

# Farelerde Nikotin ile Amfetamin Arasındaki Çapraz- Duyarlılaştırmanın İncelenmesi

Eylem ÇELİK\*, İ. Tayfun UZBAY\*\*, Sirel KARAKAŞ\*\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada, farelerde nikotin ile uyarılmış lokomotor duyarlılaşma üzerine amfetaminin etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmada 80 adet erişkin dişi Swiss-Webster (25-35 g) fare kullanılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında nikotin-amfetamin çapraz duyarlılaşma çalışmasında kullanılacak olan amfetaminin subefektif dozu belirlenmiştir. Bu amaçla, 6 grup fareye amfetamin (1, 2, 4, 8 ve 16 mg/kg) ya da salin bir kez enjekte edilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında 4 grup fareye nikotin (0.5, 1 ve 2 mg/kg) ya da salin iki günlük aralıklarla toplam 10 kez enjekte edilmiştir. Bu gruplara 11. enjeksiyonda nikotin yerine amfetaminin tek dozu (4 mg/kg) verilmiştir. Çalışmalar sonucunda, amfetaminin subefektif dozunun 4 mg/kg olduğu belirlenmiştir. Analizler nikotinin tüm dozlarının lokomotor duyarlılaşmaya neden olduğunu göstermiştir. En düşük subefektif doz olduğu için kullanılan 4 mg/kg amfetamin ile 1 mg/kg ve 2 mg/kg nikotin gruplarında nikotin ile amfetamin arasında çapraz duyarlılaşma olduğu gösterilmiştir. Nikotin ile amfetamin arasında çapraz duyarlılaşmanın gerçekleşmesine yönelik bulgular, bu iki maddeye bağımlılık gelişmesinde benzer mekanizmaların katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Nikotin, amfetamin, lokomotor duyarlılaşma, çapraz duyarlılaşma, fare, bağımlılık.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2003;6:67-74

## SUMMARY

### Determination of Cross-Sensitization Between Nicotine and Amphetamine in Mice

The aim of the study is to investigate the effects of amphetamine on nicotine-induced locomotor sensitization in mice. Eighty adult female Swiss-Webster mice (25-35 g) were subjects. In the first section of the study, the subeffective dose of amphetamine that would be used in nicotine-amphetamine cross-sensitization study was determined. For this purpose, amphetamine (1, 2, 4, 8 and 16 mg/kg) or saline were injected to the first 6 individual groups of the mice. Then nicotine (0.5, 1 and 2 mg/kg) or saline were injected to the next 4 groups of mice (10 times at 2 day intervals). Single dose of amphetamine (4 mg/kg) was administered in the last trial (11<sup>th</sup> repetition) to these groups. The subeffective dose of amphetamine was found to be 4 mg/kg. All doses of nicotine used in the present study caused locomotor sensitization. Cross-sensitization also appeared between amphetamine and nicotine with also 1 mg/kg and 2 mg/kg nicotine dose groups. Our results suggest that similar mechanisms might play a role in the development of addiction to nicotine and amphetamine.

**Key Words:** Nicotine, amphetamine, locomotor sensitization, cross-sensitization, mice, dependence.

## GİRİŞ

Nikotin, kafein, amfetamin, kokain, opiyatlar, barbitüratlar, alkol, benzodiazepinler ve fensiklidin gibi maddelerin psikostimülan özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Bu tür maddeler belirli bir süre kullanıldıklarında hem deney hayvanlarında hem de insanlarda bağımlılık oluşturmaktadır (Itzhak ve Martin 1999, Robinson ve Berridge 1993). Nitekim insanlarda

\* Uz. Psk., \*\*\* Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Deneysel Psikoloji Uzmanlık Alanı,

\*\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, ANKARA

bağımlılığın genellikle psikostimülan maddelerin kullanımını ile başladığı görülmektedir (Itzhak 1997).

Madde bağımlılığı, bir maddenin belli bir süre kullanımını sonucunda bu madde ile santral sinir sistemi arasındaki etkileşmeden kaynaklanmaktadır. Bu bağımlılık, söz konusu maddenin yokluğundan kaynaklanabilecek huzursuzluktan sakınmak ve/veya maddenin haz verici özelliklerini duyumsamak için maddeyi düzenli aralıklarla alma şeklinde kendini göstermektedir (Uzbyay 2000).

Dünya Sağlık Örgütü 10 değişik bağımlılık tipi tanımlamıştır: bunlar morfin, tütün, amfetamin, kokain, esrar, alkol, barbitürat, halüsinojen maddeler (LSD), uçucu solvent ve Khat tipi bağımlılıktır. Belirtilen maddeler belli bir süre kullanıldığında insanlarda ve deney hayvanlarında bağımlılık oluşturmaktadır. Kullanılan maddeye karşı oluşan bağımlılık fizyolojik ya da psikolojik nitelikli olabilmektedir. Bazı maddeleri kullananlarda bu bağımlılık özelliklerinin biri bulunabilirken, bazı maddelerle her iki tip bağımlılık aynı anda görülebilmektedir. Morfin, tütün ve kokainin güçlü psikolojik bağımlılık yaptığı, aynı zamanda da fizyolojik bağımlılığa neden olduğu bilinmektedir (Uzbyay 2000).

Bağımlılık yapan maddeler belli bir süre kullanıldıklarında ilaç arayışı davranışına neden olmaktadır. Madde bağımlılığının psikolojik ve nörobiyolojik nedenini açıklamaya yönelik çağdaş yaklaşımlar, ilaç arayışı davranışının iki nedeni olduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenlerden birincisi, maddenin hoş/ödüllendirici (pleasure/rewarding) ve öforik etkilerini duyumsama isteğidir. Bağımlı, maddenin hoş etkilerinden dolayı maddeyi şiddetle arzulamaktadır (craving). Maddenin hoş/ödüllendirici ve öforik etkilerini duyumsama isteği organizma için pozitif pekiştireç olarak işlevde bulunmakta, bu nedenle bağımlı madde arayışı davranışını sürdürmektedir. Bu modele pozitif pekiştirme modeli (positive reinforcement model) adı verilmektedir. Psikolojik bağımlılığın maddenin pozitif pekiştireç olarak işlevde bulunması ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Robinson ve Berridge 1993).

İlaç arayışı davranışına neden olan ikinci etken ise, maddenin yokluğundan kaynaklanan nahış sonuçlardan kaçınma isteğidir. Yoksunluk sendromunun yol açtığı nahış sonuçlardan kaçınma isteği organizma için güdüleyici olmakta, bu nedenle bağımlı madde arayışı davranışını sürdürmektedir. Bu modele

negatif pekiştirme modeli (negative reinforcement model) adı verilmektedir. Yoksunluk sendromu fizyolojik bağımlılığın en belirgin göstergesi olmakla birlikte, yoksunluk sendromunun neden olduğu nahış sonuçlardan kaçınmak için ilaç arayışı davranışının sürdürülmesi, fizyolojik bağımlılığa psikolojik bağımlılığın da eşlik ettiğini göstermektedir (Robinson ve Berridge 1993, Wise ve Bozarth 1987).

Amfetamin, kafein, nikotin, kokain, opiyatlar, barbitüratlar, alkol, benzodiazepinler ve fensiklidin gibi ilaçların psikomotor uyarıcı özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (Çelik ve ark. 1999). Deney hayvanlarına psikostimülan ilaçların tekrarlanarak verilmesi bu ilaçlara karşı duyarlılaşma gelişmesine, yani ilacın etkisinde giderek artış gözlenmesine neden olmaktadır. Davranışsal duyarlılaşma, ilk uygulamayı izleyen bir sonraki madde alınımının ardından giderek artan lokomotor tepki artışı şeklinde gerçekleşmektedir. Belli bir ilaca veya maddeye karşı gelişen duyarlılaşmanın daha sonra diğer ilaçlara karşı da gelişmesi, yani ilaçlar arasında çapraz duyarlılaşmanın gerçekleştirilmesi, mümkündür (Robinson ve Berridge 1993, Wise ve Bozarth 1987). Deney hayvanlarında duyarlılaşma, en yaygın ve en kolay olarak, bu maddelerin lokomotor aktivite (LMA) üzerine etkilerinin ölçülmesi yoluyla değerlendirilir.

Farklı farmakolojik sınıftan olan ve suistimal edilen maddelerin lokomotor uyarıcı etkileri, birbirine yakın biyolojik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Phillips ve ark. 1992). Lokomotor duyarlılaşmanın nörobiyolojik olarak dopaminerjik sistemin aşırı uyarılması (hypersensitive) ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. LMA'yı uyarıcı maddelerin kronik olarak uygulanması sonucunda gerçekleşen davranışsal duyarlılaşmada, mezolimbik sistemin rolünü vurgulayan çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu araştırmalarda LMA'yı uyarıcı maddelerle ortaya çıkan davranışsal duyarlılaşmanın, mezolimbik dopaminerjik yolakta meydana gelen nöronal iletimdeki (neurotransmission) değişikliklerle ilgili olduğu belirtilmektedir. Beyinde dopaminerjik yollardan özellikle mezolimbik yolak ve ventral tegmental alan; nukleus akkumbens ve bununla ilgili olan diğer anatomik bölgeler bağımlılıkta önemli rol oynamaktadır (Robinson ve Berridge 1993).

Nikotin ve amfetamine gelişen duyarlılaşmanın, bu maddelerin bağımlılık yapma potansiyelleri ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Her iki maddeye de gelişen lokomotor duyarlılaşmada dopaminerjik sis-

temin önemli rolü olabileceğini gösteren bulgular var olmakla birlikte, bağımlılık gelişmesinde rol oynayan etki düzenekleri henüz açık bir şekilde ortaya konulmamıştır. Bu nedenle söz konusu maddelere gelişen bağımlılığın rasyonel bir ilaç tedavisi ile ortadan kaldırılması mümkün olamamaktadır.

Amfetamin ve kokain gibi psikostimülanların kullanımını deney hayvanlarında davranışsal duyarlılaşmaya neden olmaktadır. İnsanlarda ise davranışsal duyarlılaşmanın ilaç arayışı davranışı ve madde bağımlılığını ifade ettiği düşünülmektedir (Itzhak ve Martin 1999). Nikotin ve amfetamin davranışsal duyarlılaşmaya neden olan ve toplumda özellikle gençler arasında yüksek oranda kullanılan psikostimülanlardandır. Psikostimülan maddelerin kullanımını saptamaya yönelik olarak yapılan çalışma sonuçları amfetamin ve nikotinin en fazla tüketilen maddeler arasında yer aldığını göstermektedir. Literatürde bir çok psikostimülan madde arasında çapraz duyarlılaşmanın gerçekleştiği belirtilmektedir. Bu çalışmalarda amfetaminin daha fazla araştırıldığı görülürken bir çok toplumda yaygın olarak suistimal edilen nikotin ile ilgili kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Nikotin ile amfetamin arasında çapraz duyarlılaşma olup olmadığı ise henüz araştırılmamıştır. Bu maddeler arasında çapraz duyarlılaşma olduğunun gösterilmesi, maddelere gelişen bağımlılıkta benzer etki düzeneklerinin rol oynadığına işaret edecektir. Bu çalışmada nikotine gelişen lokomotor duyarlılaşma üzerine amfetaminin etkilerinin incelenmesi, dolayısıyla nikotin ve amfetamin arasında çapraz duyarlılaşma olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Denekler

Çalışmada ağırlıkları 25-35 gram arasında değişen erişkin Swiss-Webster fareler kullanılmıştır. Literatürde duyarlılaşmanın dişi farelerde erkeklere göre daha hızlı geliştiği belirtildiğinden (Booze ve ark. 1999), tüm gruplar dişi farelerden oluşturulmuştur. Çalışmalarda kullanılan grupların herbirine 8'er denek seçkisiz olarak atanmıştır. Çalışma süresince denek kaybı olmamıştır.

### Araç ve Gereçler

Çalışmada nikotin (Sigma Chemical, USA) ve DL-amfetamin sülfat (Sigma Chemical, USA) kullanılmıştır. Nikotin ve amfetamin serum fizyolojikte

(salin; %0.9 NaCl) çözülmüştür. Çalışmalarda deneklere verilecek ilaçlar günlük olarak hazırlanmıştır. Tüm uygulamalardan önce her deneğin ağırlığı ölçülmüş, ilaçların ve salinin her bir denek için gerekli miktarı, 10 gram vücut ağırlığı için 0.1 ml olacak şekilde hesaplanmıştır. Hesaplanan miktar deneklere intraperitoneal (ip) yoldan verilmiştir.

İlaçların uygulanmasına bağlı olarak deneklerin her birinin spontan etkinliğinde meydana gelen değişiklikler LMA test cihazında (MAY 9908 model - Activity Monitoring System - Commat Ltd., TR) ölçülmüştür. LMA test cihazı her kenarı üzerinde kızılötesi (infrared: IR) ışık kaynakları bulunan kare şeklinde bir sistemdir. Kare şeklindeki bu sistemin içinde etrafın görülmesine olanak sağlayan bir kafes bulunmaktadır. Etrafın görülmesine olanak sağlayan kafesin boyutları 42 cm x 42 cm kenar uzunluğunda, 30 cm yüksekliğindedir. LMA cihazı bir bilgisayara bağlı olup bu sistem aracılığıyla aynı anda sekiz deneğin yatay, dikey ve ambulatuvar hareketleri kaydedilebilmektedir. Yapılan uygulamalarda tüm analizler, belirtilen üç hareket türüne ilişkin puanların toplamından oluşan toplam etkinlik puanı üzerinden yapılmıştır.

Çalışmalar mevcut araştırmanın yapılabilmesi için gerekli etik ve bilimsel standartlara sahip (dış etkenlere karşı yalıtılmış, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık dönemleri otomatik olarak ayarlanan, ısısı 22 °C ve bağıl nemi %60 civarında sabit) Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmalarda National Research Council (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington, D.C., 1996) tarafından öngörülen etik kurallara uyulmuştur (Grossplatt 1996). Ayrıca çalışma GATA Hayvan Deneyleti Etik Kurul Başkanlığı tarafından da onaylanmıştır (12.12.2001, No: 06).

### İşlem

Denekler, her birinde 8 denek olacak şekilde toplam 10 gruba seçkisiz olarak atanmıştır. Bütün çalışmalarda öncelikle, deneklerin deney koşullarına ve deneyciye alışmalarını sağlamak ve ilgili stres faktörlerinin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla; tüm gruplardaki her bir deneğe 4 gün boyunca elle dokunma (handling) işlemi uygulanmıştır. Bu uygulamalar deneylerin yapılacağı saatlerde (12:00-16:00 saatleri arasında) ve aydınlık dönemde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalar iki bölüm halinde gerçekleştirilmiş olup

**Tablo 1. Çalışmanın bölümleri, kullanılan gruplar ve uygulanan işlemlerin özeti**

Gruplar	Amfetamin Doz Çalışması		
	Ara		Enjeksiyon
1. (n=8)	Salin	20 Dk	Amfetamin 1 mg/kg
2. (n=8)	Salin	20 Dk	Amfetamin 2 mg/kg
3. (n=8)	Salin	20 Dk	Amfetamin 4 mg/kg
4. (n=8)	Salin	20 Dk	Amfetamin 8 mg/kg
5. (n=8)	Salin	20 Dk	Amfetamin 16 mg/kg
6. (n=8)	Salin	20 Dk	Salin
N= 48			

Gruplar	Nikotin İle Amfetamin Çapraz Duyarlılaşıma Çalışması					
	Duyarlılaşıma			Çapraz Duyarlılaşıma		
	Ara		Enjeksiyon 1-10	Ara	Enjeksiyon 11	
1. (n=8)	Salin	20 Dk	Nikotin 0.5 mg/kg	Salin	20 Dk	Amfetamin 4 mg/kg
2. (n=8)	Salin	20 Dk	Nikotin 1 mg/kg	Salin	20 Dk	Amfetamin 4 mg/kg
3. (n=8)	Salin	20 Dk	Nikotin 2 mg/kg	Salin	20 Dk	Amfetamin 4 mg/kg
4. (n=8)	Salin	20 Dk	Salin	Salin	20 Dk	Amfetamin 4 mg/kg
N= 32						

İlgili işlemler Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmanın ilk bölümünde, nikotin-amfetamin çapraz duyarlılaşma çalışmasında kullanılacak olan amfetaminin subefektif dozu belirlenmiştir. Çalışma için, literatürde psikostimülan olduğu belirtilen 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg'lık dozlar (Çelik ve ark. 1999) ve ilave olarak 8 mg/kg ve 16 mg/kg'lık dozlar kullanılmıştır. Çalışmada, her bir gruba ayrı bir doz olmak üzere, 6 grup fareye 1, 2, 4, 8 ve 16 mg/kg dozlarında amfetamin ya da salin bir kez enjekte edilmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin analizi 4 mg/kg amfetaminin subefektif dozu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle nikotin ile amfetamin çapraz duyarlılaşma çalışmasında kullanılacak olan doz 4 mg/kg amfetamin olarak belirlenmiştir.

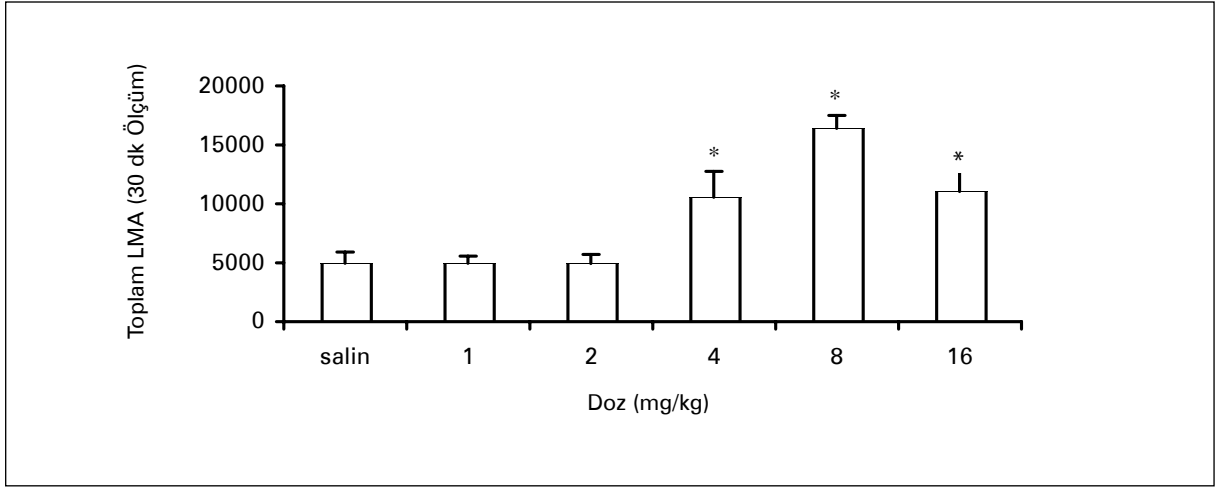
Çalışmanın ikinci bölümünde nikotin ile uyarılmış lokomotor duyarlılaşma üzerine amfetaminin etkisi incelenmiştir. Bu amaçla, 4 grup fareye literatürde nikotine duyarlılaşma çalışmalarında kullanılan (Domino 2001) 0.5, 1 ve 2 mg/kg dozlarında nikotin ya da salin iki günlük aralıklarla 10 kez enjekte edilmiştir. Bu gruplara 11. uygulamada nikotin yerine 4 mg/kg amfetamin verilmiştir. Literatürde, maddenin uygulanma aralıklarının uzun olduğu durumlarda, uygulama aralıklarının kısa olduğu durumlara göre duyarlılaşmanın daha belirgin olduğu belirtilmektedir (Robinson ve Berridge 1993). Bu nedenle nikotin uygulamaları iki günde bir yapılmıştır.

Fareler nikotin, amfetamin ya da salin enjeksiyonlarının hemen ardından aynı anda 8 denekte ölçüm yapmaya elverişli LMA test sistemine (MAY 9908 model - Activity Monitoring System, Commat Ltd., TR) alınmış ve farelerin LMA'ları ölçülmüştür. Literatürde amfetamin ve nikotinin LMA'daki en büyük artışa ilk 30 dakikanın sonucunda yol açtığı, sonraki dakikalarda daha fazla artışın gözlenmediği belirtildiğinden (Çelik ve ark. 1999, Domino 2001) LMA ölçüm süresi 30 dakika olarak belirlenmiştir.

Amfetamin doz çalışmasından elde edilen bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi, nikotin ile uyarılmış lokomotor duyarlılaşma üzerine amfetaminin etkilerinin incelenmesine yönelik çalışmalardan elde edilen verilerin analizinde (nikotin-amfetamin çapraz duyarlılaşma çalışması) ise 4x11 son faktörde tekrar ölçümlü desene uygun varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizleri sonucunda anlamlı bulunan koşullara Tukey testi uygulanmıştır. Çalışmalarda p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

Çalışmanın ilk bölümünde LMA üzerine amfetaminin etkisi incelenmiş ve amfetaminin subefektif dozu belirlenmiştir. Amfetamin doz çalışması için, literatürde psikostimülan olduğu belirtilen 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg'lık dozlar (Çelik ve ark. 1999) ve ilave



Şekil 1. Amfetamin dozlarının (1, 2, 4, 8 ve 16 mg/kg) ve salinin LMA üzerindeki etkisi (\*  $p \leq 0.05$ , Tukey Test).

olarak 8 mg/kg ve 16 mg/kg'lık dozlar kullanılmıştır. Amfetaminin subefektif dozunun belirlenmesine yönelik çalışmalardan elde edilen verilerin analizleri amfetaminin dozları arasında istatistiksel bakımdan anlamlı fark olduğunu göstermiştir ( $F(5, 42) = 12.87$ ,  $p \leq 0.05$ ). Tukey testi sonuçları salin (kontrol) grubunun LMA ortalaması ile 4 mg/kg, 8 mg/kg ve 16 mg/kg amfetamin uygulanan grupların LMA ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermiştir (Şekil 1). Amfetaminin diğer dozlarına ait LMA ortalamaları salin grubundan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde subefektif etki gösteren, bu nedenle nikotine duyarlılaşan gruplara uygulanacak olan doz 4 mg/kg amfetamin olarak belirlenmiştir.

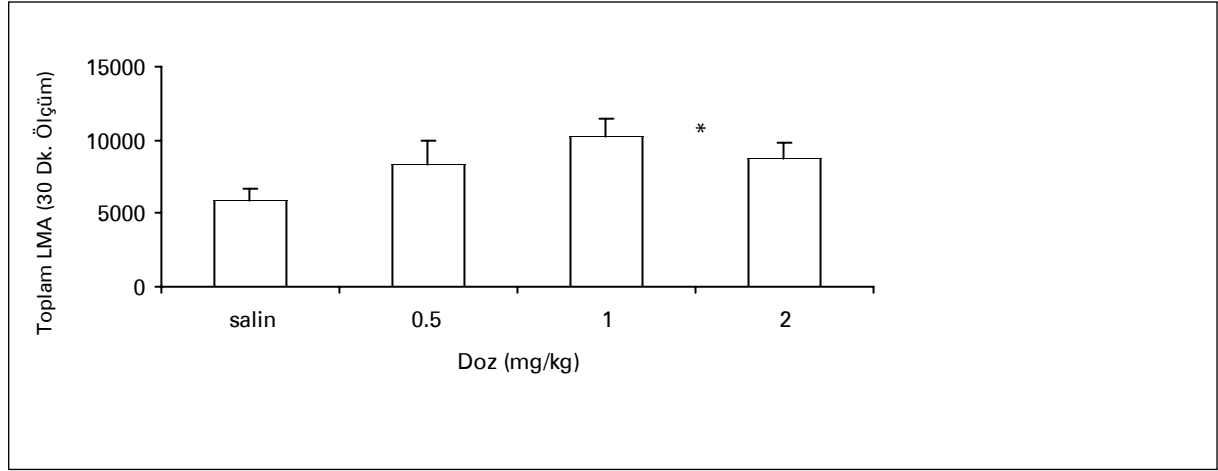
Çalışmanın ikinci bölümü, nikotin ile indüklenmiş LMA üzerine amfetaminin etkisinin incelenmesine yönelik işlemleri içermiştir. Nikotin ile indüklenmiş LMA üzerinde doz değişkeninin temel etkisini belirlemeye yönelik çalışmalardan elde edilen sonuçlar dozun LMA üzerindeki etkisinin anlamlı olduğunu göstermiştir ( $F(3, 28) = 3.14$ ,  $p \leq 0.05$ ). Tukey testi sonuçları 1 mg/kg nikotinin LMA ortalamasının salin grubundan anlamlı olarak farklı olduğunu, nikotinin diğer dozlarına ait LMA ortalamalarının salin grubundan anlamlı olarak farklı olmadığını göstermiştir (Şekil 2).

Nikotin ile indüklenmiş LMA üzerinde tekrar değişkeninin temel etkisini belirlemeye yönelik çalışmalardan elde edilen sonuçlar tekrarın LMA üzerindeki etkisinin istatistiksel bakımdan anlamlı olduğunu göstermiştir ( $F(10, 280) = 11.99$ ,  $p \leq 0.05$ ). Tukey testi sonuçları 6., 8., 9. 10. ve 11. tekrarin LMA ortala-

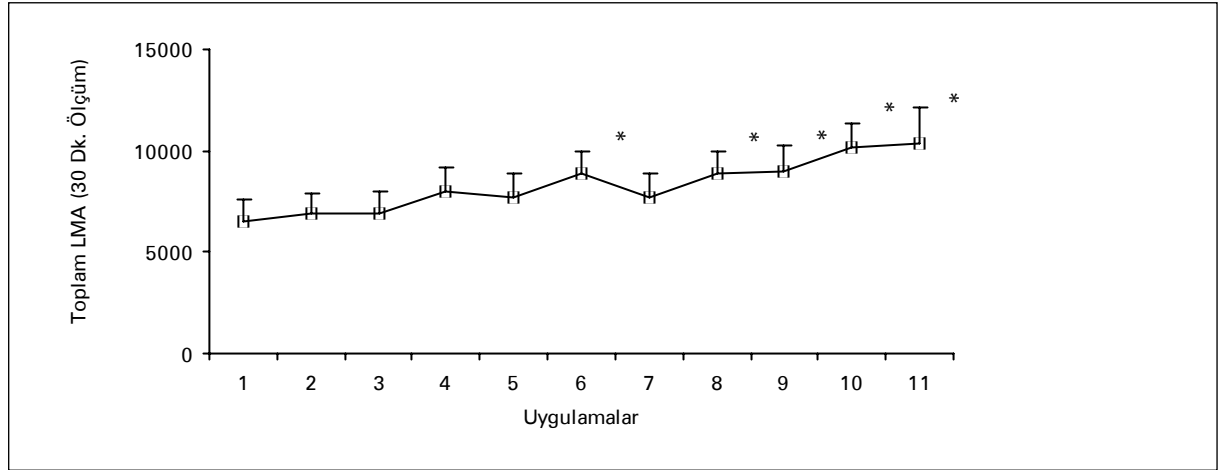
masının ilk tekrardan anlamlı olarak farklı olduğunu göstermiştir (Şekil 3).

Nikotin ile indüklenmiş LMA üzerinde doz ve tekrar değişkenlerinin ortak etkisini belirlemeye yönelik çalışmalardan elde edilen 4x11 son faktörde tekrar ölçümlü desene uygun varyans analizi sonuçları gruplar arası farkın istatistiksel bakımdan anlamlı olduğunu göstermiştir ( $F(30, 280) = 2.43$ ,  $p \leq 0.05$ ). Tukey testi sonuçları nikotinin dozlarının kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olduğunu, nikotinin lokomotor duyarlılaşmaya yol açtığını ve nikotin ile amfetamin arasında çapraz duyarlılaşmanın olduğunu göstermiştir (Şekil 4).

Şekil 4'de görüldüğü gibi 0.5 mg/kg nikotin, 1 mg/kg nikotin ve 2 mg/kg nikotin gruplarının LMA ortalamaları, ilk enjeksiyona ait LMA ortalamalarından anlamlı olarak farklılaşarak lokomotor duyarlılaşmaya neden olmuştur (1-10. uygulamalar). Nikotin-amfetamin arasındaki çapraz duyarlılaşmanın incelendiği 11. tekrarda nikotin yerine tüm gruplara 4 mg/kg amfetamin verilmiş, 1 mg/kg ve 2 mg/kg nikotin alan gruplarda çapraz duyarlılaşmanın gerçekleştiği görülmüştür. 0.5 mg/kg nikotin alan grupta çapraz duyarlılaşma gerçekleşmemiştir. 0.5 mg/kg nikotin grubunun 10. tekrardaki LMA ortalaması birinci tekrara ait LMA ortalamasından anlamlı olarak farklıdır. 1 mg/kg nikotin grubunun 7. tekrardaki, 8. tekrardaki, 9. tekrardaki, 10. tekrardaki ve 11. tekrardaki LMA ortalamaları birinci tekrara ait LMA ortalamasından anlamlı olarak farklıdır. 2 mg/kg 10. tekrardaki ve 11. tekrardaki LMA ortalamaları birinci tekrara ait LMA ortalamasından anlamlı olarak farklıdır. LMA



Şekil 2. Salin ve nikotin dozlarının (0.5, 1.0, 2.0 mg/kg) LMA üzerindeki etkisi (\* p≤0.05, Tukey Test).



Şekil 3. Tekrar temel etkisine ilişkin değişim eğrileri (\*p≤0.05, Tukey Test).

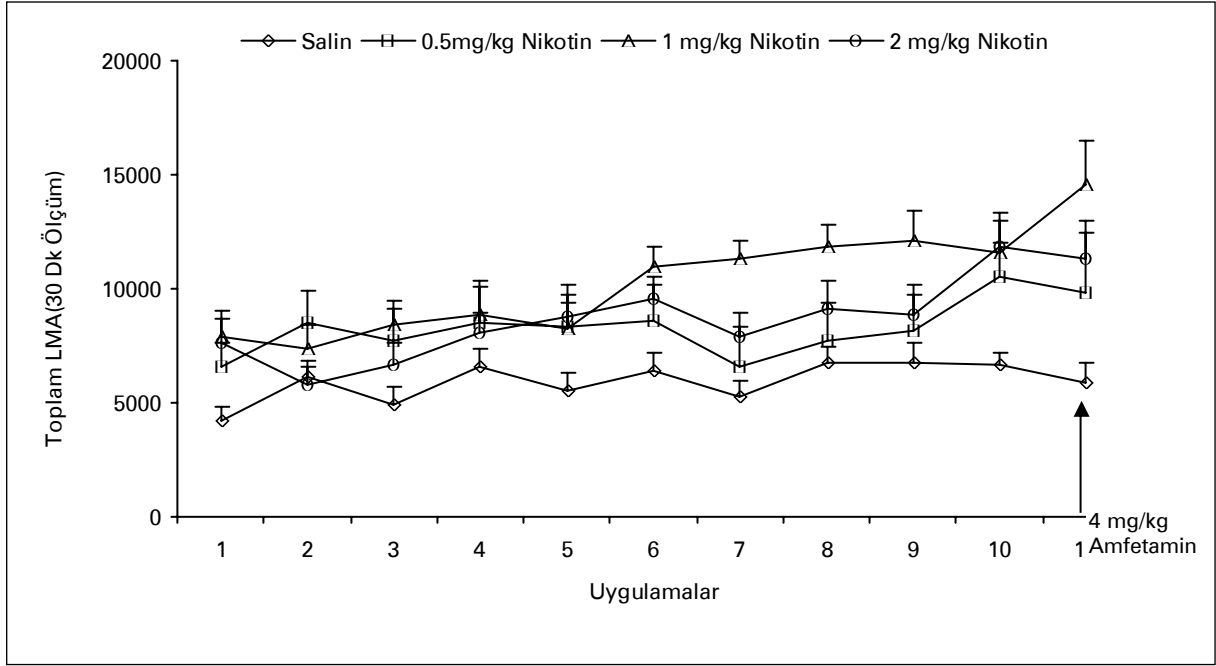
üzerinde en etkili dozun genelde 1 mg/kg nikotin olduğu görülmüştür. Nikotin ile amfetamin arasındaki çapraz duyarlılaşma incelendiğinde de en belirgin etki 1 mg/kg nikotin alan grupta gerçekleşmiştir. 2 mg/kg nikotin alan grup, hem nikotine duyarlılaşma hem de nikotin-amfetamin çapraz duyarlılaşma çalışmasında, LMA üzerindeki etki bakımından ikinci sırada yer almaktadır. Nikotine duyarlılaşma çalışmasında en düşük etki 0.5 mg/kg nikotin alan grupta gözlenirken bu grupta nikotin-amfetamin arasında çapraz duyarlılaşma gerçekleşmemiştir.

#### TARTIŞMA

Amfetamin, kafein, nikotin, kokain gibi psikomotor stimulanlar davranış üzerinde doza bağlı olarak iki değişik etki yaratırlar. Bu etkiler düşük dozlarda LMA

artışı, yüksek dozlarda stereotipik hareket artışı şeklinde olmaktadır. Nikotin, kafein, amfetamin, kokain gibi psikostimulanların kronik olarak uygulanması, dopaminerjik sistemdeki değişikliklere bağlı olarak lokomotor duyarlılaşmaya neden olmaktadır. Mezokortikolimbik dopaminerjik sistemdeki uyarılma, ödüllendirici/keyif verici etki oluşturmaktadır (Wise ve Bozarth 1987). Maddelerin keyif verici/hoş etkilerinin organizma için pozitif pekiştirici oluşturduğu ve kişilerin ilaç suistimali davranışlarının öncelikli nedeni olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla maddelere gelişen duyarlılaşma, bu maddelerin bağımlılık yapma potansiyelleri ile doğrudan ilişkilidir (Robinson ve Berridge 1993).

Deney hayvanlarına psikostimulan ilaçların tekrarlanarak verilmesinin bu ilaçlara karşı duyarlılaşma



Şekil 4. Nikotin dozlarının LMA üzerindeki etkileri ve nikotin ile indüklenmiş LMA üzerinde amfetaminin etkisi.

gelişmesine neden olduğu, belli bir ilaca veya maddeye karşı gelişen duyarlılaşmanın daha sonra aynı ya da farklı farmakolojik sınıftan diğer ilaçlara karşı da geliştiği (çapraz duyarlılaşma) görülmektedir (Robinson ve Berridge 1993). Literatürde konu ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Örneğin, toplumda çok sık tüketilen psikomotor uyarıcılardan biri olan alkol ile diğer psikostimülan maddeler arasında çapraz duyarlılaşmanın gerçekleştiği bilinmektedir. Alkolün önce uygulanmasının amfetamin, kokain ve morfinin psikomotor uyarıcı etkilerini artırdığı görülmektedir (Itzhak ve Martin 1999, Robinson ve Berridge 1993). Nikotin ve amfetamin dünyadaki bir çok toplumda yaygın oranda kullanılan psikostimülanlardandır. Literatürde psikostimülanlar arasında çapraz duyarlılaşma olduğuna dair çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bununla birlikte, nikotin ve amfetamin arasında çapraz duyarlılaşma olup olmadığı konusu henüz araştırılmamıştır. Mevcut çalışma ile bu iki madde arasında çapraz duyarlılaşmanın olduğu açık bir şekilde gösterilmiştir.

Amfetaminin santral sinir sistemini uyaran en etkin maddelerden biri olduğu bilinmektedir. Literatürde amfetaminin oldukça düşük dozlarının bile psikostimülan olduğu belirtilmektedir. Mevcut çalışmada Çelik ve arkadaşlarının (1999) bulgularıyla uyumlu olarak 1 mg/kg amfetaminin LMA üzerinde etkili

olmadığı; 4 mg/kg amfetaminin stimülan etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Mevcut çalışmada Çelik ve arkadaşlarından farklı olarak 2 mg/kg amfetaminin stimülan etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir. Çelik ve arkadaşları (1999) çalışmalarında D-amfetamin kullanırken, mevcut çalışmada DL-amfetamin kullanılmıştır. Amfetaminin D izoformunun DL'den çok daha etkili bir madde olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, mevcut çalışmada DL-amfetaminin psikostimülan etkisinin daha yüksek dozlarda gözlenmiş olması beklenen bir sonuçtur.

Amfetamin santral sinir sistemindeki hemen hemen tüm etkilerini sinir uçlarında depolanan biyojen aminleri açığa çıkararak gerçekleştirmektedir. Amfetaminin LMA'yı uyarıcı etkisi santral sinir sisteminde dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini artırma ve gerialımını engelleme şeklinde ortaya çıkmaktadır. Deney hayvanlarında santral dopaminerjik nöronları içeren nukleus akkumbensin tahrip edilmesi ya da dopaminerjik antagonistlerin verilmesinin lokomotor duyarlılaşmayı ortadan kaldırdığı bilinmektedir (Kayaalp 1997).

Nikotinin santral sinir sistemini uyaran maddelerden biri olduğu ve lokomotor duyarlılaşmaya neden olduğu bilinmektedir. Nikotine duyarlılaşma deneylerinde kullanılan dozlar mevcut çalışmaya benzer başka çalışmalarda (Domino 2001, Itzhak 1997) kul-

lanılan dozlar ile uyumludur. Çalışmada en belirgin 1 mg/kg'lık dozda olmak üzere nikotinin her üç dozuna da lokomotor duyarlılaşma geliştiği gözlenmiştir. Bu gözlemler 0.5 ve 1 mg/kg'lık dozlarda nikotinin hem lokomotor stimulan etkiye sahip olduğunu hem de lokomotor duyarlılaşmaya yol açtığını gösteren önceki çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir (Itzhak 1997, Olausson ve ark. 1999).

Nikotin kullanımı sonucunda gerçekleşen davranışsal duyarlılaşmanın nöral mekanizması incelendiğinde, nikotinin pozitif pekiştirici etkilerinin santral dopaminerjik sistemlerle ilgili olduğu görülmektedir. Özellikle VTA'dan nukleus akkumbense uzanan mezolimbik sistem nikotinin etkilerinde önemli rol oynamaktadır. Nikotinin nukleus akkumbensdeki dopamin salınımında artışa neden olduğu bilinmektedir (Marshall ve ark. 1997). Nikotinin sistematik olarak uygulanması dopaminerjik nöronların etkinliğinde artış meydana getirmektedir (Mereu ve ark. 1987). Mezolimbik dopaminerjik sistemde lezyon oluştuğunda nikotinin pozitif pekiştirici etkilerinde ve

lokomotor duyarlılaşmada azalma olduğu görülmektedir (Corrigall ve ark. 1992).

Nitekim amfetamin ve nikotinin LMA üzerindeki etkileri nukleus akkumbensdeki dopamin salınımındaki artışla açıklanmaktadır (Marshall ve ark. 1997, Wise ve Bozarth 1987). Bu bilgi çalışmamızda gösterilen nikotin ile amfetamin arasındaki çapraz duyarlılaşmanın da dopamin ve dopaminerjik sistem üzerinden bir etkileşmeye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber, bu hipotezin daha ileri nörobiyolojik çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

Çalışmada nikotin ile amfetamin arasında çapraz duyarlılaşma olduğunun gösterilmesi, bu maddelere gelişen bağımlılıkta yukarıda belirtilen türden benzer etki düzeneklerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, toplumun bazı kesimlerinde oldukça yaygın bir biçimde kullanılan bu maddelerden birine karşı gelişen bağımlılığı tedavi edebilecek bir ilacın, diğerlerine gelişen bağımlılığın tedavisi için de kullanılma potansiyeline sahip olduğu söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

- Booze RM, Meleh MA, Wood ML ve ark. (1999) Behavioral sensitization following repeated intravenous nicotine administration: gender differences and gonadal hormones. *Pharmacol Biochem Behav*, 64:827-829.
- Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM ve ark. (1992) The mesolimbic dopamine system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology*, 107:285-289.
- Çelik T, Zağlı Ü, Kayır H ve ark. (1999) Nitric oxide synthase inhibition blocks amphetamine-induced locomotor activity in mice. *Drug Alcohol Depend*, 56:109-113.
- Domino EF (2001) Nicotine induced behavioral locomotor sensitization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25:59-72.
- Grossplatt N (1996) Guide for the care and Use of laboratory animals (National Research Council). Washington DC, National Academy Press.
- Itzhak Y (1997) Modulation of cocaine and methamphetamine-induced behavioral sensitization by inhibition of brain nitric oxide synthase. *J Pharmacol Exp Ther*, 282:521-527.
- Itzhak Y, Martin JL (1999) Effects of cocaine, nicotine, dizocipiline and alcohol on mice locomotor activity: cocaine-alcohol cross-sensitization involves upregulation of striatal dopamine transporter binding sites. *Brain Res*, 818:204-211.
- Kayaalp SO (1997) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi
- Farmakoloji. 3. Cilt, 7. Baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık, s.2222-2270.
- Marshall DL, Redfern PH, Wonnacott S (1997) Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naive and chronic nicotine treated rats. *J Neurochem*, 68:1511-1519.
- Mereu G, Yoon KW, Boi V ve ark. (1987) Preferential Stimulation of Ventral Tegmental Area Dopaminergic Neuron by Nicotine. *Eur J Pharmacol*, 141:395-399.
- Olausson P, Engel JA, Soderpalm B (1999) Behavioral sensitization to nicotine is associated with behavioral disinhibition: counteraction by citalopram. *Psychopharmacology*, 142:111-119.
- Phillips TJ, Kasch SB, Gwiazdon CC (1992) Acute sensitivity of fast and slow mice to the effects of abused drugs on locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 261:525-533.
- Robinson TE, Berridge KC (1993) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, 95:91-117.
- Uzbay İT (2000) İlaç bağımlılığı ve suistimali. *Farmakoloji Ders Kitabı*, TA Bökesoy, İ Çakıcı, M Melli (Ed.), Ankara, Gazi Kitabevi, s.659-669.
- Wise RA, Bozarth MA (1987) A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, 94:469-492.

#### Teşekkür:

Bu çalışma Devlet Planlama Teşkilatı (DPT) tarafından desteklenmiştir (Proje No:MSB-3, 99K120150). Çalışmamızdaki katkıları nedeniyle Dr. Hakan Kayır'a teşekkür ederiz.