



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ARI SÜTÜNÜN DEPRESYON, ANKSİYETE, ÖĞRENME VE
BELLEK ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

ŞEYMA NUR BAŞARIR BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. PELİN TANYERİ

2024-SAKARYA

**ARI SÜTÜNÜN DEPRESYON, ANKSİYETE, ÖĞRENME VE
BELLEK ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

ŞEYMA NUR BAŞARIR BOZKURT

UZMANLIK TEZİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. PELİN TANYERİ

2024-SAKARYA

TEZ ONAYI



BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06/04/2022 tarihinde 23 sayılı kararı ile onay olarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Adı-Soyadı

İmza

Şeyma Nur BAŞARIR BOZKURT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim babacan tavrıyla yol gösterici davranan, bilimsel katkı ve destekleri ile akademisyenlik yolumun önünü açan, danışman olmamasına rağmen tezime her türlü desteği veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU'na teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca toksikoloji laboratuvarı ve hayvan deneyleri ile ilgili tüm bilgi ve tecrübelerini mütevazilikle aktaran, her fırsatta akademik katkı ve desteklerini üzerimden eksik etmeyen sevgili tez danışmanı hocam Prof. Dr. Pelin TANYERİ'ye teşekkür ederim. Asistanlığımın sonlarına doğru bölümümüze katılmasına rağmen kısa sürede bilimsel dünyada ufkumu genişleten sayın hocam Dr. Öğr.Üyesi Taha TAVACI'ya teşekkür ederim. Hayatıma girdiği o mükemmel günden beri yaşama sevincimin mimarı olan, yaşadığım her zorlukta ve güçlükte gölgesini hep üzerimde hissettiğim, tüm asistanlık ve tez sürecimde stresimi ve yorgunluğumu, sabrı şefkati ve aşkıyla yok eden, doğmamış embriyolarımın babası sevgili eşim Emrah BOZKURT'a teşekkür ederim. Bu yaşıma kadar beni madden ve manen her türlü doygunluğa ulaştıran, tez sürecime direkt olmasa da gösterdikleri sevgi ve destek ile büyük yardımları dokunan, canım annem ve babama, kardeşlerim Tahir Burak ve Mahmut Esat'a teşekkür ederim. Asistanlığımın 2. yılında bölümümüze katılıp iş yükümü büyük oranda azaltan, stresli iş günlerimi eğlenceli hale getiren, tüm mutlu ve üzüntülü anlarımda yanımda olan canım çömezim, kardeşim Ass.Dr. Dilara ORMANCI'ya ve onun eşi, sevgili kumam Ass.Dr. Halil İbrahim ORMANCI'ya teşekkür ederim. Fakültede 6 yıl boyunca ev arkadaşım olup bana katlanan, kız kardeşim yok dedirtmeyen, asistanlık ve tez süreci dahil her zorlu süreçte desteğiyle beni hep daha yukarıya taşıyan ömürlük dostum Ass.Dr. Merve KANÇELTİK'e teşekkür ederim. Tıp fakültesinin zorlu eğitimini gösterdikleri arkadaşlık ile kolaylaştıran, en mutlu ve en zor zamanlarımda ılık hızı ile yanımda biten sevgili meslektaşlarım can dostlarım Uzm.Dr. Merve Nur MANAV'a, Dr. Merve KORKMAZ'a ve Uzm.Dr. Fatime PARLAK'a teşekkür ederim. Tez deneylerimin yapım aşamasında yardımcı olan bölüm arkadaşım Ass.Dr. Fatma Nur DEMİR'e teşekkür ederim. Saygılarımla

Dr. Şeyma Nur BAŞARIR BOZKURT

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Arı Sütü Kullanım Tarihçesi	3
2.2. Arı Sütü Kimyasal Yapısı	3
2.3. Arı Sütü Farmakokinetiği.....	4
2.3.1. Absorbsiyon.....	5
2.3.2. Dağılım	5
2.3.3. Metabolizma	5
2.3.4. Atılım	6
2.4. Arı Sütü Farmakodinamisi	6
2.5. Arı Sütü Yan Etkileri	7
2.6. Arı Sütü İlaç Etkileşimleri.....	8
2.7. Arı Sütü Endikasyonları	9
2.8. Arı Sütü Kontrendikasyonları.....	10
2.9. Arı Sütü Hakkındaki Diğer Çalışmalar	11
2.10. Depresyon ve Modelleri	13
2.10.1. Reserpin etkisi	14
2.10.2. Apomorfine bağlı hipotermi.....	14
2.10.3. 5-hidroksitriptofana bağlı davranış değişiklikleri	15
2.10.4. Psikostimulan yoksunluğu	15
2.10.5. Öğrenilmiş çaresizlik	16
2.10.6. Zorunlu yüzme testi	17
2.10.7. Kuyruktan asma testi.....	18

2.10.8.	Olfaktor bulbektomi	18
2.10.9.	Kronik hafif stres	19
2.10.10.	Sosyal stres	20
2.10.11.	Genetik modeller.....	21
2.11.	Anksiyete ve Modelleri	23
2.11.1.	Yükseltilmiş artı labirent testi	24
2.11.2.	Yükseltilmiş T-labirent testi.....	25
2.11.3.	Açık alan testi	25
2.11.4.	Merdiven testi	26
2.11.5.	Sosyal izolasyon testi	27
2.11.6.	Sosyal etkileşim testi.....	28
2.11.7.	Delikli kutu testi.....	29
2.11.8.	Yabancı kokuya maruz bırakma	30
2.11.9.	Şartlı zıtlasma testi.....	30
2.11.10.	Savunmaya yönelik gömme testi.....	33
2.11.11.	Ayak şoku testi	33
2.11.12.	Dört tabaka testi	34
2.12.	Öğrenme Bellek ve Modelleri	35
2.12.1.	İki obje-yeni obje tanıma testi	35
2.12.2.	Gecikmeli su labirenti testi.....	36
2.12.3.	Korku ile şartlandırma	37
2.12.4.	Modifiye Barnes labirent testi	38
2.12.5.	Morris su labirenti.....	39
2.12.6.	Nesne-lokasyon belleği testi.....	40
2.12.7.	Pasif sakınma testi	41
2.12.8.	T ve Y labirent testleri	42
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1.	Deney Hayvanları	44
3.2.	Kimyasal Maddeler	44
3.3.	Deneyler.....	44
3.3.1.	Zorunlu yüzme testi	44
3.3.2.	Yükseltilmiş artı labirent testi	45

3.3.3 Pasif sakınma testi	46
3.3.4 Morris su labirenti testi	46
3.3.5 Lokomotor aktivite (açık alan testi)	47
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	47
4. BULGULAR	48
4.1. Arı Sütünün Zorunlu Yüzme Testinde Hareketsizlik Zamanı Üzerine Etkisi	48
4.2 Arı Sütünün Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık Kola Giriş Sayısı ve Açık Kolda Harcanan Zaman Üzerine Etkisi	49
4.3 Arı Sütünün Pasif Sakınma Testinde Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi	51
4.4 Arı Sütünün Morris Su Labirenti Testinde Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi	52
4.5 Lokomotor Aktivite Testi	53
4.TARTIŞMA VE SONUÇ	54
5.KAYNAKLAR.....	75
6.EKLER.....	Error! Bookmark not defined.
EK-1. Etik kurul kararı.....	95
7. ÖZGEÇMİŞ.....	104

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

10-HDA:	10-hidroksi-2-dekosenoik asit
5-HTP:	5-Hidroksitriptofan
Ach:	Asetilkolin
AcMRJP:	Apis cerana'dan elde edilen rekombinant MRJP
AMP N1-oksit:	Aktif nükleotid bileşeni
ANOVA:	Varyans analizi
APP:	Amiloid öncü protein
ARE:	Antioksidan tepkili element
Arg-Tyr:	Arjinin-tirozin
A β :	Amiloid beta
BBB:	Kan-beyin bariyeri
BDNF:	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
cAMP:	Siklik adenosin monofosfat
CAT:	Katalaz
COX-2:	siklooksijenaz 2
CS:	Koşullu uyarıcı
DEHB:	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
DPPH:	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
FLS:	Fibroblast benzeri sinoviyosit
GABA:	Gama amino bütirik asit
GDNF:	Glial hücre hattından türetilen nörotropik faktör
GPx:	Glutasyon peroksidaz
GSH:	Glutasyon
HDAC:	Histon deasetilaz
HO-1:	Hem oksijenaz-1
HPO-DAEE:	4-hidroperoksi-2-dekenoik asit etil esteri
HuIFN- α N3:	İnsan interferon-alfa
IL-1:	İnterlökin-1
IL-1ra:	IL-1 reseptörü antagonisti

IL-1 β : İnterlökin-1 beta
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
İp: İntraperitoneal
JNK: c-Jun N-terminal kinaz
LPS: Lipopolisakkarit
Lys-Tyr: Lizin-tirozin
MCP-1: Monosit kemotaktik protein-1
MDA: Malondialdehit
MRJP: Temel arı sütü proteini
MRJP2: Temel arı sütü proteini 2
MRJP3: Temel arı sütü proteini 3
mRNA: Haberci ribo nükleik asit
NAD⁺: Nikotinamid adenin dinükleotid
NaMN: Nikotinik asit mononükleotid
NF- κ B: Nükleer faktör kappa B
NGF: Sinir büyüme faktörü
NIH 3T3: Fare embriyonik fibroblastlarının hücre dizisi
Nrf2: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
NSC: Nöral kök hücre
OSH: Ortalamanın standart hatası
PC12: Progenitör hücreler
RAGE: İleri glikasyon son ürünleri reseptörü
REM: Hızlı göz hareketi
RNS: Reaktif azot türleri
ROS: Reaktif oksijen radikalleri
SA: Sebasik asit
SF: Serum fizyolojik
SOD: Süperoksit dismutaz
SÜDETAM: Sakarya üniversitesi deney hayvanları merkezi
TCA: Trikarboksilik asit
THP-1: Akut monositik lösemi hastasından türetilen insan monositik hücre dizisi

TNF- α : Tümör nekrozis faktörü alfa

TPR: Tandem pentapeptit tekrarları

Tyr-Tyr: Tirozin-tirozin

YALT: yükseltilmiş artı labirent testi

ZYT: Zorunlu yüzme testi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İmipramin ve arı sütünün zorunlu yüzme testinde hareketsizlik zamanı üzerine etkisi.

Şekil 2a. Diazepam ve arı sütünün yükseltilmiş artı labirent testinde açık kola giriş sayısı üzerine etkisi.

Şekil 2b. Diazepam ve arı sütünün yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda harcanan zaman üzerine etkisi.

Şekil 3. Skopolamin ve arı sütü ve kombinasyon gruplarının pasif sakınma testinde gecikme süresi üzerine etkisi.

Şekil 4. Skopolamin, arı sütü ve kombinasyon gruplarının Morris su labirenti testinde kaçış platformu kadranında harcanan zaman üzerine etkisi.

Şekil 5. Kontrol, diazepam, imipramin, skopolamin, arı sütü ve kombinasyon gruplarının lokomotor aktivite testinde gidilen mesafe üzerine etkisi.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Arı sütü, genellikle kraliçe arıları ve genç işçi larvalarını beslemek için kullanılan, dadı arıların hem hipofarenks hem de mandibular bezleri tarafından salgılanan doğal sarımsı beyaz bir maddedir. Biz bu çalışmamızla güncel literatürde net olarak aydınlatılamamış olan arı sütünün depresyon, anksiyete, öğrenme ve bellek üzerine etkilerini deneysel olarak araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Bu çalışma 20-25 gram ağırlığında 9-12 haftalık 74 adet erkek BALB/c cinsi fare kullanılarak yapıldı. Davranış deneyleri zorunlu yüzme testi (ZYT), yükseltilmiş artı labirent testi (YALT), Morris su labirenti testi ve pasif sakınma testi olarak sırayla yapıldı. Deney grupları n=10 olarak planlandı; ancak lokomotor aktivite testi ile değerlendirildikten sonra lokomasyon aktiviteleri yeterli olmayan fareler deneye alınmadı. Arı sütü 50,100 ve 200 mg/kg olmak üzere 3 farklı dozda uygulandı.

BULGULAR: Arı sütünün tüm dozları ZYT’de hareketsizlik süresini önemli ölçüde azalttı. Arı sütünün tüm dozları YALT’de açık kollarda geçirilen süreyi önemli ölçüde arttırdı. Pasif sakınma testinde skopolaminle bozulan bilişsel performans 200 mg/kg dozdaki arı sütü ile önemli ölçüde iyileşti. Morris su labirenti testinde; arı sütünün tüm dozları hedef kadranda geçirilen süreyi önemli ölçüde artırdı. Ayrıca, 200 mg/kg arı sütü, hedef kadranda geçirilen süredeki skopolamine bağlı azalmayı tersine çevirdi.

SONUÇ: Yaptığımız davranış deneylerinin sonucunda arı sütünün anksiyolitik ve antidepresan etkinliği olduğunu ve bozulmuş belleği iyileştirdiğini bulduk. Bu etkilerin arı sütünün 10-HDA ve MRJP gibi maddeler içeren zengin bir içeriğinin olması ve hem sitoprotektif hem de nöroprotektif etkileri sayesinde olması muhtemeldir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, arı sütü, bellek, depresyon, öğrenme.

ABSTRACT

Effects of royal jelly on depression, anxiety, learning and memory in mice experimentally investigated

AIM: Royal jelly is a natural yellowish-white substance secreted by both the hypopharyngeal and mandibular glands of nanny bees, usually used to feed queen bees and young worker larvae. In this study, we aimed to experimentally investigate the effects of royal jelly on depression, anxiety, learning and memory, which have not been clearly clarified in the current literature.

MATERIALS AND METHODS: 74 male BALB/c mice weighing 20-25 g and 9-12 weeks of age were used in this study. Behavioural experiments were evaluated using as forced swimming test, elevated plus maze test, Morris water maze test and passive avoidance test. The experimental groups were planned as n=10; however, mice with insufficient locomotor activity after evaluation with locomotor activity test were not included in the experiment. Royal jelly was administered by 3 different doses of 50, 100 and 200 mg/kg.

RESULTS: All doses of royal jelly significantly decreased the immobility time in FST. All doses of royal jelly significantly increased the time spent in open arms in the EPM. Cognitive performance impaired by scopolamine in the passive avoidance test was significantly improved by royal jelly at a dose of 200 mg/kg. In the Morris water maze test; all doses of royal jelly significantly increased the time spent in the target quadrant. Moreover, 200 mg/kg royal jelly reversed the scopolamine-induced decrease in the time spent in the target quadrant.

CONCLUSION: As a result of our behavioural experiments, we found that royal jelly has anxiolytic and antidepressant activity and improves impaired memory. These effects are likely to be due to the rich content of royal jelly containing substances such as 10-HDA and MRJP and both cytoprotective and neuroprotective effects.

Keywords: Anxiety, depression, learning, memory, royal jelly.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Arı sütü (royal jelly), arılar tarafından kraliçe arı ve larvaların beslenmesi için üretilen özel bir salgı maddesidir ve içeriğinde proteinler, lipitler, karbonhidratlar, vitaminler, mineraller ve biyoaktif bileşenler bulunmaktadır. Arı sütünün bu zengin içeriği, insan sağlığı üzerinde çeşitli potansiyel faydaları olabileceğini düşündürmektedir (Chen ve ark., 2010). Arı sütünün içeriğindeki proteinler, lipitler, karbonhidratlar, vitaminler, mineraller ve özellikle 10-hidroksi-2-dekosenoik asit (10-HDA) gibi biyoaktif bileşenler, sağlık üzerinde çeşitli olumlu etkiler sergileyebilir. Arı sütünün antioksidan, antiinflamatuar ve immünomodülatör özellikleri, bilim dünyasında dikkat çeken ve araştırılan konular arasındadır (Grippo ve ark., 2003). Depresyon ve anksiyete gibi ruhsal bozukluklar, modern toplumların karşı karşıya olduğu önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Bu sorunlar, bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir, işlevsizliğe neden olabilir ve genel sağlık maliyetlerini artırabilir. Öte yandan, öğrenme ve bellek yetenekleri, insan yaşamında kritik öneme sahiptir. Bu bilişsel süreçlerin sağlıklı işleyişi, kişinin günlük yaşamında başarılı olmasını ve zihinsel sağlığını sürdürmesini sağlar (Compos ve ark., 2013). Ayrıca, öğrenme ve bellek fonksiyonları da insan yaşamında kritik öneme sahiptir; bu fonksiyonların düzgün çalışması, kişinin günlük işlevselliğini ve zihinsel sağlığını korumasına yardımcı olur. Bu nedenle, bu bilişsel süreçlerin iyileştirilmesine yönelik araştırmalar da büyük önem taşımaktadır (Gawel ve ark., 2016).

Bu çalışma, doğal kaynaklı ve yan etkileri az olan terapötik ajanların keşfi açısından da önem taşımaktadır. Arı sütünün beyin sağlığı üzerindeki etkilerinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi, bu doğal ürünün terapötik potansiyelini daha iyi anlamamıza ve gelecekteki araştırmalarda kullanılmasına olanak tanıyabilir. Bu bağlamda, arı sütünün bilişsel sağlık üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmak hem bilimsel hem de klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın temel amacı arı sütünün depresyon ve anksiyete üzerindeki etkilerini, ayrıca öğrenme ve bellek performansı üzerindeki potansiyel etkilerini deneysel olarak araştırmaktır. Arı sütünün içeriğinde bulunan biyoaktif bileşenlerin sinir sistemi üzerindeki etkilerini anlamak ve bu bileşiklerin beyin fonksiyonları üzerindeki olası mekanizmalarını açıklığa

kavuşturmak hedeflenmektedir. Elde edilecek bulgular, arı sütünün farmakolojik açıdan değerlendirilmesini sağlayacak ve potansiyel olarak tedavi edici bir ajan olarak klinik uygulamalarda kullanılmasını teşvik edebilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Arı Sütü Kullanım Tarihçesi

Arı sütü, binlerce yıldır insanlar tarafından çeşitli kültürel ve tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Eski Mısırlılar, Çinliler, Yunanlılar ve diğer antik medeniyetler arı sütünün sağlık yararlarına inanırlardı ve çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanırlardı (Uygun ve ark., 2023). Antik Mısır'da, arı sütü firavunlar ve soylular için bir besin ve sağlık takviyesi olarak kabul edilirdi. Yunanlılar, arı sütünün gençlik ve uzun ömür üzerinde olumlu etkileri olduğuna inanıyorlardı ve sporcuların performansını artırmak için kullanırlardı. Çin tıbbında da arı sütü uzun ömür ve sağlık için önemli bir rol oynar ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır (Ago ve ark., 2007). Modern bilim ve araştırmalar, arı sütünün içeriğindeki biyoaktif bileşiklerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemiştir. Özellikle, 10-HDA arı sütünün en önemli biyoaktif bileşenlerinden biridir ve antioksidan, antimikrobiyal, anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğu bilinmektedir.

Arı sütünün tıbbi ve beslenme amaçlı kullanımı günümüzde de yaygın olarak devam etmektedir. Besin takviyeleri, kozmetik ürünler ve alternatif tıp alanlarında arı sütü ve içeriğindeki bileşiklerin potansiyel faydaları araştırılmaya ve değerlendirilmeye devam etmektedir. Bu bağlamda, arı sütünün tarihsel ve bilimsel olarak gelişen kullanımı, bugünün modern sağlık uygulamalarında önemli bir yer tutmaktadır (Bozkurt ve ark., 2023).

2.2. Arı Sütü Kimyasal Yapısı

Arı sütü arılar tarafından kraliçe arı ve larvaların beslenmesi için üretilen özel bir salgı maddesidir ve oldukça kompleks bir kimyasal yapıya sahiptir. Arı sütünün kimyasal bileşimi, içerdiği biyoaktif bileşenlerle bilinmektedir ve şunları içerebilir:

Proteinler ve Amino Asitler: Arı sütü, çeşitli proteinler içerir ve bu proteinlerin amino asit bileşimi oldukça zengindir. Özellikle, kraliçe arı larvalarının gelişimini desteklemek için gerekli olan önemli amino asitler bulunur (Sena ve ark., 2003).

Lipitler: Arı sütünde lipid içeriği mevcuttur ve bu lipitlerin çoğu özel yapıdaki yağ asitlerinden oluşur. Özellikle 10-HDA arı sütünün önemli bir bileşenidir ve antioksidan özellikleri ile bilinir (Kessler ve ark., 2005).

Karbonhidratlar: Arı sütü içindeki karbonhidratlar, çeşitli şekerlerden oluşur ve enerji sağlamak için kullanılır.

Vitaminler ve Mineraller: Arı sütü, çeşitli vitaminler (B kompleksi, C, D gibi) ve mineraller (kalsiyum, demir, çinko gibi) içerir. Bu vitaminler ve mineraller, genel sağlık ve bağışıklık sistemi fonksiyonları için önemlidir.

Biyoaktif Bileşenler: Arı sütü, sağlık üzerinde olumlu etkileri olan çeşitli biyoaktif bileşikler içerir. Bunlar arasında 10-HDA'nın yanı sıra, enzimler, hormonlar, antibakteriyel ve antiviral maddeler bulunabilir (Shabani ve ark., 2018).

Arı sütünün kimyasal yapısı, içerdiği bu bileşenlerin kombinasyonu ve oranıyla sağlık üzerinde çeşitli olumlu etkiler göstermesine olanak tanır. Özellikle, antioksidan, antimikrobiyal ve anti-enflamatuar özelliklere sahip olması, arı sütünün sağlık destekleyici özelliklerini güçlendirir. Bu bileşenlerin sinir sistemi üzerindeki etkileri de araştırılmakta olup, arı sütünün potansiyel farmakolojik kullanım alanlarını genişletmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Shoji ve ark., 2014).

2.3. Arı Sütü Farmakokinetiği

Arı sütünün farmakokinetiği hakkında detaylı bilgi sınırlıdır çünkü genellikle bu terim insan ilaçları için kullanılır ve arı sütünün insan vücudu üzerindeki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçleri hakkında kapsamlı çalışmalar mevcut değildir. Ancak, arı sütünün içerdiği bileşiklerin ve bunların insan vücudu üzerindeki etkilerinin araştırıldığını söyleyebiliriz. Bu bileşiklerin emilim ve biyoyararlanımı, genellikle ağızdan alındıktan sonra ne kadarının dolaşımında kalacağı ve hedef organlara ne kadarının ulaşabileceği gibi faktörlere bağlı olacaktır (Vogel ve Wood, 2014). Arı sütünün farmakokinetiği hakkında daha detaylı bilgi vermek zor çünkü bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve insan vücudunda arı sütünün emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımıyla ilgili çok az veri mevcuttur. Ancak, arı sütünün içeriğindeki biyoaktif bileşiklerin insan vücudu üzerindeki etkileri üzerine yapılan bazı araştırmalar mevcuttur (Henn ve Vollmayr, 2005). Arı sütünün içeriğindeki ana bileşenlerden biri olan 10-HDA araştırmacılar tarafından dikkatle incelenmektedir. Bu bileşik, arı sütünün antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinden sorumlu tutulmaktadır. Bazı çalışmalar, 10-HDA'nın insan vücudu tarafından nasıl metabolize edildiğini ve biyoyararlanımının ne olduğunu belirlemeye çalışmıştır (Rybnikova ve

ark., 2007). Arı sütünün farmakokinetiği üzerine yapılan sınırlı çalışmalardan elde edilen bulgular, arı sütünün genellikle sindirim sisteminden emildiğini, kan dolaşımına geçtiğini ve buradan hedef organlara dağıldığını göstermektedir. Ancak, bu süreçlerin tam olarak nasıl gerçekleştiği ve arı sütünün uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Tanyeri ve ark., 2021).

Sonuç olarak, arı sütünün farmakokinetiği hakkında daha fazla detaylı araştırmaya ihtiyaç vardır ve bu tür çalışmalar, arı sütünün potansiyel sağlık faydalarını ve klinik uygulamalarını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir (Herman ve ark., 1972).

2.3.1. Absorbsiyon

2.3.2. Dağılım

Arı sütünün dağılımı hakkında kesin bilgiler sınırlıdır, çünkü bu konuda yapılmış kapsamlı çalışmalar azdır. Ancak, arı sütünün içeriğindeki biyoaktif bileşiklerin dağılımı ve vücuttaki hedef organlara nasıl ulaştığı üzerine bazı genel bilgiler mevcuttur (Karakılıç ve ark., 2018). Arı sütü, sindirim sistemi tarafından emildikten sonra, içerdiği bileşikler kan dolaşımına geçer. Bu bileşiklerin bir kısmı kan-beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olabilir. Özellikle, arı sütündeki 10-HDA gibi lipofilik bileşiklerin beyin dokusuna geçiş potansiyeli üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Sanchez ve ark., 2004). Arı sütünün içeriğindeki diğer bileşenler (proteinler, vitaminler, mineraller vb.) ise genellikle vücudun farklı dokularına dağılabilir ve burada çeşitli biyolojik fonksiyonlara katkıda bulunabilirler. Örneğin, proteinler kas dokusunda sentezlenmeye yardımcı olabilirken, vitaminler ve mineraller metabolik süreçlerde rol oynayabilir (Tanyeri ve ark., 2021). Ancak, arı sütünün dağılım süreci hakkında daha kapsamlı ve spesifik verilere ihtiyaç vardır. Bu konuda yapılan araştırmalar, arı sütünün vücuttaki yolculuğunu ve içerdiği bileşenlerin hedef organlarda nasıl etki gösterdiğini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir (Porsolt ve ark., 1978).

2.3.3. Metabolizma

Arı sütünün metabolizması hakkında spesifik bilgiler sınırlıdır çünkü bu konuda yapılmış detaylı çalışmalar azdır. Ancak, arı sütündeki bileşiklerin insan vücudu tarafından nasıl işlendiği ve metabolize edildiği genel olarak incelenmiştir (Chen ve

ark., 2010). Arı sütünün içeriğindeki proteinler, lipitler, karbonhidratlar, vitaminler, mineraller ve diğer biyoaktif bileşenler, sindirim sistemi tarafından parçalanır ve emildikten sonra metabolize edilir. Bu süreç, genellikle karaciğer ve diğer dokularda gerçekleşir (Grippe ve ark., 2003). Örneğin, proteinler amino asitlere, lipitler yağ asitlerine ve karbonhidratlar şekerlere metabolize edilir. Özellikle, arı sütündeki 10-HDA gibi lipofilik bileşiklerin metabolizması üzerine bazı araştırmalar yapılmıştır. Bu bileşiklerin karaciğerde metabolize edilip edilmediği ve metabolizma ürünlerinin biyolojik etkileri üzerine çalışmalar devam etmektedir (Frye ve ark., 2000). Ancak arı sütünün metabolizması hakkında daha derinlemesine anlayış için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Özellikle, arı sütünün içeriğindeki bileşiklerin insan vücudu üzerindeki etkileri ve bu bileşiklerin metabolizması arasındaki ilişkinin netleştirilmesi önemlidir. Bu tür çalışmalar, arı sütünün potansiyel sağlık faydalarını anlamamıza ve klinik uygulamalarda kullanılmasına yol gösterebilir (Bibancas ve ark., 2007).

2.3.4. Atılım

Arı sütü, sindirim sistemi tarafından emildikten sonra, içeriğindeki bileşenler genellikle karaciğerde metabolize edilir ve metabolizma ürünleri böbrekler yoluyla idrarla atılır. Özellikle, suya çözünen vitaminler ve minerallerin çoğu böbrekler aracılığıyla atılırken, lipidler ve lipofilik bileşiklerin atılımı daha karmaşık olabilir (Baddley, 2012). Arı sütünün içeriğindeki 10-HDA gibi bileşiklerin atılımı üzerine yapılmış spesifik çalışmalar sınırlıdır. Bu bileşiklerin vücutta nasıl metabolize edildiği ve atıldığı konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Ago ve ark., 2007). Ancak, arı sütünün genellikle insan vücudunda zararlı yan etkileri olmayan doğal bir ürün olarak kabul edildiği unutulmamalıdır. Dolayısıyla, atılım mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, arı sütünün farmakolojik ve terapötik kullanımını desteklemek için önemli olacaktır (Bulas ve ark., 2015).

2.4. Arı Sütü Farmakodinamisi

Arı sütünün farmakodinamisi, içerdiği biyoaktif bileşiklerin vücutta nasıl etki gösterdiği ve bu etkilerin mekanizmalarını anlamak için önemlidir. Arı sütünün farmakodinamisi üzerine yapılan çalışmalar, özellikle içeriğindeki 10-HDA gibi ana bileşenlerin sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır (Gawel ve ark., 2016).

Antioksidan Etki: Arı sütü, içeriğindeki antioksidan bileşikler sayesinde serbest radikallerle savaşarak hücre hasarını azaltabilir. Bu antioksidan etki, oksidatif stresin azaltılmasına ve genel sağlık üzerinde olumlu etkilere yol açabilir.

Antimikrobiyal Etki: Arı sütündeki bazı bileşenler, antimikrobiyal özelliklere sahiptir ve bakteri, virüs ve mantarlarla mücadelede rol oynayabilir. Bu özellikler, arı sütünün bağışıklık sistemini destekleme potansiyeline katkıda bulunabilir.

Anti-enflamatuar Etki: Arı sütü, içeriğindeki bazı bileşiklerle inflamasyonu azaltabilir ve bu sayede inflamatuvar durumlarla mücadelede etkili olabilir. Bu özellik, özellikle bağışıklık sistemi yanıtlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

Sinir Sistemi Üzerindeki Etkiler: Arı sütünün içeriğindeki bileşiklerin sinir hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Örneğin, 10-HDA'nın nöroprotektif etkileri olduğu ve sinir hücrelerinin sağlığını koruma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkiler: Bazı araştırmalar, arı sütünün öğrenme ve bellek üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Bu etkilerin, arı sütündeki biyoaktif bileşiklerin sinirsel iletim ve beyin fonksiyonları üzerindeki düzenleyici etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Arı sütünün farmakodinamisi hakkında daha kapsamlı anlayış için yapılan araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar, arı sütünün potansiyel sağlık faydalarını ve klinik uygulamalardaki kullanımını desteklemek için önemlidir (Compos ve ark., 2013).

2.5. Arı Sütü Yan Etkileri

Arı sütü doğal bir besin kaynağı olmasına rağmen, bazı insanlarda nadiren yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Potansiyel arı sütü yan etkilerinden bazıları: (Başar ve Ertuğrul, 2005).

Alerjik Reaksiyonlar: Bazı insanlar arı sütüne karşı alerjik olabilirler. Bu durumda, deri döküntüleri, kaşıntı, şişlikler veya solunum güçlüğü gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Alerjik reaksiyonlar nadirdir, ancak arı ürünlerine karşı alerjisi olan kişilerin dikkatli olmaları önerilir.

Mide Rahatsızlıkları: Bazı insanlar arı sütü tüketiminden sonra hafif mide rahatsızlıkları yaşayabilirler. Bu durum genellikle sindirim sisteminin hassasiyetinden kaynaklanabilir.

İlaç Etkileşimleri: Arı sütünün, özellikle düzenli olarak tüketildiğinde, bazı ilaçlarla etkileşime girebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, kronik bir sağlık durumu veya ilaç kullanımı olan kişilerin arı sütü kullanmadan önce doktorlarına danışmaları önemlidir.

Çocuklar ve Hamileler: Çocuklar, hamileler ve emziren annelerin arı sütü tüketimi konusunda doktorlarına danışmaları önerilir. Bazı durumlarda, bu grupların arı sütü tüketiminden kaçınması tavsiye edilebilir.

Arı sütünün yan etkileri nadir görülse de herhangi bir sağlık problemi veya hassasiyet durumunda tüketim öncesinde profesyonel bir sağlık danışmanına başvurulması önemlidir. Ayrıca, kalitesiz veya kontamine arı sütü ürünlerinden kaçınılmalı ve güvenilir kaynaklardan temin edilmelidir (Bibancas ve ark., 2007).

2.6. Arı Sütü İlaç Etkileşimleri

Arı sütünün içeriğindeki biyoaktif bileşiklerin, bazı ilaçlarla etkileşime girebileceği düşünülmektedir. Özellikle düzenli olarak arı sütü tüketen bireylerde ilaçların metabolizması veya etkisi üzerinde değişiklikler olabileceği rapor edilmiştir. Ancak, bu etkileşimlerin tam mekanizmaları ve klinik önemleri hakkında kesin bilgiler eksiktir. Dikkate alınması gereken bazı önemli hususlar: (Akyol ve Baran, 2015).

İlaç Metabolizması: Arı sütündeki bazı bileşiklerin, özellikle karaciğerdeki enzimler üzerinde etkisi olabilir. Bu durum, ilaçların metabolizmasını hızlandırabilir veya yavaşlatabilir, bu da ilaçların kan düzeylerinde değişikliklere neden olabilir.

Kan Sulandırıcılar (Antikoagülanlar): Arı sütü tüketimi, kan sulandırıcı etkisi olan ilaçlarla etkileşime girebilir. Bu tür ilaçlarla tedavi gören kişilerin arı sütü kullanmadan önce doktorlarına danışmaları önerilir.

Hipertansiyon İlaçları: Bazı araştırmalar, arı sütünün kan basıncını düşürebileceğini öne sürmektedir. Dolayısıyla, hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla birlikte arı sütü tüketen kişilerin dikkatli olmaları gerekebilir.

Diabetes İlaçları: Arı sütünün kan şekerini düşürebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlarla tedavi gören kişilerin arı sütü tüketiminden önce doktorlarına danışmaları önemlidir.

Başka İlaçlar: Arı sütünün diğer ilaçlarla etkileşip etkileşmediği konusunda kesin bilgiler olmamakla birlikte, herhangi bir sağlık durumu veya kronik ilaç kullanımı olan kişilerin arı sütü tüketiminden önce mutlaka sağlık uzmanlarına danışmaları önerilir. Özetle, arı sütünün ilaçlarla potansiyel etkileşimleri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. İlaç kullanan bireylerin arı sütü veya diğer arı ürünlerini kullanmadan önce mutlaka doktorlarına danışmaları önemlidir (Ekstrom ve Ranganath, 2018).

2.7. Arı Sütü Endikasyonları

Arı sütü, içeriğindeki biyoaktif bileşikler sayesinde çeşitli sağlık faydaları sunabilecek bir besindir. Ancak, kesin tıbbi tedavi veya hastalık yönetimi olarak kullanımı için daha fazla klinik kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Arı sütünün potansiyel endikasyonlarından bazıları (Barr ve ark., 2002):

Bağışıklık Sistemi Desteklenmesi: Arı sütü, içeriğindeki antimikrobiyal ve antioksidan bileşikler sayesinde bağışıklık sistemini destekleyebilir. Bu özellikleriyle, vücudu enfeksiyonlara karşı koruma potansiyeline sahip olabilir.

Anti-enflamatuar Etkiler: Arı sütündeki bazı bileşiklerin anti-enflamatuar özellikleri olduğu bildirilmiştir. Bu özellikler, inflamatuvar durumlarla mücadelede ve inflamasyonu azaltmada etkili olabilir.

Antioksidan Etkiler: Arı sütü, içeriğindeki antioksidanlar sayesinde serbest radikallerle savaşarak hücre hasarını azaltabilir. Bu özellik, oksidatif stresin yol açtığı sağlık sorunlarıyla mücadelede önemli bir rol oynayabilir.

Beyin Sağlığı ve Bilişsel Fonksiyonlar: Bazı çalışmalar, arı sütünün öğrenme ve bellek üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, beyin sağlığının desteklenmesi ve bilişsel fonksiyonların iyileştirilmesi amacıyla arı sütü kullanımı araştırılmaktadır.

Cilt Sağlığı: Arı sütü, içeriğindeki doğal antibakteriyel ve anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı cilt sağlığını destekleyebilir. Akne ve diğer cilt sorunlarıyla mücadelede yardımcı olabilir.

Besleyici Özellikler: Arı sütü, vitaminler, mineraller, amino asitler ve diğer besleyici bileşikler açısından zengindir. Bu nedenle, genel sağlık ve beslenme desteklenmesi için kullanılabilir.

Genel Sağlık ve Refah: Arı sütünün genel olarak vücuttaki enerji seviyelerini artırma, stresi azaltma ve genel sağlığı iyileştirme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak, arı sütünün bu potansiyel faydalarını desteklemek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. Herhangi bir sağlık durumu veya tedavi yöntemi için arı sütü kullanımını düşünen bireylerin öncelikle sağlık uzmanlarına danışmaları önemlidir (Geller ve Seifter, 1960).

2.8. Arı Sütü Kontrendikasyonları

Arı sütünün kullanımıyla ilgili kontrendikasyonlar belirli sağlık durumlarında veya bireylerde potansiyel riskler oluşturabilir. Öncelikle, arı ürünlerine alerjisi olan kişilerde arı sütü kullanımı ciddi alerjik reaksiyonlara yol açabilir ve bu nedenle kaçınılması gerekmektedir. Hamilelik ve emzirme dönemlerinde arı sütünün etkileriyle ilgili yeterli bilgi bulunmadığı için, bu dönemdeki kadınların kullanımı konusunda doktorlarına danışmaları önemlidir (Shabani ve ark., 2018). İmmün sistemini etkileyen hastalıklar veya ilaçlar kullanan bireylerde arı sütünün bağışıklık sistemine etkisi göz önünde bulundurulmalı ve doktorla görüşülmelidir. Ayrıca, kronik sağlık sorunları olan kişiler ve düzenli ilaç kullananlar da arı sütünün potansiyel ilaç etkileşimlerini dikkate alarak kullanım öncesinde sağlık uzmanlarına danışmalıdır. Arı Sütü Kontrendikasyonları; (Karakılıç ve ark., 2018).

Arı Ürünlerine Alerjisi Olanlar: Arı sütü, arı ürünlerine karşı alerjisi olan kişilerde ciddi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu durumda, arı sütü ve diğer arı ürünlerinden kaçınılması önerilir.

Hamilelik ve Emzirme: Hamilelik ve emzirme dönemlerinde arı sütü kullanımı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, hamile ve emziren kadınların arı sütü kullanmadan önce doktorlarına danışmaları önemlidir.

İmmün sistem sorunları: Bağışıklık sistemini baskılayan veya düzenleyen ilaçlar kullanan kişilerde, arı sütünün bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Bu tür durumlarda, arı sütü kullanmadan önce doktorla görüşmek önemlidir.

İlaç Etkileşimleri: Arı sütünün bazı ilaçlarla etkileşime girebileceği düşünülmektedir. Özellikle düzenli ilaç kullanan bireylerin, arı sütü veya diğer doğal ürünleri kullanmadan önce sağlık uzmanlarına danışmaları önemlidir.

Kronik Sağlık Sorunları: Özellikle kronik bir sağlık sorunu olan kişilerin, örneğin diyabet veya hipertansiyon gibi durumları olanların arı sütü kullanımı konusunda doktorlarıyla konuşmaları önerilir.

Çocuklar: Arı sütünün çocuklar üzerindeki etkileri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, çocukların arı sütü kullanımından kaçınılması veya kullanmadan önce doktor tavsiyesi alınması gerekebilir.

Herhangi bir sağlık durumu veya tedavi yöntemi için arı sütü veya diğer doğal ürünlerin kullanımı öncesinde, mutlaka bir sağlık uzmanına danışılması önemlidir. Bu şekilde, kişisel sağlık durumuna ve özelliklerine en uygun tedavi ve yönetim planı belirlenebilir.

Son olarak, arı sütünün çocuklar üzerindeki etkileriyle ilgili sınırlı bilgi bulunması nedeniyle, çocukların kullanımından kaçınılması veya doktor kontrolünde kullanılması önerilmektedir. Her durumda, bireylerin sağlık geçmişi ve mevcut tedavileri göz önünde bulundurularak arı sütü veya diğer doğal ürünlerin kullanımı öncesinde sağlık profesyonelleriyle iletişim kurmaları önemlidir (Nestler ve Hyman, 2010).

2.9. Arı Sütü Hakkındaki Diğer Çalışmalar

Hayvan modelleri, psikiyatrik bozuklukların anlaşılması ve tedavisinde önemli bir araç olarak kabul edilir. Özellikle fare ve sıçan gibi hayvan modelleri, insanlarda gözlemlenen psikolojik ve nörolojik durumların laboratuvar ortamında incelenmesine olanak tanır. Başar ve Ertuğrul'un (Başar ve Ertuğrul, 2005) ifade ettiği gibi, depresyon araştırmalarında hayvan modellerinin kullanımı, hastalığın altında yatan mekanizmaları anlamamıza ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmemize yardımcı olur. Bibancos ve arkadaşlarının (Bibancos ve ark., 2007) çalışması, sosyal izolasyonun erkek farelerde beyin bölgelerindeki gen ifadelerini nasıl değiştirdiğini göstererek, sosyal etkileşimlerin nörotransmitter sistemler üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu tür çalışmalar, insanlarda sosyal izolasyonun psikolojik sağlık üzerindeki olası etkilerini anlamak için önemli ipuçları sunabilir. Blanchard ve arkadaşları (Blanchard ve ark., 2001) tarafından yapılan çalışma ise, savunma mekanizmalarının kedi koku uyarıları ile nasıl öğrenildiğini ve bağlamsal koşullandırma yoluyla nasıl etkilendiğini ortaya koymuştur. Bu tür araştırmalar, hayvanların çevresel uyaranlara nasıl tepki

verdiklerini ve bu tepkilerin zaman içinde nasıl değişebileceğini anlamamıza yardımcı olur.

Tanyeri ve arkadaşlarının çalışmaları, antipsikotik ilaçların farelerdeki etkilerini değerlendirmekte öncüdür. Örneğin, haloperidol, olanzapin, risperidon ve clozapin gibi antipsikotiklerin detrusor kas üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, bu ilaçların nörofarmakolojik profilini ve potansiyel yan etkilerini anlamamıza yardımcı olmaktadır (Tanyeri ve ark., 2022). Depresyon ve anksiyete bozuklukları üzerine yapılan çalışmalar da fare modelleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Porsolt'un Davranışsal Umutsuzluk Testi gibi klasik modeller, farelerde antidepresan tedavilere yanıtı değerlendirmede kullanılmaktadır ve bu modeller, yeni antidepresanların keşfedilmesinde temel araçlar olarak kabul edilmektedir (Porsolt ve ark., 1978). Bazı çalışmalar farelerde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesine odaklanmıştır. Örneğin, oksibütinin farelerde öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma, bu peptidin potansiyel terapötik etkilerini anlamamıza yardımcı olabilir (Tanyeri ve ark., 2022).

Lovinger'ın dorsal striatum üzerindeki neurotransmitter rolleri üzerine odaklanan çalışması, dopamin ve glutamat gibi sistemlerin nöromodülasyonundaki karmaşıklığı ortaya koymaktadır (Lovinger, 2010). Bu tür çalışmalar, psikotropik ilaçların moleküler düzeyde nasıl etki gösterdiğini anlamamıza ve yeni tedavi stratejileri geliştirmemize yardımcı olabilir. Campos ve arkadaşlarının (Campos ve ark., 2013) çalışması, anksiyete bozuklukları ve stresin hayvan modelleri üzerine odaklanmaktadır. Bu tür çalışmalar, laboratuvar ortamında stresin etkilerini kontrol altında inceleyerek, insanlarda gözlenen anksiyete bozukluklarının altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları anlamamıza yardımcı olur. Hayvan modelleri, anksiyete belirtilerini tetikleyen çeşitli stres uyarıcılarının etkilerini, nörokimyasal değişiklikleri ve davranışsal tepkileri değerlendirmek için kullanılır. Chen ve arkadaşları (Chen ve ark., 2010) ise normal yaşlılarda hafıza performansının hipokampal bölgeye özgü katkılarını incelemiştir. Bu çalışma, hayvan modellerinin kognitif işlevlerin anlaşılmasında nasıl bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Hipokampusun yaşlanma sürecindeki rolü, fareler üzerinde yapılan bu tür araştırmalarla daha iyi anlaşılabilir. Cryan, Markou ve Lucki'nin (Cryan ve ark., 2002) makalesi ise kemirgenlerde antidepresan aktivitesinin değerlendirilmesine odaklanmaktadır. Bu

çalışma, farklı antidepresan ilaçların hayvan modelleri üzerinde nasıl etki gösterdiğini ve bu ilaçların potansiyel mekanizmalarını araştırmaktadır. Hayvan modelleri, potansiyel antidepresan tedavilerinin keşfedilmesinde önemli bir rol oynar ve bu ilaçların klinik çalışmalardan önce preklinik aşamada test edilmesine olanak tanır.

2.10. Depresyon ve Modelleri

Depresyon, duygudurum bozuklukları arasında yaygın olarak görülen ve ciddi bir sağlık sorunu olan bir durumdur. Depresyonun farklı modelleri ve teorileri bulunmaktadır, bu da depresyonun nedenlerini, mekanizmalarını ve tedavi yaklaşımlarını anlamamıza yardımcı olur (Porsolt ve ark., 1978). Depresyon, genellikle biyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleri sonucunda ortaya çıkabilir. Depresyon modelleri şunları içerir: (Lovinger, 2010).

Biyo-psiko-sosyal Model: Bu model, depresyonun biyolojik (genetik yatkınlık, nörotransmitter düzenlemesi), psikolojik (bireysel düşünce ve duygusal tepkiler) ve sosyal faktörler (yaşam stresleri, sosyal destek eksikliği) arasındaki etkileşimlerle açıklandığını öne sürer.

Nörotransmitter Teorileri: Depresyonun bazı biyolojik nedenleri arasında serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin düzensizliği bulunabilir. Bu teoriler, depresyonun sinirsel düzeydeki mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olur.

Stres-Duygudurum İlişkisi: Yaşam stresi ve travmaların, depresyon gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Stres yönetimi ve duygusal destek sistemleri, depresyon riskini etkileyebilir.

Kognitif Model: Depresyon, negatif düşünce kalıpları ve olumsuz bilişsel süreçlerle ilişkilendirilir. Kişinin kendine yönelik olumsuz değerlendirmeleri ve geleceğe yönelik umutsuz düşünceleri, depresyon belirtilerini şiddetlendirebilir.

Psikososyal Faktörler: Aile içi ilişkiler, sosyal destek, iş veya okul stresi gibi psikososyal faktörler, depresyon riskini artırabilir veya azaltabilir.

Bu modeller ve teoriler, depresyonun kompleks doğasını anlamamıza ve etkili tedavi yaklaşımları geliştirmemize yardımcı olur. Depresyon tedavisinde farmakolojik ve psikoterapötik yaklaşımlar sıklıkla kullanılır ve bireysel ihtiyaçlara göre kişiselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulması önemlidir. Her bireyin depresyon deneyimi farklı olabilir, bu nedenle çoklu faktörlerin göz önünde bulundurulması gereklidir (Kessler ve ark., 2005).

2.10.1. Reserpin etkisi

Depresyon ve ilgili modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda, reserpinin etkileri tarihsel olarak önemli bir yer tutmaktadır. Reserpin, eski antidepresan ilaçlardan biridir ve serotonerjik sinir iletimini azaltarak nörotransmitter seviyelerini düşürebilir. Bu etki, depresyon modelleri ve tedavi yaklaşımları üzerinde çalışan araştırmacılar için bir referans noktası olmuştur (Henn ve Vollmayr, 2005).

Reserpinin etkisi, hayvan modellerinde depresyon benzeri davranışları indükleyebildiği ve bu bağlamda depresyonun biyolojik alt yapısını anlamada bir araç olarak kullanıldığı bulgularla desteklenmektedir. Ancak, günümüzde reserpin pek kullanılmamaktadır çünkü daha spesifik ve daha az yan etkili antidepresanlar mevcuttur (Sena ve ark., 2003).

Reserpinin depresyon üzerindeki etkileri, nörotransmitter düzenlemesi ve sinirsel iletim mekanizmaları üzerine yapılan araştırmaların temelini oluşturmuştur. Bu tür araştırmalar, depresyonun altında yatan biyolojik mekanizmaları anlamada ve daha etkili tedavi yaklaşımları geliştirmede önemli bir rol oynamaktadır (Tanyeri ve ark., 2021).

2.10.2. Apomorfine bağlı hipotermi

Apomorfin, beyindeki dopamin reseptörlerini uyarak etki gösteren bir dopamin agonistidir. Bu nedenle, apomorfinin beyin fonksiyonları üzerinde çeşitli etkileri olabilir, bunlardan biri de hipotermiye neden olabilmesidir. Ancak, apomorfin bağlı hipotermi genellikle terapötik dozlarda nadir görülür ve daha çok yüksek dozlarda veya yanlış kullanım durumlarında karşılaşılabılır (Vogel ve Wood, 2014).

Apomorfinin dopamin reseptörleri üzerindeki etkisi, dopaminin termoregölasyon süreçlerinde rol oynayan beyin bölgelerindeki aktiviteyi değiştirebilir. Bu durum, vücut sıcaklığının düşmesine ve hipotermiye yol açabilir. Ancak, apomorfinin kullanımı genellikle Parkinson hastalığı gibi durumların tedavisinde kontrollü bir şekilde yapılır ve hipotermi gibi yan etkiler nadiren görülür (Compos ve ark., 2013).

Apomorfin bağlı hipotermi hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulması ve bu etkinin klinik pratiğe olan etkilerinin daha ayrıntılı şekilde incelenmesi gerekebilir. Bu nedenle, apomorfin veya benzer ilaçların kullanımı öncesinde ve sırasında hastaların vücut sıcaklıklarının düzenli olarak izlenmesi önemlidir (Arantes ve ark., 2013).

2.10.3. 5-hidroksitriptofana bağlı davranış değişiklikleri

5-Hidroksitriptofan (5-HTP), vücutta serotonin üretiminde kullanılan bir öncü maddedir. Serotonin, beyindeki duygudurum, uyku, iştah ve diğer birçok işlevin düzenlenmesinde önemli bir nörotransmitterdir. Bu bağlamda, 5-HTP'nin kullanımı, serotonin düzeylerini artırarak çeşitli davranış değişikliklerine neden olabilir (Baddley, 2012).

5-HTP'ye Bağlı Davranış Değişiklikleri:

Duygudurum Üzerine Etkiler: 5-HTP'nin kullanımı, serotonin seviyelerini artırarak duygudurum üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. Depresyon, anksiyete gibi duygudurum bozukluklarının semptomlarının hafifletilmesine katkıda bulunabilir.

Uyku ve Yorgunluk: 5-HTP'nin uyku düzenlemesi üzerinde olumlu etkileri olabilir. Serotonin, uyku düzenlemesinde rol oynar ve 5-HTP'nin kullanımı uyku kalitesini artırabilirken, aynı zamanda yorgunluk hissini azaltabilir.

İştah ve Beslenme Davranışları: Serotonin, iştah düzenlemesinde önemli bir rol oynar. Dolayısıyla, 5-HTP'nin kullanımı iştah kontrolünü artırabilir ve beslenme davranışlarını etkileyebilir.

Davranışsal Dengeleme: Bazı durumlarda, serotonin seviyelerindeki artışın, stresle başa çıkma yeteneği ve genel davranışsal dengeleme üzerinde olumlu etkileri olabilir.

Yan Etkiler ve Tolerans: 5-HTP'nin yan etkileri nadiren görülse de baş ağrısı, mide bulantısı, ishal gibi hafif yan etkiler rapor edilmiştir. Ayrıca, yüksek dozda kullanım bazı kişilerde gastrointestinal rahatsızlıklar ve serotonin sendromu gibi ciddi yan etkilere neden olabilir.

5-HTP'nin etkileri kişiden kişiye değişebilir ve kullanımı öncesinde sağlık uzmanıyla danışmak önemlidir, özellikle mevcut sağlık durumu veya kullandığı diğer ilaçlarla etkileşim olasılığı göz önünde bulundurularak. Bu nedenle, 5-HTP'nin kullanımının ve potansiyel davranış değişikliklerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir (Cryan ve ark., 2002).

2.10.4. Psikostimulan yoksunluğu

Psikostimulanlar, merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiler gösteren ilaçlardır ve genellikle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi durumların tedavisinde kullanılır. Bu tür ilaçlar, örneğin metilfenidat (Ritalin) veya amfetamin

türevleri, sinir hücrelerinde dopamin ve norepinefrin seviyelerini artırarak etki gösterirler. Psikostimulanlar sıklıkla kullanıldığında, bu ilaçların ani kesilmesi veya azaltılması durumunda psikostimulan yoksunluğu belirtileri ortaya çıkabilir. Psikostimulan Yoksunluğu Belirtileri: (Bozkurt ve ark., 2023).

Duygudurum Değişiklikleri: Psikostimulan yoksunluğunda duygudurum düzensizlikleri sıkça görülür. İrritabilite, huzursuzluk, üzüntü ve anksiyete belirtileri ortaya çıkabilir.

Fiziksel Belirtiler: Yoksunluk sürecinde baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, titreme ve terleme gibi fiziksel belirtiler görülebilir.

Davranışsal Değişiklikler: İştah değişiklikleri, konsantrasyon güçlüğü, motivasyon kaybı gibi davranışsal değişiklikler yaşanabilir.

Psikomotor Değişiklikler: Yoksunluk belirtileri arasında psikomotor yavaşlama veya hızlanma da bulunabilir.

Psikostimulan yoksunluğu genellikle belirli bir süre içinde ortaya çıkar ve semptomlar zamanla azalır. Ancak, yoksunluğun şiddeti ve süresi kişiden kişiye değişebilir. Psikostimulanların yavaş yavaş azaltılması veya bırakılması, yoksunluk semptomlarını hafifletebilir. Bununla birlikte, psikostimulan yoksunluğunun yönetimi, genellikle bir sağlık profesyoneli tarafından takip edilmesi gereken bir süreçtir (Gawel ve ark., 2016).

2.10.5. Öğrenilmiş çaresizlik

Öğrenilmiş çaresizlik, psikolojik literatürde insanların karşılaştıkları zorluklar karşısında kontrolsüz olduklarını düşündüklerinde gelişen bir durumu ifade eder. Bu kavram Martin Seligman tarafından geliştirilmiş olup, özellikle depresyon ve stresle ilgili araştırmalarda önemli bir rol oynamıştır (Bibancas ve ark., 2007).

Öğrenilmiş çaresizlik, kişinin bir durumu değiştirebilecek gücü veya kontrolü olduğuna inanmadığı durumlarla karşılaştığında, pasiflik ve umutsuzluk hissiyatı yaşamasıdır. Bu durum genellikle tekrarlanan olumsuz deneyimler sonucu gelişir ve bireyin gelecekteki başarı şansını düşürür (Arantes ve ark., 2013). Öğrenilmiş çaresizlik, genellikle sürekli olarak başarısızlık yaşayan bireylerde veya sürekli olarak kontrolsüz olduğunu düşünen kişilerde ortaya çıkar. Bu durum, özellikle çocuklukta veya erken yaşlarda yaşanan olumsuz deneyimler, istismar, ihmal veya aşırı eleştirinin sonucu olabilir (Bulos ve ark., 2015). Öğrenilmiş çaresizlik belirtileri arasında

umutsuzluk, motivasyon kaybı, sorunlara karşı ilgisizlik, sürekli başarısızlık hissi ve karamsarlık bulunabilir. Kişi, karşılaştığı her zorlukla başa çıkmak için çaba göstermekten kaçınabilir (Cryan ve ark., 2002). Öğrenilmiş çaresizlik, bilişsel davranışçı terapi gibi psikoterapötik yaklaşımlarla tedavi edilebilir. Bu terapilerde, bireyin düşünce kalıpları ve olumsuz inançları yeniden yapılandırılarak, kişinin kontrol duygusunu ve problem çözme becerilerini güçlendirmesi sağlanır. Ayrıca, destekleyici terapiler ve stres yönetimi teknikleri de kullanılabilir (Tanyeri ve ark., 2022).

Öğrenilmiş çaresizlik, bireylerin hayat kalitesini ve genel refahlarını olumsuz yönde etkileyebilecek önemli bir psikolojik durumdur. Bu nedenle, belirtiler fark edildiğinde ve hayat kalitesini düşüren bir etki olarak algılandığında, profesyonel yardım almak önemlidir (Akyol ve Baran, 2015).

2.10.6. Zorunlu yüzme testi

Zorunlu yüzme testi (ZYT), genellikle hayvan modellerinde kullanılan bir stres testi olarak bilinir. Bu test, hayvanların stresle başa çıkma mekanizmalarını anlamak ve potansiyel tedaviler geliştirmek için yapılan araştırmalarda kullanılır (Grippe ve ark., 2003). Zorunlu yüzme testi, genellikle fare veya sıçan gibi hayvan modellerinde stres yanıtlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir testtir. Bu test, hayvanların öğrenme, motivasyon ve depresyon benzeri davranışlarını incelemek için önemli bir araştırma aracıdır (Compos ve ark., 2013). Test sırasında, hayvan zorunlu olarak su içine yerleştirilir ve yüzme veya su üzerinde durma gibi davranışları gözlemlenir. Hayvanın bu duruma tepkisi, stresle başa çıkma stratejileri ve motivasyon düzeyi hakkında bilgi sağlar (Arantes ve ark., 2013). Hayvanın yüzme süresi, su içinde hareket eden zamanı ve su üzerinde durma süresi gibi parametreler ölçülerek test sonuçları değerlendirilir. Daha uzun yüzme süreleri veya daha az su üzerinde durma süreleri, stresle başa çıkma yeteneğinin azaldığını veya depresyon benzeri davranışları gösterebileceğini gösterebilir (Barr ve ark., 2002). Zorunlu yüzme testi, özellikle antidepresan ilaçların etkinliğini değerlendirmede ve stresle başa çıkma mekanizmalarının anlaşılmasında kullanılır. Bu test, yeni tedavi yöntemleri ve ilaçların geliştirilmesinde hayvan modellerinde önemli bir araştırma aracıdır (Frye ve ark., 2000). Zorunlu yüzme testi, hayvan modellerinde depresyon benzeri durumları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir test olmasına rağmen, hayvan refahı

ve etik konular göz önünde bulundurulmalıdır. Bu testlerin uygulanması ve sonuçlarının yorumlanması, bilimsel etik prensipler ve yasal düzenlemeler çerçevesinde yapılmalıdır (Nestler ve Hymanb, 2010).

2.10.7. Kuyruktan asma testi

Kuyruktan asma testi (tail suspension test), genellikle laboratuvar fareleri veya diğer hayvan modelleri üzerinde kullanılan bir depresyon modelidir. Bu test, potansiyel antidepresan ilaçların etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılır ve hayvanın hareketsiz kalma süresini ölçerek depresif benzeri davranışları gözlemlemeyi amaçlar (Herman ve ark., 1972). Kuyruktan asma testi, fareler üzerinde depresyon benzeri davranışları indüklemek ve değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu test, antidepresan etkili maddelerin keşfi ve geliştirilmesi için önemli bir araştırma aracı olarak kabul edilir (Oshiro ve ark., 2015). Test sırasında, fare kuyruğu üzerinden asılarak hareketsiz bırakılır. Fare, bu duruma karşı genellikle pasif bir şekilde tepki verir ve hareketsiz kalma süresi ölçülür. Daha uzun hareketsizlik süreleri, depresyon benzeri davranışlar olarak yorumlanabilir (Nowak ve ark., 2003). Test sonucunda elde edilen veriler, farelerin potansiyel depresyon belirtileri gösterip göstermediğini değerlendirmek için kullanılır. Özellikle antidepresan ilaçların etkinliğini ve mekanizmalarını anlamak için bu test önemli bir rol oynar (Karakılıç ve ark., 2018). Kuyruktan asma testinde elde edilen bulgular, farelerdeki depresyon benzeri davranışların değerlendirilmesi açısından önemlidir. Antidepresan ilaçlar genellikle bu testte farelerin hareketsizlik sürelerini azaltarak etkilerini gösterebilir (Lovinger, 2010). Kuyruktan asma testi, hayvan modellerinde depresyonun anlaşılmasında ve antidepresan ilaçların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak, insan depresyonunu tam olarak yansıtmadığı için bu testin sonuçlarının insanlar üzerindeki doğrudan uygulama ve yorumları sınırlıdır (Porsolt ve ark., 1978).

2.10.8. Olfaktor bulbektomi

Olfaktor bulbektomi, beyindeki koku ampullasının cerrahi olarak çıkarılması işlemidir. Bu prosedür genellikle deneysel araştırmalarda veya klinik çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir ve nadiren klinik uygulamalarda gerçekleştirilir (Tanyeri ve ark., 2021). Olfaktor bulbektomi, beyin içinde yer alan ve koku işlemlerinden sorumlu olan koku ampullasının çıkarılması işlemidir. Bu işlem genellikle hayvan

modellerinde veya nörobilim araştırmalarında kullanılır (Kessler ve ark., 2005). Olfaktor bulbektomi, koku algısının ve kokuya bağlı davranışların beyindeki anatomik ve fonksiyonel alt yapısını anlamak amacıyla yapılan deneysel bir mşdahaledir. Bu işlem, koku bilimine ve beyin işlevlerine ilişkin temel araştırmalar için önemli bir araç olarak kabul edilir (Shabani ve ark., 2018). Olfaktor bulbektomi genellikle laboratuvar ortamında hayvanlar üzerinde gerçekleştirilir. Operasyon, hayvanın kafa bölgesinde yapılır ve koku ampullası veya ilgili beyin bölgeleri çıkarılarak koku işlemesinin beyindeki etkileri incelenir (Tanyeri ve ark., 2021).

Olfaktor bulbektomi sonrası elde edilen bulgular, koku işlemesinin beyindeki anatomik ve fonksiyonel etkilerini anlamak için kullanılır. Örneğin, bu yöntem kokunun davranışsal, duygusal ve nörolojik tepkilerini nasıl etkilediğini incelemek için kullanılabilir (Kessler ve ark., 2005). Olfaktor bulbektomi, insanlar üzerinde nadiren uygulanan bir işlem olup, genellikle hayvan modellerinde beyin araştırmalarında kullanılan bir tekniktir. Bu işlemin insanlardaki etik ve pratik sınırlamaları nedeniyle klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmamaktadır (Henn ve Vollmayr, 2005).

2.10.9. Kronik hafif stres

Kronik hafif stres, bir organizmanın uzun sşre boyunca dşşk dşzeyde ama sşrekli olarak maruz kaldığı stres durumunu ifade eder. Bu tşr stres durumu genellikle hayvan modellerinde araştırılan bir konudur ve stresin uzun vadeli etkilerini anlamak için kullanılır (Uygun ve ark., 2023). Kronik hafif stres, genellikle hayvan modellerinde stres tepkilerini, stresle başa çıkma mekanizmalarını ve stresin uzun vadeli etkilerini incelemek amacıyla kullanılır. Bu tşr stres modellemesi, özellikle depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların araştırılmasında önemli bir rol oynar (Porsolt ve ark., 1978). Hayvanlar genellikle çeşitli stresörler (rneğin, yalnızlık, sosyal izolasyon, ışık/dark dngşsş değişiklikleri, gşrltş vb.) altında tutularak kronik hafif stres modeli oluşturulur. Bu sşre genellikle haftalar veya aylar boyunca devam edebilir ve hayvanların stresle başa çıkma stratejileri ve davranışları incelenir (Kraeuter ve ark., 2019). Kronik hafif stresin etkileri genellikle davranışsal testler ve biyokimyasal analizler ile değerlendirilir. Davranışsal testlerde, hayvanların anksiyete benzeri davranışlar, öğrenme ve hafıza fonksiyonları, sosyal etkileşimler gibi

parametreler ölçülür. Biyokimyasal analizlerde ise stres hormonları (örneğin kortizol), beyin ve diğer dokularda stresle ilgili değişiklikler incelenir (Sena ve ark., 2003).

Kronik hafif stres modellemesi, stresin uzun vadeli etkilerini ve kronik stresin psikopatolojik durumlar üzerindeki potansiyel etkilerini anlamak için kullanılır. Bu tür araştırmalar, stresin nörobiyolojik mekanizmalarını ve potansiyel tedavi stratejilerini anlamak için önemli ipuçları sağlayabilir (Van Gaden ve Steckler, 2000). Kronik hafif stres modelleri, hayvanların doğal stres tepkilerini modellemek ve stresin sağlık üzerindeki etkilerini anlamak için önemli bir araştırma aracıdır. Ancak, bu tür çalışmaların etik ilkeler çerçevesinde yürütülmesi ve hayvan refahının korunması büyük önem taşır (Herman ve ark., 1972).

2.10.10. Sosyal stres

Sosyal stres, bireyin sosyal çevresindeki faktörlerden kaynaklanan stres durumunu ifade eder. Özellikle insanlar arasındaki ilişkilerde yaşanan olumsuzluklar veya çatışmalar sonucu ortaya çıkan psikolojik ve fizyolojik stres tepkilerini içerir. Ayrıca, hayvan modellerinde de sosyal stres çalışmaları yapılmakta ve bu tür stresin etkileri araştırılmaktadır (Oshiro ve ark., 2015). Sosyal stres, genellikle bireyin sosyal çevresindeki ilişkilerde yaşadığı olumsuzluklar veya çatışmaların neden olduğu stres tepkilerini anlamak amacıyla araştırılır. Bu tür stres modelleri, insanlarda ve hayvanlarda stresin neden olduğu psikolojik ve fizyolojik değişiklikleri incelemek için kullanılır (Nowak ve ark., 2003). Sosyal stres modelleri genellikle hayvanlarda (örneğin, farelerde veya primatlarda) sosyal izolasyon, agresif etkileşimler, hiyerarşik çatışmalar gibi çeşitli sosyal stresörler kullanılarak oluşturulur. Bu stresörler hayvanların sosyal yapılarına ve doğal davranışlarına dayanarak belirlenir (Kessler ve ark., 2005). Sosyal stresin etkileri genellikle davranışsal ve biyokimyasal yöntemlerle değerlendirilir. Davranışsal testlerde, hayvanların sosyal etkileşimleri, anksiyete benzeri davranışlar, öğrenme ve hafıza fonksiyonları gözlemlenir. Biyokimyasal analizlerde ise stres hormonları, beyin ve diğer dokularda stresle ilişkili değişiklikler incelenir (Porsolt ve ark., 1978). Sosyal stres modelleri, sosyal ilişkilerin ve sosyal çevrenin bireylerin sağlık ve refahı üzerindeki etkilerini anlamak için önemli bir araştırma aracıdır. Bu tür araştırmalar, stresin nörobiyolojik mekanizmalarını, kronik stresin psikopatolojik durumlar üzerindeki potansiyel etkilerini ve tedavi stratejilerini anlamak için önemli ipuçları sağlayabilir (Henn ve Vollmayr, 2005). Sosyal stres,

bireyin sosyal çevresindeki ilişkilerde yaşadığı zorluklar veya çatışmalar sonucu ortaya çıkan psikolojik ve fizyolojik tepkilerdir. Bu stres türü, bireyin sosyal statüsü, sosyal ağları ve sosyal çevresi ile doğrudan ilişkilidir (Tanyeri ve ark., 2022).

Sosyal stres, iş yerindeki rekabet, aile içi çatışmalar, arkadaşlık ilişkilerindeki problemler gibi çeşitli durumlar sonucunda ortaya çıkabilir. Ayrıca, hayvan modellerinde de sosyal izolasyon, hiyerarşik çatışmalar, grup değişiklikleri gibi sosyal faktörlere dayalı stresörler kullanılarak çalışılır. Sosyal stres, anksiyete, depresyon, uyku problemleri, sosyal geri çekilme gibi psikolojik sorunlara yol açabilir. Özellikle sürekli maruz kalındığında, uzun vadeli psikolojik sağlık sorunlarına neden olabilir (Dziubina ve ark., 2016). Fizyolojik olarak, sosyal stres kortizol gibi stres hormonlarının salınımını artırabilir. Bu durum uzun vadede bağışıklık sistemi fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler yapabilir ve kalp-damar sağlığı ile ilişkilendirilebilir. Hayvan modellerinde sosyal stres, sosyal izolasyon, sosyal statü kaybı, grup hiyerarşisi veya agresif etkileşimler gibi faktörlerle oluşturulur. Bu modellerde hayvanların davranışsal tepkileri ve biyokimyasal değişiklikler incelenerek sosyal stresin mekanizmaları anlaşılmasına çalışılır (Blanchard ve ark., 2001).

Sosyal stresin yönetimi, stresle başa çıkma stratejilerinin geliştirilmesi, destekleyici terapiler ve gerekirse psikoterapi gibi yöntemlerle yapılır. Ayrıca, sosyal destek sistemlerinin güçlendirilmesi ve sağlıklı sosyal ilişkilerin teşvik edilmesi de önem taşır. Sosyal stresin anlaşılması, sağlıklı sosyal ilişkilerin korunması ve psikolojik iyilik hali için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, sosyal stresin mekanizmalarını ve etkilerini araştırmak, stresle başa çıkma stratejilerini geliştirmek ve tedavi yöntemlerini optimize etmek için yapılan çalışmalar önemli bir alan oluşturur. Sosyal stres, insanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak görülen bir stres türüdür ve genellikle stres yönetimi ve psikolojik iyilik üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu tür stresin anlaşılması ve yönetilmesi, sağlıklı sosyal ilişkilerin korunması açısından önemlidir (Compos ve ark., 2013).

2.10.11. Genetik modeller

Genetik modeller, belirli genetik manipülasyonlar veya genetik özellikler kullanılarak oluşturulan hayvan modelleridir. Bu modeller, belirli genetik değişikliklerin veya genetik faktörlerin hastalık mekanizmaları üzerindeki etkilerini anlamak için

kullanılır. Özellikle psikiyatrik bozukluklar, nörolojik hastalıklar, kanser ve genetik hastalıklar gibi birçok alanda kullanılan genetik modeller, hastalığın mekanizmalarını, tedavi seçeneklerini ve potansiyel ilaçların etkinliğini değerlendirmek için önemli araştırma araçlarıdır (Arantes ve ark., 2013). Genetik modeller, belirli genetik manipülasyonlar veya genetik varyasyonlar kullanılarak oluşturulan hayvan veya hücre modelleridir. Bu modeller, insan hastalıklarının genetik temellerini incelemek ve anlamak için kullanılır. Genetik modeller, birçok hastalığın mekanizmalarını ve genetik yatkınlıklarını araştırmak için kullanılır (Ekstom ve Ranganath, 2018).

Alzheimer, Parkinson gibi nörolojik hastalıkların genetik modelleri, hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi üzerindeki genetik etkileri incelemek için kullanılır. Depresyon, anksiyete, şizofreni gibi psikiyatrik bozuklukların genetik modelleri, hastalığın biyolojik temellerini ve tedavi seçeneklerini araştırmak için kullanılır (Chen ve ark., 2010). Kanser araştırmalarında genetik modeller, kanser gelişimi, metastaz ve ilaç direnci gibi konuları incelemek için kullanılır. Kalıtsal olarak geçen genetik hastalıkların araştırılmasında, hastalığın fenotipik ve moleküler özelliklerinin anlaşılmasında genetik modeller önemli bir rol oynar (Bulos ve ark., 2015). Genetik modeller, genetik manipülasyonlarla (gen silme, ekspresyon artışı veya azalması vb.) oluşturulur ve ardından fenotipik, davranışsal, biyokimyasal veya moleküler düzeyde değerlendirilir. Bu değerlendirmeler, genetik değişikliklerin hastalık mekanizmaları üzerindeki etkilerini anlamak için kullanılır (Gawel ve ark., 2016). Genetik modeller, insan hastalıklarının karmaşıklığını ve genetik çeşitliliğini yansıtmakta sınırlı olabilir. Bu nedenle, bulguların insanlara doğrudan uygulanabilirliği ve genellemesi bazı durumlarda sınırlı olabilir (Barr ve ark., 2002). Genetik modeller, modern biyomedikal araştırmaların temel araçlarından biridir ve genetik etkilerin anlaşılması, hastalık mekanizmalarının keşfi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için kritik bir rol oynar. Bu modeller, laboratuvar ortamında kontrollü koşullarda yapılan deneylerle bilimsel ilerlemeye önemli katkılarda bulunur (Frye ve ark., 2000).

Genetik modeller, biyomedikal araştırmalarda hastalık mekanizmalarının anlaşılmasında kritik bir rol oynayan laboratuvar araçlarıdır. Bu modeller, genetik manipülasyonlar kullanılarak belirli genetik özelliklerin veya hastalıkla ilişkili genlerin işlevlerinin incelendiği hayvan veya hücre sistemlerini ifade eder. Özellikle nörolojik hastalıklar, kanser, genetik bozukluklar ve psikiyatrik rahatsızlıklar gibi

birçok alanda genetik modeller yaygın olarak kullanılır. Örneğin, Alzheimer hastalığı modellerinde beta-amiloid ve tau proteinleri üzerinde yapılan manipölasyonlar, hastalığın patogenezi ve potansiyel tedavi hedeflerini anlamak için önemli ipuçları sağlar. Aynı şekilde, kanser araştırmalarında kullanılan transgenik fare modelleri, tümör oluşumu, metastaz süreci ve ilaç direnci mekanizmalarını aydınlatmak için değerli bir araçtır (Uygun ve ark., 2023).

Genetik modellerin oluşturulması ve değerlendirilmesi genellikle karmaşık ve çok aşamalı bir süreci içerir; bu süreçte fenotipik, davranışsal ve moleküler düzeyde analizler yapılır. Ancak, modellerin sınırlamaları da bulunmaktadır; örneğin, insan hastalıklarının tam olarak yansıtamaması veya genetik manipölasyonların bazı durumlarda doğal koşullardan uzak olması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Cryan ve ark., 2010). Genetik modellerin, hastalık mekanizmalarını anlamak ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek için sağladığı önemli bilimsel katkılar, biyomedikal araştırmalarda vazgeçilmez bir yer tutmaktadır (Mutlu ve ark., 2021).

2.11. Anksiyete ve Modelleri

Anksiyete, bireyin gelecekteki belirsiz olaylar veya endişe duyduğu durumlar karşısında hissettiği yoğun, sürekli bir kaygı ve endişe durumunu ifade eder. Anksiyete bozuklukları, genellikle kişinin günlük yaşamını etkileyen ve ciddi sıkıntılara neden olan psikiyatrik rahatsızlıklardır. Bu tür bozuklukların anlaşılması ve tedavi edilmesi için anksiyete modelleri, laboratuvar ortamında kullanılan önemli araçlardan biridir (Nowak ve ark., 2003). Anksiyete modelleri, hayvanlarda anksiyete benzeri davranışların indüksiyonu ve değerlendirilmesi için geliştirilmiş deneysel sistemlerdir. Bu modeller genellikle belirli stresörlerin (örneğin, sosyal izolasyon, zorunlu yüzme gibi) hayvan üzerindeki etkilerinin incelenmesiyle oluşturulur. Örneğin, yükseltilmiş artı labirent testi (YALT) veya açık alan testi gibi davranışsal testler, anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılır. Bu testlerde, hayvanların kapalı ve açık alanlarda geçirdikleri zaman, kaçış davranışları ve genel hareketlilikleri gözlemlenir (Karakılıç ve ark., 2018). Anksiyete modellerinin kullanımı, anksiyete mekanizmalarının anlaşılmasında ve anksiyete bozukluklarının tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynar. Modeller, sinirbilim, farmakoloji ve psikoloji gibi

alanlarda anksiyeteye ilişkili moleküler, hücresel ve davranışsal değişiklikleri araştırmak için kullanılır. Ayrıca, modeller, yeni anksiyolitik ilaçların etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmek için de önemli bir laboratuvar aracıdır (Porsolt ve ark., 1978). Ancak, anksiyete modellerinin insan anksiyete bozukluklarını tam olarak yansıtmadığını ve bu nedenle bazı durumlarda sınırlamalara sahip olduğunu da belirtmek gerekir. Bu modeller, anksiyete mekanizmalarının temel anlayışını artırmak için kullanılan önemli bir yaklaşım olmasına rağmen, insanlarda görülen karmaşıklığı ve çeşitliliği tam olarak yansıtmayabilir (Kessler ve ark., 2005).

2.11.1. Yükseltilmiş artı labirent testi

YALT anksiyete düzeyini değerlendirmek için sıkça kullanılan bir hayvan modelidir. Bu test, genellikle fareler üzerinde uygulanan bir davranışsal testtir ve hayvanın doğal olarak korktuğu kapalı alanlardan kaçınma eğilimini kullanarak anksiyete benzeri davranışları gözlemlemeyi amaçlar.

Yükseltilmiş Artı Labirent Testi: (Shabani ve ark., 2018) Test, genellikle yükseklik korkusunu olan farelerde anksiyete benzeri tepkileri indüklemek için kullanılır. Test cihazı, iki kapalı kollu ve iki açık kollu olmak üzere artı şeklinde düzenlenmiştir. Kapalı kollar, duvarlarla çevrili ve açık kollar ise duvarlarla sınırlanmamıştır. Test öncesinde fareler belirli bir süre (genellikle bir saat) laboratuvar ortamında adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar.

Test Süreci; Fare, test başladığında artı labirentin ortasına yerleştirilir. Fare, genellikle açık kollarla kapalı kollar arasında geçiş yapabilir. Anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için, farelerin açık kollarla kapalı kollar arasında geçirdikleri zaman, açık kollara girip çıkmaları, kollar arasında geçiş sıklığı ve açık kolların uçlarına ne kadar yaklaştıkları gibi faktörler gözlemlenir.

Testin sonunda, farelerin kapalı ve açık kollarda geçirdikleri süreler kaydedilir ve bu veriler anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için analiz edilir. Örneğin, daha uzun süre kapalı kollarda kalma veya açık kolları ziyaret etmeme, farelerin daha yüksek anksiyete düzeylerini gösterebilir (Nowak ve ark., 2003).

YALT anksiyete bozukluklarının anlaşılması ve anksiyolitik ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Bu test, anksiyete benzeri davranışları objektif bir şekilde ölçebilir ve laboratuvar koşullarında tekrarlanabilir

sonuçlar sağlar. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam yansıtamayabileceği unutulmamalıdır (Herman ve ark., 1972).

2.11.2. Yükseltilmiş T-labirent testi

Yükseltilmiş T-labirent testi, anksiyete ve korku benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılan bir başka hayvan modelidir. Bu test, yükseltilmiş artı labirent testine benzer şekilde, farelerde anksiyete düzeyini ölçmek ve anksiyolitik ilaçların etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır (Sena ve ark., 2003). Yükseltilmiş T-labirent, kapalı bir kolu ve iki açık kolu olan T şeklinde bir yapıdadır. Bu test, farelerin doğal olarak kapalı alanlardan kaçınma eğilimlerini kullanarak anksiyete benzeri davranışları değerlendirmeyi amaçlar (Uygun ve ark., 2023). Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar.

Test Süreci; Fare, test başladığında T-labirentin başlangıç noktasına yerleştirilir. Fare, genellikle açık kolu veya kapalı kolu tercih ederek T-labirent boyunca hareket eder. Anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için, farelerin kapalı kolu ne kadar süreyle tercih ettikleri, açık kollar arasında geçiş sıklığı ve açık kolların uçlarına ne kadar yaklaştıkları gibi faktörler gözlemlenir (Kessler ve ark., 2005).

Testin sonunda, farelerin kapalı ve açık kollar arasında geçirdikleri süreler kaydedilir ve bu veriler anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için analiz edilir. Daha uzun süre kapalı kolda kalma veya kapalı kolu tercih etme, farelerin daha yüksek anksiyete düzeylerini gösterebilir (Porsolt ve ark., 1978).

Yükseltilmiş T-labirent testi, anksiyete bozukluklarının anlaşılması ve anksiyolitik ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, anksiyete benzeri davranışları objektif bir şekilde ölçebilir ve laboratuvar koşullarında tekrarlanabilir sonuçlar sağlar. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği ve dikkate alınması gereken bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Vogel ve Wood, 2014).

2.11.3. Açık alan testi

Açık alan testi, farelerdeki anksiyete ve korku benzeri davranışları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin doğal olarak kapalı

alanlardan kaçınma eğilimini kullanarak anksiyete düzeyini ölçmeyi amaçlar (Oshiro ve ark., 2015). Açık alan testi genellikle geniş bir alana sahip, yüksek duvarlarla çevrili bir test alanında gerçekleştirilir. Test alanı genellikle beyaz veya açık renklerde olabilir ve aydınlatma koşulları sabitlenir (Sena ve ark., 2003).

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Test Süreci; (Loving, 2010).

Fare, test başladığında test alanının ortasına yerleştirilir. Farelerin test alanında serbestçe dolaşmalarına izin verilir. Test sırasında farelerin hareketleri video kamera veya gözlemci tarafından kaydedilebilir. Açık alan testinde farelerin kapalı alanlardan kaçınma eğilimleri gözlemlenir. Fareler genellikle test alanının kenarlarına ve köşelerine doğru hareket ederek, açık alanın ortasına göre daha az zaman geçirirler.

Test süresince farelerin açık alanda geçirdikleri süre, açık alanın kenarlarına veya köşelerine ne sıklıkta gittikleri ve genel hareketlilikleri gibi faktörler kaydedilir. Bu veriler, farelerin anksiyete düzeylerini değerlendirmek için kullanılır. Daha az zaman açık alanda geçirme veya açık alanın kenarlarına yaklaşmama, farelerin daha yüksek anksiyete düzeylerini gösterebilir (Uygun ve ark., 2023).

Açık alan testi, anksiyete bozukluklarının araştırılması ve anksiyolitik (anksiyete azaltıcı) ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi için önemli bir araçtır. Bu test, laboratuvar koşullarında anksiyete benzeri davranışları objektif bir şekilde ölçebilir ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlar. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Sanchez ve ark., 2004).

2.11.4. Merdiven testi

Merdiven testi, farelerde motor koordinasyonu ve dengesini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, aynı zamanda farelerdeki anksiyete düzeyini de ölçmek için kullanılabilir (Shabani ve ark., 2018). Merdiven testi için genellikle iki yanında yüksek duvarlar bulunan bir merdiven kullanılır. Merdivenin alt kısmında bir başlangıç platformu ve üst kısmında bir hedef platformu bulunur. Merdiven basamakları genellikle yatay ve dikey olarak sıralanmıştır.

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar.

Test Süreci;

Fare, test başladığında başlangıç platformundan serbest bırakılır. Fare, merdiven boyunca yukarı doğru tırmanırken gözlemlenir. Farelerin merdiven basamaklarını geçişleri, hızları ve düşme sıklıkları gibi parametreler kaydedilebilir. Anksiyete düzeyini değerlendirmek için, farelerin merdiven boyunca tırmanma süreleri, duraklama süreleri ve yükseklik korkusu gibi belirtiler gözlemlenebilir.

Testin sonunda, farelerin merdiven boyunca tırmanma başarısı ve tırmanma süreleri gibi veriler kaydedilir. Bu veriler, farelerin motor koordinasyonunu, denge yeteneklerini ve potansiyel olarak anksiyete düzeylerini değerlendirmek için analiz edilir (Kessler ve ark., 2005).

Merdiven testi, farelerde motor becerileri ve dengeyi değerlendirme açısından önemli bir laboratuvar testidir. Aynı zamanda, farelerde anksiyete düzeyini değerlendirmek için de kullanılabilir. Bu test, farelerdeki davranışsal ve motor fonksiyonları objektif bir şekilde ölçebilir ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlar. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Vogel ve Wood, 2014).

2.11.5. Sosyal izolasyon testi

Sosyal izolasyon testi, hayvanlarda sosyal davranışlar ve sosyal etkileşim eksikliği üzerine odaklanan bir laboratuvar testidir. Bu test genellikle fareler gibi sosyal organizmalar üzerinde uygulanır ve anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılabilir.

Test öncesinde fareler, sosyal izolasyon odalarına yerleştirilir. Bu odalar genellikle tek bir fare için tasarlanmış, genişletilebilir alanlardır. Fareler, sosyal gruplardan izole edilerek belirli bir süre boyunca bu odalarda tek başına tutulur (Tanyeri ve ark., 2022).

Test sırasında, farelerin sosyal izolasyon odasında ne kadar süre geçirdikleri kaydedilir. Normal şartlarda sosyal olan fareler, sosyal izolasyon koşullarında diğer farelerle etkileşimden yoksun bırakıldıklarında anksiyete benzeri davranışlar gösterebilirler. Bu davranışlar arasında daha az hareket etme, kendi kendine yalnız kalma ve stereotipik davranışlar yer alabilir (Karakılıç ve ark., 2018).

Testin sonunda, farelerin sosyal izolasyon koşullarında gösterdikleri davranışlar objektif bir şekilde değerlendirilir. Örneğin, farelerin hareketlilik düzeyleri, keşif davranışları ve stereotipik hareketler kaydedilir. Ayrıca, farelerin izolasyon odasındaki yem ve su tüketimi de ölçülebilir (Oshiro ve ark., 2015).

Sosyal izolasyon testi, farelerde sosyal stresin ve sosyal etkileşim eksikliğinin neden olduğu anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerdeki sosyal davranışlar ve anksiyete ilişkisini anlamak için önemli bir araç sağlar. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Blanchard ve ark., 2001).

2.11.6. Sosyal etkileşim testi

Sosyal etkileşim testi, farelerde sosyal davranışları ve sosyal etkileşimi değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin doğal olarak sosyal oldukları ve sosyal gruplar halinde yaşadıkları gerçeğinden yola çıkarak, anksiyete düzeyini değerlendirmek için önemli bir araç olarak kabul edilir (Geller ve Seifter, 1960).

Test öncesinde fareler, adaptasyon süreci için belirli bir süre laboratuvar ortamında tutulur. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Test sırasında fareler genellikle iki ayrı fare odasına yerleştirilir (Baddley, 2012). Sosyal etkileşim testi için genellikle iki ayrı fare odası kullanılır. Bu odalar, geniş bir cam bölme veya tünel ile ayrılmıştır, böylece fareler birbirlerini görebilir ancak fiziksel temas kuramazlar (Bulos ve ark., 2015).

Test başladığında, sosyal etkileşim testi için hazırlanan fareler birbirlerinin varlığını fark eder. Farelerin sosyal etkileşim testi boyunca birbirleriyle etkileşimde bulunma süreleri kaydedilir. Bu süre, birlikte dolaşma, birbirine dokunma veya birlikte keşif yapma şeklinde olabilir.

Testin sonunda, farelerin sosyal etkileşim testi boyunca gösterdikleri davranışlar objektif bir şekilde değerlendirilir. Örneğin, farelerin birlikte geçirdikleri zaman, sosyal etkileşim sıklığı ve bu etkileşimlerin niteliği gözlemlenir. Ayrıca, farelerin anksiyete benzeri davranışlarını gösterip göstermedikleri de kaydedilir (Ekstrom ve Ranganath, 2018).

Sosyal etkileşim testi, farelerde sosyal davranışların değerlendirilmesi ve sosyal izolasyonun neden olduğu anksiyete benzeri davranışların araştırılması için önemli bir araçtır. Bu test, farelerin sosyal etkileşim eksikliği durumunda gösterdikleri anksiyete belirtilerini ölçmek ve sosyal stresin etkilerini anlamak için kullanılır. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtılamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Compos ve ark., 2013).

2.11.7. Delikli kutu testi

Delikli kutu testi, farelerdeki anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin doğal olarak kapalı ve karanlık alanlardan kaçınma eğilimini kullanarak anksiyete benzeri davranışları ölçmeyi amaçlar (Ago ve ark., 2007). Delikli kutu testi için genellikle bir kutu veya platform kullanılır. Bu platformun üst kısmı deliklidir ve alt kısmı genellikle kapalıdır. Delikli kutunun üst kısmında birçok küçük delik bulunur (Geller ve Seifter, 1960).

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Fare, test başladığında delikli kutunun kapalı kısmına yerleştirilir. Fare, delikli kutunun içinde serbestçe dolaşabilir ve deliklerden birini seçerek alt kısmına geçebilir veya içinde keşif yapabilir. Anksiyete düzeyini değerlendirmek için, farelerin hangi deliği seçtikleri, alt kısma ne sıklıkla geçtikleri ve hangi deliklerden kaçındıkları gibi faktörler gözlemlenir.

Testin sonunda, farelerin delikli kutu testi sırasında gösterdikleri davranışlar kaydedilir. Örneğin, farelerin hangi delikleri keşfettikleri, alt kısma geçme süreleri ve bu süreçlerde gösterdikleri tereddüt gibi belirtiler değerlendirilir. Daha az keşif yapma veya kapalı kısımdan kaçınma, farelerin daha yüksek anksiyete düzeylerini gösterebilir (Bozkurt ve ark., 2023).

Delikli kutu testi, farelerde anksiyete benzeri davranışların objektif bir şekilde değerlendirilmesi için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin doğal olarak kapalı ve açık alanlar arasında tercih yapma eğilimlerini kullanarak anksiyete düzeylerini ölçebilir. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtılamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Chen ve ark., 2010).

2.11.8. Yabancı kokuya maruz bırakma

Yabancı kokuya maruz bırakma testi, farelerde anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin doğal olarak yeni ve potansiyel olarak tehdit edici bir kokuya tepki verme eğilimini kullanarak anksiyete benzeri davranışları ölçmeyi amaçlar (Compos ve ark., 2013).

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Yabancı kokuya maruz bırakma testi için genellikle bir koku odası veya kutusu kullanılır. Bu odanın içine, farelerin kokuyla temas edebileceği bir yabancı kokulu madde yerleştirilir. Kokulu madde genellikle bir kimyasal veya diğer bir fareye ait olabilir (Grippio ve ark., 2003).

Fare, test başladığında yabancı kokulu odanın içine yerleştirilir. Fare, yabancı kokuya doğal bir tepki olarak, kokunun kaynağına doğru ilgi gösterebilir veya kokudan kaçınabilir. Farelerin yabancı kokuya karşı gösterdikleri tepkiler gözlemlenir. Örneğin, farelerin kokunun kaynağına doğru hareket etme süreleri, kokudan kaçınma süreleri ve genel olarak tepki gösterme süreleri kaydedilir.

Testin sonunda, farelerin yabancı kokuya maruz bırakma testi sırasında gösterdikleri davranışlar objektif bir şekilde değerlendirilir. Bu değerlendirme, farelerin anksiyete düzeylerini ölçmek için kullanılır. Daha az keşif yapma veya kokudan kaçınma, farelerin daha yüksek anksiyete düzeylerini gösterebilir (Nowak ve ark., 2003).

Yabancı kokuya maruz bırakma testi, farelerde anksiyete benzeri davranışların değerlendirilmesi için önemli bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin yeni ve potansiyel tehdit edici kokular karşısındaki tepkilerini ölçerek anksiyete düzeylerini belirlemeye yardımcı olur. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Sena ve ark., 2003).

2.11.9. Şartlı zıtlama testi

Şartlı zıtlama testi, farelerde anksiyete ve öğrenme süreçlerini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin bir yerde olumlu veya olumsuz bir durumla ilişkilendirilmiş bir ortamda davranışlarını incelemeyi amaçlar (Herman ve ark., 1972). Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon

sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Şartlı zıtlama testi için genellikle iki odalı bir test çemberi veya labirent kullanılır. Bu test cihazının her odası farklı bir zemin kaplaması veya duvar rengi gibi ayırt edici özelliklere sahiptir (Karakılıç ve ark., 2018).

İlk olarak, farelerden biri "şartlı olumlu" koşullarda eğitilir. Bu eğitim sırasında, fare örneğin belirli bir zemin kaplamasında veya belirli bir ışıklandırma altında bir ödülle (örneğin gıda) ödüllendirilir (Sena ve ark., 2003). Diğer fare "şartlı olumsuz" koşullarda eğitilir. Bu durumda, fare örneğin farklı bir zemin kaplamasında veya farklı bir ışıklandırma altında cezalandırılır veya hoş olmayan bir uyarıya maruz bırakılır. Test başladığında, her iki fare de test cihazının ortasında serbest bırakılır ve iki odadan birini seçmeye teşvik edilir. Şartlı olumlu koşullarda eğitilen fare, "şartlı olumlu" odasını tercih ederken, şartlı olumsuz koşullarda eğitilen fare, "şartlı olumsuz" odasını tercih eder. Bu tercih, farelerin öğrenmiş koşullu tepkilerini (olumlu veya olumsuz) gösterdiğini gösterir (Tanyeri ve ark., 2021). Testin sonunda, farelerin tercih ettikleri odalar kaydedilir. Bu kayıtlar, farelerin öğrenmiş koşullu tepkilerini ne kadar iyi gösterdiklerini ve anksiyete düzeylerini değerlendirmeye yardımcı olur (Shabani ve ark., 2018).

Şartlı zıtlama testi, farelerde öğrenme süreçlerini ve anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılan önemli bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin belirli koşullar altında öğrenilmiş tepkilerini ölçerek, anksiyete düzeylerini ve öğrenme kapasitelerini anlamak için kullanılır. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Karakılıç ve ark., 2018).

Geller-Seifter zıtlama testi, farelerde depresyon benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin belirli stres faktörlerine maruz kaldıktan sonra gösterdikleri davranışları incelemeyi amaçlar (Nowak ve ark., 2003). Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Fareler belirli bir süre stres altında bırakılır. Stres uygulamaları arasında elektrik şoku, soğuk suya maruz bırakma veya gıda yoksunluğu gibi yöntemler kullanılabilir. Bu stres uygulamaları, farelerde anksiyete benzeri ve depresyon benzeri davranışları tetiklemeyi amaçlar (Shabani ve ark., 2018).

Stres uygulamasının ardından, farelerin zıtlasma testine tabi tutulur. Test cihazı genellikle bir kutu veya platform olup, farelerin serbestçe hareket edebileceği ve belirli davranışları sergileyebileceği bir ortam sağlar. Farelerin gözlemlenmesi ve kaydedilmesi için belirli bir süre boyunca davranışlarının izlenmesi yapılır. Testin sonunda, farelerin stres sonrası gösterdikleri davranışlar objektif bir şekilde değerlendirilir. Örneğin, farelerin hareketlilik düzeyleri, keşif davranışları, grooming (tüy bakımı) süreleri ve stres sonrası olası anksiyete veya depresyon belirtileri kaydedilir (Kessler ve ark., 2005).

Geller-Seifter zıtlasma testi, farelerde stresin neden olduğu anksiyete ve depresyon benzeri davranışları değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin belirli stres faktörlerine nasıl tepki verdiklerini anlamak ve stres altında gösterdikleri davranışları ölçmek için önemli bir araç sağlar. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan depresyon ve anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Oshiro ve ark., 2015).

Vogel zıtlasma testi, farelerde anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin bir sıvı tüketimini azaltmaya yönelik stresli bir duruma nasıl tepki verdiklerini incelemeyi amaçlar (Porsolt ve ark., 1978). Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Teste başlamadan önce, farelere bir stres faktörü uygulanır. Genellikle bu, farelerin ağrı veya rahatsızlık hissedeceği bir uygulama değildir. Örneğin, suyun içine bırakılan bir elektrik kablosunun uçlarının fareleri suya batırmadan yaklaşması olarak düşünülebilir (Shabani ve ark., 2018). Stres uygulamasının ardından, farelerin su tüketimini değerlendirmek için test edilirler. Farelerin önlerine konulan iki su şişesi bulunur: Bir şişe, suya belirli bir miktarda acı madde (genellikle lityum klorür) eklenmiştir; diğer şişe ise saf su içerir. Farelerin hangi şişeyi tercih ettikleri ve bu tercihlerini ne sıklıkta değiştirdikleri kaydedilir (Tanyeri ve ark., 2021). Testin sonunda, farelerin acı madde içeren suyu ne kadar tercih ettikleri değerlendirilir. Acı madde içeren suyu daha az tüketen fareler, daha yüksek anksiyete düzeylerine işaret edebilir. Vogel zıtlasma testi, farelerde anksiyete düzeyini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin bir stres sonrası su tüketimindeki değişiklikleri

gözlemleyerek, anksiyete benzeri davranışları ölçmeyi amaçlar. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtılamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Lovinger, 2010).

2.11.10. Savunmaya yönelik gömme testi

Savunmaya yönelik gömme testi, farelerde anksiyete düzeyini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin kendilerini korumaya yönelik bir tepki olarak belirli bir nesneyi gömmelerini incelemeyi amaçlar (Sanchez ve ark., 2004). Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Gömme testi için genellikle bir kutu veya platform kullanılır. Platformun üst kısmı, farelerin serbestçe hareket edebileceği ve gömme yapabilecekleri bir alanı içerir. Test için genellikle çeşitli materyaller (örneğin, pamuk veya kağıt parçaları) kullanılır (Karakılıç ve ark., 2018). Test başladığında, farelerin önüne gömmeleri için uygun materyaller konur. Farelerin bu materyalleri gömme süreleri ve bu süreçte gösterdikleri davranışlar kaydedilir. Farelerin materyalleri ne sıklıkta gömdükleri ve gömme davranışlarını ne kadar süreyle sürdürdükleri değerlendirilir. Testin sonunda, farelerin gömme davranışları objektif bir şekilde değerlendirilir. Farelerin materyalleri daha fazla gömmesi, genellikle daha yüksek bir anksiyete düzeyini veya stres tepkisini gösterir. Savunmaya yönelik gömme testi, farelerde anksiyete benzeri davranışları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin kendilerini koruma amaçlı gösterdikleri doğal bir davranışı gözlemleyerek, anksiyete düzeylerini belirlemeye yardımcı olur. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtılamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Nowak ve ark., 2003).

2.11.11. Ayak şoku testi

Ayak şoku testi, farelerde anksiyete ve stres yanıtlarını değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelere ayak tabanlarına hafif bir elektrik şoku verilerek farelerin stres ve kaçınma tepkilerini ölçmeyi amaçlar (Herman ve ark., 1972). Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, farelerin ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini

sağlar. Ayak şoku testi için genellikle bir platform veya kutu kullanılır. Platformun üst kısmı, farelerin serbestçe hareket edebileceği ve çeşitli uyarımların yapılabileceği bir alanı içerir. Elektrik şoku vermek için ise platformun alt kısmı elektrik akımı ile donatılmıştır. Test başladığında, fareler platforma yerleştirilir ve belirli aralıklarla ayak tabanlarına hafif bir elektrik şoku verilir. Elektrik şoku genellikle belirli bir süre veya belirli bir güçte uygulanır. Farelerin elektrik şoku sonrası gösterdikleri davranışlar gözlemlenir ve kaydedilir. Bu davranışlar arasında kaçınma, hızlı hareket etme veya huzursuzluk göstergeleri bulunabilir (Vogel ve Wood, 2014).

Testin sonunda, farelerin elektrik şoku sonrası gösterdikleri davranışlar objektif bir şekilde değerlendirilir. Farelerin daha fazla kaçınma veya huzursuzluk göstermeleri, daha yüksek bir anksiyete düzeyini veya stres tepkisini yansıtabilir (Porsolt ve ark., 1978). Ayak şoku testi, farelerde anksiyete ve stres yanıtlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin stresli bir uyarıya karşı nasıl tepki verdiklerini ölçerek, anksiyete düzeylerini belirlemeye yardımcı olur. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtılamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Sena ve ark., 2003).

2.11.12. Dört tabaka testi

Dört tabaka testi, farelerde anksiyete ve öğrenme kapasitesini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin bir ortamda farklı zemin türlerini keşfetme ve tercih etme davranışlarını incelemeyi amaçlar (Karakılıç ve ark., 2018).

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, hayvanların ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar.

Dört tabaka testi için genellikle bir platform veya kutu kullanılır. Platformun üst kısmı, farelerin serbestçe hareket edebileceği ve farklı zemin kaplamalarının yer aldığı bir alanı içerir. Zemin kaplamaları genellikle farklı dokular veya renklerde olabilir (Bibancas ve ark., 2007). Test başladığında, fareler platforma yerleştirilir ve üzerinde dört farklı zemin tabakası bulunan bir alana serbest bırakılır. Zemin tabakaları genellikle farklı materyallerden oluşur (örneğin, kum, plastik, kauçuk, metal vb.). Farelerin hangi zemin tabakasını daha fazla keşfettikleri, tercih ettikleri veya üzerinde daha fazla zaman geçirdikleri kaydedilir (Ago ve ark., 2007). Farelerin zemin tabakaları arasında geçiş yapma sıklıkları ve bu geçişler sırasında gösterdikleri

davranışlar (örneğin, keşif davranışları, kaçınma davranışları) da değerlendirilir. Testin sonunda, farelerin zemin tabakalarını nasıl keşfettikleri ve tercih ettikleri objektif bir şekilde değerlendirilir. Farelerin belirli zemin tabakalarını daha fazla tercih etmeleri veya diğerlerinden kaçınmaları, anksiyete düzeylerini veya keşif davranışlarını gösteren önemli ipuçları olabilir (Cryan ve ark., 2002).

Dört tabaka testi, farelerde anksiyete ve keşif davranışlarını değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin farklı zemin kaplamalarına karşı gösterdikleri tercihleri inceleyerek, anksiyete düzeylerini ve keşif kapasitelerini belirlemeye yardımcı olur. Ancak, hayvan modeli olarak kullanıldığında, insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği ve bazı sınırlamalar olduğu unutulmamalıdır (Ago ve ark., 2007).

2.12. Öğrenme Bellek ve Modelleri

Öğrenme ve bellek, hayvan modelleri üzerinde geniş çapta incelenen ve çeşitli laboratuvar testleriyle değerlendirilen önemli konulardır. Farelerde öğrenme ve belleği anlamak için yaygın olarak kullanılan bazı modeller ve testler bulunmaktadır. Örneğin, labirent testleri (örneğin Morris su labirenti) farelerin mekansal öğrenme yeteneklerini değerlendirmekte ve bu testlerde farelerin bir platformu bulma süreleri veya rotaları kaydedilerek performansları ölçülmektedir (Frye ve ark., 2000). Klasik kondisyonlama gibi koşullu tepki testleri ise farelerin belirli bir uyarıcıya (genellikle ses veya ışık) karşı gösterdikleri öğrenme ve bellek kapasitelerini incelemek için kullanılır. Öğrenme ve bellek üzerine yapılan bu deneyler, farelerdeki sinirsel mekanizmaları anlamak ve potansiyel tedavi yöntemleri geliştirmek için önemli ipuçları sağlamaktadır. Ancak, bu laboratuvar modellerinin insanlardaki karmaşık öğrenme ve bellek süreçlerini tam olarak yansıtmadığı ve hayvan modellerinin sınırlamaları olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, insan çalışmalarıyla birlikte kullanılarak elde edilen veriler daha kapsamlı bir anlayış sağlayabilir (Campos ve ark., 2013).

2.12.1. İki obje-yeni obje tanıma testi

İki obje-yeni obje tanıma testi, farelerde öğrenme ve bellek süreçlerini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin bellek kapasitelerini ve

öğrenme yeteneklerini anlamak için özel olarak tasarlanmıştır (Dziubina ve ark., 2016).

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, farelerin ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Test için genellikle açık bir alanda veya bir kutu içinde yapılan düzenlemeler kullanılır. Alanda iki benzer veya aynı obje ve bir yeni, farklı obje bulunur.

Test başladığında, fareler belirli süre boyunca bu alanda serbestçe dolaşabilirler. İlk aşamada, farelerin önlerine konulan iki benzer veya aynı obje (Örneğin, iki tüp) bulunur. Sonrasında, farelerin önlerine biri yeni ve önceki iki objeden farklı olan bir obje (Örneğin, küp) konur. Farelerin yeni objeyi keşfetme süreleri ve bu objeyi ne sıklıkla tercih ettikleri kaydedilir.

Testin sonunda, farelerin yeni objeyi önceki objelerden ayırt edebilme yetenekleri objektif olarak değerlendirilir. Farelerin yeni objeyi daha uzun süre keşfetmeleri veya daha fazla ilgi göstermeleri, öğrenme ve bellek kapasitelerinin iyi olduğunu gösterebilir (Gawel ve ark., 2016).

İki obje-yeni obje tanıma testi, farelerde öğrenme ve bellek süreçlerini değerlendirmek için önemli bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin yeni bir objeyi tanıyabilme yeteneğini ölçerek, bellek oluşumu ve hatırlama süreçlerini anlamaya yardımcı olur. Ancak, insan belleğiyle tam olarak karşılaştırıldığında, farelerdeki test sonuçlarının sınırlamaları ve yorumlanması dikkate alınmalıdır (Arantes ve ark., 2013).

2.12.2. Gecikmeli su labirenti testi

Gecikmeli su labirenti testi, farelerde öğrenme ve uzun süreli bellek kapasitelerini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin mekansal öğrenme yeteneklerini değerlendirmek amacıyla özel olarak tasarlanmıştır (Ghafouri ve ark., 2016).

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, farelerin ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Gecikmeli su labirenti testi genellikle bir havuz veya tank içinde yapılır. Havuzun içinde su seviyesi yeterince derin olacak şekilde su bulunur ve içine platform yerleştirilir. Platform, su seviyesinin hemen altında ve su yüzeyinin üzerinde net bir şekilde görünebilir olmalıdır (Başar ve Ertuğrul, 2005).

Test başladığında, fareler bir başlangıç noktasından su labirentine bırakılır. Farelerin, su labirenti içindeki platformu bulmaları ve üzerine çıkmaları için belirli bir süreleri vardır. Platform genellikle su seviyesinin hemen altında olduğu için fareler bu platforma ulaşabilmek için su içinde yüzmek zorundadırlar. Fareler platformu bulduklarında, su labirentinden çıkarılır ve bir dinlenme sürecine alınır. Bir sonraki denemede, fareler tekrar su labirentine bırakılır. Bu kez, platformun konumu değiştirilmiş veya yeni bir platform kullanılmış olabilir. Farelerin platformu daha hızlı bulup bulmadıkları, önceki denemelerle karşılaştırılarak değerlendirilir. Testin sonunda, farelerin su labirentinde platformu bulma süreleri ve performansları objektif olarak kaydedilir. Hızlı bir şekilde öğrenme ve hatırlama süreçleri, farelerin mekansal öğrenme kapasitelerinin ve uzun süreli belleklerinin güçlü olduğunu gösterebilir (Barr ve ark., 2002). Gecikmeli su labirenti testi, farelerde mekansal öğrenme ve uzun süreli bellek kapasitelerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin önceki deneyimlerinden öğrenerek mekansal hafıza oluşturma yeteneklerini ölçer ve bu süreçlerdeki performanslarını değerlendirir. Ancak, insan belleğiyle karşılaştırıldığında, farelerde elde edilen sonuçların yorumlanması ve insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtılamayabileceği hususları göz önünde bulundurulmalıdır (Henn ve Vollmayr, 2005).

2.12.3. Korku ile şartlandırma

Korku ile şartlandırma, farelerde öğrenme ve duygusal tepkilerin incelenmesi için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin belirli bir uyarıcıya (genellikle ses veya ışık gibi) karşı gösterdikleri koşullu korku tepkilerini değerlendirmeyi amaçlar (Mutlu ve ark., 2021).

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, farelerin ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Korku ile şartlandırma testi genellikle iki farklı odadan veya bölmeli bir alandan oluşur. Birinci odada veya bölmede farelere koşullu bir uyarıcı (CS, conditioned stimulus) sunulur, genellikle bu bir ses tonu veya ışık olabilir. İkinci odada veya bölmede ise bu koşullu uyarıcıya eşlik eden bir korkutucu veya rahatsız edici bir uyarıcı (US, unconditioned stimulus) verilir, bu genellikle hafif bir elektrik şoku olabilir (Nowak ve ark., 2003). Test başladığında, fareler CS (örneğin, belirli bir ses tonu) ile eş zamanlı olarak US (örneğin, elektrik şoku) ile karşılaştırılır. Bu işlem

birkaç deneme boyunca tekrarlanır, böylece fareler CS'yi algıladıklarında gelecekte US'ye karşı koşullu bir korku tepkisi göstermeye başlarlar. Denemeler arasında belirli aralıklarla dinlenme süreleri verilir ve test süreci boyunca farelerin korku tepkileri kaydedilir.

Testin sonunda, farelerin CS ile ilişkilendirilen korku tepkileri objektif olarak değerlendirilir. Bu tepkiler arasında, hareketsiz kalma, titreme, kaçınma veya huzursuzluk gibi belirtiler bulunabilir. Farelerin CS ile ilişkilendirilen korku tepkilerinin şiddeti ve sıklığı, öğrenme kapasitelerini ve duygusal tepkilerini gösterir (Sena ve ark., 2003).

Korku ile şartlandırma testi, farelerde koşullu korku tepkilerini ölçmek ve duygusal öğrenme süreçlerini anlamak için önemli bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerde belirli bir uyarıcıya karşı gösterilen korku tepkilerinin nasıl geliştiğini ve bu tepkilerin mekanizmalarını araştırmak için kullanılır. Ancak, insanlardaki korku ve anksiyete bozukluklarını tam olarak yansıtmayabilir ve hayvan modellerinin sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır (Kessler ve ark., 2005).

2.12.4. Modifiye Barnes labirent testi

Modifiye Barnes labirent testi, farelerde öğrenme ve mekansal hafıza kapasitelerini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin bir platformu bulma yetenekleri üzerine odaklanarak özel olarak tasarlanmıştır. Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, farelerin ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar (Rynikova ve ark., 2007). Modifiye Barnes labirent testi genellikle düz bir platform veya taban üzerine konumlandırılmış yüksek duvarlı bir kutu içinde yapılır. Tabanın üzerinde düzensiz olarak konumlandırılmış delikler veya bölmeler bulunur. Test başladığında, fareler belirli bir başlangıç noktasından labirente bırakılır (Mutlu ve ark., 2021). Farelerin amacı, labirentin içinde gizlenmiş veya yerleştirilmiş bir platformu bulmaktır. Bu platform genellikle labirentin zor ulaşılabilir veya gizli bir köşesinde bulunur. Farelerin platformu bulma süreleri ve rotaları, bir video izleme sistemi veya manuel olarak kaydedilir. Test genellikle birkaç deneme boyunca tekrarlanır. Denemeler arasında belirli aralıklarla dinlenme süreleri verilir ve farelerin performansı değerlendirilir (Karakılıç ve ark., 2018).

Testin sonunda, farelerin labirentteki performansları analiz edilir. Bu analizde, platformu bulma süreleri, rotaları, hata yapma sıklıkları ve labirentin farklı bölgelerinde geçirdikleri zaman gibi parametreler dikkate alınır. Farelerin daha kısa sürede platformu bulması ve daha az hata yapması, mekansal öğrenme kapasitelerinin ve uzun süreli hafızalarının daha güçlü olduğunu gösterebilir (Mutlu ve ark., 2021). Modifiye Barnes labirent testi, farelerde mekansal öğrenme ve uzun süreli hafıza kapasitelerini değerlendirmek için güçlü bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin karmaşık mekansal ortamlarda nasıl navigasyon yapabildiğini ve önceki deneyimlerden nasıl öğrenim sağladıklarını anlamak için kullanılır. Ancak, insan öğrenme ve hafıza süreçlerini tam olarak yansıtmayabilir ve hayvan modellerinin sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır (Shabani ve ark., 2018).

2.12.5. Morris su labirenti

Morris su labirenti testi, farelerde mekansal öğrenme ve hafıza kapasitelerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin su içindeki labirentte navigasyon yeteneklerini ve belirli bir hedefi (genellikle gizlenmiş bir platformu) bulma yeteneklerini ölçer (Lovinger, 2010). Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, farelerin su ortamına alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Morris su labirenti genellikle yuvarlak veya oval şekilli bir su havuzu içinde yapılır. Su seviyesi, farelerin yüzerek hareket edebilmeleri için yeterince derin olacak şekilde ayarlanır. Havuzun içinde genellikle sayısız sabit nokta veya referans noktası bulunur. Test başladığında, fareler belirli bir başlangıç noktasından su labirentine bırakılır (Herman ve ark., 1972). Farelerin amacı, labirentin içinde gizlenmiş veya yerleştirilmiş bir platformu bulmaktır. Platform genellikle su seviyesinin hemen altında, ancak su yüzeyinin üzerinde net bir şekilde görünebilir olmalıdır. Fareler, platformu bulmak için labirent içinde yüzerken kaydedilir. Fareler platformu bulduklarında, üzerine çıkarak dinlenirler veya bir sonraki deneme için tekrar başlangıç noktasına dönerler (Tanyeri ve ark., 2021). Denemeler arasında belirli aralıklarla dinlenme süreleri verilir ve farelerin performansı değerlendirilir. Test genellikle birkaç deneme boyunca tekrarlanır ve farelerin labirentteki performansları kaydedilir. Morris su labirenti testinin sonunda, farelerin platformu bulma süreleri, rotaları, hata yapma sıklıkları ve labirentin farklı bölgelerinde geçirdikleri zaman gibi parametreler analiz edilir.

Farelerin daha kısa sürede platformu bulması ve daha az hata yapması, mekansal öğrenme kapasitelerinin ve uzun süreli hafızalarının daha güçlü olduğunu gösterebilir (Uygun ve ark., 2023). Morris su labirenti testi, farelerde mekansal öğrenme ve hafıza kapasitelerini değerlendirmek için güçlü bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin karmaşık mekansal ortamlarda nasıl navigasyon yapabildiğini ve önceki deneyimlerden nasıl öğrenim sağladıklarını anlamak için kullanılır. Ancak, insan öğrenme ve hafıza süreçlerini tam olarak yansıtmayabilir ve hayvan modellerinin sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır (Vogel ve Wood, 2014).

2.12.6. Nesne-lokasyon belleği testi

Nesne-lokasyon belleği testi, farelerde nesne tanıma ve mekansal hafıza kapasitelerini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin belirli nesnelerin tanınması ve bu nesnelerin konumlarının hatırlanması yeteneklerini ölçmeyi amaçlar (Tanyeri ve ark., 2021). Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, farelerin ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Nesne-lokasyon belleği testi genellikle düz bir zemin üzerine konumlandırılmış bir kutu veya odada yapılır. Test alanında genellikle sabit bir zemin ve test için kullanılacak nesneler bulunur (Compos ve ark., 2013). Test başladığında, fareler belirli bir süre boyunca test alanına alışma sürecine tabi tutulur. Bu süreçte fareler, test alanındaki nesneler ve genel ortam hakkında bilgi edinirler. Alışma sürecinden sonra, farelerin önlerine iki aynı nesne konur. Bu nesneler genellikle farklı şekillerde olabilir, ancak boyutları benzer olmalıdır. Fareler bu nesnelerle belirli bir süre etkileşimde bulunurlar (örneğin, koklarlar veya üzerine tırmanırlar). Bu süre zarfında nesnelerin tanınması sağlanır. Bir sonraki aşamada, farelerin aynı test alanında nesnelerin konumlarını hatırlaması beklenir. Bu sefer, aynı nesnelerin biri eski konumunda iken diğeri farklı bir konumda yerleştirilir (Akyol ve Baran, 2015). Farelerin nesnelerin yeni konumunu tanıyıp hatırlayıp hatırlamadıkları ve bu doğrultuda tercihlerini nasıl değiştirdikleri gözlemlenir. Farelerin nesne-lokasyon belleği testinde gösterdikleri tercihler, mekansal öğrenme ve uzun süreli hafıza kapasitelerini değerlendirmek için kullanılır. Testin sonunda, farelerin nesne-lokasyon belleği performansları objektif olarak değerlendirilir. Farelerin tercih ettikleri nesnelerin yeni konumu hakkında daha fazla zaman geçirmeleri, mekansal öğrenme ve hafıza kapasitelerinin daha güçlü olduğunu gösterebilir (Başar ve Ertuğrul,

2005). Nesne-lokasyon belleği testi, farelerde nesne tanıma ve mekansal hafıza kapasitelerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin karmaşık ortamlarda nesneleri tanıma ve bu nesnelerin konumlarını hatırlama yeteneklerini ölçer. Ancak, insan belleğiyle tam olarak karşılaştırıldığında, farelerde elde edilen sonuçların yorumlanması ve insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtılamayabileceği hususları göz önünde bulundurulmalıdır (Frye ve ark., 2000).

2.12.7. Pasif sakınma testi

Pasif sakınma testi, farelerde öğrenme ve bellek kapasitelerini değerlendirmek için kullanılan bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin bir tehdit veya avcıdan kaçma tepkisi göstererek öğrendikleri bir durumu hatırlayıp hatırlamadıklarını değerlendirir (Ghafouri ve ark., 2016).

Test öncesinde fareler, laboratuvar ortamında belirli bir süre adaptasyon sürecine alınır. Bu süreç, farelerin ortama alışmasını ve stres düzeylerinin düşmesini sağlar. Test öncesi öğrenme aşamasında, fareler genellikle bir oda veya alanda bulunan bir nesne veya ortamla tanıştırılır. Bu nesne veya ortam genellikle tehdit edici veya avcıdan kaçma tepkisi uyandırabilecek bir uyarıcı olabilir. Fareler bu uyarıcıyı keşfetmeleri ve onunla etkileşimde bulunmaları için belirli bir süre süreyle serbest bırakılır (Bulos ve ark., 2015). Öğrenme aşamasından sonra, fareler aynı ortama veya odaya geri getirilir. Bu sefer, önceki öğrenme aşamasında tanıştıkları uyarıcı ile ilişkilendirilmiş bir yeni uyarıcı (genellikle elektrik şoku gibi hoş olmayan bir uyarıcı) ortama eklenir veya aynı ortamda aktive edilir. Farelerin tepkileri kaydedilir ve değerlendirilir. Eğer fareler önceki öğrenme aşamasında tanıştıkları uyarıcıya karşı bir kaçınma veya pasif tepki gösterirlerse, bu önceki öğrenmenin hatırlanması olarak yorumlanabilir (Nowak ve ark., 2003). Pasif sakınma testinin sonunda, farelerin öğrenme aşamasında tanıştıkları uyarıcıyı hatırlayıp hatırlamadıkları ve bu hatırlamanın ne kadar güçlü olduğu objektif olarak değerlendirilir. Farelerin, önceki öğrenme aşamasında tanıştıkları uyarıcıya karşı kaçınma veya tepki göstermeleri, öğrenme ve bellek kapasitelerinin gücünü ve uzun süreli hafıza mekanizmalarını gösterebilir (Shoji ve ark., 2014). Pasif sakınma testi, farelerde öğrenme ve uzun süreli bellek kapasitelerini değerlendirmek için kullanılan önemli bir laboratuvar testidir. Bu test, farelerin belirli bir tehdit veya stresli durumla ilişkilendirdikleri bilgileri nasıl

hatırladıklarını ve bu bilgilerin ne kadar süreyle muhafaza edildiğini anlamak için kullanılır. Ancak, insan belleği ve öğrenme süreçleriyle doğrudan karşılaştırıldığında, farelerde elde edilen sonuçların yorumlanması ve insan anksiyete bozukluklarının tam olarak yansıtamayabileceği hususları göz önünde bulundurulmalıdır (Oshiro ve ark., 2015).

2.12.8. T ve Y labirent testleri

T ve Y labirent testleri, farelerde mekansal öğrenme ve hafıza kapasitelerini ölçmek için kullanılan yaygın yöntemlerdir. İki farklı test yöntemi olmalarına rağmen, temel prensipleri ve amaçları benzerdir (Nestler ve Hyman, 2010). T labirenti, genellikle T şeklinde tasarlanmış bir labirenttir. Bu labirent, genellikle iki ana koridor ve bu koridorların ortasında bir bağlantı noktasından oluşur. Test sırasında, fareler başlangıç noktasından serbest bırakılır ve labirentin içinde gizlenmiş veya yerleştirilmiş bir platformu bulmaları beklenir. Farelerin platformu bulma süreleri, hata yapma sıklıkları ve platform etrafındaki dolaşma süreleri gibi parametreler kaydedilir. Bu test, farelerin mekansal hafıza kapasitelerini ve öğrenme yeteneklerini değerlendirmek için kullanılır (Mutlu ve ark., 2021). Y labirenti ise Y şeklinde tasarlanmış bir labirenttir. Bu labirent, genellikle üç koridordan oluşur: bir başlangıç koridoru ve iki uç koridor. Test sırasında, fareler başlangıç noktasından serbest bırakılır ve labirentin içinde gizlenmiş veya yerleştirilmiş bir platformu bulmaları beklenir. Farelerin labirent içindeki hareketleri, platformu bulma süreleri ve hata yapma sıklıkları gibi parametreler kaydedilir. Y labirenti de farelerin mekansal öğrenme ve hafıza kapasitelerini değerlendirmek için kullanılır (Henn ve Vollmayr, 2005).

Bu testler farelerde mekansal öğrenme ve hafıza kapasitelerini değerlendirmede güçlü araçlar olup, genellikle farklı deney grupları arasında karşılaştırma yapmak için kullanılır. Sonuçlar, farelerin labirent içindeki navigasyon becerilerini, mekansal hafıza gücünü ve öğrenme performansını anlamak için önemlidir. Ancak, farelerde elde edilen sonuçların insan öğrenme ve bellek süreçleriyle doğrudan karşılaştırılması dikkatle yapılmalıdır, çünkü hayvan modelleri insan biyolojisini tam olarak yansıtmayabilir. T ve Y labirent testleri, farelerde mekansal öğrenme ve hafıza kapasitelerini değerlendirmek için kullanılan laboratuvar testleridir. Bu testler, farelerin karmaşık labirentler içinde navigasyon yeteneklerini ve mekansal hafıza performanslarını ölçmeyi amaçlar (Oshiro ve ark., 2015). T labirent testi, farelerin

mekansal hafıza ve öğrenme yeteneklerini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Genellikle T şeklinde bir labirent içerir ve farelerin labirentin içinde gizlenmiş veya yerleştirilmiş bir platformu bulmaları beklenir. Farelerin labirent içindeki hareketleri ve platformu bulma süreleri kaydedilir ve analiz edilir (Herman ve ark., 1972). Y labirent testi, farelerin mekansal hafıza ve öğrenme yeteneklerini değerlendirmek için kullanılan bir başka test yöntemidir. Y şeklinde tasarlanmış bir labirent içerir ve farelerin labirentin içinde gizlenmiş veya yerleştirilmiş bir platformu bulmaları beklenir. Farelerin labirent içindeki hareketleri ve platformu bulma süreleri kaydedilir ve analiz edilir (Uygun ve ark., 2023). Bu testler genellikle farelerde öğrenme ve hafıza kapasitelerini değerlendirmek için birbiriyle karşılaştırılır ve farklı mekansal öğrenme görevlerini simüle etmek amacıyla kullanılır. Her iki test de farelerin labirent içindeki navigasyon yeteneklerini ölçmek için güçlü bir laboratuvar aracıdır. Sonuçlar, farelerde mekansal hafıza kapasitelerini ve öğrenme performanslarını anlamak için kullanılır (Tanyeri ve ark., 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 74 adet 20-25 gram ağırlığında 9-12 haftalık erkek BALB/c cinsi fare kullanıldı. Fareler Sakarya Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden (SÜDETAM) temin edildi. Deney süresince 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü içerisinde, yem ve suya ulaşımı kısıtlamadan uygun laboratuvar koşullarında; %55-60 nem oranı ve $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 'lik oda ısısında her grupta 8-10 hayvan olacak şekilde rastgele olacak şekilde gruplandırıldı. Deneyler SÜDETAM davranış deneyleri laboratuvarında ve hergün aynı saatlerde (10:00-12.00) gerçekleştirildi. Bütün deneyler Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06/04/2022 tarih ve 23 sayılı kararı ile etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2. Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada İmipramin (SIGMA CHEMICAL COMPANY), Diazepam (DEVA HOLDİNG A.Ş), Skopolamin (SIGMA CHEMICAL COMPANY) kullanılmıştır. Kontrol grubuna %0.9 serum fizyolojik (SF) verilmiştir. Tüm ilaçlar 25 g'lık ağırlık başına 0,4 ml hacminde serum fizyolojik içinde çözündürülüp deney günü taze olarak hazırlanmış ve intraperitoneal (ip) yoldan deneylerden 30 dakika önce olacak şekilde verilmiştir. Tedavi gruplarına 25 g'lık ağırlık başına 0.5 ml hacminde olmak üzere ardışık 14 gün boyunca hergün tek doz distile su ile çözündürülmüş arı sütü ve kontrol grubuna 0.5 ml hacimde çözücü (distile su) oral yol ile verilmiştir. 15. gün lokomasyon, depresyon, anksiyete, öğrenme ve bellek üzerine arı sütünün etkileri sırasıyla açık alan testi, zorunlu yüzme testi, yükseltilmiş artı labirent testi, pasif sakınma testi ve morris water maze testleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.3. Deneyler

3.3.1. Zorunlu yüzme testi

Zorunlu yüzme testinde, içinde 23-25°C sıcaklığında su olan plastik cam (pleksiglas) silindirlere (çap 12 cm) fareler tek başlarına bırakılırlar ve 6 dakika boyunca orada tutulurlar. Bu durum farelerin kaçamayacağı bir durum olduğu için, hayvanlar kısa süre içinde hareketsiz hale gelirler, su üstünde dikey pozisyonda dururlar ve su üstünde

sadece kafalarını tutmalarını sağlayacak basit hareketler yaparlar. Tamamı 6 dakika süren test zamanının son 4 dakikasındaki hareketsizlik (immobilizasyon) süresi kaydedilir. Bu testte, hareketsizlik süresini kısaltan maddelerin antidepresan-benzeri etki gösterdiği ve farelerin silindirden çıkmak için daha çok çaba sarfettikleri gözlemlenmektedir.

Gruplar:

Kontrol (n=10)

İmipramin 30 mg/kg (n=10)

Arı sütü 50 mg/kg (n=10)

Arı sütü 100 mg/kg (n=8)

Arı sütü 200 mg/kg (n=8)

3.3.2. Yükseltilmiş artı labirent testi

Bu testte anksiyete ile ilişkili davranış ölçülür. Deneylerin yapıldığı ortam kısmi olarak aydınlık, yarı ses-geçirgen, basit bir lamba ile aydınlatılmış (80 lux) olmalıdır. Labirent yerden 40 cm yükseklikte, tahtadan yapılmıştır. Labirentin iki kapalı (29 cm x 5 cm x 15 cm yükseklikte duvarları olan) ve iki açık kolları (5 cm genişlik x 29 cm uzunluk) birbirlerini çaprazlayarak ve 5cm'lik kare şeklinde merkez kısmı oluştururlar. Fareler tek tek olacak şekilde labirentin merkezine, yüzü açık kollardan birine bakacak şekilde yerleştirilir, ve labirenti keşfetmesine izin verilir. Açık kol aktivitesi artı labirentte harcanan toplam zamana (300s) göre açık alanda harcanan zaman, yüzde olarak ifade edilerek ve hem açık hem kapalı kollara toplam giriş sayısına göre açık kollara toplam giriş sayısı, yüzde olarak ifade edilerek değerlendirilir.

Gruplar:

Kontrol (n=10)

Diazepam 2 mg/kg (n=10)

Arı sütü 50 mg/kg (n=8)

Arı sütü 100 mg/kg (n=8)

Arı sütü 200 mg/kg (n=8)

3.3.3 Pasif sakınma testi

Pasif sakınma testi düzeneği iki bölmeden oluşmaktadır. Bu bölmelerden biri karanlık ve fareye elektrik şoku verilecek şekilde tasarlanmıştır. İkinci bölme de aydınlık ve fareye elektrik şoku verilmediği bölmedir. Bu testte fareler ilk gün aydınlık bölmeye bırakılırlar. Fare karanlık bölmeye geçerse eğer ayak şoku (0.30 mA/saniye) uygulanır. Farenin karanlık bölgeye kaçınıcı saniyede girdiği kaydedilir. Farelerden herhangi biri 300 saniyede aydınlık bölmeden karanlık bölmeye geçemezse bu fare deneye tabi tutulmaz. Retansiyon denemesi, kazanım (acquisition trial) denemesinin üzerinden 24 saat geçtikten sonra yapılır. Retansiyon denemesinde fareye elektrik şoku verilmez. Aydınlık bölmeye konulan fare elektrik şoku alacağını kavrayıp karanlık bölmeye girmez ise durumu öğrendi kabul edilir. Kazanım süresine kıyasla daha uzun olan retansiyon süresi bellek fonksiyonunun daha iyi olduğunun göstergesidir.

Gruplar:

Kontrol (n=10)

Skopolamin 0,6 mg/kg (n=10)

Arı sütü 50 mg/kg (n=9)

Arı sütü 100 mg/kg (n=9)

Arı sütü 200 mg/kg (n=9)

Skopolamin 0,6 mg/kg + Arı sütü 200 mg/kg (n=9)

3.3.4 Morris su labirenti testi

Morris su labirenti testi hipokampüse bağlı mekânsal (spatial) öğrenme belleğin ölçüldüğü bir davranış testidir. Morris su labirenti denilen bu cihaz boya veya siyah bilyeler kullanılarak opak hale getirilmiş, sıcaklığı 22°C olan su ile doldurulmuş 90 cm çapında dairesel bir havuzdan oluşur. Havuz hayali olarak 4 eşit kadrana ayrılır. 5 gün boyunca farenin ayrı ayrı 3 farklı noktadan bırakıldıktan sonra platforma ulaşmaya kadar geçirdiği süre kayıt altına alınır. 5 günün sonunda deneyin son günü olan 6. gün ilaç enjeksiyonları yapılır fareler önceki 5 gün bırakıldıkları 3 noktadan herhangi birinden (tüm fareler aynı noktadan olmak kaidesiyle) rastgele bırakılır ve video takip etme uygulaması olan Etovizyon-XT kullanılarak farenin 60 saniye boyunca platformun olduğu kadranda harcadığı süre ve platforma olan ortalama mesafesi değerlendirilir.

Gruplar:

Kontrol (n=10)

Skopolamin 0,6 mg/kg (n=10)

Arı sütü 50 mg/kg (n=10)

Arı sütü 100 mg/kg (n=10)

Arı sütü 200 mg/kg (n=10)

Skopolamin 0,6 mg/kg + Arı sütü 200 mg/kg (n=10)

3.3.5 Lokomotor aktivite (açık alan testi)

Lokomotor aktivite testi fareye verilen ilaçların farenin motor aktivitesinde olumlu veya olumsuz bir değişikliğe sebep olup olmadığını değerlendirmek üzere yapılan bir testtir. Lokomotor aktivite, ölçüleri 40x40 cm olan kare bir arenada açık alan testi kullanılarak ölçülür. Fare kare arenanın merkezine yerleştirilir ve 5 dakika boyunca video takip etme uygulaması olan Etovizyon-XT kullanılarak farenin davranışları kayıt altına alınır. Bir farenin lokomotor aktivitesi, farenin arenada yol aldığı toplam mesafesi ve hızı ölçülerek değerlendirilir. Yapılacak deneyler öncesinde farelere ilaçlar verildikten sonra lokomotor aktiviteleri ölçülür ve lokomotor aktivitesi bozuk olan fareler deneye tabi tutulmaz. Yapılacak deneylerde verilen ilaçlardan herhangi biri lokomotor aktiviteyi değiştiriyorsa zorunlu yüzme testinde ve yükseltilmiş artı labirent testinde yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle ilaçların zorunlu yüzme testinde gözlenen antidepresan-benzeri etkilerinin ve yükseltilmiş artı labirent testinde gözlenen kaygı giderici etkilerinin farelerde gelişebilecek lokomotor aktivite değişiklikleri ile ilişkili olup olmadığını anlamak amacıyla tüm farelerin motor aktiviteleri ölçülüp ve lokomotor aktivitesi bozuk olan fareler deneye tabi tutulmamalıdır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

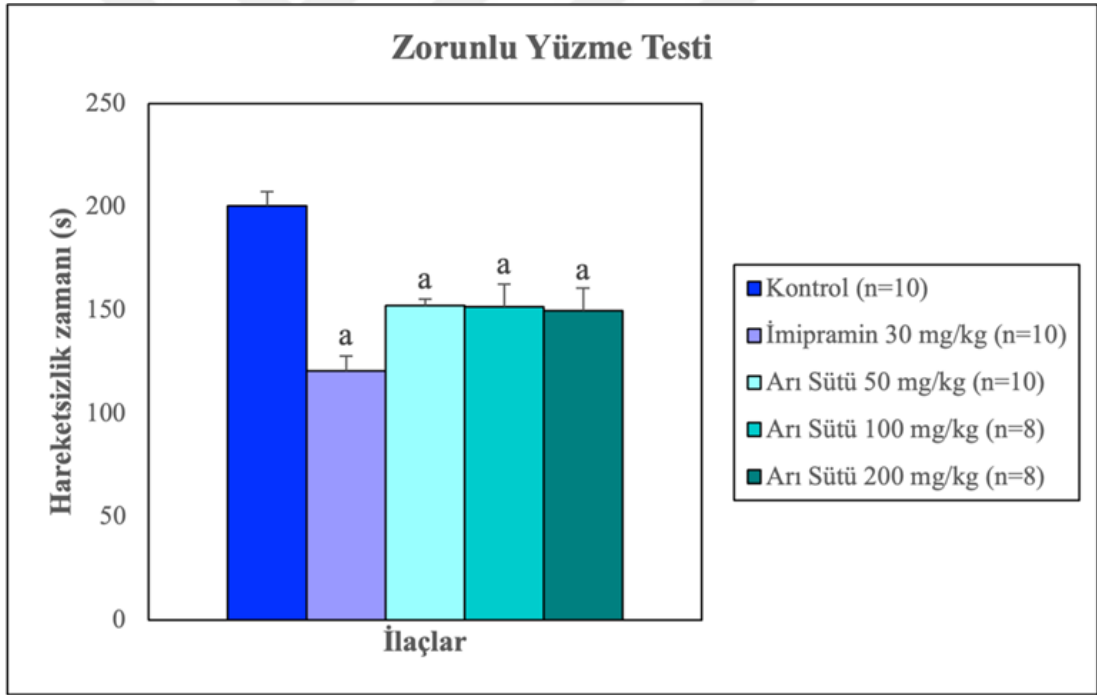
Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (OSH) olarak verilmiştir. Deneylerin sonuçlarının değerlendirilmesinde İstatistiksel analiz (InStat İstatistiksel Yazılım Programı) tek-yönlü ANOVA (Varyans analizi) Post-hoc Tukey testi kullanılarak yapılmıştır. Tüm sonuçlar için için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Arı Sütünün Zorunlu Yüzme Testinde Hareketsizlik Zamanı Üzerine Etkisi

Zorunlu yüzme testinde hareketsizlik zamanını kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaltan ($p<0,001$) (Şekil 1) imipramin bu testte referans ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu bulgu, kullanılan deney yönteminin antidepresan-benzeri etkiyi değerlendirmede güvenilir bir test olduğunu ispat etmektedir.

Arı sütünün antidepresan-benzeri etkisinin araştırıldığı zorunlu yüzme testinde fareler 6 dakikalık test süresine tabi tutulmuştur. Testin son 4 dakikasında farelerin hareketsiz olarak kaldıkları süre Şekil 1’de gösterilmiştir. İmipramin ve arı sütünün 50, 100 ve 200 mg/kg dozları zorunlu yüzme testinde farelerin hareketsizlik zamanını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı ($p<0,001$) (Şekil 1)



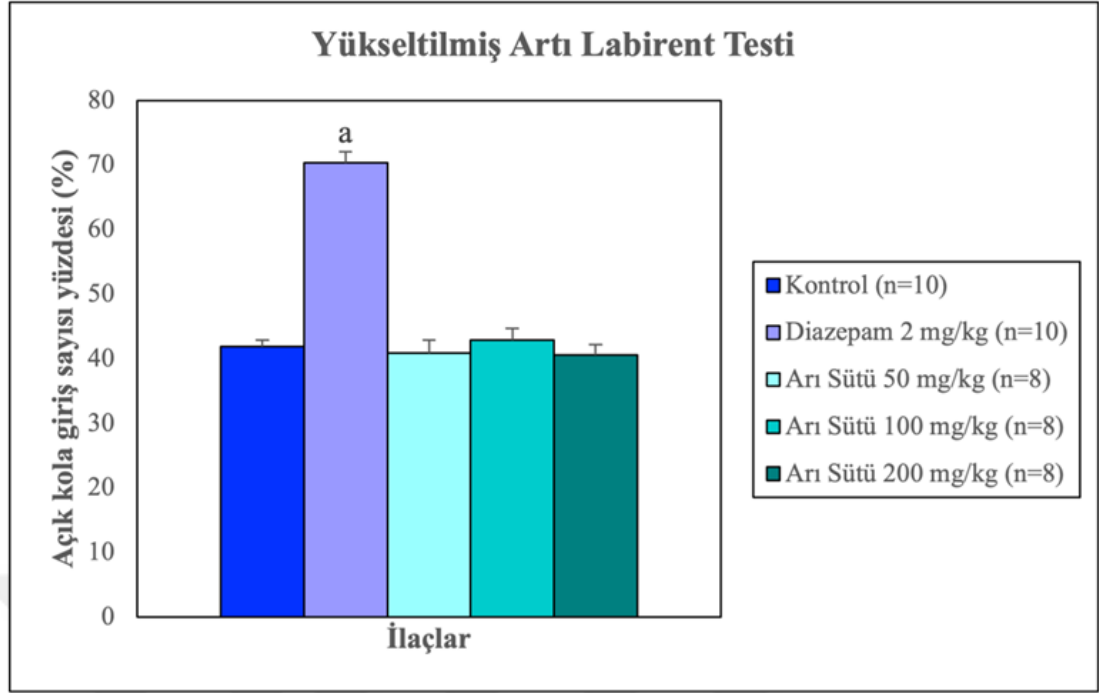
Şekil 1: İmipramin ve arı sütünün zorunlu yüzme testinde hareketsizlik zamanı üzerine etkisi. a = $p<0,001$ (tek-yönlü ANOVA Post-hoc Tukey testine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında) ($F(45,4)=16,237$)

4.2 Arı Sütünün Yükseltilmiş Artı Labirent Testinde Açık Kola Giriş Sayısı ve Açık Kolda Harcanan Zaman Üzerine Etkisi

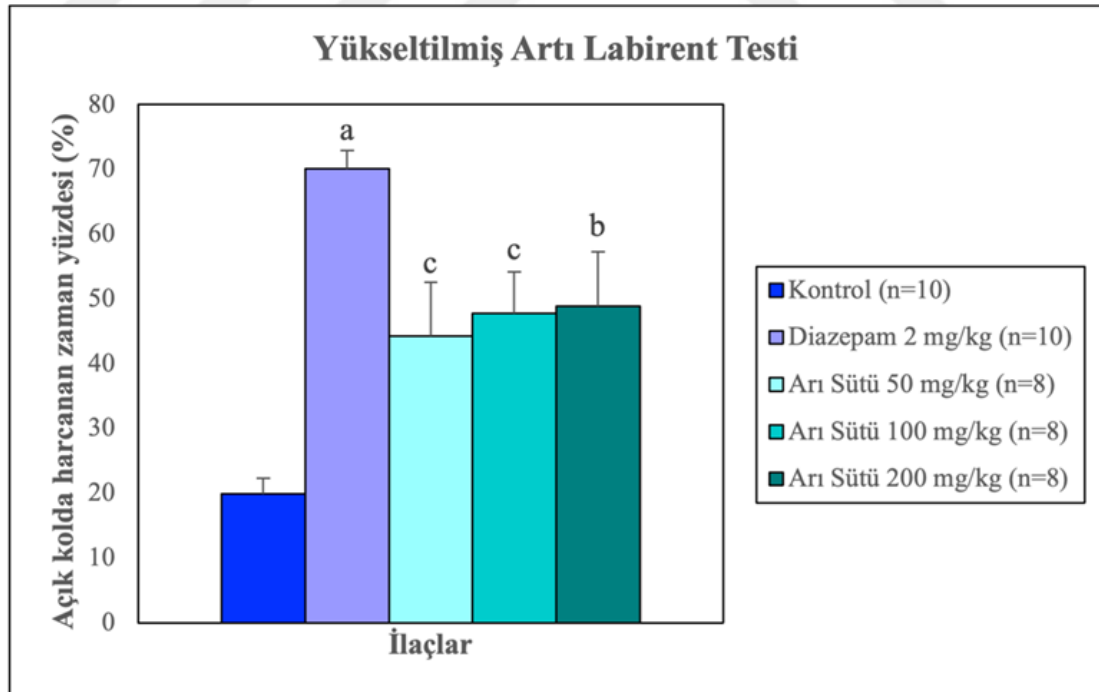
Yükseltilmiş artı labirent testi açık kol aktivitesi artı labirentte harcanan toplam zamana (300s) göre açık alanda harcanan zamanın yüzde olarak ifade edilmesi ve hem açık hem kapalı kollara toplam giriş sayısına göre açık kollara toplam giriş sayısının yüzde olarak ifade edilmesi olmak üzere iki farklı kriter ile değerlendirilir. Sonuçlar değerlendirilirken bu iki kriterin aynı yönde değişmesi ve bu kriterlerden ikisinin ya da birisinin istatistiksel olarak anlamlı çıkması yeterli bir veri olarak kabul edilmiştir. Yayınlarla bakıldığında kaygı şiddetini yeterli ölçüde göstermek için, yükseltilmiş artı labirent testi yapılırken dikkate alınan iki kriterin herhangi biri ile ortaya çıkan, istatistiksel olarak anlamlı bulgunun yeterli olabileceği görülmüştür.

Referans ilaç olarak kullanılan diazepam yükseltilmiş artı labirent testinde, açık kolda harcanan zaman yüzdesini ($70,13 \pm 2,819$) ve açık kola giriş sayısı yüzdesini ($70,3 \pm 1,76$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmıştır. ($p < 0,001$) (Şekil 2a,b) Elde edilen bu sonuçlar kaygı düzeyini belirlemede güvenilir olarak kullanılan testlerden birinin de yükseltilmiş artı labirent testi olduğunu ispat etmektedir.

Arı sütünün anksiyolitik etkisinin araştırıldığı yükseltilmiş artı labirent testinde farelerin 300 saniyelik toplam deney süresinde diazepam açık kola giriş sayısı yüzdesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmıştır ($p < 0,001$); ancak arı sütünün 50,100 ve 200 mg/kg dozları istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç göstermemiştir. (Şekil 2a) Arı sütü açık kolda harcanan zaman yüzdesini 50,100 ve 200 mg/kg dozunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmıştır. (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,05$ ve $0,01$) (Şekil 2b)



Şekil 2a: Diazepam ve arı sütünün yükseltilmiş artı labirent testinde açık kola giriş sayısı üzerine etkisi. $a = p < 0,001$ (tek-yönlü ANOVA Post-hoc Tukey testine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında) ($F(43,4)=67,697$)

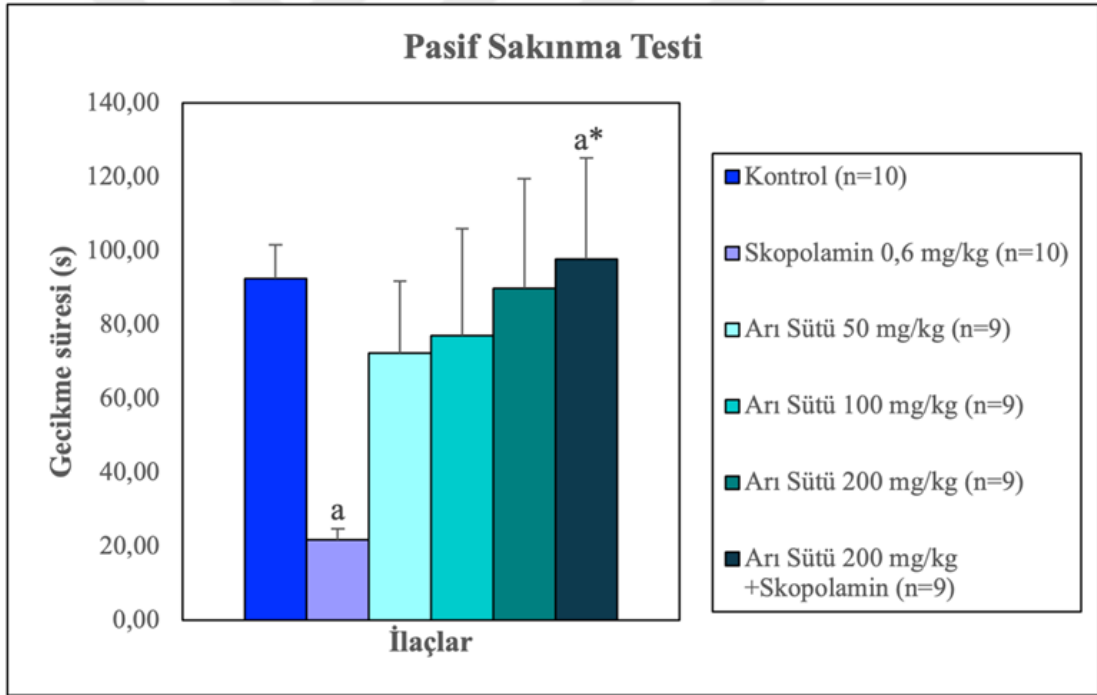


Şekil 2b: Diazepam ve arı sütünün yükseltilmiş artı labirent testinde açık kolda harcanan zaman üzerine etkisi. $a=p < 0,001$, $b=p < 0,01$ $c=p < 0,05$ (tek-yönlü ANOVA Post-hoc Tukey testine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında) ($F(43,4)=10,840$)

4.3 Arı Sütünün Pasif Sakınma Testinde Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Pasif sakınma testinde referans ilaç olarak kullanılan skopolamin, farelerin karanlık bölmeye geçiş süresini istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısaltmıştır. ($p<0,001$) Elde edilen bu sonuç öğrenme ve bellek düzeyini belirlemede güvenilir olarak kullanılan testlerden birinin de pasif sakınma testi olduğunu ispat etmektedir.

Arı sütünün öğrenme, bellek ve bozulmuş bellek üzerine etkisinin araştırıldığı pasif sakınma testinde farelerin maksimum 300 saniyelik test süresinde karanlık bölmeye geçtikleri süre kayıt altına alınmıştır. İkinci gün ilaç enjeksiyonu yapıldıktan sonra gerçekleştirilmiş olan deney sonuçlarına göre skopolaminle bozulan bilişsel performans 200 mg/kg dozdaki arı sütü ile önemli ölçüde iyileşti ($p<0,001$) (Şekil 3)

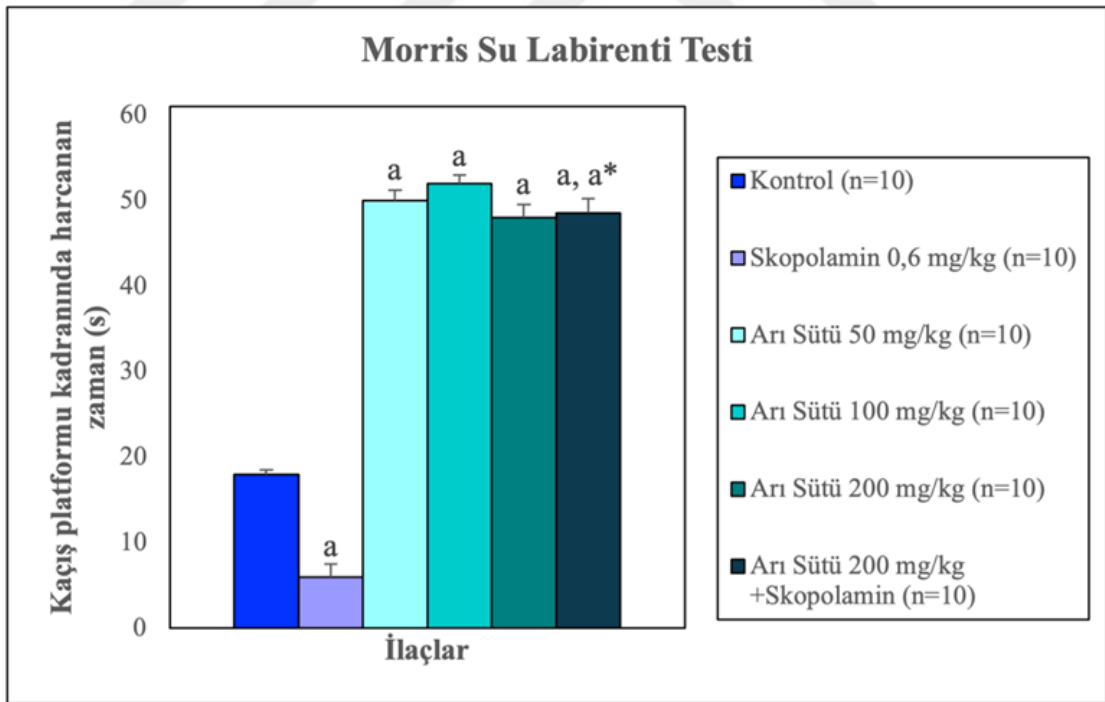


Şekil 3: Skopolamin ve arı sütü ve kombinasyon gruplarının pasif sakınma testinde gecikme süresi üzerine etkisi. a= $p<0,001$ (tek-yönlü ANOVA Post-hoc Tukey testine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında), a*= $p<0,001$ (tek-yönlü ANOVA Post-hoc Tukey testine göre skopolamin grubuyla karşılaştırıldığında) ($F(55,5)=1,798$)

4.4 Arı Sütünün Morris Su Labirenti Testinde Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Belleği bozduğu bilinen skopolamin morris su labirenti testinde referans ilaç olarak kullanılmıştır. Skopolamin deney sonuçlarında platforma olan ortalama mesafeyi arttırıp kaçış platformu kadranında harcanan zamanı azaltmıştır. Elde edilen bu sonuçlar öğrenme ve bellek düzeyini belirlemede güvenilir olarak kullanılan testlerden birinin de morris su labirenti olduğunu ispat etmektedir.

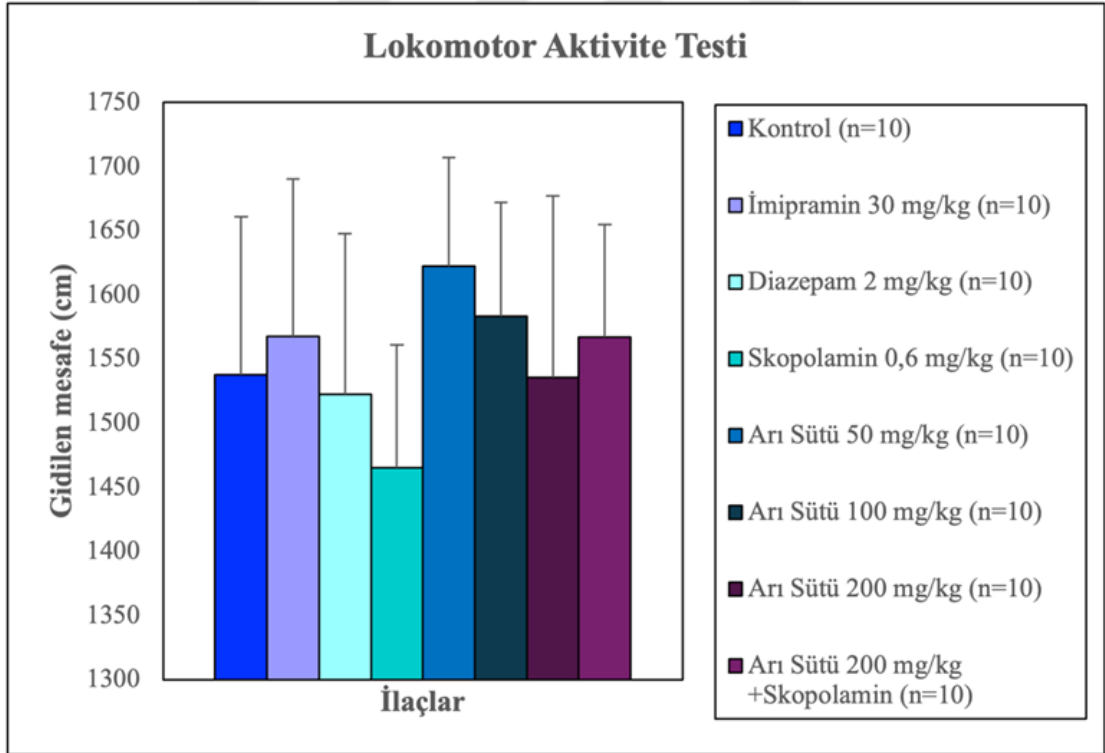
Arı sütünün öğrenme bellek ve bozulmuş bellek üzerine etkisinin araştırıldığı Morris su labirenti testinde farelerin 60 saniyelik test süresinde tüm hareketleri video takip etme uygulaması olan Etovizyon-XT yardımıyla kaydedilmiş olup, skopolaminin kaçış platformu kadranında harcanan zaman değerlendirmesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu bulunmuştur. ($p<0,001$) Arı sütü 50, 100 ve 200 mg/kg dozunda farelerde kaçış platformu kadranında geçirilen süreyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur. ($p<0,001$) Arı sütü 200 mg/kg dozunda kaçış platformu kadranında geçirilen süredeki skopolamin kaynaklı azalmayı tersine çevirdi ($p<0,001$). (Şekil 4)



Şekil 4: Skopolamin, arı sütü ve kombinasyon gruplarının Morris su labirenti testinde kaçış platformu kadranında harcanan zaman üzerine etkisi. a= $p<0,001$ (tek-yönlü ANOVA Post-hoc Tukey testine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında), a*= $p<0,001$ (tek-yönlü ANOVA Post-hoc Tukey testine göre skopolamin grubuyla karşılaştırıldığında) ($F(59,5)=233,71$)

4.5 Lokomotor Aktivite Testi

Farelere uygulanan ilaçların yükseltmiş arı labirent testinde saptanan kaygı giderici ve zorunlu yüzme testinde saptanan antidepresan-benzeri etkileri, pasif sakınma testinde ve morris su labirenti testinde bakılan öğrenme ve bellek etkilerinin lokomotor aktivitede oluşan değişikliklerle ilişkili olup olmadığını belirlemek için fareler, bu deneylerden önce lokomotor aktivite testine tabi tutulmuş ve 300 saniye süresince total hareketleri ve katettikleri mesafe video takip etme uygulaması olan Etovizyon-XT ile kaydedilmiş ve spontan lokomotor aktiviteleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlarla yapılan istatistik sonucuna göre salin, arı sütü 50, 100 ve 200 mg/kg, diazepam 2 mg/kg, imipramin 30 mg/kg, skopolamin 0,6 mg/kg ve arı sütü 200 mg/kg ile kombine skopolamin 0,6 mg/kg dozlarında ilaçlar uygulanan farelerde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yapılan bu deneyin sonucunda lokomotor aktivitesi bozulmamış hayvanlar diğer yapılan davranış deneylerine katılmışlardır. ($p>0,05$) (Şekil 5)



Şekil 5. Kontrol, diazepam, imipramin, skopolamin, arı sütü ve kombinasyon gruplarının lokomotor aktivite testinde gidilen mesafe üzerine etkisi. ($F(79,7)=0,1789$)

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda insan sağlığına olan ilginin artmasıyla birlikte gıdaların fizyolojik işlevselliği büyük ilgi görmüş ve birçok araştırmacı tarafından in vitro ve in vivo olarak incelenmiştir. Arı sütü, binlerce yıldır insanlar tarafından çeşitli kültürel ve tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Eski Mısırlılar, Çinliler, Yunanlılar ve diğer antik medeniyetler arı sütünün sağlık yararlarına inanırlardı ve çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanırlardı (Uygun ve ark., 2023). Antik Mısır'da, arı sütü firavunlar ve soylular için bir besin ve sağlık takviyesi olarak kabul edilirdi. Yunanlılar, arı sütünün gençlik ve uzun ömür üzerinde olumlu etkileri olduğuna inanıyorlardı ve sporcuların performansını artırmak için kullanırlardı. Çin tıbbında da arı sütü uzun ömür ve sağlık için önemli bir rol oynar ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır (Ago ve ark., 2007). Arı sütünün tıbbi ve beslenme amaçlı kullanımı günümüzde de yaygın olarak devam etmektedir. Besin takviyeleri, kozmetik ürünler ve alternatif tıp alanlarında arı sütü ve içeriğindeki bileşiklerin potansiyel faydaları araştırılmaya ve değerlendirilmeye devam etmektedir. Modern bilim ve araştırmalar, arı sütünün içeriğindeki biyoaktif bileşiklerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemiştir. Arı sütü, işçi bal arılarının (*Apis mellifera* Linne') hipofarenks ve mandibular bezleri tarafından üretilen bir besin maddesi olup, serbest amino asitler, proteinler, şekerler, yağ asitleri (esas olarak 10-HDA), mineraller (esas olarak demir ve kalsiyum) ve vitaminler (esas olarak tiamin, niasin, riboflavin) gibi biyolojik aktiviteye sahip birçok önemli bileşiği içerir (Bincolotto ve ark., 2005; Cemek ve ark., 2010; Karaali ve ark., 1988; Kohno ve ark., 2004). Arı sütünün nörolojik bozukluklar üzerindeki etkilerini araştırmak için hayvan modelleri üzerinde çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Yaşlanma süreci nedeniyle, zayıf zihinsel performans durumu ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar yaşlılar arasında en yaygın olanlardır. Arı sütü, nöroprotektif etkisi sayesinde zihinsel işlevleri uyarıyor gibi görünmektedir. Arı sütünün günlük alımının bal arılarında ve sıçanlarda hafıza yeteneklerini ve öğrenme becerilerini pekiştirdiği bildirilmiştir (Zamani ve ark., 2012). Ayrıca, bu doğal ürün nöron büyümesini uyarır, hipokampal granül hücrelerinin yenilenmesini sağlar ve merkezi sinir sistemini oksidatif yaralanmalara karşı korur (Cihan ve ark., 2011; Hattori ve ark., 2010).

Depresif bozukluk, dünya çapında en yaygın psikiyatrik patoloji türlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün bir raporuna göre, depresyonlu insan sayısı küresel olarak her yıl önemli ölçüde artmaktadır. Önceki çalışmalar, genetik ve çevresel stres dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin depresyon riskine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, depresif bozukluğun patogenezinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması çok önemlidir ve depresyonun altında yatan mekanizmaları ve genetik bozuklukları belirlemek için hayvan çalışmaları esastır. Son zamanlarda, birçok araştırmacı çeşitli depresif bozukluk modelleri aracılığıyla depresyon patolojisi hakkında rapor vermiştir. Depresyonun farklı hayvan modellerinin depresif davranış ve patoloji kalıpları açısından farklılıklar gösterdiği göz önüne alındığında, depresyon çalışması alanında ilerleme için depresif hayvan modelleri arasındaki karşılaştırma gereklidir (Juhyun Song ve Young-Kook Kim, 2021). Depresif hayvan modelleri arasında karşılaştırma yapıldığında, depresyon hayvan modellerinin en güvenilir ve ekonomik olarak en az harcama gerektirenlerinin başında zorunlu yüzme testi gelmektedir. Bu sebepten yola çıkarak biz de çalışmamızda arı sütünün fareler üzerinde antidepresan etkisini gözlemlemek adına zorunlu yüzme testini kullandık.

Zorunlu yüzme testinde antidepresan etkiyle ilişkilendirdiğimiz kavram immobilizasyon süresidir. Kaçamayacakları bir silindirin içinde yüzmeye zorlanan fareler, başlangıçtaki yoğun aktivite döneminden sonra, kolayca tanımlanabilen karakteristik bir hareketsiz duruş benimseyeceklerdir. Immobilizasyon, açık alanda kendiliğinden motor aktiviteyi azaltan dozlarda çeşitli klinik olarak etkili antidepresan ilaçlarla azaltılmıştır. Bu nedenle antidepresanlar, genel aktiviteyi artıran dozlarda hareketsizliği azaltan psikostimülanlardan ayırt edilebilir. Kaygı giderici bileşikler hareketsizliği etkilemezken, majör sakinleştiriciler bunu artırmıştır. Immobilizasyon ayrıca elektrokonvülsif şok, REM (hızlı göz hareketi) uyku yoksunluğu ile de azaltılmıştır. Hareketsizliğin, antidepresan tedavilerine seçici olarak duyarlı olan sıçanda düşük ruh hali durumunu yansıttığı sonucuna varılmıştır. İprindole ve mianserin gibi atipik antidepresan ilaçlarla elde edilen pozitif bulgular, yöntemin klasik farmakolojik testlerle bugüne kadar tespit edilemeyen yeni antidepresanları keşfetme yeteneğine sahip olabileceğini düşündürmektedir (Porsolt ve ark., 1978). ZYT'de antidepresanların yaklaşık %95'inin farelerde hareketsizlik zamanını azalttığı kanıtlanmış ve zorunlu yüzme testi antidepresan etkiyi nöroleptik ve anksiyolitik

etkilerden ayırdığı için bir maddenin antidepresan etkili olup olmadığını anlamak amacıyla uygun bir depresyon çalışma modeli olduğu düşünülmüştür (Borsini ve Meli, 1988). ZYT’de akut tedaviyle yanıt alınması, ilaçların modeldeki etkinliği ile depresyon üzerindeki etkileri arasındaki paralellığe kuşku düşürmektedir. Ancak akut uygulamada yanıt alınamayan bazı ilaçlarla kronik tedavi ile antidepresan yanıt alınabilmesi modelin geçerliğine katkıda bulunmuştur (Willner, 1991).

ZYT'nin değiştirilmiş bir versiyonu, serotoninergik ve noradrenerjik antidepresan ilaç sınıfları arasındaki ayrımı kolaylaştırmak için aktif davranışların yüzme ve tırmanma olarak sınıflandırılmasını eklendi (Detke ve Lucki, 1996). ZYT artık temel araştırmalarda ve potansiyel antidepresan tedavilerinin farmasötik taramasında yaygın olarak kullanılmaktadır. ZYT hakkında yayınlanmış birçok metodolojik makale ve incelemeye rağmen, prosedürü etkileyebilecek faktörlerin açıklığa kavuşturulması ihtiyacı hala devam etmektedir. Yayınlanmış çoğu literatürde, ZYT'de hayvan davranışını etkilediği bilinen faktörlerden bahsedilmiştir. Bunlara, gerginlik, yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet ve hayvanlar arasındaki bireysel farklılıklar gibi biyolojik faktörler; ZYT öncesi ön koşullandırmanın etkisi: elleçleme, sosyal izolasyon veya zenginleştirilmiş ortam, yiyecek manipülasyonları, çeşitli stres türleri, endokrin manipülasyonları ve cerrahi; tedavi programı ve yolları, ilaçların dozajı ve türü ile deneysel tasarım ve laboratuvar çevresel etkileri dahildir. Deneyleri planlarken bu faktörlerin dikkate alınması daha tutarlı ZYT sonuçlarıyla sonuçlanabilir. (Bogdanova ve ark., 2013).

Erkekler ve dişiler aynı ilacın farklı dozlarına yanıt verebileceğinden, doza bağlı çalışmalar tasarlanmalıdır. Sonuç olarak yapılan çalışmalar ZYT’de erkek farelerin kullanılmasının daha uygun olduğunu göstermiş ve östrojen döngüsünün ZYT’de hayvan tepkisinin cinsiyete bağlı olarak kısmi bir biçimde de olsa değişebileceği öngörülmüştür (Kokras ve ark., 2015). Biz de deneyimizde testin daha güvenilir ve doğru sonuç vermesi adına 9-12 haftalık sadece erkek fareler kullandık.

Kraliçe bal arısına yedirilen arı sütü, çeşitli hücre tiplerine karşı çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Ayrıca, arı sütü doymamış bir yağ asidi olan 10-HDA adında başka bir benzersiz bileşen içerir. 10-HDA'nın antitümör aktivitesi, kolajen üretimini teşvik eden aktivite ve antibiyotik aktivitesi gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda 10-HDA'nın nörojenezi artırdığını, ancak beyin

kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) dahil nörotrofinlerin üretimini azalttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar bizi 10-HDA'nın doğal bir kaynağı olan arı sütünün depresyon üzerindeki terapötik etkisini test etmeye yöneltti. Depresyondan mustarip hastaların hipokampusları sağlıklı bireylere kıyasla önemli ölçüde daha küçüktür. Bunun nedeni, depresif bireylerde nöroenezin azalması olabilir, çünkü hipokampal nöroenez stresle azalır ve antidepresan tedavisiyle artar. Strese ve antidepresan tedavisine yanıt olarak BDNF seviyelerindeki ve nöroenezdeki paralel değişimler, BDNF seviyesi ile hipokampal nöroenez arasında pozitif bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Bu kanıtlar depresyonun nörotrofik hipotezine yol açmıştır ve bunun bir kaynağı olan 10-HDA ve arı sütünün nihayetinde depresyona karşı duyarlılığı etkileyebileceğini ileri sürmektedir. 10-HDA ve arı sütü güvenli doğal ürünlerdir ve ikincisi dünya çapında sağlıklı bir gıda olarak yaygın olarak bilinmekte ve popülerdir. Bu nedenle depresyona karşı korunmada faydalı olabilirler (Ito ve ark., 2012). Arı sütünün antidepresan etkisini aydınlatmak için tasarladığımız çalışmamızda pozitif kontrol olarak kullandığımız imipraminin (30 mg/kg) ve arı sütünün 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında immobilizasyon süresini anlamlı olarak kısalttığını tespit ettik. Bu sonuçlar arı sütünün antidepresan-benzeri etki oluşturduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bulgularımız 10-HDA'nın doğal bir kaynağı olan arı sütünün zorunlu yüzme testinde fareler üzerinde antidepresan-benzeri etki oluşturduğunu ve yeni bir antidepresan olarak umut vadeden bir araç olabileceğini göstermektedir.

Kaygı bozuklukları, kalıcı psikojenik kaygı, somatik kaygı ve uyku bozukluğu ile karakterize edilen başlıca psikiyatrik bozukluklardan biridir. Kaygı bozukluklarının önlenmesi ve tedavisi, insanların yaşam standartlarını iyileştirmede ve toplumdaki ruhsal bozuklukların yükünü azaltmada önemlidir. Kaygı bozukluğu olan kişilerde, kaygı sorunu olmayan kişilere kıyasla daha fazla eşlik eden hastalık bulunur. Kaygı bozukluklarının klinik belirtilerine, çoğunlukla baş dönmesi, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve çarpıntı gibi somatik semptomlar hakimdir. Kaygı bozukluklarının tipik nedenleri arasında açıklanamayan güvensizlik veya endişe, daha çok gelecek korkusu yer alır (Münir ve Takov, 2022).

Kaygı bozuklukları, homeostazda bozulmaya veya dengesizliğe katkıda bulunan ve sonunda patolojik kaygıya neden olan çok sayıda karmaşık ve etkileşimli genetik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörden etkilenir. Hayvan modelleri, anksiyete,

depresyon ve şizofreni gibi yaygın insan beyni bozukluklarının modellenmesi de dahil olmak üzere deneysel sinirbilimdeki son gelişmeler için hayati öneme sahiptir. Fareler stres faktörlerine (örneğin yenilik, parlak ışık veya sosyal çatışma) maruz kaldıklarında güçlü anksiyete benzeri davranışlar sergilediğinden, bu fenotiplerin psikotropik ilaçların etkilerini test etmede açık bir faydası vardır (Hart ve ark., 2016). Uygun bir hayvan modelinin seçilmesi, hastalık etiyolojisi ve patofizyolojisinin araştırılması ve yeni ilaçların geliştirilmesi için önemlidir. Yükseltilmiş artı labirent testi farelerde anksiyete çalışmaları için kullanılan en bilindik ve güvenilir davranış testlerinden biridir. Yükseltilmiş artı labirentte, fareler normalde labirentin iki açık kolundan kaçınırlar ve faaliyetlerinin çoğunu iki kapalı kolla sınırlandırır. Bu yönelim anksiyolitikler tarafından azaltılır ve anksiyojenik maddeler tarafından şiddetlendirilir. Anksiyete önleyici bir etki, labirentin açık kollarındaki aktivitenin (yani, zaman yüzdesinde bir artış açık kollarda geçirilen süre ve açık kollara giriş yüzdesi) artışı ile gösterilir (Treit ve ark., 2010)

Beyindeki uyarıcı ve inhibe edici sinaptik iletim arasındaki işlevsel dengesizlik, kaygı bozukluklarının patogenezi ile ilişkilidir (Sohal ve Rubenstein, 2019). Kaygı bozukluklarının, beyindeki inhibitör iletili γ -aminobütirik asit (GABA) ile uyarıcı iletili glutamat arasındaki dengesizlikten kaynaklandığına inanılmaktadır. Glutamat, merkezi sinir sisteminin birincil uyarıcı nörotransmitteridir.

Nörotransmitterler ile ilgili yapılan çalışmalar Gama Amino Butirik Asit (GABA)-Benzodiazepin Reseptörü-Cl iyonofor kompleksi, serotonerjik sistem ve noradrenerjik sistemin, normal ve patolojik anksiyete oluşumunda ve devam ettirilmesinde önemli rollere sahip olduğunu kanıtlamıştır. Yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik benzeri etkilere duyarlılık GABA ve benzodiazepin ile ilişkili maddelerle sınırlı kalmış ve dopaminerjik ve noradrenerjik mekanizmalara etki eden antidepresanlarla kronik veya akut olarak etki göstermemiştir (Borsini ve ark., 2002). Bu nedenle, bizim de kullandığımız gibi diazepam yükseltilmiş artı labirent testinde pozitif kontrol ilacı olarak tercih edilmektedir.

Benzodiazepinler GABA reseptör kompleksine bağlanıp GABA'yı aktive ederler sonrasında Cl kanalı açılır ve çok sayıda klor iyonu postsinaptik bölgeye geçer ve inhibitör etki oluşturur (Brick ve Erickson, 1998). Yükseltilmiş artı labirent testinde benzodiazepin türevi olan diazepam bizim yaptığımız çalışmada da yükseltilmiş artı

labirent testinde farelerin hem açık kollarda harcanan zamanlarını hem de açık kola giriş sayı yüzdelerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdı. Arı sütünün 50,100 ve 200 mg/kg dozları açık kola giriş sayısı yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç göstermemiştir; ancak açık kolda harcanan zaman yüzdesini anlamlı şekilde arttırmıştır. Elde edilen bu sonuçlar bize arı sütünün doğrudan ya da dolaylı olarak anksiyolitik etkileri olan bir madde olabileceğini düşündürmüştür.

Duygusal bozukluklar ile patolojik oksidatif stres arasındaki ilişki, merkezi sinir sistemi bozukluğunun önemli bir mekanizması olarak çok faktörlü bir şekilde tanımlanabilir. Duygusal bozuklukların oksidatif dengesinde meydana gelen belirgin değişikliklerin kurucu mekanizmanın bir parçası mı yoksa bir yan etki mi olduğu henüz ilginç bir soru olarak kalmaktadır; ancak artık oksidatif stresin bu bozuklukların bir bileşeni olduğu ve hastalığa bağlı olarak farklı yönlerle karakterize olduğu açıktır (Balmus ve ark., 2016). Başlıca bilinen duygusal bozukluklar depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif hastalık, panik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğudur (Hudson ve ark., 2003). Duygusal bozuklukların çeşitli hücresel ve moleküler özelliklerinin, spesifik klinik semptomatoloji göz ardı edilecek olursa oldukça benzer görüldüğü anlaşıyor. Bu benzer yönlerden biri, çoğu farklı duygusal bozuklukta rol oynuyor gibi görünen oksidatif stres durumudur, çünkü artan oksidatif hasarın depresyonda (Black ve ark., 2015; Michel ve ark., 2012; Vaváková ve ark., 2015), anksiyetede (Bouayed ve ark., 2009; Vaváková ve ark., 2015), bipolar bozuklukta (Andreazza ve ark., 2015; Berk ve ark., 2011; Bouayed ve ark., 2009; Smaga ve ark., 2015; Ng ve ark. 2008,) , panik bozukluğunda (Ersoy ve ark., 2008, Gul ve ark., 2013) ve ayrıca obsesif-kompulsif bozuklukta (Kandemir ve ark., 2013) oldukça sık meydana geldiği gösterilmiştir.

Giderek artan sayıda kanıt, arı sütünün serbest radikal temizleyicisi rolünü yerine getirebileceğini öne sürmektedir (Kocot ve ark., 2018). Örnek vermek gerekirse, Tayvan'dan bir grup araştırmacı, farklı yaşlardaki larvalardan toplanan ve daha sonra belirli zaman dilimlerinde yapay kraliçe hücrelerine aşılana arı sütü örneklerinin antioksidan ve radikal temizleyici özelliklerini değerlendirmiştir. Arı sütünün 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil serbest radikalleri üzerinde radikal temizleyici aktivite gösterdiğini ve süperoksit ve hidroksil radikallerinin oluşumunu engellediğini ortaya çıkarmışlardır. Yazarlar ayrıca arı sütünün antioksidan aktivitesinin başlangıç larva

yaşı ve hasat zamanından önemli ölçüde etkilendiğini, en yüksek aktiviteye sahip örneğin larva aşılmasından 24 saat sonra en genç, 1 günlük larvalardan toplandığını vurgulamışlardır (Liu ve ark., 2008). Guo ve arkadaşları tarafından yürütülen başka bir araştırmada (Guo ve ark., 2009), arı sütü proteinleri proteaz N kullanılarak hidrolize edilmiştir. Elde edilen peptitlerin, hidroksil, süperoksit ve hidrojen peroksit radikal temizleme aktiviteleri ve metallerin şelatlanması gibi çeşitli işlemler açısından değerlendirilen güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğu bulundu. Test edilen tüm peptitler arasında, 12'sinin hidroksil radikallerini temizlediği ve üçünün, fenolik kalıntıya ait olan hidroksil grubunun hidrojen atomunu bağışlama yeteneği nedeniyle hidrojen peroksit için güçlü temizleme yeteneği gösterdiği gösterildi. Bununla birlikte, bu çalışmada dikkate değer bir süperoksit temizleme veya metal şelatlama etkisi gözlenmiştir. (Liu ve ark., 2008).

Farklı in vivo modeller, yeterli antioksidan durumunu koruyarak ve ROS kaynaklı toksisiteye karşı koruyarak oksidatif stresi azaltmada arı sütünün rolünü araştırmak için kullanılmıştır. Silici ve ark. (Silici ve ark., 2009), sıçanlarda sisplatin tarafından oluşturulan nefrotoksisite ve spermiotoksisite vakalarında arı sütünün rolünü araştırmıştır. Bu çalışmada arı sütünün antioksidan özelliklerinin kısmen lizin, prolin, sistein ve aspartik asit gibi serbest amino asitlerin varlığıyla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Alanin, glisin, valin, tirozin, serin, sistein, glutamik asit, treonin, glutamin, fenilalanin, lösin-izolösin ve hidroksiprolin de arı sütünde bulunur, ancak daha küçük miktarlardadır. Bununla birlikte, iki veya üç amino asitten oluşan peptitler, karşılık gelen serbest amino asitlerden daha güçlü anti-oksidatif özellikler gösterebilir (Kocot ve ark., 2018). Başka bir araştırma, fare modelinde yüksek dozda sodyum florüre maruz kaldığında organizmanın olumsuz tepkisini zayıflatma yeteneğine odaklanmıştır. Bilim insanları, radikal temizleme aktivitesinin yanı sıra, arı sütünün antioksidan özelliğinin, hücre içi süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil serbest radikallerinin ana kaynaklarından biri olduğu bilinen sitokrom P450 geninin ifadesinin baskılanması gibi daha dolaylı mekanizmalara da dayanabileceğine inanmaktadır. Bu tür bir başka mekanizma, bu reaksiyonları katalize eden enzimleri inhibe ederek endojen lipid peroksidasyonunu engelleyerek temsil edilmektedir (Kausar ve More, 2019). Arı sütünün antioksidan etkisine atfedilen diğer mekanizmalar, retinol kaybının modüle edici aktivitesi ve askorbik asidin (C vitamini) erişilebilirliğini geri kazanma

kapasitesidir (Cemek ve ark., 2010). Almeer ve arkadaşları tarafından 2019 yılında gerçekleştirilen yakın tarihli bir araştırma (Almeer ve ark., 2019), daha önce veya daha sonra sarımsı beyaz salgıyla (85 mg/kg) tedavi edilen erkek farelerde kadmiyum intraperitoneal enjeksiyonu (bir hafta boyunca 6,5 mg/kg) ile indüklenen nefrotoksisiteye karşı arı sütünün koruyucu etkisini incelemeye odaklanmıştır. Bilim insanları, oksidatif stres, inflamasyon ve hem histopatolojik değişiklikler hem de çeşitli parametrelerdeki (böbrek hasarı molekülü-1, nitrik oksit, lipid peroksidasyonu, metalotiyonin, glutatyon (GSH) vb.) değişikliklerle kendini gösteren düzensiz apoptotik aktivite nedeniyle oluşan böbrek hastalığının bir fare modeli üretmeyi başardılar. Arı sütü, önceden tedavi edilen farelerde etkilenen tüm parametreleri normalleştirebildi ve böbrekleri ROS ve RNS (reaktif azot türleri) kaynaklı toksik etkilere karşı korudu. Arı sütünün nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2/ (Nrf2/ARE) sinyal yolunu aktive etme yeteneğinin bu nefroprotektif etkinin arkasındaki mekanizma olduğu düşünülmektedir (Almeer ve ark., 2019).

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı durumunda arı sütünün in vivo hepatoprotektif etkisi incelenmiştir. Karaciğer hücrelerindeki oksidatif stres, bu durumun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (Collazo ve ark., 2021). Daha önce yumurtalıkları alınmış dişi sıçanlara (menopozun alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı için risk faktörlerinden biri olduğu iyi bilinmektedir) birkaç doz arı sütü ile intragastrik tedavi uygulandı; spesifik olarak 150, 300 ve 450 mg/kg). Arı sütü tedavisi hepatik steatozu hafifletmede ve serumdaki yağ profilini iyileştirmede etkiliydi ve yumurtalıkları alınmış sıçanlardaki karaciğer hasarı önemli ölçüde azaldı. Tüm bu olumlu etkiler, arı sütünün antioksidan etkisinden kaynaklandı ve çeşitli biyolojik mekanizmalara atfedilebilir; bunların arasında en önemlisi, arı sütünün karaciğere özgü antioksidan enzimlerin enzimatik aktivitesini artırma kapasitesi olabilir, bu nedenle oksidatif stres seviyelerini azaltır. Yazarın keşfi, bu karaciğer rahatsızlığı için potansiyel bir doğal tedavi alternatifinin, güçlü antioksidan etkisi (You ve ark., 2020) vasıtasıyla arı sütü ile temsil edilebileceğini göstermektedir. Dahası, arı sütünün antioksidan potansiyeli, dejeneratif veya kronik bazı hastalıkları önlemek ve hatta tedavi etmek için kullanılabilir (Ahmad ve ark., 2020). Bu hipotezi destekleyen birkaç çalışma bulunmaktadır. Örneğin, enzimle işlenmiş arı sütünün süperoksit dismutazın (SOD) enzimatik aktivitesini ve GSH miktarını artırmada ve

BALB/c farelerinden elde edilen ve lipopolisakkarit (LPS) ile işlenmiş peritoneal makrofajlarda üretilen hücre içi ROS ve nitrik oksidi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu deney, arı sütü hidrolizatlarının antioksidan aktiviteye sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Dahası, enzimle işlenmiş arı sütünün antioksidan aktivite açısından işlenmemiş arı sütünü geçtiğini göstermiştir (Gu ve ark., 2018). Bu gerçek, en azından kısmen, ticari proteazlarla işlenmiş arı sütünün biyoyararlanımının artmasıyla açıklanabilir. Enzimatik işleminden sonra, serbest amino asitlerin içeriğinin yanı sıra farklı uzunluklarda zincirlere sahip peptitlerin de artması gerektiği kesindir ve antioksidan özellikleri iyi bilinmektedir. Ek olarak, GSH seviyelerindeki artış, tedavi sonrası ortaya çıkan yüksek miktardaki sistein ve sistinle bağlantılı olabilir (Kocot ve ark., 2018). Başka bir örnek, Park ve ark. tarafından 2019 yılında yürütülen araştırmayla temsil edilmektedir (Wang ve ark., 2020). Araştırmacılar, MRJP2'nin antioksidan potansiyelini açıklayarak, DNA'yı ROS'un olumsuz etkilerinden koruma yeteneğini vurgulamaktadır. Dahası, hücresel canlılığı artırarak ve oksidatif stresle indüklenen apoptoz seviyelerini azaltarak ve kaspaz-3 miktarlarını azaltarak, böylece işlevsel kapasitesini düşürerek, ROS kaynaklı strese karşı doğrudan hücre koruması gözlemlenmiştir. Ayrıca, arı sütünün antioksidan etkisini tartışmaya açan bazı ek in vitro deneyler de vardır. Eshtiyaghi ve ark. (Eshtiyaghi ve ark., 2016) koyun oositlerinin arı sütü ile muamele edilmesinin, hücresel redoks durumunun olumlu etkisi yoluyla olgunlaşmalarını iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Daha spesifik olarak, hücrelere 10 mg/mL'lik bir doz ilgi maddesi uygulandıktan sonra SOD ekspresyonunda, sitozolik GSH seviyelerinde ve glutatyon peroksidaz (GPx) sentezinden sorumlu mRNA ekspresyonunda bir artış gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, katalaz (CAT) seviyeleri modüle edilmemiştir. Bunun aksine, Filipič ve ark. (Filipič ve ark., 2015) tam tersini göstermiş gibi görünmektedir. İnsan kolorektal adenokarsinomu ile temsil edilen CaCo-2 hücre hattını kullandılar ve RJ, 10-HDA ve insan interferon-alfa'nın (HuIFN- α N3) oksidatif strese bağlı iki parametre üzerindeki etkilerini araştırdılar: malondialdehit (MDA) ve GSH. Hücreleri 2:1 oranında HuIFN- α N3 eşliğinde arı sütü ve yine 2:1 oranında 10-HDA eşliğinde arı sütü ile tedavi ederek araştırmacılar aşağıdaki sonuçları elde ettiler. GSH sitozolik içeriği azaldı ve MDA miktarı arttı; bu da daha yüksek düzeyde lipid peroksidasyonu olduğunu düşündürmektedir. Kombinasyon bazlı tedavilerin sadece sitotoksikite ve apoptozis

indüksiyonu nedeniyle değil, aynı zamanda antioksidatif-prooksidatif durumun modülasyonu nedeniyle de antiproliferatif olduğu gösterilmiştir (Kocot ve ark., 2018) İlginç bir şekilde, bu çalışma arı sütünün antikanser ve antioksidan etkileri arasında bir bağlantı bulmayı başardı. Inoue ve ark. (Inoue ve ark., 2018) arı sütü ve yağ asidi türevi 4-hidroperoksi-2-dekenoik asit etil esterinin (HPO-DAEE) SH-SY5Y insan nöroblastoma hücre hattı üzerindeki aktivitesini inceledi. Bilim insanları, hücrelere uygulanan bu ilginç maddelerle yapılan terapinin hem oksijenaz-1 (HO-1) antioksidan enzimlerinin sentezinde artışa yol açtığını ortaya koydu. Bu nedenle, tedavinin koruyucu bir etkisi oldu, ROS kaynaklı apoptozu azalttı ve hücrelerin oksidatif strese karşı direnç kazanmasına yardımcı oldu.

Hayvan modellerinde oksidatif stresi indüklemek için kullanılan ek maddeler diğer kemoterapötik ilaçlardı: metotreksat, taksol, paklitaksel, bleomisin; androjenler için oksimetolon adı verilen yapay bir analog; endüstride kullanılan bir çözücü olan karbon tetraklorür ve azatioprin olarak bilinen bir immünosüpresif. Arı sütünün antioksidan özelliği, bu maddelerle ilgili tüm çalışmalarda çeşitli temsili parametrelerde olumlu sonuçlar ortaya çıkararak kendini gösterdi (Kocot ve ark., 2018). Tüm bu çalışmalar ışığında bakılacak olursa antioksidan terimi geniş bir tanım olmakla birlikte arı sütünün anksiyolitik etkisinin oluşumunda oksijen radikallerini azaltması ve/veya antioksidan enzim düzeylerini arttırması mekanizmalarıyla katkı yapıyor olması kuvvetle muhtemeldir.

Amerikan Psikoloji Derneği'ne göre beceri ve bilginin edinilmesi öğrenme iken, edindiğimiz şeyin ifadesi ise bellek olarak tanımlanır. Öğrenme ve belleğin mekanizmasını aydınlatabilmek amacıyla günümüze kadar oldukça fazla sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışmalardan en önemlilerinden biri de Ivan Pavlov tarafından yapılmıştır. Pavlov klasik koşullanma yoluyla öğrenmenin nasıl oluştuğunu, bir köpeğin salya salgılamasını zil sesine koşullandırarak kanıtlamıştır. İçten gelerek yapılan davranışlar olan edimlerin de koşullanabileceği ve bu yolla da bir öğrenmenin gerçekleşebileceği görüşüne dayanan edimsel koşullanmanın ilk tanımı Edward Thorndike tarafından yapılmıştır (Thorndike, 2017). Edimsel koşullanmanın ilkeleri 'Skinner Kutusu' deneyi ile Burrhus Frederic Skinner tarafından belirlenmiştir (McLeod, 2015). Öğrenmenin ödül mekanizmasından bağımsız olarak sadece başkalarının davranışlarını gözleyerek de olabileceği ise

Sosyal Öğrenme Kuramı'nın öncüsü Albert Bandura tarafından gösterilmiştir (Bandura, 2017). Geçmişten günümüze kadar birden çok teori ve birbirinden farklı mekanizmalar ortaya atılmakla birlikte öğrenme nonasosiyatif ve asosiyatif olarak iki temel başlığa bölünmüştür. Bellek de uzun süreli ve kısa süreli bellek olmak üzere iki ana bölümde ele alınarak incelenmiştir.

Kaygı ile ilişkili bozukluklar en yaygın ruh sağlığı sorunlarıdır (Craske ve Stein, 2016). Genellikle aşırı korku ve algılanan tehditlerden sürekli kaçınma ile karakterize edilirler. Özellikle sürekli kaçınma, kaygı bozukluğu olan bireyler için önemli bir başa çıkma mekanizması olmakla birlikte aynı zamanda en yıpratıcı semptomlarından birini temsil eder. Kaçınma, bir birey ile (algılanan veya gerçek) bir tehdit veya olumsuz olay arasındaki mesafeyi artıran bir tepki olarak tanımlanabilir. Kaçınma tepkisi dışsal (örneğin, yüksekliklerden kaçınan akrofobi hastası bir kişi) veya içsel (örneğin, travma sonrası stres bozukluğu hastası olup travmatik olayla ilgili düşünceleri veya duyguları bastırmaya çalışan bir kişi) olabilir. Kaçınma kendi başına zararlı bir davranış değildir. Bir birey akut bir tehdit ile karşı karşıya kaldığında ve hedefe yönelik bir eylemde bulunduğu (örneğin, zorlu hava koşullarında daha uzun ama daha güvenli yollar seçmek), bu hayatta kalmayı destekler. Ancak kaçınma, bir birey nesnel olarak güvenli olan ancak o birey tarafından tehdit olarak algılanan durumlardan kaçındığında uyumsuz hale gelebilir (Arnaudova ve ark., 2017). Şu anda, uyumlu kaçınmadan uyumsuz kaçınmaya geçişi yönlendiren tetikleyiciler tam olarak anlaşılmamıştır, ancak adaylardan biri stres gibi görünmektedir (López-Moraga ve ark., 2022). Zihinsel hastalıkların birçoğunun ortak özelliği sakınmada adaptif bozukluk olmasıdır (Amir ve ark., 2013). Örnek verilecek olursa obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalar, kendilerinin kirlenme ihtimalinin yüksek olduğu mekan ve durumlardan sakınma davranışındadırlar, travma sonrası stres bozukluğu olan hastalar ise tekrarlayan travmalarından sakınmakta ve sosyal fobisi olan hastalar grup toplantılarına katılmaktan sakınırlar (Schneier ve ark., 2011). Son zamanlarda yapılan davranışsal sinirbilim çalışmaları, sakınma ile öğrenmenin nöronal bağlantıları hakkındaki sınırlı bilgilerimizi büyük oranda genişletmiştir. Hayvan modellerinde duygunun altında yatan sinir sistemleri üzerine yapılan araştırmalar, amigdalanın korku ve diğer duygusal süreçlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Phelps ve LeDoux, 2005). Bir çalışmada, amigdalanın sakınma ile öğrenmede etkin rol oynadığı gösterilmiştir

(Moscarello ve LeDoux, 2013). Bu ve benzeri sonuçlar Pavlov benzeri öğrenme şekillerinin sakınma davranışını nasıl şekillendirdiği konusundaki bilgilerimizi genişletmeye yardımcı olmaktadır. Bizim de bu çalışmada kullandığımız pasif sakınma testinde fare aydınlık bölmeden karanlık bölmeye geçtikten sonra fare ayak şoku alır. Yirmi dört saat sonunda açık bölmeye tekrar konulan farelerin aydınlık bölmeden karanlık alana geçmekten sakınmayı öğreniş olması beklenir. Pasif sakınma testinde teste tabi tutulan ilaç veya madde, skopolaminle oluşturulan amneziyi hafifletiyorsa demanstaki bilişsel disfonksiyonları pozitif yönde değiştirebileceği düşünülmektedir (Bashir ve ark., 2023). Seçici olmayan bir M reseptör antagonisti olan skopolamin, ezberleme yeteneğinde çok güçlü bir bozulmaya ve kısa süreli hafıza bozukluğuna neden olur; bu, birçok deneyin sonuçlarıyla açıkça gösterilmiştir (Azami ve ark., 2010; Hodges ve ark., 2009; Seifhosseini ve ark., 2011; Spinelli ve ark., 2006.). Alzheimer hastalarında kolinerjik sistemdeki işlev bozukluğundan kaynaklanan hafıza bozukluğu, skopolamin tarafından oluşturulan hafıza eksiklikleriyle ilişkili olabilir. Skopolamin modeli, kolinerjik iletimi bozan amnestik bir deneysel modeldir (Blake ve ark., 2011). Yaptığımız bu çalışma, 0,6 mg/kg dozunda tek bir skopolaminin (ip) uygulanmasının farelerde hafıza ve öğrenme süreçlerinde güçlü bir zayıflamaya neden olduğunu doğruladı. Skopolaminin amnestik etkisini doğrulayan sunulan sonuçlar, birçok literatür verisiyle tutarlıdır (Agrawal ve ark., 2009; Hefco ve ark., 2003; Power ve ark., 2003). Biz de bu sebeplerden dolayı arı sütünün öğrenme ve bellek üzerine etkilerini araştırmak için yaptığımız deneyler olan pasif sakınma ve Morris su labirenti testinde bilişsel fonksiyonu bozmak için skopolamin kullanmayı tercih ettik.

Morris su labirenti testinde sakınma ile öğrenmekten farklı bir mekanizma olan mekânsal ve uzaysal öğrenme ve bellek irdelenmektedir. 1981 yılında İngiliz bir sinir bilimci olan Richard GM Morris tarafından Morris water maze (Morris su labirenti testi) olarak bilinen yeni bir su bazlı labirent geliştirildi. Su labirentinin geliştirilmesinden önce Morris, sıçanlarda Pavlovian korku-kaçınma koşullandırmasının mekanizmalarını değerlendirmek (Morris, 1974a; Morris 1974b; Morris, 1975), septum lezyonunun korku koşullandırması üzerindeki etkisini (Dickinson ve Morris, 1975) ve doyumluğun ödül dışı davranışlar üzerindeki etkisini (Morgan ve ark., 1977; Morris ve ark., 1976) içeren, öncelikle öğrenme ve hafıza üzerine çeşitli davranışsal çalışmalar gerçekleştirdi. 40 yılı aşkın süredir Morris su

labirenti öğrenme ve hafızayı değerlendirmede çok popüler bir araç haline gelmiştir. Bu durum, labirentin hipokampüse bağlı öğrenme ve hafızayı değerlendirmedeki etkinliği; görevin ana amacına ikincil olan çok çeşitli deneysel manipülasyonlarda (lezyon oluşturma, farmakolojik ve genetik çalışmalar) denekler tarafından gösterilen herhangi bir motivasyonel farklılığa tabi olmaması ve kobaylar, sıçanlar ve fareler dahil olmak üzere çeşitli türler arası çalışmalarda güvenilirliği dahil olmak üzere çok sayıda avantajı ile açıklanabilir (Cornwell ve ark., 2008; Kallai ve ark., 2005; Lewejohann ve ark., 2010; Vorhees ve Williams, 2006; Zhong ve ark., 2017). Bu veriler, testin baştan sona uygun şartlarda gerçekleştirildiğinde Morris su labirentinin mekansal ve uzaysal öğrenme ve bellek araştırmaları için oldukça güçlü bir model olduğunu kanıtlamaktadır. Yaptığımız pasif sakınma deneyinin sonuçları bize birkez daha skopolaminin belleği anlamlı ölçüde bozduğunu gösterirken skopolaminle birlikte 200 mg/kg arı sütü uygulanan grupta skopolaminle bozulan bilişsel performansın 200 mg/kg dozdaki arı sütü ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileştiğini; ancak kontrol grubuna kıyasla arı sütü 50, 100, 200 mg/kg verilen gruplarda anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermiştir. Farelerde öğrenme ve belleği değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan deney olan Morris su labirentinin sonuçları da yaptığımız pasif sakınma deneyinin sonuçlarıyla örtüşmekte olup arı sütü 50, 100 ve 200 mg/kg dozunda farelerde kaçış platformu kadranında geçirilen süreyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığını bulduk. Dahası arı sütü 200 mg/kg dozunda kaçış platformu kadranında geçirilen süredeki skopolamin kaynaklı azalmayı tersine çevirdiğini gördük. Elde ettiğimiz bu sonuçlar bize arı sütünün mevcut öğrenme ve bellek kapasitesini arttırdığını ve bozulmuş olan belleği iyileştirmek için kullanılabilecek oldukça etkili bir doğal ürün olduğunu düşündürmüştür. Pasif sakınma ve Morris su labirenti testlerinin, uzaysal ve mekânsal öğrenme ve şartlı sakınma ile öğrenme gibi iki farklı mekanizmayla öğrenme ve belleği test ettiği de dikkate alınırsa arı sütü bu amaç için kullanılabilecek doğal bir terapötik ajan potansiyeli taşımaktadır. Arı sütünün bozulmuş belleği iyileştirici etkisi, daha önce gerçekleştirilen çalışmalar da göz önüne alındığında arı sütünün nöroprotektif etkilerine ve nöroplastisitede olumlu etkilerine bağlı olduğunu düşündürmüştür. Son dönemde arı sütü ile yapılan çalışmalar da arı sütünün bu etkileri sayesinde ve bu etki

mekanizmaları ile parkinson, alzheimer ve benzeri patolojiler üzerinde terapötik amaçlı kullanılabileceği yönündedir.

Dünya’da hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfusunda astronomik bir artışa tanık oldu. Ne yazık ki, uzun ömürlülüğün yüksek bir bedeli var. Yaşlanma, genel homeostazın kademeli olarak bozulması ve bilişsel, görsel, işitme ve kas fonksiyonlarının yanı sıra uykunun azalmasıyla ilişkilidir. Bu işlevsel değişiklikler, yorgunluk, ruh hali düzensizliği, genel fiziksel işlev bozukluğu, düşük yaşam kalitesi, düşük yaşam beklentisi, yüksek sakatlık ve bağımlılık ve sonunda kurumsallaşma gibi bir dizi külfetli soruna yol açar (Budni ve ark., 2015; De Nobrega ve Lyons, 2018; Miljkovic ve ark., 2015; Niraula ve ark., 2017; Salthouse, 2019; Tobore, 2019). Kanıtlar, yaşlı beyinlerin çeşitli patolojik değişikliklere uğradığını göstermektedir: daha yüksek metabolik stres, azalmış nörojenез, artmış sinaptik sapmalar, bağışıklık düzensizliği (yüksek inflamasyon belirteçleri ifadesi) ve nöroprotektif faktörlerin düşük ifadesi. Değişen beyin fizyolojisi, sirkadiyen sistemin işlevi ve senkronizasyonundaki bozukluklarla birlikte, nörodejenerasyon, nörodavranışsal eksiklikler ve bilişsel yaşlanmanın yaygınlığını önemli ölçüde artırır (Gefen ve ark., 2019; Raj ve ark., 2017). Araştırmalar, normal bilişsel yaşlanmanın, doğrudan hafıza, muhakeme ve hızdaki düşüşleri hızlandıran korteks ve hipokampusun sinaptik değişikliklerini ve azalmış nöronal plastisitesini içerdiğini belgelemektedir; bu değişiklikler erken yetişkinlikten itibaren başlayabilir (Casaletto ve ark., 2019; Tan ve ark., 2019).

Bilişsel yeteneklerdeki düşüş ve Alzheimer hastalığı ve depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklardaki artış yaşlanmayla yakından ilişkilidir. Alzheimer hastalığı, hiperfosforile edilmiş ve kesilmiş tau proteinlerinden oluşan nörofibriler yumakların hücre içi agregaları ve amiloid öncü proteininin proteolitik bölünmesiyle üretilen amiloid beta (A β) peptitlerinin hücre dışı birikimi ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (Li ve ark., 2022; Zubčić ve ark., 2020). A β plaklarının birikimi mikrogial hücreleri ve bağışıklık tepkisini aktive ederek artan oksidatif strese, yükselmiş hücre içi Ca²⁺ seviyelerine ve nörotoksisiteye katkıda bulunan lokal bir inflamatuvar reaksiyona yol açar. Öte yandan, kolinerjik nöronların seçici kaybı nedeniyle, öğrenme ve hafızada kritik bir rolü olan bir nörotransmitter olan asetilkolin (Ach), Alzheimer hastalarında tükenir. BDNF seviyeleri de şiddetli Alzheimer hastalarında azalır.

BDNF, nöronal plastisitedeki önemli rolü nedeniyle öğrenme ve hafızada rol oynar. Ek olarak, BDNF, mikrogial hücreler üzerindeki doğrudan anti-inflamatuar etkisi yoluyla sitokin üretimini engeller (Charlton ve ark., 2023).

Kaygı, depresyon veya mekansal hafıza kaybı, günümüzde yaşlanmayla birlikte en sık görülen şikayetlerinden bazılarıdır. Arı sütünün nörolojik bozukluklar üzerindeki etkilerini araştırmak için hayvan modelleri üzerinde çeşitli çalışmalar yürütülmüştür. Yaşlanma süreci nedeniyle, zayıf zihinsel performans durumu ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar yaşlılar arasında en yaygın olanlardır. Yapılan çalışmalara bakıldığında arı sütü, nöroprotektif etkisi sayesinde zihinsel işlevleri uyarıyor gibi görünmektedir. Arı sütünün günlük alımının bal arılarında ve sıçanlarda hafıza yeteneklerini ve öğrenme becerilerini pekiştirdiği bildirilmiştir (Zamani ve ark., 2012). Ayrıca bu doğal ürün nöron büyümesini uyarmış, hipokampal granül hücrelerinin yenilenmesini sağlamış ve merkezi sinir sistemini oksidatif yaralanmalara karşı korumuştur (Cihan ve ark, 2012; Hattori ve ark., 2010). Arı sütü alımı nörolojik bozuklukların hafifletilmesinde etkilidir, ancak etki mekanizmaları hala daha iyi açıklanmayı beklemektedir. Bununla birlikte, kolesterol ve beta-amiloid seviyelerinin azalması, östrojen seviyelerinin artması ve kan-beyin bariyerinin iyileştirilmesi, arı sütünün nöroprotektif rolünü uyguladığı en çok bahsedilen mekanizmalar gibi görünmektedir (Hattori ve ark., 2006). Zhang ve arkadaşları (Zhang ve ark., 2019), saflaştırılmış arı sütü peptitlerinin beta-sekretazın düzenlenmesi yoluyla β -amiloid 40 ve 42'yi inhibe edebileceğini ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıkların iyileştirilmesinde yararlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca arı sütü kolesterolle beslenen tavşanlarda beyin yapısal görüntüsünü ve davranışsal işlev bozukluklarını iyileştirmiştir. Beyindeki kolin asetiltransferazın artmasıyla ilişkili olarak vücut ağırlığı, lipid, beta-amiloid ve asetil-kolinesteraz seviyelerinin azalması yoluyla etki etmiştir (Zhang ve ark., 2019). Pyrzanowska ve diğerleri (Pyrzanowska ve ark., 2014), Yunan arı sütünün yaşlı Wistar sıçanlarında hafıza performansını iyileştirebildiğini gösterdi. Hayvanlara 8 hafta boyunca günde iki kez gastrik gavaj yoluyla 50 veya 100 mg arı sütü tozu/kg uyguladılar. Bu süreden sonra, 50 mg toz/kg ile tedavi edilen sıçanlarda kontrollerle karşılaştırıldığında hafıza performansında önemli bir iyileşme gözlenmiştir. Başka bir çalışmada (Minami ve ark., 2016), 82 günlük arı sütü alımından sonra yumurtalıkları alınmış sıçanlarda mekansal hafıza ve depresyon

benzeri davranışlar değerlendirildi. Bu doğal ürün hafıza performansını ve depresyon benzeri davranışları iyileştirmiştir. Ayrıca, hormon replasman tedavisine kıyasla arı sütü alımından sonra beyin ağırlığı ve miyelin galaktolipidleri hafifçe artmıştır. Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında (Ali ve Hendawy, 2019; de Souza ve ark. 2020; Ge ve ark., 2023; Gong ve ark., 2023; Karimi ve ark., 2024; Mureşan ve ark., 2018; Nisa ve ark., 2023; Pan ve ark., 2018; Pan ve ark., 2019; Raoufi ve ark., 2023, Sirinupong ve ark., 2021; Wang ve ark., 2016; You ve ark., 2019, You ve ark., 2020; You ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2019), arı sütünün bilişsel işlevler ve Alzheimer hastalığının patolojisi üzerinde hafızanın iyileştirilmesi, nöroproteksiyon ve nörotrofinlerin düzenlenmesi, nörotransmisyonun düzenlenmesi, beyin enerji metabolizmasının düzenlenmesi, oksidatif strese ve nöroinflamasyona karşı koruma, apoptozun azaltılması, A β kaynaklı nörotoksisitenin hafifletilmesi ve bilişsel bozuklukla ilişkili hormonal ve metabolik anormalliklerin iyileştirilmesi dahil olmak üzere birçok yararlı etkisi vardır. You ve arkadaşları (You ve ark., 2019), arı sütünün Alzheimer hastalığının patolojisi için işlevsel bir gıda görevi görebileceğini savundular. Üç ay boyunca 300 mg/kg/gün dozunda arı sütü uygulanmasının davranış bozukluklarını iyileştirdiğini ve APP/PS1 farelerinde A β birikimini azalttığını buldular. Arı sütü ayrıca oksidatif stresi baskılayarak c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aracılı apoptozu hafifletmiştir. Yazarlar, arı sütünün Alzheimer hastalığı ile ilişkili hipokampal ve kortikal lezyonları inhibe ederek veya onararak öğrenme ve hafıza üzerinde koruyucu etkiler uyguladığını öne sürdüler. Daha da önemlisi, cAMP, p-PKA, p-CREB ve BDNF seviyelerinin hipokampal seviyeleri, arı sütü ile tedavi edilen farelerde önemli ölçüde artmıştı ve bu, arı sütünün bilişsel gerilemeyi iyileştirmede cAMP/PKA/CREB/BDNF yolu üzerindeki önemli etkilerini gösteriyordu. Arı sütü ayrıca, Y labirentinde (Zhang ve ark., 2019), Morris su labirenti testinde, pasif kaçınma testinde (Ali ve Kunugi, 2019; de Souza ve ark., 2020; Hattori ve ark., 2011) ve açık alan testinde (Ali ve Kunugi, 2020a) daha iyi performansla kanıtlandığı gibi, normal yaştaki sıçanlarda mekansal öğrenme ve hafıza yeteneklerini de iyileştirmiştir. Birçok çalışma, nörotropik faktörlerin Alzheimer hastalığı ve diğer yaşa bağlı hastalıkların etiyolojisi ve/veya gelişimindeki önemli rolünü vurgulayarak, nöropeptit faktörlerinin artan sentezinin bu hastalıkların önlenmesinde umut verici bir yol olabileceğini öne sürmüştür. Hashimoto ve ark. (Hashimoto ve ark., 2005), arı sütünün

yetişkin farelerin hipokampusünde glial hücre hattından türetilen nörotropik faktör (GDNF) ve aksonal bir belirteç olan nörofilament H'nin mRNA ekspresyonunu seçici olarak uyardığını bulmuştur. GDNF'nin nöroprotektif etkileri çeşitli koşullarda gösterilmiştir. Bu nedenle, GDNF'nin ekzojen eklenmesi, nigrostriatal dopaminerjik terminalleri nörodejenerasyondan korur ve serebral iskemi ve travmatik beyin hasarının neden olduğu hasarı iyileştirir. Bu gözlemler, GDNF'nin nörolojik hastalıkların korunması ve tedavisinde umut verici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, öğrenme ve hafıza gibi beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri olan diğer arı sütü kaynaklı aktif bileşenlerle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Arı sütünün biyolojik etkilerinin moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması, bazı nörolojik hastalıklarda daha etkili koruma ve tedavi sağlanmasına ve arı sütünün sağlık hizmetlerinde daha etkin kullanılmasına katkı sağlayacaktır.

İnflamatuar yanıt ayrıca çeşitli pro- ve anti-inflamatuar mediatörlerin ifadesini düzenleyen hücre içi sinyal yollarının orkestralanmış aktivasyonu ile karakterize edilir. Arı sütü sitokinler, kemokinler ve adezyon molekülleri dahil olmak üzere ana inflammatuar mediatörlerin seviyelerini düzenleyebilir ve böylece inflammatuar yanıtı zayıflatabilir. Arı sütünün anti-inflamatuar yetenekleri çeşitli mekanizmalar tarafından aracılık edilir. Arı sütü, proinflammatuar sitokinlerin üretimini engellemenin yanı sıra, NF- κ B sinyal yolunu da baskılar ve bağışıklık hücrelerinin işlevlerini düzenler (Oršolić ve ark., 2024). Arı sütünün anti-inflamatuar etkileri 10-HDA, 10-HDAA ve sebasik aside (SA) atfedilir. Arı sütünün ana lipid bileşeni olan 10-HDA'nın anti-inflamatuar etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu nedenle, Yang ve meslektaşları (Yang ve ark., 2018), 10-HDA'nın WiDr hücrelerinde TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve IL-1ra üretimi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. 10-HDA, TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve NF- κ B üretimini inhibe etti ancak IL-1ra miktarını artırdı. TNF- α üretimi üzerindeki inhibitör etkiler (%81,79) 3 mM 10-HDA konsantrasyonunda gözlenmiştir. Bu nedenle, sonuçlar 10-HDA'nın pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını baskılama ve anti-inflamatuar sitokinlerin üretimini artırma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada, 10-HDA pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, siklooksijenaz 2 (COX-2) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)) ekspresyonunu ve NF- κ B ve JNK yollarının aktivasyonunu büyük ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, 10-HDA bir HDAC inhibitörü olarak etki edebilir ve arı sütü, sistemik kronik inflammatuar bir hastalık

tarafından indüklenen fibroblast benzeri sinoviyosit (FLS) hücrelerinin çoğalmasını inhibe etme yeteneğine sahiptir (Bagameri ve ark., 2023; El-Seedi ve ark., 2022). MRJP3'ün veya C-terminal tandem pentapeptit tekrarlarının (TPR'ler) anti-inflamatuar etkileri de bildirilmiştir. Bunlar, LPS ile uyarılan THP-1 hücrelerinde TNF- α ve IL-6 mRNA ekspresyonunu inhibe etmiştir. MRJP3'ün anti-inflamatuar aktivitesi ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini baskılama yeteneği farelerde de gözlemlenmiştir (Aslan ve Aksoy, 2015; El-Seedi ve ark., 2022; Kohno ve ark., 2004; Qu ve ark., 2008). Arı sütünün antioksidan yetenekleri, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH), hidroksil ve süperoksit radikallerinin temizlenmesi, indirgeyici güç ve SOD aktivitesi ile linoleik asit oksidasyonu üzerindeki inhibe edici etki dahil olmak üzere çeşitli metodolojik yaklaşımlarla araştırılmıştır. İlginç bir şekilde, arı sütü proteinlerinin hidrolizi ile elde edilen di- ve tripeptitler de özellikle hidrojen peroksit temizleme konusunda antioksidan özellikler göstermiştir. Ancak, metal şelatlama aktivitesi ve süperoksit radikallerinin temizlenmesi gözlemlenmemiştir. 29 hidrolize peptitten, 2-4 kalıntıya sahip 12 peptit belirgin antioksidan özellikler göstermiştir; bunlardan Lys-Tyr, Arg-Tyr ve Tyr-Tyr dipeptitleri, Tyr kalıntılarının fenolik hidroksil grubunun bir hidrojen atomunun bağışlanması yoluyla güçlü temizleme aktivitesi göstermiştir (Guo ve ark., 2009; Li ve ark., 2023). Benzer şekilde, MRJP'ler bir DPPH radikal temizleme yeteneği göstermiş ve DNA'yı oksidatif hasara karşı korumuştur (Martinello ve ark., 2021; Park ve ark., 2020). Başka bir çalışmada, Apis cerana'dan elde edilen rekombinant MRJP'ler (AcMRJP'ler), kaspaz-3 aktivitesini azaltarak NIH 3T3 hücrelerini oksidatif stres kaynaklı apoptozdan korumuştur. AcMRJP'ler ayrıca bir in vitro deneyde antioksidan etki göstermiş ve DNA'yı oksidatif hasardan korumuştur (Martinello ve ark., 2021).

Oksidatif stres amiloid öncü protein (APP) miktarını artırır ve daha sonra Alzheimer hastalığı patolojisini daha da kötüleştirir (You ve ark., 2018; You ve ark., 2019). Oksidatif stresin Alzheimer hastalığında arı sütünün terapötik bir hedefi olduğu doğrulanmıştır (Raoufi ve ark., 2023). Arı sütünden türetilen 10-HDA gibi bazı bileşenler yaşa bağlı nörodejeneratif bozuklukları tedavi etmek için kullanılabilir; BDNF etkisini taklit ederek progenitör hücrelerden (PC12) nöronal farklılaşmayı uyarır (Hattori ve ark., 2007). 10-HDA, sinir kökü/progenitör hücreler aracılığıyla nörogenezi uyarmaya ek olarak, kan-beyin bariyerini (BBB) kolayca geçti ve daha

küçük boyutu nedeniyle benzersiz nöromodülatör aktivite uyguladı (Hattori ve ark., 2007). Ek olarak, glutamat ve hipoksi kaynaklı nörotoksositeye karşı nöroprotektif etkilere sahiptir (Hattori ve ark., 2010). Yapılan başka bir çalışmada (Aslan ve ark., 2012) travmatik omurilik yaralanmasının lipid peroksidasyonunda artışa ve enzimatik veya enzimatik olmayan endojen antioksidatif savunma sistemlerinde azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Ayrıca, travmatik omurilik yaralanmasının omurilik dokusunda apoptoza yol açtığı gözlemlenmiştir. Omurilik yaralanmasında arı sütü nöroprotektif etkisini araştırmak için bir ön çalışma yapılmıştır. Bu çalışma, ilk kez arı sütünün travmatik omurilik yaralanması üzerindeki etkisini göstermektedir. Arı sütü tedavisi çoğunlukla lipid peroksidasyonunu önledi, endojen antioksidatif savunma sistemlerini güçlendirmiş ve travmatik omurilik yaralanmasını takiben apoptozu veya nörodefisiti önlemiştir. Bu nedenle, arı sütünün travmatik omurilik yaralanmasındaki nöroprotektif etkisi davranışsal, biyokimyasal ve histopatolojik testlerle desteklenmiştir. Arı sütü tarafından oksidatif stresin veya apoptozun inhibisyonu, ikincil hasarı azaltmak ve travmatik omurilik yaralanmasından sonraki sonucu iyileştirmek için potansiyel terapötik faydalar sağlayabilir. Arı sütünde bulunan benzersiz aktif nükleotid bileşeninin (AMP N1-oksit) nörojenik ve nörotrofik aktiviteler sergilediği gösterilmiştir. AMP N1-oksit, iki sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla nöron büyümesini uyarır ve PC12 hücrelerinin nöronlara farklılaşmasını sağlar. AMP N1-oksit, nöral gelişim ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesi için önemli olan adenosin A2A reseptörlerine bağlı adenilat siklazlar yoluyla nöron büyümesinin aktivitesini destekler. AMP N1-oksit ve 10-HDA'nın, A β 'nin üretimini, bozunmasını ve temizlenmesini düzenleyerek birikimini azaltan arı sütündeki aktif bileşenler olduğu ve bu şekilde APP/PS1 fare modelinde bilişsel eksiklikleri ve A β birikimini hafiflettiği görülmektedir (Hattori ve ark., 2010). Aslan ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma (Aslan ve ark., 2023), arı sütünün (56 gün boyunca 100 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulandığında) antioksidan etkiler yoluyla florür kaynaklı beyin hasarını önlediğini göstermiştir. Ek olarak, arı sütü Bcl-2, NF- κ B ve COX-2 ekspresyonunda florür kaynaklı artışları azaltmış ve kaspaz-3, kaspaz-6, Bax ve Erk seviyelerini normalleştirmiştir. Chen ve diğerleri (Chen ve ark., 2017), MRJP'lerle takviyenin yaşlı sıçanların bilişsel yeteneklerini geliştirdiğini gösterdi. MRJP'ler, glikoz ve fosfoenolpirüvik asit seviyelerini artırarak beynin metabolik aktivitesini

artırdı. MRJP'lerle beslenen sıçanların idrarının metabolomik analizi, genç sıçanlara kıyasla önemli bir fark göstermedi. MRJP takviyesiyle indüklenen ana değişiklikler, NAD⁺ öncüsü olan nikotinik asit mononükleotid (NaMN) ve yaşlı sıçanlarda nükleik asit metabolizması ve DNA onarımı için önemli olan ksantosinin artan seviyesiyle ilişkiliydi. MRJP proteinleri ayrıca yaşlı sıçanlarda sisteik asit ve diğer nöroprotektif moleküllerin üretimini artırdı. Ali ve Kunugi (Ali ve Kunugi, 2020b), bilişsel yeteneklerin iyileştirilmesine ve A β patolojisinin hafifletilmesine katkıda bulunan arı sütü etkisinin ana mekanizmalarını özetlemiştir: (i) Arı sütü, A β reseptörü olarak da işlev gören ileri glikasyon son ürünleri reseptörünü (RAGE) inhibe ederek BBB aracılığıyla A β akışını azaltır, (ii) Arı sütü, BACE1'i inhibe ederek APP ayrılmasını önler ve (iii) Arı sütü, A β 'nin temizlenmesini kolaylaştırır. Ek olarak, ağırlıklı olarak AMPK sinyal kaskadını aktive ederek arı sütü, otofajiyi ve antioksidatif savunmayı uyarır ve inflamasyonu baskılar. Arı sütü ve lipid bileşenleri ayrıca östrojen reseptörlerine bağlanır ve NGF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlerin üretimini artırır ve Ach üretimini, nöroenezisi ve sinaptik plastisiteyi uyarır. Hattori ve diğerleri (Hattori ve ark., 2007; Hattori ve ark., 2011), arı sütü ve 10H2DA'nın in vitro olarak nöral progenitor/kök hücrelerin (NSC'ler) nöroenezisi üzerindeki etkisini göstermiştir. NSC'ler, nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere farklılaşma potansiyeline ve kendi kendini yenileme yeteneğine sahiptir. Arı sütü, her türlü beyin hücresinin (nöronlar, astrositler ve oligodendrositler) farklılaşmasını uyarırken, 10H2DA nöron üretimini uyarır ancak astrositlerin farklılaşmasını azaltır. Bu nedenle, arı sütünün neden olduğu NSC'lerin aktivasyonu, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif durumların tedavisi için önemli bir hedef olabilir. Tüm bu çalışmalar birlikte ele alındığında, çok sayıda çalışma arı sütünün bilişsel gerileme ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili çeşitli patofizyolojik mekanizmalar üzerinde bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Arı sütü nörotrofik, antioksidan, anti-inflamatuar, antiapoptotik ve antiamiloidojenik mekanizmalar aracılığıyla etki ederek Alzheimer hastalığının başlangıcını geciktirir, ilerlemesini yavaşlatır ve iyileşme sürecini uyarır. Yaptığımız deneylerde belleği bozmak için kullandığımız skopolaminin de hipokampusta serbest oksijen radikallerini arttırdığı bilinmektedir. Bu bilgiler bize arı sütünün bilinen antioksidan etkisinin; arı sütünün skopolamine bağlı bozulmuş olan belleği düzeltmesinden ve nöroplastisite üzerine olumlu etki göstermesinden sorumlu

olması ihtimalini düşündürmektedir. Arı sütünün beyin dokusu ve hipokampustaki azot ve oksijen radikalleri üzerine etkisi, sinir sistemi üzerinde antioksidan aktivitesi konularında çalışmalar yapılması arı sütünün antioksidan etkisi konusunda yeni ufuklar açacaktır.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada arı sütünün depresyon, anksiyete, öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini aydınlatmaya çalıştık. Yaptığımız davranış deneylerinin sonucunda arı sütünün anksiyolitik ve antidepresan-benzeri etkinliği olduğunu ve bozulmuş belleği iyileştirdiğini bulduk. Arı sütü, öğrenme ve hafızayı bozmadan, depresyon ve anksiyete tedavisi için klinik olarak yararlı olabilir. Bu sonuçlar, arı sütünün depresyon ve anksiyete semptomlarını iyileştirmede etkili olduğunu göstermekte ve yeni bir antidepresan/anksiyolitik olarak umut verici bir araç olabileceğini düşündürmektedir. Bu doğal besin kaynağı, depresyon ve anksiyetesi olan hastalarda tedavi açısından umut vericidir. Çalışmadan elde ettiğimiz bu sonuçlar güncel literatürle uyum göstermektedir. Arı sütünün yaptığımız hayvan davranış deneylerindeki sonuçlarından yola çıkarak arı sütünün, çağımız için çok önemli olan anksiyete ve depresyonun neden olduğu psikiyatrik hastalıkların tedavisinde fayda sağlayacağı görüşündeyiz. Bu nedenlerle ileride bu konuda daha ayrıntılı çalışmalar yapılması toplum sağlığı açısından faydalı olacaktır.

5. KAYNAKLAR

- Ago, Y., Takahashi, K., Nakamura, S., Hashimoto, H., Baba, A., & Matsuda, T. (2007). Anxiety-like and exploratory behaviors of isolation-reared mice in the staircase test. *Journal of pharmacological sciences*, 104(2), 153-158.
- Agrawal, R., Tyagi, E., Saxena, G., & Nath, C. (2009). Cholinergic influence on memory stages: A study on scopolamine amnesic mice. *Indian journal of pharmacology*, 41(4), 192–196.
- Ahmad, S., Campos, M. G., Fratini, F., Altaye, S. Z., & Li, J. (2020). New Insights into the Biological and Pharmaceutical Properties of Royal Jelly. *International journal of molecular sciences*, 21(2), 382.
- Akyol, E., & Baran, Y. (2015). Arı sütünün Yapısı, İnsanlar ve Arılar İçin Önemi. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 15(1): 16-21.
- Ali A.M., & Hendawy A.O. (2019). Royal jelly acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, for psychiatric and neurological disorders: How helpful could it be?! *Edelweiss: Food Science and Technology*. 1:1–4.
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2019). Bee honey protects astrocytes against oxidative stress: A preliminary in vitro investigation. *Neuropsychopharmacology reports*, 39(4), 312–314.
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2020). Apitherapy for Age-Related Skeletal Muscle Dysfunction (Sarcopenia): A Review on the Effects of Royal Jelly, Propolis, and Bee Pollen. *Foods*, 9(10), 1362.
- Ali, A. M., & Kunugi, H. (2020). Royal Jelly as an Intelligent Anti-Aging Agent-A Focus on Cognitive Aging and Alzheimer's Disease: A Review. *Antioxidants*, 9(10), 937.
- Almeer, R. S., AlBasher, G. I., Alarifi, S., Alkahtani, S., Ali, D., & Abdel Moneim, A. E. (2019). Royal jelly attenuates cadmium-induced nephrotoxicity in male mice. *Scientific reports*, 9(1), 5825.
- Amir, N., Kuckertz, J. M., & Najmi, S. (2013). The effect of modifying automatic action tendencies on overt avoidance behaviors. *Emotion*, 13(3), 478–484.
- Andreazza, A. C., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Bond, D. J., Kapczinski, F., Young, L. T., & Yatham, L. N. (2008). Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 111(2-3), 135-144.
- Arantes, R., Tejada, J., Bosco, G. G., Morato, S., & Roque, A. C. (2013). Mathematical methods to model rodent behavior in the elevated plus-maze. *Journal of neuroscience methods*, 220(2), 141-148.

Arnaudova, I., Kindt, M., Fanselow, M., & Beckers, T. (2017). Pathways towards the proliferation of avoidance in anxiety and implications for treatment. *Behaviour research and therapy*, 96, 3–13.

Aslan, A., Beyaz, S., Gok, O., Parlak, G., Can, M. I., Agca, C. A., Ozercan, I. H., & Parlak, A. E. (2023). Royal jelly protects brain tissue against fluoride-induced damage by activating Bcl-2/NF- κ B/caspase-3/caspase-6/Bax and Erk signaling pathways in rats. *Environmental science and pollution research international*, 30(17), 49014–49025.

Aslan, A., Cemek, M., Buyukokuroglu, M. E., Altunbas, K., Bas, O., & Yurumez, Y. (2012). Royal jelly can diminish secondary neuronal damage after experimental spinal cord injury in rabbits. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(7), 2554–2559.

Aslan, Z., & Aksoy, L. (2015). Anti-inflammatory effects of royal jelly on ethylene glycol induced renal inflammation in rats. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology*, 41(5), 1008–1013.

Azami, N. S., Jahanshahi, M., & Babapour, V. (2010). The role of CA1 α -adrenoceptor on scopolamine induced memory impairment in male rats. *Physiology and Pharmacology*, 14(1), 66-77.

Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual review of psychology*, 63(1), 1-29.

Bagameri, L., Botezan, S., Bobis, O., Bonta, V., & Dezmirean, D. S. (2023). Molecular insights into royal jelly anti-inflammatory properties and related diseases. *Life*, 13(7), 1573.

Balmus, I. M., Ciobica, A., Antioch, I., Dobrin, R., & Timofte, D. (2016). Oxidative stress implications in the affective disorders: main biomarkers, animal models relevance, genetic perspectives, and antioxidant approaches. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016(1), 3975101.

Bandura, A. (Ed.). (2017). *Psychological modeling: Conflicting theories*. Transaction Publishers.

Barr, A. M., Zis, A. P., & Phillips, A. G. (2002). Repeated electroconvulsive shock attenuates the depressive-like effects of d-amphetamine withdrawal on brain reward function in rats. *Psychopharmacology*, 159, 196-202.

Bashir, D. J., Manzoor, S., Sarfaraj, M., Afzal, S. M., Bashir, M., Nidhi, ... & Samim, M. (2023). Magnoflorine-loaded chitosan collagen nanocapsules ameliorate cognitive deficit in scopolamine-induced alzheimer's disease-like conditions in a rat model by

downregulating IL-1 β , IL-6, TNF- α , and oxidative stress and upregulating brain-derived neurotrophic factor and DCX expressions. *ACS omega*, 8(2), 2227-2236.

Başar, K., & Ertuğrul, A. (2005). Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 8(3), 123-134.

Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., ... & Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 35(3), 804-817.

Bibancos, T., Jardim, D. L., Aneas, I., & Chiavegatto, S. (2007). Social isolation and expression of serotonergic neurotransmission-related genes in several brain areas of male mice. *Genes, Brain and Behavior*, 6(6), 529-539.

Bincoletto, C., Eberlin, S., Figueiredo, C. A., Luengo, M. B., & Queiroz, M. L. (2005). Effects produced by Royal Jelly on haematopoiesis: relation with host resistance against Ehrlich ascites tumour challenge. *International immunopharmacology*, 5(4), 679-688.

Black, C. N., Bot, M., Scheffer, P. G., Cuijpers, P., & Penninx, B. W. (2015). Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 164-175.

Blake, M. G., Boccia, M. M., Krawczyk, M. D. C., & Baratti, C. M. (2011). Scopolamine prevents retrograde memory interference between two different learning tasks. *Physiology & Behavior*, 102(3-4), 332-337.

Blanchard, R. J., Yang, M., Li, C. I., Gervacio, A., & Blanchard, D. C. (2001). Cue and context conditioning of defensive behaviors to cat odor stimuli. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(7-8), 587-595.

Bogdanova, O. V., Kanekar, S., D'Anci, K. E., & Renshaw, P. F. (2013). Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology & behavior*, 118, 227-239.
Borsini, F., & Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?. *Psychopharmacology*, 94, 147-160.

Borsini, F., Podhorna, J., & Marazziti, D. (2002). Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants?. *Psychopharmacology*, 163, 121-141.

Bouayed, J., Rammal, H., & Soulimani, R. (2009). Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2(2), 63-67.

Bozkurt, Ş. N. B., Mutlu, O., Rodriguez, D. B., Kacer, D., Tanyeri, P., Cobantürk, P., & Vales, K. (2023). Neurochemical Effects of the Adipokinetic Hormone/Red

Pigment Concentrating Hormone Family of Peptides in MK-801-Induced Schizophrenia Rat Model. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, 8(4), 525-532.

Brick, J., & Erickson, C. K. (1998). *Drugs, the brain, and behavior: The pharmacology of abuse and dependence*. Haworth Press.

Budni, J., Bellettini-Santos, T., Mina, F., Garcez, M. L., & Zugno, A. I. (2015). The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging and disease*, 6(5), 331.

Bulos, E. M., Pobbe, R. L. H., & Zangrossi Jr, H. (2015). Behavioral consequences of predator stress in the rat elevated T-maze. *Physiology & Behavior*, 146, 28-35.

Campos, A. C., Fogaça, M. V., Aguiar, D. C., & Guimaraes, F. S. (2013). Animal models of anxiety disorders and stress. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35, S101-S111.

Casaleto, K. B., Elahi, F. M., Staffaroni, A. M., Walters, S., Contreras, W. R., Wolf, A., ... & Kramer, J. H. (2019). Cognitive aging is not created equally: Differentiating unique cognitive phenotypes in "normal" adults. *Neurobiology of aging*, 77, 13-19.

Cemek, M., Aymelek, F., Büyükokuroğlu, M. E., Karaca, T., Büyükben, A., & Yilmaz, F. (2010). Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels. *Food and chemical toxicology*, 48(10), 2827-2832.

Charlton, T., Prowse, N., McFee, A., Heiratifar, N., Fortin, T., Paquette, C., & Hayley, S. (2023). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has direct anti-inflammatory effects on microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1188672.

Chen, D., Liu, F., Wan, J. B., Lai, C. Q., & Shen, L. R. (2017). Effect of major royal jelly proteins on spatial memory in aged rats: Metabolomics analysis in urine. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 65(15), 3151-3159.

Chen, K. H., Chuah, L. Y., Sim, S. K., & Chee, M. W. (2010). Hippocampal region-specific contributions to memory performance in normal elderly. *Brain and cognition*, 72(3), 400-407.

Cihan Y., Arsav V., & Göcen E. (2012). Royal jelly in the prevention of radiation-induced brain damages. *Neurological Sciences and Neurophysiology*. 28(4):475-486

Collazo, N., Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Otero, P., Simal-Gandara, J., & Prieto, M. A. (2021). Health promoting properties of bee royal jelly: Food of the queens. *Nutrients*, 13(2), 543.

Cornwell, B. R., Johnson, L. L., Holroyd, T., Carver, F. W., & Grillon, C. (2008). Human hippocampal and parahippocampal theta during goal-directed spatial

navigation predicts performance on a virtual Morris water maze. *Journal of Neuroscience*, 28(23), 5983-5990.

Craske, M. G., & Stein, M. B. (2016). Anxiety. *Lancet*, 388(10063), 3048–3059.

Cryan, J. F., Markou, A., & Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends in pharmacological sciences*, 23(5), 238-245.

Dahmardeh, N., & Asadi, M. (2018). Fingolimod attenuates harmaline-induced passive avoidance memory and motor impairments in a rat model of essential tremor. *CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE*, 81(6), 691-698.

De Nobrega, A. K., & Lyons, L. C. (2020). Aging and the clock: Perspective from flies to humans. *European Journal of Neuroscience*, 51(1), 454-481.

Detke, M. J., & Lucki, I. (1995). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural brain research*, 73(1-2), 43-46.

Dickinson, A., & Morris, R. G. M. (1975). Conditioned acceleration and free-operant wheel-turn avoidance following septal lesions in rats. *Physiological Psychology*, 3(2), 107-112.

Dziubina, A., Szmyd, K., Zygmunt, M., Sapa, J., Dudek, M., Filipek, B., ... & Kieć-Kononowicz, K. (2016). Evaluation of antidepressant-like and anxiolytic-like activity of purinedione-derivatives with affinity for adenosine A2A receptors in mice. *Pharmacological Reports*, 68(6), 1285-1292.

Ekstrom, A. D., & Ranganath, C. (2018). Space, time, and episodic memory: The hippocampus is all over the cognitive map. *Hippocampus*, 28(9), 680-687.

El-Seedi, H. R., Eid, N., Abd El-Wahed, A. A., Rateb, M. E., Afifi, H. S., Algethami, A. F., ... & Khalifa, S. A. (2022). Honey bee products: preclinical and clinical studies of their anti-inflammatory and immunomodulatory properties. *Frontiers in Nutrition*, 8, 761267.

Ersoy, M. A., Selek, S., Celik, H., Erel, O., Kaya, M. C., Savas, H. A., & Herken, H. (2008). Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *International Journal of Neuroscience*, 118(7), 1025-1037.

Eshtiyaghi, M., Deldar, H., Pirsaraei, Z. A., & Shohreh, B. (2016). Royal jelly may improve the metabolism of glucose and redox state of ovine oocytes matured in vitro and embryonic development following in vitro fertilization. *Theriogenology*, 86(9), 2210-2221.

Filipič, B., Gradišnik, L., Rihar, K., Šooš, E., Pereyra, A., & Potokar, J. (2015). Vpliv matičnega mlečka in humanega interferona-alfa (HuIFN- α N3) na proliferacijo, nivo glutationa in na preoksidacijo lipidov v humanih kolorektalnih adenokarcinomskih celicah in vitro. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 66(4), 0-0.

Frye, C. A., Petralia, S. M., & Rhodes, M. E. (2000). Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3 α , 5 α -THP. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 67(3), 587-596.

Gawel, K., Labuz, K., Gibula-Bruzda, E., Jenda, M., Marszalek-Grabska, M., Filarowska, J., ... & Kotlinska, J. H. (2016). Cholinesterase inhibitors, donepezil and rivastigmine, attenuate spatial memory and cognitive flexibility impairment induced by acute ethanol in the Barnes maze task in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 389, 1059-1071.

Ge, Z., Liu, J. C., Sun, J. A., & Mao, X. Z. (2023). Tyrosinase inhibitory peptides from enzyme hydrolyzed royal jelly: production, separation, identification and docking analysis. *Foods*, 12(11), 2240.

Gefen, T., Kim, G., Bolbolan, K., Geoly, A., Ohm, D., Oboudiyat, C., ... & Geula, C. (2019). Activated microglia in cortical white matter across cognitive aging trajectories. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 94.

Geller, I., & Seifter, J. (1960). The effects of meprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia*, 1, 482-492.

Ghafouri, S., Fathollahi, Y., Javan, M., Shojaei, A., Asgari, A., & Mirnajafi-Zadeh, J. (2016). Effect of low frequency stimulation on impaired spontaneous alternation behavior of kindled rats in Y-maze test. *Epilepsy research*, 126, 37-44.

Gong, Y., Luo, H., Li, Z., Feng, Y., Liu, Z., & Chang, J. (2023). Metabolic Profile of Alzheimer's Disease: Is 10-Hydroxy-2-decenoic Acid a Pertinent Metabolic Adjuster?. *Metabolites*, 13(8), 954.

Grippio, A. J., Beltz, T. G., & Johnson, A. K. (2003). Behavioral and cardiovascular changes in the chronic mild stress model of depression. *Physiology & behavior*, 78(4-5), 703-710.

Grunau, B. E., Wiens, M. O., & Brubacher, J. R. (2010). Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 12(5), 435-442.

Gu, H., Song, I. B., Han, H. J., Lee, N. Y., Cha, J. Y., Son, Y. K., & Kwon, J. (2018). Anti-inflammatory and immune-enhancing effects of enzyme-treated royal jelly. *Applied Biological Chemistry*, 61, 227-233.

Gul, I. G., Karlidag, R., Cumurcu, B. E., Turkoz, Y., Kartalci, S., Ozcan, A. C., & Erdemli, M. E. (2013). The effect of agoraphobia on oxidative stress in panic disorder. *Psychiatry Investigation*, 10(4), 317.

Guo, H., Kouzuma, Y., & Yonekura, M. (2009). Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. *Food Chemistry*, 113(1), 238-245.

Hart, P. C., Bergner, C. L., Smolinsky, A. N., Dufour, B. D., Egan, R. J., LaPorte, J. L., & Kalueff, A. V. (2016). Experimental models of anxiety for drug discovery and brain research. *Mouse Models for Drug Discovery: Methods and Protocols*, 271-291.

Hashimoto, M., Kanda, M., Ikeno, K., Hayashi, Y., Nakamura, T., Ogawa, Y., ... & Furukawa, S. (2005). Oral administration of royal jelly facilitates mRNA expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurofilament H in the hippocampus of the adult mouse brain. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 69(4), 800-805.

Hattori, N., Nomoto, H., Fukumitsu, H., Mishima, S., & Furukawa, S. (2007). Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. *Biomedical research*, 28(5), 261-266.

Hattori, N., Nomoto, H., Fukumitsu, H., Mishima, S., & Furukawa, S. (2010). AMP N1-Oxide, a Unique Compound of Royal Jelly, Induces Neurite Outgrowth from PC12 Vells via Signaling by Protein Kinase A Independent of that by Mitogen-Activated Protein Kinase. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 7(1), 63-68.

Hattori, N., Nomoto, H., Mishima, S., Inagaki, S., Goto, M., Sako, M., & Furukawa, S. (2006). Identification of AMP N1-oxide in royal jelly as a component neurotrophic toward cultured rat pheochromocytoma PC12 cells. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 70(4), 897-906.

Hattori, N., Ohta, S., Sakamoto, T., Mishima, S., & Furukawa, S. (2011). Royal Jelly Facilitates Restoration of the Cognitive Ability in Trimethyltin-Intoxicated Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011(1), 165968.

Hefco, V., Yamada, K., Hefco, A., Hritcu, L., Tiron, A., Olariu, A., & Nabeshima, T. (2003). Effects of nicotine on memory impairment induced by blockade of muscarinic, nicotinic and dopamine D2 receptors in rats. *European journal of pharmacology*, 474(2-3), 227-232.

Henn, F. A., & Vollmayr, B. (2005). Stress models of depression: forming genetically vulnerable strains. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 799-804.

- Hodges Jr, D. B., Lindner, M. D., Hogan, J. B., Jones, K. M., & Markus, E. J. (2009). Scopolamine induced deficits in a battery of rat cognitive tests: comparisons of sensitivity and specificity. *Behavioural pharmacology*, 20(3), 237-251.
- Hudson, J. I., Mangweth, B., Pope, H. G., Jr, De Col, C., Hausmann, A., Gutweniger, S., Laird, N. M., Biebl, W., & Tsuang, M. T. (2003). Family study of affective spectrum disorder. *Archives of general psychiatry*, 60(2), 170–177.
- Inoue, Y., Hara, H., Mitsugi, Y., Yamaguchi, E., Kamiya, T., Itoh, A., & Adachi, T. (2018). 4-Hydroperoxy-2-decenoic acid ethyl ester protects against 6-hydroxydopamine-induced cell death via activation of Nrf2-ARE and eIF2 α -ATF4 pathways. *Neurochemistry International*, 112, 288-296.
- Ito, S., Nitta, Y., Fukumitsu, H., Soumiya, H., Ikeno, K., Nakamura, T., & Furukawa, S. (2012). Antidepressant-like activity of 10-hydroxy-trans-2-decenoic Acid, a unique unsaturated Fatty Acid of royal jelly, in stress-inducible depression-like mouse model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012(1), 139140.
- Kallai, J., Makany, T., Karadi, K., & Jacobs, W. J. (2005). Spatial orientation strategies in Morris-type virtual water task for humans. *Behavioural brain research*, 159(2), 187-196.
- Kandemir, H., Abuhandan, M., Aksoy, N., Savik, E., & Kaya, C. (2013). Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*, 47(11), 1831-1834.
- Karaali, A., Meydanoğlu, F., & Eke, D. (1988). Studies on composition, freeze-drying and storage of Turkish royal jelly. *Journal of apicultural research*, 27(3), 182-185.
- Karakilic, A., Kizildag, S., Kandis, S., Guvendi, G., Koc, B., Camsari, G. B., ... & Uysal, N. (2018). The effects of acute foot shock stress on empathy levels in rats. *Behavioural brain research*, 349, 31-36.
- Karimi, E., Arab, A., Sepidarkish, M., Khorvash, F., Saadatnia, M., & Amani, R. (2024). Effects of the royal jelly consumption on post-stroke complications in patients with ischemic stroke: results of a randomized controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1227414.
- Kausar, S. H., & More, V. R. (2019). Royal Jelly. Organoleptic characteristics and physicochemical properties. *Lipids*, 6(2), 20-4.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593-602.

Kocot, J., Kiełczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., & Musik, I. (2018). Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: Possible medical application. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018(1), 7074209.

Kohno K., Okamoto I., Sano O., Arai N.O, Iwaki K., Ikeda M., & Kurimoto M. (2004). Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 68(1),138-145.

Kokras, N., Antoniou, K., Mikail, H. G., Kafetzopoulos, V., Papadopoulou-Daifoti, Z., & Dalla, C. (2015). Forced swim test: What about females?. *Neuropharmacology*, 99, 408-421.

Kraeuter, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. *Methods in molecular biology*, 1916, 99–103.

Leão, A. H., Sarmiento-Silva, A. J., Santos, J. R., Ribeiro, A. M., & Silva, R. H. (2015). Molecular, neurochemical, and behavioral hallmarks of reserpine as a model for Parkinson's disease: new perspectives to a long-standing model. *Brain Pathology*, 25(4), 377-390.

Lewejohann, L., Pickel, T., Sachser, N., & Kaiser, S. (2010). Wild genius-domestic fool? Spatial learning abilities of wild and domestic guinea pigs. *Frontiers in Zoology*, 7, 1-8.

Li, J., Sun, M., Cui, X., & Li, C. (2022). Protective effects of flavonoids against Alzheimer's disease: pathological hypothesis, potential targets, and structure–activity relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10020.

Li, Q., Zhang, W., Zhou, E., Tao, Y., Wang, M., Qi, S., Zhao, L., Tan, Y., & Wu, L. (2023). Integrated microbiomic and metabolomic analyses reveal the mechanisms by which bee pollen and royal jelly lipid extracts ameliorate colitis in mice. *Food research international*, 171, 113069.

Liu, J. R., Yang, Y. C., Shi, L. S., & Peng, C. C. (2008). Antioxidant properties of royal jelly associated with larval age and time of harvest. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(23), 11447-11452.

López-Moraga, A., Beckers, T., & Luyten, L. (2022). The effects of stress on avoidance in rodents: An unresolved matter. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 983026.

Lovinger, D. M. (2010). Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology*, 58(7), 951-961.

Maria Michel, T., Pulschen, D., & Thome, J. (2012). The role of oxidative stress in depressive disorders. *Current pharmaceutical design*, 18(36), 5890-5899.

Martinello, M., & Mutinelli, F. (2021). Antioxidant activity in bee products: A review. *Antioxidants*, 10(1), 71.

McLeod, S. (2015). Skinner-operant conditioning. *Retrieved from*.

Miljkovic, N., Lim, J. Y., Miljkovic, I., & Frontera, W. R. (2015). Aging of skeletal muscle fibers. *Annals of rehabilitation medicine*, 39(2), 155-162.

Minami, A., Matsushita, H., Ieno, D., Matsuda, Y., Horii, Y., Ishii, A., Takahashi, T., Kanazawa, H., Wakatsuki, A., & Suzuki, T. (2016). Improvement of neurological disorders in postmenopausal model rats by administration of royal jelly. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 19(6), 568–573.

Morgan, M. J., Einon, D., & Morris, R. G. M. (1977). Inhibition and isolation rearing in the rat: extinction and satiation. *Physiology & behavior*, 18(1), 1-5.

Morris, R. G. M. (1974). Pavlovian conditioned inhibition of fear during shuttlebox avoidance behavior. *Learning and Motivation*, 5(4), 424-447.

Morris, R. G. M. (1974). Two independent effects of variation in intertrial interval upon leverpress avoidance learning by rats. *Animal Learning & Behavior*, 2(3), 189-192.

Morris, R. G. M. (1975). Preconditioning of reinforcing properties to an exteroceptive feedback stimulus. *Learning and Motivation*, 6(2), 289-298.

Morris, R. G. M., Einon, D. F., & Morgan, M. J. (1976). Persistent behaviour in extinction after partial deprivation in training. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 28(4), 633-642.

Moscarello, J. M., & LeDoux, J. E. (2013). Active avoidance learning requires prefrontal suppression of amygdala-mediated defensive reactions. *Journal of Neuroscience*, 33(9), 3815-3823.

Munir, S., & Takov, V. (2022). Generalized Anxiety Disorder. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Mureşan, C. I., Schierhorn, A., & Buttstedt, A. (2018). The fate of major royal jelly proteins during proteolytic digestion in the human gastrointestinal tract. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(16), 4164-4170.

Mutlu, O., Tanyeri, P., Basarir, SNB., Uygun, İ., Akar, F., Celebi, G., Buyukokuroglu, ME., Erden, F., & Karel Vales. (2021). Effects of Pyroglutamyl Peptides on Depression, Anxiety and Analgesia in Mice. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 10(5): 56-66.

Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 13(10), 1161-1169.

Ng, F., Berk, M., Dean, O., & Bush, A. I. (2008). Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(6), 851-876.

Niraula, A., Sheridan, J. F., & Godbout, J. P. (2017). Microglia priming with aging and stress. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 318-333.

Nisa, N., Rasmita, B., Arati, C., Uditraj, C., Siddhartha, R., Dinata, R., Bhanushree, B., Bidanchi, R. M., Manikandan, B., Laskar, S. A., Abinash, G., Pori, B., Roy, V. K., & Gurusubramanian, G. (2023). Repurposing of phyto-ligand molecules from the honey bee products for Alzheimer's disease as novel inhibitors of BACE-1: small molecule bioinformatics strategies as amyloid-based therapy. *Environmental science and pollution research international*, 30(17), 51143–51169.

Nowak, G., Szewczyk, B., Wieronska, J. M., Branski, P., Palucha, A., Pilc, A., Sadlik, K., & Piekoszewski, W. (2003). Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. *Brain research bulletin*, 61(2), 159–164.

Oršolić, N., & Jazvinščak Jembrek, M. (2024). Royal Jelly: Biological Action and Health Benefits. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(11), 6023.

Oshiro, W. M., Beasley, T. E., McDaniel, K. L., Evansky, P. A., Martin, S. A., Moser, V. C., Gilbert, M. E., & Bushnell, P. J. (2015). Prenatal exposure to vapors of gasoline-ethanol blends causes few cognitive deficits in adult rats. *Neurotoxicology and teratology*, 49, 59–73.

Pan, Y., Xu, J., Chen, C., Chen, F., Jin, P., Zhu, K., Hu, C. W., You, M., Chen, M., & Hu, F. (2018). Royal Jelly Reduces Cholesterol Levels, Ameliorates A β Pathology and Enhances Neuronal Metabolic Activities in a Rabbit Model of Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 50.

Pan, Y., Xu, J., Jin, P., Yang, Q., Zhu, K., You, M., Chen, M., & Hu, F. (2019). Royal Jelly Ameliorates Behavioral Deficits, Cholinergic System Deficiency, and Autonomic Nervous Dysfunction in Ovariectomized Cholesterol-Fed Rabbits. *Molecules*, 24(6), 1149.

Park, M. J., Kim, B. Y., Deng, Y., Park, H. G., Choi, Y. S., Lee, K. S., & Jin, B. R. (2020). Antioxidant capacity of major royal jelly proteins of honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 23(2), 445-448.

Paulo, M. E. F. D. V. D., Silva, J. R. M. D., Alves, A. D. S., Britto, L. R. G., Xavier, G. F., & Sandoval, M. R. L. (2020). Oral treatment with royal jelly improves memory and presents neuroprotective effects on icv-STZ rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*.

- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175-187.
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European journal of pharmacology*, 47(4), 379-391.
- Power, A. E., Vazdarjanova, A., & McGaugh, J. L. (2003). Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiology of learning and memory*, 80(3), 178-193.
- Pyrzanowska, J., Piechal, A., Blecharz-Klin, K., Joniec-Maciejak, I., Graikou, K., Chinou, I., & Widy-Tyszkiewicz, E. (2014). Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats. *Journal of ethnopharmacology*, 155(1), 343-351.
- Qu, N., Jiang, J., Sun, L., Lai, C., Sun, L., & Wu, X. (2008). Proteomic characterization of royal jelly proteins in Chinese (*Apis cerana cerana*) and European (*Apis mellifera*) honeybees. *Biochemistry (moscow)*, 73, 676-680.
- Raj, D., Yin, Z., Breur, M., Doorduyn, J., Holtman, I. R., Olah, M., Mantingh-Otter, I. J., Van Dam, D., De Deyn, P. P., den Dunnen, W., Eggen, B. J. L., Amor, S., & Boddeke, E. (2017). Increased White Matter Inflammation in Aging- and Alzheimer's Disease Brain. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 206.
- Raoufi, S., Salavati, Z., Komaki, A., Shahidi, S., & Zarei, M. (2023). Royal jelly improves learning and memory deficits in an amyloid β -induced model of Alzheimer's disease in male rats: Involvement of oxidative stress. *Metabolic Brain Disease*, 38(4), 1239-1248.
- Rybnikova, E., Mironova, V., Pivina, S., Tulkova, E., Ordyan, N., Vataeva, L., Vershinina, E., Abritalin, E., Kolchev, A., Nalivaeva, N., Turner, A. J., & Samoilov, M. (2007). Antidepressant-like effects of mild hypoxia preconditioning in the learned helplessness model in rats. *Neuroscience letters*, 417(3), 234-239.
- Salthouse T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and aging*, 34(1), 17-24.
- Sánchez, C., Bøgesø, K. P., Ebert, B., Reines, E. H., & Braestrup, C. (2004). Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology*, 174, 163-176.
- Schneier, F. R., Rodebaugh, T. L., Blanco, C., Lewin, H., & Liebowitz, M. R. (2011). Fear and avoidance of eye contact in social anxiety disorder. *Comprehensive psychiatry*, 52(1), 81-87.

Seifhosseini, S., Jahanshahi, M., Moghimi, A., & Aazami, N. S. (2011). The effect of scopolamine on avoidance memory and hippocampal neurons in male Wistar rats. *Basic and Clinical Neuroscience*, 3(1), 9-15.

Sena, L. M., Bueno, C., Pobbe, R. L., Andrade, T. G., Zangrossi Jr, H., & Viana, M. B. (2003). The dorsal raphe nucleus exerts opposed control on generalized anxiety and panic-related defensive responses in rats. *Behavioural Brain Research*, 142(1-2), 125-133.

Shoji, H., Takao, K., Hattori, S., & Miyakawa, T. (2014). Contextual and cued fear conditioning test using a video analyzing system in mice. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (85), e50871.

Sigel, E. (2002). Mapping of the benzodiazepine recognition site on GABA-A receptors. *Current topics in medicinal chemistry*, 2(8), 833-839.

Silici, S., Ekmekcioglu, O., Eraslan, G., & Demirtas, A. (2009). Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology*, 74(3), 545-551.

Sirinupong, N., Chansuwan, W., & Kaewkaen, P. (2021). Hydrolase-treated royal jelly attenuates H₂O₂-and glutamate-induced SH-SY5Y cell damage and promotes cognitive enhancement in a rat model of vascular dementia. *International Journal of Food Science*, 2021(1), 2213814.

Smaga, I., Niedzielska, E., Gawlik, M., Moniczewski, A., Krzek, J., Przeglasiński, E., Pera, J., & Filip, M. (2015). Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacological reports*, 67(3), 569–580.

Sohal, V. S., & Rubenstein, J. L. (2019). Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, 24(9), 1248-1257.

Song, J., & Kim, Y. K. (2021). Animal models for the study of depressive disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*, 27(6), 633-642.

Spinelli, S., Ballard, T., Feldon, J., Higgins, G. A., & Pryce, C. R. (2006). Enhancing effects of nicotine and impairing effects of scopolamine on distinct aspects of performance in computerized attention and working memory tasks in marmoset monkeys. *Neuropharmacology*, 51(2), 238-250.

Tan, C. H., Low, K. A., Chiarelli, A. M., Fletcher, M. A., Navarra, R., Burzynska, A. Z., Kong, T. S., Zimmerman, B., Maclin, E. L., Sutton, B. P., Gratton, G., & Fabiani, M. (2019). Optical measures of cerebral arterial stiffness are associated with white matter signal abnormalities and cognitive performance in normal aging. *Neurobiology of aging*, 84, 200–207.

Tanyeri, M. H., Buyukokuroglu, M. E., Tanyeri, P., Kaya, R. K., Ozturk, A., Bozkurt, Ş. N. B., Ormancı, D., & Mutlu, O. (2021). Effects of Terazosin, Silodosin and Alfuzosin on Depression and Anxiety in Mice. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(58B), 78-87.

Tanyeri, M. H., Buyukokuroglu, M. E., Tanyeri, P., Mutlu, O., Kaya, R. K., Ozturk, A., Bozkurt, Ş. N. B., & Ormanci, D. (2021). Effects of Tolterodine on Depression, Anxiety, Learning and Memory in Mice. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(60B), 3633-3647.

Tanyeri, M. H., Buyukokuroglu, M. E., Tanyeri, P., Ozturk, A., Kaya, R. K., Bozkurt, Ş. N. B., & Mutlu, O. (2022). The Effects of Oxybutynin on Learning and Memory Functions In Passive Avoidance and Morris Water Maze Tests In Mice. *Sakarya Medical Journal*, 12(1): 98-106.

Tanyeri, M. H., Buyukokuroğlu, M. E., Tanyeri, P., Kaya, R. K., Bozkurt, Ş. N. B., Mutlu, O., Akar, F., Erden, F., & Ulak, G. (2022). Chronic Effects of Atypic Antipsychotics on Mice Isolated Vas Deferens Contractility: An In vitro Study. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 34(17b).

Tanyeri, M. H., Büyükokuroğlu, M. E., Tanyeri, P., Keleş, R., Başarır, Ş. N., Mutlu, O., Akar, F., Erden, F., & Ulak, G. (2021). Chronic Effects of Ziprasidone, Aripiprazole, Blonanserin, Cyamemazine, and Nemonapride on Mice Isolated Detrusor Smooth Muscle. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, 6(4), 500-507.

Tanyeri, M. H., Büyükokuroğlu, M. E., Tanyeri, P., Keleş, R., Bozkurt, Ş. N. B., Mutlu, O., Akar, F., Erden, F., & Ulak, G. Siyamemazin, Blonanserin ve Nemonaprid'in Farelerde Vas Deferens Kasılmaları Üzerine Etkileri. *Sakarya Tıp Dergisi*, 11(4), 933-939.

Tanyeri, M. H., Büyükokuroğlu, M. E., Tanyeri, P., Keleş, R., Bozkurt, Ş. N. B., Mutlu, O., Akar, F., Erden, F., & Ulak, G. (2022). Effects of Haloperidol, Olanzapine, Risperidone And Clozapine on Mice Detrusor Muscle Using Organ Bath System. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, 7(1), 106-111.

Tanyeri, M. H., Büyükokuroğlu, M. E., Tanyeri, P., Keleş, R., Bozkurt, Ş. N. B., Mutlu, O., Akar, F., Erden, F., & Ulak, G. (2022). Chronic Effects of Loxapine, Iloperidone, Paliperidone on Mice Isolated Vas Deferens Contractility. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, 7(1), 40-46.

Tanyeri, MH., Buyukokuroglu, ME., Tanyeri, P., Keles, R., Bozkurt, SNB., Mutlu, O., Akar, F., Erden, F., & Ulak, G. (2021). Chronic Effects of Quetiapine, Paliperidone, Iloperidone and Loxapine on Mice Isolated Detrusor Smooth Muscle. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 10(11): 61-68.

Thorndike, E. (2017). *Animal intelligence: Experimental studies*. Routledge.

Tobore, T. O. (2019). On the etiopathogenesis and pathophysiology of Alzheimer's disease: A comprehensive theoretical review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(2), 417-437.

Treit, D., Engin, E., & McEown, K. (2010). Animal models of anxiety and anxiolytic drug action. *Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment*, 121-160.

Uygun, İ., Bozkurt, Ş. N. B., Al Yousef, M., Mohammed, M. O. K., Tanyeri, P., Akar, F., Erden, F., & Mutlu, O. (2023). Piroglutamil Peptidlerin Farelerde Skopolaminle Oluşturulmuş Öğrenme-Bellek Bozukluğu Üzerine Etkisi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 13(3), 446-455.

van Gaalen, M. M., & Steckler, T. (2000). Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. *Behavioural brain research*, 115(1), 95-106.

Vaváková, M., Ďuračková, Z., & Trebatická, J. (2015). Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015(1), 898393.

Vogel-Ciernia, A., & Wood, M. A. (2014). Examining object location and object recognition memory in mice. *Current protocols in neuroscience*, 69(1), 8-31.

Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols*, 1(2), 848-858.

Wang, X., Cao, M., & Dong, Y. (2016). Royal jelly promotes DAF-16-mediated proteostasis to tolerate β -amyloid toxicity in *C. elegans* model of Alzheimer's disease. *Oncotarget*, 7(34), 54183.

Wang, X., Dong, J., Qiao, J., Zhang, G., & Zhang, H. (2020). Purification and characteristics of individual major royal jelly protein 1–3. *Journal of Apicultural Research*, 59(5), 1049-1060.

Willner, P. (1991). Animal models as simulations of depression. *Trends in pharmacological sciences*, 12, 131-136.

Yang, Y. C., Chou, W. M., Widowati, D. A., Lin, I. P., & Peng, C. C. (2018). 10-hydroxy-2-decenoic acid of royal jelly exhibits bactericide and anti-inflammatory activity in human colon cancer cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 18, 1-7.

You, M. M., Chen, Y. F., Pan, Y. M., Liu, Y. C., Tu, J., Wang, K., & Hu, F. L. (2018). Royal jelly attenuates LPS-induced inflammation in BV-2 microglial cells through modulating NF- κ B and p38/JNK signaling pathways. *Mediators of inflammation*, 2018(1), 7834381.

You, M. M., Liu, Y. C., Chen, Y. F., Pan, Y. M., Miao, Z. N., Shi, Y. Z., ... & Hu, F. L. (2020). Royal jelly attenuates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting oxidative stress and regulating the expression of circadian genes in ovariectomized rats. *Journal of food biochemistry*, 44(3), e13138.

You, M., Miao, Z., Sienkiewicz, O., Jiang, X., Zhao, X., & Hu, F. (2020). 10-Hydroxydecanoic acid inhibits LPS-induced inflammation by targeting p53 in microglial cells. *International Immunopharmacology*, 84, 106501.

You, M., Pan, Y., Liu, Y., Chen, Y., Wu, Y., Si, J., ... & Hu, F. (2019). Royal jelly alleviates cognitive deficits and β -amyloid accumulation in APP/PS1 mouse model via activation of the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway and inhibition of neuronal apoptosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 428.

You, M., Wang, K., Pan, Y., Tao, L., Ma, Q., Zhang, G., & Hu, F. (2022). Combined royal jelly 10-hydroxydecanoic acid and aspirin has a synergistic effect against memory deficit and neuroinflammation. *Food & Function*, 13(4), 2336-2353.

Zamani, Z., Reisi, P., Alaei, H., & Pilehvarian, A. A. (2012). Effect of Royal Jelly on spatial learning and memory in rat model of streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease. *Advanced biomedical research*, 1(1), 26.

Zhang, X., Yu, Y., Sun, P., Fan, Z., Zhang, W., & Feng, C. (2019). Royal jelly peptides: Potential inhibitors of β -secretase in N2a/APP695swe cells. *Scientific reports*, 9(1), 168.

Zhong, J. Y., Magnusson, K. R., Swarts, M. E., Clendinen, C. A., Reynolds, N. C., & Moffat, S. D. (2017). The application of a rodent-based Morris water maze (MWM) protocol to an investigation of age-related differences in human spatial learning. *Behavioral neuroscience*, 131(6), 470.

Zubčić, K., Hof, P. R., Šimić, G., & Jazvinščak Jembrek, M. (2020). The role of copper in tau-related pathology in Alzheimer's disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, 572308.