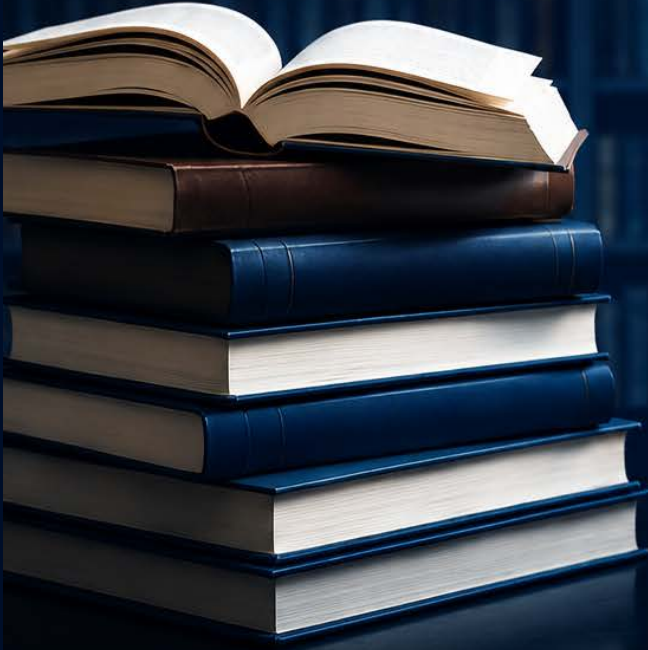


VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİSİ GÜNCEL KONULAR VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Fatma Cemre KETANİ

Erkan ÖZKAN



yaz
yayınları

Veteriner Farmakoloji ve Toksikolojisi Alanında Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Fatma Cemre KETANİ

Erkan ÖZKAN

yaz
yayınları

2026

**Veteriner Farmakoloji ve Toksikolojisi
Alanında Güncel Konular ve Akademik
Değerlendirmeler**

YAZAR: Fatma Cemre KETANİ
Erkan ÖZKAN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5450-36-4

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Deney Hayvanlarında Streptozotosin (STZ) ve Aloksan ile Oluşturulan Deneysel Diyabet Modelleri ve Bu Modellerin Karşılaştırılması	1
<i>Fatma Cemre KETANİ</i>	

Anksiyetenin Deneysel Farmakolojisi, Anksiyolitik İlaçlar ve Yeni Tedavi Hedefleri.....	21
<i>Erkan ÖZKAN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

DENEY HAYVANLARINDA STREPTOZOTOSİN (STZ) VE ALOKSAN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABET MODELLERİ VE BU MODELLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Fatma Cemre KETANİ¹

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonundaki mutlak ya da görece yetersizlik, insülin etkisindeki bozukluk veya bu iki durumun birlikteliği sonucu ortaya çıkan; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında yaygın bozukluklarla seyreden kronik hiperglisemi tablosudur. Hastalık, yol açtığı akut ve kronik komplikasyonlar ile tedavi maliyeti nedeniyle ağır bir yük oluşturmakta; diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini önleyecek yeni ajanların denenmesi, deneysel modellemenin başlıca gerekçelerinden birini oluşturmaktadır (Çiçek, Koçaklı, Akıllıoğlu ve Doğan, 2018; Erbaş, 2015).

Deneysel diyabet modelleri başlıca kimyasal, cerrahi (pankreatektomi), spontan/genetik, diyetle indüklenen ve transgenik modellerdir (King, 2012). Kimyasal indüksiyon, kemirgenlerde basit ve görece ucuz bir model sağladığı ve daha büyük türlerde de uygulanabildiği için yaygın bir biçimde tercih edilir (King, 2012); tavşan, domuz ve köpekte de kullanılmıştır (Radenković, Stojanović ve Prostran 2016). Literatürdeki

¹ Veteriner Hekim, Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji, ORCID: 0000-0002-5218-7220.

kimyasal modellerin yaklaşık %69’unda streptozotosin (STZ), %31’inde aloksan kullanılmaktadır (Çiçek ve ark., 2018).

Aloksan ilk kez 1818’de tanımlanmış, diyabetojenik özelliği ise 1943’te tavşanlarda pankreas adacıklarında seçici nekroz oluşturduğunun gösterilmesiyle ortaya konmuştur (Szkudelski, 2001). STZ’nin diyabetojenik etkisi 1963’te tanımlanmıştır (Wu ve Yan, 2015). Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan bileşik günümüzde metastatik adacık hücreli pankreas karsinomunun (bugünkü adıyla pankreatik nöroendokrin tümör) tedavisinde de klinik olarak kullanılmaktadır (Deeds ve ark., 2011). Kimyasal modelleme yaklaşımının gelişimindeki iki dönüm noktası ise ardışık günlerde düşük dozda uygulanan STZ’nin insülikle giden bir tablo oluşturduğunun gösterilmesi (Like ve Rossini, 1976) ve nikotinamid ön uygulamasıyla beta hücre kütesinin bir bölümü korunarak tip 2 diyabete benzer bir fenotip elde edilmesi olmuştur (Masiello ve ark., 1998). Bu iki bulgu, tek bir ajanla yalnızca tip 1 benzeri bir tablo oluşturulabileceği düşüncesini değiştirmiştir.

Her iki ajan da beta hücrelerini seçici biçimde harap eder ancak her iki ajanın sitotoksositeye giden yolları, güvenlik aralıkları ve oluşturdukları fenotipin kararlılığı belirgin biçimde farklıdır. Ajanın, dozun, uygulama yolunun ve hayvanın türü, suşu, yaşı, cinsiyeti ile beslenme durumunun seçimi; modelin başarı oranını, mortaliteyi ve hipergliseminin kalıcılığını belirler (Deeds ve ark., 2011; Mostafavinia, Amini, Ghorishi, Pouriran ve Bayat, 2016). Bu kitap bölümü iki ajanı mekanizma, protokol ve pratik sonuçlar bakımından karşılaştırmaktadır.

2. ALOKSAN VE STREPTOZOTOSİNİN ETKİ MEKANİZMALARI

2.1. Kimyasal Özellikler ve Stabilité

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin), hidrofilik ve son derece kararsız bir ürik asit türevi olup nötr pH'da ve 37°C'de yarılanma ömrü yaklaşık 1,5 dakikadır (Szkudelski, 2001). Aloksan monohidrat serum fizyolojik ya da distile su içinde %5 (ağırlık/hacim) yoğunlukta, enjeksiyondan hemen önce çözülerek hazırlanır (Çiçek ve ark., 2018; Kim, 2024). STZ (2-deoksi-2-(3-metil-3-nitrozoüreido)-D-glukopiranoz) ise *Streptomyces achromogenes* tarafından üretilir. Sitotoksik etkisini yapısındaki deoksiglukoza bağlı yüksek reaktiflikteki metilnitrozüre grubuna borçludur (Szkudelski, 2001; Wu ve Yan, 2015). Nitrozüreler genellikle lipofildir ve zardan hızlı geçer, STZ ise yapısına eklenen heksoz nedeniyle daha az lipofildir ve bu yüzden hücreye ağırlıklı olarak taşıyıcı aracılığıyla alınır (Lenzen, 2008). Bileşik pH 7,4 ve 37°C'de yaklaşık bir saat stabil olup biyolojik yarılanma ömrü 5-15 dakikadır (Çiçek ve ark., 2018). Sodyum sitrat tamponunda (pH 4,5) enjeksiyondan hemen önce çözülmeli ve beş dakika içinde uygulanmalı, ışığa duyarlı olduğundan tüp alüminyum folyoyle kaplanmalı, toz formu ise -20°C'de saklanmalıdır (Furman, 2021). Sprague Dawley sıçanlarında aloksan tartım sırasında 10 dakika oda sıcaklığında bırakıldığında indüksiyon oranı iki turda %56 ve %22'ye gerilemiş, yeni seriyle ve buz üzerinde tartımla oran %88'e çıkmıştır (Kim, 2024).

2.2. Beta Hücrelerine Seçici Alınım

Aloksan ve STZ toksik glukoz analogları olarak beta hücre zarındaki düşük afiniteli GLUT2 glukoz taşıyıcısı aracılığıyla hücre içine alınır, aloksan ve STZ'nin seçicilikleri bu taşıyıcıya bağlıdır (Lenzen, 2008). GLUT2 eksprese ettirilen insülin salgılayan hücre hatlarının aloksana duyarlı hâle geldiği ve aloksan toksisitesinin GLUT2 ekspresyon düzeyiyle orantılı

seyrettiği gösterilmiştir (Elsner, Tiedge, Guldbakke, Munday ve Lenzen, 2002). STZ için taşınma ile alkilleyici etkinin göreceli katkısını inceleyen çalışmalar; seçici alınının ve alkilleyici etkinliğin birlikte belirleyici olduğunu, seçiciliğin ise yapıdaki glukoz parçasından kaynaklandığını göstermiştir (Elsner, Guldbakke, Tiedge, Munday ve Lenzen, 2000). Şeker parçası taşımayan N-metil-N-nitrozürenin DNA'yı STZ ile benzer ölçüde alkilemesine karşın GLUT2 ekspresyon eden hücrelerde STZ'nin belirgin biçimde daha toksik olması, bunun en açık kanıtıdır (Lenzen, 2008).

GLUT2 yalnızca beta hücresine özgü değildir, hepatositler ve renal tübül hücreleri de bu taşıyıcıyla ajanı içeri alır. Kimyasal modellerde karaciğer ve böbrek hasarının görülebilmesinin nedeni budur (Deeds ve ark., 2011; Lenzen, 2008). Seçiciliğin taşıyıcıya dayanması önemli bir translaşyonel sınırlılığı da doğurur. İnsan beta hücrelerinde GLUT2 ekspresyonu çok düşük olduğundan pankreas adacıkları, kemirgen adacıklarını harap eden derişimlere dirençlidir (Eizirik ve ark., 1994; Lenzen, 2008).

2.3. Aloksanın Etki Mekanizması

Szkudelski'ye (Szkudelski, 2001) göre aloksanın beta hücresine toksik etkisi birkaç sürecin toplamı olup bunlar -SH gruplarının yükseltgenmesi, glukokinaz inhibisyonu, serbest radikal üretimi ve hücre içi kalsiyum dengesinin bozulmasıdır. Aloksan, sülfhidril (-SH) içeren bileşenlere yüksek afinite gösterir ve en duyarlı hedef olan glukokinazın şeker bağlayan bölgesindeki iki -SH grubuyla disülfid köprüsü oluşturarak bu enzimi inaktive eder. Glukozun varlığı aloksanın bu gruplara erişimini engelleyerek enzimi korur (Lenzen, 2008; Szkudelski, 2001). Serbest radikaller redoks döngüsünden doğar. Hücre içinde başta glutatyon olmak üzere indirgeyici bileşiklerce dialürik aside indirgenen aloksan, dialürik asidin yeniden

yükseltgenmesiyle kurulan döngüde süperoksit radikalleri açığa çıkarır. Bunlar dismutasyonla hidrojen perokside dönüşür ve demir katalizli Fenton reaksiyonuyla hidroksil radikali üretilir (Szkudelski, 2001). Beta hücrelerinin antioksidan kapasitesinin düşüklüğü bu hücreleri savunmasız bırakır (Lenzen, 2008). Bir diğer süreç de kalsiyum dengesinin bozulmasıdır. Aloksan beta hücre zarını depolarize ederek voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açar, hücre içi depolardan kalsiyum salınımını aşırı biçimde artırır ve kalsiyumun hücreden uzaklaştırılmasını sınırlar, ortaya çıkan çok yüksek boyuttaki kalsiyum artışı reaktif oksijen türleriyle birlikte hızlı hücre yıkımına yol açar (Szkudelski, 2001). Belirleyici etken kalsiyumun girmesinden değil sürekli yüksek kalmasından kaynaklanır. Normal salgıda kalsiyum girişiyle insülin granülleri aralıklı biçimde boşaltılır (Wu ve Yan, 2015). Aloksanda ise hem kalsiyum girişi sürer hem de atılımı engellenir. Verapamil ön uygulamasının aloksana bağlı kalsiyum artışını önlemesi, verapamil ve diltiazemin ise hipergliseminin ve aloksan diyabetinin başlangıcını baskılaması; aloksanın etki mekanizmasında kalsiyumun belirleyiciliğini göstermiştir. Aynı ajanlar STZ'ye karşı koruyucu değildir (Szkudelski, 2001).

2.4. Streptozotosinin Etki Mekanizması

STZ'nin sitotoksitesinin temeli, nitrozüre kısmının alkilleyici etkinliğidir. Bileşik DNA'yı özellikle guaninin O⁶ pozisyonunda metilleyerek hasar oluşturur (Lenzen, 2008; Szkudelski, 2001). DNA hasarı, onarım sürecine katılan poli(ADP-riboz) polimerazı (PARP) aşırı biçimde aktive eder. PARP substrat olarak NAD⁺ kullandığından enzimin aşırı aktivasyonu hücresel NAD⁺ havuzunu tüketir. NAD⁺ tükenince ATP de azalır, enerjisi düşen hücrede insülin sentezi ve salgısı baskılanır (Szkudelski, 2001; Wu ve Yan, 2015). PARP eksikliği taşıyan farelerde STZ'ye bağlı beta hücre hasarının oluşmaması ve PARP inhibitörü 3-aminobenzamidinin STZ uygulamasından 45-60 dakika sonra verildiğinde bile koruyucu olması, bu etki

mekanizmasının diyabetin gelişmesini belirleyen basamak olduğunu gösterir. Nitekim poli ADP-ribozilasyonun aktivasyonu, STZ'nin diyabetojenitesi bakımından serbest radikal üretiminden ve DNA hasarının kendisinden daha belirleyici kabul edilmektedir (Szkudelski, 2001).

STZ hücre içinde metabolize edildiğinde nitrik oksit (NO) açığa çıkar, NO akonitazı inhibe eder. Parçalanmış ATP'nin ürünleri, beta hücresinde yüksek aktivite gösteren ksantin oksidaza substrat olur ve süperoksit üretimini tetikler. NO ve reaktif oksijen türleri ayrı ayrı ya da birleşip peroksinitrit oluşturarak DNA'nın parçalanmasına katkıda bulunabilir (Szkudelski, 2001). Düşük dozlar beta hücre disfonksiyonu ve apoptoza, yüksek dozlar nekroza yol açar (Çiçek ve ark., 2018). İki ajanın hücreyi öldürme yolunun farklı olduğunu en açık gösteren farmakolojik gösterge, kalsiyum kanal antagonistlerinin aloksan toksisitesine karşı koruyucu olmasına rağmen STZ'ye bağlı hücre ölümünü engellememesidir (Szkudelski, 2001).

STZ'nin beta hücresi dışında kalp ve yağ dokusunda hasar oluşturduğu, oksidatif stresi, inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu artırdığı bildirilmiştir (Çiçek ve ark., 2018). Nörobilim açısından daha kritik olanı; STZ'nin hem hiperglisemik hem normoglisemik sıçanlarda pençenin mekanik uyarana duyarlılığını artırması, dorsal kök ganglionuna yakın enjekte edildiğinde duyarlılaşma yaratması ve nosiseptif nöronlarda kapsaisinle uyarılan kalsiyum geçişlerini baskılamasıdır. Aloksan ise duyarlılık artışını sadece hiperglisemik hayvanlarda oluşturmuş, ganglion yakınına verildiğinde duyarlılaşma yaratmamış ve nöron düzeyinde kalsiyum ile zar potansiyelini etkilememiştir (Rodrigues ve ark., 2021).

2.5. Kan Glukozunun Çok Fazlı Yanıtı

Aloksandan sonra kan glukozu dört fazlı bir seyir izler. Bunlar: (i) insülin salgısının kısa süreli uyarılmasına bağlı olarak ilk 30 dakikaya kadar süren geçici hipoglisemi, (ii) 2-4 saat süren ilk hiperglisemi, (iii) salgı granüllerinin ve hücre zarının yırtılmasıyla insülinin dolaşıma dökülmesine bağlı olarak 4-8. saatlerde başlayan derin ve kimi zaman ölümcül hipoglisemi, (iv) 12-48 saat içinde tam degranülasyon ve hücre bütünlüğünün kaybıyla birlikte yerleşen kalıcı hiperglisemidir (Lenzen, 2008; Szkudelski, 2001). STZ’de ise aloksanın ilk fazı olan geçici hipoglisemi hiç gelişmez çünkü STZ aloksandan farklı olarak glukokinazı inhibe etmez (Lenzen, 2008). Bu nedenle STZ’deki yanıt üç fazlıdır: (i) ilk iki saatte karaciğer glikojeninin yıkımına bağlı hiperglisemi, (ii) ~6. saatten itibaren hipoglisemik faz, (iii) 10-12. saatlerden itibaren kalıcı hiperglisemi (Çiçek ve ark., 2018). Hipoglisemik fazın öngörülmesi kritik olup ilk 24 saat boyunca %5-10’luk glukoz ya da şeker çözeltisi verilmesi ölümleri belirgin biçimde azaltır (Çiçek ve ark., 2018; Kim, 2024). STZ karaciğerde hızla metabolize edilip böbrekten atıldığından sonraki dönemde gözlenen beta hücre disfonksiyonu, ajanın sürmekte olan toksisitesinden değil hipergliseminin kendisinden kaynaklanabilir (Wu ve Yan, 2015).

3. MODEL VARYANTLARI VE UYGULAMA PROTOKOLLERİ

3.1. Streptozotosin Model Varyantları

STZ’nin en önemli üstünlüğü, doz ve zamanlama değiştirilerek tip 1’den tip 2’ye uzanan farklı fenotiplerin modellenebilmesidir (Wu ve Yan, 2015). Başlıca varyantlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Streptozotosin ile Oluşturulan Model Varyantları

Varyant	Protokol	Fenotip ve Notlar
Tek yüksek doz	Sıçan intraperitoneal (i.p.) 35-80 mg/kg (en sık 60-80), fare 100-200 mg/kg	Tip 1 benzeri mutlak insülin eksikliği, farede 4 sıçanda ise 3-7 günde gelişir. Sıçanda 40 mg/kg altı genellikle yetersiz.
Çoklu düşük doz	Fare ve sıçanda 20-40 mg/kg ardışık 5 gün (Like ve Rossini'nin fare protokolünde 40 i.p./i.v.)	İnsülit aracılı, gecikmeli ve ilerleyici yıkım, kemirgende makrofaj kökenli, T/B lenfositlerinden bağımsız.
STZ + nikotinamid (NA)	Sıçanda nikotinamid 230 mg/kg i.p., 15 dk sonra STZ 65 mg/kg intravenöz (i.v.), farede 240 NA + 100 STZ mg/kg	İnsülin depolarının ~%40'ı korunur, orta ve kararlı hiperglisemi, glukozaya yanıt sürer, obezite yok.
Neonatal STZ	Sıçanda doğduğu gün 100 mg/kg i.v. ya da i.p.	Erken hiperglisemiyi rejenerasyon izler. 8-10. haftadan sonra glukoz toleransı bozulur.
Yüksek yağlı diyet + düşük doz STZ	Wistar sıçanında diyet (yağ %22-60, 14-91 gün) +25-45 mg/kg i.p., en sık 35	İnsülin direnci + kısmi beta hücre yetersizliği, 30-40 mg/kg tip 2 benzeri. 50 mg/kg ağır tablo.

Not. Sırasıyla kaynaklar King (2012), Erbaş (2015), Çiçek ve ark. (2018); Like ve Rossini (1976), King (2012); Masiello ve ark. (1998), Yan (2022); Portha ve ark. (1974), Szkudelski (2001); Brito ve ark. (2025, 30/40/50 mg/kg, Wickramasinghe ve ark., 2022'den aktarım).

2018-2025 arasındaki 29 Wistar sıçanı çalışmasında STZ dozu 25-45 mg/kg, yağ oranı %22-60 ve süre 14-91 gün arasında dağılmıştır. Bu heterojenlik, çok farklı fenotiplerin aynı ad altında bildirilmesine yol açtığı için diyet kombinasyonunda standardizasyon sorunu belirgindir (Brilo ve ark., 2025).

3.2. Aloksan Uygulama Protokolü

Aloksan i.v., i.p. ve subkutan (s.c.) yollarda etkilidir (Çiçek ve ark., 2018). Sıçanlarda en sık kullanılan i.v. doz 65 mg/kg'dır, i.p. veya s.c. uygulamada etkin dozun 2-3 kat yüksek tutulması gerekir ve 150 mg/kg altındaki i.p. dozlar diyabet oluşturmada yetersiz kalabilir (Szkudelski, 2001). Farelerde 50-

200 mg/kg, tavşanlarda 100-150 mg/kg, köpeklerde 50-75 mg/kg aralıkları bildirilmiştir (Janapati ve Junapudi, 2024). Aç bırakılan hayvanlar aloksana belirgin biçimde daha duyarlıdır (Szkudelski, 2001).

86 Sprague Dawley sıçanında iki dozun karşılaştırıldığı çalışmada 150 mg/kg ile %83, 200 mg/kg ile %81 indüksiyon oranı elde edilmiştir. Fakat yüksek dozda üç hayvan diyabetik ketoasidozdan kaybedilmiş ve günlük insülin gereksinimi 2,21 IU/kg'dan 7,58 IU/kg'a çıkmıştır. Bu nedenle 150 mg/kg daha kararlı bir model olarak önerilmektedir (Kim, 2024).

Aloksanın en önemli dezavantajı dar doz aralığıdır. Hafif bir doz aşımı bile böbrek tübül nekrozu ve böbrek yetmezliği yoluyla yüksek mortaliteye yol açabilir (King, 2012; Szkudelski, 2001). Seçiciliği de tartışmalıdır. Diyabetojenik dozdan iki dakika sonra sıçan karaciğerinde -SH gruplarında azalma saptanmış, kan insülini yükselmesine karşın glukozda anlamlı düşüş olmaması periferik insülin duyarlılığının da bozulduğunu düşündürmüştür (Szkudelski, 2001).

4. MODELLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.1. Genel Karşılaştırma

Tablo 2. Streptozotosin ve Aloksanın Karşılaştırmalı Özellikleri

Özellik	Streptozotosin	Aloksan
Ölüm mekanizması	DNA alkilasyonu→PARP →NAD ⁺ /ATP tükenmesi	Redoks döngüsü→ ROS→Ca ²⁺ artışı
Çözeltide stabilite	pH 7,4 37°C'de ~1 saat	Nötr pH 37°C'de ~1,5 dakika
Doz aralığı	Geniş	Dar
Doz sıçan i.v./i.p.; doz fare	Sıçan i.v./i.p. 40-60 /35-80; fare 100-200 mg/kg	Sıçan i.v./i.p. 65/≥150; fare 50-200 mg/kg
Kan glukoz yanıtı	Üç fazlı	Dört fazlı

Akut hipergliseminin başlangıcı	~120 dakika	~45 dakika
Bildirilen mortalite	~%8	~%37
Başlıca toksisite	Karaciğer, nöron, böbrek,	Böbrek tübülü, böbrek yetmezliği
Kalıcılık	Kalıcı	Sık kendiliğinden düzelme

Not: Değerler Çiçek ve ark. (2018), Deeds ve ark. (2011), Erbaş (2015), Fajarwati ve ark. (2023), Janapati ve Junapudi (2024), King (2012), Lenzen (2008), Mostafavinia ve ark. (2016), Rodrigues ve ark. (2021) ile Szkudelski (2001)'den derlenmiştir. Dozlar tür, suş, yaş ve cinsiyete göre değişir.

4.2. Doğrudan Karşılaştırma Yapan Çalışmalar

4.2.1. Kalıcılık. Elli dört erkek Sprague Dawley sıçanında i.p. 120 mg/kg aloksan ile 60 mg/kg STZ karşılaştırıldığında aloksan diyabetinin geri dönüşlü olduğu ve 20 gün içinde insülin düzeylerinin toparlandığı, STZ'nin ise daha kararlı ve kalıcı bir tablo oluşturduğu saptanmıştır (Islas-Andrade ve ark., 2000). Ayrıca i.p. aloksan (120, 150, 180 mg/kg) ile i.p. STZ (40, 50, 60 mg/kg) 28 gün izlendiğinde kendiliğinden düzelme aloksanın tüm dozlarında görülürken STZ'de yalnızca 40 mg/kg'da saptanmıştır. Aloksana özgü “geçici düzelme” tipinin bu ajanın çok fazla glukoz yanıtıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Fajarwati, Solihin, Wresdiyati ve Batubara, 2023).

4.2.2. Doz, yol ve mortalite. Erkek Wistar sıçanlarında lojistik regresyonla yapılan bir optimizasyonda STZ'nin i.p. 40 mg/kg dozu 0,764 indüksiyon olasılığı vermiş, 50 mg/kg'da olasılık 0,432'ye düşmüş, mortalite 42 ± 11 bildirilmiştir. Aloksanda en iyi sonuç s.c. 120 mg/kg dozunda (0,712) elde edilmiş, üzerinde ise mortalite %18'e çıkmıştır (Mostafavinia ve ark., 2016).

4.2.3. Model tipine göre. Dişi Wistar sıçanlarında STZ (40 ve 65 mg/kg), STZ-nikotinamid ve aloksan (130 mg/kg) 14 gün karşılaştırıldığında yüksek doz STZ ve aloksan hızlı ve sürekli hiperglisemi, kilo kaybı ve lipit peroksidasyonu artışı

oluştururken STZ-nikotinamid tip 2 diyabete daha yakın, orta şiddette bir bozukluk yaratmıştır (Mîndruţ ve ark., 2026).

4.3. Model Seçimi için Öneriler

Tablo 3. Araştırma Amacına göre Model Seçimi

Araştırma amacı	Önerilen yaklaşım ve gerekçe
Kahıcı, şiddetli tip 1 benzeri hiperglisemi	Tek yüksek doz STZ; kararlı, geniş doz aralığı
İnsülit ve inflamatuvar beta hücre yıkımı	Çoklu düşük doz STZ, ilerleyici yıkım
Korunmuş kısmi beta hücre işlevi (tip 2 benzeri)	STZ + nikotinamid, depoların ~%40'ı korunur.
İnsülin direnci ile beta hücre yetersizliği birlikte	Yüksek yağlı diyet + düşük doz STZ
Beta hücre rejenerasyonu	Neonatal STZ, yenilenme-yetmezlik dinamiği
Ağrılı diyabetik nöropati	Aloksan çünkü STZ nöronları doğrudan etkiler.
Adacık transplantasyonu	Tek yüksek doz STZ i.v., ≥ 400 mg/dL eşiği

Not: Satırların kaynakları sırasıyla King (2012), Islas-Andrade ve ark. (2000); Like ve Rossini (1976); Masiello ve ark. (1998), Yan (2022); Brito ve ark. (2025); Portha ve ark. (1974), Szkudelski (2001); Rodrigues ve ark. (2021); Deeds ve ark. (2011).

5. MODEL BAŞARISI BELİRLEYEN DEĞİŞKENLER

5.1. Tür suş ve cinsiyet. STZ duyarlılığı hem tür hem suş düzeyinde değişir. Fare suşlarında DBA/2 en duyarlı, BALB/c en dirençlidir. Tek yüksek dozda erkek C57BL/6 için 100-200 mg/kg, dişi BALB/c için 300 mg/kg bildirilmiştir. Tür düzeyinde tavşan ve domuz kemirgenlerden dirençlidir (Çiçek ve ark., 2018; Deeds ve ark., 2011). İmmün yetmezlikli NSG farelerinde dişiler için en uygun doz, hayvanların ~%90'ında kararlı hiperglisemi sağlayan 175 mg/kg'dır. Dişilerin erkeklere benzer sonuç alabilmesi için ~25 mg/kg daha yüksek doz gerektirir (Talbot, Heider, Wirth, Jörns ve Naujok, 2026).

5.2. Doz-yanıt eğrisi ve yaş. Erkek NSG farelerinde 100 mg/kg yetersiz olmuştur. 125 mg/kg'da yanıt oranı %60'ta kalmıştır. Yenilenebilir hiperglisemi sadece 150, 175 ve 200 mg/kg ile elde edilmiştir. En yüksek iki doz erken ötanaziye gerektirecek şiddete yol açtığından yaklaşık %6 ağırlık kaybıyla güvenilir sonuç veren 150 mg/kg önerilmektedir (Talbot, Heider, Wirth, Jörns ve Naujok, 2024). Yaş akut mortalitenin en güçlü belirleyicilerindendir. Sıçanlarda 50-65 mg/kg i.v. STZ sonrası ilk hafta mortalitesi 6-11 haftalıklarda %3 iken 12-17 haftalıklarda %83'e, 18 hafta ve üzerinde %91'e çıkmıştır. Bu nedenle 11 haftadan genç hayvanlar önerilmiştir (Wang-Fischer ve Garyantes, 2018).

5.3. Beslenme durumu, çözücü ve uygulama yolu. Açlık her iki ajana duyarlılığı artırır (Szkudelski, 2001). Fakat açlık hipoglisemik fazı derinleştirdiğinden bazı araştırmacılar tok hayvanlarda uygulama yapmaktadır (Çiçek ve ark., 2018). İntravenöz yol i.p.'ye kıyasla daha kararlı sonuç verirken aloksanda s.c. yol i.p.'ye üstündür (Deeds ve ark., 2011; Mostafavinia ve ark., 2016). Buzda tutulup 30 dakika içinde kullanılan nötr pH'lı çözelti de yinelenebilir indüksiyon sağlamıştır (Deeds ve ark., 2011).

5.4. Diyabetin tanımı ve kendiliğinden düzelme. Çoğu çalışmada 250 ya da 300 mg/dL kullanılır, bildirilen aralık 150-350 mg/dL'dir (Lelyte, Ahmed, Kaja ve Kalesnykas, 2022). Adacık transplantasyonunda C-peptidi ölçülemeyen insan alıcılarla eşdeğerlik için ≥ 400 mg/dL önerilir (Deeds ve ark., 2011). STZ modeli de kararlılığını sürekli korumaz. İnsülin verilmeyen sıçanlarda hiperglisemi 40 hafta boyunca kararlı kalmışken yavaş yavaş sağlıklı hayvanların düzeyine inmiştir, su ve yem tüketimi 60. haftada neredeyse normale dönmüştür (Wang-Fischer ve Garyantes, 2018).

6. KOMPLİKASYON MODELLERİ VE SINIRLILIKLAR

Diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati modelleri STZ diyabetine dayanır. Her birinde önemli sınırlılıklar bulunmaktadır. Nefropatide farmakolojik ya da genetik yolla oluşturulan fare modelleri benzer renal değişiklikleri gösterse de hiçbiri insan hastalığının şiddetini yeniden üretemez. Kimmelstiel-Wilson nodülleri ve global glomerüloskleroz gibi ileri evre bulguları oluşmaz. STZ modelleri insan diyabetik nefropati sınıflamasında sınıf IIa düzeyinde kalır. Bu nedenle tek uyaran yerine genetik değişiklik, yüksek yağlı diyet ve üninefrektominin STZ'ye eklendiği çok etkenli yaklaşımlar önerilmektedir (Xie ve ark., 2025). Retinopatide en tutarlı bulgu yapısal değil elektoretinografiyle ölçülen işlevsel bozulmadır, çalışmaların tümü yüksek yanlılık riski taşır (Lelyte ve ark., 2022).

Çoklu düşük doz STZ modelindeki insülin T ve B lenfositlerine bağımlı olmadığından insan tip 1 diyabetinden farklıdır (Çiçek ve ark., 2018; King, 2012). STZ-nikotinamid modeli obeziteyle seyretmez (Yan, 2022). Diyet kombinasyonunda doz seçimindeki küçük farklar fenotipi tip 2'den tip 1'e kaydırabilir (Brito ve ark., 2025). Ajanın beta hücresi dışındaki dokulara toksisitesi ve insan beta hücrelerinin düşük GLUT2 ekspresyonuna bağlı direnci de eklenince (Eizirik ve ark., 1994; Lenzen, 2008) insan diyabetindeki çeşitliliğin temsili için birden fazla model gerekir (King, 2012).

7. ETİK BOYUT VE HAYVAN REFAHI

Çalışmalar ilgili mevzuat ve yerel etik kurul onayı çerçevesinde replacement, reduction ve refinement (3R) ilkeleri gözetilerek yürütülmelidir. STZ bilinen bir karsinojendir ve dikkatle ele alınmalıdır (Furman, 2021). STZ'nin hazırlanması ve

uygulanması uygun kişisel koruyucu donanımla yapılmalı, hayvanlar ve atıkları kurumun tehlikeli kimyasal atık kurallarına göre ele alınmalıdır.

Önlenebilir ölümlerin en sık nedeni hipoglisemik fazdır. Ölümcül hipoglisemi çoğunlukla ilk 48 saatte geliştiğinden uygulamanın ardından içme suyuna %10 sükröz eklenmesi standart iyileştirme değildir (Furman, 2021). İnsancıl sonlanım ölçütlerinde kritik eşik vücut ağırlığı kaybının %20'yi aşmasıdır. Skorlamanın öznelliğini azaltmak için vücut ağırlığı ve kan glukozunu tek ölçüde dönüştüren göreceli şiddet değerlendirilmesi geliştirilmiştir. Bu araç dozları etkinlikle birlikte hayvana yüklenen külfet açısından da karşılaştırma yapmaktadır (Talbot ve ark., 2024).

Etik sorumluluk hayvanın acısının azaltılmasıyla sınırlı değildir. Yinelenemeyen ya da yanlı bir çalışma, kullanılan hayvanların zayıfına neden olur. Bu nedenle randomizasyon, körleme, örneklem büyüklüğünün gerekçelendirilmesi ve indüksiyon protokolünün -ajan, doz, yol, çözücü, hayvan özellikleri, diyabet eşiği- eksiksiz işlenmesi durumunda ARRIVE 2.0 kılavuzuna uyum önem arz eder (Percie du Sert ve ark., 2020).

8. SONUÇ

Aloksan ve STZ yaklaşık seksen yıldır deneysel diyabet araştırmalarının temel araçlarıdır. Her iki bileşik de GLUT2 taşıyıcısı aracılığıyla beta hücresine giren birer toksik glukoz analogu olmasına rağmen hücre ölümüne götüren yolları temelden farklıdır. Aloksan bir redoks döngüsü üzerinden reaktif oksijen türleri üretilip glukokinazı inhibe eder ve sitozolik kalsiyumu yükseltirken STZ DNA'yı alkileyerek PARP aracılı NAD⁺ ve ATP tükenmesine yol açar. Kalsiyum kanal antagonistlerinin yalnızca aloksan toksisitesine karşı koruyucu olması bu ayrımın farmakolojik sonucudur.

Pratikte STZ geniş doz aralığı, daha kararlı çözeltisi, düşük mortalitesi ve kalıcı fenotipi nedeniyle çoğu deneysel modellemede öncelikli seçenektir. Protokol değiştirilerek her iki diyabet tipine benzer fenotiplerin elde edilebilmesi bu üstünlüğü pekiştirmektedir. Aloksanın dar doz aralığı, nefrotoksisiteye bağlı yüksek mortalitesi ve hipergliseminin sık olarak kendiliğinden gerilemesi önemli dezavantajlarındandır. Ancak ağırlı diyabetik nöropati gibi daha belirli bağlamlarda açık üstünlük taşır. Dolayısıyla “Hangi ajan daha iyidir?” sorusunun tek bir yanıtı yoktur. Doğru soru “Bu araştırma konusu için hangi ajan ve hangi protokol daha uygundur?” biçiminde kurulmalıdır.

Model seçimi araştırma sorusundan türetilerek hayvana uygulanacak doz; makale veya yayınlardan direkt alınmak yerine kullanılacak tür, suş, yaş ve cinsiyette küçük bir pilot grupta doz-yanıt eğrisinden belirlenmelidir. Nitekim en yüksek başarı oranını veren doz, hayvanda yol açtığı ağırlık kaybı ve acı hesaba katıldığında çoğu zaman en iyi seçenek olmayabilir. Ölümcül hipoglisemi çoğunlukla ilk 48 saatte geliştiğinden bu dönemde hayvan glukoz desteğiyle yoğun bir şekilde izleme alınmalıdır. Kullanılacak diyabet modeli kendiliğinden düzelebilme riskine karşı kan glukozunun çalışma süresince takibi yapılmalıdır. Diyabetin hangi kan glukozu eşiğiyle tanımlandığı ve hangi hayvanın çalışma dışı bırakılacağı yazılmadır. Ajanı alıp diyabet geliştirmeyen hayvanların ayrı izlenmesi, ajanın doğrudan toksisitesini hipergliseminin etkilerinden ayırır.

Sonuç olarak kimyasal yolla indüklenen diyabet modelleri, sınırlılıkları bilindiği ve protokol değişkenleri titizlikle denetlendiği sürece vazgeçilmez birer araç olmayı sürdürecektir. Bu araçların bilimsel değeri, kullanılan ajanın kendisinden çok araştırmacının model seçimi, hayvan refahı ve sürecin şeffaf bir şekilde raporlanmasındaki titizliğine bağlıdır.

KAYNAKÇA

- Brito, A. K. da S., Mendes, A. V. da S., Timah Acha, B., Santos Oliveira, A. S. da S., Lopes Macedo, J., Suzuki Cruzio, A., ... Arcanjo, D. D. R. (2025). Experimental models of type 2 diabetes mellitus induced by combining hyperlipidemic diet (HFD) and streptozotocin administration in rats: An integrative review. *Biomedicines*, 13(5), 1158. doi:10.3390/biomedicines13051158
- Çiçek, Z., Koçaklı, Z. G., Akıllıoğlu, K. ve Doğan, A. (2018). Diyabetik hayvan modelleri ve önemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(3), 311-327. doi:10.17827/aktd.357580
- Deeds, M. C., Anderson, J. M., Armstrong, A. S., Gastineau, D. A., Hiddinga, H. J., Jahangir, A., ... Kudva, Y. C. (2011). Single dose streptozotocin-induced diabetes: Considerations for study design in islet transplantation models. *Laboratory Animals*, 45(3), 131-140. doi:10.1258/la.2010.010090
- Eizirik, D. L., Pipeleers, D. G., Ling, Z., Welsh, N., Hellerström, C. ve Andersson, A. (1994). Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic beta-cell injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(20), 9253-9256. doi:10.1073/pnas.91.20.9253
- Elsner, M., Guldbakke, B., Tiedge, M., Munday, R. ve Lenzen, S. (2000). Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia*, 43(12), 1528-1533. doi:10.1007/s001250051564
- Elsner, M., Tiedge, M., Guldbakke, B., Munday, R. ve Lenzen, S. (2002). Importance of the GLUT2 glucose transporter for

- pancreatic beta cell toxicity of alloxan. *Diabetologia*, 45(11), 1542-1549. doi:10.1007/s00125-002-0955-x
- Erbaş, O. (2015). Deneysel diyabet modelleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 1(1), 40-42. doi:10.5606/fng.btd.2015.008
- Fajarwati, I., Solihin, D. D., Wresdiyati, T. ve Batubara, I. (2023). Self-recovery in diabetic Sprague Dawley rats induced by intraperitoneal alloxan and streptozotocin. *Heliyon*, 9(5), e15533. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e15533
- Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols*, 1(4), e78. doi:10.1002/cpz1.78
- Islas-Andrade, S., Revilla Monsalve, M. C., Escobedo de la Peña, J., Polanco, A. C., Palomino, M. A. ve Feria Velasco, A. (2000). Streptozotocin and alloxan in experimental diabetes: Comparison of the two models in rats. *Acta Histochemica et Cytochemica*, 33(3), 201-208. doi:10.1267/ahc.33.201
- Janapati, Y. K. ve Junapudi, S. (2024). Progress in experimental models to investigate the in vivo and in vitro antidiabetic activity of drugs. *Animal Models and Experimental Medicine*, 7(3), 297-309. doi:10.1002/ame2.12442
- Kim, J.-M. (2024). Induction of diabetes mellitus using alloxan in Sprague Dawley rats. *Cureus*, 16(6), e63359. doi:10.7759/cureus.63359
- King, A. J. F. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877-894. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x
- Lelyte, I., Ahmed, Z., Kaja, S. ve Kalesnykas, G. (2022). Structure–function relationships in the rodent streptozotocin-induced model for diabetic retinopathy: A

- systematic review. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 38(4), 271-286. doi:10.1089/jop.2021.0128
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226. doi:10.1007/s00125-007-0886-7
- Like, A. A. ve Rossini, A. A. (1976). Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: New model of diabetes mellitus. *Science*, 193(4251), 415-417. doi:10.1126/science.180605
- Masiello, P., Broca, C., Gross, R., Roye, M., Manteghetti, M., Hillaire-Buys, D., ... Ribes, G. (1998). Experimental NIDDM: Development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*, 47(2), 224-229. doi:10.2337/diab.47.2.224
- Mîndruț, S.-G., Pop, C., Mârza, S.-M., Hoța, A.-T., Tăbăran, F.-A., Sall, I. M., ... Mogoșan, C.-I. (2026). Comparative analysis of streptozotocin, streptozotocin–nicotinamide and alloxan-based diabetes models in female Wistar rats. *Methods and Protocols*, 9(3), 72. doi:10.3390/mps9030072
- Mostafavinia, A., Amini, A., Ghorishi, S. K., Pouriran, R. ve Bayat, M. (2016). The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Laboratory Animal Research*, 32(3), 160-165. doi:10.5625/lar.2016.32.3.160
- Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., ... Würbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*, 18(7), e3000410. doi:10.1371/journal.pbio.3000410

- Portha, B., Levacher, C., Picon, L. ve Rosselin, G. (1974). Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period. *Diabetes*, 23, 889-895.
- Radenković, M., Stojanović, M. ve Prostran, M. (2016). Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 78, 13-31. doi:10.1016/j.vascn.2015.11.004
- Rodrigues, P. V., Lemos, B. M. S., da Silva, M. V., de Campos Lima, T., Santos, D. O., Lemes, J. B. P. ve Lotufo, C. M. C. (2021). Alloxan as a better option than streptozotocin for studies involving painful diabetic neuropathy. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 112, 107090. doi:10.1016/j.vascn.2021.107090
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537-546. doi:10.33549/physiolres.930111
- Talbot, S. R., Heider, M., Wirth, M., Jörns, A. ve Naujok, O. (2024). Exploring dose–response variability and relative severity assessment in STZ-induced diabetes male NSG mice. *Scientific Reports*, 14(1), 16559. doi:10.1038/s41598-024-67490-z
- Talbot, S. R., Heider, M., Wirth, M., Jörns, A. ve Naujok, O. (2026). Comparative analysis of dose-response variability and severity in STZ-induced diabetes: Female vs. male NSG mice. *Scientific Reports*, 16(1), 8257. doi:10.1038/s41598-026-42408-z
- Wang-Fischer, Y. ve Garyantes, T. (2018). Improving the reliability and utility of streptozotocin-induced rat

diabetic model. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 8054073. doi:10.1155/2018/8054073

Wu, J. ve Yan, L.-J. (2015). Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 8, 181-188. doi:10.2147/DMSO.S82272

Xie, K., Ma, Y., Din, J., Jin, Y., Zhang, S., Liu, S., ... Gao, J. (2025). Research and advances in mouse models of diabetic nephropathy: A narrative review. *BMC Nephrology*, 26(1), 511. doi:10.1186/s12882-025-04432-5

Yan, L.-J. (2022). The nicotinamide/streptozotocin rodent model of type 2 diabetes: Renal pathophysiology and redox imbalance features. *Biomolecules*, 12(9), 1225. doi:10.3390/biom12091225

ANKSİYETENİN DENEYSEL FARMAKOLOJİSİ, ANKSİYOLİTİK İLAÇLAR VE YENİ TEDAVİ HEDEFLERİ

Erkan ÖZKAN¹

1. GİRİŞ

Anksiyolitik ilaçların deneysel farmakolojisi, bir bileşiğin yalnızca sakinleştirici etki oluşturup oluşturmadığını araştırmaz. Temel amaç, tehdit ve kaçınma davranışındaki değişikliğin hangi farmakolojik mekanizmayla ortaya çıktığını belirlemektir. Bu nedenle anksiyolitik etki; sedasyon, kas gevşemesi, motor baskılanma, analjezi ve keşif davranışındaki genel değişikliklerden ayrılmalıdır. Deney hayvanlarında açık alana yaklaşma, korunaklı bölgeden çıkma veya çatışmalı bir durumda yanıt verme gibi ölçümler bu ayrımın yapılmasına yardımcı olur. Ancak bu davranışların hiçbiri tek başına insanlardaki anksiyete bozukluğunun karşılığı değildir (Griebel ve Holmes, 2013; La-Vu, Tobias, Schuette ve Adhikari, 2020; Rosso ve diğerleri, 2022).

Fare ve sıçanlarda kullanılan yükseltilmiş artı labirenti, açık alan, aydınlık-karanlık kutusu, korku ile güçlendirilmiş irkilme ve çatışma testleri farklı davranış bileşenlerini değerlendirir. Bu testlerin benzodiazepinlere duyarlı olması farmakolojik geçerlilik açısından önemlidir. Bununla birlikte aynı ilaç bütün testlerde aynı yönde veya aynı büyüklükte yanıt oluşturmayabilir. Test geometrisi, ışık düzeyi, hayvanın suşu,

¹ Öğr. Gör. Dr., Aksaray Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye. ORCID: 0000-0002-5251-2302.

cinsiyeti, önceki deneyimi ve ilaç-test aralığı sonucu değiştirebilir. Bu nedenle deneysel anksiyolitik farmakolojide temel soru “ilaç anksiyeteyi azalttı mı?” biçiminde değil, “hangi dozda, hangi testte ve hangi eşlik eden motor etkiler altında hangi davranış değişti?” biçiminde kurulmalıdır (Rodgers ve Dalvi, 1997; Rosso ve diğerleri, 2022).

Bu bölümde klasik anksiyolitiklerden yeni farmakolojik hedeflere uzanan kanıtlar ağırlıklı olarak deney hayvanı çalışmalarına dayanarak ele alınmaktadır. GABA-A reseptörleri, serotonerjik sistem, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt birimi, CRF sistemi, glutamaterjik iletim, oreksin ve endokannabinoid sistemleri incelenmektedir. Klinik çalışmalar ana kanıt olarak kullanılmamış, deneysel bulguların translasyonel sınırları üzerinde durulmuştur.

2. ANKSİYOLİTİK ETKİNİN DENEYSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

2.1. Yaklaşma-Kaçınma Çatışmasına Dayalı Testler

Yükseltilmiş artı labirenti, kemirgenin yeni çevreyi araştırma eğilimi ile açık ve yüksek alanlardan kaçınma eğilimi arasındaki ikileme dayanır. Açık kollarda geçirilen sürenin veya açık kol girişlerinin artması, uygun motor kontroller eşliğinde anksiyolitik-benzeri etkiyle uyumlu kabul edilir. Diazepam gibi benzodiazepinler bu testte yaygın pozitif kontrol ilaçlarıdır. Bununla birlikte açık kol girişindeki artış genel hiperaktiviteden, azalma ise sedasyon veya motor bozukluktan kaynaklanabilir. Bu nedenle toplam kol girişleri, toplam mesafe veya tamamlayıcı motor ölçümler ana sonuçla birlikte değerlendirilmelidir (Pellow, Chopin, File ve Briley, 1985; Rodgers ve Dalvi, 1997).

Aydınlık-karanlık kutusu da benzer bir yaklaşma-kaçınma ikilemi kullanır. Hayvanın korunaklı karanlık bölmeden aydınlık

bölmeye geçişi, aydınlıkta geçirdiği süre ve bölmeler arası geçişleri ölçülebilir. Açık alan testinde ise merkeze yaklaşma ve duvar yakınında kalma davranışı anksiyete benzeri davranışla ilişkilendirilebilir. Ancak açık alan aynı zamanda güçlü bir lokomotor aktivite ölçümüdür. Bu özellik, anksiyolitik adayın motor etkisini aynı kayıt içinde değerlendirmek için yararlı olsa da merkez süresindeki her değişikliğin doğrudan anksiyete olarak yorumlanmasını engeller (La-Vu ve diğerleri, 2020; Rosso ve diğerleri, 2022).

2.2. Koşullu Korku ve Stresle Oluşturulan Modeller

Spontan keşif testleri bazal yaklaşma-kaçınma davranışını değerlendirirken, koşullu korku ve stres modelleri öğrenilmiş tehdit yanıtlarını incelemeye olanak verir. Korku ile güçlendirilmiş irkilme, savunmacı geri çekilme ve stres sonrası yükseltilmiş artı labirenti gibi düzenekler özellikle stres sistemini hedefleyen ilaçların değerlendirilmesinde kullanılmıştır. CRF1 antagonisti R278995/CRA0450'nin bazal yükseltilmiş artı labirentinde belirgin etki göstermemesine karşın yüzme stresi sonrasında anksiyolitik-benzeri etki oluşturması, ilacın farmakolojik profilinin modelin oluşturduğu stres düzeyine bağlı olabileceğini göstermektedir (Chaki ve diğerleri, 2004).

Bu farklılık yeni ilaç adaylarının tek bir davranış testine göre elenmemesi gerektiğini gösterir. Bir hedef, bazal keşif davranışından çok stres altında ortaya çıkan aşırı savunma yanıtını düzenliyor olabilir. Buna karşılık yalnızca ağır stres altında etkili olan bir bileşiğin bütün anksiyete durumlarında aynı yararı sağlayacağı da varsayılmaz.

3. GABA-A RESEPTÖRLERİ VE BENZODİAZEPİN FARMAKOLOJİSİ

3.1. Benzodiazepin Etkisinin DeneySEL Temeli

GABA-A reseptörü ligand kapılı bir klorür kanalıdır ve farklı alt birimlerin birleşmesiyle oluşur. Benzodiazepinler GABA'nın yerine geçen doğrudan agonistler değildir; GABA-A reseptöründeki allosterik bağlanma bölgesini etkileyerek GABA'nın inhibitör etkisini güçlendirir. Bu mekanizma hızlı anksiyolitik etkinin yanı sıra sedasyon, motor koordinasyon bozukluğu ve bellek etkileriyle de ilişkilidir. Bu nedenle benzodiazepinlerin deneysel çalışmalardaki önemi yalnızca pozitif kontrol olmalarından değil, anksiyoliz ile istenmeyen merkezi sinir sistemi etkilerinin ayrıştırılmasına olanak vermelerinden kaynaklanır (Rudolph ve diğerleri, 1999; Zhu ve diğerleri, 2018).

Diazepamın reseptör alt tiplerine bağlı etkileri genetik olarak değiştirilmiş farelerle ayrıntılı biçimde incelenmiştir. $\alpha 1$ alt birimini diazepamı duyarsız hâle getiren mutasyon sedatif etkinin belirgin biçimde azalmasına karşın anksiyolitik-benzeri etkinin korunmasına yol açmıştır. Buna karşılık $\alpha 2$ içeren GABA-A reseptörlerinin benzodiazepinlere duyarlılığının kaldırılması anksiyolitik etkinin kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalar, sedasyon ve anksiyolizin tamamen aynı reseptör alt tiplerine dayanmadığını göstermiş ve alt tip seçici modülatör geliştirme düşüncesine deneysel temel sağlamıştır (Rudolph ve diğerleri, 1999; Löw ve diğerleri, 2000).

3.2. Doz, Sedasyon ve Motor Performans

Benzodiazepin çalışmalarında doz seçimi özellikle önemlidir. Düşük ve orta dozlarda açık kol araştırmasının artması anksiyolitik-benzeri etkiyle uyumlu olabilirken, daha yüksek dozlarda sedasyon ve motor koordinasyon bozukluğu davranış testinin yorumunu sınırlar. Rotarod, açık alan toplam mesafesi

veya toplam kol girişı gibi ölçümler bu nedenle yardımcıdır. Motor baskılanma saptandığında açık kol süresinin değişmemesi ilacın anksiyolitik etkisizliğini kanıtlamaz; testin yeterli davranış üretmediğini de gösterebilir.

Yeni GABA-A modölatörlerinin geliştirilmesinde amaç, klasik benzodiazepinin davranış profilini yalnızca tekrar etmek değildir. Daha seçici bir farmakolojik pencere oluşturularak anksiyolitik-benzeri etkinin sedatif etkiden ayrılması hedeflenir. Genetik alt birim çalışmaları bu hedefin biyolojik olarak mümkün olduğunu göstermiştir.

4. SEROTONERJİK SİSTEM VE 5-HT_{1A} RESEPTÖRLERİ

4.1. Serotoninin Çift Yönlü Davranışsal Etkileri

Serotonerjik sistem anksiyete farmakolojisinde tek yönlü bir “serotonin artışı” modeliyle açıklanamaz. Serotoninin etkisi reseptör alt tipine, beyin bölgesine ve uygulamanın zamanına bağlıdır. Farelerde dorsal rafe kaynaklı serotonerjik girdinin stria terminalisin yatak çekirdeğindeki 5-HT_{2C} reseptörleri üzerinden CRF nöronlarını etkinleştirdiği ve anksiyete/korku davranışını desteklediği gösterilmiştir. Bu sonuç serotoninin bazı devrelerde anksiyojenik işlev gösterebildiğini ortaya koymaktadır (Marcinkiewicz ve diğerleri, 2016).

Bu nedenle serotonerjik ilaçların akut etkileri ile tekrarlı uygulama sonrasındaki davranışsal etkileri birbirinden ayrılmalıdır. Taşıyıcı blokajı, presinaptik otoreseptörlerin uyarılması ve postsinaptik reseptör yanıtları aynı zaman çizgisinde gelişmez. Deney hayvanında tek dozla elde edilen sonuç, uzun süreli serotonerjik tedavinin farmakodinamik karşılığı olarak kabul edilmemelidir.

4.2. Buspiron ve 5-HT1A Agonizmi

Buspiron, 5-HT1A reseptörleri üzerinden etki gösteren ve benzodiazepinlerden farklı davranış profiline sahip bir anksiyolitikdir. Sıçanlarda yapılan deneylerde düşük doz buspiron yükseltilmiş artı labirentinde anksiyolitik-benzeri etki oluştururken, farklı 5-HT1A agonistleri aynı koşullarda aynı sonucu vermemiştir. Bu durum aynı reseptör ailesini hedefleyen bileşiklerin farmakokinetik özellikleri ve intrinsik etkinlikleri nedeniyle farklı davranış profilleri oluşturabileceğini göstermektedir (Kostowski, Dyr, Krzascik, Järbe ve Archer, 1992).

Buspironun etkisinin dozla doğrusal olmaması da önemlidir. Nucleus incertus üzerinde yapılan sıçan çalışmasında 3 mg/kg sistemik buspiron yükseltilmiş artı labirenti, aydınlık-karanlık kutusu ve açık alan ölçümlerinde anksiyojenik yönde değişiklikler oluşturmuştur. Böylece anksiyolitik olarak kullanılan bir ilacın deneysel modelde doza ve devreye bağlı olarak ters yönlü sonuç verebileceği gösterilmiştir (Kumar, Rajkumar, Lee ve Dawe, 2016).

5. A2Δ LİGANDLARI VE DENEYSEL ANKSİYOLİTİK ETKİ

Pregabalin ve gabapentin, yapısal olarak GABA ile ilişkili olmalarına rağmen GABA-A reseptör agonisti değildir. Başlıca hedefleri voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ yardımcı alt birimleridir (Taylor, Angelotti ve Fauman, 2007). Bu bağlanma presinaptik kalsiyum girişini ve uyarıcı nörotransmitter salımını etkileyebilir. Bu mekanizma klasik benzodiazepinlerden farklı bir anksiyolitik yaklaşım oluşturur.

Gabapentinin deneysel profili, $\alpha 2\delta$ ligandlarının anksiyolitik potansiyeline ilişkin erken kanıtlardan biridir. Sıçan

yaklaşma-kaçınma testinde, fare aydınlık-karanlık kutusunda ve sıçan yükseltilmiş artı labirentinde anksiyolitik-benzeri etkiler bildirilmiştir. Etkili dozun testler arasında değişmesi, aynı ilacın farklı davranış düzeneklerinde farklı duyarlılık gösterebildiğini ortaya koymaktadır (Singh ve diğerleri, 1996).

Bu sınıfta motor etkilerin ayrıca izlenmesi gerekir. $\alpha 2\delta$ ligandları bazı dozlarda uyku hâli veya koordinasyon değişikliği oluşturabilir. Bu nedenle açık alandaki hareket, rotarod performansı veya toplam geçiş sayıları değerlendirilmeden yalnızca açık alana yönelimin artmasına dayanarak anksiyolitik etki sonucuna varılmamalıdır.

6. STRES SİSTEMİ VE CRF RESEPTÖRLERİ

Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), stres yanıtının merkezi düzenleyicilerinden biridir. CRF1 ve CRF2 reseptörlerinin davranış üzerindeki etkileri aynı değildir ve beyin bölgesine göre değişebilir. CRF1 antagonisti antalarmin, sıçanlarda CRF ile oluşturulan anksiyojenik-benzeri etkiyi yükseltilmiş artı labirentinde baskılamış ve savunmacı geri çekilme davranışını azaltmıştır. Bu etkilerin belirgin motor sedasyon olmadan görülmesi, stres devresinin farmakolojik olarak ayrıştırılabileceğini düşündürmüştür (Zorrilla, Valdez, Nozulak, Koob ve Markou, 2002).

CRF1 antagonisti DMP904 de sıçanlarda yükseltilmiş artı labirentinde açık kollarda geçirilen süreyi artırmış ve savunmacı geri çekilme davranışı ile anksiyolitik-benzeri profil göstermiştir. Akut ve 14 günlük uygulamalarda etkinliğin incelenmesi, tekrarlı tedavide tolerans gelişimi sorusunun deneysel olarak ele alınmasına olanak vermiştir (Lelas ve diğerleri, 2004).

Bununla birlikte CRF sisteminde sonuçlar hedeflenen reseptör ve bölgeye bağlıdır. Amigdala içine yapılan

mikroenjeksiyon çalışmaları CRF1 reseptörlerinin yükseltilmiş artı labirentindeki anksiyete benzeri davranışın düzenlenmesine katıldığını göstermiştir. Daha güncel çalışmalar insular korteksin ön ve arka bölümlerinde CRF reseptörlerinin farklı davranışsal sonuçlar oluşturabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular sistemik bir antagonistin etkisinin tek bir beyin bölgesine indirgenemeyeceğini gösterir (Cipriano, Gomes ve Nunes-de-Souza, 2016; Lopes, Reis-Silva, Rodrigues ve Crestani, 2024).

7. GLUTAMATERJİK SİSTEM VE MGLU2/3 RESEPTÖRLERİ

Glutamaterjik sistemin hedeflenmesi, doğrudan NMDA reseptör blokajından metabotropik glutamat reseptörlerinin modülasyonuna kadar farklı yaklaşımları kapsar. Grup II metabotropik glutamat reseptör agonisti LY354740, sıçan ve farelerde farklı anksiyete modellerinde anksiyolitik-benzeri etkiler göstermiştir. Yaklaşma-kaçınma testleri, dört-plaka testi, korku ile güçlendirilmiş irkilme ve yükseltilmiş artı labirenti bu bileşiğin değerlendirildiği başlıca deneysel düzeneklerdir (Kłodzińska ve diğerleri, 1999; Schoepp, Wright, Levine, Gaydos ve Potter, 2003).

Yükseltilmiş artı labirentinde LY354740'ın anksiyolitik-benzeri etkisi stresle ilişkili beyin bölgelerindeki c-Fos yanıtlarıyla birlikte incelenmiştir. Hipokampustaki stresle ilişkili c-Fos artışının baskılanması, davranışsal sonucun yalnızca hareket değişikliğine dayanmadığını destekleyen nörobiyolojik bir ölçüm sağlamıştır (Linden, Greene, Bergeron ve Schoepp, 2004).

Bu ilaç sınıfında motor kontrol yine gereklidir. LY354740 bazı deneylerde spontan lokomotor aktiviteyi azaltabilmiş, ancak motor koordinasyonu belirgin biçimde bozmamıştır (Kłodzińska ve diğerleri, 1999). Dolayısıyla bir bileşiğin anksiyolitik-benzeri

etkisini değerlendirirken yalnızca hedef reseptöre değil, aynı dozda ortaya çıkan genel davranış profiline de bakılmalıdır.

7.1. Ketamin ve NMDA Reseptör Blokağı

Ketaminin deneysel anksiyete modellerindeki sonuçları daha değişkendir. Bazı sıçan çalışmalarında anksiyolitik-benzeri etki bildirilirken, başka çalışmalarda akut ketamin açık kol araştırmasını azaltmış veya belirgin etki oluşturmamıştır. Bu farklılık doz, uygulama-test aralığı, kullanılan test ve deneysel modellerle ilişkilidir (Engin, Treit ve Dickson, 2009; Silote ve diğerleri, 2020).

2026 tarihli sistematik derleme, kemirgenlerde ketaminin anksiyete ve travma sonrası stresle ilişkili modellerdeki etkilerinin yönetsel olarak heterojen olduğunu göstermiştir. Derlemede özellikle model tipi, doz ve test zamanlamasının sonuçları önemli ölçüde etkilediğı vurgulanmıştır. Bu durum ketamini tek yönlü bir “anksiyolitik” olarak sınıflandırmak yerine, deneysel koşullara bağılı bir glutamaterjik modölatör olarak değerlendirmeyi gerektirir (Lemeshova ve diğerleri, 2026).

8. OREKSİN SİSTEMİ VE TEHDİT YANITI

Oreksin nöronları hipotalamustan köken alır ve uyanıklık, motivasyon ve stres yanıtıyla ilişkili geniş projeksiyonlara sahiptir. Bu sistemin anksiyete farmakolojisindeki önemi, özellikle aşırı uyarılmışlık ve panik benzeri yanıtların düzenlenmesiyle ilişkilidir. Oreksin-1 reseptörünün blokağı bu nedenle yeni anksiyolitik hedeflerden biri olarak araştırılmıştır.

SB-334867 ile yapılan sıçan çalışmasında oreksin-1 reseptör antagonizmi kedi kokusuna bağılı kaçınma davranışını azaltmış, ancak yükseltilmiş artı labirentinde aynı etki görülmemiştir. Yüksek dozda genel aktivitenin azalması da

davranışsal yorum açısından önemli bulunmuştur. Bu sonuç oreksin sisteminin bütün anksiyete testlerinde aynı biçimde etkili olmadığını göstermektedir (Staples ve Cornish, 2014).

Daha translasyonel bir yaklaşımda seçici OX1R antagonisti JNJ-61393215, sıçanlarda karbondioksit ile oluşturulan panik benzeri yanıtta doza bağlı azalma oluşturmuş; bazal lokomotor ve otonom aktivite üzerinde sınırlı etki göstermiştir. Aynı deneysel provokasyonun insanlarda da kullanılması, hayvan modelinden insana geçişte aynı farmakolojik sorunun sınanmasına örnek oluşturmuştur (Salvadore ve diğerleri, 2020).

9. ENDOKANNABİNOİD SİSTEM VE FAAH İNHİBİSYONU

Endokannabinoid sistemde doğrudan CB1 agonizmi ile endojen anandamid sinyalini uzatmak aynı farmakolojik işlem değildir. Yağ asidi amid hidrolaz (FAAH), anandamidin yıkımında görev alır. FAAH inhibisyonu endojen sinyali artırarak özellikle stres altında ortaya çıkan anksiyete benzeri davranışın düzenlenmesi için araştırılmıştır.

FAAH geni çıkarılmış farelerde yükseltilmiş artı labirenti ve aydınlık-karanlık kutusunda azalmış anksiyete benzeri davranış bildirilmiştir. C57BL/6N farelerde URB597 ise yükseltilmiş artı labirentinde anksiyolitik-benzeri etki oluşturmuştur. Genetik ve farmakolojik etkilerin CB1 antagonisti rimonabant ile engellenmesi, CB1 reseptörlerinin bu davranışsal değişikliklerdeki rolünü desteklemiştir (Moreira, Kaiser, Monory ve Lutz, 2008).

FAAH inhibisyonunun etkisi bütün modellerde aynı değildir. URB597 ve OL-135 gibi inhibitörlerin farklı fare testlerinde değişken sonuçlar oluşturması, endokannabinoid

sistemin başlangıç stres düzeyi ve deney koşullarına duyarlı olduğunu göstermektedir (Naidu ve diğerleri, 2007). Merkezi amigdalaya URB597 mikroadjektasyonu, yüksek anksiyete fenotipine sahip msP sıçanlarda kısıtlama stresinin anksiyojenik etkisini azaltırken, Wistar sıçanlarda aynı etki görülmemiştir (Stopponi ve diğerleri, 2018).

10. YENİ HEDEFLERİN DENEYSEL FARMAKOLOJİDE SINANMASI

Yeni bir anksiyolitik hedefin değerlendirilmesinde yalnızca tek bir davranış testinde anlamlı fark bulunması yeterli değildir. İlk aşamada doz-yanıt ilişkisi belirlenmeli, ardından motor aktivite ve koordinasyon gibi karıştırıcı etkiler incelenmelidir. Aynı hedefe yönelik farklı farmakolojik araçların benzer sonuç vermesi mekanistik güveni artırır. Antagonistle etkinin geri çevrilmesi, genetik kayıp modeli veya bölgesel mikroadjektasyon gibi yaklaşımlar da nedensel yorumu güçlendirebilir.

CRF, oreksin ve FAAH örnekleri bu yaklaşımın önemini göstermektedir. CRF1 antagonisti stres altında etkili olup bazal koşulda etkisiz kalabilir; OX1R antagonisti yırtıcı kokusu modelinde etkili olduğu hâlde yükseltilmiş artı labirentinde etkisiz olabilir; FAAH inhibisyonu ise başlangıç stres düzeyine ve kullanılan fare hattına göre değişen sonuçlar verebilir. Bu nedenle “yeni hedef” kavramı bütün anksiyete biçimlerinde aynı yönde etki gösteren tek bir moleküler anahtar anlamına gelmez.

Deneysel farmakolojide zamanlama da hedef kadar önemlidir. Akut uygulama reseptörün kısa süreli davranışsal etkisini gösterirken tekrarlı uygulama tolerans, duyarlılaşma veya sinaptik uyum süreçlerini ortaya çıkarabilir. Ketamin gibi hızlı ve zamanla değişen etkileri olan bileşiklerde uygulama ile davranış testi arasındaki süre özellikle belirleyicidir. Benzer biçimde

serotonerjik ilaçlarda akut ve kronik etkilerin aynı başlık altında birleştirilmesi yanıltıcı olabilir.

11. VETERİNER FARMAKOLOJİ AÇISINDAN DENEYSEL BULGULARIN ÖNEMİ

Deney hayvanlarında elde edilen anksiyolitik bulgular veteriner farmakoloji açısından iki yönlü önem taşır. Birincisi, fare ve sıçan modelleri yeni merkezi sinir sistemi ilaçlarının hedef doğrulaması ve güvenilirlik değerlendirmesinde temel prelinik araçlardır. İkincisi, anksiyete ve korku davranışları köpek ve kedi gibi klinik veteriner türlerinde de farmakolojik müdahale gerektirebilir. Bununla birlikte rodente etkili bir doz veya davranış profili doğrudan hedef türe aktarılmamalıdır.

Türler arasında ilaç metabolizması ve farmakokinetik özellikler önemli farklılıklar gösterebilir. Özellikle CYP izoformlarının ekspresyonu ve katalitik etkinliği türler arasında aynı değildir (Martignoni, Groothuis ve de Kanter, 2006). Bu nedenle deneysel kemirgen verisi hedefin biyolojik olarak anlamlı olduğunu gösterebilir; ancak veteriner türde dozun ve klinik etkinliğin ayrıca belirlenmesi gerekir. Özellikle sedasyon ile anksiyolizin ayrılması veteriner davranış farmakolojisinde önemlidir. Hayvanın daha az hareket etmesi, korkunun veya tehdit algısının azaldığını tek başına göstermez.

Bu yaklaşım aynı zamanda hayvan refahı açısından da önem taşır. Anksiyolitik adayların değerlendirilmesinde ağır stres oluşturan modeller yalnızca daha büyük grup farkı üretmek amacıyla kullanılmamalıdır. Bilimsel amaç için gerekli en düşük stres yükü seçilmeli, sonlandırma ölçütleri önceden belirlenmeli ve davranışsal sonuçlar fizyolojik ya da motor yan etkilerle birlikte yorumlanmalıdır.

12. DENEYSEL ÇALIŞMALARIN KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Başlıca deneysel yaklaşımlar birlikte değerlendirildiğinde klasik ve yeni anksiyolitik hedeflerin farklı kanıt türlerine dayandığı görülmektedir. Benzodiazepinlerde reseptör alt tipi ile davranış arasındaki ilişki genetik fare modelleriyle güçlü biçimde desteklenmiştir. Serotonerjik sistemde aynı reseptör ailesini hedefleyen bileşikler farklı dozlarda zıt sonuçlar oluşturabilmektedir. CRF, oreksin ve endokannabinoid sistemlerinde ise stresin türü ve beyin bölgesi sonucu belirgin biçimde değiştirebilmektedir. Glutamaterjik yaklaşımlar da test zamanı ve dozun önemini göstermektedir.

Tablo 1. Deney Hayvanlarında Seçilmiş Anksiyolitik Hedefler ve Temel Bulgular

Farmakolojik yaklaşım	Deneysel model	Temel yorum	Kaynak
Diazepam/GABA-A	Genetik fare modelleri; anksiyete ve motor testleri	$\alpha 1$ ve $\alpha 2$ alt birimlerinin sedasyon ve anksiyolizde farklı rolleri	Rudolph ve diğerleri, 1999; Löw ve diğerleri, 2000
Buspiron/5-HT _{1A}	Siçan; EPM, aydınlık-karanlık, açık alan	Doza ve devreye bağlı anksiyolitik veya anksiyojenik profil	Kostowski ve diğerleri, 1992; Kumar ve diğerleri, 2016
Gabapentin/ $\alpha 2\delta$	Fare ve siçan; çatışma, aydınlık-karanlık, X-labirenti	Birden fazla modelde anksiyolitik-benzeri etki; etkili doz teste göre değişir	Singh ve diğerleri, 1996
DMP904/CRF1	Siçan; EPM ve savunmacı geri çekilme	Akut ve tekrarlı uygulamada anksiyolitik-benzeri etki	Lelas ve diğerleri, 2004
LY354740/mGlu2/3	Fare ve siçan; EPM, irkilme ve çatışma testleri	Anksiyolitik-benzeri profil; bazı koşullarda lokomotor azalma	Kłodzińska ve diğerleri, 1999; Linden ve diğerleri, 2004
SB-334867/OX1R	Siçan; yarıtcı koku ve EPM	Yarıtcı koku kaçınmasında etki; EPM'de belirgin etki yok	Staples ve Cornish, 2014
URB597/FAAH	FAAH-/- ve C57BL/6N fareler; EPM ve aydınlık-karanlık	Anksiyolitik-benzeri etki; CB1 antagonizmiyle engellenme	Moreira ve diğerleri, 2008
Ketamin/NMDA	Siçan ve fare; farklı anksiyete/korku testleri	Doz, model ve test zamanına göre değişken sonuçlar	Silote ve diğerleri, 2020; Lemeshova ve diğerleri, 2026

Tabloda her çalışma farklı tür, doz, uygulama yolu ve davranış modeli kullanmıştır. Bu nedenle sonuçların karşılaştırılmasında hedef kadar deneysel bağlam da dikkate alınmalıdır.

13. SONUÇ

Anksiyetenin deneysel farmakolojisi, klasik anksiyolitiklerin davranışsal etkilerini açıklamanın ötesinde yeni tedavi hedeflerinin sınanması için bir çerçeve sunar. Benzodiazepin çalışmaları GABA-A reseptör alt tiplerinin anksiyoliz ve sedasyondaki farklı rollerini ortaya koymuştur. Serotonerjik deneyler doz ve devreye bağlı çift yönlü yanıtları göstermiştir. CRF, mGlu2/3, oreksin ve FAAH çalışmaları ise yeni hedeflerin etkisinin stres düzeyi, beyin bölgesi ve kullanılan davranış modeline göre değişebileceğini göstermektedir.

Bu nedenle güçlü bir deneysel sonuç, yalnızca bir testte istatistiksel fark bulunmasına dayanmaz. Doz-yanıt ilişkisinin gösterilmesi, motor ve sedatif etkilerin kontrol edilmesi, farklı davranış modellerinin uygun biçimde kullanılması ve mümkün olduğunda mekanizmanın antagonist, genetik model veya bölgesel müdahaleyle doğrulanması gerekir. Deney hayvanlarından elde edilen bulgular yeni anksiyolitiklerin geliştirilmesi için önemlidir. Ancak türler arası aktarım, farmakokinetik farklılıklar ve davranışsal ölçümlerin sınırları dikkate alınarak yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Chaki, S., Nakazato, A., Kennis, L., Nakamura, M., Mackie, C., Sugiura, M., ... Steckler, T. (2004). Anxiolytic- and antidepressant-like profile of a new CRF1 receptor antagonist, R278995/CRA0450. *European Journal of Pharmacology*, 485(1–3), 145–158. doi:10.1016/j.ejphar.2003.11.032
- Cipriano, A. C., Gomes, K. S. ve Nunes-de-Souza, R. L. (2016). CRF receptor type 1 (but not type 2) located within the amygdala plays a role in the modulation of anxiety in mice exposed to the elevated plus maze. *Hormones and Behavior*, 81, 59–67. doi:10.1016/j.yhbeh.2016.03.002
- Engin, E., Treit, D. ve Dickson, C. T. (2009). Anxiolytic- and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. *Neuroscience*, 161(2), 359–369. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.038
- Griebel, G. ve Holmes, A. (2013). 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(9), 667–687. doi:10.1038/nrd4075
- Kłodzińska, A., Chojnacka-Wójcik, E., Palucha, A., Branski, P., Popik, P. ve Pilc, A. (1999). Potential anti-anxiety, anti-addictive effects of LY354740, a selective group II glutamate metabotropic receptors agonist in animal models. *Neuropharmacology*, 38(12), 1831–1839. doi:10.1016/S0028-3908(99)00066-0
- Kostowski, W., Dyr, W., Krzascik, P., Järbe, T. ve Archer, T. (1992). 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptor agonists in animal models of depression and anxiety. *Pharmacology & Toxicology*, 71(1), 24–30. doi:10.1111/j.1600-0773.1992.tb00515.x

- Kumar, J. R., Rajkumar, R., Lee, L. C. ve Dawe, G. S. (2016). Nucleus incertus contributes to an anxiogenic effect of buspirone in rats: Involvement of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*, 110, 1–14. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.07.019
- La-Vu, M., Tobias, B. C., Schuette, P. J. ve Adhikari, A. (2020). To approach or avoid: An introductory overview of the study of anxiety using rodent assays. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 145. doi:10.3389/fnbeh.2020.00145
- Lelas, S., Wong, H., Li, Y. W., Heman, K. L., Ward, K. A., Zeller, K. L., ... McElroy, J. F. (2004). Anxiolytic-like effects of the corticotropin-releasing factor1 antagonist DMP904 administered acutely or chronically at doses occupying central CRF1 receptors in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 309(1), 293–302. doi:10.1124/jpet.103.058784
- Lemeshova, A., Patel, K. A., Bloom, A. J., Golan, L., Haidari, H., Limbada, A., ... Honeycutt, J. A. (2026). A systematic review of ketamine's anxiolytic potential in rodent behavioral models of anxiety and PTSD. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 259, 174144. doi:10.1016/j.pbb.2025.174144
- Linden, A.-M., Greene, S. J., Bergeron, M. ve Schoepp, D. D. (2004). Anxiolytic activity of the mGlu2/3 receptor agonist LY354740 on the elevated plus maze is associated with the suppression of stress-induced c-Fos in the hippocampus and increases in c-Fos induction in several other stress-sensitive brain regions. *Neuropsychopharmacology*, 29(3), 502–513. doi:10.1038/sj.npp.1300321

- Lopes, L. M., Reis-Silva, L. L., Rodrigues, B. ve Crestani, C. C. (2024). Pharmacological manipulation of corticotropin-releasing factor receptors in the anterior and posterior subregions of the insular cortex differently affects anxiety-like behaviors in the elevated plus maze in rats. *BioMed Research International*, 2024, 8322844. doi:10.1155/2024/8322844
- Löw, K., Crestani, F., Keist, R., Benke, D., Brünig, I., Benson, J. A., ... Rudolph, U. (2000). Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science*, 290(5489), 131–134. doi:10.1126/science.290.5489.131
- Marcinkiewicz, C. A., Mazzone, C. M., D'Agostino, G., Halladay, L. R., Hardaway, J. A., DiBerto, J. F., ... Kash, T. L. (2016). Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature*, 537(7618), 97–101. doi:10.1038/nature19318
- Martignoni, M., Groothuis, G. M. M. ve de Kanter, R. (2006). Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2(6), 875–894. doi:10.1517/17425255.2.6.875
- Moreira, F. A., Kaiser, N., Monory, K. ve Lutz, B. (2008). Reduced anxiety-like behaviour induced by genetic and pharmacological inhibition of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is mediated by CB1 receptors. *Neuropharmacology*, 54(1), 141–150. doi:10.1016/j.neuropharm.2007.07.005
- Naidu, P. S., Varvel, S. A., Ahn, K., Cravatt, B. F., Martin, B. R. ve Lichtman, A. H. (2007). Evaluation of fatty acid amide hydrolase inhibition in murine models of emotionality.

Psychopharmacology, 192(1), 61–70.
doi:10.1007/s00213-006-0689-4

Pellow, S., Chopin, P., File, S. E. ve Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14(3), 149–167. doi:10.1016/0165-0270(85)90031-7

Rodgers, R. J. ve Dalvi, A. (1997). Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 21(6), 801–810. doi:10.1016/S0149-7634(96)00058-9

Rosso, M., Wirz, R., Loretan, A. V., Sutter, N. A., Pereira da Cunha, C. T., Jaric, I., ... Voelkl, B. (2022). Reliability of common mouse behavioural tests of anxiety: A systematic review and meta-analysis on the effects of anxiolytics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 143, 104928. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104928

Rudolph, U., Crestani, F., Benke, D., Brünig, I., Benson, J. A., Fritschy, J. M., ... Möhler, H. (1999). Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acidA receptor subtypes. *Nature*, 401(6755), 796–800. doi:10.1038/44579

Salvadore, G., Bonaventure, P., Shekhar, A., Johnson, P. L., Lord, B., Shireman, B. T., ... Drevets, W. C. (2020). Translational evaluation of novel selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in an experimental model for panic in rodents and humans. *Translational Psychiatry*, 10, 308. doi:10.1038/s41398-020-00937-9

Schoepp, D. D., Wright, R. A., Levine, L. R., Gaydos, B. ve Potter, W. Z. (2003). LY354740, an mGlu2/3 receptor

- agonist as a novel approach to treat anxiety/stress. *Stress*, 6(3), 189–197. doi:10.1080/1025389031000146773
- Silote, G. P., de Oliveira, S. F. S., Ribeiro, D. E., Machado, M. S., Andreatini, R., Joca, S. R. L. ve Beijamini, V. (2020). Ketamine effects on anxiety and fear-related behaviors: Current literature evidence and new findings. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 100, 109878. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.109878
- Singh, L., Field, M. J., Ferris, P., Hunter, J. C., Oles, R. J., Williams, R. G. ve Woodruff, G. N. (1996). The antiepileptic agent gabapentin possesses anxiolytic-like and antinociceptive actions that are reversed by D-serine. *Psychopharmacology*, 127(1), 1–9. doi:10.1007/BF02805968
- Staples, L. G. ve Cornish, J. L. (2014). The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 attenuates anxiety in rats exposed to cat odor but not the elevated plus maze: An investigation of Trial 1 and Trial 2 effects. *Hormones and Behavior*, 65(3), 294–300. doi:10.1016/j.yhbeh.2013.12.014
- Stopponi, S., Fotio, Y., Domi, A., Borruto, A. M., Natividad, L., Roberto, M., ... Cannella, N. (2018). Inhibition of fatty acid amide hydrolase in the central amygdala alleviates co-morbid expression of innate anxiety and excessive alcohol intake. *Addiction Biology*, 23(6), 1223–1232. doi:10.1111/adb.12573
- Taylor, C. P., Angelotti, T. ve Fauman, E. (2007). Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2$ -delta subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Research*, 73(2), 137–150. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.09.008

- Zhu, S., Noviello, C. M., Teng, J., Walsh, R. M., Jr., Kim, J. J. ve Hibbs, R. E. (2018). Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature*, 559(7712), 67–72. doi:10.1038/s41586-018-0255-3
- Zorrilla, E. P., Valdez, G. R., Nozulak, J., Koob, G. F. ve Markou, A. (2002). Effects of antalarmin, a CRF type 1 receptor antagonist, on anxiety-like behavior and motor activation in the rat. *Brain Research*, 952(2), 188–199. doi:10.1016/S0006-8993(02)03189-X

VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİSİ
GÜNCEL KONULAR VE
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com