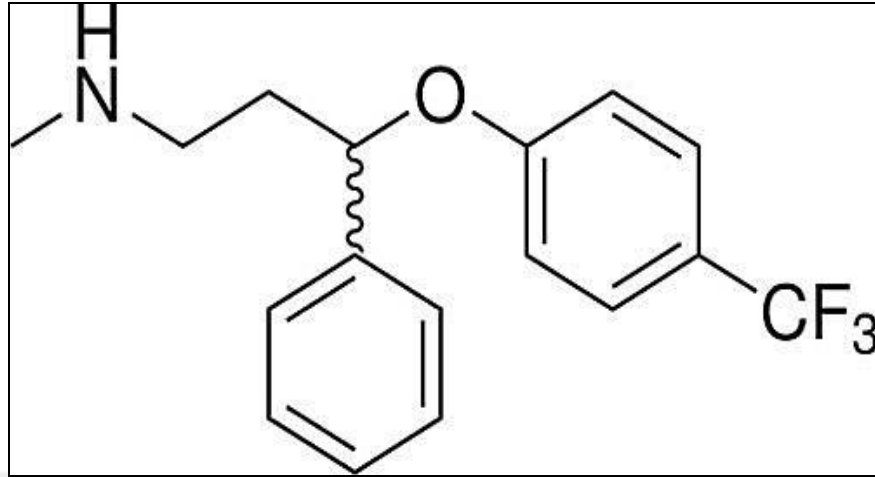


Şekil 8. Serotonin Sentezi (Harvey ve Champe, 2013).

2.4.2.1. Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Trisiklik antidepresanlardan klomipraminin 1960' larda yılların sonlarında Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tedavisinde etkili olduğu anlaşılmıştır. Klomipraminin bu etkisinin diğer trisiklik antidepresanlardan farklı olarak potent serotonerjik aktivitesiyle ilişkili olduğu ve noradrenerjik metabolitiyle ilişkisiz olduğu görülmüştür (Mavissakalian ve ark., 1990). Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) hastalarında serotonerjik hipotezden hareketle selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile yapılan çalışmalarda SSRI etkin görülmüş olup, tedavide ilk sırayı almıştır. OKB farmakoterapisinde kullanılan SSRI ilaçlar: Fluvoksamin, Paroksetin, Sertralin, Sitalopram, Essitalopram ve Fluoksetin' dir. SSRI' lar OKB' li olan hasta bireylerde en etkili ve seçenekler arasında ilk kullanılan ilaçlardır (Goodman ve ark., 1992). Bu durumla birlikte, bu normdaki hasta bireylerde % 40 - 60' lık kısmında belirgin OKB semptomlarına direnç göstererek, tedaviye istenilen yanıt alınmamaktadır (Goodman ve ark., 1989; Ravizza ve ark., 1996; McDonough ve Kennedy, 2002). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılan SSRI tedavisine en az 10 hafta devam etmek gereklidir. Ayrıca, çok merkezli, araştırmaların sonuçları bir SSRI tedavisine yanıt vermeyen olguların % 20' sinin nedeni bilinmese de ikinci bir SSRI tedavisine yanıt verdiğini göstermektedir (Rasmussen ve Eisen, 1997).

2.4.3. Fluoksetin



Şekil 9. Fluoksetinin Kimyasal Yapısı (Anonim, 2017d).

Fluoksetinin de dahil olduğu selektif serotonin geri alım inhibitörleri yeni bir kimyasal grup antidepresan ilaçlardır (Steiner ve ark., 2003; Mycek ve ark., 1998; Mourilhe ve Stokes, 1998; Taylor ve ark., 2005; Cohen ve ark., 2002). Trisiklik antidepresanlara göre daha az yan etkileri vardır ve kardiyotoksisiteyi daha düşüktür.

2.4.3.1. Fluoksetinin Etkileri

Fluoksetin serotonin geri alımını seçici olarak inhibe eden ilaçların prototipidir (Waldinger ve ark., 1998). Majör depresyonun tedavisinde trisiklik antidepresanlar kadar etkilidir. Trisiklik antidepresanlarla görülen antikolinergik etkiler, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri ve kilo aldırıcı bir etkisi yoktur. Psikiyatrist olmayan ve antidepresan ilaç reçete eden doktorların çoğu tarafından Fluoksetin, trisiklik antidepresanlara nazaran daha fazla tercih edilmektedir. Bunun sonucu olarak Fluoksetin Amerika' da en sık reçete edilen antidepresan ilaç haline gelmiştir (Mycek ve ark., 1998).



Şekil 10. Fluoksetin Etki Mekanizması

2.4.3.2. Fluoksetinin Tedavide Kullanımları

Fluoksetinin primer kullanım alanı, trisiklik antidepresanlar kadar etkili olduğu depresyondur. Blumia nevroza ve obsesif kompulsif bozuklukların tedavisinde etki göstermektedir. Anoreksia nevroza, panik bozukluklar, diabetik nöropatiye bağlı ağrılar ve premenstrual sendromun olumsuz etkilerinde de tedavi de kullanılmışlardır (Mycek ve ark., 1998; Miner ve ark., 2002; Torre ve Falorni, 2007).

2.4.3.3. Fluoksetinin Farmakokinetik Özellikleri

Fluoksetin, karaciğerde trisiklik antidepresanları, nöroleptik ilaçları ve bazı antiaritmik ve B-bloker ilaçları metabolize eden sitokrom p-450 izoenzim sistemin güçlü bir inhibitörüdür (Mycek ve ark., 1998).

Fluoksetin tedavide R ve daha aktif olan S enantiomerlerinin karışımı halinde kullanılmaktadır. İki bileşikte de demetilizasyon ile aktif metabolitleri olan norfluoksetin'e dönüşürler. Fluoksetin ile norfluoksetin vücuttan yavaş bir şekilde atılırlar. Temel bileşiğin yarılanma süresi 1-10 gün arasında, aktif metabolitinin yarılanma süresi ise 3-30 gün arasında değişebilmektedir. Fluoksetinin oral yolla uygulanır. Sabit doz uygulanmasıyla ilacın tedavi etkisinin ortaya çıkabilmesi için, plazma kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması gerekir. Bu durumda tedaviye başlandıktan haftalar sonra ulaşılır. (Mycek ve ark., 1998).

En yüksek plazma düzeyine 6-8 saatte ulaşılır. Biyoyararlanımı yemekle birlikte alımından etkilenmez. P-450 sistemi ile karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır. % 95 oranında plazma proteinlerine bağlıdır. Aktif metaboliti norfluoksetinin eliminasyon yarı ömrü 4 veya 16 gündür. Sabit plazma düzeylerine 4 veya 5 haftada ulaşılır daha sonra sabit kalır (Kayaalp, 2000).

2.4.3.4. Fluoksetinin Yan Etkileri

Fluoksetinin sık rastlanan yan etkileri libido kaybı, ejakülasyonda gecikme ve orgazmın olmaması gibi yan etkiler muhtemelen olduğundan daha az bildirilmektedir (Waldinger ve ark., 1998; Rosen ve ark., 1999; Nurnberg ve ark., 2003; Taylor ve ark., 2005; Lee ve ark., 2010). Doktor kontrollerinde sık sık saptanmalarına rağmen standart yan etkiler arasına alınmamaktadır. Fluoksetinin yüksek miktarda dozları kardiyak aritmilere sebep olmazken, konvülsiyonlar görülebilir. Örneğin; hastaların Fluoksetinin aşırı dozlarını aldıklarını bildiren bir rapora göre - 20 mg/gün yerine 1200 mg' a kadar dozlar karşılaştırılmış - hastaların yaklaşık yarısında yan etki saptanmamıştır (Mycek ve ark., 1998).

En sık görülen rahatsızlık verici yan etkiler: bulantı, kilo kaybı, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, aşırı terleme (Waldinger ve ark., 1998; Rosen ve ark., 1999; Nurnberg ve ark., 2003; Taylor ve ark., 2005; Lee ve ark., 2010). 8-16 yaş arası 24 çocuk ve ergende, ortalama 25.8 mg Fluoksetin kullanımı ile 12 olguda davranışsal aktivasyon: yerinde duramama, hiperaktivite, uykusuzluk, belirli dürtüsel davranışlar ya da intihar düşünceleri, bellek sorunları (Bangs ve ark., 1994), mani, hipomani, geçici psikoz görülebilmektedir (Hersh ve ark., 1991; Jafri ve ark., 1991; Jerome ve ark., 1991; Boulos ve ark., 1992; Rosenberg ve ark., 1992; Venkataraman ve ark., 1992).

2.4.3.5. Fluoksetin Çocuk ve Ergenlerde - Doz

Başlangıç dozu için önerilen 10 mg/gün. Beraberinde metilfenidat kullanımı olduğunda başlangıç dozu daha da düşük tutulabilir. Depresyonda önerilen günlük doz, sabahları 20 mg; 4 ya da daha uzun süre içinde yanıt yoksa doz arttırılabilmektedir.

Maksimum 80 mg/gün doz önerilir. OKB’ de 20 mg/gün yeterli olabilir, ancak bulimia nervroza da önerilen doz 60 mg/gündür (Anonim, 2017d).

2.4.3.6. *Fluoksetin Kontrendikasyonları*

Karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı. Süte geçtiğinden emziren annelerde tavsiye edilmez (Anonim, 2017d).

2.4.3.7. *Fluoksetin İlaç Etkileşimleri*

Fluoksetinin P-450 ile metabolize olan ilaçlarla etkileşimleri vardır. Trisiklik antidepresanlar ile birlikte kullanıldıklarında plazma düzeyi anlamlı olarak yükselir. Triptofan ile birlikte kullanımında ajitasyon, huzursuzluk, gastrointestinal belirtiler olabilir. Bazı hastalarda diazepamın klerensi anlamlı düzeyde uzamaktadır (Anonim, 2017d).

2.4.4.1.7. *Fluoksetin*

Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda Fluoksetin kullanan hastalarda tedavi yanıtının plasebo verilenlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Montgomery ve ark., 1993). Fluoksetin 20 mg/gün ile başlanıp ve 60 mg/gün dozuna kadar kullanılabilir (Zitterl ve ark., 1999).

2.4.4. Anksiyete Tedavisinde Bitkisel İlaç Kullanımı

Bitkilerin tedavi edici etkileri, orijini Çin’ e dayanan, bilinen en eski tedavi yöntemlerindedir. 20. yy’ da amaçlanan hedefler doğrultusunda ilaçların saflaştırılması, sentetik şekilde sentezlenmesi, etken maddenin farmakokinetiğinin belirlenmeye çalışılması ve standardizasyon hedeflendiğinden, batı tıbbında bitkisel ilaçlar ile tedavinin yerini saf etken maddenin elde edilerek kullanıldığı endüstriyel kaynaklı ilaçlara bırakmıştır. Halen günümüz ilaçlarının yaklaşık olarak % 25’ inin aktif etken maddesi bitkisel kaynaklıdır. Günümüzde doğal ürünlere karşı giderek artan

affinite, bitkisel kaynaklı ilaçların kullanılması ve piyasadaki yüzdelerini arttırmıştır (Sadock ve Sadock, 2005).

Anksiyetenin tedavisi amacıyla ülkemizde ve Dünya genelinde farklı bitkiler kullanılmaktadır. Örneğin; nemli ve ılık bölgeleri seven biber familyasından bir bitki olan Kava Kava (*Piper methysticum*), içeriğindeki kavapiron ya da kavalakton etken maddelerinden dolayı anksiyolitik etkiler gösterdiği; uyku kalitesini iyileştirdiği ve anksiyeteye bağlı uyku bozukluklarında etkili olduğu bildirilmektedir (Lehman ve ark., 1997; Volz ve Kieser, 1997; Klimke ve Has, 1992). Türkiye’ de Valerian Kökü (Kedi Otu) bilinen bu bitki, Asya, Kuzey Amerika ve Afrika’ da yaygın olarak insomnia tedavisinde sedatif ve hipnotik etkisi sebebiyle kullanılmaktadır (Mowrey, 1997). Türkiye’ de Şerbetçi Otu (*Humulus lupulus* L., cannabinaceae) olarak bilinen Hops (Sadocks ve Sadocks, 2005; Morin ve ark., 2005). Ülkemizde yaygın kullanımı alanı olan Passion Flower (Tutku Çiçeği) İngiltere’ deki en ünlü bitkisel sedatiftir (Doyama ve ark., 2005). Vatanımızda “Oğul Otu” olarak bilinen Leman Balm (*Melissa officinalis* L.) için insanlar ve hayvanlar üzerinde hipnotik ve anksiyolitik etkilerini olduğu iddia edilmektedir (Wong ve ark., 1998). Türkiye’de Alman Papatyası olarak bilinen German Chamomile (*Matricaria recutita* L.) flavonoid apigenin içerir, benzodiazepin reseptörlerine ilgisi vardır. Histamin sistemi ile de etkileşime girebilir. Hafif hipnotik ve anksiyolitik etkisi olduğu ileri sürülmekle beraber, bu konuda randomize ve kontrollü çalışmalar henüz yapılmamıştır (Medina ve ark., 1998).

Bitkisel kaynaklı tedavinin “doğal olan zararsızdır” inancının bir şekli olarak, doktora danışmadan ve sabit ilaç kullanım işlemlerinden geçmeden, etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmeden kullanılması istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Bu anlamda bitkisel ve diğer tamamlayıcı ürünlere olan talepten psikiyatri de payına düşeni almaktadır. Birçok hekim bitkisel kaynaklı ilaçlar konusunda yetersiz bilgi ve donanıma sahiptir. Bu sebeple hastalarının ilaçların kullanımını bilmedikleri ve kullanmışlarsa da tedavinin nasıl olacağını bilmedikleri anlaşılmaktadır. Diğer hastalıklarda olması gerektiği gibi psikiyatri pratiğinde de bitkisel ilaçları hastalar tedavi edici olarak kullanmasa bile hekimlerin bu ilaçlar konusunda bilgi sahibi olmalarının gerekli olduğu, hastalarının sorularına cevap verebilme ve hasta bireylerin kendilerinin

bilgisi dışında bu ilaçları kullanıyor olabilecekleri konusunda bilgili davranmaları gerekmektedir (Çelik ve ark., 2007).

2.5. *Gundelia tournefortii* L. (Kenger)

İnsanlık tarihi boyunca bitkiler tıbbi amaçla kullanım alanı bulmaktadır (Akan ve ark., 2008). *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) bitkisi Astraceae (Compositae) familyasından olup; Batı Asya, Kıbrıs, Türkiye, Azerbaycan, Türkmenistan ve Irak bölgelerinde doğal bitki florasında bulunmaktadır ve kökleri, tohumları ve yaprakları gıda olarak tüketilmektedir (Oweis ve ark., 2004). Türkiye'de yetiştiği bölgeler: Orta Doğu, Akdeniz Bölgesi, Ege Bölgesinde ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi sıklıkla görülür (Uce ve Tunçtürk, 2014).

Gundelia tournefortii L. (Kenger), Anadolu'da Karaman, Ermenek, Toros dağları (Gülek civarı), Bayburt, Elazığ, Antalya (Yayladağı), Gaziantep, Silifke, Diyarbakır vb. yerlerde olmak üzere çeşitli iklim ve rakımlarda yetişebilmektedir (Asadi-Samani ve ark., 2013).

2.5.1. *Gundelia tournefortii* L. Sınıflandırması

Alem	Plantae	Bitkiler
Bölüm	Magnoliophyta	Kapalı tohumlular
Sınıf	Magnoliopsida	İki çenekliler
Takım	Asterales	
Familya	Asteraceae	Papatyagiller
Alt Familya	Cichorioideae	
Oymak	Gundeleae	
Cins	Gundelia	
Tür	<i>Gundelia tournefortii</i>	
İkili Adlandırma	<i>Gundelia tournefortii</i> L.	

Şekil 11. *Gundelia tournefortii* L. Sınıflandırması (Anonim, 2007e).

2.5.2. *Gundelia tournefortii* L. Genel Özellikleri

Latince ismi *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) bitkisi; çok yıllık, dikenli, dallı, boyu 80 cm' ye ulaşan, tek tohumlu bitkilerdendir. Gövdeleri basit veya az dallı, kısa ve kalındır. Yapraklar damarlı beyazımsı tüylü, derimsi, gövdedekiler ise sapsızdır. Çiçek durumu küreye andırır bir baş şeklindedir. Çiçekler kırmızı veya morumsu renktedir. Baş kısmı olgunlukta sarımsı-yeşil renktedir. Dikenler hariç 1 cm' ye kadar uzunlukta olup serttir (Uce ve Tunçtürk, 2014).



Şekil 12. *Gundelia tournefortii* L. Genel Görünüşü (Anonim, 2017f).



Şekil 13. *Gundelia tournefortii* L. Çiçek Yapısı (Anonim, 2017f).



Şekil 14. *Gundelia tournefortii* L. Çiçek Yapısı (Anonim, 2017f).



Şekil 15. *Gundelia tournefortii* L. Kök Yapısı (Anonim, 2017f).

2.5.3. Gıda olarak Tüketim Alanları

Halk, kengeri genellikle taze dallarının kabuklarını soyarak tüketir. Gövdenin kesilmesi ile çıkan süttten ise kenger sakızı elde edilir (Uce ve Tunçtürk, 2014).

Enginarı andıran başçığı ve genç sapları ile Anadolu' da sebze olarak tüketilebildiğı gibi, hayvancılık sektöründe de önemli bir yem bitkisidir. Gövdesine bir çizik atıldığında sızan süte “Kenger Sakızı” denilmektedir (Akan ve ark., 2008). *Gundelia tournefortii* L.’ nin dondurma üretiminde de iyi bir stabilizatör olduğı kanıtlanmıştır (Cakmakci ve Dagdemir, 2013). Bunlara ilaveten iyi bir besin kaynağı olduğı da literatürlerde bildirilmiştir (Matthaus ve Özcan, 2011).

Farklı bölgelerde mevsime uygun olarak pazarlarda sıklıkla karşılaşılabilen, yöresel yemeklerinin ve yöre kültürünün bir parçası haline gelmiş olan *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) bitkisi, taze olarak yenilebilir. Kengerin, toprak üstü kısımları haşlanıp yemek olarak da tüketilebilmektedir (Polat ve ark., 2012). Aynı zamanda gövde kısımları çiğ olarak ta tüketilmektedir. Son zamanlarda Kengerin tohumları kurutulup, kahveside kullanım alanları içerisinde yer almaktadır. Tohumlarının çevre ülkelere ihracatının yapıldığı bilinmektedir. Kenger bitkisi bahar aylarında yöre halkı açısından ciddi bir ekonomik değere sahiptir (Uce ve Tunçtürk, 2014).

2.5.4. *Gundelia tournefortii* L.' nin Sağlık Alanında Kullanımı

Dünya' da tarımın ilk olarak yapıldığı bölge, Güneydoğu Anadolu' da bulunan Mezopotamya' dır. Halk ilaç yapımı için nane, anason, meyan kökü, arpa, kenger gibi bitkisel drogların tedavide kullanılabildiği bilinmektedir (Asil ve Şar, 1984).

Gundelia tournefortii L. (Kenger) bitkisinin hazımsızlığı giderici, kramp çözücü, sınırları güçlendirici, migreni ve kanı temizleyici olarak yararlı olduğu; ayrıca kengerin karaciğer iltihabı dâhil, aşırı alkol ve bazı ilaçların sebep olduğu siroz, safra yolu iltihabı ve kronik karaciğer hastalıklarında tedavi ediciliği bildirilmektedir (Çoruh ve ark., 2007; Tabibian ve ark., 2013).

Gundelia tournefortii L.' nin besin maddesi olarak kullanılan bir bitki olmasının yanı sıra, birçok hastalığa şifa özelliği olduğu da sürekli vurgulanmakta ve kabakulak, karaciğer hastalığı, göğüs ağrısı, diyabet, kalp inme, mide ağrısı, vitiligo, ishal ve bronşit tedavisinde de kullanılmaktadır (Azeez ve Kheder, 2012; Asadi-Samani ve ark., 2013). Bunların dışında kengerin hipoglisemik, antibakteriyel, antienflamatuar, antiparaziter, antiseptik ve kusturucu etkilerinin yanında; hepatoprotektif, antioksidan, antiplatelet ve hipolipemik etkiler gösterdiği ve sindirim sistemi rahatsızlıklarında terapötik etkileri olabileceği bildirilmektedir (Çoruh ve ark., 2007; Polat ve ark., 2012).

Gundelia tournefortii L. bitkisi köklerinden elde edilen su ekstraktının fenoller, glikozidler, tanninler, flavonoidler, karbonhidratlar, proteinler, alkaloidler ve nitrat (Al-Younis ve Argushy, 2009; Cakilcioglu ve Khatun, 2011) ile saponin içerdiği (Hildebert

ve ark., 1984) farklı kaynaklarda bildirilmektedir. *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin diüretik (Çoruh ve ark., 2007), platelet agregasyonunu önleme (Halabi ve ark., 2005), kardiyovasküler risk faktörlerini azaltma ve ateroskleroza karşı koruyucu etkinliği olduğu (Asgary ve ark., 2008) farklı kaynaklarda gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmanın sonuçları farklı dozlarda *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) bitkisi kökü su ekstraktı için terapötik etkinliğe yönelik en uygun dozun 300 mg/kg olduğunu bildirmektedir (Azeez ve Kheder, 2012).

2.6. Ratlarda Bilişsel ve Lokomotor Yetilerin Değerlendirilme Testleri

Hafıza ve öğrenme yeteneği birçok kimyasal maddenin merkezi sinir sistemini (MSS) etkilemesi ile bozulabilmektedir. Bu durum "konfüzyon" olarak adlandırılabilir. Öğrenme yeteneğinin bozulması, tremor, psikoz, ruhsal dengesizlik ve davranış bozuklukları beyindeki ilgili bölgelerin etkilenmesiyle görülmektedir (Vural, 1984). Davranışsal araştırmalar genellikle deney hayvanının öğrenme yeteneği, strese verdiği cevaplar ile psikomotor aktivitelerdeki değişikliklerle ilgilidir.

Deneylerde kullanılan deneklerin bizzat kendileri, önemli bir varyasyon kaynağıdır. Kullanılan hayvanın yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı, beden ağırlığı, gibi özellikleri deney sonuçlarına etki etmektedir. Ratlar sosyal hayvanlar olmalarının yanı sıra gruplar halinde de yaşayabilirler. Sosyal davranışları ise; ses, koku ve duruş gibi iletişimi arttıran öğelerdir. Erkekler, dişilere göre daha saldırganır. Ratların davranışlarının normal olabilmesi onlara sağlanan şartlarla bağlıdır. Aynı türden ratlar aynı kafeste tutulmaya hazırdır. ratların kafeslere tek tek veya büyük gruplar halinde yerleştirilmesi onların, anormal davranışlara, saldırgan bir yapıya ve fizyolojik özelliklerinde bazı değişimlere itmektedir (Poyraz, 2000).

Davranış deneylerinde, ratların cinsiyetlerine göre değişik davranışlar sergilediği bildirilmektedir (Voyer, 1995). Özellikle öğrenmenin değerlendirildiği testlerde erkek cinsiyetin daha uygun olduğu saptanmıştır (Bacci ve ark., 1995; Jonasson, 2005). Öğrenme, hormonal farklılık ve hipokampus gelişimindeki değişik kaynaklardan olduğu

düşünülmektedir. Bu sebeple yapılan pek çok çalışmada erkek rat kullanılmaktadır (Bacci ve ark., 1995; Paganelli ve ark., 2004).

Davranış deneylerinin, ratlarda nöromotor gelişiminin tamamlandığı 80-85. günlerden sonra yapılması (Pereira ve ark., 2007) ve standart barındırılma koşullarına uyulacak ortamlarda yapılması uygundur. Bu standartların oluşturulabilmesi için tüm hayvan gruplarının deney alanına, deney gününden birkaç gün önce getirilmesi ve ortama alıştırılması gereklidir. Davranış deneyi modelini uygulayan araştırmacının da her grup için her zaman aynı yerde durması, aynı kişi olması ve aynı renk giysi giymesi gibi etkenlere de dikkat edilmelidir.

Ratların bilişsel ve lokomotor durumlarının değerlendirilmesinde kullanılan çok sayıda davranış testi modeli vardır. Bu testler ile ratlarda anksiyete, otonom fonksiyonlar, öğrenme, hafıza ve lokomotor aktivite gibi birden fazla durumun değerlendirilmesi yapılmaktadır (Büyükdereli, 2008).

2.6.1. Anksiyete Testi (Yüksetilmiş Artı Labirent)

Anksiyete duygusu; yaralanma, hastalık ve ölümden kaçış reaksiyonudur. Yaklaşan tehlikeyi haber vererek sinir sisteminin tüm birimlerini ve endokrin sistemi en üst seviyede uyararak, bireyi harekete geçirir ve böylelikle organizmaya kendini koruma fırsatı verir. Anksiyete bir belirti olarak birçok mental hastalıkta karşılaştığımız bir durumdur. Anksiyete belirtilerinde temporolimbik hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın uyarılarak harekete geçmesiyle sinir sistemi ve endokrin sistem tehditlerin karşısında savunma ve saldırı vasfına geçer. Bu şekildeki sistemlerin harekete geçmesinde serotonin, noradrenalin, GABA ile birçok nörotransmitter maddenin etkili olduğu bildirilmektedir (Eroğlu, 1989; Taneli ve Taneli, 1992).

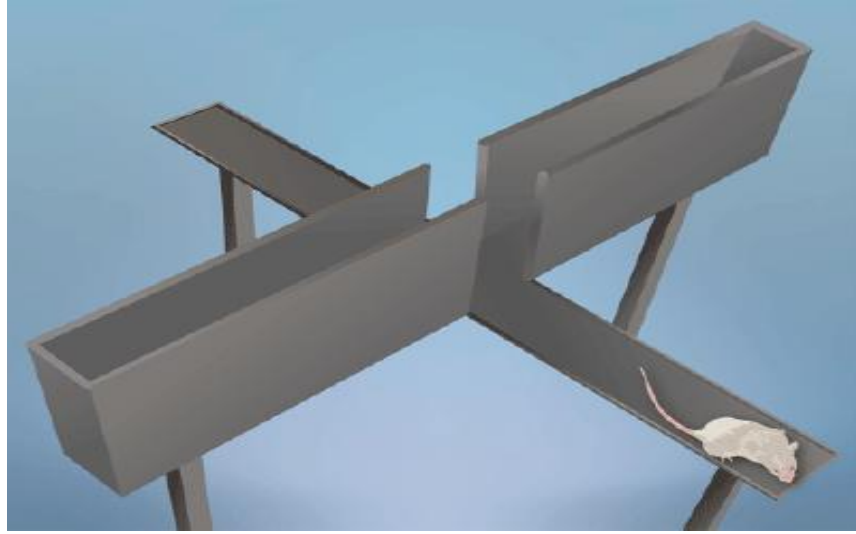
Anksiyete modellerinin, anksiyete ve panik davranışların gizemi etki mekanizmalarını araştırmada olduğu kadar, yeni jenerasyon ilaçların anksiyolitik ve antipanik etkilerinin araştırılmasında da kullanılmaktadır. Çalışmalarda çok farklı hayvan anksiyete modelleri mevcuttur (Küçük, 2001; Ohl, 2003). Fakat insandaki anksiyete durumlarını kesin bir deneysel modeli bulunmamaktadır. Bu duruma istinaden

deney hayvanlarında ise çeşitli çevre koşulları ile insanlardaki anksiyeteye benzerlik gösteren değişiklikler meydana getirilebilmekte ve ilaçların anksiyolitik etkilerini bu deneysel modellerle incelenebilmektedir (Kayaalp, 2000).

Ratların tanımadıkları bir alanı keşfederken ortamın karanlık yada aydınlık olması araştırma davranışlarına etki etmektedir. ratlar, bilemedikleri çevrelerin karanlık bölgelerde hareket etmede kendilerini rahat hissederken, parlak ışıklı alanlardan kaçınmayı tercih etmektedirler. Ratın, ortamın karanlık alanlarında rahat hareket etmesi ve aydınlık alanda ise hareket etmekten kaçınması anksiyetenin göstergesi olarak kabul görünürken; karanlık bölgede kalıp aydınlık bölmeye ilk geçiş süresindeki uzama anksiyetede artışı göstermektedir (Belzung ve ark., 1987).

Yükseltilmiş artı labirent (Elevated plus maze) koşulsuz anksiyeteyi değerlendirmek için en yaygın kullanılan tekniktir. Bu teknik, emosyonel aktiviteyi sınyarak ilaçların ya da diğer maddelerin fizyolojik, davranışsal ve farmakolojik etkilerinin araştırılması için kullanılmaktadır. Farklı boyutlarda hazırlanarak fare ve ratlar için kullanılabilen bu düzenek yerden belirli bir yükseklikte, iki açık kolu ve iki kapalı kolu bulunur ve artı (+) şeklinde bir deney düzeneğinden oluşmaktadır (Walf ve Frye, 2007).

Testin temel prensibi; yüksekliğin, ışığın ve açık alanın anksiyeteyi yükseltmesi esasına dayanmaktadır (Bourin ve ark., 2007). Rodentler doğuştan açık alandan ve yükseklikten korktukları için fare veya rat labirentin merkezine bırakıldığında genellikle kapalı kolda kalıp açık kola çıkmaktan kaçınmaktadırlar. Anksiyeteyi değerlendirmek için labirentin merkezine konulan hayvanın açık kollara giriş sayısının toplam kollara giriş sayısına oranı ile açık kolda kalış süresinin toplam deney süresine oranı kullanılmaktadır (Walf ve Frye, 2007). Anksiyolitik ajanların bu iki süreyi artırdığı, anksiyojenik ajanların ise düşürdüğü bildirilmektedir. Yükseltilmiş + labirent düzeneğinin O-maze ve Y-maze gibi çeşitleri bulunur (Küçük ve Gölgele, 2003; Walf ve Frye, 2007).



Şekil 16. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Elevated Plus Maze) Düzeneği

2.6.2. Rotarod Testi (Motor Aktivite)

Motor koordinasyon ölçümleri için en fazla kullanılan testlerden biri de rotarod performans ölçümleridir. Rotarod testi; performansı, direnme gücünü, denge ve koordineli hareketleri değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir (Kaur ve Ling, 2008).



Şekil 17. Rotarod Testi Düzeneği

Testin ana prensibi; sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış sürelerinin ölçülmesidir. Test düzeneği kabaca 4 veya daha fazla

bölmeyle birbirinden ayrılmış olup, en az 5 cm çapında bir çubuk ve bu çubuğun hızını ayarlayan elektrikle çalışan bir motor sistemi ve çubuğun altına yerleştirilmiş olan bir ızgara sisteminden oluşmaktadır. Her bir disk için ayrı bir dijital sayaç bulunmaktadır. Rat cihazın altındaki ızgaranın üstüne düştüğü andan itibaren dijital sayaç otomatik olarak duracak şekilde dizayn edilmiştir. Test süresi boyunca deneklerin dönen çubuk üzerinde kalış süresi, cihazın otomatik sayacı ve saniye hassasiyetiyle kaydedilmektedir (Uzbay ve ark., 2004).



3. BÖLÜM

MATERYAL METOD

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Tıp Fakültesi Farmakoloji AD laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu tarafından; 26.12.2017 tarih ve 12 sayılı karar gereğince çalışma izni alınmıştır.

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

Yükseltilmiş Artı Labirent Düzeneği.....	Commat
Videolu Takip Sistemi (Noldus-Ethovision System).....	Commat
Hassas Terazi.....	Precisa XB220A
Vorteks.....	VELP, Elektromag M16
Rotarod Cihazı.....	Ugo Basile

3.2. Bitki Ekstraktı Hazırlanması

Bu çalışma esnasında kullanılan bitki materyalini oluşturan *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) bitkisi, Diyarbakır ili çevresinde 2016 yılı Mayıs ayında toplandı. Gölgede kurutulan *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin kökleri elektrikli değirmende öğütülerek 0,5 mm' lik elekte ayıklandı. Bitki renkli cam kavanozlarda ağzı hava almayacak biçimde kullanıma hazır halde bekletildi.

Bu çalışmada *Gundelia tournefortii* L.' nin sıcak su ekstraksiyonu Eddouks ve arkadaşlarının (Eddouks ve ark., 2005) çalışmalarında uyguladıkları dekoksasyon metodu modifiye edilerek yapılmıştır. 1 gr' lik öğütülmüş *Gundelia tournefortii* L. 100 ml' lik distile suda 10 dakika kaynatıldıktan sonra, 15 dakikalık süre ile açıkta soğumaya bırakıldı. Watman süzgeç kâğıdından filtre edilen ekstraktın suyu liyofilizatörde

tamamen uzaklaştırıldı ve -80 °C' de muhafaza altına alınan hazır liyofilize ekstraktı sulandırılarak günlük olarak ratlara oral yolla 300 mg/kg (Azeez ve Kheder, 2012) dozunda uygulandı.

3.3. Hayvan Materyali

Bu çalışmanın hayvan materyali 200 - 220 gram canlı ağırlığa sahip 40 adet Wistar albino ırkı dişi ratlardan oluşturulmuştur.

Ratlar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesinde; 12 saat süresince ışık ve 12 saat boyunca da karanlık ritminde ışıklandırılan, 22 ± 2 °C' deki odalarda, standart pelet yem ile beslenip, yem ve su alımı serbest bırakılarak, standart plastik kafeslerde barındırıldı.

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması

Bu çalışma toplam 30 gün sürdürüldü. Çalışmada toplam 5 grup oluşturuldu.

1- Kontrol grubu (n=8): Ratlara herhangi bir girişim ve madde uygulaması yapılmadığı gibi immobilizasyon stresi modeli de uygulanmadı.

2- Serum fizyolojik + kronik immobilizasyon grubu (n=8): Ratlar 30 gün boyunca, her gün 30 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakılarak, immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce oral yoldan serum fizyolojik uygulandı.

3. Gundelia tournefortii L. su ekstraktı grubu (n=8): Ratlara, 30 gün boyunca *Gundelia tournefortii* L. su ekstraktı günde 300 mg/kg oral yolla uygulandı.

4- Gundelia tournefortii L. su ekstraktı + kronik immobilizasyon grubu (n=8): Ratlar 30 gün boyunca, her gün 30 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakılıp, immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce oral yoldan 300 mg/kg *Gundelia tournefortii* L. su ekstraktı uygulandı.

5- Fluoksetin + kronik immobilizasyon grubu (n=8): Ratlar 30 gün boyunca günde 30 dakika immobilizasyon stresine maruz bırakılıp, immobilizasyon kafesine konulmadan 30 dakika önce oral yoldan 10 mg/kg/gün dozunda Fluoksetin uygulandı.

30. gün sonunda ratlara elevated plus maze (yükseltilmiş + labirent testi) cihazı ile anksiyete testi, Rotarod cihazı ile de motor aktivite testleri uygulandı.

3.5. Kronik İmmobilizasyon Anksiyete Modeli

3.5.1. Stres Prosedürü

Çalışmada 2, 4 ve 5. gruplardaki ratlara anksiyete oluşturmak amacıyla kronik immobilizasyon stresi uygulandı.

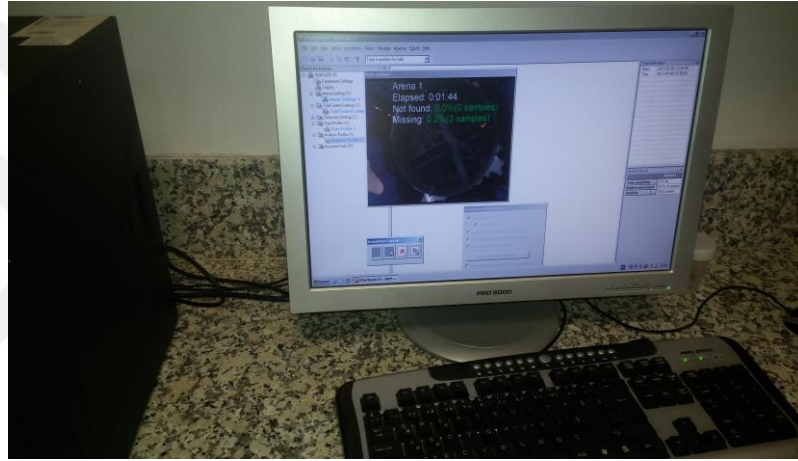
Kronik immobilizasyon stresi, ratların içinde hareket etmelerine olanak vermeyecek boyutlarda olan özel rat immobilize kafesinde her gün 30 dakika tutularak, toplamda 30 gün uygulandı.

3.5.2. Anksiyete Testi

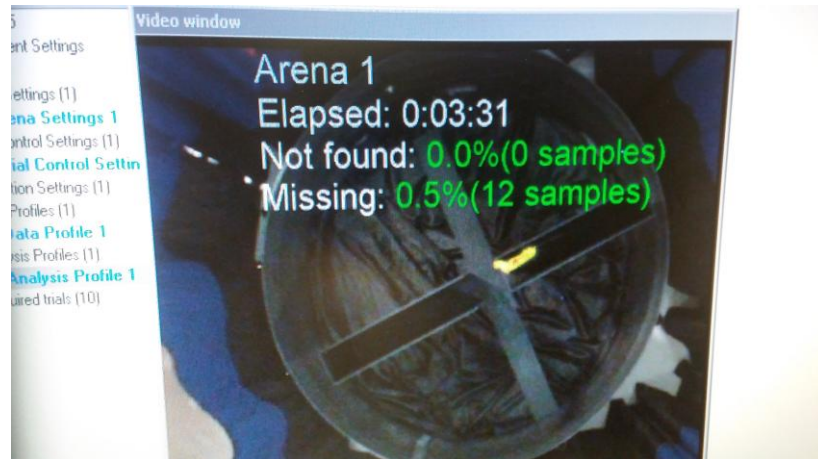
Ratlara Elevated Plus Maze (Yükseltilmiş artı labirent testi) uygulandı. Test için iki açık, iki kapalı koldan (genişliği 12 cm, uzunluğu 50 cm)' lik ve bunların kesiştiği merkez bölgeden oluşan, yerden yüksekliği 50 cm olan düzenek kullanıldı. Her denek açık kola bakacak şekilde düzeneğin merkezine bırakılarak 5 dakika süresince Noldus Ethno Vision Tracking System kameralı sisteminde takip edildi. Deneyden sonra her hayvanın düzeneğin açık kollarda kalma zamanları ve açık kollara giriş sayıları istatistiksel olarak analiz edildi.



Şekil 18. Yükseltmiş Artı Labirent Testi



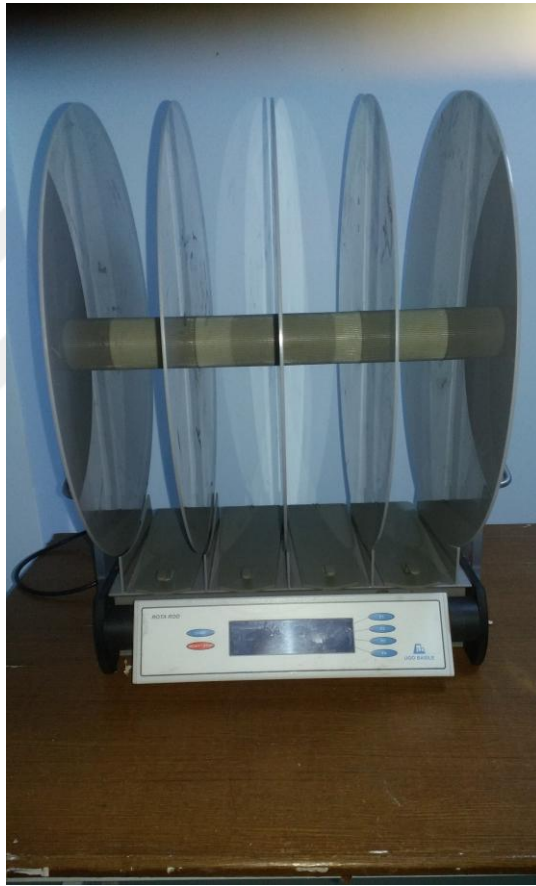
Şekil 19. Elevated Plus Maze (Yükseltmiş Artı Labirent Testi)



Şekil 20. Elevated Plus Maze (Yükseltmiş Artı Labirent Testi) Kamera Görünümü.

3.5.3. Motor Aktivite Testi

Rotarod testin esası sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçülmesidir. Çalışmanın ilk aşamasında ratlar 6 rpm hızda cihaz üzerinde düşmeden 3 dk kalacak şekilde eğitildi. 16 rpm disk hızında her hayvana 60 saniyelik 3 deneme yaptırıldı. Bu şekilde total skor üç denemenin toplamı olarak gösterilecektir (maksimum değer 180 sn). Ratların cihaz üzerine düşmeden kaldıkları süre (saniye) rotarod performansı olarak kabul edildi.



Şekil 21. Rotarod (Motor Aktivite) Cihazı

Tüm testler tamamlandıktan sonra ratlardan anestezi altında alınan kan numunelerinde rutin biyokimya testleri (ALT, AST, LDH, Glukoz, Total Protein, Ürik asit, kolesterol, bilirubin) yapılarak sonuçlar değerlendirildi.

3.5.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerin sonuçları $X \pm SEM$ olarak belirtildi. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA-Tukey testi) testi ile belirlendi.



4. BÖLÜM

BULGULAR

Bu çalışmadan elde edilen anksiyete testleri sonuçları tablo 1, 2 ve 3'te motor aktivite testi sonuçları ise tablo 4'te gösterilmektedir.

4.1. Yükseltilmiş + Labirent Testi

Tablo 1. Açık Alanda Geçirilen Süre (sn)

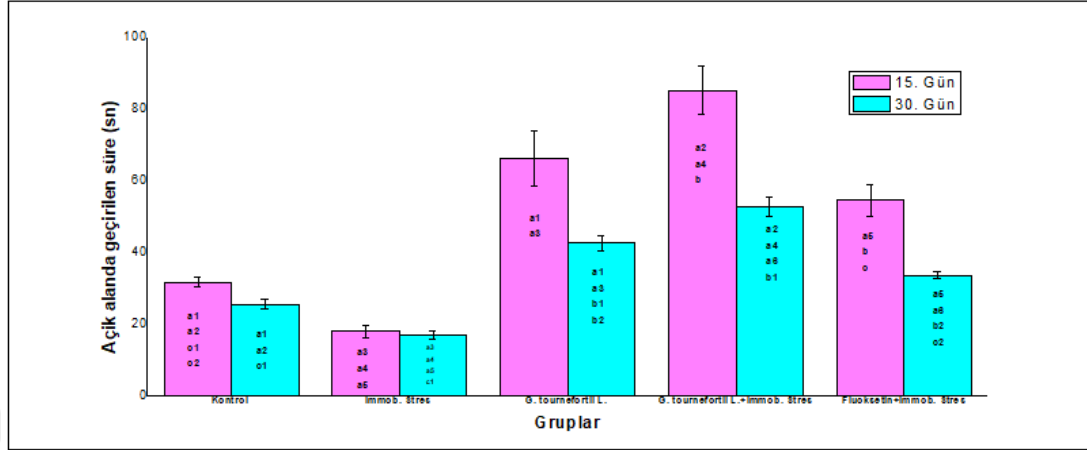
Gruplar	<u>15. gün</u>	<u>30. gün</u>
	Ort ± Std.hata	Ort ± Std.hata
Kontrol Grubu	31,64 ± 1,50 ^{a1,a2,c}	25,37 ± 1,32 ^{a1,a2,c1}
Stres Grubu	17,84 ± 1,77 ^{a3,a4,a5}	16,89 ± 1,28 ^{a3,a4,a5,c1}
<i>Gundelia tournefortii</i> L. grubu	66,3 ± 7,65 ^{a1,a3}	42,57 ± 2,08 ^{a1,a3,b1,b2}
<i>Gundelia tournefortii</i> L.+Stres grubu	85,17 ± 6,71 ^{a2,a4,b}	52,68 ± 2,61 ^{a2,a4,a6,b1}
Fluoksetin + Stres Grubu	54,43 ± 4,49 ^{a5,b,c}	33,47 ± 0,90 ^{a5,a6,b2,c2}

a: p<0.001, **b:** p<0.01, **c:** p<0.05 (aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir)

15. gün denemelerinde açık alanda geçirilen süre kontrol grubuna göre *Gundelia tournefortii* L. uygulanan gruplarda p<0.001; Fluoksetin + stres grubunda ise p<0,05 düzeyinde anlamlı artış gösterdi. Sadece immobilizasyon stresi uygulanan gruba göre *Gundelia tournefortii* L. uygulanan gruplarda ve Fluoksetin + stres grubunda açık alanda kalma süresi p<0.001 düzeyinde anlamlı artış gösterdi.

30. gün denemelerinde açık alanda geçirilen süre bakımından kontrol grubuna göre sadece immobilizasyon stresi uygulanan grupta p<0,05 düzeyinde anlamlı azalma gösterdi. *Gundelia tournefortii* L. uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre açık alanda kalma süresi p<0.001 düzeyinde anlamlı artış gösterdi. Kontrol grubuna göre Fluoksetin + stres uygulanan gruptaki açık alanda geçirilen süre istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (p>0,05). Sadece immobilizasyon stresi uygulanan gruba göre *Gundelia*

tournefortii L. uygulanan gruplarda ve Fluoksetin + stres grubunda açık alanda kalma süresi $p<0.001$ düzeyinde anlamlı artış gösterdi.



Şekil 22. Açık Alanda Geçirilen Süre (sn)

Tablo 2. Açık Alana Girme Sayısı

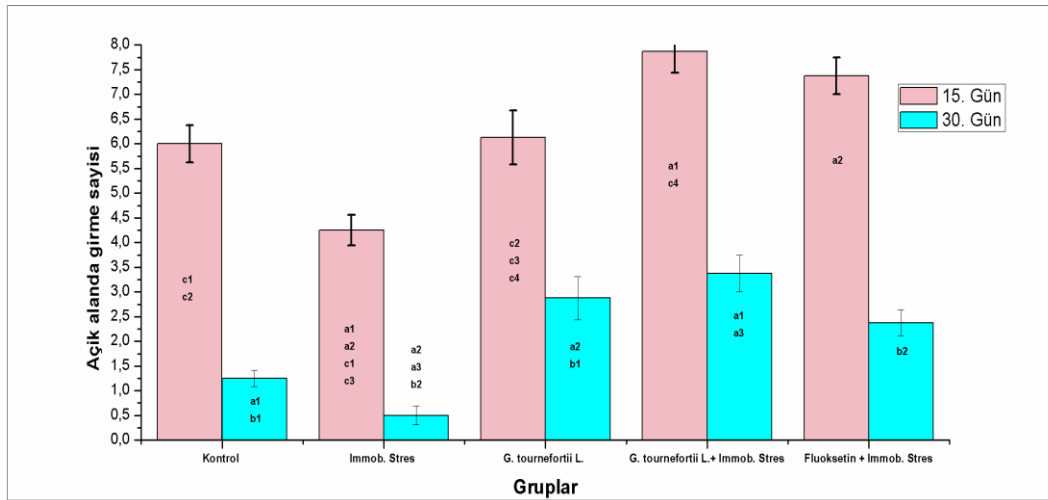
Gruplar	<u>15. gün</u>	<u>30. gün</u>
	Ort ± Std.hata	Ort ± Std.hata
Kontrol Grubu	6 ± 0,378 ^{a1,c2}	1,25 ± 0,164 ^{a1,b1}
Stres Grubu	4,25 ± 0,313 ^{a1,a2,c1,c3}	0,5 ± 0,190 ^{a2,a3,b2}
<i>Gundelia tournefortii</i> L. grubu	6,125 ± 0,549 ^{c3,c4}	2,875 ± 0,441 ^{a2,b1}
<i>Gundelia tournefortii</i> L.+Stres grubu	7,875 ± 0,441 ^{a1, c2,c4}	3,375 ± 0,375 ^{a1,a3,}
Fluoksetin + Stres Grubu	7,375 ± 0,375 ^{a2}	2,375 ± 0,263 ^{b2}

a: $p<0.001$, b: $p<0.01$, c: $p<0.05$ (aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir).

15. gün denemelerinde açık alana girme sayısı kontrol grubuna göre sadece immobilizasyon stresi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p<0,05$) gösterdi. Kontrol grubuna göre sadece *Gundelia tournefortii* L. uygulanan grupta açık alana girme sayısındaki artış istatistiksel anlamlılık göstermez iken ($p>0,05$); *Gundelia tournefortii* L. + stres uygulanan grupta kontrol grubuna göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı artış gözlemlendi. Fluoksetin + stres uygulanan grupta ise açık alana girme sayısındaki artış, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p>0.05$). Sadece immobilizasyon stres modeli uygulanan gruba göre *Gundelia tournefortii* L., *Gundelia*

tournefortii L. + stres ve Fluoksetin + stres gruplarında açık alana giriş sayısında sırasıyla $p<0,05$; $p<0,001$ ve $p<0,001$ seviyesinde anlamlı artış gözlemlendi.

30. gün denemelerinde açık alana girme sayısı kontrol grubuna göre sadece immobilizasyon stresi uygulanan grubunda azalma gösterdi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubuna göre sadece *Gundelia tournefortii* L. uygulanan grupta açık alana girme sayısında $p<0,01$ düzeyinde; *Gundelia tournefortii* L. + stres uygulanan grupta ise $p<0,001$ düzeyinde anlamlı artış gözlemlendi. Fluoksetin + stres uygulanan grupta ise açık alana girme sayısındaki artış, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p>0,05$). Fluoksetin + stres uygulanan grupta ise açık alana girme sayısındaki artış, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p>0,05$). Sadece immobilizasyon stresi uygulanan gruba göre *Gundelia tournefortii* L., *Gundelia tournefortii* L. + stres ve Fluoksetin + stres gruplarında açık alana giriş sayısında sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p<0,01$ seviyesinde anlamlı artış gözlemlendi.



Şekil 23. Açık Alana Girme Sayısı

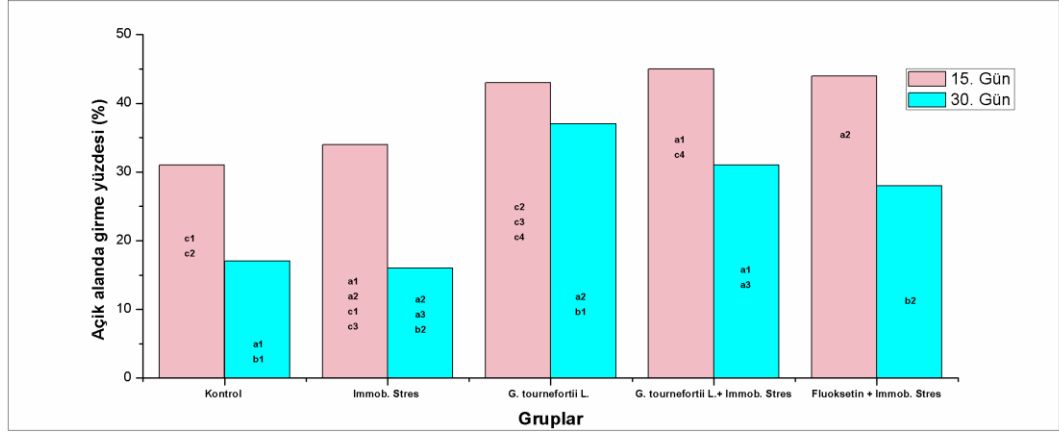
Tablo 3. Açık Alan Girme Yüzdesi (%)

Gruplar	15. gün	30. gün
	%	%
Kontrol Grubu	31 ^{c1,c2}	17 ^{a1,b1}
Stres Grubu	34 ^{a1,a2,c1,c3}	16 ^{a2,a3,b2}
<i>Gundelia tournefortii</i> L. grubu	43 ^{c2,c3,c4}	37 ^{a2,b1}
<i>Gundelia tournefortii</i> L. + Stres grubu	45 ^{a1,c4}	31 ^{a1,a3}
Fluoksetin + Stres Grubu	44 ^{a2}	28 ^{b2}

15. gün denemelerinde açık alana girme yüzdesi kontrol grubuna göre sadece immobilizasyon stresi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p < 0,05$) gösterdi. Kontrol grubuna göre sadece *Gundelia tournefortii* L. uygulanan grupta açık alana girme yüzdesindeki artış istatistiksel anlamlılık göstermez iken ($p > 0,05$); *Gundelia tournefortii* L. + stres uygulanan grupta kontrol grubuna göre $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı artış gözlemlendi. Fluoksetin + stres uygulanan grupta ise açık alana girme yüzdesindeki artış, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p > 0,05$). Sadece immobilizasyon stresi modeli uygulanan gruba göre *Gundelia tournefortii* L., *Gundelia tournefortii* L. + stres ve Fluoksetin + stres gruplarında açık alana giriş yüzdesinde sırasıyla $p < 0,05$; $p < 0,001$ ve $p < 0,001$ seviyesinde anlamlı artış gözlemlendi.

30. gün denemelerinde açık alana girme yüzdesi kontrol grubuna göre sadece immobilizasyon stresi uygulanan grupta azalma gösterdi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Kontrol grubuna göre sadece *Gundelia tournefortii* L. uygulanan grupta açık alana girme yüzdesinde $p < 0,01$ düzeyinde; *Gundelia tournefortii* L. + stres uygulanan grupta ise $p < 0,001$ düzeyinde anlamlı artış gözlemlendi. Fluoksetin + stres uygulanan grupta ise açık alana girme yüzdesindeki artış, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p > 0,05$). Fluoksetin + stres uygulanan grupta ise açık alana girme yüzdesindeki artış, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p > 0,05$). Sadece immobilizasyon stresi modeli uygulanan gruba göre *Gundelia tournefortii* L., *Gundelia tournefortii* L. + stres ve Fluoksetin + stres

gruplarında açık alana giriş yüzdesinde sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$ ve $p<0,01$ seviyesinde anlamlı artış gözlemlendi.



Şekil 24. Açık Alan Girme Yüzdesi (%)

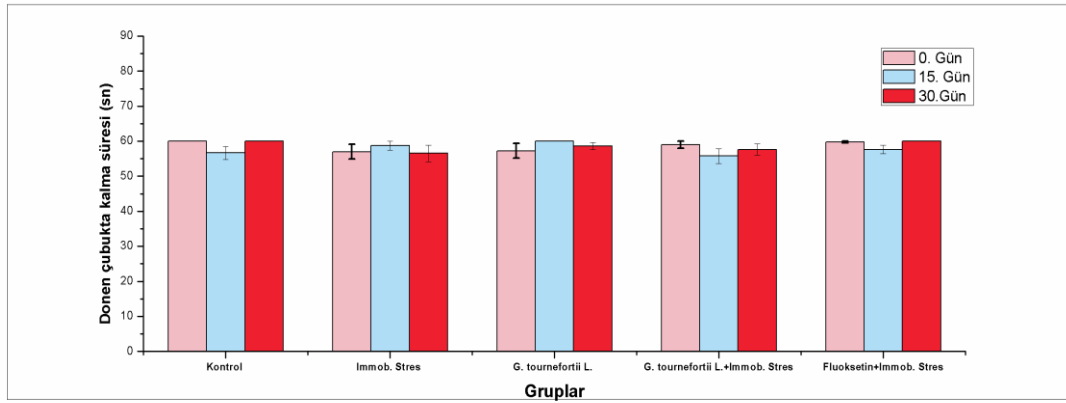
4.2. Motor Aktivite Testi (Rotarod)

Tablo 4. Motor Aktivite Testi Sonuçları (sn)

Gruplar	<u>0. Gün</u>	<u>15. gün</u>	<u>30. gün</u>
	Ort ± Std.hata	Ort ± Std.hata	Ort ± Std.hata
Kontrol Grubu	60 ± 0	56,63 ± 1,832	60 ± 0
Stres Grubu	57 ± 2,104	58,75 ± 1,25	56,5 ± 2,413
<i>Gundelia tournefortii</i> L. Grubu	57,25 ± 2,128	60 ± 0	58,63 ± 1,017
<i>Gundelia tournefortii</i> L. + Stres grubu	59 ± 1	55,75 ± 2,111	57,63 ± 1,625
Fluoksetin + Stres Grubu	59,75 ± 0,25	57,63 ± 1,238	60 ± 0

a: $p<0,001$, b: $p<0,01$, c: $p<0,05$ (aynı harf ve kodu alan gruplar o harf değerinde anlamlılık göstermektedir).

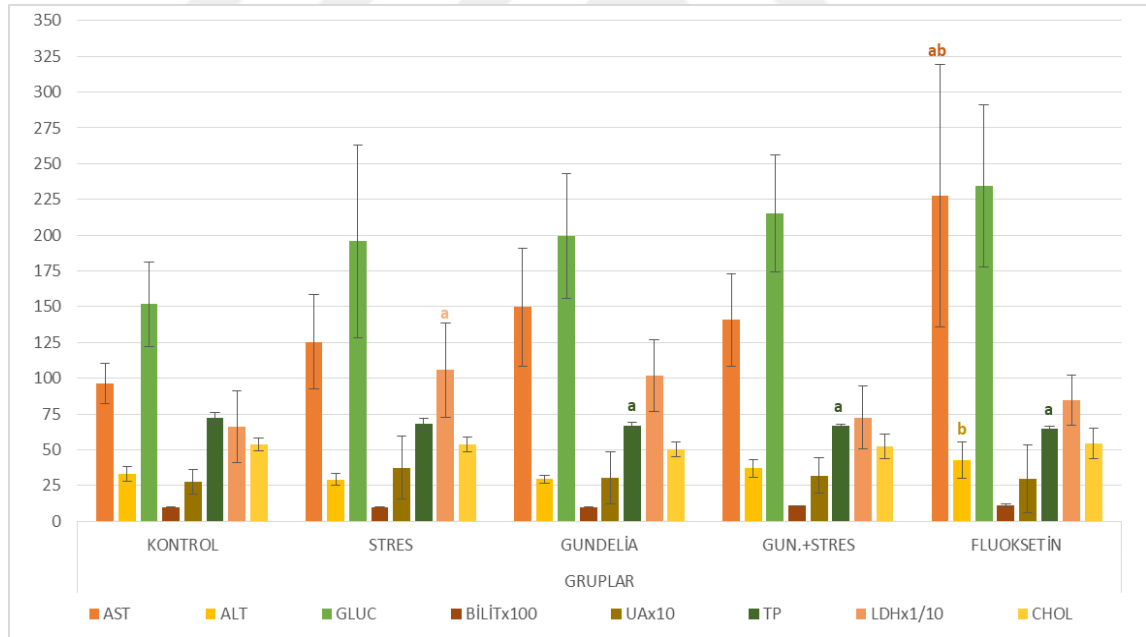
0. gün, 15. gün ve 30. gün yapılan rotarod testi sonuçlarına göre kronik immobilizasyon stresine veya *Gundelia tournefortii* L. su ekstraktına maruz bırakılmanın ratlarda motor aktiviteyi etkilemediği belirlendi ($p>0,05$).



Şekil 25. Motor Aktivite Testi Sonuçları (sn)

4.3. Biyokimyasal Parametre Düzeyleri

Tablo 5: Kontrol, Stres, Gundelia, Gundelia+Stres, Fluoksetin grubu ratlara ait bazı biyokimyasal parametrelerin düzeyleridir.



Şekil 26. Biyokimyasal Parametre Düzeyleri

Şekil 26: Kontrol, Stres, Gundelia, Gundelia+Stres, Fluoksetin grubu ratlara ait bazı biyokimyasal parametrelerin düzeyleridir.

Tablo 5. Biyokimyasal Parametre Düzeyleri

PARAMETRE	KONTROL	STRESS	GUNDELİA	GUN+STRES	FLUOKSETİ
	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	N
AST U/L	96,5±14,17	125,25±33,01	149,75±41,22	140,75±32,55	227,43±91,59 ^{ab}
ALT U/L	33±4,98	29,13±4,16	29,5±2,78	37±6,26	42,57±12,63 ^b
GLU mg/dL	151,67±29,7	195,75±67,23	199,38±43,92	215,25±41,03	234,43±56,66
BİL-T U/L	0,1±0	0,1±0	0,1±0	0,11±0	0,11±0,1
UA mg/dL	2,78±0,87	3,75±2,21	3,04±1,85	3,21±1,26	2,96±2,39
TP g/dL	72±4,05	68,38±3,7	67,13±2,3 ^a	66,88±0,99 ^a	64,86±1,68 ^a
LDH U/L	659,33±251,56	1057,63±329,42 ^a	1019,88±249,77	725,75±221,4	848,57±176,46
CHOL mg/dL	53,67±4,27	53,88±5,3	50,25±5,04	52,63±8,68	54,57±10,86

a: Kontrol grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Stres grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Bu çalışmada *Gundelia tournefortii* L. (Gundelia), Gundelia + Stres ve Fluoksetin uygulanan gruplar ile Kontrol ve Stres grubunun Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Laktat Dehidrogenaz (LDH) serum enzim seviyeleri ile Kolesterol (CHOL), Ürik Asit (UA), Bilirubin (BİL-T), Glikoz (GLU) ve Total Protein (TP) düzeyleri belirlendi.

Tablo 5. ve şekil 26.' ya göre; AST düzeyleri bakımından Gundelia ve Gundelia + Stres gruplarında Kontrol ve Stres gruplarına kıyasla istatistiksel anlamda herhangi bir değişiklik görülmezken, Fluoksetin grubundaki artış anlamlı bulunmuştur (p<0.05). ALT düzeylerinde ise Fluoksetin grubunda, Stres grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış varken, TP düzeyleri bakımından Gundelia, Gundelia+Stres ve Fluoksetin gruplarında Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalış gözlenmiştir (p<0.05). Bununla beraber LDH düzeyi bakımından Stres grubunun Kontrol grubuna göre önemli bir artışı olduğu görülmektedir (p<0.05). Ayrıca CHOL, GLU, BİL-T, UA düzeylerinde deney gruplarının Kontrol ve Stres grupları ile karşılaştırılması sonucu anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (p>0.05).

5. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gundelia tournefortii L. çeşitli bölgelerde bulunan tıbbi bitkilerdendir. Total fenol ve total flavonoid içeriği oldukça yüksek olan ve antioksidan etkileri olan bir bitkidir (Ahwazi ve ark., 2016). Bitkilerin yapısında bulunan flavonoidlerin, bitkilerin nörofarmakolojik etkilerinden sorumlu olabileceği bildirilmektedir (Coleta ve ark., 2006).

Anksiyete, çeşitli durumların sebep olduğu içten ya da dıştan sezilen tehlikeye karşı duyulan endişe, tedirginlik ve korku duyusu olarak tanımlanmaktadır. Değişik olaylar ya da oluşumlar anksiyeteye neden olabilir (APPI, 2013). Fluoksetin yüksek derecede seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda, kronik Fluoksetin kullanımının anksiyolitik etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Carli ve ark., 1989; Bagdy ve ark., 2001; Belzung ve ark., 2001).

Yükseltilmiş + labirent testinde platformda açık alanda kalma anksiyojenik davranışları artırmaktadır. Anksiyolitik etkili ajanın bu alanda geçirilen süreyi artıracakı düşünülmektedir (Belzung ve Griebel, 2001; Crawley ve Goodwin, 1980). Örneğin klinikte anksiyolitik olarak kullanılan ilaçlardan olan diazepam hem açık alanda kalma süresini, hem de açık alana giriş sayısını artırmaktadır (Crawley ve Goodwin, 1980). Bu çalışmada gerek 15. gün, gerekse 30. günün sonunda yapılan anksiyete testleri sonuçları göstermektedir ki kronik strese maruz kalan ratlarda *Gundelia tournefortii* L. bitkisi anlamlı şekilde anksiyolitik etkilere neden olmaktadır. Klinikte anksiyolitik amaçla kullanılan Fluoksetin ile kıyaslandığında *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin bu ilaçtan daha iyi anksiyolitik etkiler gösterdiği görülmektedir. Farklı çalışmalarda bitkilerin anksiyolitik etkilerinin içerdikleri kombine haldeki aktif maddelerden kaynaklandığını; özellikle de flavonoidlerin bu aktif maddelerin başında geldiği bildirilmektedir (Doukkali ve ark., 2016; Coleta ve ark., 2006; Herrena ve ark., 2008). Bitkilerde bulunan flavonoidlerin anksiyolitik etkilerini GABA erjik sistemi modüle ederek gösterebileceği bildirilmektedir (Salgueiro ve ark., 1997; Marder ve Paladini, 2002).

Gundelia tournefortii L. bitkisinin anksiyolitik etkisinin yapısında bulunan flavonoidlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Rotarod testi; performansı, direnme gücünü, denge ve koordineli hareketleri değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Testin esası sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçülmesidir. Test süresince deneklerin dönen çubuk üzerinde kalış süresi aletin otomatik sayacı ile saniye hassasiyetiyle kaydedilir (Kurt ve ark, 2002; Ferrante ve ark., 2002). Bu çalışmadan elde edilen rotarod testi sonuçları ise kronik stresin veya *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin motor aktiviteyi etkilemediğini göstermektedir.

Serum biyokimyasal analizleri sonuçları, *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin yalnız veya kronik immobilizasyon stresi ile birlikte uygulandığında kan biyokimyasını etkilemediği; ancak, anksiyolitik amaçla klinik kullanımda yer alan Fluoksetinin karaciğer enzimlerini yükselttiğini ve total protein oranını düşürdüğünü göstermektedir.

Tablo 5 ve şekil 26' ya göre, Fluoksetin grubunun AST düzeyinin kontrol ve stres grubuna kıyasla yüksek ve ALT düzeyinin Stres grubuna kıyasla yüksek bulunduğu görülmektedir. Ayrıca Stres grubunun LDH düzeyinin kontrol grubuna göre arttığı söylenebilir. Molander ve ark. (1995), yaptıkları çalışmada serum transaminazlarının (AST ve ALT) karaciğer harabiyetinin önemli bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada, hücresel enzimler olan ALT, AST ve LDH enzimleriyle yapılan çalışmalarda hücre içi değerleri hücre dışına göre çok yüksek olduğu durumlarda yada plazmada bu enzimlerin miktarındaki artış olmasının hücresel hasarın belirtisi olduğu bildirilmiştir (El ve ark., 2002).

Çalışmamızda AST, ALT ve LDH düzeylerinin belirtilen gruplardaki artışı, hepatosit hasarı sonucu bu hücrelerin transport ve membran geçirgenlik fonksiyonlarını değiştirdiği ve bu nedenle enzimlerin sızıntısına neden olduğu söylenebilir. Ayrıca hasara bağlı olarak meydana gelen enzim sızıntısı Stres, *Gundelia*+Stres ve Fluoksetin gruplarındaki artışa neden olduğu söylenebilir. AST ve LDH düzeyleri, bitki ekstraktı verilen tüm gruplarda kontrol grubuna oranla yüksek bulundu. *Gundelia tournefortii* L. ve Fluoksetin içeriğinde bulunan bazı bileşikler karaciğerde toksik etki oluşturmuş

olabileceği, aynı zamanda stres faktörünün de hepatosit hasara yol açarak karaciğer enzimlerindeki artışa sebep olmuş olabileceği değerlendirilmektedir.

Gundelia, *Gundelia*+Stres ve Fluoksetin gruplarındaki TP düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bir azalış göstermesi, karaciğer harabiyetinde bazı metabolik bozuklukların habercisi olduğu söylenebilir. Çünkü Bandyopalyay ve ark. (1999)' na göre, kan plazmasında yer alan çözünmüş katı maddelerin büyük çoğunluğu proteinlerden meydana gelmektedir. Kan plazması veya serumunun total protein seviyesinin 3.5-5 g/dl kadarını serum albumin, 2.5-3.2 g/dl kadarını globulinler oluşturur. Karaciğer serum proteinlerinin sentezi için önemli bir yer olmasının yanı sıra, serum proteinlerinin düzeyi bazı karaciğer hastalıklarında azalabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı karaciğer hasarında bazı aminoasitlerin oksidatif hasarı metabolik disfonksiyonun başlıca sebebi olarak görülmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre *Gundelia tournefortii* L. bitkisi güçlü anksiyolitik etki göstermektedir. Serum biyokimyasal analizleri sonuçları, *Gundelia tournefortii* L. bitkisinin yalnız veya kronik immobilizasyon stresi ile birlikte uygulandığında kan biyokimyasını etkilemediği; ancak, anksiyolitik amaçla klinik kullanımda yer alan Fluoksetinin karaciğer enzimlerini yükselttiğini ve total protein oranını düşürdüğünü göstermektedir.

Gundelia tournefortii L. bitkisinin anksiyolitik etkilerinin altında yatan etki mekanizmalarının aydınlatılması, ileriki dönemlerde yeni çalışmalarımızın hedefi olarak planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adam, B., Yiğitoğlu, R., (2012). *Tıbbi biyokimya*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Adam, B., (2000). *Temel biyokimya*, İstanbul: Nobel Yayın Dağıtım.
- Ahwazi, L. K., Heshmati, A., Zofan, P., Akbarlou, M. (2016). Total phenol, flavonoid contents and antioxidant activity of *Gundelia tournefortii* L. in different phenologi calstage and habitats: Of North East Of Khozestan Province, *Eco-phyto chemical Journal of Medicinal Plants*.
- Akan, H., Korkut, M. M., Balos, M. M. (2008). An ethnobotanical study around arat mountain and its surroundings (birecik, sanlıurfa): *Fırat University Journal Of Education*, 20, 67-81.
- Al-Younis N. K, Argushy Z. M. (2009). Antibacterial evaluation of some medicinal plants from kurdistan region: *Duhok University Journal Of Education*, 12, 256-261.
- Amercan Psychiatric Pub Incorporated (APPI) (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V*. [Çevrim-içi: https://psychiatryonline.org/pbassets/dsm/update/DSM5Update_October2017.pdf], Erişim tarihi: 01 Ocak 2018.
- American Psychiatric Press (APP) (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4. Baskı, Washington. [Çevrim-içi: https://psychiatryonline.org/pbassets/dsm/update/DSM5Update_October2017.pdf], Erişim tarihi: 01 Ocak 2018.
- Anonim, (2017a). *Depresyonun beyne etkisi* [Çevrim-içi: <https://www.haberler.website/haber/1/depresyon-beyin-hucrelerini-olduruyor.html>] Erişim tarihi: 05 Aralık 2017.

Anonim, (2017b). *Depresyon belirtileri* [Çevrim-içi: <https://image.slidesharecdn.com/prozacslaytseti-100331060022-phpapp01/95/prozac-slayt-6-728.jpg?cb=1270015436>], Erişim Tarihi: 12 Temmuz 2017.

Anonim, (2017c). *Emosyonel sistem ve stres* [Çevrim-içi: www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/pdfs/47/4710.pdf.], Erişim tarihi: 10 Temmuz 2017.

Anonim, (2017d). Çevrim-içi: <http://www.geocities.ws/cocukhayat/ssri.html>] Erişim tarihi: 05 Aralık 2017.

Anonim, (2017e). *Gundelia tournefortii* L. sınıflandırması [Çevrim-içi: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Kenger>], Erişim tarihi: 12 Temmuz 2017.

Anonim, (2017f). *Gundelia tournefortii* L. [Çevrim-içi: https://tr.wikipedia.org/wiki/Kenger#/media/File:Gundelia_tournefortii_-_Gundelia_01.jpg], Erişim tarihi: 12 Temmuz 2017.

Anonim (2018g). *Stresin sebep ve sonuçları* [Çevrim içi: <http://bilgicinfo.blogspot.com.tr/2013/02/stresin-nedenleri-ve-belirtileri.html>], Erişim tarihi: 27 Ocak 2018.

Asadi-Samani, M., Rafieian-Kopaei, M., Azimi, N. (2013). Gundelia: A systematic review of medicinal and molecular perspective. *Pakistan journal of biological sciences*, PJBS 16 (21), 1238-1247.

Asgary, S., Movahedian, AA., Badiei, A., Naderi, GA., Amini, F., Hamidzadeh, Z. (2008). *Effect of Gundelia tournefortii* L. on some cardiovascular risk factors in animal model. *J of Medical Plants*.

Asil, E., ve Şar, S. (1984). *Mezopotamya uygarlıklarında eczacılık.*: Ankara Ecz. Od. Bült.

- Atan, A., Tuncel, A. (2005). Androjen replasman tedavisi; ne zaman, nasıl ve kim için?. *Üroloji Bülteni*; 16, 51-59.
- Ayvaşık, H. B. (2000). Kaygı duyarlılığı indeksi: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*, 15 (46), 43-57.
- Azeez, O. H., Kheder, A. E. (2012). Effect of *Gundelia tournefortii* on some biochemical parameters in dexamethasone-induced hyperglycemic and hyperlipidemic mice. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, Vol. 26, No. 2, 73-79.
- Bacci M. Jr., Ribeiro S. B., Casarotto M. E. F., Pagnocca F. C. (1995). Biopolymer-degrading bacteria from nests of the leaf-cutting ant *Atta sexdens rubropilosa*. *Braz.J.Med.Biol.Res.* 28, 79–82.
- Bagdy, G., Graf, M., Anheuer, Z. E., Modos, Ea., Kantor, S. (2001.) Anxiety like effects in induced by acute fluoxetine. sertraline, sertalineor m-CPP treatment are reserved by pretreatment with the 5- HT2C receptor antagonists SB-242084 but not the 5-HT1A receptor antogonists WAY-100635. *Int J Neuropsychopharn iacol* 4:399- 408.
- Baillargeon, J. P., (2005). Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome, *Current opinion in investigational drugs*, Volume 6, s1012-1022.
- Bali, A., Jaggi, AS. (2015). Electric foot shock stress: a useful tool in neuropsychiatric studies. *Rev Neurosci.* 26(6):655-77.
- Bandyopadhyay, U., Das, D., Banerjee, R. K. (1999). Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. *Current science*, 658-666.
- Bangs, M. E., Petti, T. A., Janus, M. D. (1994). Fluoxetine-induced memory impairment in an adolescent. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 33(9), 1303-1306.

- Baytop, T. (1984). *Türkiye'de bitkilerle tedavi*, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 122.
- Belzung, C., Le Guisquet, Am., Barreau, S., Calatayud, F. (2001). An investigation of the mechanisms responsible for acute fluoxetine induced anxiogenic-like effects in mice. *Behav Pharmacol*, 12:151- 62.
- Belzung, C., Misslin, R., Vogel, E. (1987). Anxiogenic effects of methyl- carboline-carboxylate in a light/dark choice situation. *Pharmacol Biochem Behav*; 28:29-33.
- Bland, RC., Orn, H., Newman SC. (1988). Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton. *Acta Psychiatr Scand*, 338 (Suppl.): S24-S32.
- Boulos, C., Kutcher, S., Gardner, D., Young, E. (1992). An open naturalistic trial of fluoxetine in adolescents and young adults with treatment-resistant major depression. *Journal of child and Adolescent Psychopharmacology*, 2(2), 103-111.
- Bourin, M., Petit-Demoulière, B., Dhonnchadha, BN., Hascöet, M. (2007). Animal models of anxiety in mice. *Fundam Clin Pharmacol.*, 21(6), 567-574.
- Braastad, B.O., Osadchuk, L.V., Lund, G., 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, s157-169.
- Büyükdereli, Z. (2008). *Hipoksik iskemik beyin hasarı oluşturulmuş yeni doğan sıçanlarda trombosit uyarıcı faktör antagonisti uygulamasının bilişsel ve motor yetiler üzerine etkisinin değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Mersin.
- Cakilcioglu, U., Khatun, S. (2011). Nitrate, moisture and ash contents of edible wild plants. *J Cell and Plant Sci*; 2(1): 1-5.

- Cakmakci, S. ve Dagdemir, E. (2013). A preliminary study on functionality of *Gundelia tournefortii* L. as a new stabiliser in ice cream production. *International Journal of Dairy Technolog*, 66 (3), 431–436.
- Carli, M., Prontera, C., Samanin, R. (1989). Effect of 5-HT1A agonists on stress-induced deficit in the open-field locomotor activity of rats: evidence that this model identifies anxiolytic activity. *Neuropharmacol* 28:471-476.
- Charmandari, E., Chrousos, G.P. (2006). Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic.
- Cohen, LS., Miner, C., Brown, E., Freeman, EW., Halbreich, U., Sundell, K. and McCray, S. (2002). Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric Disorder: A Placebo- Controlled, Clinical Trial Using Computerized Diaries. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Published by Elsevier Science Inc. vol.100,No.3.
- Coleta, M., Batista, MT., Campos, MG., Carvalho, R., Cotrim, MD., Lima, TC., Cunha, AP. (2006). Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis* Sims, its sub-fractions and flavonoid constituents. *Phytother Res*. 20(12), 1067-73.
- Crawley, J., Goodwin, FK. (1980). Preliminary report of a simple animal behaviour for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 13, 167- 170.
- Çamçi, M.İ. (2016). *Farelerde oluşturulan immobilizasyon stres modelinde melatonin-fluoksetin kombinasyonunun etkilerinin araştırılması*. Dicle Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Çelik, S., Konkan, R., Erkmen, H., Tabo, H., Erkıran, M. (2007). Bitkisel ilaçlar ve psikiyatride kullanımı. *Düşünen Adam*. 20, 186-95.

- Çelik, C. (2006). *Stresli fareler (Mus musculus) ' in kan, beyin ve karaciğerlerindeki toplam glukoz ve toplam kolesterol seviyelerine tegretol, anason (Pimpinella anisum), havlıcan (Alpina officinarum) ve ginkgo (Ginkgo biloba)'nun etkileri*, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi.
- Çevik, A., Volkan, VD. (1993). Depresyonun psikodinamik etiyojisi. *Depresyon Monografaları Serisi*. 2, 109-22.
- Çoruh, N., Sağdıçoğlu, Celep., A.G., Özgökçe, F. and İşçan, M. (2007). Antioxidant capacities of *Gundelia tournefortii* L. extracts and inhibition on glutathione-S-transferase activity. *Food Chem.* 100, 1249–1253.
- Davidson, R.J., Jackson, D.C., Kalin, N.H. (2000). Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience, *Psychological Bulletin*, Volume 126, s890-909.
- Davidson, R.J., Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style, *Trends in Cognitive Sciences*, Volume 3, s11-21.
- Demiralp, C. (2010). *Periodontal tedavi hakkında detaylı bilgilendirmenin dental anksiyete üzerine etkisi*. Doktora tezi. Ankara, Gazi.
- Dhir A, Padi SS, Naidu PS, Kulkarni SK. (2006). Protective effect of naproxen (non-selective COX-inhibitor) or rofecoxib (selective COX-2 inhibitor) on immobilization stress-induced behavioral and biochemical alterations in mice. *Eur J Pharmacol.* 535(1-3), 192-8.
- Doukkali, Z., Taghzouti, K., Kamal, R., Jemeli, M. E., Boudida, E. H. (2016). Anti-Anxiety Effects of Mercurialis annua Aqueous Extract in the Elevated Plus Maze Test. *J Pharma Reports*, 1(104), 2.

- Doyama, JT., Rodrigues, HG., Novelli, EL., Cereda, E., Vilegas, W. (2005). Chemical investigation and effects of the tea of *passiflora alata* on biochemical parameters in rats. *Ethnopharmacol*, 96(3):371-374.
- Duran, Ö. (2008). *Akut immobilizasyon stresinin emosyonel ve uzaysal hafıza üzerine etkileri*, İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Eddouks, M., Maghrani, M., Zeggwagh, NA., Michel, JB. (2005). Study of the hypoglycaemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats, *J Ethnopharmacology*, 97, 391–395.
- Ehrhart-Bornstein, M., Hinson, J.P., Bornstein, S.R., Scherbaum, W.A., Vinson, G.P. (1998). Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis, *Endocrine Reviews*, Volume 19, s101-143.
- El, S., Salem, E., Abdel, R., (2002). In vitro hepatotoxicity of alachlor and its by-product. *J. Appl. Toxicol.*, 22: 31-5
- Elder, J. A., Messinger-Rapport B. J, Thacker H. L. (2004). Spesial issues in women's health: hormonal health issues of early & late postmenopausal women. In: Landefeld CS, Palmer RM, Johnson MA, Johnston CB, Lyons WL (eds). *Current Geriatric Diagnosis & Treatment*, New York: McGraw Hill Co. Inc. 359-67.
- Elenkov, I.J., Chrousos, G.P. (2002). Stress hormones, proinflammatory and anti inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 966, s 290–303.
- Elgh, E., Lindqvist Astot, A., Fagerlund, M., Eriksson, S., Olsson, T., Nasman, B. (2006). Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 59(2), 155-61.
- Eroğlu, L. (1989). *Depresif hastalıkların biyokimyası prelinik çalışmalar (Affektif hastalıklar için deneysel modeller)*. Adam E. Depresif Hastalıklar, s, 25-34.

- Ferrante, R.J., Andreassen, O.A., Dedeoglu, A., Ferrante, K.L., Jenkins, B.G., Hersch, S.M., Beal, M.F. (2002). Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci.* 22(5), 1592-9.
- Freud, A. (1937). *Ben ve savunma mekanizmaları* (3. Baskı). (Y. Erim, Çev.).İstanbul, Metis Yayınları.
- Gencer, YG. (2014). Stresin ratlarda bazı karaciğer enzimleri üzerine etkilerinin araştırılması, Yüzüncü Yıl Üniversitesi. 3-8 p.
- Goodman, W. K., McDougale, C. J., Price, L. H. (1992). Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 53(Suppl.4), 29-37.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*, 46(11), 1006-1011.
- Halabi, S., Battah, A.A., Aburjai, T., Hudaib, M. (2005). Phytochemical and Antiplatelet investigation of *Gundelia tournifortii*. *pharmaceutical biology*. 43(6):496-500.
- Harvey, R. A., Champe, P. C. (2013). *Nitrogen metabolism* (6 ed.): LWW.
- Herrera-Ruiz, M., Román-Ramos, R., Zamilpa, A., Tortoriello, J., Jiménez-Ferrer, J. E. (2008). Flavonoids from *Tilia americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. *Journal Of Ethnopharmacology*, 118(2), 312-317.
- Hersh, C. B., Sokol, M. S., Pfeffer, C. R. (1991). Transient psychosis with fluoxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 30(5), 851-852.

- Hildebert, W., Hubertus, N., Aynehchi, Y. (1984). Molluscicidal saponins from *Gundelia tournefortii*. *Phytochemistry*, 23(11), 2505-2508.
- Işık, E. (1993). *Zorlanan insan*. İstanbul: Altın Kitaplar Basımevi.
- Jafri, A. B., Greenberg, W. M. (1991). Fluoxetine side effects. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 30(5), 852.
- Jaggi, AS., Bhatia, N., Kumar, N., Singh, N., Anand, P., Dhawan, R. A. (2011). Review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurological Sciences*. 32:993-1005.
- Jerome, B. (1991). Surface effects and anchoring in liquid crystals. *Reports on Progress in Physics*, 54(3), 391.
- Jonasson, Z. (2005). Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(8), 811-825.
- Karamustafalıoğlu, O., Akpınar, A. (2010). *Anksiyete bozuklukları*. İstanbul: Uluslararası Yayıncılık.
- Karamustafalıoğlu, O., Yumrukçal, H. (2011). Depresyon ve anksiyete bozuklukları. Derleme. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45, 2.
- Kaur, C., Ling, E. A. (2008). Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions. *Current Neurovascular Research*, 5(1), 71-81.
- Kayaalp, O. (2012). Akılcıl tedavi yönünden tıbbi farmakoloji Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kayaalp, S.O. (2000). *Tıbbi farmakoloji*. Ankara: Feryal Matbaacılık.
- Klimke, A., Has, D. (1992). L-Kavain sleep-inducing properties? *Pharm* 25.

- Kocabaşoğlu, N. (2008). Gebelik ve doğumla tetiklenen psikiyatrik hastalıklar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi*, 6, 349-354.
- Kuğu, N., Akyüz, G. (2001). Gebelikte ruhsal durum. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 23 (1): 61–64.
- Kurt, M., Çelik, S., Kesim, Y. (2002). Motor eşğüdümde dopaminerjik sistemin rolü. *O.M.Y. Tıp Dergisi*. 9(1), 15-24.
- Küçük, A. (2001). *Depresyon ve anksiyete modeli oluşturulan deney hayvanlarında yaş ve cinsiyetin davranış üzerine etkisi*. Erciyes Üniversitesi: Yüksek Lisans Tezi.
- Küçük, A., Gölgeli, A. (2003). Deney hayvanlarında anksiyete modelleri ve anksiyetenin değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*.
- Lam, RW., Mok. H. (2008). *Depression*. 1. Baskı, New York: Oxford University Press, 21-32.
- Lee, J., Graham. A. V (2001). Student’s perception of medical school stress and their evaluation of a wellness elective. *Medical Education*, 35: 652-659.
- Lee, KU., Lee, YM., Nam, JM., Lee, HK., Kweon, YS., Lee, CT., Jun. TY. (2010). Antidepressant – Induced Sexual Dysfunction Among Newer Antidepressant in a Naturalistic setting. *Psychiatry Investig*, 7, 55-59.
- Lehman, E., Kinzler, E., Friedemann, J. (1997). Efficacy of special kava extract in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin-a double blind placebo-controlled study of four weeks treatment. *Phytomedicine*, 3:113-119.

- Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., Heim C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 10(6):434-45.
- Maller, R. G., Reiss, S. (1992). Anxiety sensitivity in 1984 and panic attacks in 1987. *Journal of Anxiety Disorders*, 6(3), 241-247.
- Marder, M., Paladini, A.C. (2002). GABA (A)-receptorligands of flavonoid structure. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2, 853–867.
- Matthäus, B., Özcan, M.M. (2011). Chemical evaluation of flower bud and oils of tumbleweed (*Gundelia tourneforti* L.) as a new potential nutrition sources. *Journal of Food Biochemistry*, 35, 1257–1266.
- Mavissakalian, M., Jones, B., Olson S., Perel J.M. (1990). The relationship of plasma clomipramine and N-desmethylclomipramine to response in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 26(1), 119-22.
- McDaniel, J.S., Musselman, D.L., Porter, M.R., Reed, D.A., Nemeroff, C.B. (1995). Depression in patients with cancer: diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 52:89-99.
- McDonough, M., Kennedy, N. (2002). Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: a review for clinicians. *Harvard Review Of Psychiatry*, 10(3), 127-137.
- Medina, J.H., Viola, H., Wolfman, C. (1998). Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptors. *Phytomedicine*, 5, 235-243.
- Miner, C., Brown, E., Mc Cray, S., Gonzales, J., Wohlreich, M. (2002). Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg. On premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 24(3): 417-433.

- Molander, V.C., Wong, A., Lam, W.W., Baum, L.W., Ng, H.K., Wong, L. (2008). A case-controlled study of cognitive progression in Chinese lacunar stroke patients. *Clinical Neurology And Neurosurgery*, 110(7), 649-656.
- Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di-Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., Di-Nicola, M., Fisher, H., Handley, R., Marques, T.R., Morgan, C., Navari, S., Taylor, H., Papadopoulos, A., Aitchison, K.J., Murray, R.M., Pariante, C.M., (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment, *Schizophrenia Research*, Volume 116, s234–242.
- Montgomery, S.A., McIntyre, A., Osterheider, M., Sarteschi, P., Zitterl, W., Zohar, J. (1993). A double-blind, placebo controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group, *Eur. Neuropsychopharmacol*, 3, 143-152.
- Morin, CM., Koetter, U., Bastien, C. (2005). Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*, 28(11), 1465-1471.
- Mourilhe, P., Stokes, PE. (1998). Risks and benefits of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression . *Drug Safety*, 26, 57-82.
- Mowrey, D. (1997). Valerian root, passion flower and ginkgo are the top neurotonic herbs. *Better Nutrition* 59, 34.
- Mycek, M. J., Harvey, R. A., Campe, P.C. (1998). *Lippincott's illustrated reviews serisinden*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- Nurnberg, HG., Hensley, PL., Gelenberg, AJ., Fava, M., Lauriello, J., Paine, S. (2003). Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil. *Jama*. vol 289, No.1.

- Nutt, D., Argyropoulos, S., Forshall, S. (1998). *Diagnosis, treatment and its relationship to other anxiety disorders: Generalized anxiety disorder*. London, Martin Dunitz.
- Ohl, F. (2003). Testing for anxiety. *Clinical Neuroscience Research*, 3, 233-238.
- Onat, T. (2007). *Biyokimyaya giriş*, Ankara: Palme Yayıncılık.
- Oweis, DS., Shibli, R.A., Eriefej, KI. (2004). *In vitro propagation of Gundelia tournefortii L.* Adv Hort Sci.;18(3):127-131.
- Örsel, S. (2004). Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *Klinik Psikiyatri*, 4, 17-24.
- Özakkaş, T. (2014). *Anksiyete bozuklukları ve tedavi*. İstanbul: Psikoterapi Enstitüsü Eğitim Yayınları.
- Özmen, E., Aydemir, Ö., Bayraktar, E. (1997). *Genel tıpta psikiyatrik sendromlar*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Öztürk, M. (2004). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- Paganelli, RA., Benetolli, A., Lima, KC., Cestari-Junior, LA., FaveroFilho, LA., Milani, HA. (2004). Novel version of the 8-arm radialmaz. effects of cerebral ischemia on learning and memory. *Journal of Neuroscience Methods*,132, 9-18.
- Pereria, LO., Arteni, NS., Peterson, RC., Padilha da Rocha. A., Achaval, M., Netto, CA. (2007). Effects of dailyen viron mentalen richment on memory deficit sand brainin jury follow ing neonatal hypoxia-ischemia in therat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 101-8.
- Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Ertuğ, F. ve Satıl, F. (2012). An evaluation of ethnobotanical studies in Eastern Anatolia. *Biological Diversity and Conservation*, 5(2), 23-40.

- Poyraz, Ö. (2000). *Laboratuvar hayvanları bilimi*. Ankara: Kardelen Yayınevi.
- Praag, H.M., (2005). Can stress cause depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, Volume 28, s891-907.
- Rasmussen, S. A., Eisen, J. L. (1997). Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder, *J. Clin.Psychiatry*, 58(13), 9-13.
- Ravizza, L., Barzega, G., Bellino, S., Bogetto, F., Maina, G. (1996). Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacology Bulletin*, 32(4), 677-682.
- Reesal, RT., Lam, RW. (2001). Clinical guidelines for the treatment of depressive disordersII: principles of management. *Can J Psychiatry*, 46 (Suppl.1), S21-S28.
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, D. M. (1988). Anxiety sensitivity, injury sensitivity, and individual differences in fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*, 26, 341-345.
- Reiss, S., Silverman, W. K., Weems, C. F. (2001). Anxiety sensitivity. In M. W. Vasey, and M. R. Dadds (Eds.), *The developmental psychopathology of anxiety* 92–111. New York: Oxford University Press.
- Rihmer, Z., Angst, J. (2005.) Mood disorders: epidemiology. In: Sadock BJ and Sadock VA (eds) Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins, s 447-59.
- Roberge, C., Carpentier, A.C., Langlois, M.F., Baillargeon, J.P., Ardilouze, J.L., Maheux, P., Gallo-Payet, N., (2007). Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity, *The American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, Volume 293, s1465-1478.

- Roose, SP., Dalack, GW., Wooding, S. (1991). Death, depression and heart disease. *J Clin Psychiatry*, 52:34-9.
- Rosen, Raymond, C., Lane, Roger, M., Menza, Matthew. (1999). Effect of SSRI on sexual function, a critical review. *J Clin Psychopharmacol*, 19, 67–85.
- Rosenberg, D. R., Johnson, K., Sahl, R. (1992). Evolving mania in an adolescent treated with low-dose fluoxetine. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2(4), 299-306.
- Sadıkoğlu, N. (1998). *Cumhuriyet dönemi türk etnobotanik araştırmalar arşivi*, İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Sadock, BJ., A Sadock, VA. (2005). Herbal Medicine. In: *Comprehensive textbook of psychiatry*. 8th edition, Philadelphia: Williams and Wilkins, 2411-2417.
- Sadock, BJ., Sadock, VA. (2008). Kaplan and Sadock's Concise Textbook of *Clinical Psychiatry*. 3.Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 236-71.
- Salgueiro, J.B., Ardenghi, P., Dias, M., Ferreira, M.B., Izquierdo, I., Medina, J.H. (1997). *Anxiolytic natural flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 58, 887–891.
- Silverman, W. K., Weems, C. F. (1998). Anxiety sensitivity in children. In S. Taylor (Ed.), *Anxiety Sensitivity: Theory, research, and treatment of the fear of anxiety içinde* (239-269). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Sowers, MR. (2009). Menopause and midlife health changes. In: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S (eds). *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed. New York:McGraw Hill Co. Inc., 557-66.

- Stahl, SM. (2008). Stahl's Essential Psychopharmacology, *Neuroscientific Basis and Applications*. 3. Baskı, New York: Cambridge University Press, 511-666.
- Stahl, SM. (2015). *Stahl'in temel psikofarmakolojisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi..
- Steiner, M., Brown, E., Trzepacz, P., Dillon, J., Berger, C., Carter, D., Reid, R., Steward, D. (2003). *Fluoksetine improves functional work capacity in women with premenstrual dysphoric disorder*. Arch Womens Ment Health, 6: 71-77.
- Tabibian, M., Nasri, S., Kerishchi, P., Amin, G. (2013). The effect of gundelia tournefortii hydro-alcoholic extract on sperm motility and testosterone serum concentration in mice. *Zahedan J Res Med Sci*, 15(8); 18-21.
- Taneli, B., Taneli, T. (1992). Anksiyetenin nöral mekanizmaları, *I. Anksiyete sempozyumu*, Dedeman Otel, Nevşehir 5-7 s. 1-11.
- Taşkın, L. (2011). *Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği*. Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık.
- Taylor, MJ., Rudkin, L., Hawton, K. (2005). Strategies for managing antidepressant – induced sexual dysfunction : Systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Affective Disorder*, 88:241-254.
- Taylor, S. (1995). Anxiety sensitivity: Theoretical perspectives and recent findings. *Behaviour Research and Therapy*, 33, 243-258.
- Thijimura, A., Matsumiya, K., Miyagawa, Y. (2005). et al. Comparative study on evaluation methods for serum testosterone level for PADAM diagnosis. *Int J Import Res*, 17: 259-63.
- Torre, DL., Falorni, A. (2007). Pharmacological causes of hyperprolactinemia. The rapautics and Clinical Risk Management, 3(5), 929-951.

- Tükel, R., Aklın, T. (2006). *Anksiyete bozuklukları*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Tükel, R., Meteris, H., Koyuncu, A., Tecer, A. (2006). The clinical impact of mood disorder comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(4), 240-245.
- Uce, G., Tunçtürk, M. (2014). Hakkâri”de doğal olarak yetişen ve yaygın olarak kullanılan bazı yabancı bitkiler. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 7(2), 21-25.
- Uzbay, I.T., Kayir, H., Çelik, T., Beyazyürek, M. (2004). Effects of fluoxetine on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Journal of psychiatric research*, 38(4), 445-450.
- Venkataraman, S., Naylor, M. W., King, C. A. (1992). Mania associated with fluoxetine treatment in adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(2), 276-281.
- Viamontes, GI., Nemeroff, CB. (2009). Brain-Body interactions, the physiological impact of mental processes - the neurobiology of the stress response. *Psychiat Ann.* 39(12):975-84.
- Volz, HP., Kieser, M. (1997). Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders-a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry*, 30, 1-5.
- Voyer, D. (1995). Effect of practice on laterality in a mental rotation task. *Brain and Cognition*, 29(3), 326-335.
- Vural, N., (1984). *Toksikoloji*. Ankara Üniversitesi. Ecz. Fak. Yay. No 56, Ankara, s.179, 384, 464.

- Waldinger, Marcel, D., Hengeveld, Michiel, W., Zwinderman, Aeilko, H., Oliver, B. (1998). Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 18(4):274-281.
- Walf, A.A. and Frye, C.A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*. 2(2), 322-328.
- Waszczuk, M.A., Zavos, H.M., Gregory, A.M., Eley, T.C. (2014). The phenotypic and genetic structure of depression and anxiety disorder symptoms in childhood, adolescence, and young adulthood. *JAMA psychiatry*, 71(8), 905-916.
- Weber, D.L., Clark, C.R., Mc-Farlane, A.C., Moores, K.A., Morris, P., Egan, G.F. (2005). Abnormal frontal and parietal activity during working memory updating in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Research*, Volume 140, s27-44.
- Weems, C.F., Hammond-Laurence, K.A., Zvolensky, M.J., Kotov, R., Arrindell, W.A. (2006). Taxonomicity of anxiety sensitivity: A multi-national analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 20, 1-22.
- Wilmshurst, L. (2005). *Anxiety disorders. In Essential of Child Psychopathology (81-104)*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Wong, A.H.C., Smith, M., Bonn, H.S. (1998). Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 55:1033-1044.
- Yılmaz, S., Zinnur, Kılıç., E. (2014). Çocuklar için anksiyete duyarlılığı indeksi'nin türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 25, 1-6.
- Yurdakos, E. (2001). *Lecture notes on neuropsychology*. İstanbul: Nobel Tıp kitapçevleri.

Yüksel, N. (2010). *Temel psikofarmakoloji*: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 16-110 p.

Zitterl, W., Meszaros, K., Hornik, K., Twaroch, T., Dossenbach, M., Zitterl-Eglseer, K. (1999). Efficacy of flouksetine in Austrian patients with obsessive-compulsive disorder, *Wien. Klin. Wochenschr*, 111, 439-442.

Zunzain, P.A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L.A., Pariante, CM. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuro-Psychoph*, 35(3):722-9.





VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Eğitim Bilimler Enstitüsü

LİSANSÜSTÜ TEZ ORIJİNALLİK RAPORU

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Eğitim Bilimler Enstitüsü

31/01/2018

Tez Başlığı / Konusu

Kronik İmmobilizasyon Stresine Maruz Bırakılan Ratlarda Anksiyete ve Motor Aktivite Üzerine *Gundelia tournefortii* L. (Kenger) Bitkisi Su Ekstraktlarının Etkisi

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 52 sayfalık kısmına ilişkin, 31/01/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15 (yüzde onbeş) dir.

Uygulanan Filtreler Aşağıda Verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi İnceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içemediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

31/01/2018
Hamdullah YÜKSEL
İmza

Adı Soyadı : Hamdullah YÜKSEL
Öğrenci No : 159401042
Anabilim Dalı : Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi / Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı
Programı : Biyoloji Eğitimi
Statüsü : Y. Lisans Doktora

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Bedia BATI

31/01/2018

ENSTİTÜ ONAYI
U Y G U N D U R

...../...../201.....

Servet CAN
Enstitü Sekreteri