

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**BİPERİDENİN SIÇANLARDA MORFİNİN
ÖDÜLLENDİRİCİ ÖZELLİĞİNE VE MORFİNE
BAĞIMLILIK GELİŞMESİNE ETKİLERİNİN VE
ÖDÜLLENDİRİCİ ETKİDE HALOPERİDOL İLE
ETKİLEŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

ORUC ALLAHVERDİYEV

**DANIŞMAN
PROF.DR. NURHAN ENGİNAR**

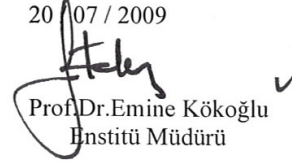
**FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



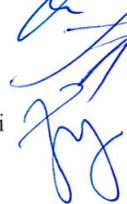
20 / 07 / 2009


Prof. Dr. Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Farmakoloji
Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
Anabilim Dalı : Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Oruc ALLAHVERDİYEV
Tez Başlığı : Biperidenin Sıçanlarda Morfinin Ödüllendirici Özelliğine ve Morfine Bağımlılık Gelişmesine Etkilerinin ve Ödüllendirici Etkide Haloperidol ile Etkileşiminin Araştırılması
Sınav Yeri : İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 20 / 07 / 2009

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Lütfiye EROĞLU İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı 
2. Prof. Dr. Nurhan ENGİNAR (Tez Danışmanı) İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
3. Prof. Dr. Aydın BARLAS İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı 
4. Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı
5. Doç. Dr. M. Zafer GÖREN Marmara Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Oruc Allahverdiyev



İTHAF

Bu tez çalışmamı sevgili anneme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince her görüşmede değerli zamanını ayırarak beni sonuna kadar dinleyen, kendilerine yönelttiğim hiçbir soruyu yanıtızsız bırakmayan, engin bilgileri ile beni yönlendiren, destek ve yardımlarını esirgemeyen, sabır timsali değerli hocam Prof. Dr. Nurhan Enginar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgi gösteren, her fırsatta bilimsel katkıları ile ufkumu genişleten kıymetli hocam Prof.Dr. İclal Hatipoğlu'na ve deneysel çalışmalarım süresince beni yönlendiren ve aydınlatan İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalında öğretim görevlisi Prof.Dr. Asiye Nurten'e, eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım ve her gerektiğinde merak ettiğim konularla ilgili rahat konuşma ortamı sağlayan Prof.Dr. Lütfiye Eroğlu'na, Anabilim Dalımızda verimli bir çalışma ortamı sağladığından dolayı bölüm başkanımız Prof.Dr. Ali Yağız Üresin'e, laboratuvar çalışmalarımın katkılarından dolayı Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında öğretim görevlileri Prof.Dr. Murat Türkoğlu ve Yrd.Doç.Dr. Timuçin Uğurlu'ya, üniversite yıllarında desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. İbrahim Yıldırım'a ve Azerbaycan Tıp Üniversitesi Rektörü Prof.Dr. Ahliman Amiraslanov'a sonsuz şükranlarımı sunar, özellikle manevi desteklerinden dolayı sevgili aileme ve tezde emeği geçen herkese teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3060

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Droğların Kötüye Kullanımı	3
2.2. Drog Bağımlılığı	4
2.2.1. Bağımlılık Oluşumunda Pekiştirici ve Ödüllandirici Etki	6
2.3. Beyin Ödüllandirme Sistemi.....	7
2.3.1. Ödül.....	7
2.3.2. Ödül Yolakları.....	8
2.3.3. Bağımlılık Oluşumu ve Ödül İlişkisi	9
2.4. Deneş Hayvanlarında Ödüllandirici ve Pekiştirici Etkinin Değerlandirilmesi.....	10
2.4.1. Kendi-Verme Testi.....	10
2.4.2. Koşullanmış Yer Tercihi Testi	11
2.5. Deneş Hayvanlarında Morfin Bağımlılığı ve Yoksunluğu Oluşturulması	13
2.5.1. Bağımlılık Oluşturma Yöntemleri	13
2.5.2. Yoksunluk Oluşturma Yöntemleri ve Yoksunluk Belirtilerinin Değerlandirilmesi.....	14
2.6. Biperiden.....	15
2.6.1. Biperiden ve Diğers Santral Etkili Antikolinerjik Droğların Kötüye Kullanılması	15
2.7. Morfin	16
2.8. Haloperidol	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Deneş Hayvanları	19

3.2. Droglar ve Uygulamalar	19
3.3. Koşullandırma Kutusu	20
3.4. Deneilerin Yürütülmesi.....	20
3.4.1. Deney 1. Biperidenin Morfin Peleti Uygulanmış Sıçanlarda Yoksunluk Belirtilerine Etkilerinin Değerlendirilmesi	21
3.4.1.1. Deney Gruplarının Oluşturulması	21
3.4.1.2. Yoksunluk Belirtilerinin Değerlendirilmesi.....	21
3.4.2. Deney 2. Biperiden, Morfin ve Haloperidolun Koşullanmış Yer Tercihinde Etkilerinin Değerlendirilmesi.....	22
3.4.2.1. Koşullanmış Yer Tercihinde Yanlı Tasarıma Uygun Uygulama Seçilmesi ve Çalışma Protokolü Oluşturulması	22
3.4.2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	22
3.4.2.3. Koşullanmış Yer Tercihinin Değerlendirilmesi	23
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Deney 1. Biperidenin Morfin Yoksunluk Belirtilerine Etkisi.....	25
4.2. Deney 2. Biperiden, Morfin ve Haloperidolun Koşullanmış Yer Tercihine Etkileri	30
5. TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR	39
ETİK KURUL KARARI	49
ÖZGEÇMİŞ	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo 3-1: Delikli zeminde drog uygulamaları.....	24
Tablo 4-1: Plasebo ve morfin gruplarında diğer yoksunluk belirtileri	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Beyin ödül yolları (Miller ve ark. (2006) 'dan alınmıştır)	9
Şekil 3-1: Koşullandırma kutusu	20
Şekil 4-1: Plasebo ve morfin gruplarında yoksunluk belirtilerinden ıslak köpek silkelmesi, sıçrama ve diş gıcırdatma	26
Şekil 4-2: Plasebo ve morfin gruplarında yoksunluk belirtilerinden ağırlık kaybı, ishal ve defekasyon	27
Şekil 4-3: Ön testte sıçanların delikli ve çubuklu zeminlerde geçirdikleri süre	31
Şekil 4-4: Yer tercihi testinde sıçanların delikli zeminde geçirdikleri süre.....	32

ÖZET

Allahverdiyev, O. (2009). Biperidenin sıçanlarda morfinin ödüllendirici özelliğine ve morfine bağımlılık gelişmesine etkilerinin ve ödüllendirici etkide haloperidol ile etkileşiminin araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Parkinson hastalığının tedavisinde ve antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerin giderilmesinde kullanılan biperidenin, şizofrenili hastalar ve morfin ve benzeri drog/madde bağımlıları tarafından kötüye kullanıldığı uzun zamandır bilinmektedir. Bu çalışmada, biperidenin kötüye kullanım özelliklerinin araştırılması ve bu özellikleri ile morfin bağımlılığı gelişimine katkısının ve antipsikotikler ile etkileşiminin değerlendirilmesi amaçlandı. Deney 1’de sırt derisi altına 2 adet plasebo veya 75 mg baz morfin içeren pelet yerleştirilen sıçanlara, 24 saat sonra 5 gün deri altı yolu ile serum fizyolojik veya biperiden (0,125 veya 0,5 mg/kg) uygulandı. Pelet konulmasının 7. gününde, hayvanlara deri altı yolu ile 2 mg/kg nalokson verildi ve 15 dakika süre ile yoksunluk belirtileri izlendi. Deney 2’de kontrol, morfin (5 mg/kg), 0,125 mg/kg biperiden, 0,5 mg/kg biperiden, morfin+0,125 mg/kg biperiden, morfin+0,5 mg/kg biperiden, haloperidol (0,2 mg/kg), haloperidol+0,125 mg/kg biperiden ve haloperidol+0,5 mg/kg biperiden grupları oluşturuldu. Tüm gruplarda koşullanmış yer tercihi testi kullanılarak ödüllendirici etki değerlendirildi. Morfin ve morfin ile birlikte biperiden uygulanan gruplarda yoksunluk belirtileri ortaya çıktı. Biperiden, morfin yoksunluğu belirtilerinde belirgin bir değişikliğe yol açmadı. Pek çok araştırmacının bulguları ile uyumlu olarak, morfin ödüllendirici etkisi ile güçlü yer tercihi oluşturdu. Haloperidol keyif azalması yapıcı etkiyi yansıtan yer sakınmasına yol açmadı. Biperiden yer tercihi oluşturmadı ve morfin veya haloperidol ile birlikte kullanıldığında da yer tercihinde bir değişikliğe yol açmadı. Bulgular; biperidenin ödüllendirici ve pekiştirici etkisinin olmadığını, morfin bağımlılığı gelişimine etkisiz olduğunu ve ödüllendirici etkide morfin ve haloperidol ile etkileşmediğini ortaya koymaktadır. Ancak, biperidenin kötüye kullanılmaya yatkınlığının altında yatan özelliklerinin aydınlatılması için başka yöntemlerin de kullanılması uygun görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: biperiden, morfin, haloperidol, bağımlılık, ödül

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3060

ABSTRACT

Allahverdiyev, O. (2009). The investigation of the effects of biperiden on morphine reward and dependence, and its interaction with haloperidol in the rewarding effect in rats. Istanbul University, Institute of Health Science, Istanbul Medical Faculty, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology. Thesis of Master of Science. Istanbul.

It has long been known that biperiden which is used in the treatment of Parkinson's disease and prevention of the extrapyramidal side effects of antipsychotics is abused in schizophrenics and morphine and related drug/substance abusers. The aim of the present study is to investigate the abuse properties of biperiden and to evaluate the contribution to the development of morphine dependence and interaction with antipsychotics with these properties. In Experiment 1, rats implanted subcutaneously with 2 placebo or morphine pellets containing 75 mg morphine base were administered with saline or biperiden (0.125 or 0.5 mg/kg) subcutaneously for 5 days starting 24 h after pellet implantation. On the 7th days of, animals injected subcutaneously with 2 mg/kg naloxone were observed for 15 min for the assessment of withdrawal signs. In Experiment 2, control, morphine (5 mg/kg), 0.125 mg/kg biperiden, 0.5 mg/kg biperiden, morphine+0.125 mg/kg biperiden, morphine+0.5 mg/kg biperiden, haloperidol (0.2 mg/kg), haloperidol+0.125 mg/kg biperiden and haloperidol+0.5 mg/kg biperiden groups were assigned. For the evaluation of the rewarding effect, conditioned place preference test were used in all groups. Morphine and morphine with biperiden groups showed withdrawal signs. Biperiden did not produce a marked difference in morphine withdrawal signs. In parallel with most of the researchers' findings, morphine induced marked place preference with its rewarding effect. Haloperidol did not produce place aversion reflecting dysphoric effect. Biperiden did not show place preference and produced no difference in place preference when used in combination with morphine and haloperidol. Present results indicate that biperiden has no rewarding and reinforcing effects, is ineffective in the development of morphine dependence and does not interact with morphine and haloperidol in the rewarding effect. However, the properties underlying its abuse potential need to be clarified using different tests also.

Key Words: biperiden, morphine, haloperidol, dependence, reward

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 3060

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Drog ve madde bağımlılığı; istenmeyen etkiler, yüksek miktarlarda kullanıma bağlı toksik etkiler ve kullanıma birden son verildiğinde ortaya çıkan yoksunluk sendromu ile önemli bir tıbbi ve sosyal sorundur. Santral sinir sistemini baskılayan veya uyaran bazı droglar bağımlılık oluşturdıkları için kötüye kullanılmaktadır. Parkinson tedavisinde ve antipsikotik droglara bağlı ekstrapiramidal yan etkilerin ortadan kaldırılmasında kullanılan biperiden, triheksifenidil gibi antikolinergik drogların kötüye kullanıldıkları uzun zamandır bilinmektedir (Kjeldas 1983; Wada ve ark. 1987; Schulte 1988; Chamorro 1991; Hirose 2000; Hadidi 2004). Şizofrenili hastaların, antipsikotiklerin haz yitimi (anhedoni) yapıcı etkilerini ortadan kaldırmak için keyif (öfori) verici etkileri nedeni ile antikolinergikleri amaç dışı kullandıkları öne sürülmüştür (Dose ve Tempel 2000). Şizofrenili hastalar kadar olmamakla birlikte morfin ve benzeri drog ve madde bağımlıları arasında da antikolinergik kullanımı yaygındır (Schulte 1988). Biperidene azaltan veya kesen hastalarda uykusuzluğun ortaya çıkması, biperiden kullanımını teşvik eden bir özellik olarak önem taşımaktadır. Bu durum, biperidene bağımlılık gelişebileceğine ilişkin bir veri olarak da değerlendirilmektedir (Hirose 2000).

Kötüye kullanılan drogların ortak özellikleri, tekrarlayan alımı teşvik eden ödüllendirici ve pekiştirici etkilerinin olmasıdır. Bu özellikler, deney hayvanlarında yapılan testler ile ortaya konarak, drogların kötüye kullanıma yatkınlıkları ve bu özelliklerinin mekanizmalarına ilişkin bilgi sağlanabilmektedir (Balster 1991; Bardo ve Bevins 2000; Ator ve Griffiths 2003). Diğer antikolinergik droglardan (Shimosato 2003; Tanda ve Katz 2007) farklı olarak biperidenin kötüye kullanılmaya yatkınlığına ilişkin hayvan verileri bulunmamaktadır. Ancak, biperiden tedavide yaygın olarak kullanıldığından, amaç dışı kullanıma yol açacak farmakolojik özelliklerinin deneysel olarak belirlenmesi önem taşımaktadır. Ayrıca, biperidenin morfin bağımlılığı gelişimine katkısının olup olmadığının, morfin bağımlılığında pekiştirici özelliğinin bulunup bulunmadığının ve antipsikotikler ile nasıl etkileştiğinin de araştırılarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Deney hayvanlarında pekiştirici ve ödüllendirici özelliğın değerlendirilmesinde, kolay uygulanması ve güvenilirliğı nedeni ile son yıllarda

koşullanmış yer tercihi sık kullanılmaktadır. Bu test ile kokain, eroin, morfin ve alkol gibi kötüye kullanılan pek çok drog ve maddenin ödüllendirici etkileri gösterilmiştir (Bardo ve Bevins 2000; Porsolt ve ark. 2002). Bu çalışmada, biperidenin morfin bağımlılığı gelişimine etkisi, ödüllendirici etkisinin olup olmadığı, morfinin ödüllendirici özelliğini değiştirip değiştirmediği ve bu etkide antipsikotik bir drog olan haloperidol ile etkileşip etkileşmediği değerlendirildi. Bu amaçla, morfin peleti uygulanarak morfine bağımlı kılınmış sıçanlarda yoksunluk belirtilerine etkileri araştırıldı. Ayrıca, koşullanmış yer tercihinde, tek başına veya morfin ve haloperidol ile birlikte kullanıldığında pekiştirici ve ödüllendirici özelliğe etkileri değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Drogların Kötüye Kullanımı

Güçlü keyif duygusuna neden olan veya algılamayı değiştirebilen psikoaktif drogların tıbbi olarak onaylanmamış biçimde kullanılmaları kötüye kullanım (suistimal) olarak adlandırılır. Bir maddenin kötüye kullanılmaya yatkınlığı, fizyolojik veya psikik etkilerinden biri veya ikisi ile bireyi maddeyi kötüye kullanma veya maddeye bağımlı kılma olasılığı yaratan özelliği olarak tanımlanmıştır (Rinaldi ve ark. 1988). Bu özellikteki drogların sürekli ve uzun süreli kullanımı beyinde yaygın uyumsal (adaptif) değişikliklere yol açarak, amaç dışı drog kullanımını zorlayıcı (kompulsif) tutsaklığa dönüştürebildiğinden, drogların kötüye kullanımın önlenmesi için ulusal ve uluslararası yasaların düzenlenmesi gerekir (Baltster 1991). Drog, birey ve çevre ile ilgili çeşitli değişkenler, kötüye kullanım ve tutsaklığın oluşması olasılığında etken rol oynar. Drog ile ilgili değişkenler arasında çok çabuk gelişen *kendini iyi hissetme duygusu yaratma yeteneği* bulunur. Yoğun olarak hoş giden duygular oluşturan droglar tekrarlayan kullanıma daha yatkındır ve bu drogların kullanımı teşvik eden pekiştirici etkileri daha fazladır. Ne kadar güçlü pekiştiri yaparlarsa kötüye kullanım olasılıkları da o kadar artar. Drogların kötüye kullanımı bağımlılık gelişmesine yol açarken, bağımlılık gelişen droglar da tıbbi amaç dışında drog kullanımına neden olur. Bağımlılık; drogun istenmeyen etkileri, yüksek miktarlarda kullanıma bağlı toksik etkileri ve kullanıma birden son verildiğinde ortaya çıkan yoksunluk sendromu ile önemli bir tıbbi ve sosyal sorun oluşturur (Hadidi ve ark. 2009). Bağımlılık gelişen bireyde algılama zayıflar, kaygı, depresyon ve benzeri psikik bozukluklar ortaya çıkar. Ayrıca hepatit, AIDS gibi infeksiyon hastalıklarına yakalanma riski artar. Bağımlı olduğu drog veya maddeyi sürekli arama davranışı gösteren, temizlik ve beslenmesini göz ardı eden ve sosyal sorumluluklarından uzaklaşan bireyin risk almaya ve suça eğilimi artar. Bu durum ailevi ve ekonomik sorunlara ve iş gücü kaybına neden olur. Ayrıca, tedavi ile drogdan arındırılan kişilerde yeniden başlama oranının yüksek olması da ayrı bir klinik sorun oluşturur (Ronald ve ark. 1992).

2.2. Drog Bağımlılığı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) *bağımlılığı*, psikotrop bir madde ile santral sinir sistemi arasındaki etkileşmeden doğan ve keyif oluşturuvcu etkiyi sağlamak veya yoksunluğun vereceği huzursuzluktan sakınmak için devamlı veya aralıklı olarak bir maddenin alındığı, psişik ve bazen de fiziksel nitelikli bir durum olarak tanımlamaktadır. Bu tanımda, psikotrop madde kapsamına başta morfin ve diğer opioidler olmak üzere, barbitüratlar, benzodiazepinler ve benzeri droglar ile kokain, alkol, nikotin ve esrar gibi farmakolojik etkinliği olan maddeler girer. Droglara ve maddelere karşı gelişen bağımlılık temel özellikleri ile özdeştir. Amerikan Psikiyatri Derneği, kötüye kullanım ve tutsaklığın davranışsal sendrom olduğunu, biyolojik fenomen/olgu olan ve laboratuarda kesin tanısı ve klinikte doğru teşhisi mümkün olan fiziksel bağımlılıktan fark gösterdiğini öne sürmüştür. Ancak dernek, gözden geçirilen son değerlendirmesinde “tutsaklık” yerine drog/madde bağımlılığı tanımını uygun bulmuştur (DSM IV, 1994). *Tutsaklık* bağımlılarda zorlayıcı drog kullanımı ile eş anlamlı olarak kullanılmakta ve *bağımlılık* (tutsaklık) maddeye bağlı belirgin sorunları olmasına karşın bireyin maddeyi kullanmayı sürdürdüğünü gösteren semptomlar kümesi (takımı) olarak tanımlanmaktadır. Semptom listesinde, tolerans ve yoksunluk semptomları olmasına karşın, ne tolerans ne de yoksunluk madde bağımlılığı teşhisi için gerekli veya yeterli görülmektedir. Bağımlılık üç veya daha fazla semptom gerektirirken, kötüye kullanım için bir veya iki semptom yeterli bulunmaktadır. Öte yandan bir görüşe göre, bağımlılık her zaman drog kullanımına ilişkin değildir, psikoaktif olmayan çeşitli sınıftaki droglar, örneğin damar daraltıcı veya bronş gevşetici semptomimetikler, damar genişletici organik nitratlar ile de ortaya çıkabilir. Tutsaklık ise ilişkili ipuçlarına yanıt olarak oluşan açlıklar ile tetiklenen zamanlarda zorlayıcı, olumsuz sonuçlarına karşın tekrarlayan drog kullanımını içerir (Kayaalp 2005; Brunton ve ark. 2006).

Bağımlılık, bir görüşe göre santral sinir sisteminde, nöronlardaki uyumsal değişikliklere bağlı olarak oluşur (Koob ve Bloom 1988). Bu değişiklikler, maddelerin etkiledikleri nöronlarda ve onların etkinliklerini kontrol eden nörohümorale sistemlerde ortaya çıkar. Değişikliklerin, hedef nöronlardaki reseptörlerde, reseptöre kenetli yapılarda ve reseptör sonrası olaylarda, genelde maddenin etkilerine karşı yönde gelişen ve santral sinir sisteminin var olan dengesini korumaya yönelik düzenlemeler olduğu düşünülmekle birlikte kesin olarak tanımlanmış bir mekanizma bulunmamaktadır.

Örneğin, opioid bağımlılığının altında yatan mekanizmaları açıklayan pek çok varsayım sunulmuştur (Koob ve Bloom 1988; Wang ve ark. 1998). Bağımlılık gelişimine çoğu zaman tolerans gelişimi de eşlik eder. *Tolerans*, madde kullanımına karşı nöron düzeyinde gelişen uyumsal değişikliklere bağlı olarak, beklenen etkinin oluşması için daha yüksek miktarların kullanılmasının gerektiği durum olarak tanımlanır. Bu nedenle, bağımlılık ile toleransın aynı mekanizmalar ile gelişebildiği, nöroadaptif değişmelerin kısmen veya tamamen tolerans oluşmasına da katkıda bulunabildikleri öne sürülmektedir (Ueda ve ark. 2003).

Bağımlılık tanımından da anlaşıldığı gibi, fiziksel ve psişik olmak üzere iki ayrı biçimde ortaya çıkar. *Psişik bağımlılık*, maddenin ruhsal durumda ve davranışta yaptığı hoş giden değişikliğin pozitif pekiştirici etkisine bağlı olarak gelişir ve maddeyi almaya devam etme isteği ile kendini gösterir. Maddeye karşı var olan psişik özlem bireyi yeniden kullanmaya yönelik davranışa iter. *Fiziksel bağımlılık* ise bir drogun tekrarlayan uygulanımı tarafından oluşturulan değişmiş fizyolojik durum olup, “*yoksunluk*” olarak adlandırılan bir grup stereotipik davranışın ortaya çıkışını önlemek için drogun sürekli kullanımını gerektirir. Fiziksel bağımlılığa çoğu zaman psişik bağımlılık eşlik eder (Rinaldi ve ark. 1988; Kayaalp 2005).

Fiziksel bağımlılıkta temel özellik drog kesildiğinde yoksunluk (abstinence, withdrawal) sendromunun oluşmasıdır. Drog yoksunluğu semptomları tipik olarak kaygı, huzursuzluk (disfori) ve drog açlığı karışımı olarak tanımlanır. Drogları çekilen hastalar bu semptomları yakınma olarak adlandırır; semptomlar doğaları gereği tiksindiricidir ve drog bağımlılığının sürdürülmesini ve sürekli drog kullanma isteğini teşvik eder. Fiziksel bağımlılığın derecesi ortaya çıkan yoksunluk sendromunun şiddeti ile ölçülür. Kullanım süresinin uzunluğu ve kullanılan günlük miktarların yüksekliği ile orantılı olarak fiziksel bağımlılığın derecesi artar ve yoksunluk sendromu da o oranda şiddetli olur. Farmakolojik olarak aynı grupta yer alan droglar farklı derecede fiziksel bağımlılığa yol açabilir. Aynı derecede fiziksel bağımlılık oluşturan drogların farmakokinetik özelliklerindeki farklılıklar nedeni ile de yoksunluk sendromu şiddeti değişebilir. Yarılanma ömrü uzun olanlarda vücuttan kaybolmanın uzun bir süre alması, belirtilerin daha geç ortaya çıkmasına ve daha hafif olmasına neden olur. Öte yandan fiziksel bağımlılığın gelişme hızı da her madde için aynı değildir. Bazı maddelere karşı hızlı, bazılarına karşı yavaş gelişir.

Yoksunluk sendromu, drogun kesilmesi-çekilmesi veya farmakolojik antagonistinin verilmesi ile ortaya çıkan bir tablodur. Bu tablo, antagonist kullanıldığında onun vücuttan uzaklaştırılmasına kadar sürer. Drogun kesilmesi ile ortaya çıkan yoksunluk sendromunda ise başlangıçta şiddetli olan belirtiler giderek azalarak ortadan kalkar. Bu durum, nöronlardaki bağımlılık oluşumuna yol açan uyumsal değişikliklerin geriye dönüşümlü olduğunu gösterir. Yoksunluk sendromu, drogun bilinen etkilerinin karşıtı niteliğindeki belirti ve yakınımıldardan oluşur. Bu nedenle, kaygı giderici bir drog için kaygı, uyuşukluk yapan bir drog için aşırı hareketlilik ve iştah azalması yapan bir madde için iştah artışı yoksunluk sendromu belirtilerinin başında gelir. Yoksunluk sendromunun etkilerinden kaçınmak için drogu almayı sürdürmeye yönelik davranış, bağımlılık gelişiminde negatif pekiştirici özellik sağlar. Yoksunluk sendromu, maddenin veya onunla çapraz bağımlılık gösteren bir başka drogun verilmesi ile düzeltilebilir. *Çapraz bağımlılık*, bir drogun diğeri bir droga bağımlı olan kişide ortaya çıkan yoksunluk belirtilerini giderebilmesi ve böylece o droga karşı var olan fiziksel bağımlılık durumunu sürdürebilmesidir. Droglar arasında çapraz bağımlılık tam olduğunda yoksunluk belirtilerinin tümü, kısmi olduğunda ise bir bölümü düzelir (Rinaldi ve ark. 1988; Brunton ve ark. 2006).

2.2.1. Bağımlılık Oluşumunda Pekiştirici ve Ödüllendirici Etki

Bağımlılık oluşturan drogların önemli bir ortak farmakolojik özelliğı pekiştiri (reinforcement) yapıcı etkilerinin olmasıdır. Bir drogun duygudurumda yaptığı değişme haz oluşumu veya keyif artışı şeklinde ortaya çıkıyor ise ve bu durum onun tekrar tekrar kullanımını veya onsuз edememe davranışını teşvik ediyorsa, böyle bir madde pekiştiricidir. Bu tür pekiştiri olumlu (pozitif) pekiştiri olarak kabul edilir. Bağımlılık yapan drogu kesmenin veya bulamamanın keyifte yapacağı azalma, bu duruma düşmekten sakınmak için onu almaya devam etmeyi teşvik ediyor ise bu tür pekiştiri olumsuz (negatif) pekiştiri olarak değerlendirilir. İnsan ve hayvanlardan elde edilen veriler, bağımlılık gelişen drog ve maddelerin ödüllendirici etkileri olduğunu da ortaya koymuştur (Masukawa ve ark. 1993; Porsolt 2002; Balster ve Bigelow 2003; Katzung 2007). Opioidler, barbitüratlar, benzodiazepinler, kokain, amfetamin, tetrahidrokannabinol, fensiklidin, nikotin ve alkol gibi drog ve maddelere bağımlılık gelişmesinde ve onların ödüllendirici ve pozitif pekiştirici etkilerinde

mezokortikolimbik yolağın ve dopaminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Shultz 1997; Bardo 1998; Spanagel 1999; Martin-Soelch ve ark. 2001; Nestler 2005). Ödüllendirici ve pekiştirici etki kötüye kullanılan drog ve maddelerin de ortak özelliğidir (Porsolt ve ark. 2002). Deney hayvanlarında ve kısıtlı insan çalışmalarında ödüllendirici ve pekiştirici etki ve kötüye kullanıma yatkınlık ortaya konulabilmektedir (Balster 1991).

2.3. Beyin Ödüllendirme Sistemi

2.3.1. Ödül

Ödül, davranış biçimlerini kuvvetlendiren ve üreten biyolojik veya bilişsel uyarıcıdır. Ödül; davranışın sürdürülmesini sağlar, tükenmişliği önler ve olumlu duygulanımın ortaya çıkmasını sağlar (Koob 1996; Shultz 1998). Ödül gibi cezanın da davranışta önemi büyüktür. Ödül ve ceza merkezleri, hareketlerin, dürtülerin, nefretin, güdülenmelerin (motivasyonların) kontrolünde en önemli alanlardır (Guyton ve Hall 2006). Hayvan deneyleri, bir ödül ya da cezaya neden olmayan duysal deneyimlerin çok güç hatırlandığını göstermiştir (Ressler 2004). Beyinden elde edilen elektriksel kayıtlar yeni kazanılmış duysal uyarıların daima çeşitli kortikal alanları uyardığını gösterir. Ancak, uyarı tekrarlanırsa da duysal deneyim bir ceza veya ödül duygusu oluşturmuyorsa, kortikal yanıtlar neredeyse tamamen söner. Böylece hayvan özgül duysal uyarana alışır ve artık onu umursamaz, ihmal eder. Eğer uyarı ceza ya da ödüllenebilir bir davranışa neden oluyorsa kortikal yanıt, uyarı tekrarlandıkça söneceği yerde daha da şiddetlenir. Bu durumda yanıtın pekiştirildiğinden, hayvanın ödül ve cezaya neden olan duysal uyarılar için kuvvetli bellek izleri oluşturduğundan söz edilir. Çeşitli limbik yapıların, özellikle duysal uyarıların, duygudurumun (afektif) doğası ile ilgili olduğu açıktır, yani duysal uyarı ya hoşaya gider ya da hoşaya gitmez. Ödül ve ceza, doyum veya tikslenme olarak da adlandırılır. Belirli limbik alanların elektriksel yolla uyarılması hayvanın hoşaya giderken veya doyum sağlarken, diğer bölgelerin uyarılması ağrı, korku, savunma ve kaçma reaksiyonlarını veya tüm diğer cezalandırma davranışlarını doğurur. Beyninin farklı bölgelerine elektrot yerleştirilen bir hayvan, üzerine bastığında bir uyarıcı ile elektriksel bağlantı sağlayan bir pedal içeren kafese konulduğunda, pedala basarak elektrotların yerleştirildiği bölgeleri uyarabilir. Bölgenin uyarılması hayvana ödüllendirilme duygusu

veriyorsa, hayvan pedala tekrar tekrar basar (Shankaranarayana ve ark. 1998).

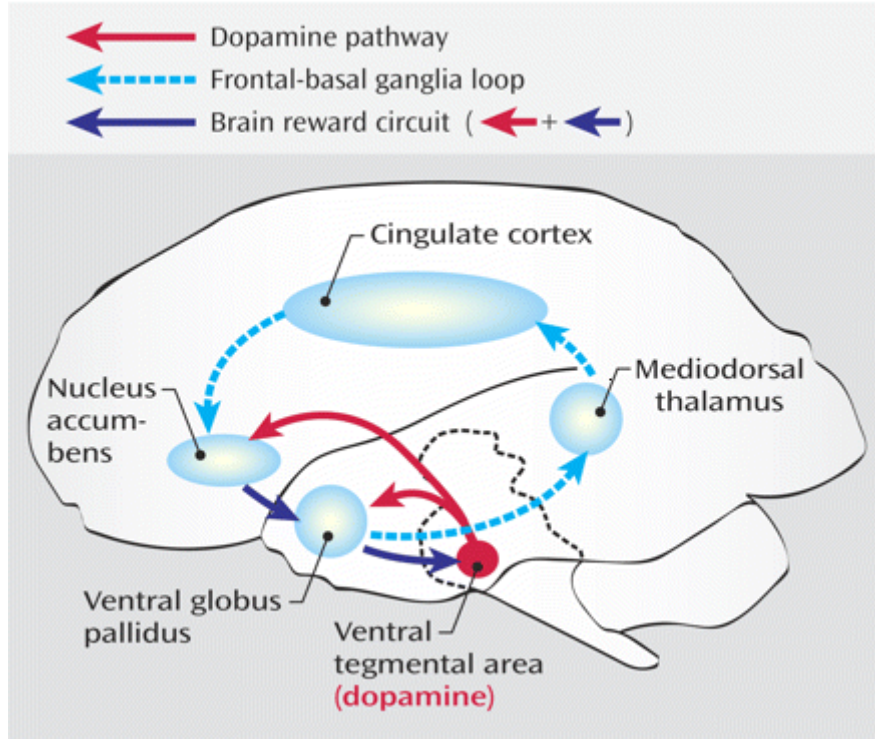
Yukarıdaki yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, başlıca ödül merkezlerinin medial ön beyin demeti boyunca yer aldığı, özellikle hipotalamusun lateral ve ventromedial çekirdeklerinde bulunduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, daha az güçlü ödül merkezleri olarak; septum, amigdala, talamusun bazı alanları ve bazal gangliyonlar da tanımlanmıştır (Bardo 1998; Martin-Soelch ve ark. 2001). Maymunlarda yapılan ödüllendirme çalışmalarında, hayvan bir ödülün oluşacağını öngörmeyi öğrendiğinde, örneğin meyva suyu ile ses gibi bir uyarıyı eşleştirebildiğinde, dopamin nöronlarının ödüle yanıt vermeyi bırakıp, koşullu uyarı olarak ses ortaya çıktığında ateşleme hızlarını artırdıkları, eğer ödül öngörülür, fakat elde edilemezse, sesin ardından meyva suyu gelmezse, bazal etkinliklerinin altına indikleri ve tamamen sessiz kaldıkları gösterilmiştir (Wise 2006). Bu veriler, mesolimbik dopaminerjik sistemin sürekli ödül durumunu izleyerek, etkinliğini ayarladığını düşündürmektedir.

2.3.2. Ödül Yolakları

Amigdala, hipokampus, prefrontal korteks, orta beyinde ventral tegmental alan ve beyin sapı otonom merkezleri gibi limbik yapılardan doğan, duygulanım ve güdülenme ile ilgili bilgiyi ileten uyarılar, ödüllendirme merkezi olan nukleus akkumbens'te birleşir (Şekil 2-1). Nukleus akkumbens ve diğer ön beyin alanlarına giden mezokortikolimbik dopaminerjik yolak; ödül yanı sıra, uyanç, yeme dürtüsü, besin arayışı, iştah, lokomotor aktivite, duygu-durum ve cinselliğin düzenlenmesinde veya davranışsal yanıtın oluşturulmasında önem taşır. Ödül ile ilişkili uyarıların düzenlenmesinde, lateral hipotalamus ile nukleus akkumbens arasında işlevsel bir bağlantı olabileceği öne sürülmektedir.

Ventral tegmental alandan başlayan nukleus akkumbens ve diğer ön beyin alanlarına giden ödüllendirme sisteminin nöronlarının çoğu dopaminerjiktir. Ventral tegmental alana, prefrontal korteksten, amigdaladan, *locus coeruleus*'tan, ventral tegmental alandaki ara nöronlardan veya geriden düzenleme kangalı aracılığı ile nukleus akkumbens'ten eksitator veya inhibitör uyarılar gelir. Ventral tegmental alandaki dopamin nöronlarının ateşlenmesi ile nukleus akkumbens ve prefrontal kortekste büyük miktarlarda dopamin salıverilir. Ventral tegmental alan ve nukleus akkumbens'teki dopaminerjik nöronların etkinliklerinin düzenlenmesinde; opioidlerjik,

GABA'erjik, kolinerjik, serotonerjik ve N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksaolpropionik asid (AMPA) ve kainat reseptörleri aracılığı ile glutamaterjik mekanizmaların rol oynadığına ilişkin pek çok veri bulunmaktadır (Spanagel ve Weiss 1999; Di Ciano ve ark 2001; Nestler 2005; Filip ve Frankowska 2008).



Şekil 2-1: Beyin ödül yolları (Miller ve ark. (2006) 'dan alınmıştır)

2.3.3. Bağımlılık Oluşumu ve Ödül İlişkisi

Mezokortikolimbik dopaminerjik sistemin, bağımlılık oluşturan drogların ödüllendirici etkinliklerinin oluşmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. *Bağımlılığın dopamin varsayımı*'nda keyif ve ödülün nörokimyasal karşılığının mesolimbik dopaminerjik sistem olduğu öne sürülmüştür. Deney hayvanlarının bir pedala basarak ventral tegmental alanı elektriksel olarak uyarmaları, mesolimbik dopaminerjik sistem ile ödüllendirici ve pekiştirici etki arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bağımlılık yapan drogların ventral tegmental alana yerel veya genel uygulama ile verilmeleri, güçlü pekiştirici etki ve dopamin salıverilmesine yol açar. Bu durum onların

ödüllendirici özelliğe sahip olduklarını gösterir (Wood 1983; Spanagel ve Weiss 1999; Martin-Soelch ve ark. 2001; Pierce ve Kumaresan 2006).

2.4. Deney Hayvanlarında Ödüllendirici ve Pekiştirici Etkinin Değerlendirilmesi

Drogların ödüllendirici ve pekiştirici özellikleri olup olmadığını araştırmak ve böylece bağımlılık yapma ve kötüye kullanılmaya yatkınlıklarını öngörüselle olarak değerlendirmek amacı ile en çok kendi-verme (self-administration) ve koşullanmış yer tercihi (conditioned place preference) yöntemleri kullanılmaktadır.

2.4.1. Kendi-Verme Testi

Bu testte, bağımlılık yapıcı maddeleri deney hayvanının tekrarlanan ve ısrarlı biçimde kendine vermesi değerlendirilir. İlk olarak Olds ve Milner (1954) tarafından gösterilen, pozitif pekiştirici etkiye bağlı olarak sıçanın bir pedala basarak beyindeki belirli ödüllendirici bölgelere yerleştirilmiş elektrotları uyarması (intrakranyal self-stimülasyon) kendi-verme testinin temelini oluşturur. Kendi-verme testi farklı biçimlerde uygulanır. Devamlı kendi-verme testinde, hayvanın (sıçan ve maymunun) birkaç haftalık bir süre boyunca istendiği zaman ve istendiği miktarda drogu kendine ven içi veya ağızdan vermesi sağlanır (Meisch ve Carroll 1987 pp. 143-160; Ettenberg 2009). Günlük drog tüketiminde artma olup olmadığı incelenir. Çapraz kendi-verme testinde, hayvanın serum fizyolojik ve denenecek drog çözeltisini belirli bir süre, sıra ile kendine vermesi sağlanır. Tüketilen miktarlar karşılaştırılarak drogun pozitif pekiştirici yapıp yapmadığı anlaşılır. Drog seçimi yönteminde, venasına çift lümenli bir katater yerleştirilen ve aynı anda denenecek drog çözeltisi ile serum fizyolojik verilen hayvanın bir pedala basarak iki çözelti arasında tercih yapması değerlendirilir. Bu testler, edimsel (operant) koşullama yöntemleridir. Yani pekiştirici özellikteki bir maddenin hayvandaki deneyimi bir yanıtının oluşması koşuluna bağlıdır. Yanıtın sıklığında ve büyüklüğündeki artışlar drogun uygulanmasının pekiştirici olduğuna delil sayılır. Pekiştirme çalışmalarında edimsel tekniğin kullanılmasında bazı kısıtlamalar bulunur. Örneğin, koşullama eğitimi sırasındaki tekrarlayan yerel drog mikroinjeksiyonu beyin dokusunda hasara yol açabilir. Tekrarlayan uygulama tolerans ve fiziksel bağımlılığa yol açarak pekiştirici ile karıştırılabilir (Bardo ve Bevins 2000).

2.4.2. Koşullanmış Yer Tercih Testi

Koşullanmış yer tercihi testi, drogların pekiştirici etkilerini değerlendirmede ve kötüye kullanıma yatkınlıklarını taramada geçerli ve yararlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kolay uygulanabilirliği, çabukluğu ve ekonomik olması nedeni ile sık kullanılır (Roma ve Riley 2005).

Koşullanmış yer tercihi, ödül ve belirli beyin bölgeleri arasında işbirliği oluşumunu gerektiren bir öğrenme yöntemi olup (Ferbinteanu ve McDonald 2001; Kawasaki ve ark 2005), temeli klasik koşullamaya dayanır. Klasik koşullama ilk kez Rus fizyolog İvan Pavlov'un (1849-1936), köpeklerle yaptığı deneylerde eti görmeden zil sesini duyan hayvanın koşullu refleks ile salyasının akmaya başladığını saptaması ile tanımlamıştır. Koşullu refleksin ortaya çıkması köpeklerin zili et verilmesi ile eşleştirmeyi, aralarında bir bağ kurmayı öğrendiğini göstermektedir. Eti gören hayvanın salya akıtması koşulsuz tepki olup, et öğrenilmeden, organizmaya ilk defa verildiğinde belirli bir tepki ortaya çıkarabilen koşulsuz uyarandır. Bu deneylerin sonuçlarına göre; zil sesi bir süre koşulsuz uyarana birlikte verildikten sonra koşulsuz uyarının tepkisini ortaya çıkaran koşullu uyarana, zil sesine karşı salya salgılama, koşullu uyarana karşı hayvanın gösterdiği öğrenilmiş koşullu tepkidir. Deney hayvanına sürekli olarak zil çalıp hiç et gösterilmezse koşullu refleks söner.

Yer koşullamasında deney hayvanları, drog verilmesi ile oluşturulan koşulsuz uyarana uygulanmasını, ayırt edici nötral çevresel ipuçları ile belirgin olarak eşleştirmek üzere eğitilirler. Daha sonra koşulsuz uyarana ile eşleşmiş ve eşleşmemiş ipuçlarını içeren çevrelere bırakılırlar. Hayvanlar koşulsuz uyarana doğasına uygun olarak ipuçlarına yaklaşır, sakınır veya ilgisiz kalırlar. Hayvanların basitçe test bölmesinde gezinerek, çeşitli çevresel ipuçlarına maruz kalması dışında farklı koşulsuz uyarana ile de yer koşullaması oluşturulabilir. Yem verilen çevre aç hayvanlarda koşullanmış yaklaşma davranışlarına yol açarken, hayvanlarda belirgin hoşnutsuzluk (aversion) oluşturan maddeler koşullanmış kaçınma/sakınma (avoidance) davranışlarına neden olur. Deney hayvanlarının; ödüllendirici etkisi olan morfin, enkefalin, etanol, amfetamin ve benzeri drog ve maddelerin uygulandığı çevrede, serum fizyolojik uygulanmış çevreye göre daha fazla kaldığı (Mucha ve ark.1982), antidopaminerjik drogların uygulandığı çevrede (Spyraki ve ark 1982) veya morfine bağımlı kılınmış hayvanların nalokson verilerek yoksunluğa düşürüldükleri çevrede, tiksindirici sonuçları nedeni ile

serum fizyolojik uygulanmış çevreye göre daha az zaman geçirdikleri gösterilmiştir (Kawasaki ve ark. 2005).

Koşullanmış yer tercihi değerlendirmelerinde iki veya üç bölmeden (odacıktan) oluşan düzenekler kullanılır. İki bölmeli düzenekte, duvarları ve zemini farklı, boyutları aynı ve tabanı kare veya dikdörtgen olan ve bir giyotin kapı ile ayrılmış iki bölme bulunur. Kapı koşullama döneminde kapalı, ön test ve test sırasında açık tutulur. Bölmelerin üzerinde saydam bir kapak bulunur. Üç bölmeli düzenekte, duvarları farklı renkte, boyutları aynı ve tabanı kare veya dikdörtgen olan iki bölme ile bölmelerin arasında duvarları ve zemini değişik renkte küçük bir bölme yer alır. Bölmelerin kapakları ve ara bölme ile olan kapıları iki bölmeli düzenekteki gibidir. Bölmelerin duvarlarında farklı renkler, farklı çizgi ve şekiller bulunur. Zeminlerin yüzeyi düz veya pürüklü olup, tahta, plastik, akrilik, kumaş, çubuklu veya delikli metal gibi malzemelerden oluşturulur. Bazı çalışmalarda özel kokuları olan farklı zemin malzemeleri kullanarak koku ipuçları da eklenebilir. Düzenekler, genellikle duvarda bulunan bir floresan lambadan (40 W) belirli bir uzaklığa (50 cm) yerleştirilir. Karanlık köşelerden sakınmak için düzeneklerde bölmelerin saydam duvarları eşit aydınlatma sağlar.

Koşullanmış yer tercihi değerlendirmelerinde genel olarak ön test, koşullandırma ve test dönemlerinden oluşan protokollar kullanılır. Ön testte; deney hayvanının koşullanmış yer tercihi düzeneğindeki görme, dokunma veya koku duyuları ile anlaşılan farklı iki bölmeyi tercihi değerlendirilir. Bu değerlendirme, hayvan iki bölmede serbestçe gezinirken her bir bölmede geçirdiği süre ile tanımlanır. Koşullandırma döneminde, drog veya serum fizyolojik uygulandıktan sonra sıra ile iki bölmeden birine bırakılan hayvanın çevresel ipuçları ile drog etkisini eşleştirecek öğrenmeyi kazanması sağlanır. Koşullandırma döneminin sayısı ve uzunluğu değişebilir. Koşullandırmadan sonra hayvan, bir uygulama yapılmadan, iki bölme arasında serbestçe gezebilecek biçimde düzeneğe konularak test edilir. Hayvanın, ödüllendirici uyarana maruz kaldığı bölmede geçirdiği süredeki artış, koşullanmış yer tercihi olarak kabul edilir. Drogun ödüllendirici etkisi ve droglu eşleşmiş bölmede maruz kalınan duygusal (afektif) durum arasındaki birliktelik, bölmenin teşvik edici, özendirici özelliklerinin kazanılmasını, yani nötral uyarının koşullu uyarana dönüşmesini, sağlar. Koşullanmış yer sakınması da koşullanmış yer tercihindeki aynı

ilkelere dayanır. Koşulsuz uyaran “itici” olduğunda, drog ile eşleşmiş bölmede olumsuz birliktelik, bölmenin “uzaklaştırıcı” özellik kazanmasını sağlar.

Koşullamadan önce tüm hayvanların düzeneklerde aynı bölmeyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde tercih etmeleri, yanlı ve yansız düzenek kavramını ortaya çıkarmıştır. Çoğunlukla, hayvanlar doğal olarak duvarları koyu renk olan bölmeleri açık renk olan bölmelere tercih ederler. Yansız düzeneklerde drog ile eşleşmiş bölme düzenlemesi rastgele yapılarak, seçenekler arasında eşit olarak dağıtılıp yansız tasarım yöntemi (Rezayof ve ark. 2006), yanlı düzeneklerde ise drog uygulamaları tercih edilmeyen tarafta yapılarak yanlı tasarım yöntemi (Cunningham ve ark 2003) uygulanır. Yansız ve yanlı düzenekte çalışma, bazı yönleri ile birbirine üstünlük gösterir (Roma ve Riley 2005). Yansız yöntemi, olasılıkla tercih edilmeyen bölmenin yaratacağı kaygı olmadığından daha “saf” ödül ölçümü olarak değerlendiren araştırmacılar bulunmaktadır (Davis ve ark. 2007). Karşıt olarak yanlı yöntemi “tavan etkisi” olmadığı için daha tercih edilir bulan araştırmacılar vardır (Roma ve Riley 2005).

2.5. Deney Hayvanlarında Morfin Bağımlılığı ve Yoksunluğu Oluşturulması

2.5.1. Bağımlılık Oluşturma Yöntemleri

Morfin bağımlılığı ile ilgili hayvan modelleri, klinik deneyime koşut veri sağladıkları, yoksunlukta yeni tedavileri denemede ve daha önemlisi yoksunluğun biyolojik temellerini anlamakta yararlı olabildikleri için önem taşırlar. Opioidlerle uzun süre yapılan çalışmalara dayanılarak, fiziksel bağımlılık değerlendirmesinde iyi tanımlanan yöntemler geliştirilmiştir (Suzuki 1990). Fare ve sıçanlarda morfine fiziksel bağımlılık geliştirilmesi; içme suyuna (Gellert ve Holtzman 1978) veya yeme (Yanaura ve ark. 1975) morfin eklenmesi, deri altına morfin peleti (Eroğlu ve Koyuncuoğlu 1979; Montgomery ve Dafny 1987) veya mini osmotik pompa (Alcaraz ve ark. 1996) yerleştirilmesi, yavaş salınan morfin emülsiyonlarının deri altına uygulanması (Salem ve Hope 1998), sürekli morfin infüzyonu yapılması (Kishioka ve ark 1996) veya tekrarlayan deri altı (Streel ve ark. 2006) ve periton içi (Dougherty ve ark. 1987; Koyuncuoğlu ve ark. 2001) morfin enjeksiyonları ile oluşturulur. Özellikle enjeksiyon ile yapılan uygulamalarda bağımlılık oluşturma protokolları değişiklik gösterir. Morfin

injeksiyonları; kısa süre (Houshyar ve ark. 2001; Streel ve ark. 2006) veya sabit dozda (Dravolina ve ark. 1999) veya giderek artan dozda (Houshyar ve ark. 2001; Streel ve ark. 2006) uzun süre, düşük veya çok yüksek dozda günde 1 kez veya daha fazla olmak üzere çok çeşitli biçimde yapılmaktadır. Farelerde pelet yerleştirerek morfin bağımlılığı oluşturulması ilk kez Maggiolo ve Huidobro (1961) tarafından gösterilmiştir. Sıçanların sırt veya boynunda deri altına 75 mg baz morfin içeren 1-3 adet peletin yerleştirilmesi sabit hızda uzun süren morfin serbestlemesi sağlar (Montgomery ve Dafny 1987) ve 48-72 saat içinde belirgin fiziksel bağımlılık oluşturur (Dafny ve Reyes-Vasquez 1987). Fiziksel bağımlılığın derece ve şiddetinin, doz ve uygulama sıklığı ve süresinden etkilendiği ve sıklığın en önemli etken olduğu iyi bilinmektedir (Deneau ve Seevers 1964).

2.5.2. Yoksunluk Oluşturma Yöntemleri ve Yoksunluk Belirtilerinin Değerlendirilmesi

Opioid yoksunluğu, drogun uzun süre baskıladığı sistemlerde genellikle bir geriye tepme şeklinde aşırılık gelişmesi ile ortaya çıkan belirtilerden oluşur (Herz ve Blasig 1974). Yoksunluğun şiddeti fiziksel bağımlılığın derecesi ile doğrudan ilişki gösterir. Opioid uygulanan deney hayvanlarında, drogun birden kesilmesi/çekilmesi ile (Papaleo ve Contarino 2006) veya nalokson (Blasig ve ark. 1973) ve naltrekson (Jungnickel ve Chahl 2002) gibi opioid antagonisti uygulanması ile yoksunluk oluşturulur. Drogun kesilmesi ile kendiliğinden oluşan yoksunluk sendromunda belirtiler, opioid antagonistleri ile tetiklenen/hızlandırılan (precipitated) yoksunluk sendromundaki belirtilere göre daha hafif olarak ortaya çıkar. Yoksunluğa giren fare ve sıçanlar, tipik olarak yaygın huzursuzluk ile kendini gösteren motor aktivite artışı, ıslak köpek silkelenmesi olarak tanımlanan vücut titremeleri, diş gıcırdatma, sıçrama, uçma, aşırı feçes oluşumu, ishal, ağırlık kaybı, gözyaşı, burun akıntısı, göz kapağında düşme (pitozis), donma, uzanma, anormal duruş (postür), işeme (miksiyon), tremor, ereksiyon, ejakülasyon, ses çıkarma (vokalizasyon), şahlanma ve süslenme (grooming) gibi çeşitli motor ve otonom belirtiler gösterirler. Çalışmalarda, belirtilerin çoğu ile, ana belirti olarak nitelendirilen birkaç belirti ile veya tek bir belirti ile yoksunluk değerlendirilmektedir (Blasig ve ark. 1973; Dafny 1983; Bhargava 1995; Kotlinska 2001). Bazı belirtilerin algoritmalar yardımı ile bir araya getirilerek, örneğin Gellert-

Holtzman skoru, değerlendirilmesi de sıkça yapılmaktadır (Gellert ve Holtzman 1978; Espejo ve ark. 2001; Wang ve ark. 2004; Xiang ve ark 2006).

2.6. Biperiden

Biperiden, triheksifenidil ve benztropin mesilat gibi santral etkili antikolinergik bir drog olup, parkinson belirtilerinin azaltılmasında kullanılır. Ayrıca, diğer antikolinergikler gibi şizofrenili hastalarda antipsikotik tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan akut distonik reaksiyonlar ve parkinson sendromu gibi istenmeyen etkilerin tedavisinde kullanılır. Bu nörolojik etkiler özellikle D₂ dopamin reseptörlerinde güçlü antagonist etkileri olan eski antipsikotik droglar ile ortaya çıkar. Biperidenin antipsikotik tedaviye ek olarak ağız yolu ile verilmesi önleyici veya belirtiler ortaya çıktığında parenteral yol ile verilmesi tedavi edici etki sağlar. Antiparkinson etkisi çok güçlü değildir. Parkinsonun başlangıç döneminde tek başına veya ilerlemiş döneminde en etkili antiparkinson drog olan levodopaya eklenerek kullanılır. Asetilkolinin muskarinik reseptörlerinde antagonist eylemi ile antikolinergik etki gösterir. Antikolinergiklerin parkinsonda yarar sağlayıcı etki mekanizmalarının biyolojik temeli yeterince anlaşılmamıştır. Olasılıkla, sağladıkları yarar neostriatumda bulunan ve normalde bu yapının intrinsik kolinerjik yanıtını oluşturmada rol alan reseptörler üzerinde etki oluşturmalarına bağlıdır. Biperidenin istenmeyen etkileri antikolinergik özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. En fazla sorun oluşturanlar sakinleşme ve mental konfüzyondur. Ayrıca kabızlık, idrar retansiyonu ve yakını görmenin bozulmasına (sikloplejiye) bağlı bulanık görme yapar. Dar açılı glokomu olan hastalarda dikkatli kullanılır. Ağız yolundan alındığında çabuk emilir, sistemik biyoyararlanımı % 33 kadardır. Böbrek ve karaciğerden atılır. Yarılanma ömrü 11-36 saat arasında değişir. (Kayaalp 2005; Brunton ve ark. 2006; Katzung 2007).

2.6.1. Biperiden ve Diğer Santral Etkili Antikolinergik Drogların Kötüye Kullanılması

Santral etkili antikolinergik droglar şizofrenili hastalar veya kullanılmalarını gerektiren bir hastalığı olmayan kişiler tarafından keyif verici olarak kötüye kullanılmaktadırlar. Ucuz ve kolay elde edilebilmelerinin kötüye kullanılmalarını artırdığı belirtilmektedir (Christensen 2003). Hafif bağımlılık oluşturduğu öne sürülen bu droglar

fazla yüksek olmayan dozlarda keyiflenme, depresyondan uzaklaşma, enerjinin artması ve sosyalleşme sağlarken, toksik dozlarda halüsinasyon, oriyantasyon ve yakın belleğin bozulmasının ve paranoid davranışın eşlik ettiği psikoz benzeri bir duruma yol açarlar. Antikolinerjikleri kötüye kullananların başında, onların antipsikotiklere bağlı keyifsizlik yapıcı etkiyi giderici özelliğini fark eden şizofrenili hastalar gelmektedir. Şizofrenili hastalar arasında antikolinerjikler yanısıra opioid, ketamin, esrar, fensiklidin, kokain ve benzeri psikoaktif madde kullanımı görülme sıklığı da yüksektir (LeDuc ve Mittleman 1995). Hastalar bu maddeleri, Khantzian'ın (1985) *kendini tedavi etme* varsayımına göre hastalığın pozitif ve negatif belirtilerinden, karşıt görüşlü bazı araştırmacılara göre hastalığa eşlik eden stres ve depresyon gibi negatif duygulanımdan kurtulmak için kullanırlar (Potvin ve ark. 2003).

Antikolinerjikler arasında kötüye kullanıldığı en çok bildirilenler triheksifenidil, orfenadrin, biperiden, prosiklidin ve benztropindir. İlk kez bildirilen drog triheksifenidildir (Smith 1980; Grace 1997). Türkiye'de tıbbi amaçla en fazla kullanılan biperiden, antikolinerjikler arasında en fazla kötüye kullanılan drog olarak bildirilmiştir (Bolin 1960). Triheksifenidil ve biperiden uyarıcı ve enerji artırıcı etkinin eşlik ettiği bir keyif hali yaptığı halde (Buhrich ve ark. 2000), benztropin hafif sakinleştirici etkinin eşlik ettiği bir keyif (Kayaalp 2005) yapar. Biperiden kullanımı kesilen hastaların kaygı, huzursuzluk ve depresyondan yakındıkları, tekrar biperiden alındıklarında bu belirtilerin ortadan kalktığı bildirilmiş ve bu durum şizofreninin negatif belirtilerinde aşırı kolinerjik etkinliğin olabileceğine ilişkin veri olarak değerlendirilmiştir (Chamorro 1991). Şizofrenili hastalar yanı sıra morfin, amfetamin ve barbitürat bağımlısı hastaların, psikotropik etkileri nedeni ile arada bir veya düzenli olarak biperiden kullandıkları da bildirilmiştir (Schulte 1988).

2.7. Morfin

Afyon (opium), haşhaş (*Papaver somniferum*) bitkisinin yaş meyva kapsülünün (somununun) çizilmesi ile elde edilen özsuynun kurutulmuş şeklidir. Afyon ile ilişkili tüm bileşikler opioidler olarak, afyondan elde edilen ve morfin, kodein ve tebain gibi doğal ürünler ve pek çok yarı sentetik türev opiyatlar olarak adlandırılır. Opioidler etkilerini santral sinir sistemi ve periferde opioidlerjik reseptörler aracılığı ile gösterir. Enkefalinler, dinorfinler ve beta-endorfinler gibi endojen opioid peptidler opioid

reseptörlerinin doğal ligandlarıdır. Nalokson ve naltrekson opioid reseptörlerinde antagonist etki gösterirler.

Morfin hidroklorid veya sülfat tuzu şeklinde kullanılan doğal kaynaklı bir drogdur. İlk kez 1805 yılında Alman eczacı Serturmer tarafından afyondan izole edilmiştir. Opioiderjik reseptörlerin mü ve kappa alt tiplerinde agonist etki gösterir. Ağrı yolaklarında etki gösterir. Ayrıca, solunum, kalp-damar, mide-barsak ve nöroendokrin sistemlerin işleyişini etkiler. Analjezik etkisi güçlüdür. Bu etkiyi ağrı yolaklarını hem spinal hem de supraspinal düzeyde etkileyerek oluşturur. Spinal düzeyde omuriliğinin arka boynuzunda birinci ağrı nöronu ile ikinci nöron arasındaki sinapsta presinaptik mü ve kappa reseptörlerini uyararak gösterir. Ağrının algılanmasını her zaman engellemediği halde ağrıya karşı yanıtı azaltır. Hastanın endişe, kaygı ve gerginliğini azaltarak veya ortadan kaldırarak bir keyif hali yapabilir. Ağrısı olmayan kişilerde ise tersi bir etki gösterebilir. Ağrı kesici etkisinin ortaya çıktığı dozlarda uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı, bulantı-kusma, kan basıncında düşme, işeme güçlüğü ve kabızlık yapar. En önemli istenmeyen etkisi solunum merkezinin baskılanmasıdır. Doza bağlı olarak solunum depresyonu yapar. Akut zehirlenmede solunum merkezi üzerindeki etkisi nalokson verilerek geriye döndürülür. Ağız yolundan alındığında mide barsak kanalından tam olarak emilir. Ancak, karaciğerde ilk geçişte fazla yıkıldığı için ağız yolu ile fazla kullanılmaz. Kas içi ve deri altı uygulama ile verilir. Karaciğerde metabolize olur, metabolitleri idrar ve safra ile atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Devamlı olarak uzun süre uygulanması etkilerine tolerans gelişmesine neden olur. Tolerans reseptör duyarlılığının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Fiziksel bağımlılık yapabildiği için kötüye kullanılan drogların başında gelir. Bağımlılık gelişmiş kişide morfinin birden kesilmesi 8-12 saat sonra başlayan 7-10 gün içinde sonlanan yoksunluk sendromuna yol açar. Yoksunluk belirtileri bağımlılığın derecesine bağlı olarak değişen şiddette olur. Gözyaşı, burun akıntısı, terleme, esneme, huzursuzluk, göz bebeğinde büyüme, kan basıncında artma, taşikardi, kaz derisi görüntüsü, karın krampları gibi çeşitli belirtiler ortaya çıkar (Kayaalp 2005; Brunton ve ark. 2006; Katzung 2007).

2.8. Haloperidol

Haloperidol diğer antipsikotik droglar gibi şizofrenide, manik-depresif bozukluğun manik döneminde ve diğer psikotik bozukluklarda kullanılır. Butirofenon grubu antipsikotikler arasında yer alır ve bu gruptaki drogların prototipi olarak kabul edilir. İlk olarak Belçika'da Janssen tarafından 1950'lerin sonunda analjezik bir drog olan meperidenin türevi olarak geliştirilmiştir. Heterosiklik yapıda olup 4-fenilpiperidin türevidir. Farmakolojik etkileri bakımından fenotiazinlere benzer. Özellikle, fenotiazinlere dirençli veya alerjik olan psikoz olgularının tedavisi için tercih edilir. Dopaminin D₂ ve D₃ reseptörlerinde nisbeten seçici antagonist etki gösterir. Antipsikotik etkisi, mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistemlerde postsinaptik D₂ reseptörleri aracılığı ile olur. Antipsikotik etkisi güçlü, sakinleştirici etkisi fenotiazinlerin çoğuna göre daha zayıftır. Alfa-adrenerjik reseptörlerde antagonist etkisi de bulunduğundan, otonom sinir sistemini etkileyerek ortostatik hipotansiyon yapabilir. Ancak, antipsikotik dozlarda bu etki zayıf olarak ortaya çıkar. Antikolinerjik etkinliği bulunmakla birlikte, çok güçlü olmadığından tedavi sırasında antikolinerjik istenmeyen etkiler büyük sorun oluşturmaz. *Chemoreceptor trigger zone*'da dopaminin etkilerini önleyerek, bulantı ve kusmayı azaltır. Katalepsi, akatisia ve özellikle akut distoni gibi ekstrapiramidal bozukluklara sık yol açar. Kan diskrazilerine, karaciğerde zedelenmeye bağlı sarılığa, kalpte ritm bozukluklarına yol açabilir. Mide-barsak kanalından iyi emilir. Ancak, karaciğerden ilk geçişinde önemli ölçüde yıkılır. Kas içi verildiğinde, ağız yolu ile verilmesine göre daha fazla etkinlik gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü 12-22 saattir. Metabolize edildikten sonra veya değişmeden böbreklerden atılır (Kayaalp 2005; Brunton ve ark. 2006; Katzung 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmada İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde üretilen 260-320 g ağırlığında 139 adet erişkin Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar, 4-5 tanesi bir kafeste olmak üzere, ısısı 21-23°C olan ve doğal aydınlatmanın bulunduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışma süresince yem ve su alımı serbest bırakıldı. Bu çalışmanın etik kurul ilkelerine uygun olduğu, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 24/12/2007 tarihli toplantısında 98 sayılı kararla onaylanmıştır.

3.2. Droglar ve Uygulamalar

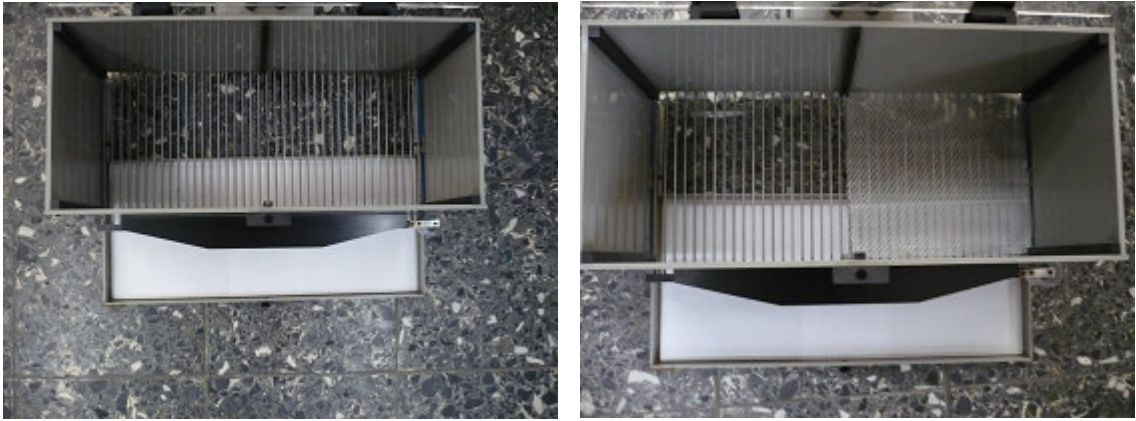
Morfin ve plasebo peletleri, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında hazırlandı. Morfin peletleri için 75 mg baz morfin, 75 mg mikrokristalize selüloz (Avicel), 1,5 mg kalsiyum stearat ve 0,75 mg silikon dioksid, plasebo peletleri için 150 mg mikrokristalize selüloz, 1,5 mg kalsiyum stearat ve 0,75 mg silikon dioksid karıştırılarak, çapı 6 mm ve kalınlığı 3 mm olan tabletler yapıldı (Gibson ve Tingstad 1970).

Nalokson hidroklorid (Sigma, St. Louis, MO), morfin hidroklorid (Verenigde Pharmaceutische Fabriken B.V., Hollanda) ve biperiden laktat (Akineton ampul, Abbott İlaç Sanayi A.Ş.) serum fizyolojik içinde ve haloperidol (Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.) bir damla glasiyel asetik asid içeren distile su içinde çözüldü. Çözeltiler uygulama günleri taze hazırlandı. Nalokson ve biperiden deri altına, morfin ve haloperidol periton içine, serum fizyolojik deri altına veya periton içine uygulandı. Deri altı ve periton içi enjeksiyonlar 1ml/kg olarak yapıldı.

3.3. Koşullandırma Kutusu

Koşullanmış yer tercihi için 47 x 21 x 18 cm (uzunluk x genişlik x yükseklik) boyutlarında, kapağı şeffaf ve duvarları gri opak pleksiglastan yapılmış, altında tepsisi bulunan bir kutu kullanıldı. Farklı temas uyarınları sağlamak için; kutunun 7 mm aralıklar ile dizilmiş 3 mm çapında paslanmaz çelik çubuklardan oluşan tabanının yarısına veya tamamına, 4 mm çapında delikleri bulunan, yüzeyi hafif pürüklü, 23,5 x 21 cm (uzunluk x genişlik) boyutlarında alüminyum levhalar yerleştirilerek, çubuklu ve delikli zeminler oluşturuldu.

Koşullandırma kutusu Şekil 3-1’de gösterilmiştir.



Şekil 3-1: Koşullandırma kutusu

3.4. Deneylerin Yürütülmesi

Biperidenin, morfin bağımlılığı gelişmesine etkileri Deney 1’de ve morfinin ödüllendirici özelliğine etkileri ve ödüllendirici etkide haloperidol ile etkileşmesi Deney 2’de araştırıldı. Davranış testleri günün belirli saatlerinde yapılabildiğinden, deneyler, gruplardan 1 veya 2 hayvan alınarak, belirli aralıklarla başlatılıp, yürütüldü. Deneylerde araştırmacıların uygulamalara kör olması sağlandı.

3.4.1. Deney 1. Biperidenin Morfin Peleti Uygulanmış Sıçanlarda Yoksunluk Belirtilerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

3.4.1.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Hayvanlar sabah 09:00'da tartıldı ve içinde eterli pamuk bulunan bir cam kaba alındı. Hafif eter anestezisi sağlandıktan sonra dışarı alınan hayvanların sırt derileri 1 cm kadar kesildi. İki adet plasebo veya morfin peleti deri altına yerleştirildi ve kesi dikildi. Böylece, 24 hayvandan oluşan plasebo ve 30 hayvandan oluşan morfin grupları oluşturuldu. Yirmi dört saat sonra başlamak üzere hayvanlara, 5 gün boyunca her sabah 09:00'da deri altı yolu ile serum fizyolojik veya biperiden (0,125 veya 0,5 mg/kg) uygulandı. Böylece, plasebo uygulanan hayvanlar; kontrol (serum fizyolojik), 0,125 mg/kg biperiden ve 0,5 mg/kg biperiden gruplarına ve morfin uygulanan hayvanlar; morfin (serum fizyolojik), morfin+0,125 mg/kg biperiden ve morfin+0,5 mg/kg biperiden gruplarına ayrıldı. Plasebo grupları 8 ve morfin grupları 10 hayvandan oluştu. İnjeksiyonlar sırasında morfin+0,125 mg/kg biperiden, morfin+0,5 mg/kg biperiden ve 0,125 mg/kg biperiden gruplarında 1'er hayvan kafeslerinde ölü bulundu.

3.4.1.2. Yoksunluk Belirtilerinin Değerlendirilmesi

Son uygulamadan 24 saat sonra, pelet konulmasının 7. gününde, tüm gruplardaki hayvanlar tartıldı ve deri altı yolu ile 2 mg/kg nalokson verildi. Hayvanlar, tek başlarına izleme kafeslerine alındı ve yoksunluk belirtilerini değerlendirmek için 15 dakika süre ile izlendi. Islak köpek silkelenmesi, sıçrama, ejakülasyon ve defekasyon sayıldı. Şiddetine göre diş gıcırdatma 1'den 10'a, ishal ve göz kapağında düşme 1'den 3'e derecelendirildi. Gözyaşı, burun akıntısı, donma, uzanma, anormal postür, işeme, tremor ve ele alınma sırasında ses çıkarma olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca, şahlanma ve süslenme sayıldı. İzleme süresinin sonunda hayvanlar tekrar tartılarak, ağırlık kaybı saptandı. Deneyler 9:00-13:00 saatleri arasında yürütüldü.

3.4.2. Deney 2. Biperiden, Morfin ve Haloperidolun Koşullanmış Yer Tercihinde Etkilerinin Değerlendirilmesi

3.4.2.1. Koşullanmış Yer Tercihinde Yanlı Tasarıma Uygun Uygulama Seçilmesi ve Çalışma Protokolü Oluşturulması

Koşullama kutusunun tabanındaki farklı uyarıların ayırt edici özelliklerini araştırmak için yapılan ön çalışmalarda, serum fizyolojik uygulanmış hayvanların, çubuklu ve delikli zeminlerde geçirdikleri ortalama sürenin rastlantısal beklentilerden sapma gösterdiği bulundu. Hayvanların çubuklu zemini, diğer zemine tercih etmeleri, koşullama kutusunun “yanlı” tasarım özelliklerine sahip olduğunu ortaya koydu. Bu nedenle, çalışmada koşullama için yanlı tasarıma uygun uygulama tercih edildi. Delikli zemin drog, çubuklu zemin serum fizyolojik ile eşleştirildi (Cunningham ve 2003; Font ve ark. 2006). Çalışma, Cunningham ve ark. (2003) tarafından sunulan ve alıştırma, ön test, koşullandırma ve yer tercihi testi uygulamalarından oluşan protokola göre yürütüldü. Koşullandırma ve test süreleri olarak 20 dakika uygun bulundu.

3.4.2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Hayvanlar; kontrol, morfin, 0,125 mg/kg biperiden, 0,5 mg/kg biperiden, morfin+0,125 mg/kg biperiden, morfin+0,5 mg/kg biperiden, haloperidol, haloperidol+0,125 mg/kg biperiden ve haloperidol+0,5 mg/kg biperiden gruplarına ayrıldı. Gruplar 9-10 hayvandan oluşturuldu. Alıştırma, ön test ve yer tercihi testi uygulamalarında tüm gruptaki hayvanlara periton içi serum fizyolojik uygulandı. Koşullandırma uygulamalarında ise gruplara deri altı yolu ile serum fizyolojik veya biperiden (0,125 veya 0,5 mg/kg), 10 dakika sonra periton içi yolu ile serum fizyolojik, 5 mg/kg morfin veya 0,2 mg/kg haloperidol verildi. Koşullandırma döneminde morfin+0,125 mg/kg biperiden, haloperidol ve haloperidol+0,5 mg/kg biperiden gruplarında 1'er hayvan kafeslerinde ölü bulundu.

3.4.2.3. Koşullanmış Yer Tercihinin Değerlendirilmesi

Çalışma protokolu toplam 15 gün sürdü. Protokola uygun olarak aşağıda belirtildiği biçimde deneye alınan hayvanlar, başları uzun duvara bakacak şekilde koşullandırma kutusunun ortasına konuldu. Test ölçümlerinde, hayvanın ön iki ayağı veya dört ayağı ile zeminlerden birinde bulunması, o zemini tercih ettiğinin göstergesi olarak alındı. Zeminin özelliklerinden bağımsız olarak, hayvanın, yön duygusu veya çevresel ipuçları gibi nedenler ile kutunun sağ veya sol tarafını tercihini ortadan kaldırmak için, ölçümler yapılırken, gruplardaki hayvanların yarısında delikli zemin sağ tarafa, diğer yarısında sol tarafa yerleştirildi. Her hayvandan sonra koşullandırma kutusunun zemini, duvarları ve tepsisi önce ıslak, sonra kuru bez ile silinerek defekasyon ve idrar atık ve kokularından temizlendi. Deneyler 9:00-17:00 saatleri arasında yürütüldü.

Alıştırma: Hayvanların deney koşullarına (ele alınma, injeksiyon yapılması gibi) ve kutuya alışmaları amacı ile yapıldı. Koşullandırma kutusunun çubuklu zemininin üzerine beyaz karton ve onun üzerine beyaz dosya kağıdı yerleştirildi. Serum fizyolojik uygulanan hayvan kutuya konuldu ve 5 dakika bırakıldı. Her hayvandan sonra üstteki kağıt yenisi ile değiştirildi.

Ön test (koşullandırma öncesi testi): Bu test alıştırmadan 24 saat sonra yapıldı. Koşullandırma kutusu, zemininin yarısı çubuklu, yarısı delikli olarak kullanıldı. Serum fizyolojik uygulanan hayvan iki zeminin birleşme yerine konuldu ve 20 dakika test süresi içinde delikli zeminde geçirdiği süre bir kronometre ile saptandı.

Koşullandırma: Koşullandırma öncesi testi yapıldıktan 2 gün sonra, 10 gün süren koşullama dönemi başlatıldı. Bu dönemin 1. 2. 3. 4. günlerinde ve 2 gün ara verildikten sonra 7. 8. 9. 10. günlerinde toplam 8 kez koşullandırma yapıldı. Koşullandırma kutusu, zemininin tamamı çubuklu veya delikli olarak kullanıldı. Tüm gruplara 1., 3., 5. ve 7. koşullandırmalarda çubuklu zeminde serum fizyolojik, 2., 4., 6. ve 8. koşullandırmalarda delikli zeminde drog uygulamaları yapıldı. Koşullandırmalarda 10 dakika ara ile 2 injeksiyon yapıldı. Çubuklu zeminde serum fizyolojik uygulamalarında tüm gruplardaki hayvanlara 1. ve 2. injeksiyonda serum fizyolojik verildi. Delikli zeminde drog uygulamaları ise Tablo 3.1'de görüldüğü biçimde yapıldı. İkinci injeksiyondan sonra hayvanlar koşullandırma kutusunun ortasına konuldu ve koşullanmaları için 20 dakika bırakıldı.

Yer tercihi testi (koşullandırma sonrası testi): Bu test son koşullandırmadan 1 gün sonra yapıldı. Koşullandırma kutusu, ön testte olduğu gibi zemininin yarısı çubuklu, yarısı delikli olarak kullanıldı. Serum fizyolojik uygulanan hayvan iki zeminin birleşme yerine konuldu ve 20 dakika test süresi içinde hayvanın delikli zeminde geçirdiği süre saptandı. Yer tercihi, drog ile eşleşmiş bölmede, delikli zeminde geçirilen süre ile değerlendirildi.

Tablo 3-1: Delikli zeminde drog uygulamaları

Gruplar	1. injeksiyon	2. injeksiyon
Kontrol	serum fizyolojik	serum fizyolojik
Morfin	serum fizyolojik	morfin
0,125 mg/kg Biperiden	biperiden	serum fizyolojik
0,5 mg/kg Biperiden	biperiden	serum fizyolojik
Haloperidol	serum fizyolojik	haloperidol
Morfin+0,125 mg/kg Biperiden	biperiden	morfin
Morfin+0,5 mg/kg Biperiden	biperiden	morfin
Haloperidol+0,125 mg/kg Biperiden	biperiden	haloperidol
Haloperidol+0,5 mg/kg Biperiden	biperiden	haloperidol

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler, Graphpad istatistiksel programı kullanılarak değerlendirildi. Deney 1 ve Deney 2 için önce tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Grup karşılaştırmalarında, Deney 1 için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, Deney 2 için Newman-Keuls testi kullanıldı. Deney 2’de, tüm grupların ön test verileri Student’s *t* ile değerlendirildi. Anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

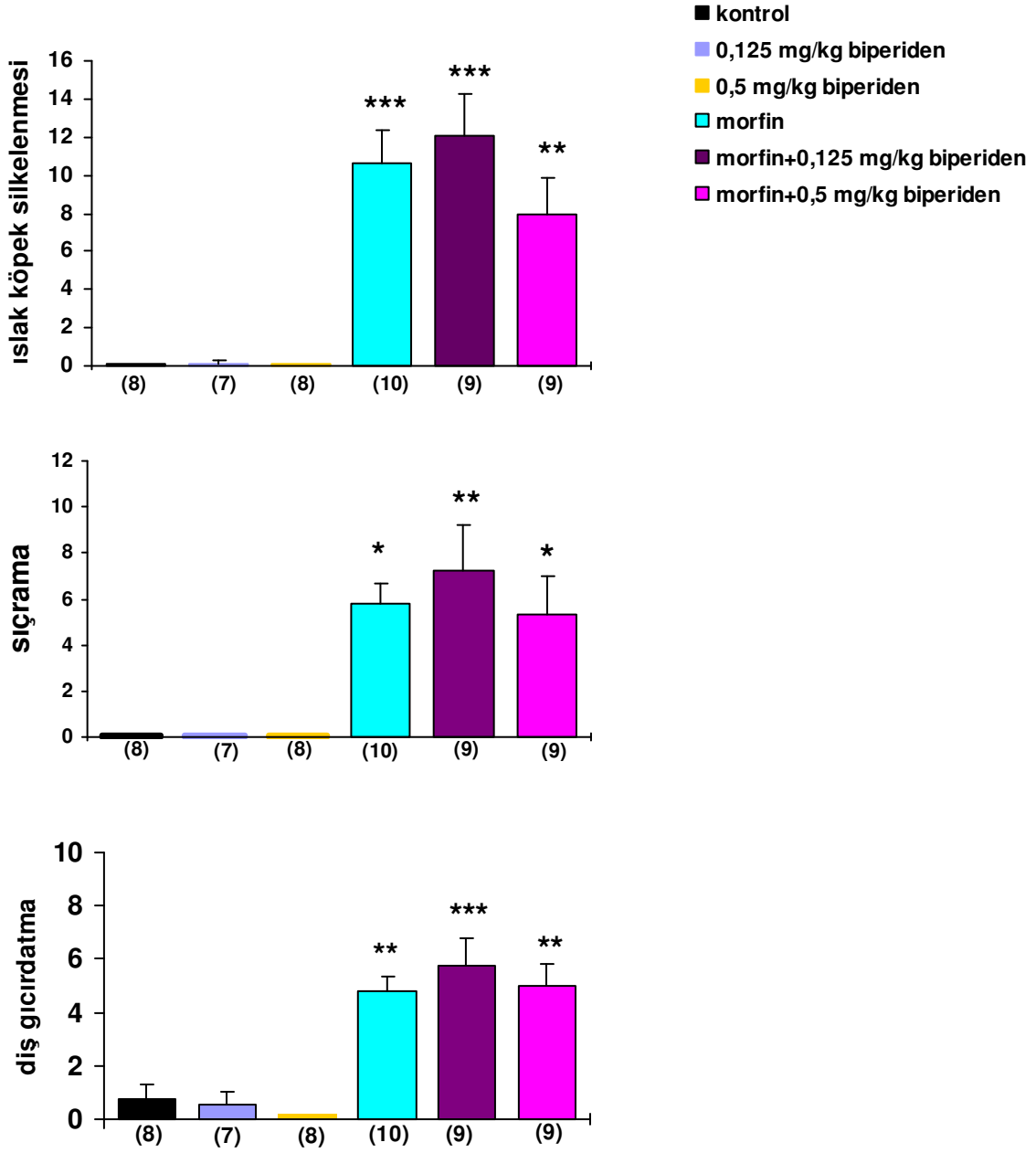
4. BULGULAR

4.1. Deney 1. Biperidenin Morfin Yoksunluk Belirtilerine Etkisi

Plasebo ve morfin gruplarında yoksunluk belirtilerini değerlendirmek amacı ile 7 gün sonra nalokson uygulanan hayvanlarda ortaya çıkan değişiklikler Şekil 4-1'de ve Şekil 4-2'de gösterilmiş ve Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tek yönlü varyans analizi, yoksunluk belirtilerinden; ıslak köpek silkelenmesinde [F(5,45)=14,159; $p<0,0001$], sıçramada [F(5,45)=7,891; $p<0,0001$], dış gıcırdatmada [F(5,45)=14,232; $p<0,0001$], ağırlık kaybında [F(5,45)=28,541; $p<0,0001$], ishalde [F(5,45)=18.199; $p<0,0001$] ve defekasyonda [F(5,45)=19,536; $p<0,0001$] belirgin fark gösterdi.

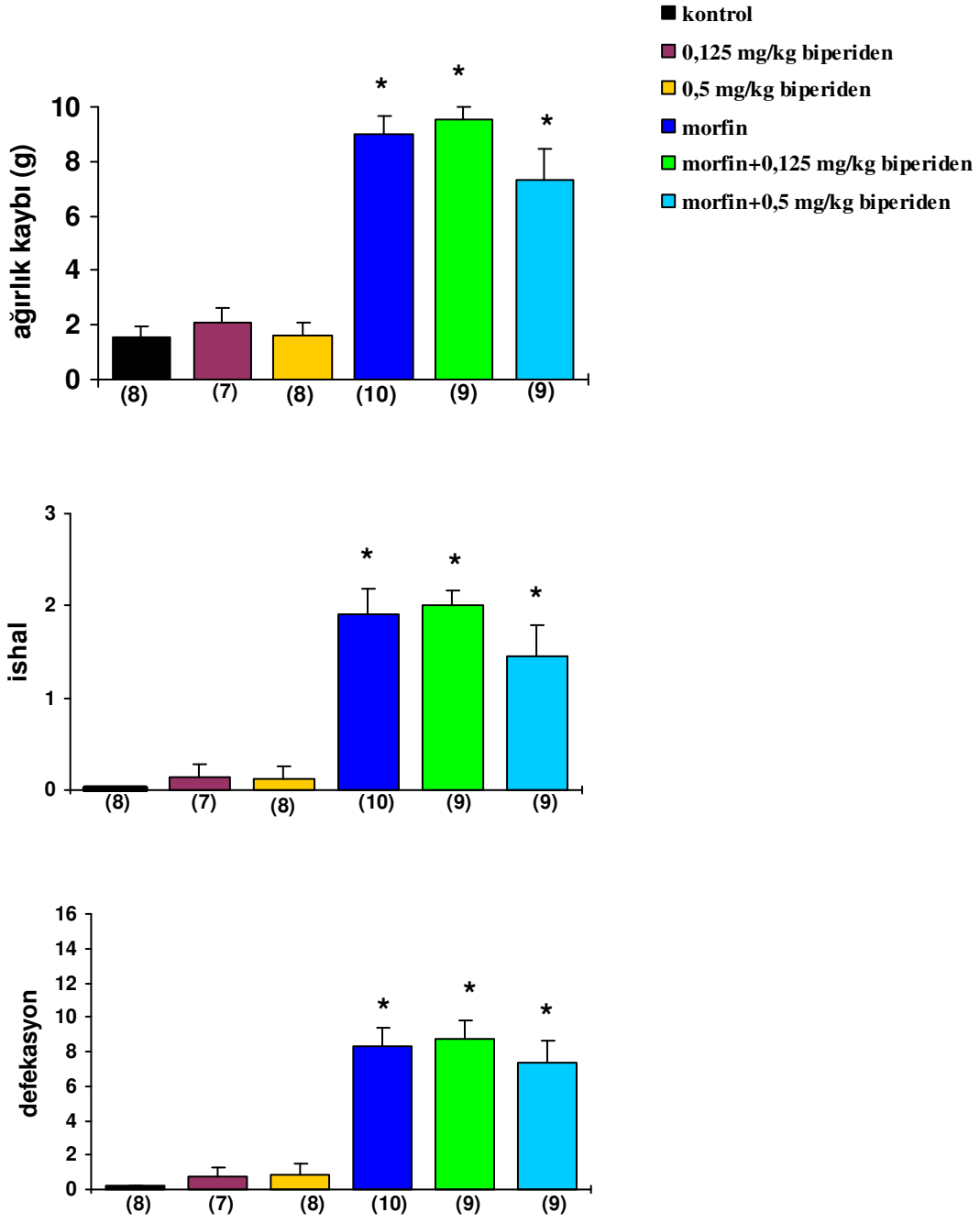
Nalokson uygulanmasından sonra morfin gruplarında yoksunluk belirtileri olarak ortaya çıkan, ıslak köpek silkelenmesi, sıçrama ve dış gıcırdatma Şekil 4-1'de, ağırlık kaybı, ishal ve defekasyon Şekil 4-2'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, morfin grubunda ıslak köpek silkelenmesi ($p<0,001$), sıçrama ($p<0,05$), dış gıcırdatma ($p<0,01$), ağırlık kaybı ($p<0,001$), ishal ($p<0,001$) ve defekasyon ($p<0,001$) anlamlı olarak daha fazla bulundu. Morfin+0,125 mg/kg biperiden ve morfin+0,5 mg/kg biperiden gruplarında da, ıslak köpek silkelenmesi ($p<0,001$, $p<0,01$), sıçrama ($p<0,01$, $p<0,05$), dış gıcırdatma ($p<0,001$, $p<0,01$), ağırlık kaybı ($p<0,001$, $p<0,001$), ishal ($p<0,001$, $p<0,001$) ve defekasyon ($p<0,001$, $p<0,001$) kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla oldu. Ancak, bu gruplarda ortaya çıkan belirtiler morfin grubundan anlamlı bir fark göstermedi. Plasebo gruplarının karşılaştırılmasında, 0,125 ve 0,5 mg/kg biperiden gruplarında yoksunluk belirtileri olarak değerlendirilebilecek bir değişiklik ortaya çıkmadı.



Şekil 4-1: Plasebo ve morfin gruplarında yoksunluk belirtilerinden ıslak köpek silkenmesi, siçrama ve diş gıcırdatma

Plasebo veya morfin peleti konulan sıçanlara 1 gün sonra 5 gün süre ile serum fizyolojik veya biperiden ve 7. gün 2 mg/kg nalokson uygulandı. Islak köpek silkenmesi ve siçrama sayıldı ve diş gıcırdatma 1-10 arası değerlendirildi (Ortalama±Standart Hata). Gruplardaki hayvan sayıları parantez içinde verildi.

Kontrol grubuna göre *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001



Şekil 4-2: Plasebo ve morfin gruplarında yoksunluk belirtilerinden ağırlık kaybı, ishal ve defekasyon

Plasebo veya morfin peleti konulan sıçanlara 1 gün sonra 5 gün süre ile serum fizyolojik veya biperiden ve 7. gün 2 mg/kg nalokson uygulandı. Ağırlık kaybı hesaplandı, ishal 1-3 arası değerlendirildi ve defekasyon feçes sayısı ile verildi (Ortalama±Standart Hata). Gruplardaki hayvan sayıları parantez içinde verildi.

Kontrol grubuna göre *p<0,001

Nalokson uygulanmasından sonra morfin gruplarında ortaya çıkan diğer yoksunluk belirtileri Tablo 4-1’de verilmiştir.

Tek yönlü varyans analizi, plasebo ve morfin gruplarında nalokson uygulanmasından sonra ortaya çıkan diğer yoksunluk belirtilerinden işemede [F(5, 45)=3,036; p<0,0191] ve göz kapağı düşmesinde [F(5, 45)=26,625; p<0,0001] belirgin fark gösterdi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, morfin grubunda bu belirtilerden, işeme (p<0,01) ve göz kapağında düşme (p<0,001) anlamlı olarak daha fazla bulundu. Morfin+0,125 mg/kg biperiden ve morfin+0,5 mg/kg biperiden gruplarında ise yalnız göz kapağında düşme (p<0,001, p<0,001) anlamlı olarak daha fazla oldu. Biperiden morfin yoksunluğunun işeme belirtisini engelledi. Plasebo gruplarının karşılaştırılmasında, 0,125 mg/kg ve 0,5 mg/kg biperiden gruplarında kontrol grubuna göre belirgin bir fark ortaya çıkmadı. Morfin gruplarında göz yaşı ve burun akıntısı ortaya çıkmadığından, tabloda yer verilmedi.

Tablo 4-1: Plasebo ve morfin gruplarında diğer yoksunluk belirtileri

	Kontrol	Biperiden (0,125 mg/kg)	Biperiden (0,5 mg/kg)	Morfin	Morfin+Biperiden (0,125 mg/kg)	Morfin+Biperiden (0,5 mg/kg)	ANOVA
	(8)	(7)	(8)	(10)	(9)	(9)	
Donma	0,50±0,18	0,28±0,18	0,62±0,18	0,30±0,15	0,11±0,11	0,11±0,11	F(5,45)=1,176, P<0,139
Uzanma	0,12±0,12	0	0	0,70±0,15	0,66±0,16	0,66±0,16	F(5,45)= 6,686, P<0,0001
Anormal postür	0	0	0	0,20±0,13	0,22±0,14	0,22±0,14	F(5,45)= 1,14, P<0,366
İşeme	0	0,14±0,14	0,12±0,12	0,60±0,16*	0,11±0,11	0,44±0,17	F(5,45)=3,036, P<0,0191
Göz kapağında düşme	0	0	0	2,50±0,34**	2,33±2,28**	2,33±0,33**	F(5,45)=26,625, P<0,0001
Şahlanma	9,37±2,60	7,85±1,42	7,50±1,95	7,30±1,33	10,67±1,40	7,55±1,13	F(5,45)=0,6795, P<0,642
Süslenme	5,62±1,25	8,00±1,23	7,87±1,75	3,80±0,78	4,88±0,80	3,77±0,80	F(5,45)=2,804, P<0,0274
Tremor	0	0	0	0,30±0,15	0	0,33±0,16	F(5,45)=2,621, P=0,366
Ejakülasyon	0	0	0	0,20±0,13	0,11±0,11	0,33±0,16	F(5,45)=1,614, P<0,175
Ses çıkarma	0	0	0	0,50±0,16	0,40±0,17	0,11±0,11	F(5,45)=3,895, P=0,0051

Plasebo veya morfin peleti konulan sıçanlara 1 gün sonra 5 gün süre ile serum fizyolojik veya biperiden ve 7. gün 2 mg/kg nalokson uygulandı. Şahlanma ve süslenme sayıldı, göz kapağında düşme 1-3 arası ve diğer belirtiler var-yok olarak değerlendirildi (Ortalama±Standart Hata). Gruplardaki hayvan sayıları parantez içinde verildi.

Kontrol grubuna göre *p<0,01, **p<0,001

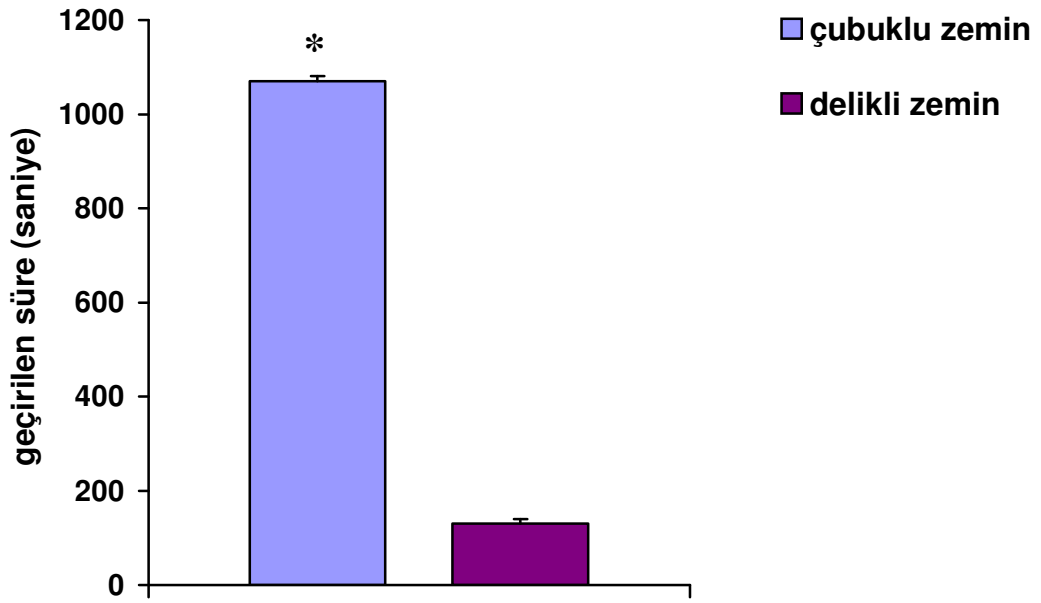
4.2. Deney 2. Biperiden, Morfin ve Haloperidolun Koşullanmış Yer Tercihine Etkileri

Koşullanmış yer tercihinde, hayvanların ön testte delikli ve çubuklu zeminlerde geçirdikleri süre Şekil 4-3'te ve yer tercihi testinde delikli zeminde geçirdikleri süre Şekil 4-4'te gösterilmiştir.

Serum fizyolojik uygulandıktan sonra koşullandırma kutusuna alınan tüm gruplardaki hayvanların, ön testte delikli ve çubuklu zeminlerde geçirdikleri süreler karşılaştırıldığında, çubuklu zeminde geçirilen ortalama süre, delikli zeminde geçirilen ortalama süreden anlamlı olarak daha fazla ($p<0,001$) bulundu (Şekil 4-3).

Tek yönlü varyans analizi, koşullanmış yer tercihinde gruplar arasında belirgin fark gösterdi [$F(8,73)=9,179$; $p<0,0001$].

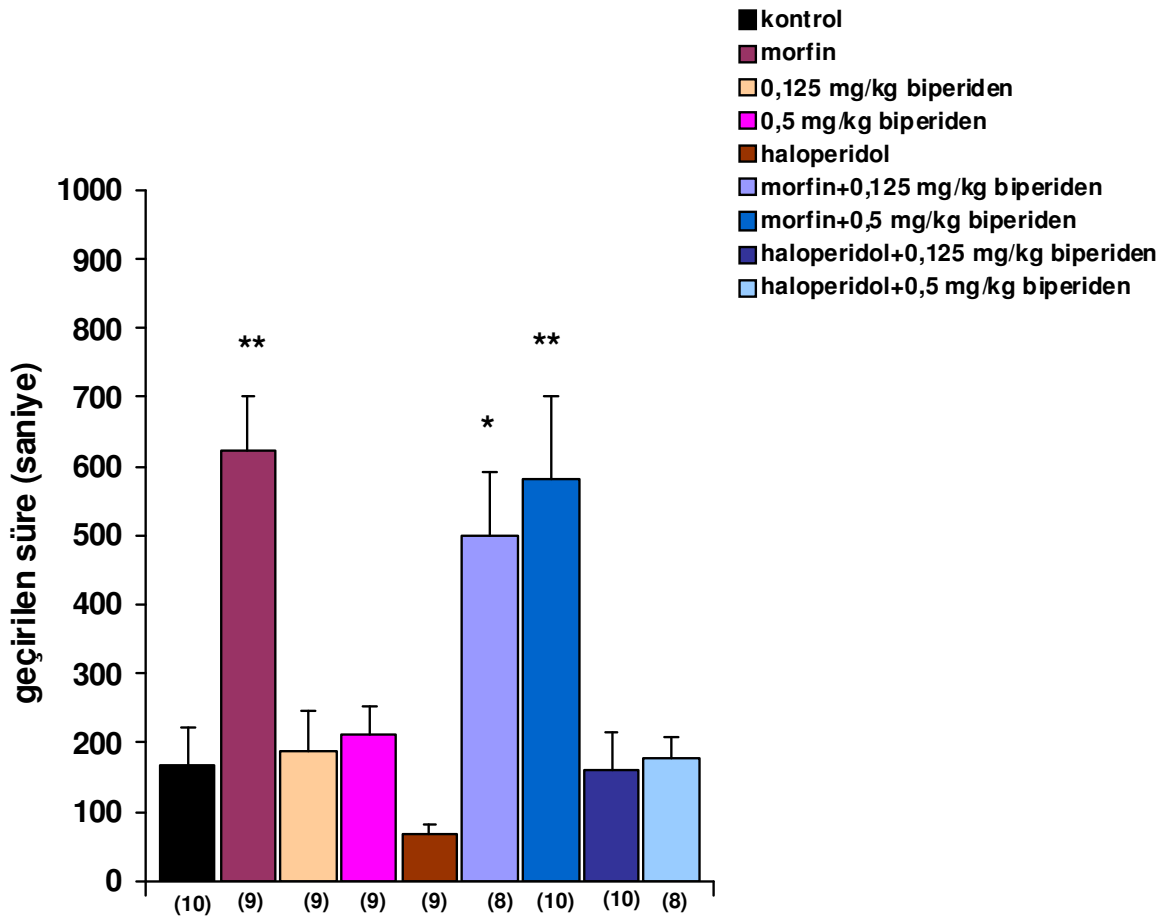
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, morfin grubunda delikli zeminde geçirilen süre anlamlı olarak daha fazla oldu ($p<0,001$). Morfin+0,125 mg/kg biperiden ($p<0,05$) ve morfin+0,5 mg/kg biperiden ($p<0,001$) gruplarında da delikli zeminde geçirilen süre kontrol grubundan daha fazla bulundu. Ancak morfin grubu ile karşılaştırıldığında, morfin+0,125 mg/kg biperiden ve morfin+0,5 mg/kg biperiden gruplarında delikli zeminde geçirilen süre anlamlı fark göstermedi. Haloperidol, 0,125 mg/kg biperiden, 0,5 mg/kg biperiden, haloperidol+0,125 mg/kg biperiden ve haloperidol+0,5 mg/kg biperiden gruplarında ise delikli zeminde geçirilen süre kontrol grubundan farksız bulundu (Şekil 4-4).



Şekil 4-3: Ön testte sıçanların delikli ve çubuklu zeminlerde geçirdikleri süre

Alıştırırmadan 1 gün sonra serum fizyolojik uygulanan tüm gruptaki hayvanların (toplam 85 hayvan) koşullandırma öncesi testinde delikli ve çubuklu zeminde geçirdikleri süre saptandı (Ortalama±Standart Hata).

Delikli zemine göre *p<0,001



Şekil 4-4: Yer tercihi testinde sıçanların delikli zeminde geçirdikleri süre

Son koşullamadan 1 gün sonra serum fizyolojik uygulanan kontrol, morfin, biperiden ve haloperidol gruplarındaki hayvanların koşullandırma sonrası testinde delikli zeminde geçirdikleri süre saptandı (Ortalama±Standart Hata). Gruplardaki hayvan sayıları parantez içinde verildi.

Kontrol grubuna göre *p<0,05, **p<0,001

5. TARTIŞMA

Parkinson tedavisinde ve antipsikotik droglara bağlı ekstrapiramidal yan etkilerin ortadan kaldırılmasında kullanılan antikolinergik droglar, başta şizofrenili hastalar olmak üzere morfin ve benzeri drog ve madde bağımlıları tarafından kötüye kullanılmaktadırlar. Kötüye kullanılan maddelerde tekrarlayan alımı teşvik eden ödüllendirici özellik bulunduğu gösterilmiştir. Antikolinergiklerde kötüye kullanılmaya yatkınlık olup olmadığına ilişkin hayvan çalışmaları çok az olup, bağımlılık oluşturabilme veya var olan bağımlılığı güçlendirebilme güçleri yeterince incelenmemiştir. Bu çalışmada, biperidenin sıçanlarda morfin bağımlılığı gelişimine etkisi, ödüllendirici etkisinin olup olmadığı, morfinin ödüllendirici özelliğini değiştirip değiştirmediği ve bu etkide haloperidol ile etkileşip etkileşmediği araştırıldı.

Deney 1’de, biperidenin morfin bağımlılığı gelişimine etkisi, morfin peleti uygulanarak morfine bağımlı kılınmış sıçanlarda yoksunluk belirtileri ile değerlendirildi. Morfin bağımlılığı, hayvanların sırt derileri altına 2 adet morfin peleti yerleştirilerek oluşturuldu. Bu uygulamanın, sıçanlarda 3-12 gün süre ile plazmada nispeten kararlı morfin düzeyi sağladığı ve 3 saat sonra belirgin, 12. saatte yoğunlaşan yoksunluğa yol açabildiği gösterildiğinden (Gold ve ark. 1994), biperiden uygulanmasına, pelet uygulanmasından 24 saat sonra, bağımlılık gelişiminin ortaya çıktığı sırada başlatıldı ve uygulama 5 gün sürdürüldü. Skopolamin ve atropin gibi antikolinergiklerin morfin yoksunluk belirtilerine akut etkileri olduğundan (Wong ve Bentley 1980; Xiang ve ark. 2006), yoksunluk değerlendirilmesinin son biperiden uygulanmasından 1 gün sonra, 7. gün yapılması uygun bulundu. Pelet uygulanması ile bağımlılık oluşturulan hayvanlarda, yoksunluk genellikle 3. günde değerlendirilmektedir (Ho ve ark 1975; Koyuncuoğlu ve ark. 1994; Gabra ve 2008). Tek pelet uygulanan sıçanlarda 6 gün (Suzuki 1990) ve 7 gün (Espejo ve ark. 2000) ve 2 pelet uygulanan sıçanlarda en az 13 gün (Gold ve ark. 1994) içinde yoksunluk oluşturulabildiği gösterilmiştir. Morfin bağımlılığında nalokson ile yoksunluk oluşturulurken, genellikle doz 0,5-2 mg/kg arasında değişmektedir (Gold ve ark. 1994; Streel ve ark. 2006; Xiang ve ark. 2006). Yoksunluk değerlendirmesi, pelet uygulanmasından 7 gün sonra yapılacağından, belirtilerin daha belirgin olarak ortaya

çıkması için nalokson 2 mg/kg olarak uygulandı (Xiang ve ark. 2006). Yoksunluk; fare ve sıçanlarda morfin bağımlılığı derecesinin duyarlı ve güvenilir göstergeleri, klasik ve baskın belirtileri olarak kabul edilen diş gıcırdatma, sıçrama, ıslak köpek silkelenmesi, ağırlık kaybı ve ishal (Blasig 1973; Koyuncuoğlu 1994; 2001; Bhargava 1995; Kotlinska 2001; Colantuoni ve ark. 2002; Wang ve ark. 2004; Xiang ve ark. 2006) ile bazı vejetatif/otonom belirtiler ile değerlendirildi. Deney hayvanlarında opioid bağımlılığı çalışmalarında biperiden kullanımı ile ilgili kaynak bulunamadığından, biperiden dozu için sıçanlarda yürütülen bir ödüllendirme çalışmasında kullanılan dozlar seçildi (Liu 1996).

Deney 2’de, biperidenin kötüye kullanımına yol açabilecek ödüllendirici özelliği, tek başına veya morfin ve haloperidol ile birlikte kullanılmasında koşullanmış yer tercihinin etkileri ile araştırıldı. Koşullanmış yer tercihinde, farklı temas ve görsel uyaranların (ipuçlarının) yer aldığı ortamlarda, hayvanlar ödüllendirici özelliği olan drog ile eşleşmiş ortamlarda daha fazla bulunma davranışı, ancak drogün hoşça gitmeyen özelliği bulunuyorsa, drog ile eşleşmiş ortamlardan sakınma davranışı gösterirler (Tzschentke 1998). Duvar ve zemininde farklı uyaranların yer aldığı düzenekler (Rezayof ve ark. 2006) yanısıra, yalnız zemin (Cunningham ve ark. 2006; Davis ve ark. 2007) ya da duvar (Kotlinska ve ark. 2007) özelliklerinin farklı olmasının yer tercihinin ortaya çıkarmakta yeterli olduğu gösterilmiştir. Çalışmada zemini farklı özellikte olan bir kutu ile koşullanmış yer tercihi değerlendirildi. Düzenekler gibi koşullandırma protokolları da değişebildiğinden, koşullandırma için koşullandırma kutusuna benzer özellikte kutunun kullanıldığı çalışmalar esas alındı ve yanlı tasarıma uygun protokol seçildi (Cunningham ve ark. 2003). Hayvanın, drogün ödüllendirici etkisi ile zemindeki uyaranı eşleştirmesini sağlamak için 4 gün serum fizyolojik ile 4 gün drog ile koşullandırma yapıldı. Yer tercihi son koşullamadan bir gün sonra değerlendirildi. Yer tercihi değerlendirmelerinde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Örneğin, yanlı tasarımlarda drog ile eşleşmiş bölmede geçirilen süre, kontrol hayvanının o bölmede geçirdiği süre ile karşılaştırılmakta (Davis ve ark. 2007), yansız tasarımlarda ise *koşullanma* veya *tercih skoru* adı verilen bir değerlendirmede, drog ile eşleşmiş yerde geçirilen süre ile serum fizyolojik ile eşleşmiş yerde geçirilen süre arasındaki fark (Masukawa ve ark. 1993; Harris ve ark. 2007) veya *tercih değişimi* olarak adlandırılan, test günü drog ile eşleşmiş bölmede geçirilen süre ile ön testte aynı bölmede geçirilen süre arasındaki fark (Zarrindast ve ark. 2006) değerlendirilmektedir. Çalışmada, yer

tercihinde kullanılan protokola uygun olarak, drog ile eşleşmiş bölmede geçirilen süre, kontrol hayvanının o bölmede geçirdiği süre ile karşılaştırıldı. Biperiden için Deney 1’de kullanılan doz, morfin (Roma ve Riley 2005) ve haloperidol (Couto ve ark. 2005) için benzer çalışmalarda kullanılan dozlar seçildi.

Deney 1’de elde edilen bulgulara göre, plasebo veya morfin peleti konulduktan 7 gün sonra nalokson uygulanması, morfin ve morfin ile birlikte biperiden uygulanan gruplardaki hayvanlarda yoksunluk belirtileri olarak nitelendirilen davranışsal, fiziksel ve vejetatif/otonom değişikliklere yol açmaktadır. Yoksunluğa giren hayvanlarda ıslak köpek silkelmesi, sıçrama, dış gıcırdatma, ağırlık kaybı, ishal ve defekasyon gibi ana belirtiler yoğun olarak ortaya çıktı. Pelet konulmasından 7 gün sonra oluşturulan yoksunluk belirtilerinin şiddeti, pelet konulmasından 3 gün sonra oluşturulan yoksunluk belirtilerinin şiddetinden farksız görünmekle birlikte (Ho ve ark. 1975; Bhargava 1995; Kotlinska 2001), nalokson ile oluşturulan şiddetli yoksunluğun belirtisi olarak kabul edilen salya ve gözyaşı oluşumu (Judson ve ark. 1980) gözlenemedi. Morfin ile birlikte biperiden uygulanan gruplarda ıslak köpek silkelmesi, sıçrama, dış gıcırdatma, ağırlık kaybı, ishal, defekasyon ve göz kapağında düşme ortaya çıkarken, morfin grubundan farklı olarak işeme yoksunluk belirtileri arasında yer almadı. Biperidenin antikolinerjik etki ile işeme gücünü yapması işemenin ortaya çıkmamasının nedeni olabilir, ancak barsak düz kası üzerine olan antikolinerjik etki ile geçiş süresinin uzaması gerekirken, ishalin ortaya çıkması bu açıklamayı desteklememektedir. Opioid yoksunluğunda atropin ve skopolamin gibi kolinerjik reseptör antagonistlerinin akut olarak uygulanması yoksunluk belirtilerini azaltır (Bhargava ve Way 1976; Yang ve ark. 1996). Sıçanlarda morfin enjeksiyonlarına 7 gün (Xiang ve ark. 2006) veya 9 gün (Zhou ve ark. 1999) skopolamin eklendiğinde, morfin bağımlılığı gelişimi ve yoksunluk belirtilerinin çoğu azalmıştır. Oysa biperiden, morfin yoksunluğunun işeme dışındaki diğer belirtilerinde, ne bağımlılık gelişimini etkileyebileceği savına destek verecek biçimde güçlendirici etki ne de diğer antikolinerjikler gibi azaltıcı yönde bir etki göstermektedir. Öte yandan, morfin ile birlikte kronik atropin uygulanan farelerde sıçrama ve ağırlık kaybı ile değerlendirilen fiziksel bağımlılık gelişmesinin güçlendiği gösterilmiştir (Wong ve Bentley 1980).

Deney 2’de koşullanmış yer tercihi testinde elde edilen bulgulara göre, koşullandırma kutusu yanlı tasarıma uygun özellik göstermekte, morfin güçlü yer tercihi oluşturmakta ve haloperidol yer sakınmasına yol açmamaktadır. Serum fizyolojik

uygulandıktan sonra koşullandırma kutusuna alınan tüm gruplardaki hayvanlardan elde edilen veriler, hayvanların çubuklu zemini delikli zemine tercih ettiklerini gösterdi. Bu veriler koşullandırma kutusunun zemin özelliklerinin yanlı tasarıma uygun olduğunu kanıtlamaktadır. Çünkü zeminde farklı temas uyaranlarının bulunduğu yansız tasarıma uygun düzeneklerde deneye alınan hayvanlar, test sırasında her iki zeminde toplam sürenin yaklaşık % 50'sini geçirirler (Cunningham ve ark. 1995; Marchand ve ark. 2006). Morfin uygulanan hayvanlarda, başlangıçta daha az zaman geçirilen delikli zeminin, koşullandırma yapıldıktan sonra çubuklu zemine tercih edilmesi ile ortaya çıkan yer tercihi değişimi morfinin ödüllendirici etkisini göstermektedir. Bu bulgular, morfinin hem yansız (Ribeiro Do Couto ve ark. 2004; Maleki ve ark. 2008; Aguilar ve ark. 2009), hem de yanlı (Davis ve ark. 2007; Aguilar ve ark. 2009) tasarıma uygun yöntemlerde etkinliğini gösteren pek çok araştırmacının bulguları ile uyumludur. Haloperidol uygulanan hayvanlarda, koşullandırma yapıldıktan sonra drog ile eşleşmiş delikli zeminden kaçınma, sakınma davranışının ortaya çıkmaması, haloperidolün keyif azalması, haz yitimi yapıcı etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu bulgu, haloperidolün deney hayvanlarında kendine morfin vermeyi azalttığı (Glick ve Cox 1984), aynı dozda koşullanmış yer sakınması oluşturduğu (Manzanedo ark 2001), yer sakınması yapan drogların etkisini güçlendirdiği (Scala ve Sandner 1989), morfinin (Manzanedo ve 2001), kokainin (Spyraki ve ark. 1987) ve amfetaminin (Mithani ve ark. 1986) oluşturduğu yer tercihinin azalttığını gösteren çalışmaların bulguları ile aynı yönde değildir. Ancak, haloperidolün aynı dozda (Spyraki ve ark. 1983) veya 1 mg/kg dozunda sıçanlarda yer sakınmasına yol açmadığını (Suzuki ve Misawa 1995; Wu ve Zhu 1999; Kawasaki ve ark 2005), morfin ve kokain ile oluşan yer tercihinin etkisiz kaldığını (Mackey ve Kooy 1985) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu verilere dayanılarak, haloperidolde sakınma etkisinin ortaya çıkmaması, kutunun zeminindeki ayırt edici (diskriminatif) özelliklerin yeterince belirgin olmamasına bağlı olabileceği öne sürülebilir.

Deney 2'de koşullanmış yer tercihi testinde elde edilen bulgulara göre, biperiden yer tercihi oluşturmamakta ve morfin veya haloperidol ile birlikte kullanıldığında yer tercihinde bir değişikliğe yol açmamaktadır. Bu veriler biperidenin ödüllendirici veya pekiştirici etkilerinin bulunmadığını göstermektedir. Biperiden gibi triheksifenidilin de, sıçanlarda farklı bir koşullandırılmış yanıt oluşturma yönteminde, kokain ve benzeri ödüllendirici etkisi olan droglar gibi davranmadığı gösterilmiştir (Poncelet ve ark.

1983). Biperiden ve triheksifenidilin, sıçanlarda ödül/ödül olmayan olasılıklar içeren *ışık şiddeti ayrımı performansı* testinde etkileri değerlendirildiğinde, U şeklindeki doz yanıt eğrileri ile pekiştirme oranlarını azalttıkları, pekiştirilmemiş yanıtları artırdıkları bulunmuştur (Liu 1996). Ancak, sıçanların kendilerine ven içi skopolamin uygulamayı öğrenebildiklerini gösteren bir çalışmada, antikolinerjiklerin ödüllendirici etkinliklerinin olabileceği, muskarinik sinapslarda antikolinerjik eylemin pekiştirici etkililik için yeterli görüldüğü ve böyle bir eylemin antikolinerjik etkileri olduğu bilinen opiyatlar ve fensiklidin benzeri halüsinojenik drogların tutsaklık yapıcı özelliklerine kısmen katkıda bulunabileceği yorumu yapılmıştır (Glick ve Guido 1982). Öte yandan, skopolamin (Zhou ve 1999) ve atropinin (Zarrindast ve ark. 2005) koşullanmış yer tercihinin yol açmadıklarını ve morfinin etkilerini azalttıklarını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Deney hayvanlarına morfinin amfetamin, kokain, antihistaminikler gibi ödüllendirici özelliği olan pek çok drog ile birlikte verilmesinde, pekiştirici etkide aditif etkileşme çıkmaktadır (Masukawa ve ark.1993). Biperiden ise morfinin ödüllendirici etkisini ne aditif ne de potansiyalizasyon biçiminde etkilemektedir. Her ne kadar, yanlı düzeneklerin tavan etkilerinde esneklik sağladığı öne sürülüyorsa da (Cunningham ve ark. 2003; Roma ve Riley 2005), morfin doza bağlı yer tercihi yaptığından (Zarrindast ve ark. 2005) daha düşük dozlarda kullanılmış olsa idi, biperidenin ödüllendirici etkiyi güçlendirip güçlendirmediği daha iyi değerlendirilebilirdi. Öte yandan koşullanmış yer tercihinde, çevresel ipuçları ile drogun ödüllendirici özelliği arasında bir ilişkinin kurulmasının bellek işlevlerini gerektirdiği açıktır. Biperidenin bilişsel işlevlerde rol oynadığı öne sürülen (Esmaceli ve ark. 2008) M₁ muskarinik reseptörlere ilgisi, M₂ muskarinik reseptörlere olandan daha fazladır (Burke 1986; Eltze ve Figala 1988). Bu nedenle, tek başına ve morfin veya haloperidol ile birlikte kullanıldığında ödüllendirici özelliğin ortaya çıkmaması, koşullanmış yer tercihinin oluşması süreçlerinde bellek işlevlerinin bozulmasına bağlı olabilir. Ancak, biperiden gibi bir M₁ muskarinik reseptör antagonisti olan disiklomin, koşullandırmanın hemen ardından verildiğinde yer tercihi oluşumunu engellerken, morfinden 30 dakika önce verildiğinde etkisiz bulunmuştur (Esmaceli ve ark. 2008). Antikolinerjiklerin ödüllendirici özelliklerine ilişkin tüm bu veriler tutarlılık göstermemektedir. Bu nedenle, biperiden ödüllendirici ve pekiştirici özelliği olmadığı için koşullanmış yer tercihinin yol açmamış olabileceği gibi, haloperidolde olduğu gibi kutunun zeminindeki ayırt edici özelliklerin

yeterince belirgin olmaması veya kutunun yanlı özelliği ile kaygıya yol açabilmesi biperidenin bu özelliklerinin iyi değeriendirilememesine neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, bulgular biperidenin morfin bağımlılığı oluşturulan sıçanlarda bağımlılık gelişimine etkisiz olduğunu, koşullanmış yer tercihi oluşturulan sıçanlarda ödüllendirici ve pekiştirici etki göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu durum, morfin ve benzeri opioidlere bağımlılık gelişen kişilerde ve şizofrenili hastalarda etkinliği güçlendirmek, kısmi yoksunluğu ve istenmeyen etkileri azaltmak veya keyif verici etkiden yararlanmak amaçlarından hangisinin biperiden kullanımına yol açtığı sorularına yanıt oluşturamamaktadır. Bu nedenle, biperidenin kötüye kullanılmaya yatkınlığının altında yatan ödüllendirici ve pekiştirici etkiye sahip olma gibi özelliklerin, gerek bu çalışmada kullanılan yöntemler ile gerek başka yöntemler ile daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

Aguilar, M.A., Rodriguez-Arias, M. ve Minarro, J. (2009). Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. *Brain Research Reviews*, **59**, 253-277.

Alcaraz, C., Vargas, M.L. ve Milanes, M.V. (1996). Chronic naloxone-induced supersensitivity affects neither tolerance to nor physical dependence on morphine at hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis. *Neuropeptides*, **30**, 29-36.

Ator, N.A. ve Griffiths, R.R. (2003). Principles of drug liability assessment in laboratory animals. *Drug and Alcohol Dependence*, **70**, 55-72.

Balster, R.L. (1991). Drug abuse potential evaluation in animals. *British Journal of Addiction*, **86**, 1549-1558.

Balster, R.L. ve Bigelow, G.E. (2003). Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, **70**, S13-S40.

Bardo, M.T. (1998). Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Critical Reviews in Neurobiology*, **12**, 37-67.

Bardo, M.T. ve Bevins, R.A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology*, **153**, 31-43.

Bhargava, H.N. (1995). Attenuation of tolerance to, and physical dependence on, morphine in the rat by inhibition of nitric oxide synthase. *General Pharmacology*, **2**, 1049-1053.

Bhargava, H.N. ve Way, E.L. (1976). Morphine tolerance and physical dependence: influence of cholinergic agonists and antagonists. *European Journal of Pharmacology*, **36**, 79-88.

Blasig, J., Herz, A., Reinhold, L. ve Zieglgansberger, S. (1973). Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosages and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rats. *Psychopharmacology*, **33**, 19-38.

Bolin, R.R. (1960). Psychiatric manifestations of artane toxicity. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, **131**, 256-259.

Brunton, L.L., Lazo, J. S., Parker, K.L., (2006). *Goodman ve Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11. baskı. New York: McGraw-Hill.

Buhrich, N., Weller, A. ve Kevans, P. (2000). Misuse of anticholinergic drugs by people with serious mental illness. *Psychiatric Services*, **51**, 928-929.

Burke, R.E. (1986). The relative selectivity of anticholinergic drugs for the M1 and M2 muscarinic receptor subtypes. *Movement Disorders*, **1**, 135-144.

Chamorro, G.L. (1991). Dependence on anticholinergics among schizophrenics. Iatrogenic disease or self-medication? *Actas Luso-Espanolas de Neurologia Psiquiatria y Ciencias Afines*, **19**, 298-303.

Christensen, R.C. (1995). Misdiagnosis of anticholinergic delirium as schizophrenic psychosis. *American Journal of Emergency Medicine*, **13**, 117-118.

Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patent, C., Avena, N.M., Chadeayne, A. ve Hoebel, B.G. (2002). Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, **10**, 478-88.

Collett, B.J. (1998). opioid tolerance: the clinical perspective. *British Journal of Anaesthesia*, **81**, 56-68.

Couto, B.R.D., Aguilar, M.A., Manzanedo, C., Rodriguez-Arias, M. ve Minarro, J. (2005). NMDA glutamate but not dopamine antagonists blocks drug-induced reinstatement of morphine place preference. *Brain Research Bulletin*, **64**, 493-503.

Cunningham, C.L. (1995). Localization of genes influencing ethanol-induced conditioned place preference and locomotor activity in BXD recombinant inbred mice. *Psychopharmacology*, **120**, 28-41.

Cunningham, C.L., Ferree, N.K. ve Howard, M.A. (2003). Apparatus bias and place conditioning with ethanol in mice. *Psychopharmacology*, **170**, 409-422.

Cunningham, C.L., Gremel, C.M. ve Groblewski, P.A. (2006). Drug-induced conditioned place preference and aversion in mice. *Nature Protocols*, **1**, 1662-1670.

Dafny, N. (1983). Interferon modifies morphine withdrawal phenomena in rodents. *Neuropharmacology*, **22**, 647-651.

Dafny, N. ve Reyes-Vazquez, C. (1987). Single injection of three different preparations of alpha-interferon modifies morphine abstinence signs for a prolonged period. *International Journal of Neuroscience*, **32**, 953-961.

Davis, C.M., Roma, P.G., Dominguez, J.M. ve Riley, A.L. (2007). Morphine-induced place conditioning in Fischer and Lewis rats: Acquisition and dose-response in a fully biased procedure. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **86**, 516-523.

Deneau, G.A. ve Seevers, M.H. (1964). Pharmacological aspects of drug dependence. *Advances in Pharmacology & Chemotherapy*, **3**, 267-283.

Di Ciano, P., Cardinal, R.N., Cowell, R.A., Little, S.J. ve Everitt, B.J. (2001). Differential involvement of NMDA, AMPA/kainate, and dopamine receptors in the nucleus accumbens core in the acquisition and performance of pavlovian approach behavior. *Journal of Neuroscience*, **21**, 9471-9477.

Dose, M. ve Tempel, H.D. (2000). Abuse potential of anticholinergics. *Pharmacopsychiatry*, **33**, 43-46.

Dougherty, P.M., Pearl, J., Krajewski, K.J., Pellis, N.R. ve Dafny, N. (1987). Differential modification of morphine and methadone dependence by interferon alpha. *Neuropharmacology*, **26**, 1595-1600.

Dravolina, O.A., Belozertseva, I.V., Sukhotina, I.A. ve Beshpalov, A.Y. (1999). Morphine tolerance and dependence in mice with history of repeated exposures to NMDA receptor channel blockers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **63**, 613-619.

Eltze, M. ve Figala, V. (1988). Affinity and selectivity of biperiden enantiomers for muscarinic receptor subtypes. *European Journal of Pharmacology*, **158**, 11-19.

Eroğlu, L. ve Koyuncuoğlu, H. (1979). The effect of aspartic acid on the intensity of physical dependence in morphine dependent mice. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, **31**, 83-88.

Esmaeili, B., Basseda, Z. ve Dehpour, A.R. (2008). Antagonism of muscarinic M1 receptors by dicyclomine inhibits the consolidation of morphine-associated contextual memory. *Brain Research Bulletin*, **76**, 380-387.

Espejo, E.F., Serrano, M.I., Caille, S. ve Stinus, L. (2000). Behavioral expression of opiate withdrawal is altered after prefrontocortical dopamine depletion in rats: monoaminergic correlates. *Neuropsychopharmacology*, **2**, 204-212.

Ettenberg, A. (2009). The runway model of drug self-administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **91**, 271-277.

Ferbinteanu, J. ve McDonald, R.J. (2001). Dorsal/ventral hippocampus, fornix, and conditioned place preference. *Hippocampus*, **11**, 187-200.

Filip, M. ve Frankowska, M. (2008). GABAB receptors in drug addiction. *Pharmacological Reports*, **60**, 755-770.

Gabra, B.H., Bailey, C.P., Kelly, E., Smith, F.L., Henderson, G. ve Dewey, W.L. (2008). Pre-treatment with a PKC or PKA inhibitor prevents the development of morphine tolerance but not physical dependence in mice. *Brain Research*, **1217**, 70-77.

Gellert, V.F. ve Holtzman, S.G. (1978). Development and maintenance of morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to morphine drinking solutions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **205**, 536-546.

Gibson, R.D. ve Tingstad, J.E. (1970). Formulation of a morphine implantation pellet suitable for tolerance-physical dependence studies in mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **59**, 426-427.

Glick, S.D. ve Cox, R.D. (1984). Dopaminergic and cholinergic influences on morphine self-administration in rats. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, **21**, 545-549.

Glick, S.D. ve Guido, R.A. (1982). Scopolamine self-administration: cholinergic involvement in reward mechanisms. *Life Sciences*, **31**, 909-913.

Gold, L.H., Stinus, L., Inturrisi, C.E. ve Koob, G.F. (1994). Prolonged tolerance, dependence and abstinence following subcutaneous morphine pellet implantation in the rat. *European Journal of Pharmacology*, **253**, 45-51.

Grace, R.F. (1997). Benztropine abuse and overdose case report and review. *Reaction Toxicology Review*, **16**, 103-112.

Guyton, A.C. ve Hall, J.E. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. 11. baskı. Philadelphia, PA,USA: Elsevier.

Hadidi, K.A. (2004). Development of a screening method for the most commonly abused anticholinergic drugs in Jordan; trihexyphenidyl, procyclidine and biperiden. *Legal Medicine*, **6**, 233-241.

Hadidi, M.S, İbrahim, I.M, Abdullat, I.M. ve Hadidi, K.A. (2009). Current trends in drug associated fatalities- Jordan, 2000-2004. *Forensic Science International*, **186**, 44-47.

Harris, G.C., Hummel, M., Wimmer, M., Mague, S.D. ve Aston-Jones, G.E. (2007). Elevations of FosB in the nucleus accumbens during forced cocaine abstinence correlate with divergent changes in reward function. *Neuroscience*, **147**, 583-591.

Herz, A. ve Blasig, J. (1974). Behavioral aspects of precipitated morphine withdrawal in rats. *Drug Addiction*, **3**, 3-12.

Hirose, S. (2000). Insomnia related to biperiden withdrawal in two schizophrenic patients. *International Clinical Psychopharmacology*, **15**, 357-359.

Ho, I.K., Brase, D.A., Loh, H.H. ve Way, E.L. (1975). Influence of L-tryptophan on morphine analgesia, tolerance and physical dependence. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **193**, 35-43.

Houshyar, H., Cooper, Z.D. ve Woods, J.H. (2001). Paradoxical effects of chronic morphine treatment on the temperature and pituitary-adrenal responses to acute restraint stress: a chronic stress paradigm. *Journal of Neuroendocrinology*, **13**, 862-874.

Judson, B.A., Himmelberger, D.U. ve Goldstein, A. (1980). The naloxone test for opiate dependence. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **27**, 492-501.

Jungnickel, S. ve Chahl, L.A. (2002). The effect of clonidine on the naltrexone-induced withdrawal response in morphine-treated guinea-pigs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **54**, 127-132.

Katzung, B.G. (2007). *Basic and Clinical Pharmacology*. 10. baskı. Boston: McGraw-Hill.

Kawasaki, Y., Jin, C., Suemaru, K., Kawasaki, H., Shibata, K., Choshi, T., Hibino, S., Gomita, Y. ve Araki, H. (2005). Effect of glutamate receptor antagonists on place aversion induced by naloxone in single-dose morphine-treated rats. *British Journal of Pharmacology*, **145**, 751-757.

Kayaalp, S.O. (2005). *Tıbbi Farmakoloji*. 11. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık.

Khantzian, E.J. (1985). The injured self, addiction, and our call to medicine. Understanding and managing addicted physicians. *The Journal of the American Medical Association*, **12**, 249-252.

Kishioka, S., Inoue, N., Nishida, S., Fukunaga, Y. ve Yamamoto, H. (1996). Possible involvement of the total amount of morphine infused in the development of acute morphine dependence in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, **70**, 17-24.

Kjeldas, L. (1983). Abuse of the antiparkinson agents biperiden and benzhexol. *Tidsskr Nor Laegeforen*, **103**, 1713-1714.

Koob, G.F. (1996). Hedonic valence, dopamine and motivation. *Molecular Psychiatry*, **1**, 186-189.

Koob, G.F. ve Bloom, F.E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, **242**, 715-723.

Kotlinska, J. (2001). Attenuation of morphine dependence and withdrawal by glycine_B site antagonists in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **68**, 157-161.

Kotlinska, J., Pachuta, A., Dylag, T. ve Silberring, J. (2007). Neuropeptide FF (NPFF) reduces the expression of morphine-but not of ethanol-induced conditioned place preference in rats. *Peptides*, **28**, 2235-2242.

Koyuncuoğlu, H., Hatipoğlu, İ. ve Sarıca, O. (1994). Morphine physical dependence intensification by hypoglycemia: NMDA receptor involvement. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **48**, 571-574.

Koyuncuoğlu, H., Nurten, A., Enginar, N., Özerman, B. ve Kara, İ. (2001). The effects of different 4-aminopyridine and morphine combinations on the intensity of morphine abstinence. *Pharmacology Research*, **43**, 245-250.

LeDuc, P.A. ve Mittleman, G. (1995). Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology*, **121**, 407-427.

Liu, Wu-Fu. (1996). Effects of antimuscarinic antiparkinsonian drugs on brightness discrimination performance in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **54**, 425-430.

Mackey, W.B. ve van der Kooy, D. (1985). Neuroleptics block the positive reinforcing effects of amphetamine but not of morphine as measured by place conditioning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **22**, 101-105.

Maggiolo, C. ve Huidobro, F. (1961). Administration of pellets of morphine to mice; abstinence syndrome. *Acta Physiologica Latino Americana*, **11**, 70-78.

Maleki, S.A., Samini, M., Babapour, V., Mehr, S.E., Cheraghiyan, S. ve Nouri, M.H. (2008). Potentiation of morphine-induced conditioned place preference with concurrent use of amantadine and fluvoxamine by the intraperitoneal and intracerebroventricular injection in rat. *Behavioural Brain Research*, **190**, 189-192.

Manzanedo, C., Aguilar, M.A, Rodriguez-Arias, M. ve Minarro, J. (2001.). Effects of dopamine antagonists with different receptor blockade profiles on morphine-induced place preference in male mice. *Brain Research Reviews*, **121**, 189-197.

Marchand, S., Betourne, A., Marty, V., Daumas, S., Halley, H., Lassalle, J.M., Zajac, J.M. ve Frances, B. (2006). A neuropeptide FF agonist blocks the acquisition of conditioned place preference to morphine in C57Bl/6J mice. *Peptides*, **27**, 964-972.

Martin-Soelch, C., Leenders, K.L., Chevalley, A.F., Missimer, J., König, G., Magyar, S., Mino, A. ve Schultz, W. (2001). Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Research Reviews*, **36**, 139-49.

Masukawa, Y., Suzuki, T. ve Misawa, M. (1993). Differential modification of the rewarding effects of methamphetamine and cocaine by opioids and antihistamines. *Psychopharmacology*, **111**, 139-143.

Meisch, R.A. ve Carroll, M.E. (1987). Oral self-administration: Drugs and reinforcers. İçinde M.A. Bozarth (Ed.), *Methods of Assessing the Properties of Abused Drugs*. New York: Springer-Verlag; 143-160.

Miller, J.M., Vorel, S.R, Tranguch, A.J, Kenny, E.T., Mazzoni, P., van Gorp, W.G. ve Kleber, H.D. (2006). Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus. *American Journal of Psychiatry*, **163**, 786-788.

Mithani, S., Martin-Iverson, M.T., Phillips, A.G. ve Fibiger, H.C. (1986). The effects of haloperidol on amphetamine- and methylphenidate-induced conditioned place preferences and locomotor activity. *Psychopharmacology*, **90**, 247-252.

Montgomery, S.P. ve Dafny, N. (1987). Cyclophosphamide and cortisol reduce the severity of morphine withdrawal. *International Journal of Immunopharmacology*, **9**, 453-457.

Mucha, R.F., van der Kooy, D., O'Shaughnessy, M. ve Bucenieks, P. (1982) Drug reinforcement studied by the use of place conditioning in rat. *Brain Research*, **243**, 91-105.

Nestler, E.J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction. *Nature Neuroscience*, **8**, 1445-1449.

Olds, M.E. ve Miller, P.M. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other region of the rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **47**, 419-427.

Papaleo, F. ve Contarino, A. (2006). Gender and morphine dose-linked expression of spontaneous somatic opiate withdrawal in mice. *Behavioural Brain Research*, **170**, 110-118.

Pierce, R.C. ve Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **30**, 215-238.

Poncelet, M., Chermat, R., Soubrie, P. ve Simon, P. (1983). The progressive ratio schedule as a model for studying the psychomotor stimulant activity of drugs in the rat. *Psychopharmacology*, **80**, 184-189.

Porsolt, R.D., Lemaire, M., Dürmüller, N. ve Roux, S. (2002). New perspectives in CNS safety pharmacology. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, **16**, 197-207.

Potvin, S., Stip, E. ve Roy, J.Y. (2003). Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis. *Encephale*, **29**, 193-203.

Ressler, N. (2004). Rewards and punishments, goal-directed behavior and consciousness. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **28**, 27-39

Rezayof, A., Zatali, H., Haeri-Rohani, A. ve Zarrindast, M.R. (2006). Dorsal hippocampal muscarinic and nicotinic receptors are involved in morphine-reward. *Brain Research*, **166**, 281-290.

Ribeiro Do Couto, B., Aguilar, M.A., Manzanedo, C., Rodriguez-Arias, M. ve Minarro, J. (2004). Effects of NMDA receptor antagonists (MK-801 and memantine) on the acquisition of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **28**, 1035-1043.

Rinaldi, R.C., Steindler, E.M. Wilford, B.B. ve Goodwin, D. (1988). Clarification and standardization of substance abuse terminology. *The Journal of the American Medical Association*, **259**, 555-557.

Roma, P.G. ve Riley, A.L. (2005). Apparatus bias and the use of light and texture in place conditioning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **82**, 163-169.

Ronald, P.J., Witcomb, J.C., Robertson, J.R., Roberts, J.J., Shishodia, P.C. ve Whittaker, A. (1992). Problems of drug abuse, HIV and AIDS: the burden of care in one general practice. *British Journal of General Practice*, **42**, 232-235

Salem, A. ve Hope, W. (1998). Absorption of morphine from a slow-release emulsion used to induce morphine dependence in rats. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **40**, 159-164.

Scala, G.D. ve Sandner, G. (1989) Conditioned place aversion produced by FG 7141 is attenuated by haloperidol. *Psychopharmacology*, **99**, 176-180.

Schulte, R.M. (1988). Biperiden abuse as a partial factor factor in polytoxicomania. *Psychiatr Prax*, **15**, 53-56.

Shankaranarayana, R.S., Raju, T.R. ve Meti, B.L. (1998). Self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral tegmentum increases the levels of noradrenaline, dopamine, glutamate, and AChE activity, but not 5-hydroxytryptamine and GABA levels in hippocampus and motor cortex. *Neurochemical Research*, **23**, 1053-1059.

Shimosato, K., Naqao, N., Watanabe, S. ve Kitayama, S. (2003). Suppressive effects of trihexyphenidyl on methamphetamine-induced dopamine release as measured by in vivo microdialysis. *Synapse*, **49**, 47-54.

Shultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanism. *Current Opinion in Neurobiology*, **7**, 191-197.

Smith, J.M. (1980). Abuse of the antiparkinson drugs: a review of the literature. *Clinical Psychiatry*, **41**, 351-354.

Spanagel, R. ve Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends in Neurosciences*, **22**, 521-527.

Spyraki, C., Fibiger, H.C. ve Phillips, A.G. (1982). Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. *Psychopharmacology*, **77**, 379-382.

Spyraki, C., Fibiger, H.C. ve Phillips, A.G. (1983). Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology*, **79**, 278-283.

Spyraki, C., Nomikos, G.G. ve Varonos, D.D. (1987). Intravenous cocaine-induced place preference: attenuation by haloperidol. *Brain Research Reviews*, **26**, 57-62.

Streel, E., Dan, B., Campanella, S., Meyvaert, A., Hanak, C., Pelc, I. ve Verbanck, P. (2006). A pharmacological modulation of opiate withdrawal using an up-/down-regulation of the noradrenergic system in opiate-dependent rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **9**, 621-626.

Suzuki, T. (1990). Pharmacological studies on drug dependence in rodents: dependence on opioids and CNS depressants. *Japanese Journal of Pharmacology*, **52**, 1-10.

Suzuki, T. ve Misawa, M. (1995) Sertindole antagonizes morphine, cocaine, and methamphetamine-induced place preference in the rat. *Life Sciences*, **57**, 1277-1284.

Tanda, G. ve Katz, J.L. (2007). Muscarinic preferential M (1) receptor antagonists enhance the discriminative-stimulus effects cocaine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **87**, 400-404.

Tzschentke, T.M. (1998). Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Progress in Neurobiology*, **56**, 613-672

Ueda, H., Inoue, M. ve Mizuno, K. (2003). New approaches to study the development of morphine tolerance and dependence. *Life Sciences*, **74**, 313-320.

Wada, Y., Koshino, Y. ve Yamaguchi, N. (1987). Biperiden withdrawal in schizophrenic inpatients receiving long-term antipsychotic medication. *Clinical Neuropharmacology*, **10**, 370-375.

Wang, B., Luo, F. ve Han, J.S. (1998). Mechanisms underlying opioid addiction: new progress. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, **29**, 295-300.

Wise, R.A. (2006). Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*, **361**, 1149-1158.

Wong, C.L ve Bentley, G.A. (1980). The effects of cholinergic compounds on the development of morphine tolerance, dependence and increased naloxone potency in mice. *European Journal of Pharmacology*, **61**, 99-109.

Wood, P.L. (1983). Opioid regulation of CNS dopaminergic pathways: a review of methodology, receptor types, regional variations and species differences. *Peptides*, **4**, 595-601.

Wu, W.R. ve Zhu, X.Z. (1999). The amphetamine-like reinforcing effect and mechanism of L-deprenyl on conditioned place preference in mice. *European Journal of Pharmacology*, **364**, 1-6.

Xiang, X.H., Wang, H.L., Wu, W.R., Guo, Y., Cao, D.Y., Wang, H.S. ve Zhao, Y. (2006). Ethological analysis of scopolamine treatment or pretreatment in morphine dependent rats. *Physiology and Behavior*, **88**, 183-190.

Yanaura, S., Tagashira, E. ve Suzuki, T. (1975). Physical dependence on morphine, phenobarbital and diazepam in rats by drug admixed food ingestion. *Japanese Journal of Pharmacology*, **25**, 453- 463.

Yang, G.D., Xu, K., Luo, Q., Zhou, W.H. ve Wang, Z.L. (1996). Clinical study of scopolamine detoxification for the treatment of heroin addicts. *National Medical Journal of China*, **76**, 141-144.

Zarrindast, M.R., Fattahi, Z., Rostami, P. ve Rezaof, A. (2005). Role of the cholinergic system in the rat basolateral amygdala on morphine-induced conditioned place preference. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **82**, 1-10.

Zhou, H., Ge, X., Wang, L.Z., Ma, L. ve Pei, G. (1999). Attenuation of morphine tolerance and dependence in scopolamine-treated rats. *Neuroreport*, **10**, 2007-2010.

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Oruc	Soyadı	Allahverdiyev
Doğ.Yeri	Azerbaycan	Doğ.Tar.	04/07/1983
Uyruğu	Azerbaycan	TC Kim No	Yabancı
Email	orucfarm@yahoo.com	Tel	05555165731

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	2006
Lise	Azerbaycan	2000

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Pazarlama	Tetrada İlaç Şirketi	2004-3 ay
2.	Pazarlama	Tetrada İlaç Şirketi	2005-3 ay
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Rusca	Orta	Orta	Orta		
İngilizce	Orta	Orta	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yüzme, tenis