

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

HARMAN'IN MORFİN PSİŞİK BAĞIMLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

DR. KERİM KARAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2013

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

HARMAN'IN MORFİN PSİŞİK BAĞIMLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

DR. KERİM KARAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. SİBEL ÖZYAZGAN

İSTANBUL - 2013

Koşulsuz sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme...



ÖNSÖZ

Tez çalışmamın tüm aşamalarında ve farmakoloji eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Sibel Özyazgan'a

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Gökhan Akkan, Prof. Dr. Zeliha Yazıcı, Prof. Dr. Aydın Barlas, Prof. Dr. Dündar Okan Yıllar ve Prof. Dr. Öner Süzer'e

Tezimin bilimsel ve laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım Uzm. Ecz. Oruç Allahverdiyev ve Yük. Lis. Öğr. Çağla Karakulak'a, tezimin yazım aşamasındaki yardımları dolayısıyla Doktora Öğr. Burak Önal'a

Birlikte çalışma fırsatını bulduğum Dr. Enes Karabulut, Dr. Ali Boray Başcı ve diğer çalışma arkadaşlarım ile başta Necmi Türker ve Esma Bilmez olmak üzere tüm Farmakoloji Anabilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Dr. Kerim Karaoğlu

İstanbul - 2013

İÇİNDEKİLER

İTHAF	1
ÖNSÖZ	2
İÇİNDEKİLER	3
ÖZET	4
ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)	5
SİMGELER VE KISALTMALAR	6
TABLolar	7
ŞEKİLLER	8
GRAFİKLER	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
6. KAYNAKLAR	51
7. ÖZGEÇMİŞ	56

ÖZET

Amaç: Biz bu çalışmamızda endojen bir β -karbolin olan harmanın morfinle indüklenmiş koşullanmış yer tercihinine (KYT) etkilerini inceleyip, imidazolin reseptörü, alfa-2 adrenerjik reseptörler, benzodiazepin reseptörü ve dopaminerjik reseptörlerin muhtemel katkılarını değerlendirmeyi amaçladık.

Metotlar: Erkek Wistar albino sıçanlarda KYT'nin oluşmasındaki motivasyonel etkiler değerlendirildi. Koşullama için morfin (10 mg/kg, s.c.) kullanıldı. İdazoksan (3 mg/kg, i.p.), yohimbin (0,5 mg/kg, i.p.), haloperidol (0.2 mg/kg, i.p.) ve flumazenil (2,5 mg/kg, i.p.) Harman (10 mg/kg, s.c.) enjeksiyonundan 15 dk önce intraperitoneal olarak verildi.

Sonuçlar: Kontrolle kıyaslandığında, Morfin (10 mg/kg) uygulanan tarafa tercih gözlemlendi (726 sn, $p<0.0001$, $n=8$). Harman (10 mg/kg) uygulanması morfinle (10 mg/kg) oluşan KYT'ni söndürdü (533 sn, $p<0.01$, $n=8$). Harman'dan önce idazoksan (3 mg/kg) uygulanması, morfinle oluşturulmuş KYT üzerine harmanın engelleyici etkisini anlamlı derecede ortadan kaldırdı (882 sn, $p<0.0001$, $n=8$). Yohimbin, haloperidol ve flumazenil, morfinle oluşan KYT'ne harmanın etkisini değiştirmedi.

Değerlendirme: Harman, morfinle oluşan KYT'ni ortadan kaldırıcı etki gösterdi. Bu etkinlik imidazolin reseptörleri ile ilişkili bulunurken alfa-2 adrenerjik reseptörler, benzodiazepin ve dopaminerjik reseptörlerin bu etki üzerine katkıları olduğu gösterilemedi. Bu sonuçlar harmanın morfinle oluşan psikik bağımlılığı engellediği ve bu etkinin imidazolin reseptörü aracılı olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Objectives: To assess the impact of endogenous β -carboline Harmane on morphine-induced conditioned place preference (CPP) and the possible involvement of imidazoline receptors, α -2 adrenoceptors, benzodiazepine and dopaminergic receptors.

Methods: We evaluated the motivational effects in the acquisition of CPP in male Wistar rats. Morphine (10 mg/kg, s.c.) was used during the conditioning sessions. Idazoxane (3 mg/kg, i.p.), yohimbine (0.5 mg/kg, i.p.), haloperidol (0.2 mg/kg, i.p.) and flumazenil (2.5 mg/kg, i.p.) were given intraperitoneally 15 minutes before harmane (10 mg/kg, s.c.) injections.

Results: Morphine 10 mg/kg showed preference to the drug-paired side compared with the control (726 sn, $p < 0.0001$, $n = 8$). Harmane (10 mg/kg) co-administered with morphine (10 mg/kg) during conditioning completely abolished the acquisition of CPP in rats (533 sn, $p < 0.01$, $n = 8$). Idazoxan (3 mg/kg) given prior to harmane in morphine-induced CPP blocked the effect of harmane significantly (882 sn, $p < 0.0001$, $n = 8$). Yohimbine, haloperidol and flumazenil did not change the effect of harmane on morphine-induced CPP in rats.

Conclusions: Harmane could inhibit morphine induced CPP and this effect is associated with imidazolin receptors, but not with α 2-adrenoceptors, benzodiazepine and dopamin receptors. These results show that harmane inhibits morphine's psychological dependence via imidazolin receptors.

SİMGELER VE KISALTMALAR

KYT: Koşullanmış Yer Tercihi
CPP: Conditioned Place Preference
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
MAO: Monoamin oksidaz
5-HT_xR: Serotonin reseptörü
MOR: μ -Opioid reseptörü
GPCR: G-protein kenetli reseptörler
GABA_xR: Gama amino bütirik asit reseptörü
Kir3 kanalları: G protein içeri rektifiye potasyum kanalları
LSD: d-Liserjik asit dietilamid
NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü
VMAT: Veziküler monoamin taşıyıcısı
NET: Norepinefrin taşıyıcısı
SERT: Serotonin taşıyıcısı
DAT: Dopamin taşıyıcısı
VTA: Ventral Tegmental Alan
KO: Knock Out
WT: Wild Type
CREB: cAMP Response Element Binding Protein
BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor
CRF: Corticotrophin Releasing factor
PKA: Protein Kinaz A
AC: Adenilat Siklaz
ICSS: Kafa içine kendi uyarma testi (Intracranial self stimulation)

TABLÖLAR

Tablo 1. Kötüye kullanımı olan maddelerin mekanizmalarına göre sınıflaması

Tablo 2. Madde kötüye kullanımı (substance abuse) DSM-4-TR Kriterleri

Tablo 3. Madde bağımlılığı (substance dependence) DSM-4-TR Kriterleri

Tablo 4. DSM-4 ve DSM-5 Kriterlerinin Karşılaştırması

Tablo 5: Bağımlılık tedavisinde kullanılan ilaçlar



ŞEKİLLER

Şekil 1. Primer hedeflerine göre bağımlılık yapıcı maddelerin nörofarmakolojik sınıflaması.

Şekil 2. Beyindeki mezolimbik dopamin sistemin majör bağlantı yolları

Şekil 3. Lokus seruleusta (LC) opiyat etkisi

Şekil 4. Harmanın kimyasal yapısı

Şekil 5. Norharmanın kimyasal yapısı

Şekil 6. Harminin kimyasal yapısı

Şekil 7. İdazoksanın kimyasal yapısı

Şekil 8. Yohimbinin kimyasal yapısı

Şekil 9. Flumazenilin kimyasal yapısı

Şekil 10. Haloperidolün kimyasal yapısı

Şekil 11. Koşullanmış Yer Tercihi Düzeneği (Ara kapak açık)

Şekil 12. Koşullanmış Yer Tercihi Düzeneği (Ara kapak kapalı)

GRAFİKLER

Grafik 1. Morfinin yer tercihi oluşturması ve farklı harman dozlarının buna etkisi

Grafik 2. İdazoksanın yer tercihine etkisi

Grafik 3. Yohimbinin yer tercihine etkisi

Grafik 4. Flumazenilin yer tercihine etkisi

Grafik 5. Haloperidolün yer tercihine etkisi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Madde bağımlılığı, zararlı sonuçlarına karşın zorlayıcı (kompulsif) bir şekilde madde arama ve kullanma ile karakterize, süregelen ve tekrarlayan bir beyin hastalığıdır. Keyif verici ve ödüllendirici etkileri dolayısıyla bazı maddelerin kötüye kullanımı (suistimali) büyük bir toplumsal problemdir. Madde kullanımı ile elde edilen keyif halinin devamlı olarak sağlanması için ilgili maddenin kullanımı artar, bu keyif hali maddeyi kullanmaya yönelik pekiştirici bir etki oluşturur. Zaman içinde zorlayıcı bir etki gelişir, tolerans gelişimiyle kullanılan maddeden beklenen etkiler azalır, bundan dolayı kullanılan maddenin sıklığı ve miktarı arttırılır ve maddeyi bırakmak daha da zorlaşarak bağımlılık hali oluşur.

Madde bağımlılığı (opiooidler de dahil olmak üzere) Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişimini tetikleyen uyumsal değişiklikler oluşturur. Opioid bağımlılığında da opioid ve non-opioid reseptörler ve nörotransmitter sistemleri üzerinde uyumsal değişiklikler oluşur ¹. Bağımlılıkla mücadelede güncel stratejilerden biri de oluşan bu uyumsal değişikliklere yönelik farklı tedavi yöntemleri geliştirmektir.

β -karbolin yapısında olup endojen bir madde olan harman bir nörotransmitter yada monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu veya benzodiazepin ², dopamin ³, α 2 adrenerjik reseptörler ⁴ ve imidazolin bağlanma bölgeleri ⁵ üzerinden nöromodülasyon yapabilir ve bütün bu farklı mekanizmalar morfin bağımlılığı ile yakından ilişkilidir. Dolayısıyla harman kullanımının morfin bağımlılığında gelişen uyumsal mekanizmalar üzerindeki etkinliğinin sınanması, toplumsal olarak ciddi bir problem olan opioid bağımlılığına yeni bir yaklaşım getirmek açısından faydalı olacaktır.

Son yıllarda β -karbolin alkaloidlerin bağımlılığı engelleyici özellikleri ile alakalı artan bir ilgi vardır. Alkol bağımlılarında harmanın plazma seviyesinin arttığı ⁶ ve kronik harman infüzyonunun da eroin bağımlılarında volonter alkol alımını arttırdığı ⁷ gösterilmiştir. Ayrıca harmanın morfin bağımlı sıçan modellerinde naloksonun şiddetlendirdiği yoksunluk sendromu üzerine önemli inhibe edici etkisi olduğu bildirilmiştir ⁸. Aynı zamanda harmanın morfinin fiziksel bağımlılığını azalttığını gösteren önceden yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır ^{9,10}. Bu bilgiler ışığında, β -karbolinlerin madde bağımlılığında rolünün büyük olduğu anlaşılmaktadır.

Koşullanmış yer tercihi (KYT), bağımlılık yapma eğilimi olan maddelerin

pekiştirici (reinforcement) ve ödüllendirici etkilerinin çalışıldığı bir yöntemdir. Bir çok madde pekiştirici özellik göstererek bir kaç koşullama seansından sonra ilaçla eşleştirilmiş kısımlar için yer tercihi oluşturur ¹¹. Bu bağımlılık modelinde ödöl ile eşleştirilen fiziksel özelliklerin (yüzeyin şekli, duvarların rengi gibi) farklı maddeler verildiğı zaman davranış paternini nasıl etkilediğı değerlendirilerek psişik bağımlılıkla ilgili sonuçlara varılır.

Biz bu çalışmamızda harmanın sıçanlarda morfinle indüklenmiş koşullanmış yer tercihi üzerine etkisini inceledik. Ayrıca imidazolin, alfa-2 adrenerjik reseptörler, benzodiazepin ve dopaminerjik reseptörlerin bağımlılık mekanizmasındaki muhtemel rollerini değerlendirdik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 BAĞIMLILIK

2.1.1 TANIM

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bağımlılığı, ‘psikoaktif madde veya maddelerin bağımlı tarafından periyodik veya kronik olarak sarhoş olup kendinden geçmesine yol açacak kadar tekrar eden kullanımı sonucu, tercih edilen maddeye kompulsiyon duyulup maddeyi kesme veya azaltmada büyük güçlük duyulması ve maddeyi her ne olursa olsun elde etmeye yönelik büyük bir adanmışlıkla karakterize’ şeklinde tanımlar ¹². Tipik olarak tolerans ön plandadır ve yoksunluk sendromu sıklıkla maddenin kesilmesiyle ortaya çıkar.

Gerek tarihsel süreçte, gerek günümüzde, bir çok farklı durum bağımlılık olarak ifade edilebilmektedir. 1920 lerden 1960 lara kadar bağımlılık (addiction) ve bağımlılığın daha hafif bir formu olarak kabul edilen psişik alışma (habituation) arasında ayırım yapılması için çaba gösterildi. 1960 yılında DSÖ, kullanılan iki terimin (addiction ve habituation) de bağımlılık/bağımlılık (dependence) lehine değiştirilmesini önerdi. Bağımlılık (addiction) terimi ICD-10 tanı kriterlerinde yer almamakla birlikte klinisyenler, araştırmacılar ve toplum tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Türkçe kullanımda iki terim (addiction ve dependence) de genellikle bağımlılık şeklinde kullanıldığı için gerekli görülen yerlerde parantez içinde bağımlılık derken kastedilen kelime verilecektir, bununla birlikte güncel tanı kılavuzlarında bağımlılık ile kastedilen genellikle ‘dependence’ kavramıdır.

Genel kullanımda ‘bağlı olma’ halini ifade eden ‘dependence’, ilaç-madde ilişkili durumları ifade ederken ‘bağımlılık’ hali için kullanılmaktadır. Alkol veya diğer maddeler için kullanıldığında, iyi hissetmek veya kötü hissetme halinden sakınmak için bir maddenin tekrarlayan dozlarda kullanılma ihtiyacına işaret eden bir terimdir. DSM-3R’de kişinin psikoaktif madde üzerindeki kontrolünün bozulması ve advers etkilerine rağmen maddeyi kullanmaya devam etmesi ile karakterize bilişsel, davranışsal ve fizyolojik semptomlar kümesi olarak tanımlanmıştır. Bağımlılık sendromu (dependence syndrome) fenomeni ise maddeyi kullanmak için kuvvetli istek, kullanımında kontrolün kaybolması, zararlı etkilerine rağmen kullanımda ısrar,

diğer aktivite ve sorumluluklardan ziyade madde kullanmaya önem verme, artmış tolerans ve madde kesildiğinde fiziksel yoksunluk semptomlarının görülmesi durumlarını içerir. ICD-10'da bağımlılık sendromu tanısı son bir yıl içinde altı kriterden üç veya fazlasının bulunması ile koyulur.

Bağımlılık oluşumuna yol açan maddelere; madde (substance), ilaç (drug), yada tıbbi ilaç olarak kullanılsa da farmakolojik etki mekanizmaları dolayısıyla genel olarak drog denilebilmektedir (ör: illicit drugs). Bağımlılık oluşumuna yol açan maddenin grup veya etkinlik mekanizmasından bağımsız olarak, kavram kargaşası olmaması adına bu çalışmada tüm bağımlılık yapıcı ajanlar 'madde' olarak tanımlanacaktır.

Madde kullanımındaki farklı paternleri tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmaktadır. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için bu kavramların irdelenmesi gereklidir. Bunlar:

- Madde kullanımı (use): Alkol veya maddenin (drug) herhangi bir advers etki görülmeksizin ara sıra kullanılması.
- Madde kötüye kullanımı/suistimali (abuse): Alkol veya maddenin kullanım sıklığı değişebilse de kullanım sonucu bazı advers etkiler ortaya çıkması.
- Fiziksel bağımlılık (physical dependence): Kullanılan maddenin kesilmesi, ani doz azaltma veya antagonist uygulanması durumunda, maddeye spesifik olarak ortaya çıkan yoksunluk sendromuyla karakterize uyumsal bir durumdur.
- Psikolojik/psişik bağımlılık (psychological dependence): Pozitif etkileri elde etmek veya eksikliğinde yaşanan negatif etkilerden kaçınmak için spesifik bir psikoaktif maddeye duyulan öznel ihtiyaç hissidir .
- Bağımlılık (addiction): Genetik, psikososyal ve çevresel faktörlerin gelişimini ve ortaya çıkışını etkilediği primer, kronik ve nörobiyolojik bir hastalıktır. Bağımlılık, madde üzerindeki kontrolün bozulması, kompulsif kullanım, zarara ve arzulamaya (craving) rağmen kullanmaya devam etme ile karakterizedir.
- Yoksunluk sendromu (withdrawal syndrome): Genellikle yüksek dozlarda ve/veya uzun süre boyunca kullanılan psikoaktif maddenin kesilmesi veya azaltılmasına bağlı olarak görülen, kullanılan maddeye göre semptomların ve görülme şiddetinin değiştiği bir takım fiziksel semptomlar kümesidir.
- Tolerans : Madde kullanımıyla birlikte aynı dozda beklenen cevabın alınamaması yada aynı yanıtın alınması için daha yüksek dozda maddeye ihtiyaç duyulması ¹³.

2.1.2 TARİHÇE

İnsanlar binlerce yıldır bağımlılık yapıcı özelliği olan maddeleri kullanmışlardır. Bazı narkotiklerin milattan önce (MÖ) 4000 lerde kullanıldığı, yine tedavi amaçlı olarak marhuananın MÖ 2737’de Çin’de kullanıldığı bilinmektedir. Fakat milattan sonra (MS) 19. yüzyıla (YY) kadar maddelerin aktif formları ekstrakte edilmemiştir.

Toplumdan topluma ve farklı coğrafyalarda, genellikle keyif verici özellikleri dolayısıyla birçok madde kullanılmıştır. Tarihsel süreçte en fazla kullanılan madde ise alkol olmuştur. Eski Yunan ve Roma kaynaklarında kötüye kullanımı olan madde olarak sıklıkla alkolden bahsedilmektedir. Yine bu kaynaklarda opiumun tıbbi amaçlı ve dikkatli bir şekilde kullanıldığı ve kötüye kullanımına rastlanmadığı bilinmektedir. Bu dönemlerde Anadolu ve Asurlular’da kannabis yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

İnkalar’da (13-15 YY) öforik ve enerji verici özellikleri dolayısıyla koka yaprakları çiğnenmekteyken 15. YY’dan sonra kahve önce İstanbul’da ardından Avrupa’da çok popüler olmuştur.

İlk olarak Amerika’nın keşfinin ardından (1556) Avrupa’da tütün içimine rastlanmaktadır. Tütünün tıbbi özelliklerini ilk tarifleyen (1559) Jean Nicot olduğu için yeni dünyanın tanıştığı bu madde nicotiana olarak isimlendirilmiştir.

1803’de opium izole edilip yıllar içinde de farklı maddeler kimyasal metotlarla sentezlenmiştir (amfetamin-1887).

Tarihsel süreç içinde zaman zaman bazı maddelerin kullanımı yasaklanırken (tütün – 4. Murad) özellikle 19. YY’dan itibaren bir çok maddenin tıbbi kullanımı hakkında bilgi birikimi artıp kötüye kullanımları sonucu bağımlılık yapıcı özellikleri anlaşılmaya başlanmıştır. Günümüzde ülkeler arası farklılıklar gösterebilse de bir çok maddenin kullanımı yasalarla sınırlanmış, bir çok maddenin kullanımı da sıkı denetime tabi tutulmuştur¹⁴.

2.1.3 EPİDEMİYOLOJİ

Alkol ve sigara başta olmak üzere madde kullanım bozukluklarının prevalansı oldukça yükectir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dünya genelinde 76 milyonun üzerinde alkol ilişkili, 1.3 milyar civarında da (≈1 milyar erkek, 250 milyon kadın)

sigara ilişkili madde kullanım bozukluğu yaşayan insan olduğunu öngörmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan yasa dışı madde marihuanadır ve 18-25 yaş arası genç nüfusun $\approx$ %17'sinin düzenli olarak kullandığı rapor edilmektedir. ABD'de madde kullanımına bağlı sağlık sorunları, suç ilişkili sorunlar ve iş gücü kaybının ekonomik maliyetinin 500 milyar doların üzerinde ekonomiye yük bindirdiği hesaplanmıştır. Bu da madde bağımlılığının önemsenmesi gereken kişisel ve sosyal boyutları ile birlikte toplumun ortak ekonomik katma değerine verdiği ciddi hasar dolayısıyla önemli bir problemdir ¹⁵.

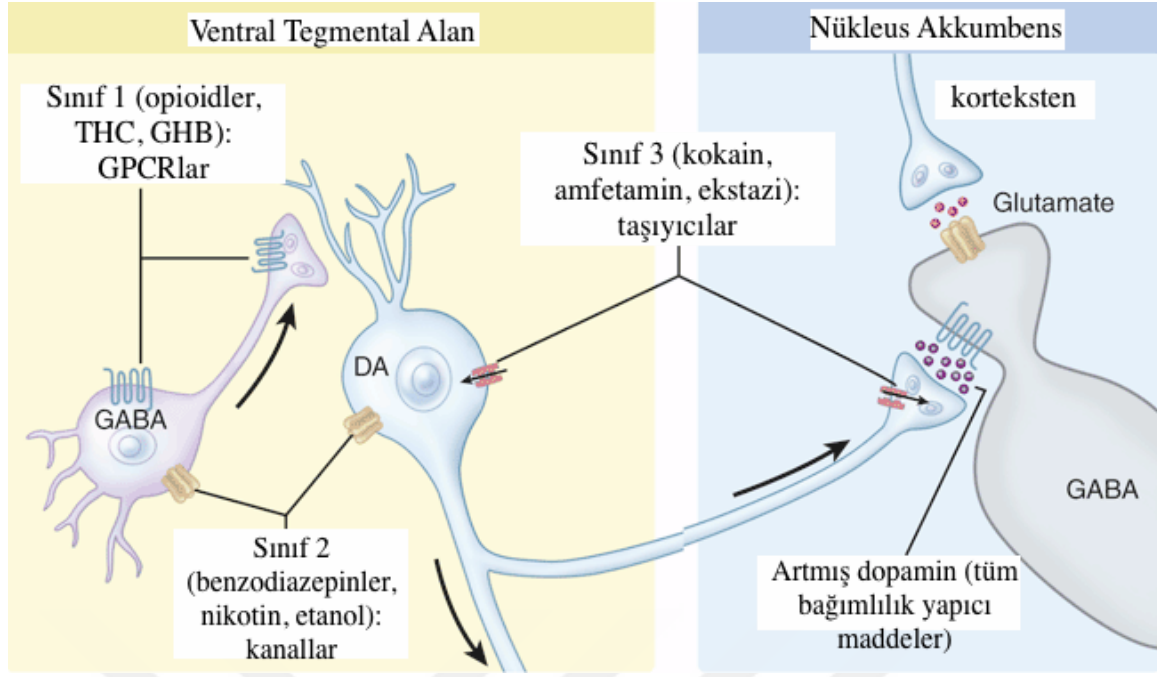
2.1.5 SINIFLAMA

Bağımlılık yapan maddeler heterojen bir grup olup farklı etki mekanizmaları ve farklı moleküler hedefleri vardır. Bağımlılık yapıcı ajanların genel olarak etkinlikleri dopamin üzerinden geliştiğinden dopamin seviyesini arttırıcı mekanizmalarına göre bağımlılık yapıcı maddeler 3 grupta incelenebilir (Tablo 1). Şekil 1 de de bu mekanizmaların özeti sunulmuştur.

Tablo 1. Kötüye kullanımı olan maddelerin mekanizmalarına göre sınıflaması					
Sınıfı	Adı	Esas moleküler hedefi	Farmakoloji	Dopamin nöronlarına etkisi	RR (Rölatif Risk)
Sınıf 1: GPCR'ları aktive edenler	Opoidler	MOR ($G_{i/o}$)	Agonist	Disinhibisyon	4
	Kannabinoidler	CB1R ($G_{i/o}$)	Agonist	Disinhibisyon	2
	GHB	GABA _B R ($G_{i/o}$)	Zayıf agonist	Disinhibisyon	-
	LSD, meskalin, psilosibin	5-HT _{2A} R (G_q)	Parsiyel agonist	-	1
Sınıf 2: İyonotropik reseptörlere ve iyon kanallarına bağlananlar	Nikotin	nAChR ($\alpha 4 \beta 2$)	Agonist	Eksitasyon, disinhibisyon, salınımın modülasyonu	4

	Alkol	GABA _A R, 5-HT ₃ R, nAChR, NMDAR, Kir3 kanalları	-	Eksitasyon	3
	Benzodiazepinler	GABA _A R	Pozitif modölatör	Disinhibisyon	3
	PCP, ketamin	NMDAR	Antagonist	Disinhibisyon	1
Sınıf 3: Biyojenik amin taşıyıcılarına bağlananlar	Kokain	DAT, SERT, NET	İnhibitör	DA alımını bloke	5
	Amfetamin	DAT, NET, SERT, VMAT	Taşınmayı engeller	DA alımını bloke, sinaptik boşalma (depletion), eksitasyon	5
	Ekstazi	SERT, DAT, NET	Taşınmayı engeller	DA alımını bloke, sinaptik boşalma	-

Tablo 1. 5-HT_XR: Serotonin reseptörü, MOR: μ -Opioid reseptörü, GPCR: G-protein kenetli reseptörler, GABA_XR: Gama amino bütirik asit reseptörü, Kir3 kanalları: G protein içeri rektifiye potasyum kanalları, LSD: d-Liserjik asit dietilamid, NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü, RR: Bağımlılık rölatif riski (RR=1 olan maddeler suistimal edilebilir fakat bağımlılık oluşturmazlar), VMAT: Veziküler monoamin taşıyıcısı, NET: Norepinefrin taşıyıcısı, SERT: Serotonin taşıyıcısı, DAT: Dopamin taşıyıcısı. 16 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

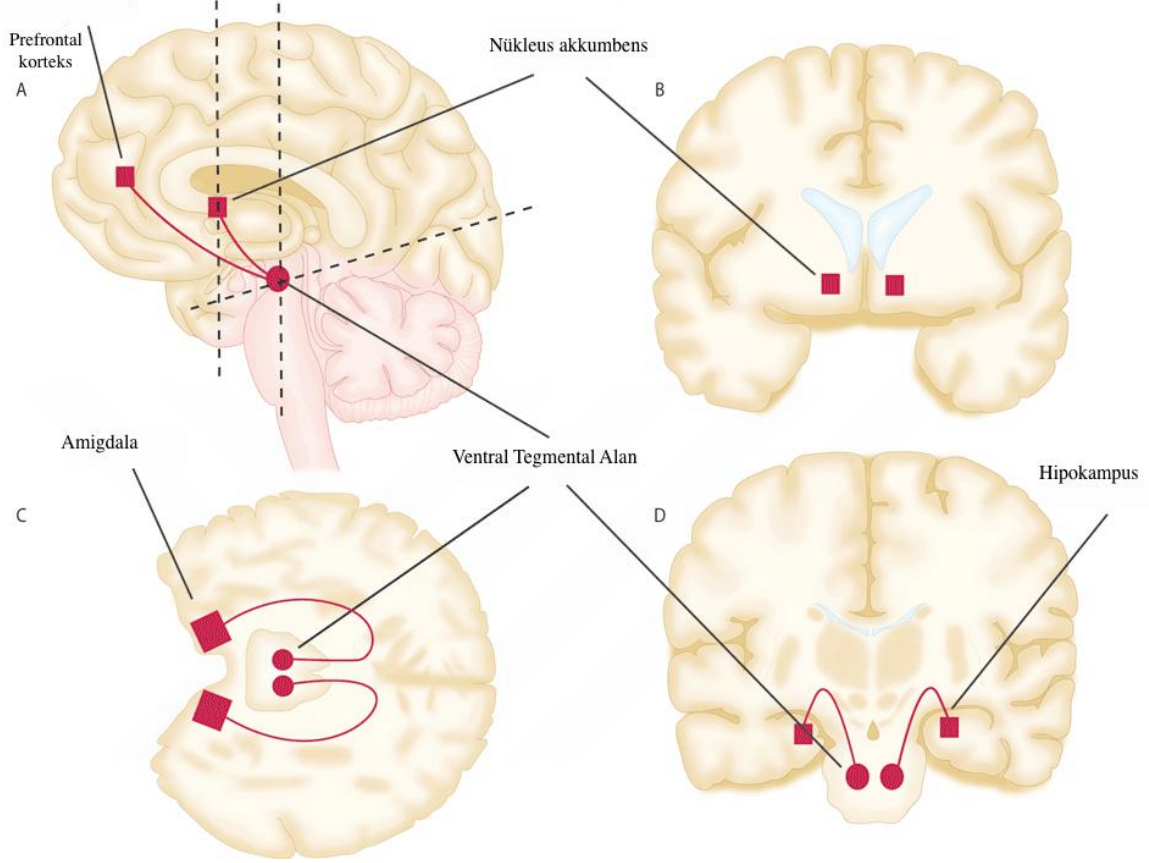


Şekil 1: Primer hedeflerine göre bağımlılık yapıcı maddelerin nörofarmakolojik sınıflaması. Kaynak: Katzung BG. Basic and Clinical pharmacology, 12e

2.1.6 BAĞIMLILIĞIN MOLEKÜLER VE HÜCRESEL TEMELLERİ

Bağımlılık yapıcı maddelerin uzun dönemli etkilerini ve etki mekanizmalarını anlamak için öncelikle moleküler ve hücresel hedef ve yolaklarını belirlemek gerekir. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, etki mekanizmaları çok farklı olsa da genel kural olarak tüm bağımlılık yapıcı maddelerin, mezokortikolimbik dopamin sistemini aktive ederek dopamin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla bağımlılık mekanizmalarını anlamak için mezokortikolimbik dopamin sisteminin anlaşılması gereklidir. Bu sistemin merkezi beyin sapındaki Ventral Tegmental Alan (VTA)'dır. VTA'daki dopaminerjik nöronlar doğal uyarılarla (yemek, seks, sosyal ilişkiler gibi) veya bunların beklentisiyle uyarılabildikleri gibi beklenen ödülün yokluğu yada sakınma gerektiren bir durumda da baskılanabilir. Dolayısıyla buradaki nöronlar ödül ilişkili davranışı desteklemek için limbik beynin geri kalanına hayati sinyaller gönderirler, ki bunlar ödülü aramak ve elde etmek için motor yanıtların gittiği nükleus akkumbens, ödülle ilgili ipuçlarının yer aldığı amigdala, hipokampus ve ödülü elde etmeye yönelik bilişsel ve entellektüel kontrolün sağlandığı prefrontal kortekstir. VTA ve buradan çıkan nöronal projeksiyonlar bu merkezleri uyarak ödülü elde

etmeye yönelik davranışları sergilerler (Şekil 2).



Şekil 2: Beyindeki mezolimbik dopamin sisteminin majör bağlantı yolları. Sagittal kesitteki kesikli çizgiler horizontal ve koronal kesitlerin alındığı yeri gösterirler. Kaynak: Basic and Clinical Pharmacology, 12e

VTA'da dopamin nöronları uyarmaya başlayınca nükleus akkumbens ve prefrontal korteksten büyük miktarlarda dopamin salınımı olur. VTA'nın elektriksel olarak uyarılması ve bunun bir davranış paterni ile eşleştirilmesi, direkt olarak VTA'ya ilgili maddenin uygulanması ya da sistemik olarak maddenin verilmesi gibi hayvan deneyi çalışmalarıyla VTA'nın ödül ve davranışın pekişmesi sürecinde rol aldığı ve bu farklı yaklaşımlarda dopamin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.

Dopamin reseptörü knock-out (KO) fare çalışmalarıyla farklı DA reseptörlerinin ödül mekanizmasındaki rolleri değerlendirilmiştir. D₁ reseptörü KO farelerde etanolün ödüllendirici etkisinin azaldığı görülmüştür, bu da D₁ reseptörünün ödül ve pekişme sürecinde etkinliği olduğunu düşündürmektedir. D₂ reseptörü KO farelerde de azalmış etanol tüketimi görülür. Ayrıca KYT veya kendi verme testiyle

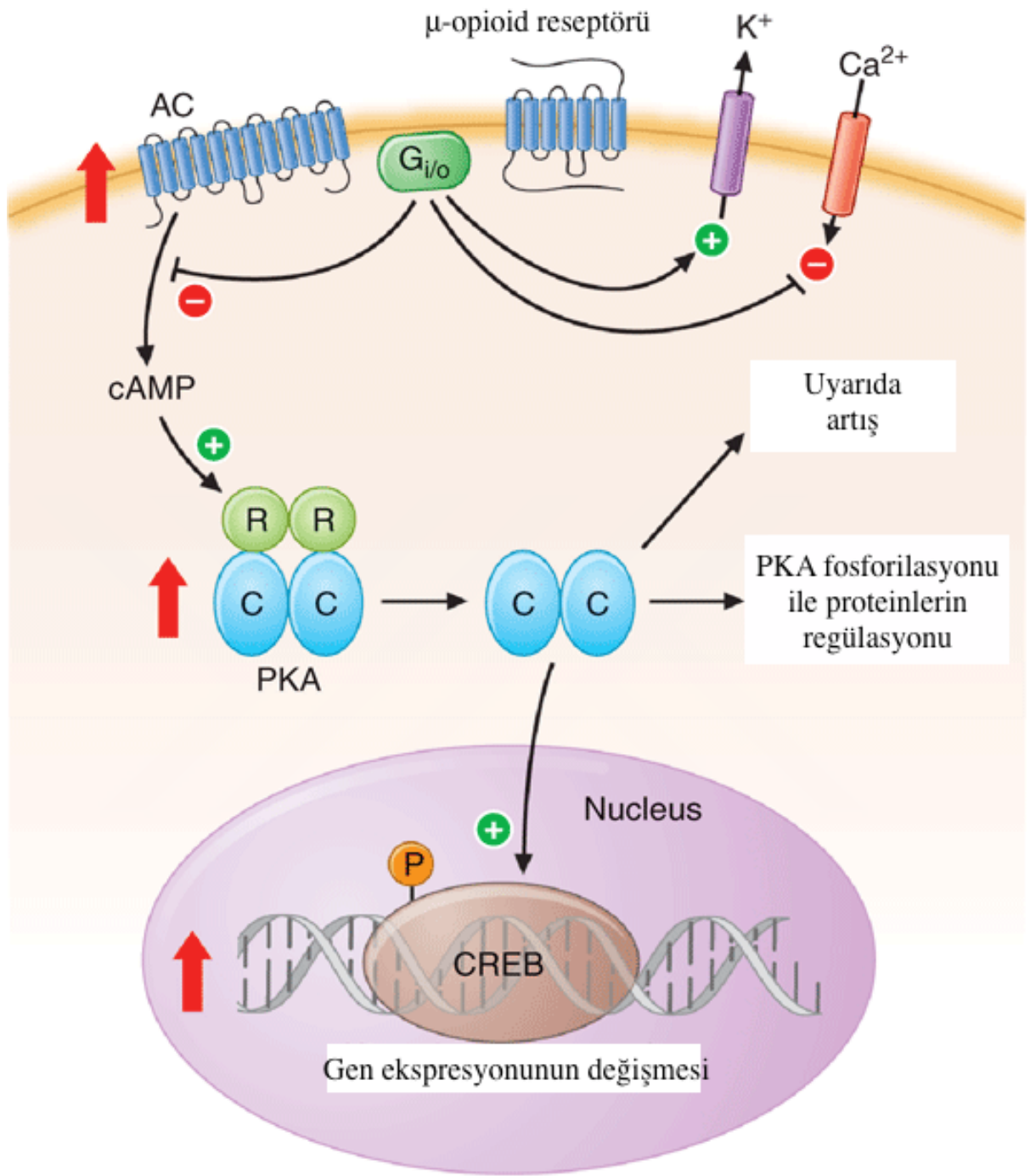
değerlendirilen morfinin ödüllendirici etkisi D₂ reseptörü KO farelerde görülmemiştir. Bununla birlikte D₂ reseptörü KO farelerde yüksek seviyelerde kokain için artmış kendine verme görülmüştür. Bu da D₂ reseptörünün kompleks ve maddeye bağlı bir aracılık yaptığını düşündürür. D₃ reseptörü limbik sistemde yüksek miktarlarda eksprese olur ve bazı maddelerin ödüllendirici etkilerine aracı olduğu düşünülmektedir. D₃ reseptörü KO fareler amfetamin ve morfin uygulanmasıyla WT'a (wild type) benzer yer tercihi gösterirler. Bu da D₃ reseptörünün, bağımlılık yapabilme potansiyeline sahip bazı maddelerin etkinliğine aracılık ettiğini düşündürmektedir¹⁷.

Kötüye kullanımı olan maddeler nörotransmisyonu değiştirici ilk etkilerini farklı iyon kanalları, nörotransmitter reseptörleri ve nörotransmitter taşıyıcıları aracılığıyla yaparlar (Tablo A). İlk hedefler değişse de bu maddelerin etkileri nükleus akkumbens veya VTA'nın diğer limbik hedefleri üzerinden dopamin nörotransmisyonunu artırarak beyindeki ödül devresine (reward circuitry) etki etme şeklinde birleşirler. Ek olarak, bazı maddeler opioid ve kannabinoid reseptörlerinin aktivasyonu üzerinden ödül devresini değiştirirler. Bu mekanizmalarla, kötüye kullanımı olan maddeler güçlü ödül sinyalleri oluştururlar ve tekrarlayan uygulamalar sonrasında beyindeki ödül devresini adeta bozarak bağımlılık oluşumunu kolaylaştırırlar. 3 tane majör uyum mekanizması tanımlanmıştır. İlk olarak, maddeler ödül devrelerinde tolerans ve bağımlılık oluşturur bu da madde alımını artırır ve yoksunluk durumundaki negatif duygusal durumu şiddetlendirir. Bu durum da sonuç olarak relapsa yol açar. İkinci olarak, uzamış sakınma dönemlerinde maddelerin ve ilgili ipuçlarının (cue) etkilerine karşı duyarlılaşma görülür, bu da relapsa yol açabilir. Üçüncü olarak, bilişsel ve entelektüel fonksiyonlar dürtüselliği ve zorlayıcılığı (compulsivity) arttırıcı yönde bozulmuştur, yine bu durum da relapsı kolaylaştırır¹⁸.

Kötüye kullanımı olan maddelerin tekrarlayan kullanımı beyindeki ödül devresinde hücresel sinyal transdüksiyonu, sinaptik kuvvet (uzun dönemli potansiyasyon veya depresyon) ve nöronal yapıda (değişmiş dendritik dallanma veya hücre soma büyüklüğü) spesifik değişiklikleri indükler. Bu modifikasyonların bir kısmı gen ekspresyonundaki değişiklikler, transkripsiyon faktörlerinin madde regülasyonu (CREB ve ΔFosB gibi) ve hedef genlerle sağlanır. Bununla birlikte maddeyle indüklenmiş adaptasyonlar, farklı nörotransmitter sistemleri (glutamat, GABA, dopamin), büyüme faktörleri (BDNF), nöropeptidler (CRF) ve hücre içi sinyal kaskadlarındaki değişikliklerin asıl nedenidir. Bu adaptasyonlar madde

bağımlısı kişilere yeni tedavi stratejileri geliştirebilmek için yeni fırsatlar sunarlar ¹⁹.

Moleküler - hücresel adaptasyonlar ile bağımlılık durumuyla karakterize spesifik davranışsal bozukluklar arasında artan biçimde nedensellik bağları kurulmaktadır. Örneğin μ -opioid reseptörünün morfin veya diğer opioid maddelerle akut aktivasyonu $G_{i/o}$ proteinlerini aktive eder, bu adenilat siklaz inhibisyonuna yol açar. Sonuç olarak cAMP azalır, Protein Kinaz A (PKA) ve transkripsiyon faktörü CREB aktive olur. Tekrarlayan uygulamalarda ise (Şekil 3) adenilat siklaz yukarı doğru regüle (upregulate) olur, cAMP miktarı artar, PKA ve CREB aktive olur. cAMP sinyalindeki bu upregülasyon Lokus seruleus, periaqueduktal alan, VTA ve nükleus akkumbensde görülmüştür ve opiyat arzulama (craving) ile opiyat yoksunluk bulgularına katkıda bulunur ²⁰.



Şekil 3: Lokus seruleusta (LC) opiyat etkisi. Kaynak: 20 numaralı makaleden uyarlanmıştır

2.1.7 BAĞIMLILIĞIN GENETİK TEMELLERİ

Madde kullanım bozuklukları yüksek oranda kalıtsaldır. Genetik risk 0.4 - 0.7 olarak hesaplanmaktadır fakat ilgili genlerin bir çoğu halen belirsizdir. Bağımlılıkla ilgili en iyi bilinen genetik katkı, alkoliklerde koruyucu etki gösteren, alkol metabolizmasında görevli enzimlerle ilgili olmaktadır. Alkol dehidrogenaz (ADH) aktivitesini arttırıp aldehit dehidrogenaz (ALDH) aktivitesini azaltan mutasyonlar alkol alımından sonra alkolün tam olarak metabolize olmasını engelleyerek ara ürün olan asetaldehitin birikmesini sağlar. Artan asetaldehit de düşük miktarlarda alkol alımında bile intoksikasyon ve sıcak basması yaparak hoş olmayan etkiler oluşturur. Bu etkinlik mekanizması dolayısıyla disulfiram alkoliklerde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Doğu Asya kökenlilerde bu enzimatik mutasyon sıklıkla bulunduğundan alkolün kötüye kullanımına oldukça az rastlanmaktadır ²¹.

Alkol kullanım bozukluğuyla ilişkilendirilen 4. ve 5. kromozomdaki GABA_A reseptör geni ve nikotin ile alkol bağımlılığında rolü olduğu düşünülen 15. kromozomdaki nikotinik asetilkolin reseptör geni şu ana kadar genetik risk açısından belirlenmiş en bilinen yatkınlık bölgeleridir. KOMT varyantları, μ -opioid reseptörü ve serotonin taşıyıcıları gibi bazı bağımlılığa yatkınlık genleri ile ilgili raporlar da vardır fakat bu bilgileri doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak bazı genler de dürtüsellikle ilişkilendirilmiştir ki bu da bağımlılıkla yüksek benzerlik taşır. Buna örnek olarak D₄ dopamin reseptörü, dopamin taşıyıcısı, MAO-A, KOMT ve 5-HT_{1B} serotonin reseptör geni varyantları verilebilir ²¹.

2.1.8 BAĞIMLILIK TANISINDA GÜNCEL DURUM : DSM-5 LE BİRLİKTE GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Rehberi (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) psikiyatrik hastalıkların teşhis ve tedavisinde ana rehber konumundadır. 1994 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği (APA) tarafından DSM-4 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4) 'ün yayınlanmasının ardından yıllar içinde gözlemlenen eksiklikler ve yeni çalışmaların sonuçlarıyla birlikte DSM-5 Mayıs 2013'te yayınlandı. DSM-5'te madde kullanım bozukluklarının sınıflandırılması ve teşhis koymak için kullanılan kriterlerden bazılarının çıkartılıp bazı yeni kriterlerin eklenmesi şeklinde değişiklikler yapıldı.

DSM-4'te yer alan madde kötüye kullanımı (abuse) (Tablo-2) ve madde bağımlılığı (dependence) (tablo-3), DSM-5'te madde kullanım bozukluğu (substance use disorder) başlığında toplandı. Teşhis için kullanılan 'yasal problemler' kriterlerden çıkartılıp 'arzulama / önlenemez madde isteği' (craving), kannabis ve kafein yoksunluk sendromları ile sigara kullanımı madde kullanım bozukluklarına eklenerek patolojik kumar madde-ilişkili bozukluklar sınıfından çıkartıldı ²².

Tablo 2: Madde kötüye kullanımı (substance abuse) DSM-4-TR Kriterleri
A) Son 12 ay içinde aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının görüldüğü, klinik olarak belirgin bozukluk veya strese yol açan maladaptif madde kullanım paterni
-İş, okul veya evde majör fonksiyon bozukluğuna yol açan tekrarlayan madde kullanımı (madde kullanımına bağlı işe gitmeme veya düşük iş performansı, madde kullanımına bağlı okula gitmeme, ceza alma yada okuldan atılma, çocuklarını veya ev işlerini ihmal etme)
-Fiziksel olarak hasar verici durumlarda tekrarlayan madde kullanımı (kullanılan maddenin etkisi altındayken otomobil veya iş makinası kullanımı)
-Madde ilişkili tekrarlayan yasal problemler (madde kullanımına bağlı tutuklanmalar)
-Kalıcı ve tekrarlayan sosyal veya kişiler arası problemlere rağmen madde kullanımının devam etmesi veya bunların madde kullanımı dolayısıyla şiddetlenmesi (madde kullanımına bağlı tartışmalar, fiziksel kavgalar)
B) Semptomlar madde bağımlılığı (substance dependence) kriterlerini karşılamamalı

Kaynak: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, Fourth Edition, American Psychiatric Association

Tablo 3: Madde bağımlılığı (substance dependence) DSM-4-TR Kriterleri
12 aylık periyot içinde aşağıdakilerden 3 veya daha fazlasının görüldüğü, klinik olarak belirgin bozukluk veya strese yol açan maladaptif madde kullanım paterni
Aşağıdakilerden herhangi birisinin tanımına uyan tolerans saptanması
-İntoksikasyon veya istenen etkinin oluşması için çok yüksek miktarlarda madde ihtiyacı
-Aynı miktarda maddenin devam eden kullanımlarında önemli derecede azalmış etki görülmesi
Aşağıdakilerden herhangi birisi şeklinde görülen yoksunluk durumu
-Maddeye spesifik yoksunluk sendromunun görülmesi
-Yoksunluk sendromunu hafifletmek veya geçirmek için aynı veya benzer maddenin alınması
-Maddenin beklenenden daha fazla miktarlarda veya daha uzun süre boyunca alınması
-Madde kullanımını kesmek veya kontrol altına almak için süregiden bir istek veya başarısızlıkla sonuçlanmış efor olması
-İstenen maddeyi elde etmek için fazla miktarda zaman harcanan aktivitelerin sergilenmesi (çok sayıda doktoru ziyaret etmek veya istenen maddeyi elde etmek için uzak mesafelere gitmek)
-Madde kullanımından dolayı sosyal, iş ile ilgili veya eğlence amaçlı önemli aktiviteleri azaltmak veya bırakmak
-Muhtemelen madde kullanımına bağlı olmuş veya madde kullanımıyla şiddetlenmiş kalıcı ve tekrarlayan fiziksel veya psikik problemler yaşanması ve bunlar bilinmesine rağmen madde kullanımına devam edilmesi (kokainin indüklediği depresyonun farkedilmesine rağmen kokain kullanımına devam etmek veya alkol tüketiminin mevcut ülseri kötüleştirmesine rağmen alkol kullanımına devam etmek)

Kaynak: DSM, Text Revision, Fourth Edition, American Psychiatric Association

DSM-4'te madde kötüye kullanımı (abuse) tanısı için madde bağımlılığının (dependence) görülmemesi gerekiyordu. Bu da hiyerarşik olarak madde bağımlılığını madde kötüye kullanımından daha yukarıda kılıyordu. DSM-4'teki madde bağımlılığı tanı kriterlerinin yüksek derece güvenilir ²³ ve geçerli oldukları çeşitli çalışmalar ve klinik pratikle gösterilmiştir. Bununla birlikte DSM-4'ün problemleri bazı kısımları bulunmaktaydı. İlk olarak, kötüye kullanım tanısının güvenilirlik ve geçerliliği bağımlılığa göre çok daha düşüktü. İkinci olarak, tanım gereği bir sendromun birden

fazla bulgusu olması beklenirken kötüye kullanım olgularının yaklaşık yarısı tek kriterle bu tanıyı almaktalardı (genellikle zararlı kullanım). Üçüncü olarak, kötüye kullanım genellikle bağımlılıktan daha hafif kabul edilse de bazı kötüye kullanım kriterleri klinik olarak ciddi problemleri gösterirler (madde kullanımına bağlı majör sorumlulukların yerine getirilememesi gibi). Ayrıca DSM-4'te iki bağımlılık (dependence) kriteri olup kötüye kullanım kriterinin olmadığı olguların tanımlama gereği iki sınıflamaya da girmemesi, potansiyel olarak kötüye kullanımdan daha ciddi bir durum olmasına rağmen tanısız öksüzleri (diagnostic orphans) sonuç verebilmekteydi. Bu gibi gerekçelere bağlı olarak DSM-4'te iki farklı sınıflama olan madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı DSM-5'te iki ek değişiklik yapılarak madde kullanım bozukluğu adıyla birleştirilmiştir²².

DSM-5'te madde kullanım bozukluğu kriterleri oluşturulurken yapılan iki majör değişiklik yasal problemlerin kriterlerden çıkartılması ve arzulamanın kriterlere eklenmesidir. Yasal problemlerin kriterlerden çıkarılma sebebi, özellikle büyük çaplı erişkin örneklemelerinde prevalansın düşük olması ve diğer tanı kriterleriyle uyumunun düşük olmasıdır²².

Arzulamanın madde kullanım bozukluklarında kriter olabileceğine dair davranışsal, görüntüleme, farmakolojik ve genetik çalışmalardan indirek sonuçlar vardır. Zaten ICD-10'da bağımlılık kriterleri arasına girmiş olan arzulamanın DSM-5'te de kriterler arasına girmesi ikisi arasındaki uyumu arttıracaktır. Arzulamanın tesbiti hastalara madde ile ilgili güçlü ve karşı konulamaz arzu ve isteğin sorgulanması ile yapılır. Hastada böyle güçlü bir isteğin saptanması veya hastanın maddeyi kullanma dışında başka hiç bir şeyi düşünememesi arzulama tanı kriterinin tesbiti için yeterli kabul edilir. Şu an için arzulama tesbitinde kullanılabilecek biyolojik endikatör olmadığından klinisyenin sorgulayarak değerlendirmesi ön plandadır²²

DSM-5'te madde kullanım bozukluğu için belirlenen eşik iki veya daha fazla tanı kriterinin olmasıdır. Mevcut tanı sonrası şiddetin belirlenmesi ise şu şekildedir: iki veya üç kriteri taşıyanlar hafif, dört veya beş kriteri taşıyanlar orta, altı veya daha fazla kriteri taşıyanlar ciddi madde kullanım bozukluğu tanısını alırlar (toplamda 11 kriter üzerinden)²².

Tablo 4. DSM-4 ve DSM-5 Kriterlerinin Karşılaştırması

	DSM-4 Kötüye kullanım^a	DSM-4 Bağımlılık^b	DSM-5 Madde kullanım bozukluğu^c
Zararlı kullanım	X	-	X
Sosyal/kişiler arası problemler	X	-	X
Majör rollerin ihmalı	X	-	X
Yasal problemler	X	-	-
Yoksunluk ^d	-	X	X
Tolerans	-	X	X
Fazla miktarlarda/uzun süre kullanma	-	X	X
Bırakma/azaltma için tekrarlayan çaba	-	X	X
Kullanmaya daha fazla zaman ayırma	-	X	X
Kullanıma bağlı fiziksel/psşik problemler	-	X	X
Kullanıma bağlı bırakılan aktiviteler	-	X	X
Arzulama (Craving)	-	-	X

^a Son 12 ay içinde bir veya daha fazla kötüye kullanım kriteri ve madde bağımlılığı tanısının olmaması. Nikotin dışındaki tüm maddelere uygulanabilir.

^b 12 ay içinde 3 veya daha fazla bağımlılık kriteri

^c 12 ay içinde veya daha fazla madde kullanım bozukluğu kriteri

^d DSM-4 kannabis, inhalanlar ve halusinojenlerle alakalı bozukluklar için yoksunluk belirtmiyorken DSM-5'te kannabis yoksunluğu eklenmiştir.

Kaynak: 22 numaralı makaleden uyarlanmıştır

2.1.9 DENEYSEL BAĞIMLILIK MODELLERİ

Maddelerin bağımlılık yapma potansiyellerini belirlemek için kullanılan farklı deneysel hayvan modelleri vardır. Bu modellemelerde maddelerin ödüllendirici ve davranışı pekiştirici özellikleri üzerinden bağımlılık nörobiyolojisi ve bu maddelerin nörofarmakolojik etkileri değerlendirilir. Bu modellere örnek olarak kafa içine kendi uyarma (intracranial self stimulation-ICSS), koşullanmış yer tercihi, davranışsal duyarlılaşma ve kendi verme testi verilebilir ²⁴.

2.1.9.1 KAFA İÇİNE KENDİ UYARMA TESTİ (ICSS)

Bu testte, daha önceden kafa içine (intra kranial) yerleştirilmiş elektrotlarla verilen elektriksel uyarana yönelik cevap değerlendirilir ²⁵. Ödül ve motivasyonla ilgili beyin alanlarına yerleştirilen elektrotlarda bağımlılık yapıcı maddelerin uygulanmasıyla ICSS eşiği düşer, yani bu maddeler uyarılma için gerekli eşiği aşağı çekerler. Ayrıca çalışmalarda, maddenin bağımlılık özelliği ne kadar yüksekse eşiği de o kadar aşağıya çektiği gösterilmiştir ^{26,27}, bu da maddelerin kötüye kullanma potansiyelini tesbit etmek için önemli bir bilgidir.

2.1.9.2 KOŞULLANMIŞ YER TERCİHİ TESTİ

Koşullanmış yer tercihi testinde hayvanlar genellikle başlangıçta birbirine benzer (hacimde) fakat kendi aralarında renk, koku, farklı ışıklandırma, zeminin şekli (ör: delikli, çubuklu) gibi farklar olan iki kompartmandan oluşan bir düzeneğe koyulur ^{28,29,30}. Hayvanlar ilgili madde verildikten sonra bir bölmeye, kontrol (genellikle serum fizyolojik) verildikten sonra diğer bölmeye genellikle 30-60 dk arasında değişen sürelerde bırakılırlar. Bir kaç günlük koşullama periyodunun ardından ilaçsız olarak düzeneğe bırakılan hayvanların maddenin pekiştirici özelliği varsa madde ile eşleşmiş tarafı tercih etmeleri beklenir. Opiyatlar, nikotin ve kokain gibi kötüye kullanımı olan bir çok maddenin yer tercihi oluşturduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir ³¹.

Test düzenekleri genellikle 2 veya 3 bölmeden oluşur. 2 bölmeli düzenek birbiriyle eşit ebatlarda 2 bölmeden oluşurken 3 bölmeli düzenekte ek olarak düzeneğin ortasında küçük bir bölme daha vardır. Bölmelerin duvar renkleri, yüzey

şekli ve yapısı, kokusu gibi faktörleri farklılaştırılarak farklı uyaranlar oluşturması hedeflenir, bu sayede farklı uyaranları olan bölmelerin herhangi bir madde ile eşleştirilmesi (ödüllendirici maddenin hep aynı bölmede verilmesi ile) yapılarak, madde verilmediğinde de ilgili bölmenin tercih edilip edilmediği değerlendirilir. Bölmelerin arasında giyotin şeklinde bir ara kapı bulunur.

Yer tercihi testinde öncelikle hayvanların ortam ve düzeneğe alışmaları sağlanır (habituation). Ardından gelen ön testte hayvanlar ara kapı açık şekilde düzeneğe bırakılırlar. Ortalama 15 dk boyunca düzenekte bırakılan hayvanların hangi bölmede ne kadar zaman geçirdiği kaydedilir. Ardından koşullama yapılır, her maddede süresi değişen koşullama fazında madde hep aynı tarafta verilirken kontrol de diğer tarafta verilir. Madde veya kontrol verilmesini takiben 30-60 dk arasında değişen sürelerde hayvanlar ilgili bölmelere bırakılır. Bu faz boyunca ara kapı kapalıdır. Koşullama fazının ardından test yapılır. Ön testteki gibi hayvanlar madde verilmeden ara kapı açık halde düzeneğe bırakılır ve bölmelerde geçirilen süreler kaydedilir.

KYT testinde genel olarak iki farklı yaklaşım vardır. Bunlar yanlı (biased) ve yansız (unbiased) tasarımlardır. Hayvanlara madde verilecek bölme rastgele seçilirse buna yansız tasarım denirken hayvanlara ön testte tercih etmedikleri tarafta madde verilirse buna da yanlı tasarım denir.

KYT modeli ucuz olması, cerrahi gerektirmemesi, hayvanların çok kısa bir alışma döneminin ardından deneye alınması gibi sebeplerle kullanışlı ve çok tercih edilen bir yöntemdir ³².

2.1.9.3 DAVRANIŞSAL DUYARLILAŞMA MODELİ

Bu model tekrarlayan uygulamalar sonucu maddenin motor uyarıcı etkisinde ilerleyici bir artış görülmesidir. Bir çok madde için denenmiştir ve maddeyi arzulama, bağımlılık ilişkili relaps görülmesi gibi durumları göstermek için kullanılmaktadır ^{33,34}.

2.1.9.4 KENDİ VERME TESTİ

Bağımlılık modellemelerinde en çok kullanılan testlerden biri de kendi verme testidir. Bu modelde hayvanlar ödüllendirici maddeyi almak için edimsel (operant)

davranış sergileyecek şekilde eğitilirler (ör: pedala basma). Opiyatlar, kannabinoidler, kokain, alkol, amfetamin gibi bir çok madde için bu test denenmiştir^{35,36,37}.

2.1.10 BAĞIMLILIK TEDAVİSİ

Bağımlılık tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 5 de özetlenmektedir.

Tablo 5: Bağımlılık tedavisinde kullanılan ilaçlar				
Alt Sınıfı	Etki Mekanizması	Etkileri	Klinik kullanımı	Farmakokinetik, toksisite, etkileşim
Opioid reseptör antagonisti				
Nalokson	Nonselektif opioid reseptör antagonisti	Opioidlerin akut etkilerini tersine çevirir, yoksunluk sendromunu şiddetlendirebilir	Opioid aşırı dozu	Etkisi morfinden çok daha kısa (1-2 saat), dolayısıyla birden fazla enjeksiyon gerektirir
Naltrekson	Opioid reseptör antagonisti	İllegal opioidlerin etkilerini bloke eder	Alkolizm tedavisi	Yarılanma zamanı – 4 h
Sentetik opioid				
Metadon	μ opioid reseptörünün yavaş etkili agonisti	Akut etkileri morfine benzer	Opioid bağımlılarının yerine koyma tedavisi	Yüksek oral biyoyararlanım, yarılanma zamanı çok değişken (4-130 h), toksisitesi: solunum depresyonu, konstipasyon, miyozis, tolerans, bağımlılık ve yoksunluk semptomları
Parsiyel μ opioid reseptör agonisti				
Buprenorfin	μ opioid reseptörünün parsiyel agonisti	Morfinin akut etkilerini hafifletir	Opioid bağımlılarının oral yerine koyma tedavisi	Uzun yarılanma zamanı (40 h), yasa dışı iv enjeksiyonları engellemek için naloksonla beraber formüle edilir
Nikotinik reseptör parsiyel agonisti				
Vareniklin	Nikotinik asetilkolin reseptörünün $\alpha 4 \beta 2$ tipinin parsiyel agonisti	Sigaranın ödüllendirici etkisini keser, renklerin farkındalığını artırır	Sigara bırakma	Toksisite: bulantı, kusma, konvülsiyon, psikiyatrik değişiklikler
Sitzin: Vareniklinin doğal analogu (sarısalkım bitkisinden ekstrakte edilir)				
Benzodiazepinler				
Oksazepam, diğerleri	GABA _A reseptörünün pozitif modülatörü, kanalın açılma frekansını artırır	GABA _A erjik sinaptik transmisyonu artırır, alkoliklerin yoksunluk semptomlarını (tremor, halusinasyon, anksiyete) hafifletir, yoksunluk nöbetlerini engeller	Deliryum tremens	Yarılanma zamanı 4-15 h, farmakokinetiği karaciğer fonksiyonlarındaki azalmadan etkilenmez

N-Metil-D-Aspartat (NMDA)				
Akamprosot	NMDA glutamat reseptör antagonisti	NMDA reseptörlerine bağlı olan sinaptik plastisite formlarıyla etkileşebilir	Alkolizm tedavisi, sadece danışmanlıkla kombine edildiğinde etkili	Alerjik reaksiyonlar, aritmi, hipo veya hipertansiyon, baş ağrısı, insomnia, impotans, özellikle yaşlı hastalarda halüsinasyon
Kannabinoid reseptör agonisti				
Rimonabant	CB ₁ reseptörünün invers agonisti	GABA _A erjik ve glutamaterjik sinapslardan nörotransmitter salınımını azaltır	Avrupa’da 2006-2008 arası obezite tedavisi için onay aldı fakat majör etkileri dolayısıyla piyasadan çekildi, sigara bağımlılığında kullanımı onay almadı fakat endikasyon dışı kullanılabilmektedir	Majör depresyon (artmış intihar riski)

Kaynak: Basic and Clinical Pharmacology, 12e, Chapter 32: Drugs of Abuse dan uyarlanmıştır

2.2 BETA KARBOLİNLER

β -karbolinler etnofarmakolojide uzun zamandır kullanılan geleneksel bitkilerin içinde yer alan alkaloidlerdir ve Güney Amerika yerli kültüründe kullanılan halüsinojen bitkilerin aktif içeriklerini oluşturmaktadırlar ³⁸. Bu da bu maddeler üzerinde yoğun psikofarmakolojik araştırmalar yapılmasına ve merkezi sinir sisteminde yüksek afinite ile bağlandıkları birçok reseptörün belirlenmesine yol açmıştır ^{39,40}. Bazı β -karbolinlere örnek olarak harman (Şekil 4), norharman (Şekil 5), harmin (Şekil 6) verilebilir.

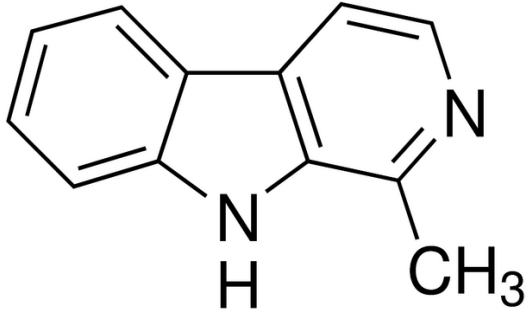
Harman ilk kez Peganum harmala bitkisinden elde edilmiştir ve ismi buradan gelmektedir ⁴¹. Orta Doğu ve Kuzey Afrika toplumlarında geleneksel tıpta abortus oluşturmak için kullanılmaktadır. Güney Amerika’daki yerli topluluklarında halüsinojenik etkileri dolayısıyla β -karbolin içeren bazı bitkilerin (Banisteriopsis spp., Tetrapteris gibi) kullanıldıkları bilinmektedir.

Bir çok eksojen kaynağı bulunan β -karbolinlerin günlük diyetle bulunan çeşitli besinlerden (buğday, pirinç, mısır...), içeceklerden (kahve, süt, bira...) ve pişirme tipine bağlı olarak değişen miktarlarda hayvansal kaynaklardan alımı mümkündür. Endojen olarak da beyin, karaciğer, kalp, böbrek ve plazmada var olduğu gösterilmiştir ⁴².

β -karbolinlerin beyinde yüksek afinite ile MAO enzimleri ⁴³ ile imidazolin ⁴⁴,

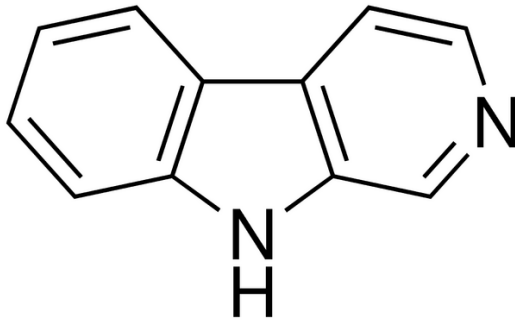
5-HT⁴⁵ gibi reseptörlere bağlandıkları ve nörotransmitter seviyelerini etkiledikleri gösterilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında ödül sistemi ile muhtemel ilişkisi dolayısıyla bağımlılıkla alakalı olabileceği düşünülmüştür^{46,47}. Bu hipotez sigara içenlerde^{48,49}, kronik alkoliklerde⁵⁰ ve eroin bağımlılarında⁵¹ artmış β -karbolin seviyeleriyle desteklenmiştir.

Harman



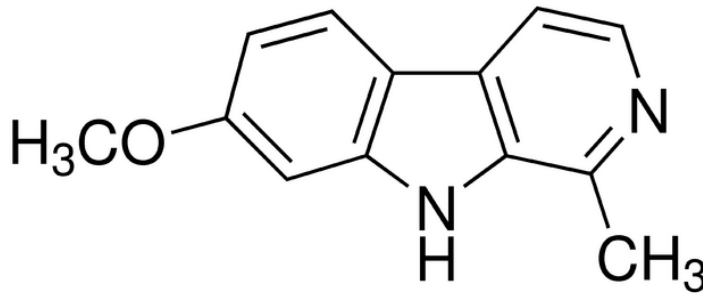
Şekil 4: Harmanın kimyasal yapısı

Norharman



Şekil 5: Normanın kimyasal yapısı

Harmin



Şekil 6: Harminin kimyasal yapısı

2.3 HARMAN

Endojen olarak üretilse de vücuttaki harmanın asıl kaynağı diyetdir. Diyet ile alınan miktarın endojen olarak üretilen miktardan 50 kat fazla olduğu gösterilmiştir ^{52,53}. 2000 kalorilik sağlıklı bir erişkin diyeti 0.095 mg harman içerebilir fakat bu miktar besinlerin pişirme süresi ve sıcaklığına göre değişir ⁵⁴. Alkollü içecekler ve sigarada da değişen miktarlarda harman olduğu bilinmektedir.

Sigara içmeyen insanlarda plazma harman seviyesi 0.023 nM, en az 12 sigara/gün içenlerde ise 0.048 nM olduğu bulunmuştur. Beyindeki harman seviyelerinin de 7 nM civarında olduğu tahmin edilmektedir ⁵⁵.

Harmanın sıçanlardaki biyoyararlılığı %19 dur. Tek doz oral alım sonrası maksimum plazma seviyelerine 20 dakikada ulaştığı, eliminasyon yarı ömrünün 29 dk ve EAA'nın $119 \pm 28 \mu\text{g dk/l}$ olduğu gösterilmiştir ^{42,53}.

Harmanın bellek ve keşfetme davranışı üzerine etkilerinin değerlendirildiği pasif kaçınma testinde, doza bağımlı olarak dopamin reseptörleri üzerinden bellekte bozulma oluşturduğu gösterilmiştir ⁵⁶. Harman ve diğer β -karbolinlerin antidepresan etkilerinin değerlendirildiği zorlu yüzme testinde immobil zamanı anlamlı olarak azaltıp antidepresif etki göstermiştir. Harmanın bu etkisi flumazenille antagonize edilmiş, bu da etkinliğin benzodiazepin reseptörleri üzerinden gerçekleştiği sonucuna ulaştırmıştır ⁵⁷.

Harmanın serotonerjik nöronlardaki ateşlenme üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, dorsal rafe serotonerjik nöron aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Sigara dumanında bulunan harmanın serotonerjik nöronlardaki inhibe edici etkisinden yola çıkarak, duygu durum bozukluklarında risk faktörü kabul edilen sigara içiminin, sigara dumanında bulunan bileşiklerin beyindeki serotonin fonksiyonlarına olan etkileri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür ^{53,58}.

Harmanın LC nöronları üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada ICV harman uygulanmasının LC hücrelerinde ateşlenme hızını artırdığı gösterilmiştir. Harmanın lokal uygulamasında da doza bağımlı olarak LC hücrelerinde ateşlenme hızı artmıştır. Harmanın bu etkileri, öncesinde vagotomi yapıldığında yada efaroksan uygulandığında değişmemiştir. Bu verilere dayanarak görülen etkinliğin I_1 reseptörleri üzerinden değil LC da lokalize olan daha farklı bir mekanizma sonucu olduğu düşünülmüştür. Daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda harmanın sıçanlarda nukleus akkumbens nöronlarının ateşlenme hızlarını modüle ettiği ve serotonin ile dopaminin

hücre dışı konsantrasyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak β -karbolinlerin LC üzerinde etkilerinin olduğu ve beyinde bulunan bu bileşiklerin bazı davranışsal etkilerinin altında bu mekanizmanın yattığı sonucuna varılmıştır ^{53,59}.

Harman, norharman, selejilin ve nikotinin VTA'da bulunan dopaminerjik nöronlar üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, harmanın VTA'daki dopaminerjik nöronları belirgin şekilde aktive ettiği ve fazik ateşlenmeyi belirgin şekilde artırdığı gösterilmiştir ⁶⁰.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 HAYVANLAR

Tüm deneylerde erkek, 260-320 gram ağırlığında Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü (DETAE)'nden temin edilmiş olup 12 saat aydınlık / karanlık döngüsünde, 22±1°C sıcaklıkta ve %50 nemli ortamda barındırılmış olup ad libitum yem ve su erişimi sağlanmıştır. Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan onay alınmıştır.

3.2 ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇLAR

Morfin hidroklorid, idazoksan hidroklorid, yohimbin hidroklorid ve harman Sigma Şirketinden (St. Louis, MO, ABD), haloperidol Ali Raif, flumazenil Deva ilaç şirketlerinden temin edildi. Tüm ilaçlar % 0.9 serum fizyolojik içinde çözünürken harmanın çözünür hale getirilmesi için serum fizyolojik içine % 0.3 glasiyel asetik asitten bir kaç damla eklendi. Çözeltiler deney günü taze olarak hazırlandı. Morfin ve harman deri altından (subkütan), diğer ilaçlar ise periton içine (intraperitoneal) enjeksiyon yoluyla hayvanlara uygulandı.

3.2.1 Morfin

Afyon (opium), haşhaşın (Papaver somniferum ve P album) yaş meyve kapsülünün çizilmesi ile elde edilen özsuyunun kurutulmuş halidir. Afyon ile ilişkili bileşikler opioitler, afyondan elde edilen ve morfin, kodein, tebain gibi doğal ürünler ve bir çok yarı sentetik türev opiyatlar olarak adlandırılır. Opioidler etkilerini Merkezi Sinir Sistemi'nde ve periferik olarak opioid reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Endorfinler, enkefalinler (lö-enkefalin, met-enkefalin), dinorfinler gibi endojen opioid peptidler opioid reseptörlerinin doğal ligandlarıdır.

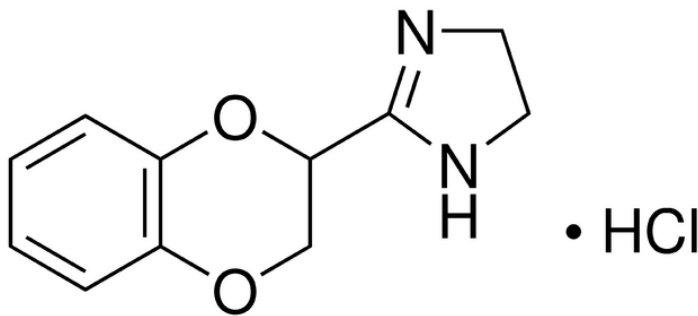
Opioid analjeziklerin çoğu subkütan, intramusküler ve oral yoldan iyi absorbe olurlar; fakat ilk geçiş etkisinden dolayı oral alımda biyoyararlanımları düşüktür. Karaciğerde metabolize olur, metabolitleri idrar ve safra yoluyla atılır. Uygulama

sonrası yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Analjezik etkisi güçlüdür. Bunu spinal ve supraspinal düzeyde ağrı yollarında etkinliği ile sağlar. Dorsal boynuzda birinci ağrı nöronu ile ikinci nöron arasındaki presinaptik mü ve kappa reseptörlerini uyararak ağrıya karşı yanıtı azaltır. Hastadaki anksiyeteyi azaltarak veya ortadan kaldırarak bir keyif hali oluşturabilir. Ağrı kesici etkisinin görüldüğü dozlarda uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı, bulantı, kusma, kan basıncında düşme, işeme güçlüğü ve kabızlık yapar. En ciddi ve istenmeyen etkisi ise solunum merkezini baskılayarak solunum depresyonu yapmasıdır.

Devamlı kullanım sonrası tolerans gelişir. Fiziksel bağımlılık yapar ve bağımlılarda ilacın ani bırakılması yoksunluk sendromuna yol açar. Bağımlılık derecesine göre semptomlar ve bunların şiddeti değişebilir de gözyaşı, burun akıntısı, terleme, esneme, huzursuzluk, midriazis, kan basıncında artma, taşikardi, kaz derisi görünümü, karın krampları görülebilir ⁶¹.

3.2.2 İdazoksan

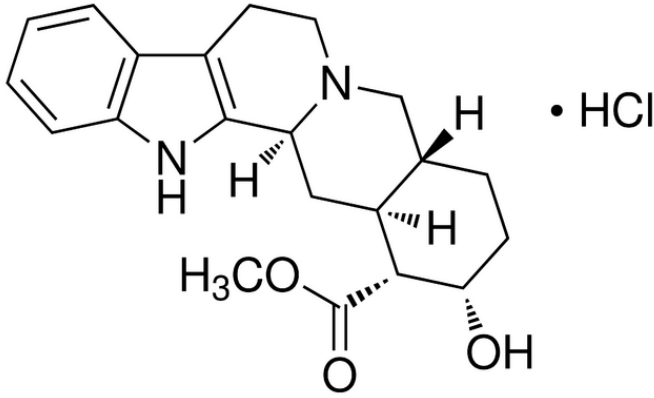
İdazoksan selektif α -2 reseptör antagonistidir. I_1 imidazolin reseptöründe antagonist, I_2 imidazolin reseptöründe agonist etki gösterir (Şekil 7). I_1 , I_2 ve α -2A reseptörleri için pK_i değerleri sırasıyla 5.90, 7.22 ve 8.01 dir. Depresyon ve şizofreni tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar vardır. Parkinson hastalık modellerinde motor semptomları iyileştirip diskineziyi azalttığı gösterilmiştir.



Şekil 7. İdazoksanın kimyasal yapısı

3.2.3 Yohimbin

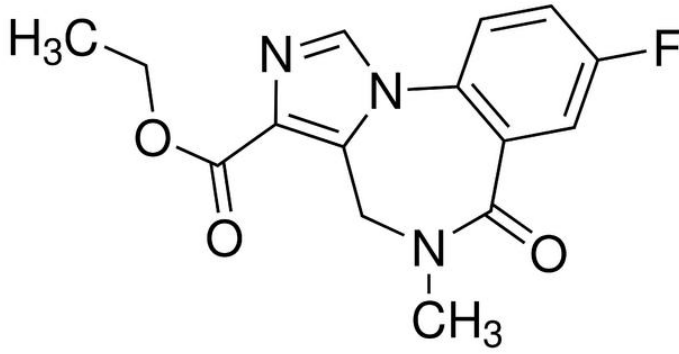
Yohimbin, α -2 adrenerjik reseptörünün kompetitif antagonisti olup indolalkilamin yapısındadır (Şekil 8). Pausinystalia yohimbe ağacının kabuğunda ve yılan ağacının kökünde bulunur, yapısı reserpine benzer. Yohimbin hızlıca MSS'e girerek kalp hızını ve kan basıncını artırır, ayrıca motor aktiviteyi artırarak tremora yol açar. Geçmişte erkeklerde seksüel disfonksiyonda tedavi etkinliği araştırılmıştır, erkek sıçanlarda seksüel aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Yohimbinin diyabetik nöropati ve postural hipotansiyon tedavisinde etkili olabileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır. Ayrıca hayvanlarda ksilazin anestezisinin geri döndürülmesinde kullanılır.



Şekil 8. Yohimbinin kimyasal yapısı

3.2.4 Flumazenil

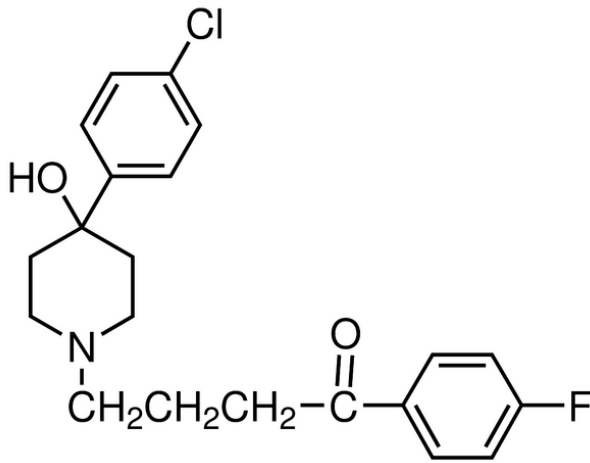
Flumazenil bir imidazobenzodiazepin olup spesifik benzodiazepin reseptör antagonisti olarak davranır (Şekil 9). Yüksek afinite ile GABA_A reseptörüne bağlanır ve benzodiazepinler veya farklı ligandların buraya bağlanmasını antagonize eder. Agonist ve invers agonist benzodiazepinlerin ve β -karbolinlerin elektrofizyolojik ve davranışsal etkilerini antagonize eder. Flumazenil, benzodiazepin zehirlenmesinde yada genel anestezi, tanısal / terapötik işlemler sırasında benzodiazepinlere bağlı oluşan sedatif etkinin geri döndürülmesinde kullanılır. İntravenöz alımda yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir, oral alımda yüksek oranda ilk geçişte yıkıldığı için %25 ten az bir kısmı sistemik dolaşıma ulaşır. Oral dozu arttırıp sistemik dolaşıma istenen miktarda ilacın ulaşması istenen dozlarında ise baş ağrısı ve sersemlik hissi oluşturur.



Şekil 9. Flumazenilin kimyasal yapısı

3.2.5 Haloperidol

Haloperidol, şizofreni ve manik – depresif bozukluğun mani döneminde kullanılan butirefenon türevi bir antipsikotiktir. Heterosiklik yapıda olup 4-fenilpiperidin türevidir (Şekil 10), farmakolojik etkinliği fenotiazinlere benzer. D₂ ve D₃ dopamin reseptörlerinde antagonist etki gösterir. Alfa-adrenerjik reseptörlerde antagonistik ve antikolinerjik etkinliği vardır fakat antipsikotik olarak kullanıldığı dozlarda bu etkinlik zayıftır. Kemoreseptör tetikleyici alanda dopamin etkinliğini önleyerek bulantı, kusmayı engeller. Ekstrapiramidal sistemde akatizi, katapleksi ve akut distoni gibi yan etkileri görülebilir. Oral alımda emilimi iyidir fakat karaciğerden ilk geçişte önemli oranda yıkıma uğrar dolayısıyla intramusküler alımda etkinliği daha yüksektir. Yarılanma ömrü 12-22 saattir, atılımı böbrekler yoluyla olur.



Şekil 10. Haloperidolün kimyasal yapısı

3.3 KOŞULLANMIŞ YER TERCİHİ DÜZENEGİ

Bu çalışmada iki gözlü KYT düzeneği kullanılmıştır. Düzenek 61 cm uzunluk x 31 cm genişlik x 13 cm yükseklik ebatlarında olup (Şekil 11,12) siyah opak duvarları ve ortasında açılıp kapanabilir giyotin tarzında bir ara kapak vardır. Bölmelerden birinin zemini çubuklu (3 mm çapında, 7 mm arayla), birinin yüzeyi delikli (29 cm x 29 cm) olup bu yüzeylerin 2 cm kadar altında sıçan dışkılarının toplanması için çıkarılabilir bir kısım vardır. Her deney sonrası düzenek ıslak (%70 alkol) ve kuru bezle temizlenmiştir.



Şekil 11: Koşullanmış Yer Tercihi Düzeneği
(Ara kapak açık)



Şekil 12: Koşullanmış Yer Tercihi Düzeneği
(Ara kapak kapalı)

3.4 KOŞULLANMIŞ YER TERCİHİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmadaki her bir hayvan için deney 4 fazdan oluşmaktadır:

1. Faz - Alıştırma (Habitüasyon): Ara kapak açık ve iki bölmeye de erişim olacak şekilde hayvanlar düzeneğin içine 5 dk süreyle bırakılmıştır. Bu fazda hayvanın hangi bölmede ne kadar süre geçirdiğine bakılmaksızın deneysel ortama alışması amaçlanmaktadır.

2. Faz – Pretest (Ön test) : Bu faz alıştırma fazından 3 gün sonra yapılmıştır. 15 dk boyunca ara kapak açık ve iki bölmeye de erişim olacak şekilde hayvanlar düzeneğe bırakıldı. 15 dk boyunca hayvanın her bölmede geçirdiği süre kronometre kullanılarak saniye cinsinden kaydedildi. Pretest sonrası bölmelerden herhangi birinde geçirilen süre ortalama ± 2 standart sapmadan (SD) fazla olan hayvanlar herhangi bir koşullandırmadan bağımsız olarak sakınma (aversion) sergiledikleri için deneyden çıkarıldı. Pretest sonrasında hayvanların daha fazla zaman geçirdikleri bölme tesbit edilip (delikli veya çubuklu) sonraki fazlarda ilaç uygulaması tercih edilmeyen bölmelerde yapılmıştır (Pretestte daha az zaman geçirilen bölme = tercih edilmeyen bölme = ilaçla eşleştirilen, ilaç uygulaması yapılan bölme).

3. Faz – Koşullama : Koşullama pretestten sonraki gün başlayıp 3 gün ard arda devam etti. Bu üç gün boyunca sabah ve öğleden sonraları olmak üzere toplamda altı defa her hayvan 45 dk lık sürelerle KYT düzeneğine bırakıldı. 1. ve 3. gün sabah, 2. gün öğleden sonra ilaç enjeksiyonu yapıp hayvanlar ara bölme kapalı olarak tercih edilmeyen (ilaçla eşleştirilmiş) bölmeye bırakıldı. 1. ve 3. gün öğleden sonra, 2. gün sabahtan hayvanlara serum fizyolojik enjeksiyonu yapıp pretestte daha fazla zaman geçirilen bölmeye bırakıldı. Bu fazdaki amaç, pretestte daha az zaman geçirilen bölmeye bırakılan sıçanlarda ilaç enjeksiyonu ile koşullama oluşup oluşmayacağının tesbitidir.

4. Faz – Posttest (Yer tercihi) : Koşullama fazı bittikten bir sonraki gün yapıldı. Pretestteki gibi hayvanlar ara bölme açık olacak şekilde düzeneğe bırakılarak 15 dk boyunca hangi bölmede ne kadar zaman geçirdikleri kronometre ile ölçüldü.

3.5 DENEY PROTOKOLÜ

İlaç verilen gruplara; 1. ve 3. gün sabah, 2. gün öğleden sonra ilaç enjeksiyonları

1. ve 3. gün öğleden sonra, 2. gün sabah serum fizyolojik enjeksiyonları yapılmıştır

1. Kontrol grubu
2. Morfin grubu
3. Harman 5 mg/kg grubu
4. Harman 10 mg/kg grubu
5. Harman 20 mg/kg grubu
6. Morfin + Harman 10 mg/kg grubu
7. Morfin + Harman 10 mg/kg + İdazoksan grubu
8. Morfin + Harman 10 mg/kg + Yohimbin grubu
9. Morfin + Harman 10 mg/kg + Flumazenil grubu
10. Morfin + Harman 10 mg/kg + Haloperidol grubu

Her grupta 8 hayvan yer aldı. Alıştırma, ön test ve yer tercihi testinde hayvanlara serum fizyolojik uygulanırken koşullama safhasında ise her gruba kendisi için belirlenen ilaç ve peşi sıra gelen seansta serum fizyolojik uygulandı. İlk olarak morfinin yer tercihi oluşturup oluşturmadığı sınıandı. Ardından harmanın farklı dozlarının morfinin oluşturduğu yer tercihi üzerine etkinliğine bakılıp idazoksan, yohimbin, flumazenil ve haloperidol verilmesiyle etkinin ne yönde değiştiği değerlendirildi.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sıçanların post testte daha az tercih edilen (ilaçla eşleştirilmiş) kompartmanda geçirdikleri sürelerin analizi ortalama $\pm$ standart hata değerleri kullanılarak hesaplandı. Harmanın farklı dozlarının morfin üzerine etkisi değerlendirilirken tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) ve Newman-Keuls post testi kullanıldı. Kullanılan ilaçların yer tercihini indükleyici veya sönümleyici etkilerinin ikili kıyası (idazoksan tedavisinin harmanın etkinliği üzerine etkisinin değerlendirilmesi gibi) ise

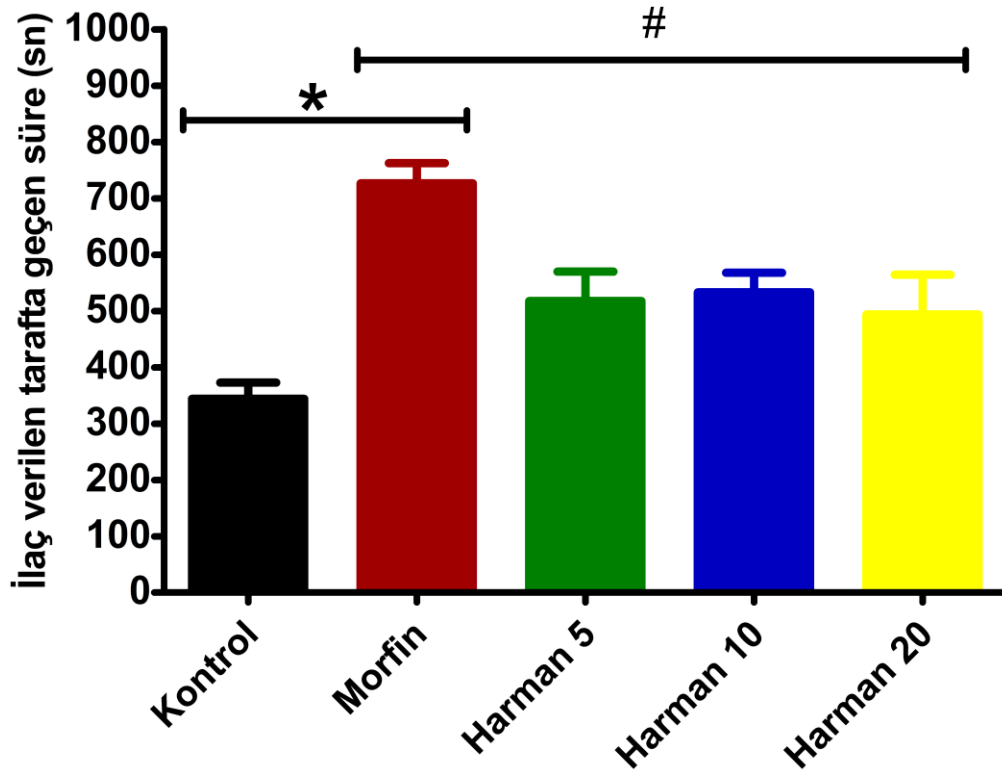
eşleşmemiş t testi kullanılarak yapıldı. Tüm testlerde $p<0.05$ anlamlılık değeri kullanılıp istatistiksel analizler Graphad Prism v5 programı ile değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1 Morfinin yer tercihi oluşturması ve farklı Harman dozlarının buna etkisi

3 gün boyunca morfin (10 mg/kg) uygulanan sıçanların, ilaç uygulanan tarafı tercih ettikleri gözlemlendi (726 s, $p < 0.0001$, $n=8$) [Grafik 1]. Böylece ilerleyen aşamalarda farklı ilaçların morfinin oluşturduğu psişik bağımlılık üzerine etkilerini sınamak için uygun deneysel prosedürün sağlandığı gösterildi. Tek başına harman enjeksiyonu kontrol grubuyla benzer sonuçlar verdi ($p > 0.05$). Morfin enjeksiyonundan önce idazoksan, yohimbin, flumazenil ve haloperidol uygulanması ise morfinle KYT oluşumu üzerinde etki göstermedi ($p > 0.05$). Ardından çalışmadaki asıl ilaç olan harmanın farklı dozlarının morfinle oluşturulan yer tercihi üzerine etkileri incelendi. Bunun için harmanın 5, 10 ve 20 mg/kg lık dozları morfin enjeksiyonundan 30 dk. önce i.p. yoldan sıçanlara verildi. Verilen 3 farklı harman dozu da morfinin oluşturduğu yer tercihini sönümleyici etki gösterdi (Grafik 1). Tüm harman dozlarının etkilerinin çok yakın olduğu görüldükten sonra harmanın 10 mg/kg lık dozu seçilerek deneyin bundan sonraki mekanizma tesbiti aşamalarında bu doz kullanıldı.



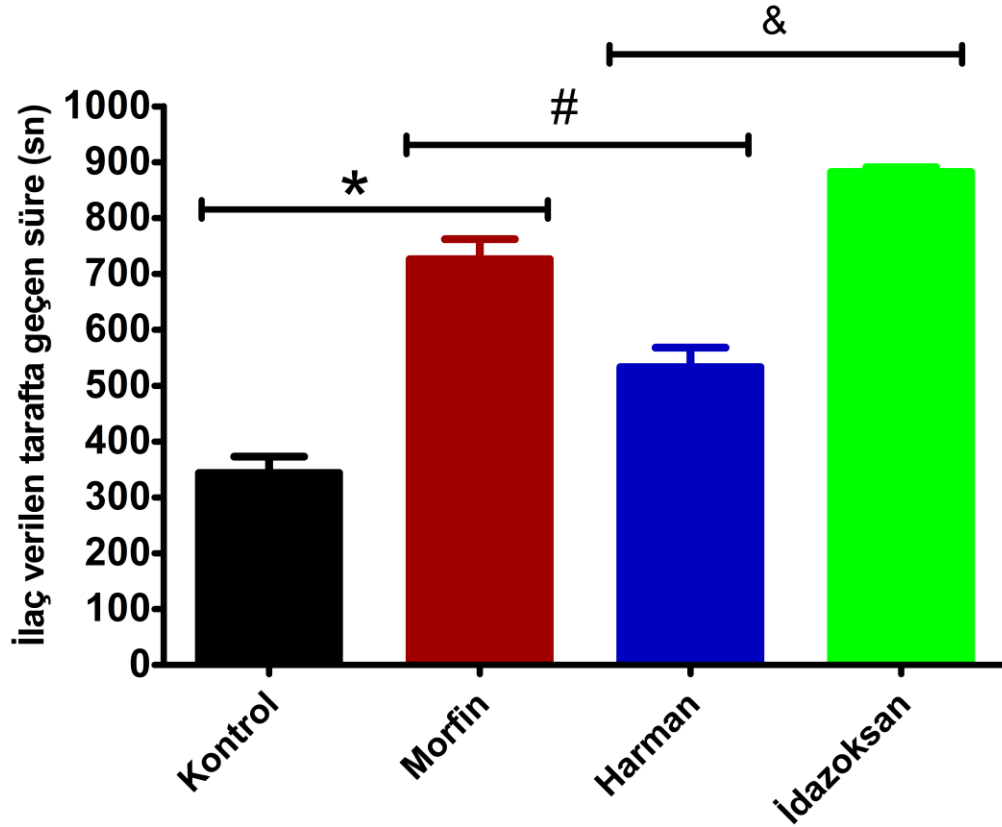
Grafik 1: * Morfin grubu kontrole göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.0001$, $n=8$), # tüm harman dozları morfin grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0.05$, $n=8$) bulundu. Kontrol: serum fizyolojik, Morfin: 10 mg/kg morfin, Harman 5: 5 mg/kg Harman, Harman 10: 10 mg/kg Harman, Harman 20: 20 mg/kg harman

4.2 Harmanın, morfinin oluşturduğu yer tercihinin sönümleyici etkisi hangi mekanizmayla gerçekleşir?

Harmanın etkinlik mekanizmasının tesbiti için morfin ve harman enjeksiyonlarından önce idazoksan, yohimbin, flumazenil ve haloperidol enjeksiyonları yapıldı.

4.2.1 İdazoksan

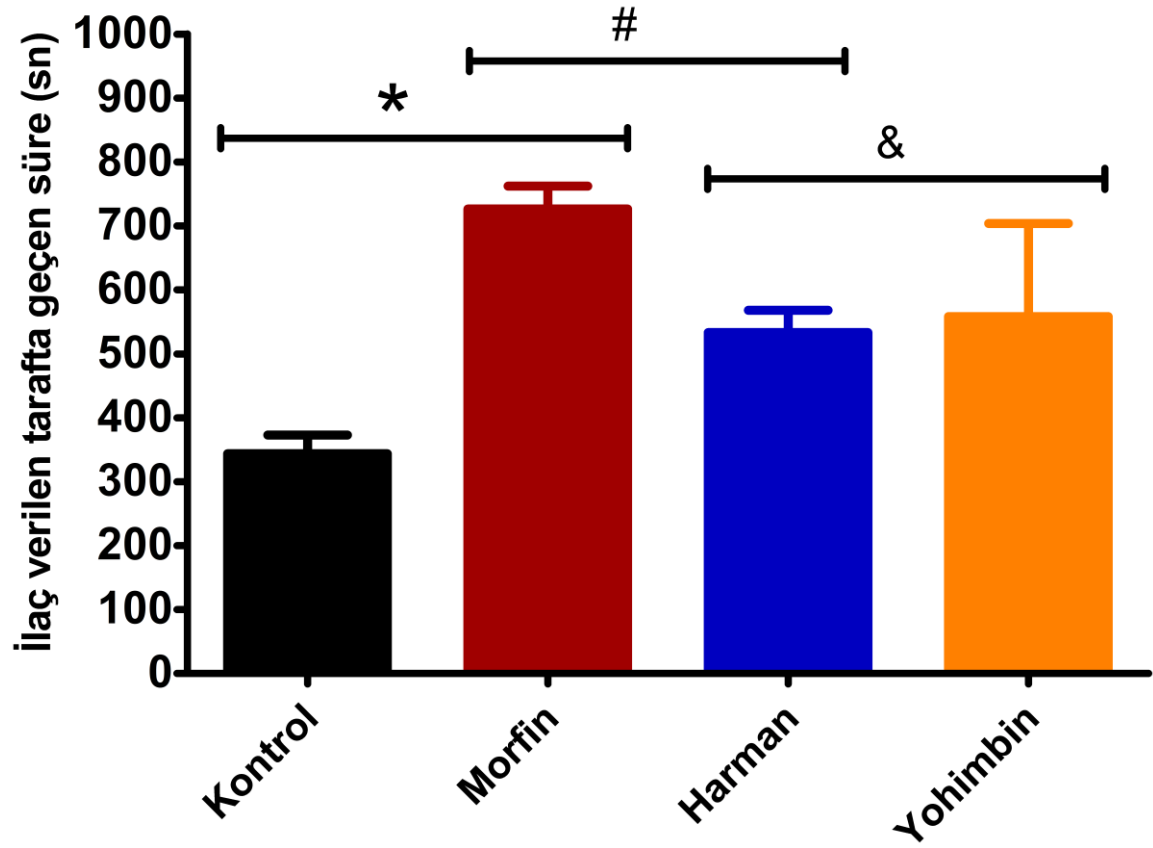
3 mg/kg idazoksanın harmandan 15 dk önce verilmesi harmanın etkisini ortadan kaldırdı. İdazoksan grubunun ortalama skoru 882 sn olup ortalaması 394 sn olan harman + morfin grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu gösterildi ($p < 0.0001$, $n = 8$, Grafik 2).



Grafik 2: * $p < 0.0001$, # $p < 0.01$, & İdazoksan, harmanın etkisini ortadan kaldırdı $p < 0.0001$, $n = 8$.
Kontrol: SF, Morfin: 10 mg/kg morfin, Harman: 10 mg/kg Harman + 10 mg/kg morfin, İdazoksan:
3 mg/kg idazoksan + 10 mg/kg Harman + 10 mg/kg morfin.

4.2.2 Yohimbin

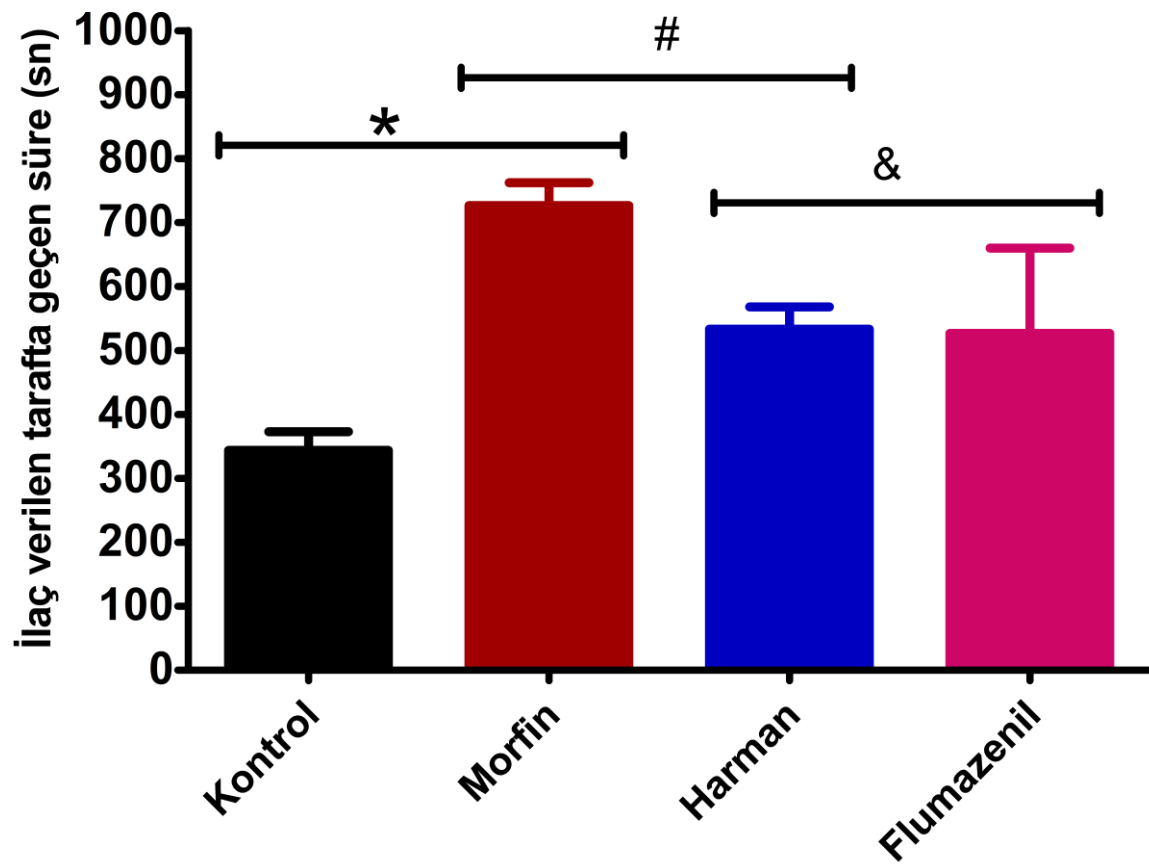
Harman α_2 -adrenoreseptörlere bağlanabildiğinden yohimbinin harman + morfin grubu üzerindeki etkinliğine bakıldığında yohimbin uygulanmasının herhangi bir etkinlik göstermediği saptandı. Sıçanların ilaçla eşleştirilen kompartmanda kalış süreleri arasında iki grup arasında da istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p>0.05$, $n=8$, Grafik 3).



Grafik 3: * $p<0.0001$, # $p<0.01$, & Yohimbin, harmanın etkisini değiştirmedir $p>0.05$, $n=8$. Kontrol:SF, Morfin: 10 mg/kg morfin, Harman: 10 mg/kg Harman + 10 mg/kg morfin, Yohimbin: 10 mg/kg yohimbin + 10 mg/kg Harman + 10 mg/kg morfin.

4.2.3 Flumazenil

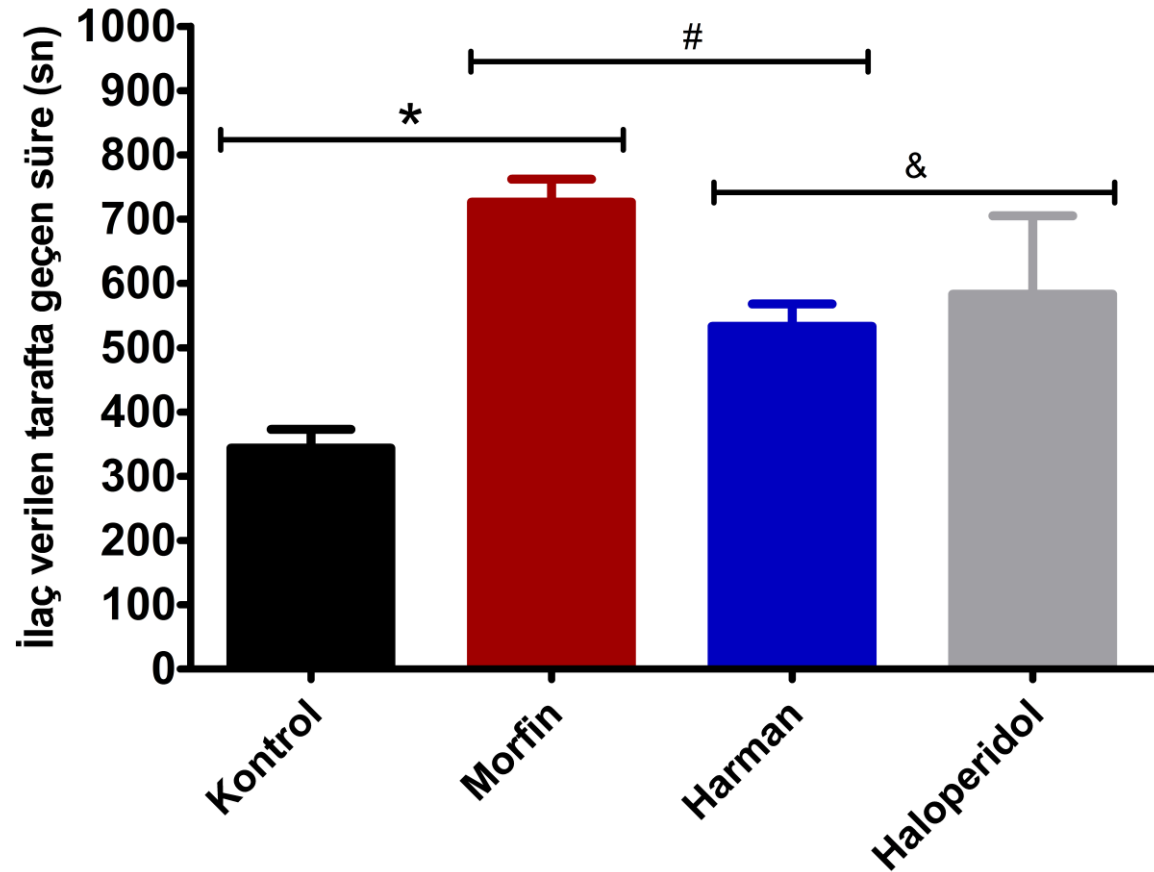
Benzodiazepin reseptörleri ile muhtemel ilişkinin değerlendirilmesi için benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil kullanıldı. Flumazenilin harman + morfin enjeksiyonundan önce verilmesi daha önce saptanan yer tercihi üzerinde bir değişiklik oluşturmadi ($p>0.05$, $n=8$, Grafik 4).



Grafik 4: * $p<0.0001$, # $p<0.01$, & Flumazenil, harmanın etkisini değıştirmedi $p>0.05$, $n=8$. Kontrol:SF, Morfin: 10 mg/kg morfin, Harman: 10 mg/kg Harman + 10 mg/kg morfin, Flumazenil: 2.5 mg/kg flumazenil + 10 mg/kg Harman + 10 mg/kg morfin.

4.2.4 Haloperidol

Dopaminin ödöl ve koşullandırma yolaklarındaki öneminden dolayı dopamin antagonizmasının değeriendirilmesi için dopamin reseptör antagonisti haloperidol harman + morfin enjeksiyonu öncesinde uygulandı. İlaçla eşleştirilmiş kompartmanda geöen süreler arasında bir fark oluşmadı ($p>0.05$, $n=8$, Grafik 5).



Grafik 5: * $p<0.0001$, # $p<0.01$, & Haloperidol, harmanın etkisini değıştirmedi $p>0.05$, $n=8$. Kontrol:SF, Morfin: 10 mg/kg morfin, Harman: 10 mg/kg Harman + 10 mg/kg morfin, Haloperidol: 0.5 mg/kg haloperidol + 10 mg/kg Harman + 10 mg/kg morfin.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Opioidlerin fiziksel ve psikişik bağımlılık yapıcı etkileri ciddi bir problem olup mevcut tedavi yöntemleri halen istenen başarıdan uzaktır. Dolayısıyla hem bağımlılık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması hem de yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi güncel bir ihtiyaçtır.

Koşullanmış yer tercihi (KYT), psikişik bağımlılık için uzun yıllardır kullanılan bir deneysel bağımlılık modeli olup belli uyaranlarla (zeminin şekli, duvarların rengi gibi) ilacın yada bir maddenin eşleştirilmesi ve koşullama oluşturduktan sonra davranış paternindeki değişimin değerlendirilmesi prensibine dayanır. Daha önce endojen bir β -karbolin olan harmanın morfinin fiziksel bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir⁹, bununla birlikte psikişik bağımlılıkla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca kompleks uyumsal süreçlerin eşlik ettiği bağımlılığın hangi mekanizma üzerinden gerçekleştiği bilinmemektedir.

Çalışmamızda öncelikle morfin grubuyla kontrol grubunu yer tercihi oluşup oluşmadığı açısından kıyasladık. Morfinle yer tercihinin oluştuğunu gösterdikten sonra çalışmada kullandığımız esas madde olan harmanın farklı dozlarının (5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg) tek başına yer tercihine etkisini kontrol grubuyla kıyasladık. Tüm harman grupları kontrolle benzer sonuçlar verdi, bu da harmanın tek başına psikişik bağımlılık yada sakınma davranışı oluşturmadağını gösterdi. Ardından farklı harman dozlarını morfin enjeksiyonundan önce vererek morfinle oluşan yer tercihine etkisini değerlendirdik. Tüm harman dozları morfinin oluşturduğu yer tercihinin anlamlı derecede azalttı (morfinin bağımlılık yapıcı etkisini söndürdü). Harmanın tek başına sakınma (aversion) oluşturmamasına rağmen morfinden önce verildiğinde morfinin etkisini azaltmasını, harmanın kendisine bağlı primer bir etkiden ziyade morfinle psikişik bağımlılık oluşan bir mekanizmayı inhibe ettiği yönünde değerlendirdik. Bu sonuçlar β -karbolinlerin morfin analjezisi, opioid toleransı ve bağımlılığı üzerine etkileri ile benzer karakterdedir⁶².

Çalışmanın ilerleyen safhalarında harmanla görülen bu etkinin hangi mekanizmayla geliştiğini tesbit etmek için harman enjeksiyonu öncesinde farklı reseptör blokerleri enjekte ederek, harmanın etkinlik mekanizmasını belirlemeye çalıştık.

Harmanın morfinle oluşan yer tercihi üzerindeki etkileri farklı mekanizmalarla

açıklanabilir. Muhtemel bir mekanizma imidazolin reseptörleri üzerinden gelişen bir etki olabilir. Önceki çalışmalarda harman, harmin, norharman gibi farklı β -karbolinlerin yüksek afinite ve seçicilikle I_1 , I_2 ve/veya I_3 reseptörlerine bağlandıkları ^{7,63,64} ve imidazolin reseptör ligandları ile β -karbolinlerin MSS'de opioid sistem üzerinde benzer etkileri olduğu gösterilmiştir ^{65,66}. Bilhassa I_2 reseptör ligandlarının opiyat droglara tolerans gelişimini hafiflettikleri ^{67,68} ve sıçanlarda supraspinal morfin analjezisini arttırdıkları bilinmektedir ⁶⁹.

Bu çalışmada imidazolin reseptör antagonisti olan idazoksan harmanın morfin üzerinden gösterdiği yer tercihinin engelleyici etkisini ortadan kaldırdı. Görülen bu etki, harmanın etkinlik mekanizmasının imidazolin reseptörlerinin aktivasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte noradrenerjik sistemin opioid yoksunluğunun somatik semptomlarının ortaya çıkışındaki rolü bilinmektedir ⁷⁰. Morfin bağımlı sıçanlarda opiyat yoksunluğuna bağlı olarak görülen davranışsal ^{8,9,71} ve elektrofizyolojik ⁷² etkileri I_2 reseptör ligandları (2-BFI and BU224) ve/veya β -karbolinlerin (norharman, harman ve harmin) hafiflettikleri gösterilmiştir. Ek olarak bir çok β -karbolin MAO-A ya MAO-B den daha spesifik olmak üzere genel olarak monoaminoksidazın (MAO) potent ve geri dönüşümlü inhibitörüdür ^{73,74,75} ve MSS'de monoaminerjik nörotransmisyonu düzenleyici rol oynayabilirler ⁷⁶. α_2 -adrenoreseptör antagonisti yohimbinin akut uygulanmasının sıçanlarda morfin yoksunluğunun fiziksel etkilerini arttırdığı gösterilmiştir, bu da α_2 -adrenoreseptörlerin opioidlere fiziksel bağımlılık gelişimiyle ilişkili olduklarını göstermektedir ^{77,78}. Bununla birlikte bu çalışmada yohimbin harmanın morfin üzerindeki etkinliğini değiştirmedir. Bu sonuçlar morfinle oluşturulmuş koşullanmış yer tercihinin harmanın inhibe edici özelliğinin α_2 -adrenoreseptörlerden bağımsız olduğunu göstermiştir.

İdazoksanın hem imidazolin reseptör blokleri olması hem de α_2 -adrenerjik reseptörleri bloke etmesi ortaya çıkan etkinliğin hangi reseptör üzerinden olduğu konusunda kafa karışıklığı yaratabilir. Bununla birlikte α_2 -adrenerjik reseptör blokleri olan yohimbinle benzer etkinin ortaya çıkmaması, ayrıca idazoksanın imidazolin reseptörlerine afinitesinin α_2 -adrenerjik reseptörlerden daha yüksek olması etkinlikteki rolün imidazolin reseptörleri aracılığı olduğunu gösterir.

β -karbolinlerin morfinle indüklenmiş KYT üzerindeki muhtemel etkinlik mekanizmalarından biri de GABA-A reseptörleri ilişkili olabilir. Harman GABA-A reseptöründe benzodiazepinlerin bağlandığı bölgeye invers agonist olarak bağlanır

^{79,80,81} ve flumazenil β -karbolinlerin davranışsal etkilerini antagonize eder ⁸². Daha önce β -karbolinlerin apomorfinle indüklenmiş yalama davranışı üzerine inhibe edici etkilerinin invers bir tarzda benzodiazepin reseptörleri ile alakalı olduğu gösterilmiştir ⁸³ fakat bizim çalışmamızda santral benzodiazepin reseptör antagonisti olarak flumazenil (2.5 mg/kg) verilmesi harmanın morfinle oluşturulmuş KYT üzerindeki etkinliğini değiştirmedir. Bununla birlikte farklı dozlarda flumazenil kullanılarak doz-yanıt ilişkisinin incelenmesi gereklidir.

Harmanın morfin üzerindeki bu etkisini açıklayacak başka bir mekanizmanın ise ödül/koşullama mekanizmalarındaki esas hedef olan dopaminerjik sistem üzerinden olması beklenebilir. Farklı çalışmalarda β -karbolinlerin anti-dopaminerjik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir ^{84,85}. Yang, harmanın PC12 hücre kültüründe tirozin hidroksilaz etkinliğini azaltarak dopamin sentezini inhibe ettiğini göstermiştir ⁸⁶. Bununla birlikte bu çalışmada dopamin reseptör antagonisti olan haloperidol harmanın morfinle oluşturulmuş KYT üzerine etkisini inhibe etmemiştir. Bu da etkinliğin dopamin reseptörleriyle ilişkili olmadığını gösterir.

Sonuç olarak, imidazolin reseptör antagonisti olan idazoksan, harmanın morfinle indüklenmiş KYT'ni inhibe edici etkisini ortadan kaldırmış bu da harmanın gösterdiği etkinliğin imidazolin reseptörleriyle ilişkili olduğu sonucunu vermiştir. Bu çalışmada ilk kez morfinin psişik bağımlılığının harman ile azaltıldığı ve bu özelliğin $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörler, benzodiazepin ve dopaminerjik reseptörlerle ilişkili olmayıp imidazolin reseptörleri aracılı olduğu gösterilmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Shalev U, Grimm JW, Shaham Y. 2002, Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev*;54(1):1-42.
2. Robertson HA, Baker GB, Coutts RT, Benderly A, Locock RA, Martin IL. 1981, Interactions of beta-carbolines with the benzodiazepine receptor: structure-activity relationships. *Eur J Pharmacol*;76(2-3):281-4.
3. Nasehi M, Piri M, Nouri M, Farzin D, Nayer-Nouri T, Zarrindast MR. 2010, Involvement of dopamine D1/D2 receptors on harmane-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. *Eur J Pharmacol*;634(1-3):77-83.
4. Aricioglu-Kartal, F, Kayir H, Uzbay T. 2003, Effects of harman and harmine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent rats. *Life Sci*;73(18): 2363-71.
5. Husbands SM, Glennon RA, Gorgerat S, Gough R, Tyacke R, Crosby J, et al. 2001, Beta-carboline binding to imidazoline receptors. *Drug Alcohol Depend*;64(2):203-8.
6. Rommelspacher H, MayT, Susilo R. 1991, Beta-Carbolines and Tetrahydroisoquinolines: Detection and Function in Mammals. *Planta Med*;57(7 Suppl):S85-92.
7. Stohler R, Rommelspacher H, Ladewig D. 1995, The role of beta-carbolines (harman/norharman) in heroin addicts. *Eur Psychiatry*;10(1):56-8.
8. Cappendijk SL, Fekkes D, Dzoljic MR. 1994, The inhibitory effect of norharman on morphine withdrawal syndrome in rats: comparison with ibogaine. *Behav Brain Res*; 65(1): 117-9.
9. Aricioglu-Kartal F, Kayir H, Tayfun Uzbay I. 2003, Effects of harman and harmine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent rats. *Life Sci*; Sep 19;73(18):2363-71.
10. Miralles A, Esteban S, Sastre-Coll A, Moranta D, Asensio VJ, García-Sevilla JA. 2005, High-affinity binding of beta-carbolines to imidazoline I2B receptors and MAO-A in rat tissues: norharman blocks the effect of morphine withdrawal on DOPA/noradrenaline synthesis in the brain. *Eur J Pharmacol*; Aug 22;518(2-3):234-42.
11. Carr GD, Phillips AG, Fibiger HC. 1988, Independence of amphetamine reward from locomotor stimulation demonstrated by conditioned place preference. *Psychopharmacology(Berl)*; 94(2): 221-6.
12. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/ Ziyaret tarihi: 7 Kasım 2013.
13. American Society of Addiction Medicine: ASAM Addiction Terminology. In: Graham, AW, Shultz, TK (Eds), *Principles of Addiction Medicine*, 3rd Ed, American Society of Addiction Medicine, Inc, Chevy Chase, MD 2003. p.1601
14. <http://www.ibogaine.desk.nl/drugmain.html> Ziyaret tarihi: 8 Kasım 2013
15. Wu LT, Blazer DG. 2013, Substance use disorders and psychiatric comorbidity in mid and later life: a review. *Int J Epidemiol*. Oct 24
16. Lüscher C, Ungless MA. 2006, The Mechanistic classification of Addictive Drugs, *PLoS Med.*; Nov;3(11):e437.
17. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Theurapeutics*, 12e

18. Feltenstein MW, See RE. 2008, The neurocircuitry of addiction: an overview. *British Journal of Pharmacology*;154, 261–274
19. Hyman SE, Malenka RC. 2001, Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature reviews Neuroscience*, 2(10):695-703.
20. Nestler EJ. 2004, Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction., *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Apr;25(4):210-8.
21. Harrison's Principles of Internal Medicine, Chapter 390, Biology of psychiatric disorders
22. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, Compton WM, Crowley T, Ling W, Petry NM, Schuckit M, Grant BF. 2013, DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*.; Aug 1;170(8):834-51
23. Hasin D, Hatzenbuehler ML, Keyes K, Ogburn E. 2006, Substance use disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10). *Addiction*; 101(suppl 1):59–75
24. Balster RL. 1991, Drug abuse potential evaluation in animals. *Br J Addict* 86: 1549–1558.
25. Gallistel CR. 1983, Self-stimulation. In: Deutsch JA (ed). *The Physiological Basis of Memory*. Academic Press: New York. pp 73–77.).
26. Kornetsky C, Bain G. 1990, Brain-stimulation reward: a model for drug induced euphoria. In: Adler MW, Cowan A (eds). *Testing and Evaluation of Drug of Abuse*. Wiley-Liss: New York. pp 211–231.
27. Kornetsky C, Esposito RU, McLean S, Jacobson JO. 1979, Intracranial self-stimulation thresholds: a model for the hedonic effects of drugs of abuse. *Arch Gen Psychiatry* 36: 289–292
28. Carr GD, Fibiger HC, Phillips AG. 1989, Conditioned place preference as a measure of drug reward. In: Lieberman JM, Cooper SJ (eds). *The Neuropharmacological Basis of Reward*. Clarendon Press: Oxford. pp 264–319
29. Tzschentke TM. 1998, Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol* 56: 613–672
30. Bardo MT, Bevins RA. 2000, Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology (Berl)* 153: 31–43
31. Swerdlow NR, Gilbert G, Koob GF. 1989, Conditioned drug effects on spatial preference: critical evaluation. In: Boulton AA, Baker GB, Greenshaw AJ (eds). *Psychopharmacology*. Humana Press: Clinton. pp 399–446
32. Tzschentke TM. 2007, Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict Biol.*;12(3-4):227-462.
33. Kalivas PW, Pierce RC, Cornish J, Sorg BA. 1998, A role for sensitization in craving and relapse in cocaine addiction. *J Psychopharmacol* 12: 49–53
34. Vanderschuren LJ, Kalivas PW. 2000, Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl)* 151: 99–120
35. Justinova Z, Tanda G, Redhi GH, Goldberg SR. 2003, Self-administration of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naïve squirrel monkeys.

- Psychopharmacology (Berl) 169: 135–140.
36. Ator NA, Griffiths RR. 1983, Nicotine self-administration in baboons. *Pharmacol Biochem Behav* 19: 993–1003.
 37. Young AM, Herling S. 1986, Drugs as reinforcers: studies in laboratory animals. In: Goldberg SR, Stolerman IP (eds). *Behavioral Analysis of Drug Dependence*. Academic Press: London. pp 9–67
 38. Picada JN, DaSilva K, Erdtman B, Henriques AT, Henriques JAO. 1997, *Mutat. Res.*;379:135.
 39. Rommelspacher H, May T, Salewski B. 1994, *Eur. J. Pharmacol.*;252:51.
 40. Airaksinen MM, Kari I. 1981, *Med. Biol.*; 59:190.
 41. J.N. Picada, K. DaSilva, B. Erdtman, A.T. Henriques, J.A.O. Henriques, *Mutat. Res.* 379 (1997) 135.
 42. Pfau W, Skog K. 2004, Exposure to beta-carbolines norharman and Harman. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004 Mar 25;802(1):115-26.
 43. Morin AM, Tanaka IA, Westerlain CG. 1981, *Life Sci.* 28:2257.
 44. Husbands SM, Glennon RA, Gorgerat S, Gough R, Tyacke R, Crosby J, Nutt DJ, Lewis JW, Hudson AL. 2001, *Drug Alcohol Depend.*;64:203
 45. Glennon RA, Dukat M, Grella B, Hong S, Costantino L, Teitler M, Smith C, Egan C, Davis K, Mattson MV. 2000, *Drug Alcohol Depend.*;60:121.
 46. Adell A, Myers RD. 1994, *Pharmacol. Biochem. Behav.*;49:949.
 47. Cappendijk SLT, Fekkes D, Dzoljic MR. 1994, *Behav. Brain Res.*;65:117
 48. Breyer-Pfaff U, Wiatr G, Stevens I, Gaertner HJ, Mundle G, Mann K. 1996, *Life Sci.*;58:1425
 49. Rommelspacher H, Meier-Henco M, Smolka M, Kloft C. 2002, *Eur. J. Pharmacol.*;441:115.
 50. Rommelspacher H, Schmidt LG, May T. 1991, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 15:553.
 51. Stohler R, Rommelspacher H, Ladewig D. 1995, *Eur. Psychiatry* 10:56.
 52. Louis ED. 2008, Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*;31(3):139-49.
 53. Kula M. 2011, Harmanın amigdala kindling epilepsi modelindeki etkileri. *Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.*
 54. Dixon Clarke SE, Ramsay RR. 2010, Dietary inhibitors of monoamine oxidase A. *J Neural Transm.*;Dec 29.
 55. Dixon Clarke SE, Ramsay RR. 2011, Dietary inhibitors of monoamine oxidase A. *J Neural Transm.* 2011 Jul;118(7):1031-41.
 56. Nasehi M, Piri M, Nouri M, Farzin D, Nayer-Nouri T, Zarrindast MR. 2010, Involvement of dopamine D1/D2 receptors on harmaline-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. *Eur J Pharmacol.*;25;634(1-3):77-83.
 57. Farzin D, Mansouri N. 2006, Antidepressant-like effect of harmaline and other beta-carbolines in the mouse forced swim test. *Eur Neuropsychopharmacol.* ;16(5):324-8.
 58. Touiki K, Rat P, Molimard R, Chait A, de Beaurepaire R. 2005, Harmaline inhibits serotonergic dorsal raphe neurons in the rat. *Psychopharmacology*;182(4):562-9.
 59. Ruiz-Durántez E, Ruiz-Ortega JA, Pineda J, Ugedo L. 2001, Stimulatory effect of harmaline and other beta-carbolines on locus coeruleus neurons in anaesthetized rats. *Neurosci Lett.*;10;308(3):197-200.
 60. Arib O, Rat P, Molimard R, Chait A, Faure P, de Beaurepaire R. 2010, Electrophysiological characterization of harmaline-induced activation of

- mesolimbic dopamine neurons. *Eur J Pharmacol*;629(1-3):47-52.
61. Allahverdiyev O. 2009, Biperidenin sıçanlarda morfinin ödüllendirici özelliğine ve morfine bağımlılık gelişmesine etkilerinin ve ödüllendirici etkide haloperidol ile etkileşiminin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
 62. Li J, Li X, Pei G, Qin BY. 1999, Analgesic effect of agmatine and its enhancement on morphine analgesia in mice and rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*;20(1):81-5.
 63. Morgan NG, Cooper EJ, Squires PE, Hills CE, Parker CA, Hudson AL. 2003, Comparative effects of efaroxan and beta-carbolines on the secretory activity of rodent and human beta cells. *Ann N Y Acad Sci*;1009:167-74.
 64. Galenin RA, Dukat M, Grella B, Hong SS, Costantino L, Teitler M. 2004, Binding of beta-carbolines at imidazoline I2 receptors: a structure-affinity investigation. *Bioorg Med Chem Lett*;14(4):999-1002
 65. Garcí'a-Sevilla JA, Escriba PV, Guimon J. 1999, Imidazoline receptors and human brain disorders. *Ann N Y Acad Sci*;881:392-409
 66. Robinson ESJ, Anderson NJ, Crosby J, Nutt DJ, Hudson AL. 2003, Endogenous beta-carbolines as clonidine-displacing substances. *Ann N Y Acad Sci* ;1009:157-66.
 67. Kolesnikov Y, Jain S, Pasternak GW. 1996, Modulation of opioid analgesia by agmatine. *Eur J Pharmacol*;296(1):17-22.
 68. Boronat MA, Olmos G, Garcia-Sevilla JA. 1998, Attenuation of tolerance to opioid-induced antinociception and protection against morphine-induced decrease of neurofilament proteins by idazoxan and other I2-imidazoline ligands. *Br J Pharmacol* 1998;125(1): 175-85.
 69. Sanchez-Blazquez P, Boronat MA, Olmos G, Garcia-Sevilla JA, Garzon J. 2000, Activation of I(2)-imidazoline receptors enhances supraspinal morphine analgesia in mice: a model to detect agonist and antagonist activities at these receptors. *Br J Pharmacol*;130(1):146-52.
 70. Sastre-Coll A, Esteban S, García-Sevilla JA. 2002, Supersensitivity of 5-HT1A autoreceptors and alpha2-adrenoceptors regulating monoamine synthesis in the brain of morphine-dependent rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*;365(3): 210-9.
 71. Hudson AL, Gough R, Tyacke R, Lione L, Lalies M, Lewis J, et al. 1999, Novel selective compounds for the investigation of imidazoline receptors. *Ann N Y Acad Sci*; 881:81-91.
 72. Ruiz-Durañtez E, Torrecilla M, Pineda J, Ugedo L. 2003, Attenuation of acute and chronic effects of morphine by the imidazoline receptor ligand 2-(2-benzofuranyl)-2-imidazoline in rat locus coeruleus neurons. *Br J Pharmacol*;138(3):494-500.
 73. Glover V, Liebowitz J, Armando I, Sandler M. 1982, Beta-Carbolines as selective monoamine oxidase inhibitors: in vivo implications. *J Neural Transm*;54(3-4): 209-18.
 74. Rommelspacher H, May T, Salewski B. 1994, Harman (1-methyl-beta-carboline) is a natural inhibitor of monoamine oxidase type A in rats. *Eur J Pharmacol*;252(1):51-9.
 75. Kim H, Sablin SO, Ramsay RR. 1997, Inhibition of monoamine oxidase A by beta-carboline derivatives. *Arch Biochem Biophys*;337(1):137-42.

76. Iurlo M, Leone G, Schilström B, Linnér L, Nomikos G, Hertel P, et al. 2001, Effects of harmine on dopamine output and metabolism in rat striatum: role of monoamine oxidase-A inhibition. *Psychopharmacology (Berl)*;159(1):98-104.
77. Dwoskin LP, Neal BS, Sparber SB. 1983, Yohimbine exacerbates and clonidine attenuates acute morphine withdrawal in rats. *Eur J Pharmacol*; 90(2-3): 269-73.
78. Taylor JR, Lewis VO, Elsworth JD, Pivrotto P, Roth RH, Redmond DE Jr. 1991, Yohimbine co-treatment during chronic morphine administration attenuates naloxone-precipitated withdrawal without diminishing tail-flick analgesia in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. ;103(3):407-14.
79. Rommelspacher H, Nanz C, Borbe HO, Fehske KJ, Muller WE, Wollert U. 1981, Benzodiazepine antagonism by harmine and other beta-carbolines in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*;70(3):409-16.
80. Prado de Carvalho L, Grecksch G, Chapouthier G, Rossier J. 1983, Anxiogenic and non-anxiogenic benzodiazepine antagonists. *Nature*;301(5895):64-6.
81. Chapouthier G, Venault P. 2003, Mouse strains selected for differences in sensitivity to a benzodiazepine receptor inverse agonist: pharmacological and behavioural responses. *Biog Amines*;17: 185-97.
82. Hoffman EJ, Warren EW. 1993, Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. *Clin Pharm*; 12(9):641-56; quiz 699-701.
83. Farzin D, Haghparast A, Motaman S, Baryar F, Mansouri N. 2011, Effects of harmine and other beta-carbolines on apomorphine-induced licking behavior in rat. *Pharmacol Biochem Behav*; 98(2): 215-9.
84. Müller WE, Fehske KJ, Borbe HO, Wollert U, Nanz C, Rommelspacher H. 1981, On the Neuropharmacology of harmine and other beta-carbolines. *Pharmacol Biochem Behav*;14(5):693-9.
85. Matsubara K, Gonda T, Sawada H, Uezono T, Kobayashi Y, Kawamura T. 1998, Endogenously occurring beta-carboline induces parkinsonism in nonprimate animals: a possible causative protoxin in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurochem*; 70(2):727-35.
86. Yang YJ, Lee JJ, Jin CM, Lim SC, Lee MK. 2008, Effects of harmine and norharman on dopamine biosynthesis and L-DOPA-induced cytotoxicity in PC12 cells. *Eur J Pharmacol*;587(1-3):57-64.

7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Doğum Yeri: İzmir
Doğum Tarihi: 04.02.1985

Eğitim Bilgileri

İlk Okul: Kilimli Piri Reis İlk Okulu (1991-1996)
Orta Okul: Zonguldak Atatürk Anadolu Lisesi (1996-2000)
Lise: Zonguldak Fen Lisesi (2000-2003)
Üniversite: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2003-2009)
Mezuniyet Sonrası: İ.Ü. Cerrahpaşa T. F. Tıbbi Farmakoloji AbD (2009-2013)

İletişim Bilgileri

kerimkaraoglu@gmail.com