

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

**NIKOTİNİN BEYİNDEKİ ÖDÜL SİSTEMLERİ  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNDE CİNSİYET FARKLILIĞI**

**DOKTORA TEZİ**

**Tıp Doktoru  
Yusuf Hakan DOĞAN**

**DANIŞMAN  
Prof.Dr. Serdar DEMİRGÖREN**

**İZMİR  
2006**



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

**NIKOTİNİN BEYİNDEKİ ÖDÜL SİSTEMLERİ  
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNDE CİNSİYET FARKLILIĞI**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**Yusuf Hakan DOĞAN**

**DANIŞMAN  
Prof.Dr. Serdar DEMİRGÖREN**

**İZMİR  
2006**



**DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ**

(Adı Soyadı)

(İmza)

**Başkan** : Prof.Dr.Serdar DEMİRGÖREN .....

(Danışman)

**Üye** : Prof.Dr.Şakire PÖĞÜN .....

**Üye** : Prof.Dr.Gönül PEKER .....

**Üye** : Prof.Dr. İlgı ŞEMİN .....

**Üye** : Prof.Dr.Ferhan SAĞIN .....

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih: .....28.06.06.....

## ÖNSÖZ

Santral sinir sisteminde nikotinin beyindeki ödül sistemleri üzerindeki etkisinde cinsiyet farklılıklarını araştırarak sigara bağımlılığına ilişkin temel bilimsel bilgilere destek sağlamak üzere gerçekleştirilen, “**Sıçanlarda akut nikotin uygulamasının Nükleus Akkumbensteki dopamin ve metabolitlerinin salıverilmesini artırıcı etkisindeki cinsiyet farklılığındaki hormonal regülasyon**” ve “**Sıçanlarda akut ve kronik nikotin uygulamasının n.akkumbensteki “core” ve “shell” bölgelerinde dopamin ve metabolitlerinin salıverilmesini artırıcı etkisindeki cinsiyet farklılığı**” adlı çalışmalarımız tamamlanmıştır.

Çalışmaları birlikte yürüttüğümüz danışmanım **Prof.Dr.Serdar Demirgören**'e sonsuz teşekkür ederim. Her konuda desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız **Prof.Dr.Şakire Pöğün**'e teşekkür ederim. Cerrahi uygulamalarda bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve uygulamada da yardımcı olan **Doç.Dr.Lütfiye Kamit**'a, HPLC için rutin solüsyonların hazırlanmasında birlikte çalıştığımız laboratuvar teknisyeni **Hatice Arsoy**'a teşekkür ederim.

Bu vesile ile bize her konuda destek sağlayan üst yönetime, mali ve teknik destek sağlayan Ege Üniversitesi Bilim Teknoloji Uygulama Araştırma Merkezine (**EBİLTEM**) ve olanaklarından yararlanarak çalışmalarımızı gerçekleştirdiğimiz Ege Üniversitesi Beyin Araştırmaları ve Uygulama Merkezi'ne (**EÜBAM**) teşekkür ederiz..

Çalışmalarımız EÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından desteklenen 2001/BAM/001 ve 2003/BAM/002 nolu projeler kapsamında gerçekleştirilmiştir. Desteklerinden dolayı Araştırma Fonu Koordinatörlüğü ve Saymanlığı yetkililerine teşekkür ederiz.

Yusuf Hakan Doğan

# İÇİNDEKİLER

<b>I.BÖLÜM</b> .....	1
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
1-Sigaranın Tarihçesi .....	4
1.1-Dünyada Tütünün Geçmişi .....	4
1.2-Ülkemizde Tütünün Geçmişi .....	7
2-Nikotin .....	8
2.1-Nikotinin Yapısı.....	8
2.2-Nikotinin Etki Mekanizması .....	10
3-Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri (nAChRs).....	13
3.1-Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin (nAChRs) Dağılımı.....	13
3.2-Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin (nAChRs) Fonksiyonel Özellikleri .....	17
3.3-Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin (nAChRs) Fizyolojik Rolü .....	17
4-Dopamin Sentezi ve Metabolizması .....	18
5-Ödül Sistemleri .....	19
5.1-Mezokortikolimbik Yapılar .....	19
5.2-Nükleus Akkumbens “Core” ve “Shell” .....	22
6-Nikotin ve Beyin Dopaminerjik Sistem .....	22
7-Nikotin Bağımlılığının Hüresel ve Sinaptik Mekanizmaları .....	23
7.1-Nikotinik Reseptörler ve Bağımlılık .....	23
7.2-Nikotinik Reseptör Upregülasyonu.....	25
7.3-Mezoakkumbens Dopamin Sisteminde Sinaptik İleti .....	26
7.4-VTA, Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri ve Davranışları.....	27
7.5-VTA’da Glutamaterjik İletinin Nikotinik Modülasyonu.....	30
7.6-VTA’da GABAerjik İletinin Nikotinik Modülasyonu .....	32
7.7-VTA Dopamin Nöron İnhibisyonunun Ortadan Kaldırılması ve Ödül .....	36
7.8-Nikotin Duyarlılığında Gelişimsel Değişiklikler .....	37
8-Nöronal Cinsel Farklılaşma .....	38
9-Bağımlılıkta Cinsiyet Farkının Biyolojik Temelleri .....	40
10-Striatum ve NAC’de DAerjik Fonksiyonlarda Cinsiyet Farkları.....	41
10.1-Estrus Siklusu .....	41
10.2-Overiektominin Etkisi .....	42
10.3-Östrojen Tedavisinin Etkileri .....	42
10.4-Progesteron Tedavisinin Etkileri .....	45
10.5-Erkekler .....	45
10.6-Cinsiyet Farkları .....	46
<b>II. BÖLÜM</b> .....	47
GEREÇ VE YÖNTEM .....	47
1- Deneysel Hayvanlar .....	47
2- Deneysel Deseni .....	47
3-Cerrahi Uygulamalar .....	48
4-İn-vivo Mikrodializ Problemleri .....	49
5-İn-Vivo Mikrodializ .....	49
5.1-Ringer solüsyonu .....	51
6-HPLC (Yüksek performanslı sıvı kromatografi) prosedürü .....	51
6.1-Deneysel protokolü .....	51
6.2-Mobil Faz’ın içeriği .....	52
7-İstatistiksel Analiz.....	52
<b>III.BÖLÜM</b> .....	53
BULGULAR .....	53
<b>IV.BÖLÜM</b> .....	71
TARTIŞMA.....	71
ÖZET .....	82
SUMMARY .....	84
KAYNAKLAR.....	86
ÖZGEÇMİŞ ve YAYINLAR .....	103

## ŞEKİL, RESİM VE TABLO LİSTESİ

Şekil 1: Nikotinin kimyasal yapısı .....	8
Şekil 2: Asetilkolinin kimyasal yapısı .....	9
Şekil 3: Lobelinin kimyasal yapısı .....	9
Şekil 4: d-Tubokürarin'in kimyasal yapısı .....	10
Şekil 5: NACHR'ün organizasyon ve şekli .....	15
Şekil 6: mezokortikolimbik yapılar .....	21
Şekil 7: Mezoakkumbens yolakları .....	27
Şekil 8: GABAerjik iletinin nikotinik modülasyonu .....	34
Şekil 9: Prob lokalizasyonu .....	49
Şekil 10: Dopaminin bazal değerleri .....	53
Şekil 11: Dopaminin % değişimi .....	55
Şekil 12: DA 20 ve 40 dk değerleri .....	56
Şekil 13: DOPAC bazal değerleri .....	56
Şekil 14: DOPAC'ın % değişimi .....	57
Şekil 15: HVA'nın % değişimi .....	57
Şekil 16: DOPAC bazal düzeyleri .....	59
Şekil 17: Akut nikotin uygulaması ile DOPAC düzeylerindeki değişim .....	60
Şekil 18: Kronik nikotin uygulaması ile DOPAC düzeylerindeki değişim.....	60
Şekil 19: 20. dk.da akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de DOPAC yanıtları...	61
Şekil 20: 40. dk.da akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de DOPAC yanıtları ..	62
Şekil 21: 60. dk.da akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de DOPAC yanıtları...	62
Şekil 22: 80. dk.da akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de DOPAC yanıtları...	63
Şekil 23: 20-80. dk. ortalamasında akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de DOPAC yanıtları .....	64
Şekil 24: Akut ve kronik nikotin uygulaması ile HVA düzeylerindeki değişim .....	66
Şekil 25: Akut ve kronik nikotin uygulaması ile HVA düzeylerindeki değişim .....	66
Şekil 26: 40. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de HVA yanıtları .....	67
Şekil 27: 60. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de HVA yanıtları .....	67
Şekil 28: 80. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de HVA yanıtları .....	68
Şekil 29: 20-80. dk ortalamasında akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de HVA yanıtları .....	69
Resim 1: probun yerleştirilmesi .....	50
Tablo 1: Bazı beyin bölgelerinde nikotinik reseptör bağlanmaları ve mRNA subünite dağılımı.....	16



# I.BÖLÜM

## GİRİŞ ve AMAÇ

Geleneksel olarak madde bağımlılığı primer olarak, erkeğe özgü bir problem şeklinde düşünülmekteydi. Bu nedenle, bir çok madde bağımlılığı çalışmaları, sadece erkeklere odaklanmıştır. Son zamanlarda, kadınlardaki madde bağımlılığına odaklanılması bir çok cinsiyet farkına dikkat çekilmesine neden olmuştur. Nikotine biyolojik yanıt, uzun dönem etkileri, madde bağımlılığının nedenleri ve ilişkileri, erkek ve kadın arasında farklıdır. Kadın ve erkek arasındaki en önemli farklılardan biri de, epidemiyolojik verilerdedir. Yetişkin erkeklerin kadınlara göre yasal olmayan madde (7.7'ye 5.0), alkol (53.6'ya 40.2), tütün (35.2'ye 23.9) kullanım oranları daha yüksektir [1]. Erkeklerin madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımı ile ilgili hastalığa yakalanma sıklığı kadınlara oranla 2-3 kat fazla ve alkol kullanımına bağlı hastalıklarda bu oran yaklaşık 4 kat daha fazladır [2].

Yong laboratuvarının 1950 li yıllarda yaptıkları çalışmalarını yayınlanmasıyla [3], beyindeki; endokrin ve davranışsal cinsiyet farklılıklarının gelişiminden sorumlu mekanizmaları aydınlatmak üzere çok sayıda araştırma başlatılmıştır. Elde edilen çok miktardaki veri, 1990 ların sonunda omurgalıların beynindeki cinsel dimorfizmin ve bu nedenle farklılaşmış davranışların gonadal hormonların epigenetik etkinliğine bağlı olduğunu belirten hipotezin gelişmesine neden olmuştur [4]. Bu görüşe göre, erkek tipi beyin gelişimi, kritik bir dönemde androjenlerin etkinliğine bağlıyken; dişilerde, beyin gelişimi, kromozomal sekse bağlı olmaksızın ve testiküler sekresyonların yokluğunda gelişir. Androjenlerin beyin üzerindeki bir çok

maskulinizan etkisi, yalnızca testesteronun östrojene aromatisasyonu ile gerçekleşir [5].

Gonadal hormonların, striatum ve nucleus accumbens'deki aktivitenin davranışsal ve nörokimyasal göstergelerini modüle ettiğini ve cinsiyet farkı olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Sıçanda doğal olarak oluşmuş davranışsal östrus döneminde, amfetaminle (AMPH) uyarılmış striatal dopamin (DA) salınımı ve AMPH'le uyarılmış lokomotor davranışlar, estrus siklusunun diğer günlerinden daha yüksektir [6]. Ovariectomi (OVX) bu etkide azalmaya yol açarken, ovariectomize dişi sıçanların östrojenle tedavisi hızla hem AMPH uyarılmış striatal DA hemde AMPH uyarılmış davranışları geliştirir [7].

Erkek ve dişilerde aynı kokain metabolizması bulunmasına karşın, kokaine karşı davranışsal yanıtın farklı olması [8], DA sisteminin organizasyonunda altta yatan bir cinsiyet farkı olduğunu göstermektedir.

Tütün, gelişmiş ülkelerde erkek ölümlerinin %24 ve kadın ölümlerinin %7'sinden sorumludur [9]. 1950'lerden önce ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde erkekler arasında sigara içme yaygınlaştıkça, aynı zamanda kadınlar arasında da prevalans yükselmeye başladı. 1970 lerde sigara içme prevalansı, erkeklerde daha belirgin olmak üzere düşmeye başladı [10]. Erkeklere oranla, kadınlardaki sigara içme prevalansındaki daha az düşüşün, kadınlardaki düşük sigara bırakma oranları nedeniyle olduğu düşünülmüştür [11]. Sigara dumanı, katı ve gaz halinde bir çok maddeden meydana gelir. Nikotin tütün içerisinde bulunur, kolinerjik bir ajan olarak santral sinir sisteminde spesifik bir uyanıklık etkisi oluşturduğu ve bilişsel fonksiyonları geliştirdiği rapor edilmiştir [12]. Nikotinik reseptörler, beyindeki kognitif fonksiyonlar ile ilgili korteks bölgelerinde ve striatum, ventral tegmental alan gibi bağımlılıkla ilgili bölgelerde bulunur [13].

Kronik nikotin tedavisinde, erkek sıçanlarda nikotinik reseptör “up-regülasyonu” gösterilmişken, erkeklere oranla daha yoğun reseptöre sahip dişilerde ise reseptör “up-regülasyonu” görülmemiştir [14].

Nikotin etkisinde cinsiyet farkının anlaşılması, bağımlılıkla mücadelede daha etkin yolların bulunması, daha iyi korunma ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yardımcı olacaktır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, beyin ödül sistemlerinde önemli bir bölge olan nükleus akkumbens de, cinsiyet hormonlarının nikotine karşı oluşan dopamin yanıtlarını nasıl regüle ettiğini araştırmaktır.

# GENEL BİLGİLER

## ***1-Sigaranın Tarihçesi***

### **1.1-Dünyada Tütünün Geçmişi**

Tütünün keyif verici bir madde olarak 4000 yıldır Meksika, Orta ve Güney Amerika'da kullanıla geldiği bilinmektedir. Sigaranın, Avrupalı kâşiflerin Kuzey Amerika'ya gidip, oranın yerli halkıyla barış çubuğu tütürmesine kadar uzanan çok eski bir tarihçesi vardır. **1492'** den önce Amerika kıtasının yerlileri tedavi ve dini amaçlarla tütün üretimi yapıyorlardı. **1492** de Kristof Kolomb Amerika'yı keşfetti. Avrupa'ya döndüğünde yanında bu kıtada daha önce hiç görülmemiş olan tütün tohumları ve yaprakları vardı. Kolomb'un mürettebatından Rodrigo Jerez tütün içerken görüldü ve şeytan tarafından ele geçirildiği iddia edilerek hapis cezasına çarptırıldı. **1535** de Montreal Adasına ulaşan Jacques Cartier oradaki yerli halkın kendisine tütün sunmasından sonra günlüğüne "vücutlarımı, ağızları ve burunları sanki birer bacaymışlar gibi tütene kadar, dumanla dolduruyorlar", "biz de onları taklit ettik, ancak duman biber gibi acıydı ve ağızımızı yaktı" diye yazmıştı.

**1556** da Fransa ilk defa tütünle tanıştı ve Jean Nicot kısa zamanda tütün içmeyi popüler hale getirdi (19. Yüzyıl bilim adamları "nikotin" olarak tanınan kimyasal maddeye onun adını verdiler). 1565 yılına gelindiğinde, tüm Avrupa'ya yayılan tütün alışkanlığı, ünlü İngiliz aristokratı ve şairi Sir Walter Raleigh'nin tütün içmeye başlamasıyla, İngiltere'ye de girdi. **1610** da Japonya'da tütün üretimi ve içimi yasaklandı. **1612** de Amerika'da Virginia'da ilk defa ticari tütün ekimi yapıldı ve başarıya ulaştı. Amerikalı tütün ekicisi John Rolfe daha sonra ünlü Kızılderili kızı Pocahontas'la evlendi. On yıl içinde, tütün Virginia eyaletinin en önemli ihraç

maddesi haline geldi. Tütün ekimi için köle iş gücü kullanılmaya başlandı. **1618** de Virginia 20.000 libre tütün üretti. **1622** de Virginia, bir Kızılderili saldırısında kolonisinin üçte birini kaybetmesine rağmen 60.000 libre tütün üretti. **1634** de Maryland kuruldu. Maryland'de de tütün üretimine başlandı. Rus Çarı tütün içimini tüm Rusya'da yasakladı. Tütün içerken yakalananların ceza olarak burnu kesiliyor, suçun tekrarı halinde ölüme mahkum ediliyorlardı. **1660** de tütün üreticisi olan Virginia ve Maryland kolonilerinde kölelik başladı. Sayıları azalan beyaz uşaklar yerini kölelere bıraktı. Köle fiyatları tütün fiyatlarına göre belirlenmeye başlandı. **1676** da New France Kolonisinde sokakta tütün içmek ve tütün taşımak yasaklandı. Bir süre için, perakende satışta yasaklandı ancak halkın kendileri için tütün yetiştirmeye başlamasıyla, Kanada'nın tütün endüstrisi düşüş gösterdi. **1732** de Virginia'nın en zengin tütün üreticisi Robert King öldü. Öldüğünde 300.000 dönüm arazisi ve 700 kölesi vardı. **1739** de Fransa, Kanada'dan tütün ithal etmeye başladı. **1761** de İngiliz doktor John Hill, "Cautions Against the Immoderate Use of Snuff" (Aşırı Enfiye Kullanımına Dikkat) isimli ve tarihte bilinen ilk tütün-kanser araştırması olan raporunu yayınladı. **1775** de Virginia ve Maryland'in tütün üretimi 100 milyon libreye ulaştı. **1800** de ABD'nin köle nüfusunun yarısından fazlası Virginia ve Maryland'deydi. Bu iki eyaletteki toplam zenci köle sayısı 395.000'di. **1800'** lerin başında Puro tüketimi, enfiye tüketimiyle rekabet etmeye başladı. Tütün çiğneme ve pipo kullanımı ortaya çıktı.

**1854** yılında **1856** da sona eren Kırım Savaşı başladı. İngiliz ve Fransız askerleri Türk tütünüyle tanışıp, onu Avrupa'ya götürdüler. **1878** da Kanada'nın Ontorio bölgesinin rahibi Albert Sims "The Sin of Tobacco Smoking and Chewing Together With an Effective Cure for These Habbits" (Tütün İçme ve Çiğneme Günahı ve Bu Alışkanlıkları Bırakmak İçin Etkili Tedavi) isimli kitabını yayınladı.

**1881** de ABD'de, John Bonsack ilk sigara yapan makinenin patentini aldı. Böylece ABD, günde 120.000 sigara üretmeye başladı. Bir makine 48 kişinin yaptığı işi yapıyordu. Üretim maliyeti düştü ve güvenli kibritin de icadıyla, sigara tüketimi bir anda patladı.

**1889** da Saint John Hastanesi sigaranın zararlarını ve gırtlak kanserine neden olduğunu anlatan bir kitap yayınladı. **1891** de Kanada'nın British Columbia eyaletinde, 15 yaşından küçüklerin tütün içmesi yasaklandı. **1895** de sadece Kanada'da 66 milyon adet sigara satıldı. **1903** de Kanada, İngiltere ve Amerika'da sigaranın zararları ciddi bir şekilde ele alınmaya başlandı, Kanada'da sigaranın yasaklanması için meclise kanun tasarısı verildi. **1914** de Birinci Dünya Savaşının başlamasıyla, sigarayı yasaklama hareketi sekteye uğradı hatta tüm dünyada, cephedeki askerlere tütün yollama kampanyaları başladı. **1920'** lerde tüm dünyada sigara kullanımı hat safhaya ulaştı, bir yılda tüketilen sigara sayısı milyarları buldu. **1930** da Almanya'nın Köln Üniversite'si bilim adamları sigara ve kanser arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak ortaya çıkardı. **1934** de ilk mentollü sigara üretildi. **1938** de John Hopkins Üniversitesi doktorlarından Raymond Pearl sigara içenlerin, sigara içmeyenlere oranla daha genç yaşta öldüklerini belirtti.

**1939** da Almanya Polonya'yı işgal etti ve İkinci Dünya Savaşı başladı. Cephedeki askerlere sigara taşınmaya başlandı. Bu sırada Alman bilim adamları sigara ve kanser arasındaki ilişkiyi daha derinlemesine inceleyen yeni bir istatistiksel rapor yayınladı. **1943** de dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %60-%80'nin sigara içiyordu. **1944** de Amerikan Kanser Derneği, sigaranın sağlığa zararlı olabileceğini belirtti. Akciğer kanseri ve sigara arasındaki ilişkinin henüz kesinlik kazanmadığını ama gene de dikkatli olunması gerektiği hakkında halkı uyardı. **1947** de Kanadalı

doktor Norman Delarue akciğer kanseri hastalarının %90'ının sigara tiryakisi olduğunu gösteren bir araştırma yayınladı.

## **1.2-Ülkemizde Tütünün Geçmişi**

Tütünün Avrupa'yla eş zamanlı olarak Venedik ve Genova'lı denizciler aracılığıyla İstanbul'a taşınıp, hızla yayıldığı bilinmektedir. 1600'lü yılların ilk yarısında Sultan IV. Murat'ın tütün alışkanlığı ile olan savaşı tarihe geçmiştir. 1874'te tütün tekeli oluşturulmuştur. 1884'te ekonomik nedenlerle tütün tekelinin bir kısım hisseleri Fransız Reji şirketine satılmış ve ülkemizde ortak sigara fabrikaları kurulmuştur. Kurtuluş savaşı sonrası bu fabrikalar satın alınarak yabancı tütün üretimine son verilmiş ve 1924'te Tekel kurulmuştur. Hemen tüm gelişmekte olan veya üçüncü dünya ülkelerinde olduğu gibi 1970'li yıllardan itibaren ülkemize yabancı sigaralar önce kaçak olarak sokulmaya başlanmış; daha sonraları oluşan piyasa ve talep artışıyla birlikte "vergi kaçacağı önlemek" gibi gerekçelerle 1984'te Tekelin yabancı sigaraları ithaline izin verilmiştir. 1986'da ise tütün tekeli kaldırılmıştır.

1991'de yabancı tütün şirketlerinin Türk ortaklarıyla ülkemizde sigara üretimine geçmelerine izin çıkmıştır. Bu firmaların tüm dünyada farklı coğrafya ve sosyokültürel çevrelerde denenip başarılı olmuş profesyonel üretim, pazarlama ve reklam çalışmalarının sonucunda, kısa sürede öngörülen barajı aşan üretim kapasitelerine bağlı olarak, fiyat belirleme ve bağımsız dağıtım haklarını elde ettikleri görülmüştür. Sigara karşıtı çalışmaların ülkemizdeki etkinliği çok az olmuştur. Sadece gönüllü kuruluşlar ve bireysel özveriler ile uzun yıllar sürdürülmeye çalışılan bu çabalar, somut olarak ancak 7 Kasım 1996 tarihinde "Tütün mahsullerinin zararlarının önlenmesine dair kanun"un çıkarılmasıyla bir

aşama kaydetmiştir. 1986 tarihinden itibaren sigara paketleri ve reklamlarında “sigara sağlığa zararlıdır” kaydının düşülmesinin ise pratikte herhangi bir etkisi olmamıştır. 1996’da çıkarılan söz konusu kanun bu alanda çok olumlu bazı tedbirler öngörmesine karşın, kanunla ilişkili gerekli yönetmelikler çıkarılmadığı için uygulanmada belirsizlikler mevcuttur.

## **2-Nikotin**

### **2.1-Nikotinin Yapısı**

Nikotin sigarada bulunan Polonyum, Radon, Metanol, Toluen, Kadmiyum, Bütan, DDT, Hidrojen Siyanür, Aseton, Naftalin, Arsenik, Amonyak, Karbon Monoksit gibi 3.885 toksik maddeden biridir. Nikotin bazı bitki türlerinin yapraklarında bulunan bir alkaloiddir. Nikotinin birincil ticari kaynağı kurutulmuş tütün bitkisi (*Nicotinia tabacum* ve *Nicotinia rustica*) yapraklarıdır. Kimyasal formülü  $C_{10}H_{14}N_2$  ve molekül ağırlığı 162.23 ‘dür. Kimyasal yapısı 3-(1-Metil-2-pirrolidinil) piridin’dir ve Pinner (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 29: 294) tarafından ortaya çıkarılmıştır.

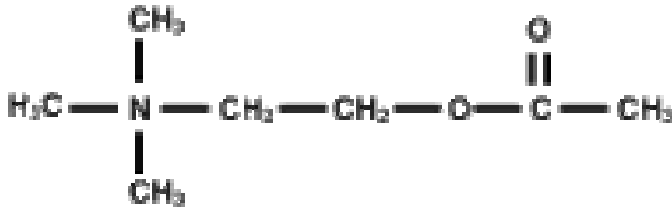


Şekil 1: Nikotinin kimyasal yapısı

Asetilkolin (ACh), nikotinin bağlandığı reseptörün doğal agonistidir. Ach vücutta kolin ve asetilCoA ‘dan kolin asetilaz (kolin asetil transferaz, CAT) ile yapılır. Laboratuarda ise AChCl (asetilkolin klorid) trimetilam ve beta-

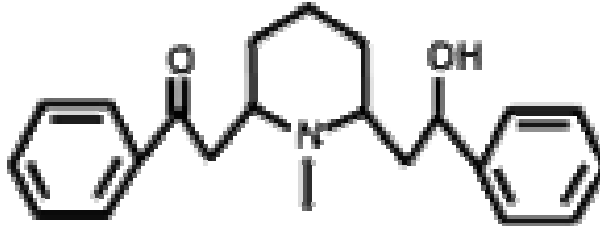


kloretilasetatdan üretilir. AChCl kimyasal formülü  $C_7H_{16}ClNO_2$  ve molekül ağırlığı 181.68 dir. Kimyasal yapısı 2-(Asetiloksi)-N,N,N-trimetiltananium klorid'dir.



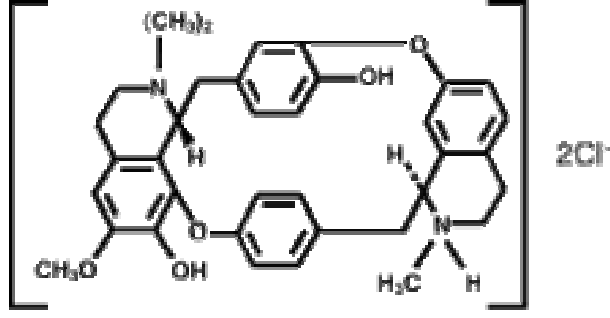
Şekil 2: Asetilkolinin kimyasal yapısı

Lobelin de nikotinle aynı yolla etki eden bir bitki alkaloididir. Lobelin Kanada ve Amerikada bulunan *Lobelia inflata* (Indian tobacco) bitki ve tohumundan ekstrakte edilir. İlginç olarak bitkinin diğer isimleri “yabani tütün”, “emetik ot”, “astma otu” gibi nikotinin vücuttaki diğer etkileriyle ilgili ipuçları verir. Lobelinin kimyasal formülü  $C_{22}H_{27}NO_2$  'dir. Kimyasal yapısı ise 2-(6-(2-Hidroksi-2-feniletıl)-1metıl-2-piperidinıl)-1-feniletanon'dur.



Şekil 3: Lobelinin kimyasal yapısı

d-Tubokürarin klorid yada Kürar nikotine ters yönde etki eden diğer bir bitkisel alkaloiddir. Bir Güney Amerika asması olan *Chondodendron tomentosum*dan ekstrakte edilir. Cerrahide yaygın olarak kas gevşetici olarak kullanılır. Kürarın Brazilya, Peru, Ekvador ve Kolombiya yerlileri tarafından kullanıldığı bildirilmiştir. Kimyasal formülü  $C_{37}H_{43}Cl_2N_2O_6$  dir ve yapısı 7',12'-Dihidroksi-6,6'-dimetoksi-2,2',2'-trimetiltubakuraranium klorid hidroklorid' dir.



Şekil 4: d-Tubokürarin'in kimyasal yapısı

## 2.2-Nikotinin Etki Mekanizması

Dışardan alınan etken maddeler, vücuttaki etkilerini doğal olarak vücutta bulunan bazı maddeleri taklit ederek yada devam eden bazı işlemleri engelleyerek gösterirler. Nikotinin etkisine aracılık eden spesifik bir alıcı maddenin varlığı bu yüzyılın başlarında fizyolog John Newport Langley tarafından kabul edilmiştir (1905). Nikotin de etkisini vücutta nörotransmitter olarak bulunan bir madde olan asetilkolini (ACh) taklit ederek gerçekleştirir. Ach hücre yüzeyinde bulunan asetilkolin reseptörlerine (AChRs) tutunarak etkisini gösterir.

Sir Henry Dale (1914) tarafından klasik bir makalede, vücutta temel olarak kendilerine bağlanan maddelerle anılan muskarinik asetilkolin reseptörü (mAChRs) ve nikotinic asetilkolin reseptörü (nAChRs) olarak iki büyük grup asetilkolin reseptörü varlığı belirtilmiştir. Muskarinik etki parasempatik son organlarda, nikotinic komponent otonomik ganglion ve nöromüsküler kavşaktaki etkileri belirler. Santral sinir sistemindeki kolinerjik etkiler hem nikotinic hemde muskarinik mekanizmaları içermektedir.

Böylece nikotinin vücuttaki etki yerlerinin kas-sinir kavşağı, otonomik ganglionlar ve merkezi kolinerjik sinapslar olduğunu görmekteyiz.

Kas-sinir kavşağındaki nikotinic reseptör genellikle 5 alt ünitelerden ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ ) oluşan bir pentamerdir. İki adet olan  $\alpha$  alt ünitesi ACh, değişik antagonistler, reseptör

için irreversibl olan  $\alpha$ -bungarotoxin gibi yılan venomunu tanıma bölgesidir. Agonist tanıma bölgesine tutunduğu zaman konformasyonel değişiklik reseptörün ortasında iyon kanalının açılmasına neden olur. Bu şekilde MEPP (miniature end plate potential) oluşur. MEPP'lerin toplanmasıyla kas lifi kontraksiyonu için gerekli olan depolarizasyon gerçekleşir. Nöromusküler iletide nikotinik reseptör üzerine etki eden iki tip madde vardır. **Tubokurarin** gibi kompotetif antagonist asetilkolinin reseptöre bağlanmasını engeller, kendisinin bir etkisi yoktur. **Dekametonium** ve **Süksinilkolin** gibi depolarize edici ajanlar Ach reseptörünü agonistik açarak uzamış depolarizasyon yaparlar. **Barbitüratlar**, **lokal anestetikler**, **atropin** ve **fensiklidin** reseptörün iç tarafına bağlanarak Ach tarafından açılan reseptörü bloke eder. Nikotinin nöromusküler kavşaktaki farmakolojik etkisi stimülasyonu takiben pestisid olarak kullanımındaki nikotin zehirlenmesinde gözlenen fatal respiratuar paralizde olduğu gibi bloktur.

Otonomik ganglionlarda uyarı sonrası Ach salınması postsinaptik nöronda hızlı bir EPSP (excitatory postsynaptic potential) , yavaş EPSP, geç yavaş EPSP, IPSP (inhibitory postsynaptic potential) oluşturabilir. Hızlı EPSP Ach 'nin nikotinik reseptörler üzerine etkisiyle gerçekleşir. Yavaş EPSP saniyelerle devam eder ve Ach'in muskarinik reseptörler üzerine etkisiyle M- akımından sorumlu potasyum kanallarını kapatmasıyla oluşur ve hızlı nikotinik stimülasyonu potansiyalize eder. Geç yavaş EPSP nonkolinerjik, muhtemelen peptiderjik orijinli ve dakikalarca sürer. Bu nedenle LTP' yi hızlı, nikotinik EPSP'ye ilettiği düşünülür. IPSP ise dopamini iletici olarak kullanan adrenerjik internöronlar tarafından iletilir. Hızlı nikotinik cevabı (hızlı EPSP) bloke eden maddeler fizyolojik ganglion iletiminde bloke eder. Ganglion bloke eden ajanlar; **nikotin** ve **tetrametilammonium** gibi depolarize edici; **heksametonium** ve **klorisondamin**, **mekamilamin** veya **trimetafan** gibi non-

depolarize edici ajanlar olarak ikiye ayrılır. Non-depolarize edici grup nikotinik reseptörlere agonist bağlanmasını engelleyen **reseptör blokerleri** ve agonist tarafından açılan kanalı bloke eden **kanal blokerleri** olarak iki alt gruba ayrılır. Sıçanda trimetafan ve mekamilamin reseptör blokerine, heksametonium ve tubokürarin kanal blokerine örnektir. Klorisondamin ve mekamilamin lobster kasında iyon kanalını bloke eder, buda değişik bir nikotinik farmakolojiyi gösterir.

Nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptör mezodermal otonomik gangliondaki nikotinik reseptörler nöral krestten geliştikleri için embriolojik olarak farklıdır. Bu nedenle  $\alpha$ -nörotoksinler ganglionlarda kas-sinir kavşağında olduğu gibi blok yapmaz,  $\kappa$ -bungarotoksin (toksin F) ganglionik reseptörleri bloke eder.

Nikotin ganglion hücrelerinde önce kısa bir stimülasyonun ardından uzamış ganglionik blokaj yapar. Postganglionik sempatetik nöronlarla adrenal medulla hücrelerinin benzerliği nedeniyle nikotinin adrenal katekolaminleri salıverici etkisi sürpriz olmaz. Nikotin aynı zamanda postganglionik sempatik sinir sonlanmalarında noradrenalin salgılatır, ve sistemik nikotin uygulanması azalmış doku noradrenalin düzeylerine neden olur. Adrenalin ve noradrenalinin kan düzeyleri nikotin dozuna bağlı olarak arttığı ve kalpte  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerde down regülasyon olduğu gözlenmiştir [15].

Santral sinir sisteminde kolinerjik etkilerin anatomik ve fonksiyonel karakteristikleri araştırılmış ve Ach'nin hızlı eksitasyon (nikotinik), yavaş eksitasyon (muskarinik) ve inhibisyon (muskarinik) olarak üç tip etkiyi gösterdiği tespit edilmiş. Beynin değişik bölgelerindeki hücreler Ach ve kolinerjik ilaçlara değişik cevaplar verirler. Değişik beyin bölgelerinde farklı nikotinik reseptörler tespit edilmiştir, ve reseptörler agonist bağlama ve uyarıya elektrofizyolojik yanıtlar açısından farklıdır [16, 17]. Nikotinik asetilkolin reseptörlerinin yapı ve fonksiyon farklılıkları nikotin

etkisinin farklılıklarını açıklamaya yardımcı olur. Nikotin bir reseptöre bağlandığı zaman, iyon kanalının açılmasına neden olan alt ünitelerde allosterik bir değişime neden olur, daha sonra kanalın kapandığı desensitize duruma neden olur [18]. İlginç bir bulgu nikotinin uzamış uygulaması nikotinik reseptör sayısının artışına neden olmaktadır [19, 20]. Diğer sistemlerde ise reseptör up regülasyonu agonistten ziyade antagonist uygulanmasıyla ilişkili olarak ortaya çıkar.

Nikotinik reseptör aktivasyonu asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin, beta endorfin, glutamat vs. içeren nörotransmitter salınımına neden olur. Nikotin aynı zamanda büyüme hormonu ve ACTH salınımını da fasilite eder. Nikotine bağımlılık ve fizyolojik ödül özellikleri en kuvvetle dopamin salınımı ile ilişkilidir [21], ancak diğer nörotransmitterlerinde salınımı ilişkili olabilir.

Nikotinin farmakodinamiğini anlamak için iki nokta önemlidir. Birincisi, doz-cevab ilişkisi komplekstir ve ikincisi ise uygulamadan kısa bir süre sonra tolerans gelişir. Düşük dozlarda nikotin özellikle periferik kemoreseptör aktivasyonu yada doğrudan beyin üzerine etki ile kalp hızında artma ve periferik vazokonstriksiyonla birlikte kan basıncında artışa neden olur. Yüksek dozlarda nikotin direkt olarak periferik nöron sistemi üzerine etki ederek, ganglionik stimülasyon ve adrenallerden katekolamin salınımına neden olur. Çok yüksek dozlarda nikotin ganglion bloğu, muhtemel vagal stimülasyon ve beyindeki aktivitelere direkt depresan etki ile hipotansiyon ve bradikardiye neden olur .

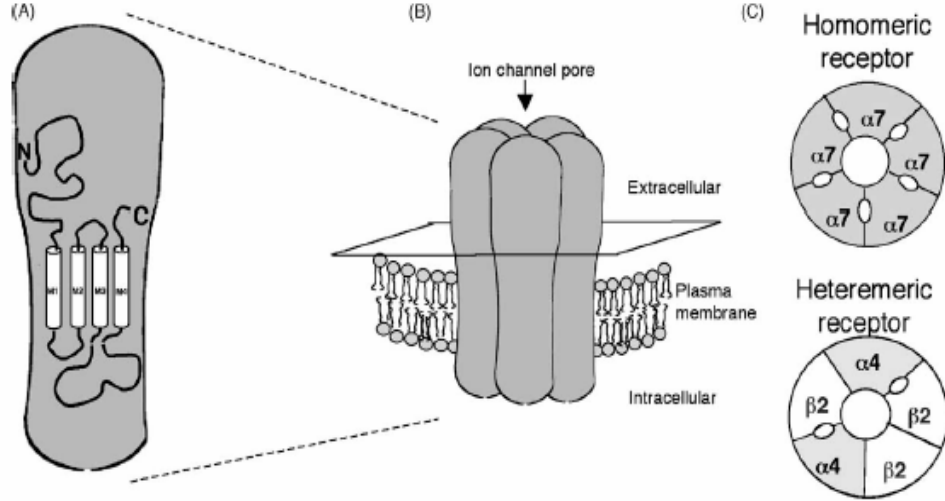
### **3-Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri (nAChRs)**

#### **3.1-Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin (nAChRs) Dağılımı**

Nikotinik asetil kolin reseptörleri ligandla kontrol edilen iyon kanalları ailesine aittir, ve bu grup içindeki glisin,  $\gamma$ -aminobütirik asid (GABA) ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) tarafından aktive edilen diğer reseptör kanallarla yakın

sekans benzerlikleri gösterir. Katyonların (  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  ) içinden geçtiği bir santral kanal çevresinde organize olmuş pentamerik silindirik bir yapısı vardır [22]. Nöromusküler kavşak, otonomik ganglion, beyin ve spinal kordda farklı reseptör alt grupları vardır. Beyin nAChR geleneksel olarak “nöronal nAChRs” olarak düşünülür, ancak nAChRs klasifikasyonundaki son önerilere göre [23] bu ayrım artık yoktur. Son çalışmalar nörondaki nAChRs oluşturan alt ünitelerin aynı zamanda duyu organlarında ve hatta nöron dışı hücrelerde bulunduğunu gösterilmiştir [24, 25].

Nöromusküler kavşaktaki nAChRs alt birimlerini kodlayan genlerle dizilimi benzer olan genler nöronal nAChRs alt ünitelerini kodlar. Sekiz nöronal nAChRs  $\alpha$  geni ( $\alpha 2$ - $\alpha 9$ ) ve üç tane  $\beta$  geni ( $\beta 2$ - $\beta 4$ ) klonlanmıştır [24, 26]. Nöronal nAChR  $\alpha$  geni,  $\beta$  alt birimiyle agonist ve antagonistin reseptörden ayrılma hızını regüle eden, ligand bağlayan altbirimi kodlar.  $\beta$  alt birimi tek başına fonksiyon görmez, hetero-oligomerik reseptörün bir parçasını oluşturur [27]. Nöronal nAChRs yılan venom toksini  $\alpha$ -bungarotoxin ( $\alpha$ Bgt) bağlanmasına göre  $\alpha$ Bgt bağlayan ve bağlamayan olarak ayrılabilir [28].  $\alpha$ Bgt bağlamayan nöronal nAChrs  $\beta 2$  ve  $\beta 4$  alt birimler ile birlikte  $\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4$  ve  $\alpha 6$  kombinasyonları içerirler, bazen ilave olarak  $\alpha 5$  yada  $\beta 3$  alt birimi olabilir [29].  $\alpha 3$  yada  $\alpha 6$  içeren nAChRs küçük miktarlarda daha sınırlı beyin bölgelerinde olduğu düşünülür [30].  $\alpha$ Bgt ‘den farklı bir diğer yılan venomu kas nAChRs karşı nöronal nAChRs’ne daha selektif nöronal bungarotoxindir (nBgT). Rodent beyninde nBgT bağlanma bölgesiyle  $\alpha 3$  alt birim mRNA arasında paralellik olduğu görülmektedir [31]. Bu nedenle bu reseptör popülasyonu bazen üçüncü bir nöronal nAChRs alt grubu olarak tanımlanır [32].



Şekil 5: (A–C) NACHR’ün organizasyon ve şekli. (A) nACHR alt birimlerinin şematik görünümü ve transmembran topolojisi. Model, üç hidrofobik transmembran domain ile (M1-M3) devam eden, hücre dışı amino terminal kısımlarını, büyük bir hücre içi loop ve dördüncü bir transmembran domaini (M4) göstermekte. (B) NACHR alt birimlerinin reseptörde pentamerik düzenlenişi (C) Homomerik  $\alpha 7$  ve heteromerik  $\alpha 4\beta 2$  alttiplerin dizilimi ve Ach bağlama bölgesi [33]

Homomerik nAChRs gibi fonksiyon gören  $\alpha$ Bgt bağlayan nAChRs  $\alpha 7, \alpha 8, \alpha 9$  alt birimleri içerir. Homomerik alt grup çok hızlı desensitize olur ve NMDA tip glutamat reseptörlerine benzer olarak çok yüksek kalsiyum geçirgenliği vardır [16, 34]. Hızlı desensitizasyon homomeric nAChRs süregen yoğun uyarana cevabını sınırlar. Yüksek kalsiyum geçirgenliği kalsiyum iyonunun bir çok hücrel olayda ikincil haberci olarak davranmasına izin verir [35]. Beyinde  $\alpha 7$  nAChRs %90 üzerinde  $\alpha$ Bgt’e yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri gösterir, ve  $\alpha 4\beta 2$  nAChRs ile eşit miktarda benzer sıralamada ve çakışan durumda ancak uzak dağılımda bulunur [36].  $\alpha 8$  sadece tavuklarda [37],  $\alpha 9$  sıçan beyinde sadece sınırlı alanlarda bulunmuştur [24].

nAChRs dağılımını göstermek için  $^3\text{H}$ -acetylcholine (ACh),  $^3\text{H}$ -nicotine ve  $^{125}\text{I}$ - $\alpha\text{Bgt}$  gibi bazı ligandlar kullanılmaktadır [38, 39]. Son zamanlarda  $^3\text{H}$ -cystine ve  $^3\text{H}$ -epibatidine' de nAChRs lerini lokalize etmek için kullanılmaktadır.

Beyin Bölgesi	mRNA subüniti	$^3\text{H}$ -NIC ve $^3\text{H}$ ACh bağlama	$\alpha\text{Bgt}$ -bağlama
Serebral Korteks	$\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 7, \beta 2, \beta 4$	+	+
Septum	$\alpha 4, \alpha 7, \beta 2$	-	+
Hipotalamus	$\alpha 3, \alpha 4, \alpha 7, \beta 2, \beta 4$	-	+
Talamus	$\alpha 3, \alpha 4, \alpha 7, \beta 2, \beta 3, \beta 4$	+	-
Hipokampal formasyon	$\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 7, \beta 2, \beta 4$	+	+
Medial Habenula	$\alpha 3, \alpha 4, \alpha 7, \beta 2, \beta 3, \beta 4$	+	-
Amigdala	$\alpha 3, \alpha 4, \alpha 7, \beta 2$	-	+
Substantia Nigra ve/veya VTA	$\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5, \beta 2, \beta 3$	+	-
İnterpedinküler Nukleus	$\alpha 2, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 7, \beta 2, \beta 4$	+	+
Superior kollikulus	$\alpha 4, \alpha 7, \beta 2$	+	+

Tablo 1: Bazı beyin bölgelerinde nikotinik reseptör bağlanmaları ve mRNA subünite dağılımı (Shacka ve Robinson 1996)

Beyinde nAChRs nöronun “somatodentritik”, “preterminal” ve “presinaptik” olmak üzere değişik bölgelerinde bulunurlar [40]. Preterminal reseptörler tetrodotoxin'e (TTX) duyarlı aksonal reseptörlerdir ve transmitter salınımını modüle eder, aksine presinaptik nAChRs TTX 'e duyarsız olarak nörotransmitter salınımını sağlar.



### **3.2-Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin (nAChRs) Fonksiyonel Özellikleri**

Nikotinik asetilkolin reseptörler altbirimlerinin kombinasyonlarının fonksiyonel özellikleri çoğunlukla  $Ca^{++}$  geçirgenliğine desensitizasyon özelliğine bağlıdır [41]. Genel olarak beyin nAChRs nöromüsküler kavşaktakine oranla relatif olarak daha yüksek  $Ca^{++}$  geçirgenliğine sahiptir. En ekstrem örnek olarak homomerik  $\alpha 7$  reseptörünün relatif  $Ca^{++}$  permeabilitesi NMDA tip glutamat reseptöründen daha fazladır.  $\alpha 7$  subtip nAChR aynı zamanda en hızlı desensitizasyon kinetiği gösterir. nAChRs diğer bir özelliğide inward-rectifier özelliği göstermektedir. Negatif potansiyellerde içe akım iletirken pozitif membran potansiyelinde akım bunlar üzerinden geçmez [42]. Hem  $\alpha$  hem de  $\beta$  altbirimler, oluşturdukları reseptöre farklı fonksiyonel özellikler kazandırır [27].

### **3.3-Nikotinik Asetilkolin Reseptörlerinin (nAChRs) Fizyolojik Rolü**

nAChRs fizyolojik aktivasyonu kolinerjik hücrelerden köken alan sinyallere bağlıdır. Kolinerjik transmisyon beyin bir çok bölgesinde asetilkolinin (Ach) ekstrasellüler aralığa diffüzyonu, volüm transmisyonu ile olmaktadır [43]. Yapısal kanıtlar sadece %7-14 Ach salınım bölgesinin sıkı sinaptik kontakt yaptığını göstermektedir [44]. Beyin nAChRs sinaptik ileti yaptığının doğrudan kanıtı son derece azdır, transmitter salınımında modülatör rol aldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte presinaptik bölgede nAChRs adrenerjik, kolinerjik dopaminerjik, GABAerjik, glutamaterjik, ve serotonerjik sinir uçlarında transmitter salıverilmesini modüle eder [40]. Aktivasyonları  $Na^{+}$  ve  $Ca^{++}$  akımı nedeniyle sinir terminalinde depolarizasyona neden olur ve böylece voltaj-kapılı  $Ca^{++}$  kanallarının aktivasyonuna

neden olur. Diğer taraftan yüksek  $Ca^{++}$  geçirgenliğinin kendisi voltaj-kapılı  $Ca^{++}$  kanalından bağımsız olarak ekzositozu aktive edecek yeterli yükselme sağlar.

#### **4-Dopamin Sentezi ve Metabolizması**

Dopamin diğer katekolamin nörotransmitterler gibi, bir transporter aracılığı ile kan beyin bariyerinden dopaminerjik hücre içine alınan amino asit prekürsörü tirozinden sentezlenir [45]. L-tirozinin tirozin hidroksilaz ile L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) hidroksilasyonu dopamin sentezindeki hız kısıtlayan basamaktır. L-DOPA daha sonra L-aromatik amino asit dekarboksilaz ile hücrenin sitoplazmasında dopamine çevrilir. Yeni sentezlenmiş dopamin bir aktif transporterle molekülün katabolik enzimlerden korunduğu sinaptik vesiküllere taşınır [46]. Dopaminin sentez hızı bir çok kompleks mekanizmanın kontrolü altında olan tirozin hidroksilazın aktivitesine bağlıdır. Dopamin, enzim aktivitesinde azalmayla sonuçlanan pteridine kofaktörün tirozin hidroksilaza afinitesini azaltır. Asıl kısa yol düzenleyici faktör; son ürün inhibisyonu, nöronun ateşleme hızı ve sinir sonlanmasında yerleşik otoreseptörlerdir.

Dopamin, aksiyon potansiyeli nöron terminaline ulaştığı zaman  $Ca^{++}$  bağımlı bir şekilde ekzositozla salınır. Salıverilen dopaminin büyük bir kısmı spesifik dopamin transporterleriyle nöron terminaline geri alınır [47].

Dopamin metabolizması sinaptik aralıkta, sinir terminali sitoplazmasında ve glial hücre içersinde gerçekleşir. Dopamini katabolize eden en önemli enzim katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve monoamin oksidazdır (MAO) [48]. COMT hem membrana bağlı hemde sitoplazmada serbest olarak bulunur [49]. Serbest COMT glial hücrede ve membrana bağlı COMT postsinaptik nöronda bulunur [49]. MAO intranöral ve ektranöral olarak bulunur [50]. MAO' nun tüm memeli türlerinde A ve B olarak iki izoenzimi vardır, DA her iki enziminde substratıdır [51].

Dopaminerjik sinir ucunda dopamin MAO tarafından aldehide, aldehitte aldehid dehidrogenaz aracılığıyla 3,4-dihidroksifenilasetik aside (DOPAC) okside edilir. Nöron dışına çıkması sonrası DOPAC COMT tarafından homovanilik aside (HVA) metabolize edilir. Sinaptik aralığa saliverilen dopamin dopaminerjik sinir ucuna geri alım ve COMT ile inaktive olur. Ekstranöral olarak 3-metoksitiramin (3-MT) COMT ile dopaminden oluşturulur ve MAO ve aldehid dehidrogenaz tarafından HVA'ya ileri metabolize edilir[51].

## ***5-Ödül Sistemleri***

### **5.1-Mezokortikolimbik Yapılar**

James Old ve öğrencisi Peter Milner elektriksel stimülasyonun öğrenme üzerindeki etkilerini araştırırken, teknik bir hata sonucu muhtemelen stimülasyon elektrodunun eğrilmesi ile hipotalamustaki hedefinden oldukça farklı bir bölgeye yerleştirmişlerdir. Elektriksel akımın geçmesinden hayvanın hoşlandığı ve deneye istekle döndüğü gözlenmiştir. Olds ve Milner deney düzeneğini kafese konan bir kol yardımıyla elektriksel akımın kendi kendine verilebildiği bir düzeneğe dönüştürmüşlerdir [52]. Bu kendi kendine uyarım elektrodlar belli beyin bölgelerine yerleştirildiği zaman ortaya çıkmaktaydı [53]. Aynı dönemde Delgado ve arkadaşları kedide bazı beyin bölgelerinin uyarılması ile hoş olmayan etkiler ve çok güçlü kaçınma yanıtları oluştuğunu göstermiştir [54]. Bunun dışında, belli beyin bölgelerinin, fiziksel yada kimyasal olarak tahrip edilmeside belli beyin bölgelerinin elektriksel self-stimulasyon ya da ilaç kendi kendine verme davranışındaki etkisini araştırmak için kullanılmıştır.

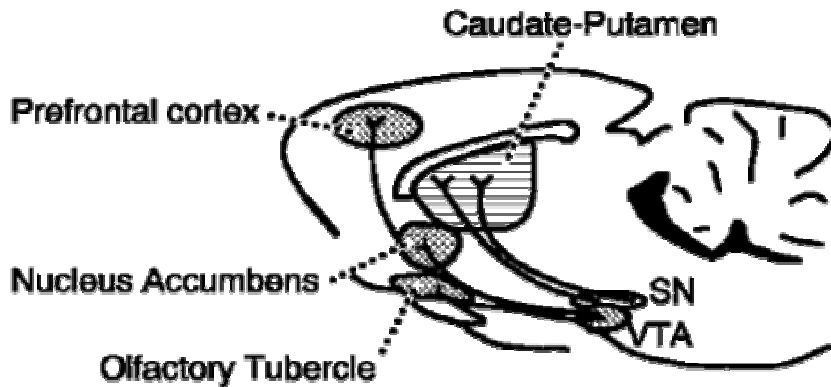
Bu deneysel paradigmlar, beyinde bazı spesifik limbik yapıların sürekli olarak ortak ödül yollarını oluşturduğunu göstermektedir [55]. Medial ön beyin

demeti, nükleus akkumbens (NAcc), ventral tegmental alan (VTA), hipotalamusun lateral ve ventromedial nükleusu, medial prefrontal korteks “ödül yolağının” çekirdek yapıları olarak görev alır. Diğer bir çok yapıda önemli düzeyde modülatör sinyal sağlar. Beyin sapında yer alan retiküler aktive edici sistem (RAS) çevreden gelen bir çok duysal uyarana uyanıklık ve dikkati kontrol eder. Mezensefalondaki silvius kanalının çevresindeki santral gri alan ve hipotalamusun periventriküler nükleusuna yükselen sinirler ilaçların ve diğer pekiştiricilerin aversif etkilerini iletirler. Bir çok beyin bölgesi, ödül yolağına duygusal ve güdüsel içerikli girdiler sağlar. Bu limbik alanlar, septum, amigdala ve talamusu içerir. Bunun dışında da edinilen deneyimi motor aktiviteye aktarmak için bir çok beyin alanı ödül yolağıyla ilintilidir. Bazal ganglionlar ve serebellum ince istemli ve öğrenilmiş motor kontrolde olaya dahildir. Kendi kendine uyarma davranışı yüksek düzeyde santral dopaminerjik ileti değişimine hassastır. Dopamin genel olarak ödülde ve özel olarakta ilaç pekiştirmede birincil ileticidir. Ödül yolağındaki dopaminerjik nöronal sistemin tahribi lokomasyon, tolerans gelişimi yada fiziksel bağımlılık gibi diğer farklı ilaç etkilerini değiştirmeksizin ilaç kendi kendine verimini azaltmaktadır [56].

Major dopaminerjik yolları oluşturan nöronların hücre gövdeleri beyin sapında substansia nigra pars kompakta (SNc.,A9) ve ventral tegmental alanda (VTA,A10) yerleşiktir. A9 nöronları asıl olarak kaudat-putamene projekte olur yada nigrostriatal dopamin sistemini oluşturmak için dorsal striatuma projekte olurlar. Nigrostriatal sistemin küçük bir kısmı A8 alanından ventral putamene projekte olur. Mezolimbik dopaminerjik yollar A10 alanından ventral striatuma (nükleus akkumbens, olfaktör tüberkül, amigdala, hipokampus ve septum gibi diğer limbik alanlar) projekte olan nöronlar tarafından oluşturulur. İlaveten A10 alanı medial,

prefrontal, entorhinal ve singulat korteks gibi mesocortical dopaminerjik yollar sistemi olarak adlandırılan kortikal alanlara aksonlar gönderir [57].

Bu beyin bölgelerinde, dopamin  $D_1$  ve  $D_2$  benzeri iki temel dopamin reseptör subtiplerine bağlanır.  $D_2$  ailesi  $D_2$ ,  $D_3$  ve  $D_4$  den oluşur;  $D_1$  ailesi  $D_1$  ve  $D_5$  den oluşur. Her iki reseptör ailesi G-proteiniyle eşleşmiş ve membranı 7 kez geçerler,  $D_1$  tip reseptörler pozitif ve  $D_2$  tip reseptörler negatif olarak adenil siklazla eşleşmiştir. Subtiplerin dağılımı striatum içinde ve dopaminerjik yolların projeksiyon alanları boyunca değişkendir.  $D_1$  en yaygın Dopamin reseptörleridir. Dorsal ve ventral striatuma ilaveten bazı limbik alanlardada, hipotalamus ve talamusta eksprese olur. Striatumda  $D_1$  reseptörleri genel olarak orta boy dikensi substansia nigra pars retikülataya (SNr) projekte olan GABAerjik nöronlarda eksprese olur.  $D_5$  reseptörleri ise düşük düzeyde eksprese olur ve mRNA 'sı hipokampus ve bazı talamik nükleuslarda bulunmuştur.  $D_2$  reseptörleri dorsal ve ventral striatumda GABAerjik nöronlarda enkefalinlerle birlikte eksprese olur. Diğer taraftan  $D_3$  reseptörleri genellikle nükleus akkumbens ve olfaktor tüberkül gibi ventral striatumda bulunur. Dorsal striatumda  $D_3$  reseptör ekspresyonu düşüktür.  $D_4$  reseptör ekspresyonu bazal ganglionlarda düşük ancak frontal korteks, amigdala ve hipotalamus gibi alanlarda yüksektir [58].



Şekil 6: mezokortikolimbik yapılar

## **5.2-Nükleus Akkumbens “Core” ve “Shell”**

Nükleus akkumbens farklı fonksiyonlara sahip “core” ve “shell” olarak iki temel alt birim içermektedir [59]. Anatomik olarak “shell”, amigdala gibi önemli bir limbik sistemin uzantısı olarak görünmekte iken, laterodorsal core daha çok dorsal striatumla ilişkili görünmekte ve major projeksiyonlarını motor fonksiyon kontrolü ile ilişkili beyin bölgelerine (substantia nigra zona kompakta) gönderir [60]. Shell de daha ziyade D2 reseptörleri eksprese olmuşken, core da D3 reseptörleri daha fazladır [61]. Daha önce hiç karşılaşmamış sıçanlara akut sistemik nikotin uygulaması özellikle nükleus akkumbens “shell”de DA artışı oluştururken, “core”da az yada hemen hiç bir değişiklik gözlenmez [62]. Bunun sebebi; DA transporterlerinin “shell”e göre core’da daha fazla olması olabilir [63]. Aynı zamanda NMDA antagonistlerinin nikotine akut cevabı “shell”de baskıladığını ve core’da artırdığını gösteren kanıtlar mevcut [64]. Bu nedenle “shell”e gelen projeksiyonlar akut nikotine cevap olarak NMDA reseptör bağımlı ateşleme yaparken, “core”a gelen projeksiyonlar sadece subkronik nikotine karşı ateşleme gösterebilirler. Bağımlılık yapıcı maddelerin ödül etkisinin nükleus akkumbens “shell”de oluşan DA salımına ve lokomotor uyarıcı etkinin de core’daki DA reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

## **6-Nikotin ve Beyin Dopaminerjik Sistem**

Nikotin, nigrostriatal ve mezokortikolimbik dopaminerjik sistemde dopamin salıverilmesi, metabolizması ve dopaminerjik nöronun elektrofizyolojik özelliklerini farklı olarak etkiler. Nikotin striatal ve limbik dopamin döngüsünü ve metabolizmasını artırır. Nikotin in vitro striatal kesit ve sinaptozomlardan <sup>3</sup>H-dopamin salıverilmesini artırmıştır [65]. Nikotin invivo striatal DOPAC ve HVA

konsantrasyonlarını [66] ve limbik özellikle akkumbal DOPAC konsantrasyonlarını artırır [67]. Sistemik yada lokal nikotin infüzyonu orta beyin dopaminerjik nöronlarda ateşleme frekansını uyarır [68].

Nikotinin lokomotor aktivite üzerine hayvan türüne, doza, veriliş yoluna ve süreye bağlı olarak değişken etkileri vardır. Sıçanlarda nikotinin akut sistemik uygulanmasının lokomotor aktivite üzerinde başlangıçta depresan sonra stimülan olmak üzere bifazik etkisi vardır [69]. Sıçanlarda nikotinin lokomotor stimülan etkisi mezolimbik dopamin salıverilmesini uyarıcı özelliğine bağlı olduğu düşünülmüştür [70].

## ***7-Nikotin Bağımlılığının Hücresel ve Sinaptik Mekanizmaları***

Tütün dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemidir. Nerdeyse yetişkinlerin üçte biri sigara içmektedir. Bağımlılık, neden ve etkisi açısından, moleküler mekanizmalardan sosyal ilişkilere kadar uzanan ve kompleks bir davranışsal fenomendir.

### **7.1-Nikotinic Reseptörler ve Bağımlılık**

İlaç bağımlılığı, sonuç olarak, ilaca duyarlı olan nöronda aktivite ve metabolizmanın moleküler interaksiyonla değiştirilmesi ile başlar. Zaman içerisinde bağımlılık, tolerans, sensitizasyon ve şiddetli arzulama gibi kompleks davranışlara neden olan nöronların ve devrelerin özelliklerini değiştirir [71]. Tütündeki temel bağımlılık yapan bileşen, sinir sisteminde spesifik bir membran reseptörü olan nöronal nikotinic asetilkolin reseptörü (nAChRs) ile etkileşen nikotindir.

Nikotinin de içinde yer aldığı, bağımlılık yapan bir çok maddenin ortak özelliği, nükleus akkumbens de (NAC) kendi kendine verimde ulaşılan aynı serum

konsantrasyonunda dopamin (DA) düzeylerinin artmasıdır [72]. Nükleus akkumbense gelen temel dopaminerjik projeksiyonlar, ventral tegmental alandan (VTA) kaynaklanır. Nucleus accumbens deki DA düzeylerinin ödülde önemli olduğunun bulguları, VTA lezyon ve NAC'in DA reseptör antagonistleri ile mikroperfüzyonu sonucu nikotinide içeren bağımlılık yapıcı maddelerin kendi kendine veriminin azalması ile sonuçlanan çalışmalardan gelir [73, 74]. Kötüye kullanılan bazı maddeler NAC 'de DA düzeylerini yükseltmek için DA metabolizmasını yada geri alımını değiştirirken, nikotin DA salımını artırmak için VTA nöronlarının aktivitesini değiştirir. DA seviyelerini değiştiren bu iki mekanizma arasında hücrel ve davranışsal etkiler açısından önemli farklar vardır. İlginç olarak, nikotin, bir çok ortak özellikleri olmasına rağmen nigrostriatal sistemi değil, tercihan mezoakkumbens nöronlarını aktive eder ve DA salgılatır [75].

NAC DA düzeyleriyle ödül bağlantısında güçlü kanıtlar olmasına rağmen, son zamanlardaki bazı çalışmalar bunun indirekt olduğunu ifade etmektedir. DA sinyalinin ödülün kendisi yerine yenilik yada ödül beklentisini ilettiği yönünde DA için daha kompleks ve daha az direkt bir hipotez öne sürülmüştür [76]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada sıçanların orta beyin dopamin alanlarına intrakranial self stimülasyon sistemleri takıldı. Bunlarda ödül merkezlerinin self stimülasyonu NAcc DA düzeylerini öğrenme dönemlerinde artırırken bu artış self stimülasyona cevap olarak 30 dk. sonra bile gözlenmemiştir [77]. Regülatuar mekanizmaların DA salımını kontrol ettiği ortaya çıkmaktadır. Fizyolik olarak uyumlu nikotin konsantrasyonu ile striatumda aksiyon potansiyel ile oluşturulan DA salımının inhibisyonu bu kontrol mekanizmalarında kolinerjik mekanizmaların önemli olduğunu göstermektedir [78].



Bağımlılıkda, bir çok santral sinir sistemi (SSS) etkisi yer alsada, DA sistemi bunların içerisinde en önemlisidir. Nikotinin nöronal aktiviteyi, sinaptik iletiyi ve sonuç davranışı nikotinic reseptör üzerinden gerçekleştirdiğini biliyoruz. Bu reseptörler, iki yada daha fazla agonist bağlama bölgesi ve merkezinde kanalı olan pentamerik membran proteinleridir. Agonist bağlanması, depolarizasyon ve artmış eksitabilite oluşturan kanaldan iyon akışına neden olan konformasyonel bir değişime yol açar. Farmakolojik ve ligand-bağlama çalışmaları, nAChR alttiplerinde önemli düzeyde farklılık olduğunu göstermiştir.  $\alpha 2$ - $\alpha 10$  ve  $\beta 2$ - $\beta 4$  olmak üzere 12 nAChR altbirim geni tanımlanmıştır. Spesifik altbirimlerin hücresel cevaplara katkısı büyük oranda selektif agonist ve antagonistlerin kullanılması ile belirlenmiştir. Bu reseptörlerin fizyolojik etkilerine katkısı olan önemli fonksiyonel özellikleri nikotin uygulaması sonrası aktivasyon, desensitizasyon ve “up-regülasyonu” içerir. Farklı reseptör alt tiplerinin nikotine farklı hassasiyeti vardır. Farklı afiniteler aynı zamanda farklı kanal aktivasyonlarına ve maddenin varlığının devam etmesi durumunda, farklı desensitizasyona neden olur. Nikotinic reseptör “up-regülasyonu” sadece bir kaç saat önce nikotin ön uygulaması yapılmasını takiben reseptör duyarlılığı ve bağlanma düzeyinin arttığı şaşırtıcı bir fenomendir. Her iki fenomen de nikotinin davranışsal pekiştirmesinde rol oynadığı halde hangisinin daha önemli olduğu belirsizdir [72].

## **7.2-Nikotinic Reseptör Upregülasyonu**

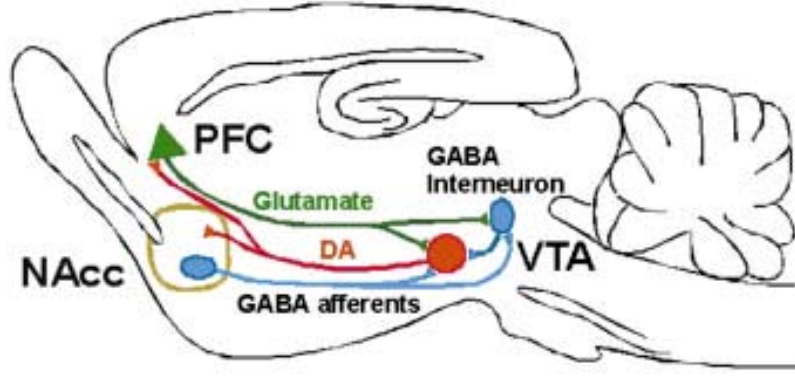
Nikotin ön uygulamasına nAChR fonksiyonunun ve ligand bağlamanın “up-regülasyonu” hücre tipi ve reseptör alt tipine bağlıdır. Fizyolojik olarak uygun nikotin konsantrasyonlarında  $\alpha 4\beta 2$  içeren reseptörlerin “up regülasyonu” gösterilmiştir [79]. Diğer reseptör tiplerinin “up regülasyonu”, yüksek nikotin konsantrasyonlarında oluşur [80-82]. Eskiden, reseptör upregülasyonunun mRNA değişimiyle ilişkisi olmayan artmış üretimi yansıtan reseptör sayısında bir artışla

olduğu rapor edilmiştir [83, 84]. Son alışmalar, “up regölasyonu” takiben artmış bağlanmanın, reseptör sayı artışından çok reseptör durumundaki değişimle ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Nikotin ön uygulamasından sonra, ligand bağlanmasında “up regölasyon” ile birlikte bazı laboratuvarlar, nikotinic cevapta artış rapor etmişken [79, 85, 86], bazılarıda azalma tespit etmişlerdir. Ölçüm ve uygulama paradigmalardaki farklarla bazı değişkenlikler açıklanabilir, ancak bu farklı etki, nikotinin kendi kendine uygulamasınının, nAChR yanıtı üzerine net bir açıklama geliştirmeyi zorlaştırmaktadır. Nikotin ön uygulamasının hayvanları, lokomotor ve kendi kendine uygulama etkisine karşı hassaslaştırdığı yolundaki gözleme dayanarak, nikotin kendi kendine uygulamasınının, nAChR cevabını artırdığı hipotezi öne sürülebilir [87]. Sigara içicilerin postmortem beyin dokusunda, yüksek [<sup>3</sup>H]-nikotin bağlanması rapor edilmesine rağmen, nikotin kendi kendine uygulamasınının in vivo reseptör “up regölasyonuna” neden olup olmadığının net olarak ortaya konmasına ihtiyaç vardır [88-90].

### **7.3-Mezoakkumbens Dopamin Sisteminde Sinaptik İleti**

Madde kendi kendine verimi ve NAC DA düzeylerinin arasındaki ilişki bir çok araştırmacıyı VTA DA nöronlarının uyarılmasını etkileyen nedenleri araştırmaya yöneltmiştir. VTA DA nöronlarına asıl eksitatör uyarı prefrontal korteksten glutamaterjik projeksiyonlardır [91-93].



Şekil 7: Mezoakkumbens yolakları

VTA nöronlarına primer inhibitör girdiler lokal internöronlarıda içeren NAcc ve ventral pallidumdan projekte olan GABAerjik nöronlardır [94]. VTA' ya kolinerjik projeksiyonlar pedüncülopontin tegmental nükleus (PPTg) ve lateral dorsal tegmental nükleus (LDTg) gibi beyin sapı nükleuslarından gelir. Ultrastrüktürel analizler VTA da ilişki kuran kolinerjik butonlar düşük dopamin transporterleri eksprese eden postsinaptik yapılardır [95]. Serotonin, norepinefrin, endojen opioid ve diğer bir çok nörotransmitter ve nöromodülatör VTA aktivitesini etkiler [96].

VTA projeksiyonlarından DA salımı eksitatör ve inhibitör girdilerin bir dengesi ve DA nöronlarının içsel aktivitesine bağlıdır. Nikotinik reseptörlerin değişik alt tipleri DA nöronları, GABA nöronları ve bu nükleusa glutamaterjik girdilerin akson terminallerinde eksprese olur.

#### 7.4-VTA, Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri ve Davranışları

nAChR 'lerinin tüm beyinde yaygın olarak eksprese olmalarına karşın, VTA 'da bulunanlar nikotinin ödül etkisinde kritik önemlidir [97]. nAChR antagonisti mekamilamin (MEC) mikrodializ probundan fokal olarak VTA 'ya infüze edilirse sistemik nikotin enjeksiyonuna NAcc 'deki hücre dışı DA artışı bloke edilmesine rağmen, MEC 'in NAcc 'e infüzyonu DA artışını önleyemez [98]. Aynı şekilde

dihidro- $\beta$ -eritroidin (DH $\beta$ E) VTA'ya infüzyonu sıçanlarda nikotin kendi kendine verimini azaltırken, NAcc 'e infüzyon bunu etkilemez [99]. Bunlar nikotinin sistemik uygulamasının NAcc, hipokampus, korteks gibi bir çok beyin bölgesindeki nAChR 'lerini etkilemesine rağmen VTA 'daki nAChR 'lerinin ödül etkisini ilettiğinin göstergesidir.

VTA 'da üç tip hücrenin nAChR eksprese ettiği gösterilmiştir. Dopamin nöronları, GABA nöronları ve dopamin nöronları üzerinde sinaps yapan Glutamaterjik presinaptik terminaller. VTA DA nöronları bir çok nAChR için mRNA eksprese eder. DA nöron popülasyonunda nAChR alt ünitesi miktarı ve prevelansı açısından varyasyonlar olmasına rağmen  $\alpha 2$ - $\alpha 7$  ve  $\beta 2$ - $\beta 4$  mRNA tüm nöronlar tarafından ekspre edilir [100, 101]. Biri homomerik  $\alpha 7$  reseptörü ve ikincisi hiç  $\alpha 7$  içermeyen olmak üzere farmakolojik olarak ayırtedilebilen üç nAChR oluştururlar. DA nöronlarının büyük çoğunluğu MEC ile selektif olarak bloke edilebilen non- $\alpha 7$  nAChR eksprese ederken, yarıdan daha azı  $\alpha 7$  içeren nAChR eksprese eder [101, 102].

VTA 'daki GABA nöronları benzer nAChR altüniteleri eksprese etmelerine karşın, DA nöronlarına göre  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\beta 3$  ve  $\beta 4$  GABA nöronlarının %25 den daha azında bulunmuş,  $\alpha 2$  ise hiç bulunamamıştır [101]. GABA nöronlarının çoğunluğunun ekspre ettiği nAChR 'lerinde genellikle MEC ve DH $\beta$ E ile bloke edilebilen  $\alpha 4$  ve  $\beta 2$  altüniteleri bulunmaktadır [103].

VTA glutamaterjik sinaptik girdilerini öncelikli olarak prefrontal korteksten (PFC) alır. Bu girdilerin VTA nöron aktivitesi ve sonuç olarak NAcc 'de DA salımının en büyük eksitator kontrolünü sağladığı düşünülür [104]. PFC 'den gelen glutamaterjik projeksiyonların NAcc 'e projekte olan DA nöronlarında sinaps yapmadığı, GABA'erjik projeksiyonlarda ve PFC'ye geri projekte olan DA

nöronlarında sinaps yaptığı son zamanlarda tespit edilmiştir [105]. Başka glutamaterjik girdilerin mezoakkumbens DA projeksiyonlarındaki direkt uyarıdan sorumlu olabileceği muhtemeldir. İlginç olan ihtimallerden biride in vitro olarak gösterildiği gibi, VTA daki glutamat salınımı dopamin nöronlarının kendisinden geliyor olabilir [106]. VTA ya gelen glutamaterjik girdiler orijinlerinden bağımsız olarak NMDA reseptör antagonisti APV'nin VTA'ya invivo fokal olarak uygulanması NAcc'deki nikotinle uyarılmış DA salınım artışını inhibe etmesi [64], glutamaterjik iletinin nikotinic modülasyonunun VTA DA çıktısının artışına yardımını gösterir. Mezoakkumbens DA nöronlarındaki glutamaterjik presinaptik terminalleri büyük olasılıkla nAChRs eksprese eder. VTA DA nöronlarının beyin kesit kayıtlarında, bu nöronların üzerine olan glutamaterjik ileti düşük nikotin konsantrasyonlarında artmıştır. Bu artış aksiyon potansiyeli ateşlemesini bloke eden TTX 'den etkilenmemiştir, buda etkiyi ileten nAChRs'in lokal olarak VTA 'da presinaptik glutamaterjik terminalde olduğunu gösterir [107]. Bu nAChRs selektif olarak  $\alpha 7$  altbirimi içeren nAChRs bloke eden MLA'ya duyarlıdır [36]. MLA'nın invivo olarak VTA'ya enjeksiyonunda nikotinle uyarılmış akkumbel DA salım artışında önler [97].  $\alpha 7$  altbirimi içeren nikotinic AChRs yüksek kalsiyum permeabiliteleri ile sinaptik iletiyi modüle etmek için iyi tasarlanmıştır, ve bu kalsiyum akımı agonistle aktive edildiği zaman dinlenim membran potansiyelinde olur [36].

Sigara içme sırasında kan nikotin konsantrasyon profili kolinerjik sinapstaki ACh konsantrasyon profilinden çok değişiktir. Kolinerjik sinapsta ACh konsantrasyonu milisaniyeler içerisinde milimolar konsantrasyonlara yükselir [108]. Sigara içme sırasında, kan nikotin düzeyleri bir kaç dakika içerisinde 300-500 nM düzeylere erişir ve konsantrasyon yaklaşık 250 nM düzeyde 10 dakikadan fazla kalır

[109, 110].  $\alpha 4\beta 2$  ve  $\alpha 3\beta 2$  alt tipleride içeren yüksek afiniteli nAChRs bu nikotin düzeyinde ölçülebilir aktivitesi vardır. Bu yavaş konsantrasyon profili nikotinin reseptör aktivasyonu ve aynı zamanda desensitizasyon dikkate alındığında önemlidir.

Sigara içenlerin maruz kaldığı düşük nikotin konsantrasyonu VTA DA nöronlarındaki yüksek afiniteli nAChRs aktive eder [102, 111]. Sonraki aktivasyonda nikotin konsantrasyonu 100-500 nM kadar düşük düzeyde bile olsa somatik nAChRs dakikalar içerisinde desensitize olur [102, 112]. Aynı zamanda *invivo* biyokimyasal çalışmalar nikotinin tek bir sistemik enjeksiyonu NAcc 'de DA salınımını bir saatten uzun bir süre artırır [64, 97, 113, 114]. DA salınımının uzun dönem artışında başka mekanizmaların olması gerektiği çok açıktır. Son zamanlarda nikotinin VTA'da DA nöronlarında nAChRs desensitizasyonuna dayanan uzun süreli uyarıcı etkisi için iki yeni sinaptik mekanizma tanımlanmıştır. Birincisi nikotinle uyarılmış eksitator glutamaterjik girdinin uzun dönem potensiyasyonu (LTP), diğeri GABAerjik iletinin nikotinle uyarılmış depresyonudur [103, 107].

### **7.5-VTA'da Glutamaterjik İletinin Nikotik Modülasyonu**

VTA DA nöronlarının tanımlanmalarını sağlayan karakteristik elektriksel özellikleri vardır. Bu nöronlar spontan olarak ateşlerler ve ekspres pacemaker akımı yada hiperpolarizasyonla uyarılmış akımlar olarak bilinir( $I_h$ ) [102]. Nikotin ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerin uygulanması NAcc 'de DA salınımının artışı için açık olarak gerekli olan patlama tarzı bir ateşleme yaptığı *in vivo* olarak gösterilmiştir [115, 116]. Patlama tarzı ateşleme davranışsal pekiştirme ve VTA'da LTP indüksiyonu arasında potansiyel bir bağlantı kuran NMDA reseptör aktivasyonuna bağlıdır [92]. DA nöronlarına glutamaterjik girdi LTP'yi pre ve post sinaptik uyarıyı eşleştirmeye cevap olarak aşağı çekebilir, ve bu işlem NMDA reseptör

aktivasyonuna bağımlıdır [117]. İlginç olarak bu çekirdek içinde GABAerjik ara nöronlara eksitatör uyarı benzer indüksiyon protokolü ile LTP oluşturmaz.

Nikotinik reseptörler hem presinaptik glutamaterjik terminallerde, hemde DA nöronları üzerinde vardır. Nikotin VTA'ya ulaştığı zaman pre ve post sinaptik ortakların eşleşmiş elektriksel uyarısını taklit edebilen glutamaterjik terminaller ve DA nöronlarını direkt olarak uyarır. VTA 'daki eksitatör ileti nikotin varlığında potansialize olur. İstirahat membran potansiyelinde açılan presinaptik  $\alpha 7$  nAChRs hücre içi kalsiyum artışı için hızlı bir yol sağlarlar [36]. DA nöronlarındaki postsinaptik nAChRs eş zamanlı olarak aktivasyonu depolarizasyon ve magnezyum bloğundan kurtulan NMDA reseptör aktivasyon ihtimalini artırır. Normalde DA nöronlarında nAChRs çoğunluğuna katılan  $\beta_2$  alt ünitesinden yoksun mutant farelerde, nikotin ile DA sisteminde uzun dönem aktivasyonu yoktur ve fareler nikotini kendi kendilerine vermezler[111]. Buda göstermektedir ki  $\beta_2$  içeren nAChRs olmadan nikotin DA nöronlarını NMDA reseptörlerinin magnezyum bloğundan kurtulabilmesi için yeterince uyaramamaktadır.

Tek bir sistemik nikotin enjeksiyonunu takiben NAcc 'de DA salınım süresine nikotinle uyarılmış LTP katkıda bulunuyor olabilir [64]. LTP çok düşük nikotin konsantrasyonlarında uyarılır ve 200 saniyelik maruz kalma süresi yeterlidir. Kişinin bir sigara içimi sonrası beynine giden nikotin miktarı VTA 'daki sinaptik plastisitenin uyarılması için yeterli olması çok muhtemeldir. İlaveten bu bulgular öğrenme ve hafıza ile ilgili hücrel mekanizmaların bağımlılık yapan bir madde ile aktive edilebileceğini göstermektedir [107]. Benzer olarak neonatal sıçanlarda tek doz kokain uygulamasının VTA DA nöronlarına 10 gün kalıcı olan LTP eksitatör girdi oluşturabileceği gösterilmiştir [118]. Bu bulgular bir araya getirildiğinde

bağımlılık yapan maddelerin beyin ödül sistemleri içersinde bellek mekanizmalarını aktive ettiği yönünde güçlü kanıtlar oluşturmaktadır [119].

## 7.6-VTA'da GABAerjik İletinin Nikotirik Modülasyonu

Eksitator girdilere ilaveten, VTA DA nöronları öncelikli olarak GABAerjik girdilerle inhibitör kontrol altındadır. VTA DA nöronlarına GABAerjik girdiler lokal ara nöronlardan ve projeksiyon lifleri ile NAcc ve ventral pallidumdan gelir [120]. Nikotin VTA'ya ulaştığı zaman GABA nöronlarının çekirdekte eksprese ettiği nAChRs aktive olur ve nöronların ateşlemesinde artışa neden olur [103, 121]. Bu genellikle  $\alpha 4$  ve  $\beta 2$  alt birimleri içeren non- $\alpha 7$  tip nAChRs. Nikotin bu reseptörlere uygulandığı zaman VTA 'daki DA nöronlarında geçici bir inhibitör girdi artışı olur. Bu etki muhtemelen artmış GABA iletimindeki nikotinin bazı eksitator etkilerini sonlandırır.

DA nöronları üzerindeki non- $\alpha 7$  nAChRs 'e benzer olarak GABA nöronları üzerindeki nAChRs 'de hızla desensitize olur. GABA nöronlarının artmış aktivitesi böylece yatıştır ve DA nöronlarına inhibitör girdi azalır. Desensitizasyon sadece nAChR'i nikotinin devam eden aktivasyonundan değil, aynı zamanda bu nAChR 'leri endojen kolinerjik sinyallerden de korur. Laterodorsal ve pedunkülopontin tegmental nükleuslardan VTA'ya kolinerjik girdiler [122] selektif olarak non-DA nöronları ve DA nöronlarının bir alt grubunu hedef alır [95]. VTA DA nöronları seyrek olarak kolinerjik nöronlara hedef olurlar. Pratik olarak VTA 'daki tüm DA nöronları nAChRs eksprese etmelerine karşın [102], sadece %5 'i kolinerjik projeksiyonlar alırlar [123]. İnhibitör ara nöronların bu kolinerjik kontrolü hipokampal internöronların direkt kolinerjik inervasyonu ile benzer kanıtlar göstermektedir [124, 125]. DA nöronları üzerindeki nonsinaptik nAChRs fonksiyonları hücreler arası haberleşmedeki nonsinaptik volüm iletimine katılmalarına



rağmen halen bir sırdır. VTA içeren beyin kesitlerinde ACh yıkımı bir kolinesteraz inhibitörü ile önlendiğinde GABA nöron eksitabilitesi nikotin perfüzyon etkisine benzer şekilde artar [103]. Buda VTA'ya fonksiyonel kolinerjik girdilerin varlığı ve GABA iletimini etkilediği fikrini destekler.

VTA GABA nöronlarına endogen kolinerjik uyarı nAChRs antagonist uygulaması yada nikotin uygulaması ile desensitizasyon ile inhibe edilebilir. Aynı zamanda nAChRs aktivitesinin kaybı nikotinin GABA üzerindeki stimülatör etkisini inhibe etmekle kalmaz, GABA nöronlarının çoğunun aktivitesini bazal aktivitenin altına düşürür [103]. Sonuç olarak VTA'daki DA nöronları nikotinin VTA'ya ulaşmasından öncesine göre daha az inhibitör GABAerjik girdi alırlar ve bu inhibitör tonusun azalması aksiyon potansiyeli ateşlemesinde artışa neden olur.

GABA nöronları üzerindeki nAChRs desensitizasyondan çok yavaş çıkarlar. Nikotinden sonraki ilk 15 dakikada, GABA nöronları bir sonraki nikotin uygulamasına cevap vermezler. Daha sonra cevap yavaşça toparlanır, ve normal düzeye erişmeşi yaklaşık bir saati bulur [103]. Endojen kolinerjik iletimin toparlanması benzer bir süreye ihtiyaç duyar. Bu toparlanma fazı esnasında GABA nöronları az aktiftirler ve DA nöronları daha az inhibitör girdi almaları nedeniyle daha aktiftirler.

Glutamaterjik terminaler üzerindeki  $\alpha 7$  nAChRs hızla desensitize olmasına rağmen, tütün kullanımıyla oluşan düşük nikotin konsantrasyonu reseptörde daha az desensitizasyona neden olur. 250 nM nikotine 10 dakika maruziyet GABA nöronlarındaki nAChRs komplet olarak desensitize olur. Benzer bir nikotin uygulamasında glutamaterjik ileti desensitizasyon göstermez. Böylece inhibitör GABAerjik girdilerin deprese edilmesi ile nikotinin VTA'daki DA nöronlarındaki eksitator girdiler artmış olur. İlaveten DA nöronları yeterince depolarize olursa,



eder [126-129, 130 ]. GABA nöronlarının nAChRs ile modülasyonu en çok GABAerjik ara nöronların çok sayıda nAChRs alt tipini eksprese ettiği hipokampusta çalışılmıştır [125, 127, 131-133]. nAChRs aktivasyonunun fizyolojik önemi kritik olarak lokalizasyonuna bağlıdır. nAChRs ekspresyonunun presinaptik terminalde aksiyon potansiyelinden bağımsız direkt olarak GABA salınımı ile uyarıldığı [130, 134, 135]ve sinaptik terminalden uzakta GABA salınımının modülasyonunun TTX'e hassas olduğunu gösterir kanıtlar vardır [125, 127, 128]. VTA 'daki GABAerjik iletinin nAChRs ile uyarılmış modülasyonu TTX duyarlıdır, buda reseptörün terminalde eksprese olmadığını göstermektedir.

Kortikal ve hipokampal ara nöronlar üzerindeki nikotinik reseptörlerin piramidal nöronların inhibisyon yada disinhibisyonunu ilettikleri gösterilmiştir [128, 133, 136]. Bu bölgelerdeki nAChRs aktivasyonu GABA internöronlardaki inhibitör GABAerjik iletini azaltarak piramidal nöron disinhibisyonuna neden olur. Sonuç olarak piramidal nöronlar daha az GABAerjik girdi alır ve disinhibe olur. VTA 'da düşük nikotin konsantrasyonunun farklı bir mekanizma ile DA nöronlarını disinhibe ettiği gösterilmiştir. Nikotin, GABA nöronları üzerindeki nAChRs devam etmekte olan endojen kolinerjik iletiye duyarsız hale getirmek üzere desensitize eder, böylece GABA nöron eksitabilitesini önler. GABAerjik iletinin kaybı DA nöron disinhibisyonuna neden olur. Benzer bir mekanizma hipokampal GABA ara nöronlarını disinhibe eder [128]. Düşük doz nikotininle uzamış karşılaşma ara nöronlara GABAerjik girdinin ACh hassasiyetini azaltır. Hipokampal ara nöronlar kolinerjik sinaptik girdisi nAChRs ile taşınan az sayıdaki hücrelerden biridir [124, 137].

## 7.7-VTA Dopamin Nöron İnhibisyonunun Ortadan Kaldırılması ve Ödül

NACHRs desensitizasyonu ile VTA DA nöronlarına GABAerjik girdi depresyonu tütün içenlerdeki gibi nikotin uygulaması sonrası oluşur. VTA GABAerjik iletide azalmanın nikotin bağımlılığında bir katkısı olup olmadığı önemli bir sorudur. Gerçekte GABAerjik ileti ile davranışsal pekiştirmeyi bağdaştıran kanıtlar vardır. Sıçan ve fareler fokal olarak VTA'ya infüze edildiği zaman GABA<sub>A</sub> reseptör antagonistlerini kendi kendilerine uygularlar [138, 139]. Kendi kendine uygulamada DA salınımına bakıldığı zaman, VTA'da GABA<sub>A</sub> reseptör blokajının NAcc'de DA düzeylerini artırmasında sürpriz olmayacaktır [140, 141]. VTA'da nACHRs desensitizasyonunu takiben GABAerjik iletinin azalması nikotinin pekiştirici etkisine katkıda bulunur. GABA nöronlarına nikotin etkisini taşıyan  $\beta$ 2 alt biriminin, nikotinin kendi kendine veriminin devamı için hem sıçan hemde farelerde gerekli olduğunun bilinmesi önemlidir [111, 142].

Asetilkolinesteraz inhibisyonu VTA'da endojen ACh iletisini augmente ederek GABA iletimini fazlalaştırır [103]. İnvivo yapılan deneysel çalışmalarda VTA 'da kolinesteraz inhibisyonunun NAcc'de DA salınımını artırdığı belirtilmiştir [143]. Bu sonucun yorumlarından biri VTA'daki endojen ACh iletiminin DA sistemini aktive ettiğidir. VTA'ya kolinerjik projeksiyonların ultrastrüktürel analizinde, kolinerjik terminallerin sadece küçük bir kısmının DA nöronları üzerinde kontakt kurmasına rağmen [95], fizyolojik deneyler VTA DA nöronlarına çok az sayıda kolinerjik girdi olduğunu işaret etmektedir [123]. Laterodorsal tegmental ve pedinkülopontin çekirdeklerdeki kolinerjik nöronların büyük çoğunluğu VTA'daki GABA nöronlarına projekte olur [95]. Bu nedenle bir kaç saat süreyle VTA'ya invivo kolinesteraz uygulanmasının oluşturduğu NAcc'de DA düzey artışına, GABA

nöronları üzerindeki nAChRs desensitizasyonunun neden olduğu VTA DA nöron disinhibisyonu neden olmuştur.

GABAerjik ileti kişinin bir sigara içmesiyle aynı düzeydeki nikotin uygulaması ile modifiye edilmiştir. Nikotin uygulamasına GABA iletiminin depresyonu dakikalarca sürerken [103], nikotinle uyarılmış eksitator iletimin uyardığı LTP saatlerce hatta daha uzun devam eder [107]. GABAerjik iletimin azalmasında DA nöronlarını depolarize etmesi gibi LTP indüksiyonuna yardımcı olmasında muhtemeldir. Sonuc olarak kısa süreli nikotine maruziyet mezolimbik ödül sisteminde süregen değişiklikler oluşturmak için yeterli görünmektedir.

## **7.8-Nikotin Duyarlılığında Gelişimsel Değişiklikler**

Deneylede postnatal 10-14. günlerden beyin kesitleri kullanılmaktadır. Gelişimle birlikte, fizyolojik sonuçları yorumlamayı karmaşık hale getiren nAChRs alt tiplerinin ekspresyonunda dramatik değişiklikler meydana gelmektedir [144, 145]. Sinaptik nikotin hassasiyetini genç ve yetişkin hayvan dokularında karşılaştırmak ilginç olurdu. Son çalışmalar, nikotine davranışsal yanıtlarda adölesan ve yetişkin sıçanlarda dramatik farklar olduğunu göstermektedir [146]. İlaveten insan adölesanlar nikotin bağımlılık bulgularını çok az sayıda sigara içmekle ortaya çıkarmaktadır [147]. İlk semptomlar günlük düzenli içim öncesi tesadüfi içimler esnasında ortaya çıkar. Bu davranışsal değişiklikler nikotinin tek bir dozuyla oluşan sinaptik aktivitedeki süregen değişimleriyle ilgili gözlemleri destekler [148, 149]. DA ödül sisteminde nikotinin aktive ettiği sinaptik mekanizmalar nikotin bağımlılığının ilk basamaklarının temelinde yer alıyor olması muhtemeldir.

Nöronal plastisite üzerine nAChRs dramatik etkiside, nikotinin prenatal, postnatal yada adölesan gelişimi sırasında uygulamasının etkileri ile ortaya konmuştur. Nikotinin kolinerjik, dopaminerjik, serotonerjik ve adrenerjik sistemler

gibi test edilen neredeyse her sistemde nöronal morfoloji, sağkalım ve gen ekspresyonunu değiştirmiştir [150].

### **8-Nöronal Cinsel Farklılaşma**

Cinsiyet farklılaşmasının non-nöronal hücrelerde başladığının çok fazla sayıda kanıtı vardır. Fare ve sığırlarda preimplantasyonda ve blastosist döneminde erkek ve dişi embriyolar arasında farklar rapor edilmiştir [151].

Gonadal steroidlerin salgılanmaya başlamasından önce GD16 embriyolardan alınmış olan nöronlarda cinsel farklılık tespit edilmiştir. Estradiol (E2) uygulanan erkek nöronların aksonları dişilerinkinden daha uzun bulunmuştur. GD16 embriyolardan hipotalamik nöron kültürlerinde E2 uygulaması tirozin kinaz tip B (TrkB) ve insulin benzeri büyüme hormonu (IGF-IR) reseptör düzeylerini dişilerde değil erkeklerde artırmıştır [152].

Son zamanlarda hassas immünohistokimyasal yöntemlerle hipokampal kültürlerdeki hemen her nöronun ER $\alpha$  yada ER $\beta$  için pozitif boyandığı görülmektedir [153]. Bu fenomenin bir diğer açıklamasıda E2'nin etkisini henüz tanımlanmamış yeni bir reseptör üzerinden gerçekleştirdiğidir.

Bazı çalışmalar cinsel ayırdedilmiş nöron-glia kültürlerinde E2 'nin glianın kendi üzerindeki etkisini neyin tayin ettiği yönünde bir soru gündeme getirmiştir. Astroglianın E2 bağımlı aksonal büyümeyi desteklemesi nöron ve glia arasındaki hücre yüzey etkileşimiyle mi yoksa glia tarafından ortama salınan çözünebilir maddelerin değişimiyle mi gerçekleştiğini belirleyebilmek için glia ve nöron arasındaki etkileşim incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar östrojenin nöron gelişimi ve değişimi üzerindeki gelişimsel etkisinin direkt östrojenik etki yerine glia tarafından ortama salınan endojen büyüme faktörleri üzerindeki modülatör etkisi sonucu olduğunu desteklemektedir [154].

Bir çok çalışma nörotrofik faktör ve E2'nin nöron sağkalımı, büyümesi ve değişimi için etkileştiğini göstermektedir [155]. Başlangıçta estrogen reseptör mRNA ile nörotrofin ve reseptörünün mRNA birlikte ekspresyonu gösterilmişken, yetişkin dişi sıçan duysal nöronunda farklı ve resiprokal östrojen ve sinir büyüme faktörü (NGF) upregülasyonu görülmüştür [156]. Aynı zamanda NGF, TrkA, düşük afiniteli NGF reseptör (p75) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) geni içinde putatif bir östrojen yanıt elemanı (ERE) için kanıt buldular [156, 157]. Daha sonra estrogen ve nörotrofin ko-ekspresyonu sinyal yollarının birleşmesi yada eşleşmesi sonucu olabileceği gösterilmiştir [158]. E2 glial hücreler tarafından ortama salınan trofik faktörlerin miktarını, reseptörlerin sayı ve sensitivitesi yada bu mekanizmaların kombinasyonunu artırıyor olabilir.

Bu faktörlerin hedef bölgelerdeki hücrelerden salınması nöron, glia ve uzun çıkıntılarının büyüme konisini yöneltmesi dışında aksonların sinaptik hedeflerini bulmaları için bir kılavuz mekanizma sunmak için bir gradyan oluşturur [159]. E2 'nin NGF için p75 ve TrkA reseptör konsantrasyonunu modüle edebildiği gösterilmiştir [156]. Aynı zamanda E2 nörotrofin ve reseptörlerini bölgeye özgün bir yolla modüle eder [160]. Erkeklerin doğumda gonadektomize edilmesi hipokampusta BDNF mRNA düzeylerini azaltmış ve BDNF protein düzeylerini artırmıştır, bu etki E2 uygulanması ile önlenmişken, bu uygulamaların hiç biri TrkA mRNA yada TrkB protein seviyelerini modifiye etmemiş yada hipotalamusta BDNF mRNA düzeylerini değiştirmemiştir [161].

Hipotalamik nöronların hedefi olmadığı düşünülen bölgelerden (korteks yada striatum) erkek astroglia koşullandırılmış ortamında dişi kökenli nöronlarda gösterilemeyen akson büyümesi üzerine bir inhibitör etki vardır. Çalışmalar nöron

glia etkileşimini göstermekte ve bu etkileşimin yaşa ve bölgeye özel olduğu izlenmektedir [154].

### **9-Bağımlılıkta Cinsiyet Farkının Biyolojik Temelleri**

Erkek ve kadın ilaçlara biyolojik yanıtta farklıdırlar. Benzer alkol dozu alan kadınlar daha yüksek kan alkol düzeylerine erişirler ve erkeğe göre daha fazla entoksike olduklarını bildirirler [162]. Nikotine cevaptada cinsiyet farkı bildirilmiştir. Örneğin dişiler erkeklere göre nikotinin diskriminatif etkisine daha az duyarlıdır [163]. Kadınlarda sigara içme sonrası pozitif duygu durumu daha fazla oranda artış, yoksunlukta erkeklere göre daha fazla pozitif duygu durumda azalma gösterirler [164]. Erkek ve kadın sigara içme paterni de farklıdırlar. Kadınlar enteroseptif nikotin işaretlerinin sigara içmeyi düzenlemede daha az önemli olduğunu gösteren erkeklere göre nikotin ön uygulaması yada nikotin dozunun değişmesinde sigara içme davranışlarında daha düşük kompensasyon gösterirler [165]. Kadınlar erkeklerle kıyaslandığında daha kısa yada seyrek yoksunluk periyotları gösterirler [163]. Affektif ve anksiyete rahatsızlıkları alkol, opiat ve sigara bağımlısı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksekken, erkeklerde antisosyal kişilik bozukluğu daha fazladır [166].

Sıçanlarda yapılan toplam alkol alımında dişiler erkeklerle kıyaslandığında daha fazla kendi kendilerine alkol vermekteler [167]. Buna karşın rhesus maymunlarını karşılaştıran çalışmalarda dişiler tüketimi devam ettirmekte erkeklerden daha az şanslıdırlar [168], ancak geniş doz aralığında aynı düzeyde alkolü kendi kendilerine uygularlar [169, 170]. Bu sonuçlar; insanlarda elde edilen, erkeklerin kadınlardan daha fazla içmesiyle ilgili sonuçlardan farklıdır [171]. Ancak bir çalışmada erkek ve dişi rhesus maymunlarının 16-22 saatleri arasında kendi kendilerine alkol vermeleri 9 aylık bir dönemde karşılaştırılınca insanlardaki



bulgularla benzer olduğu gözlenmiştir [172]. Erkek ve dişi sıçanlarda opiat kendi kendine verilmesindeki karşılaştırmalarda alım düzeyinde cinsiyet farkı gözlenmemiştir [173]. Kokain ve nikotin kendi kendine verilmesinde kullanılan geleneksel hayvan modellerinde dişi ve erkekler cevap verme oranlarında farklı değildirlir [173, 174]. Ancak cevap düzeyleri bir progressif oran skalasında değerlendirilirse cinsiyet farkı ortaya çıkmaktadır. Sonuçlar dişilerin erkeklere göre kokain, metamfetamin, nikotin ve fentanil kendi kendine uygulaması için daha fazla motive olduğunu göstermektedir.

## **10-Striatum ve NAC'de DAerjik Fonksiyonlarda Cinsiyet**

### **Farkları**

Gonadal hormonların nükleus akkumbens ve striatumdaki davranışsal ve nörokimyasal göstergeleri modüle ettiğinin güçlü kanıtları vardır. Örneğin doğal olan östrus döneminde amfetaminle uyarılmış striatal DA ve amfetaminle uyarılmış davranışlar estrus dışındaki günlerden daha büyüktür [6].

### **10.1-Estrus Siklusu**

Estrus siklusunda ovarian hormonlardaki dalgalanma davranışsal ve psikomotor stimulan ilaçlara nörokimyasal cevaplarda değişime neden olur. Dişi sıçanlar davranışsal estrusun sona ermek üzere olduğu dönemde (östrojen ve progesteron pikinin 6-12 saat sonrası) diestrus 1'den 24 saat sonraya göre striatal DA sistemi farmakolojik yada elektriksel olarak stimüle edildiği zaman daha büyük davranışsal yanıtlar (rotasyonel davranış, stereotip davranışlar) verirler [6]. Dişi sıçanlar östrusta diestrusla kıyaslandığında daha artmış sensörimotor fonksiyon gösterirler [175]. Striatum DA metabolizması ve amfetaminle uyarılmış DA salınımı hem invitro hemde invivo diestrusa göre östrusta daha büyüktür [176], çünkü striatal

DA ie alım b6lgeleri proestrus başlangıcında en y6ksektir [177]. Kantitatif mikrodializle tayin edilen striatumdaki bazal ekstrasell6ler DA konsantrasyonu 6strusta diestrustan daha y6ksektir [178]. Striatal DA resept6rlerinde aynı zamanda 6strus siklusuna bağımlı değişim vardır [179, 180]. Endojen 6strojen ve progesteronun pikinde artmış DA salınımı, metabolizması, ve geri alımının işaret ettiği presinaptik DA aktivitesinde artış vardır.

## **10.2-Overiektominin Etkisi**

Amfetaminle yada tırmanan DA projeksiyonlarının elektriksel uyarılmasıyla oluşan rotasyonel davranış, overiektomiden 2-3 hafta sonra azalır [181]. Overiektomi aynı zamanda striatumda bazal ekstrasell6ler DA konsantrasyonu[178], amfetaminle uyarılmış striatal DA salınımı[182] ve striatal DA transporter yoğunluğunu azaltır[183]. İntakt dişilere g6re overiektomi yapılan sıçanlarda striatal DA ile uyarılmış adenil siklaz aktivitesi d6şer ve D<sub>1</sub> DA resept6r dansitesi azalır [180]. Buna karşın overiektomi ile uyarılmış D<sub>2</sub> DA resept6r bağlama b6lge s6persensitivitesi 2-3 ay içersinde gelişir [184]. İlaveten overiektomiyi takiben y6ksek/d6ř6k afiniteli D<sub>2</sub> DA agonist bağlama b6lgesinde oransal bir artış meydana gelir [179]. Bunuda belirgin olarak overiektomiden 3 ay sonra D<sub>2</sub> DA resept6r B<sub>max</sub> 'ında bir artış takip eder [185]. B6ylece overiektomi presinaptik DA fonksiyonunun davranışsal ve n6rokimyasal belirteçlerinde bir azalmaya neden olur ve D<sub>1</sub> DA resept6r fonksiyonunda azalmaya neden olurken D<sub>2</sub> DA resept6r bağlamada artışa neden olur.

## **10.3-6strojen Tedavisinin Etkileri**

Overiektomili sıçanda akut 6strojen uygulaması hızla (30 dk) amfetaminle uyarılmış in vivo mikrodializle 6l6len striatal DA salımını artırır [186]. 6strojen

striatal DA turnoverinde bir artış[187] ve D2 tip DA reseptörlerde bir down regülasyon oluşturur [188]. Bu etkilerin östrojenin striatuma direkt etkisiyle oluştuğu düşünülür. Fizyolojik konsantrasyonlarda östrojen invitro amfetamin yada  $K^+$  ‘un uyardığı striatal DA salınımı artırır [176] ve GTP uyarılmış  $D_2$  DA reseptör afinite kaymasını enterfere eder [189]. Fizyolojik konsantrasyondaki östrojenin in vitro striatal kesitlere pulsatil uygulanması DA salınımını stimüle eder [176]. Östrojenin aynı zamanda  $K^+$  uyarılmış DA salınımını artırmak için direkt olarak nükleus akkumbens üzerine etki ettiği gösterilmiştir [190].

Embriyonik fareden elde edilen kültüre edilmiş striatal nöronlarda östrojen açıkça G-protein eşleşme prosesini modifiye eden  $D_1$  ve  $D_2$  DA reseptör agonistleri ile stimüle edilen adenilat siklaz aktivitesinde değişimi uyarır [191, 192]. Bu etki protein sentezinin inhibisyonu ile önlenir [192]. Yetişkin sıçanda klasik östrojen reseptörü  $ER\alpha$  ya yok yada çok azdır [193] ve yeni klonlanmış  $ER\beta$  de striatumda yoktur [194]. Yetişkin striatumda östrojen etkisinin dakikalar içerisinde olduğu rapor edildiğine göre östrojenin hızlı etkilerinin genom aktive eden östrojen reseptörleri üzerinden olma şansının az olduğu görülür.

Striatal nöronlarda yapılan tüm hücre elektrofizyolojik klamp çalışmalarında östrojenin L-tip  $Ca^{2+}$  kanallarına akut etkisi olduğu tespit edilmiştir.  $17\beta$ -estradiolün akut uygulanması  $Ca^{2+}$  akımını azaltır. Etki hızlıdır, östrojen kesildiği zaman etki geri döner, cinsiyete özgüdür, dişilerden elde edilen hücreler daha fazla yanıt verirler ve etki östrojenin fizyolojik konsantrasyonlarında görülür. Östrojenin hücre içine girmesini engellemek için sığır serum albumini (BSA) ile konjuge edilmiş östrojende etkilidir. Elektroddan hücre içersine uygulanan 1 pM östrojen  $Ca^{2+}$  akımını önleme ve dışarıdan uygulanan östrojenin etkisini bloke etmede etkin değildir. Bu östrojenin hücre zarı üzerine dış yüzeyden etki ettiğini göstermektedir. Ortamda G proteininin

aracılık ettiği reaksiyonların inaktive olmasını önleyen bir madde GT-P $\gamma$ S ilave edildiğinde 17 $\beta$ -estradiolün etkisi hormon verimi kesilsede sona ermez. Böylece striatal nöronlardaki östrojenin etkisinin G proteinle eşleşmiş bir reseptörle oluştuğunu göstermektedir. 17 $\beta$ -estradiolün etkisi hem stereospesifik (17 $\alpha$ -estradiolün aynı etkiyi yapmaz) hemde steroid-spesifiktir (estrone ve 3-methoxyestriol etkin değilken, estriol ve 4-hydroxy-estradiol etkiyi taklit eder). Çalışmada kullanılan nöronlar primer olarak GABAerjik medium spiny nöronlar olduğu için östrojenin striatal GABAerjik nöronlar üzerine genem aktive eden östrojen reseptörlerinden bağımsız hızlı stereospesifik etkisi olduğu söylenebilir [195].

İn vitro süperfüzyon çalışmalarında östrojenin amfetaminle uyarılmış striatal DA salgılanması üzerine etkisi katekol-östrojenler yada östrojen-BSA ile taklit edilirken, nonsteroid östrojen agonisti dietilstilbesterol yada estriol ve estronla taklit edilememiştir [196].

Östrojenin striatum üzerinde hızlı etkisinin yanında uzun dönem etkileride vardır. 2-4 günlük tedavi sonrası son östrojen dozundan 1-4 saat sonra yapılan testlerde yada progesteronun takip ettiği tekrarlayan östrojen tedavileri sonrası amfetamin yada K<sup>+</sup> ile uyarılmış invitro striatal doku DA salımı amfetaminle uyarılmış davranışlarda olduğu gibi potansiyalize olmuştur [197]. Diğer taraftan 3 günlük östrojen tedavisinin 24 saat sonrası yüksek/düşük D<sub>2</sub> DA reseptör afinite durumunda bir azalma söz konusudur [198]. Östrojenden 24-48 saat sonra DA mimetiklerin davranışsal etkileri ya attenüe olmuş yada değişmemiştir [197]. Yüksek doz yada 4 günden uzun süren östrojen tedavisi uygulandığında presinaptik DA aktivitesi azalır ve D<sub>2</sub> DA reseptör süpersensitivitesi gelişir [199].

## 10.4-Progesteron Tedavisinin Etkileri

Progesteronunda overiektomili ve östrojen ön uygulaması yapılmış sıçanlarda striatal dokularda DA salınımını artırdığı gösterilmiştir [200]. Östrojen ön uygulamasından sonra progesterona yüksek afiniteli bir membran ilişkili proteini striatumdan izole edilmiştir [201]. Striatal DA salınımı üzerine progesteron etkisi östrojen ön uygulaması olmadan gözlenmez. Buda östrojenin striatal nöronal aktivite, striatal DA reseptör bağlaması ve striatal DA salınımı gibi akut etkilerinin yanında progesteron reseptörlerini etkileyen uzun dönem etkilerinde olduğunu göstermektedir. Östrojenin önceden uygulanması östrojen yada progesteronun dorsolateral striatum dializatındaki amfetaminle stimüle edilmiş DA düzeyini artırdığı tespit edilmiştir [186]. Buda daha önce progesteronun östrojen ön uygulaması olmadan etkisiz olduğunu gösteren bulguları desteklemektedir [202].

## 10.5-Erkekler

Amfetamin yada apomorfinin stereotipik davranışı uyarmak açısından intakt yada kastre erkekler arasında hiçbir fark rapor edilmemiştir [203, 204]. Diğer çalışmalar kastrasyonun amfetaminle uyarılmış stereotipi artırdığını bildirmiştir[205]. İntakt ve kastre sıçanda aynı dozda amfetamin verildiği zaman kastre grupta beyin konsantrasyonları belirgin olarak daha yüksektir. Ancak aynı beyin konsantrasyonlarını elde etmek için farklı dozlar kullanıldığında amfetaminle uyarılmış stereotipi yada rotasyonel hareketlerde gruplar arasında fark oluşmaz [181]. İlaveten kastrasyon tırmanıcı nigrostriatal yolağın unilateral elektriksel uyararla oluşturulan rotasyonel davranışı değiştirmez [206]. Buna karşın intakt erkeklerle kıyaslandığında kastrasyon sonrası sürekli shuttle box aktivitesinin arttığı bildirilmişken, açık alan aktivitesi değişmemiştir [207].

## 10.6-Cinsiyet Farkları

İntakt dişiler erkeklere göre amfetamin yada apomorfin sonrası daha yoğun ve stereotipik davranışlar [205], klorpromazin yada haloperidole cevapta daha büyük aktivite azalması [208]ve daha fazla amfetaminle uyarılmış rotasyonel davranış gösterirler [209]. İlaç metabolizmasında cinsiyet farkı olmasına rağmen, beyin amfetamin düzeyleri eşitlendiğinde dahi rotasyonel davranışta cinsiyet farkı devam etmektedir [210]. Striatal DA sisteminde organizasyonel bir cinsiyet farkı vardır. Bu fikir, erkek ve dişide metabolizması farklı olmayan kokaine davranışsal yanıtlarla desteklenebilir [8]. Dişi sıçanlar erkeklere göre kokaine cevap olarak daha büyük lokomotor aktivasyon gösterirler [211].

Psikomotor stimülanlara davranışsal yanıtlarda cinsiyet farkına ilaveten intakt yada OVX dişi sıçana göre erkeklerde striatumda daha fazla D<sub>1</sub> DA reseptörü varken, striatal D<sub>2</sub> DA reseptörlerinde cinsiyet farkı yoktur [212]. İn vitro, amfetaminle uyarılmış DA salımı itakt erkek ile estrustaki intakt dişi sıçanda karşılaştırılabilir [213]. Striatumda dişilerde erkeklere göre daha yüksek yoğunlukta DA transporter mRNA tespit edilmiştir [183]. Gonadal hormonların yokluğunda bazal ve amfetaminle uyarılmış striatal DA salımında belirgin olarak cinsiyet farkı vardır. Overiektomiye takiben amfetaminle uyarılmış striatal DA salımı belirgin olarak kastre dokudaki cevaptan daha düşüktür [213]. Son olarak serbestçe dolaşan sıçanlarda in vivo mikrodializ sonuçlarına göre DA bazal hücre dişi konsantrasyonu striatumda OVX dişiye göre kastre erkekte iki kat daha yüksektir [196]. Striatum DA salımındaki ve reseptörlerdeki bu cinsiyete bağlı değişiklikler striatumun organizasyonunda altta yatan cinsel dimorfizmi yansıtmaktadır [214].

## II. BÖLÜM

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma iki ayrı projeden oluşmaktadır. İlk proje nikotinin nükleus akkumbensteki dopamin salıverilmesi üzerine gonadal hormonların etkinliği ve cinsiyet farkını araştırmayı amaçlamıştır. İkinci proje ise akut ve kronik nikotin uygulamasının nükleus akkumbens “core” ve “shell” bölgelerindeki dopamin salıverilmesi üzerindeki etkisi ve cinsiyet farkını araştırmayı amaçlamıştır.

#### 1- Deney Hayvanları

Deneyleerde Ege Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilen ve serbest su ve yem koşullarında yetiştirilen 4-6 aylık Spraque Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. İlk proje için toplam 10 erkek ve 10 dişi, ikinci proje için toplam 32 erkek ve 32 dişi sıçan olmak üzere toplam 84 sıçan kullanıldı. Tüm uygulamalar için Ege Üniversitesi Hayvan Etik Kurulundan izin alınarak yapılmıştır.

#### 2- Deney Deseni

**(2001/BAM/001) Sıçanlarda akut nikotin uygulamasının nükleus akkumbensteki dopamin ve metabolitlerinin salıverilmesini artırıcı etkisindeki cinsiyet farklılığındaki hormonal regülasyon**

Çalışmada 10 erkek ve 10 dişi, toplam 20 Spraque-Dawley albino sıçan kullanıldı. Erkek ve dişi sıçanların yarısına gonadektomi ve diğer yarısına yalancı operasyon yapıldı.

I- Gonadektomi erkek (n=5)

II- Sham opere erkek (n=5)

III- Gonadektomi dişi (n=5)

IV- Sham opere dişi (n=5)

**(2003/BAM/002) Sıçanlarda akut ve kronik nikotin uygulamasının n.akkumbensteki core ve shell bölgelerinde dopamin metabolitlerinin salıverilmesini artırıcı etkisindeki cinsiyet farklılığı :**

Bu çalışmada 32 erkek ve 32 dişi olmak üzere toplam 64 Sprague-Dawley albino sıçan kullanıldı. Sıçanların yarısına deney gününe kadar 14 gün süreyle 0.4 mg/kg s.c. nikotin, diğer yarısına da 0.4 cc/kg saline s.c. olarak uygulandı. Deney günü, sıçanların yarısında prob “core” diğer yarısında ise “shell” bölgesine yerleştirilerek, bazal dopamin düzeyleri elde edilince, 0.8 mg/kg nikotin s.c. olarak yapıldı. Deneyde yer alan gruplar aşağıda gösterilmektedir.

I- Akut nikotin dişi core (n=8)

II- Akut nikotin dişi shell (n=8)

III- Akut nikotin erkek core (n=8)

IV- Akut nikotin erkek shell (n=8)

V- Kronik nikotin dişi core (n=8)

VI- Kronik nikotin dişi shell (n=8)

VII- Kronik nikotin erkek core (n=8)

VIII- Kronik nikotin erkek shell (n=8)

### **3-Cerrahi Uygulamalar**

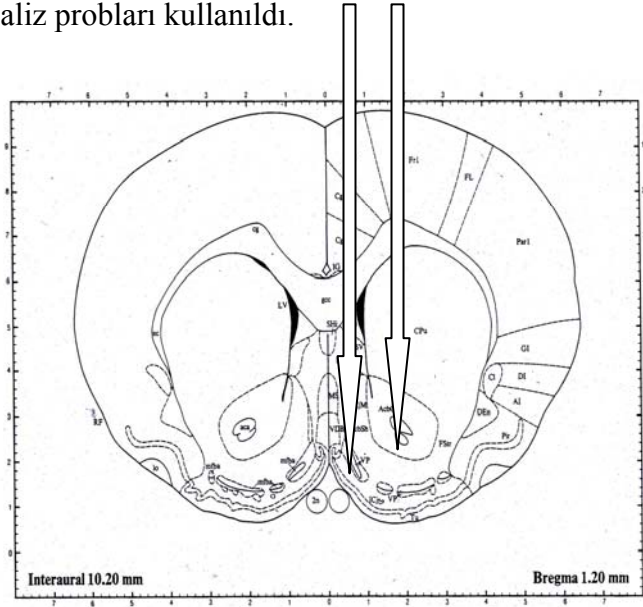
**Gonadektomi:** 10 ‘ar adet erkek ve dişi Sprague-Dawley sıçan (4-6 aylık,200-250 g ağırlıklarında) anestezisi pentobarbital sodyum ile gerçekleştirilerek



ve 5 adet dişiye ovariektomi ve 5 adet erkek sıçana da orşidektomi uygulandı. Geri kalan 10 sıçana da yalancı operasyon uygulandı. Bu şekilde her grupta 5 sıçan olmak üzere erkek ve dişi kontrol ve gonadektomili sıçan grupları oluşturuldu.

#### **4-İn-vivo Mikrodializ Problearı**

İlk çalışmada; el yapımı membran uzunluğu 2 mm olan Polysulfon problear kullanılmışken, ikinci çalışmada Polycarbonate-polyether copolymeric membranı olan membran dış çapı 0.5 mm ve uzunluğu 2 mm, cut-off değeri 20 000 Dalton olan CMA/12 mikrodializ problearı kullanıldı.



Şekil 9: Prob lokalizasyonu

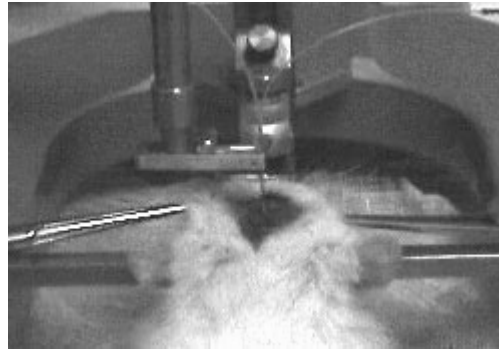
#### **5-İn-Vivo Mikrodializ**

Pentobarbiton sodyum ile anestezi gerçekleştirilerek sıçanlar in-vivo mikrodializ için hazırlandılar. Deney hayvalarının vücut ısıları deney süresince termoregülatör ısı yastığı ve rektal prob yardımı (CMA/150 Temperature Controller) ile 37 °C de korundu. Kafatasında turla, içinden stereotaksik olarak sağ nukleus akumbense yerleştirilecek ve membran uzunluğu 2 mm olan konsantrik diyaliz probu geçecek kadar küçük bir delik açıldı.

Koordinatlar referans olarak kullanılan bregmaya göre [215];

- core için +0.16 mm AP, -0.18 mm L, ve -0.77 mm V
- shell için +0.22 mm AP, -0.12 mm L, ve -0.79 mm V

Deneyin sonunda ilk çalışmada nükleus akkumbens “core” a yerleştirilen probun yeri metilen blue ile ikinci çalışmada hem “core” hem de “shell”e yerleştirilen probun yeri ise Bromphenol blue ile boyandı ve mikroskopik inceleme ile lokalizasyonun doğruluğu onaylandı.



Resim 1: probun yerleştirilmesi

Problar sürekli olarak CMA/100 mikroinfüzyon pompasının yardımı ile Ringer solüsyonuyla perfüze edildi. Prob yerleştirildikten sonra her 20 dakikada bir mikrodiyaliz probundan 20 µl diyalizat örnekleri toplandı ve DA değerleri bazal düzeye ( $\approx 20-40$  nM) stabil olarak inince nikotin enjeksiyonu (0.8 mg/kg) yapıldı. Diyalizat örneklerinde, HPLC’de (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi) elektrokimyasal dedektör metodu ile dopamin(DA), 3,4-dihidroksi fenilasetik asid(DOPAC), Homovalinik asid(HVA), 5 hidroksi indol asetik asid(5-HIAA) ve seratonin(5-HT) ölçümleri yapıldı.

İlk çalışmada DA ölçümünde yaşanan hassasiyet sorunları toplanan her örneğe eşit miktarda  $10^{-7}$  molar DA standardı eklenerek çözülmeye çalışıldı. Ancak

sonraki çalışmada DA ile DOPAC arasında korelasyon tespit edilmesi nedeniyle sadece DOPAC ve HVA ölçümleri değerlendirilmeye alındı.

### **5.1-Ringer solüsyonu**

250 ml balon jöje içersine Molar konsantrasyonda; 36.25 ml NaCl, 0.7 ml KCl, 0.3 ml CaCl<sub>2</sub>, 0.3 ml MgCl<sub>2</sub>, 242.5 mg Glukoz, 11 mg ascorbate, 212.45 ml distile su eklenir ve pH 7.2-7.4 'e ayarlanır.

## **6-HPLC (Yüksek performanslı sıvı kromatografi) prosedürü**

### **6.1-Deney protokolü**

1mM DA, DOPAC, HVA, 5-HIAA ve 5-HT 'den oluşan standart stok solüsyonu deney öncesinde hazırlandı. In-vitro kalibrasyon için deney günü bu solüsyonlar 0.1 µM konsantrasyona Ringer solüsyonu ile seyreltilerek ardından 20 µL standart solüsyon HPLC sistemine verildi.

Analitik sistem, Waters 515 HPLC pompası, 20 µL lik "loop" u olan Rheodyne enjektör, 5 mikron 3.9 x 150 mm C18 symmetry 300 tipi kolon ve bir kolon koruyucusu ile sisteme bağlı Waters 464 elektrokimyasal dedektör ve ProGC bilgisayar donanım ve programından oluşmaktadır. Katekolaminlerin tayini, elektrokimyasal dedektörde, DC modunda, 650 mV da, 1 sn zaman sabitinde, 2.5 nA "offset" değerinde, ve I olarak 1nA hassasiyetinde gerçekleştirildi.

Örneklerdeki DOPAC, DA, 5-HIAA, HVA ve 5-HT ve metabolitleri elimizdeki bilinen standartların retansiyon zamanları ile karşılaştırılarak tanımlandı ve miktarları ise eğrilerin altında kalan alanları karşılaştırılarak ölçüldü.

İn-vitro mikrodializ prob membranı geçirgenliğinin ("recovery rate") oranı her prob için deneyden önce ve sonra ölçüldü.

## **6.2-Mobil Faz'ın içeriği**

0.15 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 mM octanosulfat, 1mM EDTA ve %12 metanol (pH 3.9). Mobil faz hazırlığı tamamlandıktan sonra filtre edilip, 60 dk vakumlu sistemle degase edildi. HPLC sisteminde mobil fazın akış hızı olarak 1 ml/dk uygulandı ve ölçümler bu akış hızında gerçekleştirildi.

## **7-İstatistiksel Analiz**

İlk çalışmada cinsiyet (erkek, dişi) ve gonadektomi (yalancı operasyon veya gonadektomi) faktör olarak alınmış ve gerek dopamin gerek metabolitleri için sistemik nikotin enjeksiyonunu takibeden 20, 40 ve 60. dk örnekleri için ayrı ayrı 2 yönlü multifaktöriyel varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Ayrıca gruplar arası anlamlı fark çıkan durumlarda farklar post-hoc Duncan analizi ve t-testleri ile araştırılmıştır. Her bir gurup için %100 kabul edilen bazal düzeyden olan sapmalar ayrı ayrı belirlenmiştir (tek örnekli t-testi).

İkinci çalışmada da cinsiyet (erkek ve dişi), tedavi (akut, kronik) ve lokalizasyon (core ve shell) faktör olarak alınmış ve dopamin metabolitleri için sistemik nikotin enjeksiyonunu takibeden 20, 40, 60, ve 80. dk örnekleri için ayrı ayrı multifaktöriyel varyans analizi (ANOVA) uygulanmış, gruplar arası anlamlı fark çıkan durumlarda post-hoc testler uygulanmıştır. Her grup için yine %100 kabul edilen bazal düzeyden sapmaların istatistiksel olarak anlamlılığına tek örnekli t-testi ile bakılmıştır. Grupların kendi içindeki farkları içinse tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. 20-80 dk ortalamalarının istatistiksel analizi içinse univariate varyans analizi uygulanmıştır.

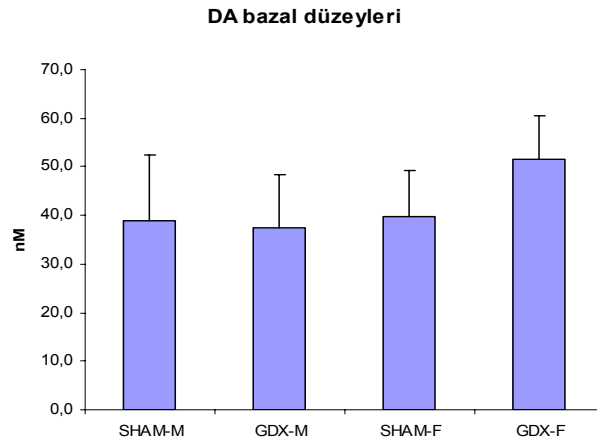
Tüm analizler SPSS (v.10) paket programı ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

### III.BÖLÜM

#### BULGULAR

**2001/BAM/001 nolu proje: Sıçanlarda akut nikotin uygulamasının nukleus akkumbensteki dopamin ve metabolitlerinin saliverilmesini artırıcı etkisindeki cinsiyet farklılığındaki hormonal regülasyon**

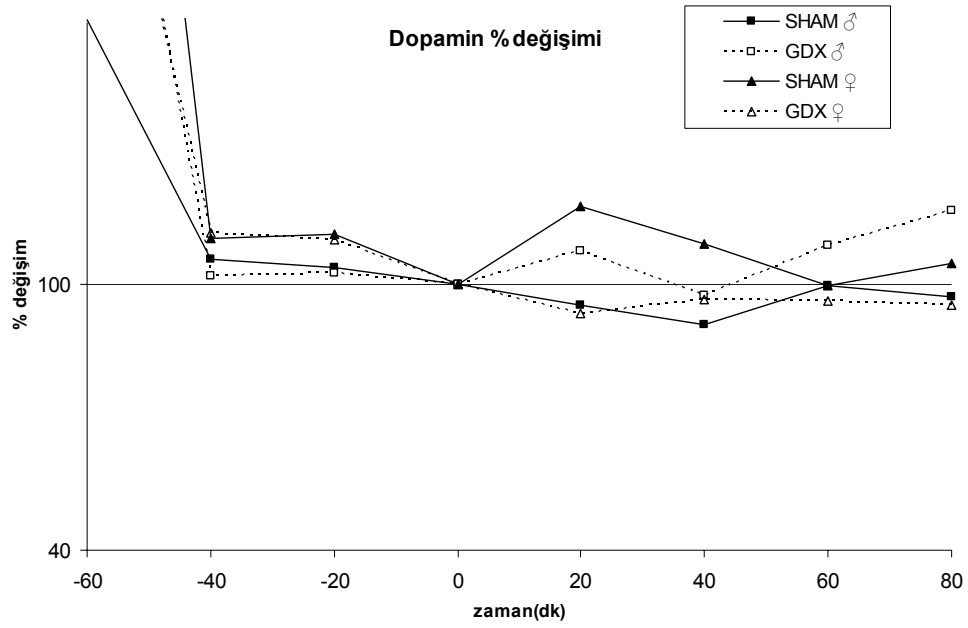
İn-vivo mikrodializ probu nukleus akkumbense yerleştirildiği zaman başlangıçta dopamin düzeyinde tüm gruplarda belirgin yükselik izlenmekte, takiben alınan dializatlarda bazal düzeye indiği görülmektedir. Baştaki yükselme, in-vivo mikrodializ çalışmaları için beklenen bir durumdur, ve olayın başındaki uyarılmaya bağlıdır. Bazal düzeye ulaşıldığı sonraki örneklerde de doğrulandıktan sonra 0.8 mg/kg nikotin s.c. olarak enjekte edilmektedir.



Şekil 10: Dopaminin bazal değerleri

Nikotin enjeksiyonundan önce ve sonra, 20 dk'lık aralıklarla diyalizatlarda saptanmış olan dopamin düzeyleri, bazal düzeylerin %si olarak görülmektedir. Nikotinin etkisi ilk 20 dakika içinde görülmekte olduğu için bu zaman dilimindeki değişiklikler en belirleyici olacaktır. Gruplar arası anlamlı fark dopamin düzeylerinde ve 20. dakikada elde edilmiştir. Dopamin düzeyleri enjeksiyondan sonraki 20. dakikada bazal düzeylerin sham erkekte %95'i, gonadektomi erkekte %108'i, sham dişide %118'i, gonadektomi dişide %93'ü olarak tespit edilmiştir. Her grubun ayrı ayrı bazal değerlerden sapması t-testi ile incelendiğinde sadece dişi gonadektomi grubunda anlamlı farklı olduğu ( $t=3.663$ ,  $p=0.022$ ) diğer gruplarda dopamin düzeylerinde bazal seviyelere göre anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

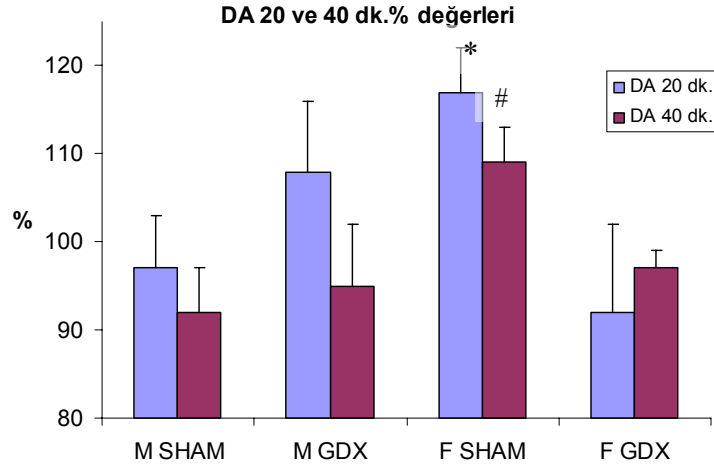
20. dakikadaki dopamin düzeyleri 2 yönlü ANOVA ile analiz edildiğinde, anlamlı bir cinsiyet x gonadektomi etkileşimi olduğu saptanmıştır [ $F(1,19)=6.793$ ,  $p=0.019$ ]. Bu etkileşimin nedeni, yalancı operasyon geçirmiş olan dişilerde dopamin düzeylerinin gonadektomili dişilere göre anlamlı ölçüde yüksek olması, oysa gonadektominin erkeklerde benzer bir etki oluşturmamış olmasıdır. Diğer bir deyişle, gonadektomi dişilerde nikotinin dopamin salıverilmesi üzerindeki etkisini ortadan kaldırdığı halde erkeklerde esasen nikotinin dopamin düzeylerine etkili olmaması durumunun gonadektomi ile de değişmemesidir.



şekil 11: Dopaminin % değişimi

Post hoc Duncan testlerinde yine 20. dakikada, yalancı operasyon geğirmiş olan dişiler diğer tüm gruplardan farklı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Bağımsız t-testinde sham dişiler ile gonadektomi dişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ( $p = 0.046$ ).

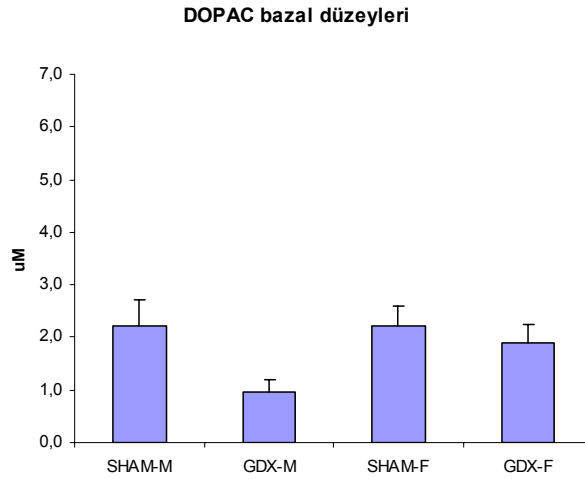
Yalancı operasyon grubu dişi sıçanlarda nikotinin dopamin düzeylerindeki artış yönündeki etkisi 40. dakikada da devam etmiş ve bu zaman diliminde dişi yalancı operasyon grubu ile dişi gonadektomi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (t-testi,  $p = 0.030$ ).



Şekil 12: DA 20 ve 40 dk değerleri. Sex x GDX F(1,19)=6.793

(\*Gdx 20.dk dışıden farklı (p<0.05), #Gdx 40.dk dışıden farklı (p<0.05))

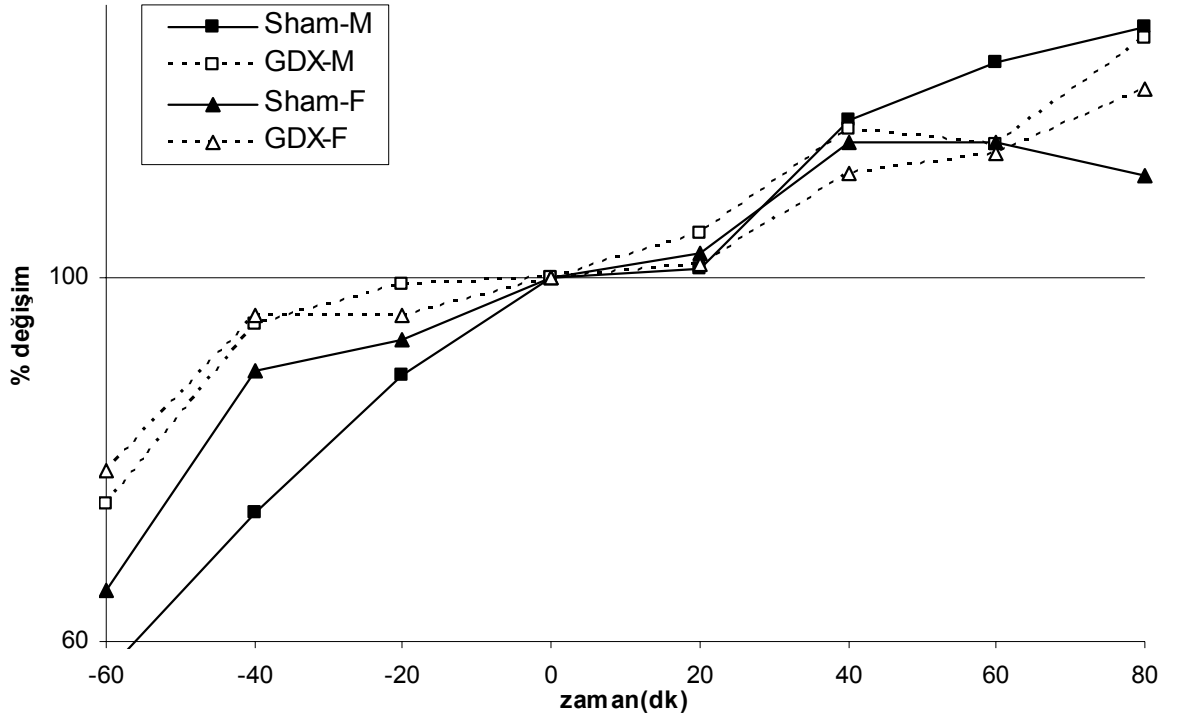
40. dakikada ve takip eden dializatlarda dopamin düzeylerinin tekrar normal düzeylerine doğru geri döndüğü gözlenmektedir.



Şekil 13: DOPAC bazal değerleri

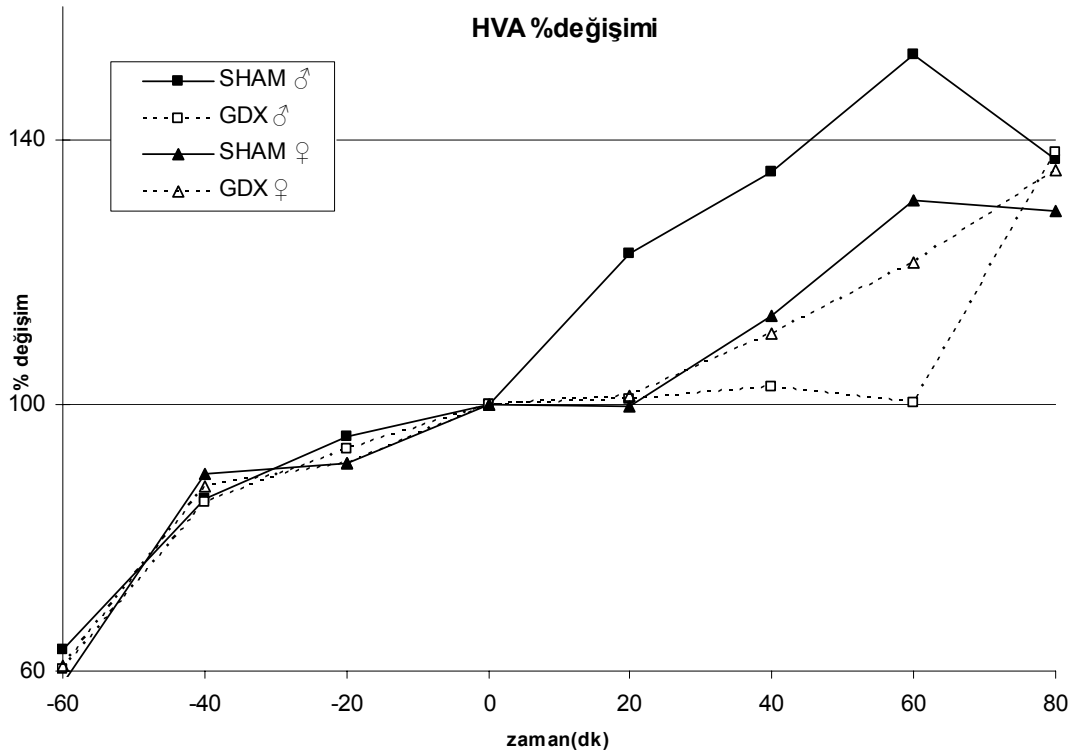


### DOPAC % değişimi



şekil 14: DOPAC'ın % değişimi

### HVA %değişimi



şekil 15: HVA'ın % değişimi

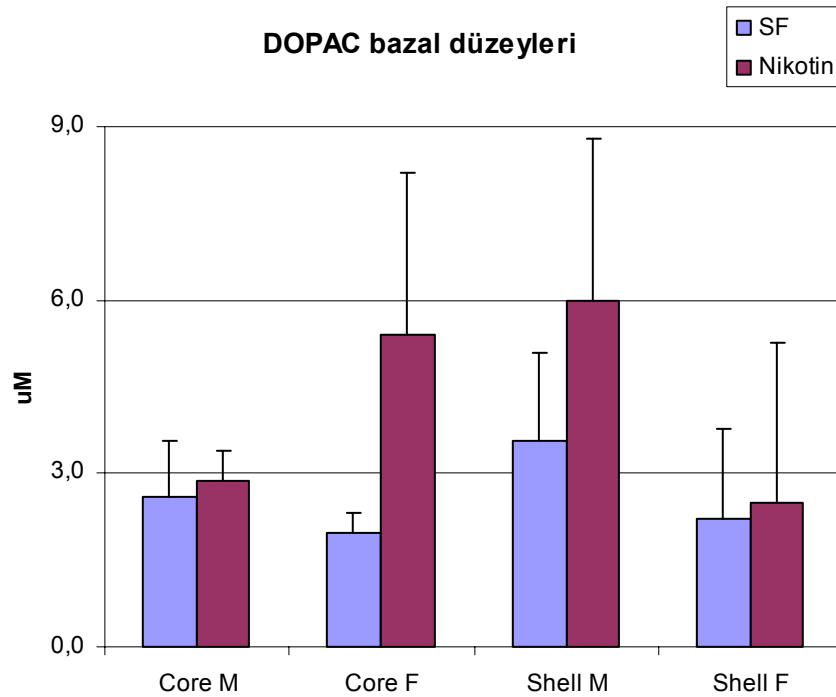
Probun ilk girişine bağlı dopamin artışı sonrası, dopaminin metabolize edilmesine bağlı olarak dopamin metabolitleri olan DOPAC ve HVA'da artış meydana gelmektedir. Daha sonra her ikisinde de bir plato eğilimi gözlenmektedir. 0.dakikada nikotin enjeksiyonu sonrası dopamin artışına bağlı olarak metabolitlerde de bunu takiben özellikle 20.dakikadan sonra bir artış gözlenmektedir.

DOPAC 20 dk. değerinde dişi sham ile dişi gonadektomi arasında istatistiksel fark tespit edildi ( $t=8.586$ ,  $p=0.022$ ). HVA 'da ise 60.dk.da erkek sham ile gonadektomi arasında istatistiksel fark tespit edildi ( $t=9.860$ ,  $p=0.020$ ) Bunun dışında istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir.

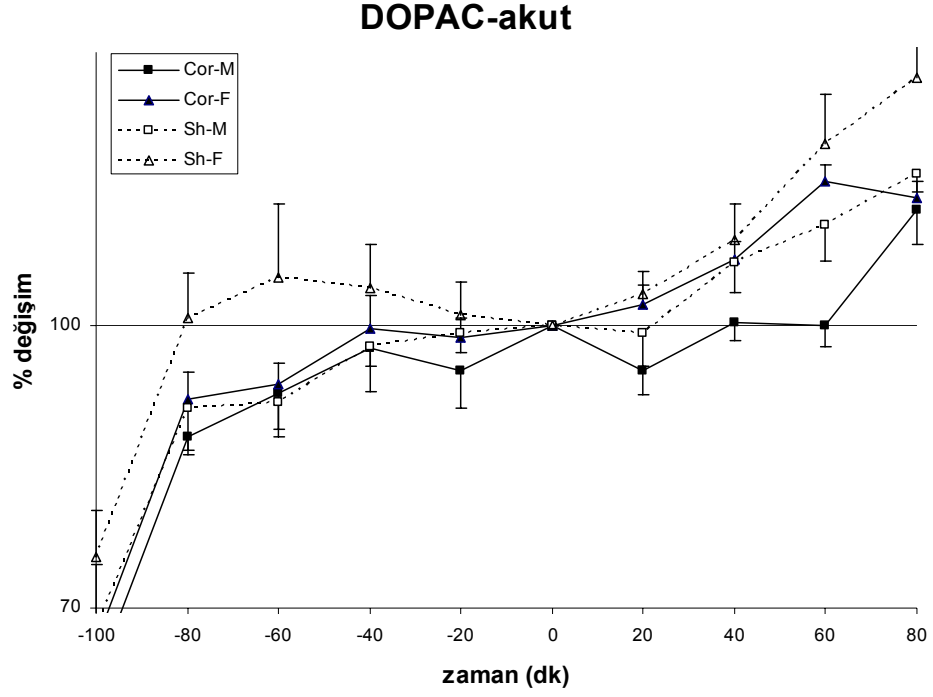
Dopamin ve DOPAC arasında yapılan Pearson korelasyon testinde DA 20. dk ile DOPAC 80. dk arasında ( $r= -0.469$ ,  $p=0.05$ ), DA 40 dk. ile DOPAC 60 dk. ( $r= -0.508$ ,  $p=0.02$ ) ve DOPAC 80 dk. ( $r= -0.578$ ,  $p=0.012$ ) arasında ve DA 80dk. ile DOPAC 80 dk. ( $r= -0.557$ ,  $p=0.016$ ) arasında dopamin azalırken DOPAC artışına işaret eden negatif korelasyon tespit edilmiştir.

**2003/BAM/002 nolu proje: Sıçanlarda akut ve kronik nikotin uygulamasının n.akumbensteki “core” ve “shell” bölgelerinde dopamin ve metabolitlerinin salıverilmesini arttırıcı etkisindeki cinsiyet farklılığı**

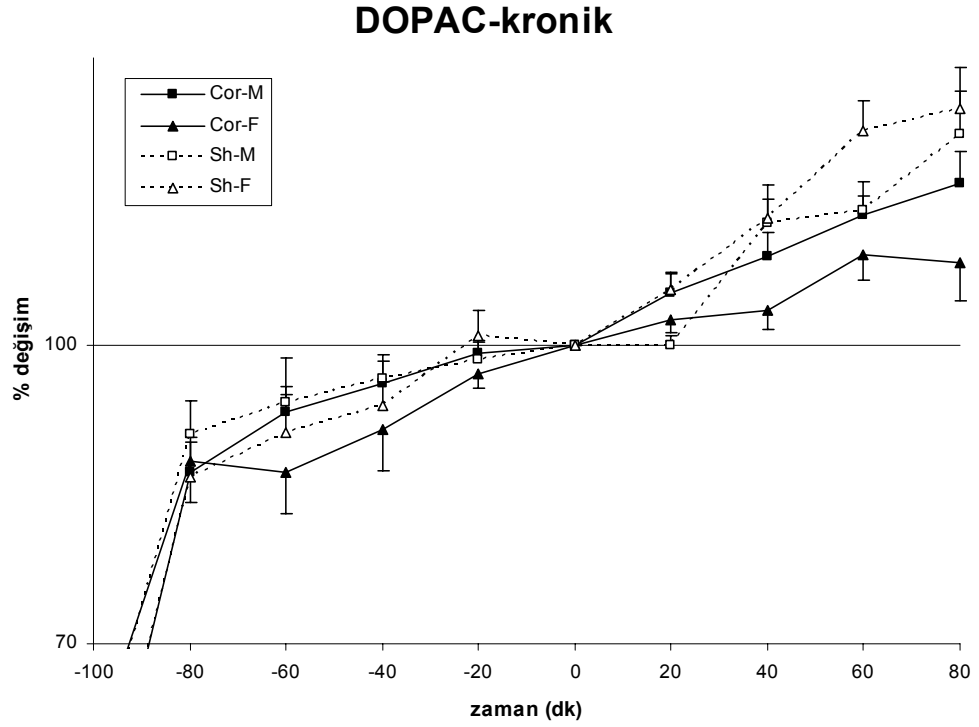
İn-vivo mikrodializ probu nükleus akkumbense yerleştirildikten sonra dokuda oluşan travmaya bağlı olarak dopamin düzeyleri tüm gruplarda yüksek olarak tespit edilir. DOPAC ve HVA ise dopamin metaboliti olmaları nedeniyle zamanla yükselme gösterip sonra bazal bir düzey oluştururlar. DOPAC bazal düzeyleri için yapılan univariate ANOVA analizinde gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir.”Bazal düzeye ulaşıldığı anlaşıldıktan sonra 0.8 mg/kg nikotin s.c. olarak verilir.



Şekil 16: DOPAC bazal düzeyleri (14 gün süreyle SF grubuna serum fizyolojik, nikotin grubuna ise 0.4 mg/kg nikotin uygulanmıştır) için yapılan univariate ANOVA analizinde gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilememiştir.



Şekil 17: Akut nikotin uygulaması ile DOPAC düzeylerindeki değişim

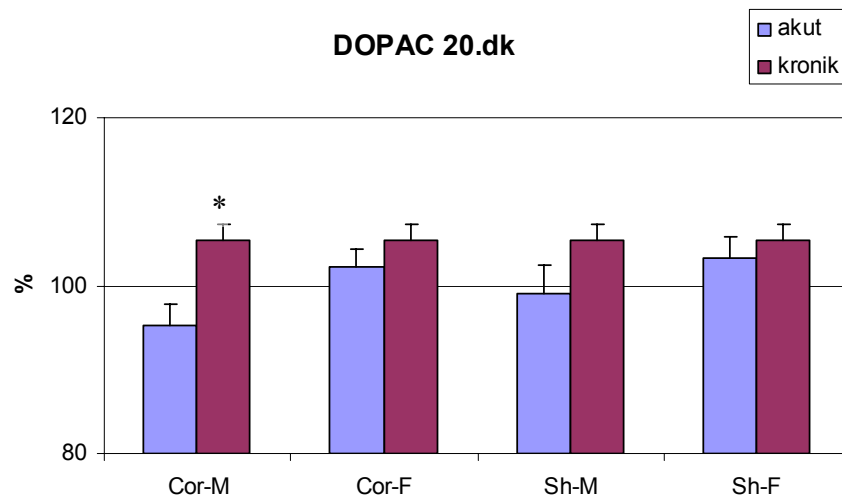


Şekil 18: Kronik nikotin uygulaması ile DOPAC düzeylerindeki değişim

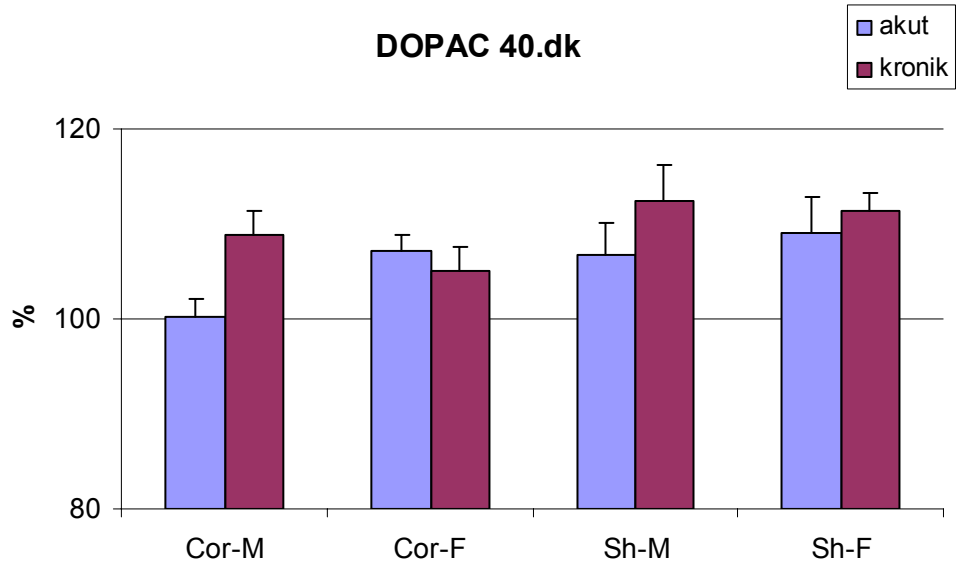
Multivariate ANOVA değerlendirmesinde grup içi değerlendirmede zamanlar arasında anlamlı fark ( $F(4,156)=51.017$ ,  $p=0.001$ ), zaman ve lokalizasyon arasında da ( $F(4,156)=4.427$ ,  $p=0.002$ ) enteraksiyon tespit edilmiştir. Gruplar arasında yapılan multivariate ANOVA testinde yine lokalizasyon açısından fark olduğu tespit edilmiştir ( $F(1,39)=5,573$ ,  $P=0.023$ ).

Multivariate analizlerde 60.dakika ( $F(1,39)=9,991$  ,  $p=0,003$ ) ve 80. ( $F(1,39)=4,924$  ,  $p=0,032$ ) dakikada lokalizasyon açısından, 20.dakika ( $F(1,39)=4,620$  ,  $p=0,038$ ) ve 60. dakikada ( $F(1,39)=6,469$  ,  $p=0,015$ ) cinsiyet açısından fark olduğu tespit edildi. Yine 60. dakikada uygulama ile cinsiyet arasında interaksiyona eğilimi fark edildi ( $F(1,39)=2,947$  , $p=0,094$ ).

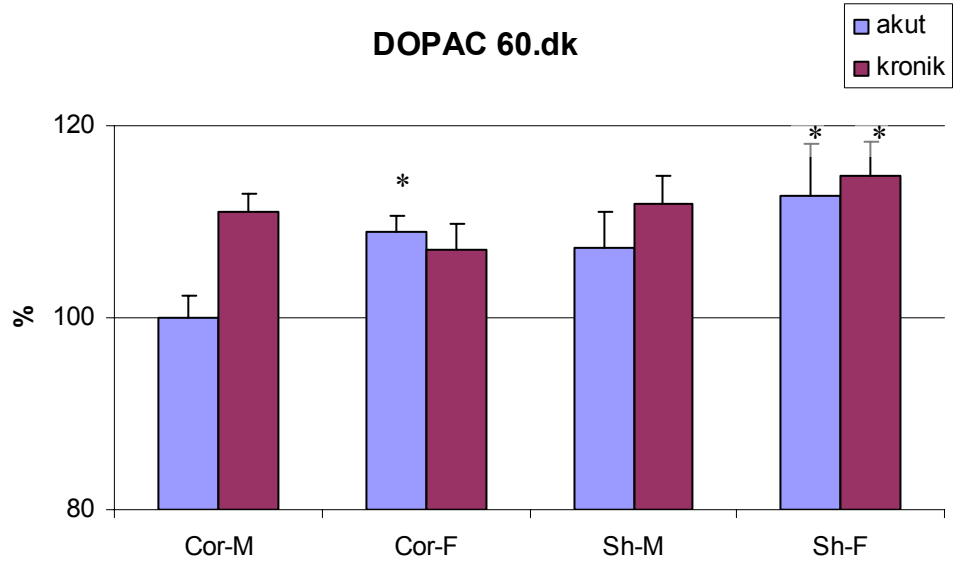
Univariate analizlerde 60 dakikaya bakıldığında lokalizasyon açısından ( $F(1,58) = 7.950$ ,  $p=0.007$ ) ve cinsiyet açısından ( $F(1,58) = 9.747$ ,  $p=0.03$ ) fark olduğu gözlenmekte cinsiyet ve uygulama arasında da enteraksiyon olduğu ( $F(1,58) = 4.800$ ,  $p=0.033$ ) görülmektedir.



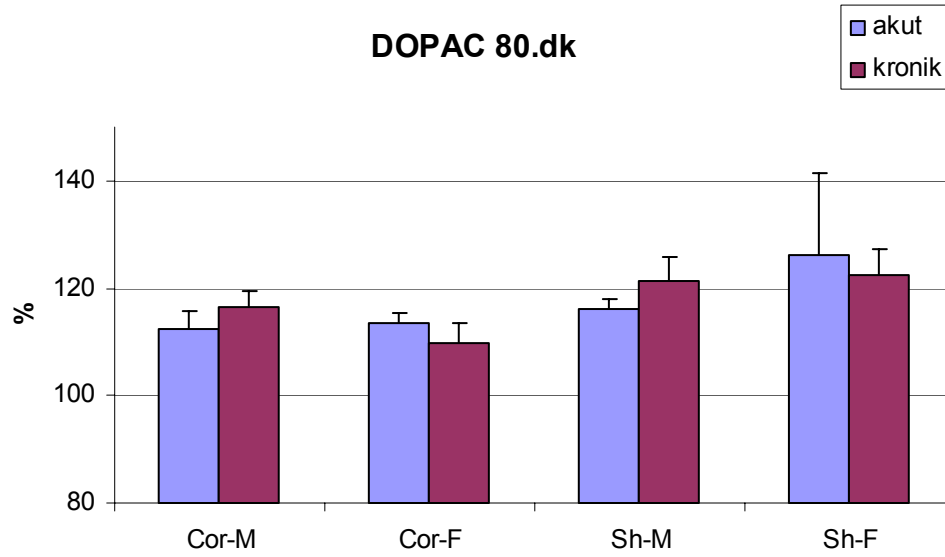
Şekil 19: 20. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına nükleus akkumbens core ve shell de DOPAC yanıtları (\*akut core male'den farklı ( $p<0.05$ ))



Şekil 20: 40. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına nükleus akkumbens core ve shell de DOPAC yanıtları



Şekil 21: 60. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına nükleus akkumbens core ve shell de DOPAC yanıtları. (\*akut core male'den farklı(p<0.05))

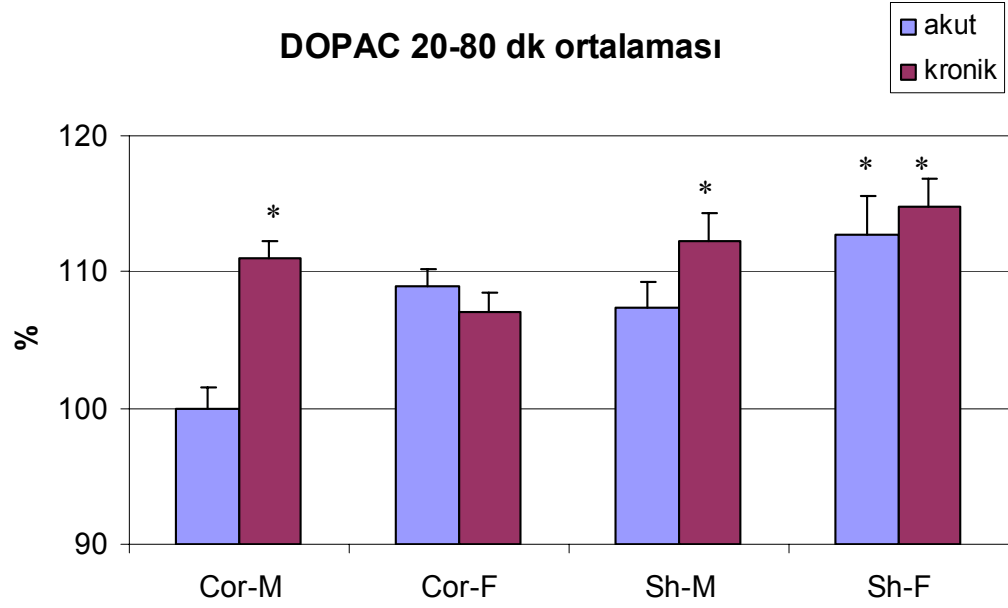


Şekil 22: 80. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına nükleus akkumbens core ve shell de DOPAC yanıtları

DOPAC değerleri için yapılan one way ANOVA analizlerinde; DOPAC 20.dk da ( $F(7,60)=2.407$  ,  $p=0.032$ ), DOPAC 60.dk da ( $F(7,58)=3.920$  ,  $p=0.002$ ), da gruplar arasında fark tespit edilmiştir. Post-Hoc Bonferoni testlerde 20. dk da “akut core male” ile “kronik core male” arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). 60.dk da ise “akut core male” ile “akut core female” arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). “Akut core male” ile hem akut hemde kronik “shell female” arasında fark mevcuttur ( $p<0.05$ ).

One samples t-test ile DOPAC değerlerinin bazal değerden farkına bakıldığı zaman ise; “akut core male” 80.dk da ( $t=3.496$  ,  $p=0.073$ ), akut core female 40.dk ( $t=3.862$  ,  $p=0.006$ ), 60.dk ( $t=8.779$  ,  $p=0.000$ ), 80.dk da ( $t=7.419$  ,  $p=0.002$ ), akut shell male 60. dk da ( $t=2.803$  ,  $p=0.026$ ) ve 80.dk da ( $t=8.208$  ,  $p=0.001$ ), akut shell female 40. dk ( $t=2.467$  ,  $p=0.0507$ ) ve 60. dk da ( $t=3.549$  ,  $p=0.016$ ), kronik core male 20. dk ( $t=2.831$  ,  $p=0.025$ ), 40. dk ( $t=3.685$  ,  $p=0.008$ ), 60. dk ( $t=6.382$  ,  $p=0,000$ ) ve 80. dk da ( $t=5.071$  ,  $p=0,001$ ), kronik core female 60. dk ( $t=3.736$  ,  $p=0,007$ ) ve 80. dk

da ( $t=2.544$  ,  $p=0,038$ ), kronik shell male 40.dk ( $t=3.226$  ,  $p=0,015$ ), 60.dk ( $t=4.625$  ,  $p=0,004$ ) ve 80.dk da ( $t=4.946$  ,  $p=0,002$ ), kronik shell female de ise 20.dk ( $t=2.698$  ,  $p=0,031$ ), 40. dk ( $t=5,364$  ,  $p=0,001$ ), 60. dk ( $t=5.876$ ,  $p=0,001$ ) ve 80.dk da ( $t=4.692$  ,  $p=0,002$ ) istatistiksel olarak anlamlı olarak %100'den farklı bulunmuştur.



Şekil 23: 20-80. dakikaların ortalamasında akut ve kronik nikotin uygulamasına nükleus akkumbens core ve shell de DOPAC yanıtları (\*akut core maleden farklı( $p<0.05$ ))

DOPAC 20-80. dakika ortalamaları için yapılan one way ANOVA testinde gruplar arasında fark tespit edilmiştir ( $F(7,61)=4.213$  ,  $p=0.001$ ). DOPAC 20-80. dakika ortalamaları için yapılan univariate ANOVA analizinde tedavi ( $F(1,61)=8.113$  ,  $p=0.006$ ) ve lokalizasyon ( $F(1,61)=10.312$  ,  $p=0.002$ ) anlamlı olarak farklı bulunmakta tedavi ve cinsiyet arasında ise istatistiksel olarak anlamlı enteraksiyon gözlenmektedir ( $F(1,61)=5.999$  ,  $p=0.018$ ). DOPAC 20-80. dakika ortalamaları için yapılan post-hoc Bonferoni testlerde akut core male ile kronik core male ve kronik



shell male arasında, aynı zamanda akut core male ile hem akut hemde kronik shell female arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

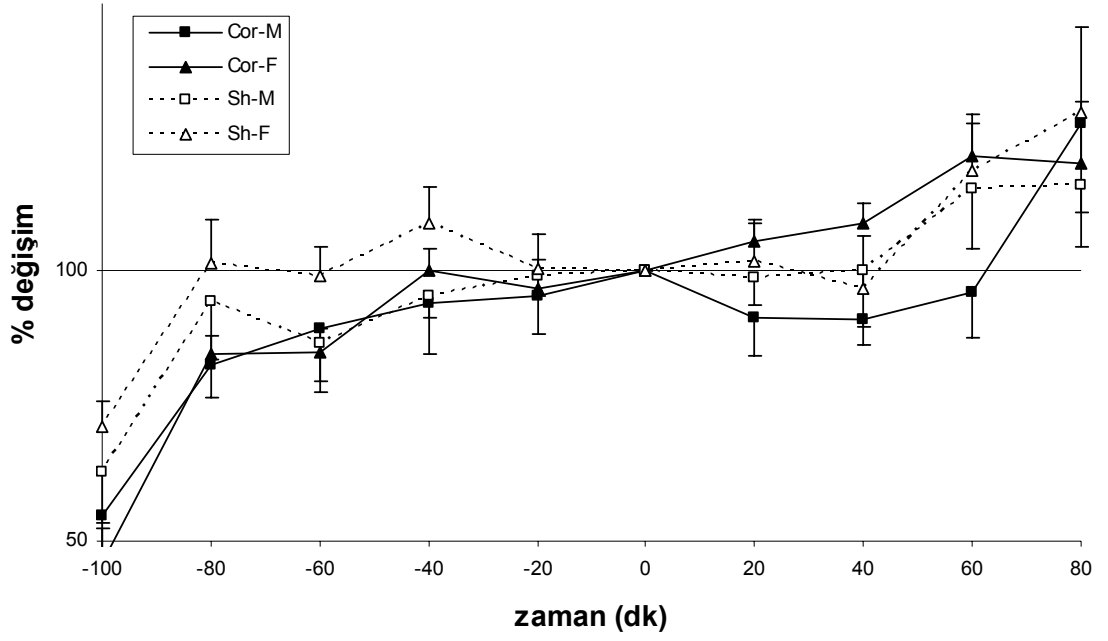
DOPAC 20-80. dakika ortalamaları için yapılan one samples t-test neticesinde; akut core male dışında tüm değerler %100'den istatistiksel farklı olarak tespit edilmiştir. Akut core female ( $t=4.757$ ,  $p=0,002$ ), akut shell male ( $t=2.740$ ,  $p=0,029$ ), akut shel female ( $t=3,439$ ,  $p=0,018$ ), kronik core male ( $t=6.630$ ,  $p=0,000$ ), kronik core female ( $t=3.187$ ,  $p=0,015$ ), kronik shellmale ( $t=3.785$ ,  $p=0,007$ ), kronik shell female ( $t=6.242$ ,  $p=0,000$ ).

DOPAC düzeylerinin belli bir bazal düzeye geldiği tespit edildikten sonra sc. olarak uygulanan nikotine cevapta hem cinsiyet farkı hem de nükleus akkumbenste bölge farkı olduğunu görmekteyiz. Genel olarak shell de nikotine DOPAC yanıtı daha fazladır, aynı zamanda dişilerde de nikotine DOPAC yanıtının daha fazla olduğu gözlenmektedir.

Kronik nikotin uygulanmış gruba, test günü 0.8 mg/kg dozunda sc nikotin uygulanması sonrasında ise yine shell de nikotine DOPAC cevabının daha yüksek olduğu, ancak bu defa erkeklerle dişiler arasında bir ayrım göze çarpmamaktadır.

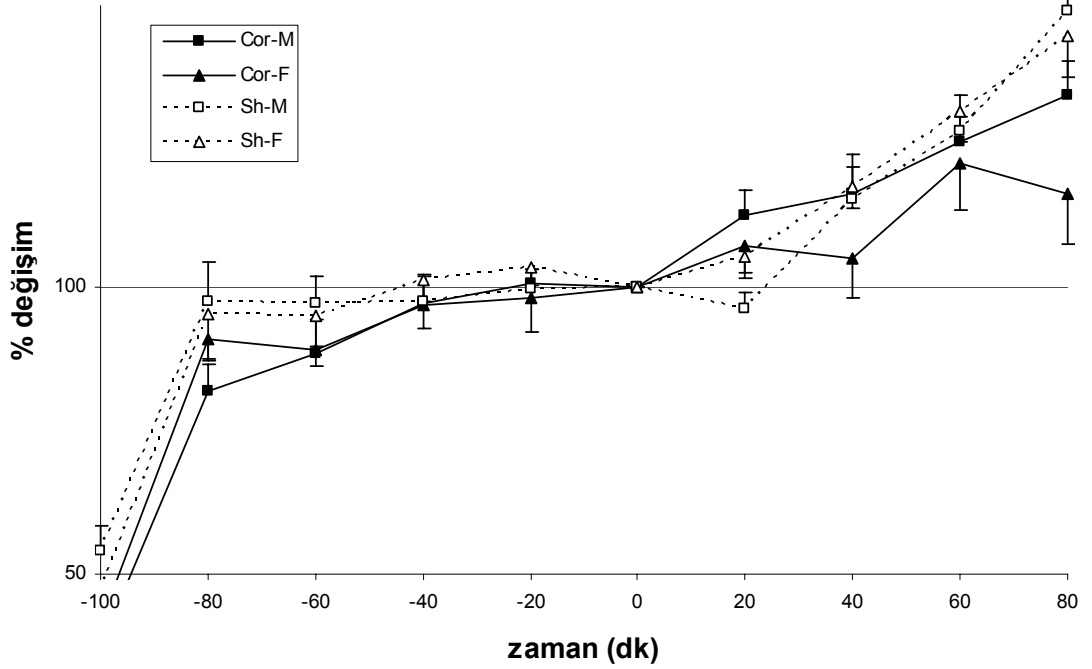
DOPAC düzeylerindeki değişimlere bakıldığı zaman nükleus akkumbenste nikotinin uyardığı dopaminerjik sistemde cinsiyet farkı vardır. Akut nikotin DOPAC düzeylerini dişi nükleus akkumbens core da uyarırken erkek core da uyarmamaktadır. Kronik nikotin ise DOPAC düzeylerini her iki cinsiyette de nükleus akkumbens shell de artırmaktadır.

### HVA-akut

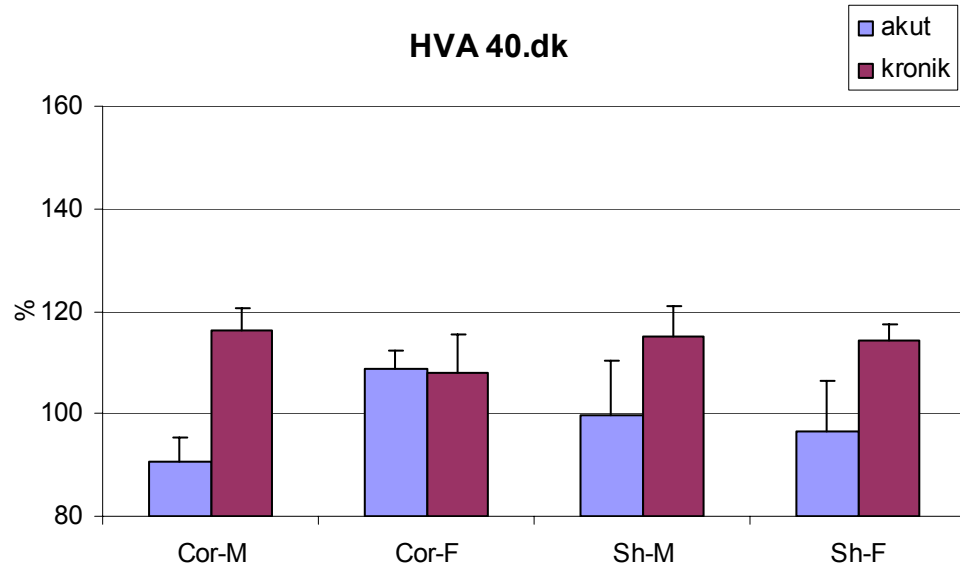


Şekil 24: Akut ve kronik nikotin uygulaması ile HVA düzeylerindeki değişim

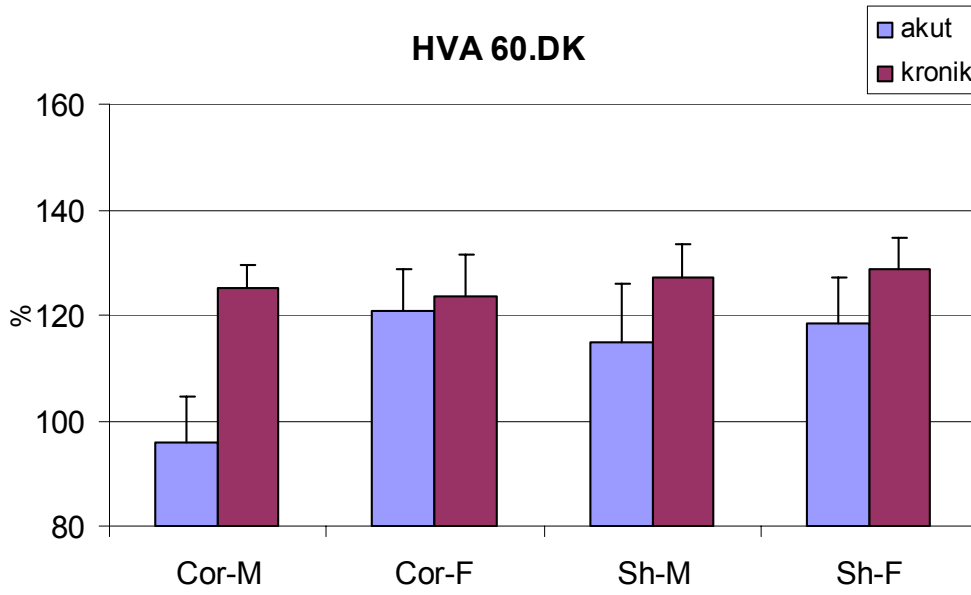
### HVA-kronik



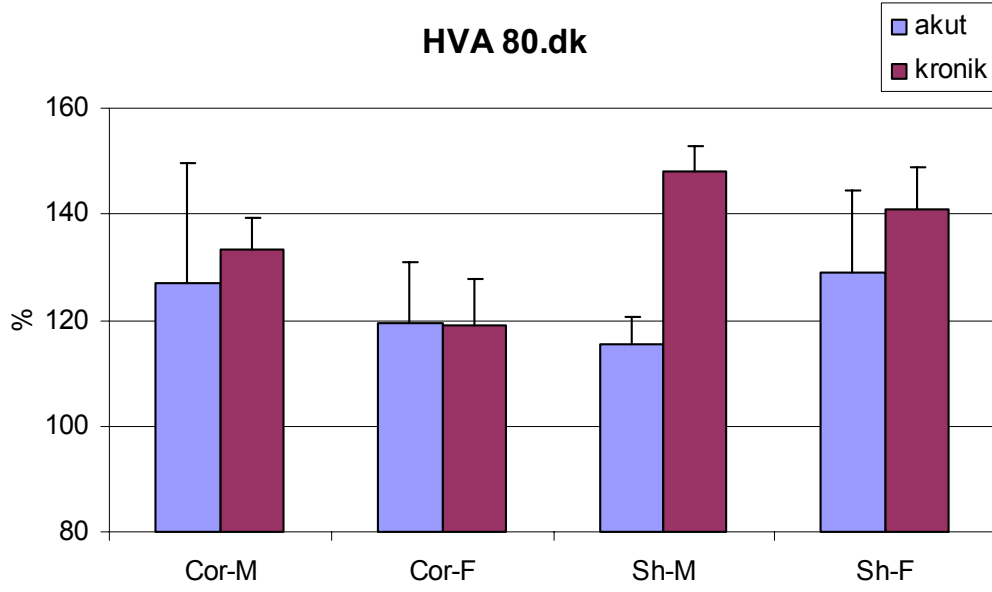
Şekil 25: Akut ve kronik nikotin uygulaması ile HVA düzeylerindeki değişim



Şekil 26: 40. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de HVA yanıtları



Şekil 27: 60. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de HVA yanıtları



Şekil 28: 80. dakika akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de HVA yanıtları

Multivariate ANOVA’da nikotinin uygulama şeklinin anlamlı derecede fark oluşturduğu ( $F(1,58) = 5.726$  ,  $p = 0.02$ ), nikotine karşı HVA yanıtında kronik nikotin etkisinin daha fazla olduğu ( $F(1,58)=9.047$  ,  $p=0.004$ ), özellikle bu farkın da, erkek “core” da en fazla olarak dikkati çekmektedir.

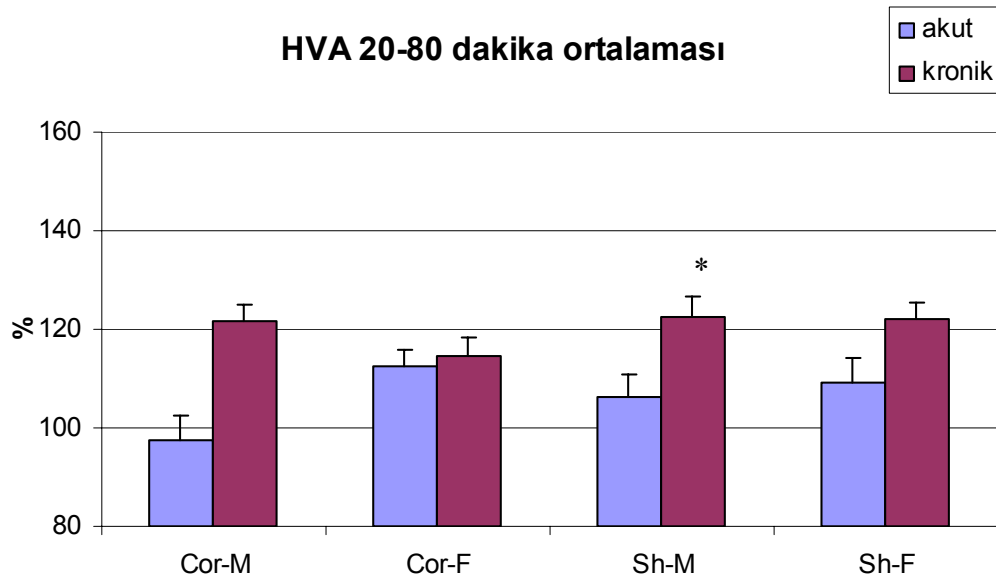
HVA açısından bakıldığı zaman 40 dakikada ( $F(1,58) = 9.047$ ,  $p=0.004$ ) ve 60 dakikada ( $F(1,58) = 5.726$ ,  $p=0.02$ ) nikotin uygulama şeklinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

One samples t-test ile HVA değerlerinin bazal değerden farkına bakıldığı zaman ise; akut core female 40.dk da ( $t=2,501$  ,  $p=0,041$ ) ve 60.dk da ( $t=2,655$  ,  $p=0,038$ ), akut shell male 80. dk da ( $t=3,268$  ,  $p=0,047$ ), kronik core male 20.dk ( $t=2,876$  ,  $p=0,024$ ), 60. dk ( $t=5,602$  ,  $p=0,001$ ) ve 80. dk da ( $t=5,335$  ,  $p=0,001$ ), kronik core female 60. dk da ( $t=2,916$  ,  $p=0,022$ ), kronik shell male 40. dk ( $t=2,642$  ,  $p=0,033$ ), 60. dk ( $t=4,475$  ,  $p=0,004$ ) ve 80. dk da ( $t=9,778$  ,  $p=0,000$ ) ve kronik shell

female 40.dk ( $t=4,506$  ,  $p=0,003$ ), 60. dk ( $t=4,855$  ,  $p=0,002$ ) ve 80. dk da ( $t=5,008$  ,  $p=0,002$ ) istatistiksel olarak bazal değerlerden farklıdır.

HVA düzeylerinin belli bir bazal düzeye geldiği tespit edildikten sonra sc olarak uygulanan akut tek doz nikotine (0,8 mg/kg) yanıtta 60. dakika dışında, diğer zamanlarda gruplar arasında bir fark gözlenmemektedir. 60. dakikada, erkeklerde core ve shell arasında bir fark gözlenmektedir. Erkek sıçanların “shell” bölgesinde HVA düzeyleri daha yüksektir.

HVA düzeylerinin belli bir bazal düzeye geldiği tespit edildikten sonra, sc olarak uygulanan kronik nikotine yanıtta , nükleus akkumbenste bölge farkı cinsiyetten bağımsız olarak ve sadece 80. dakikada gözlenmektedir. Shell de nikotine HVA yanıtı, hem dişilerde hem de erkeklerde daha fazladır



Şekil 29: 20-80. dakikaların ortalamasında akut ve kronik nikotin uygulamasına NAC core ve shell de HVA yanıtları (\*akut core male'den farklı  $p<0.05$ )

HVA 20-80. dakika ortalaması için yapılan one way ANOVA testinde grupların birbirlerinden farklı olduğu ( $F(7,62)=2,724$  ,  $p=0.017$ ), HVA 20-80. dakika

ortalamları için yapılan univariate ANOVA analizinde uygulamanın istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu tespit edilmiştir ( $F(1,61)=13,819$  ,  $p=0,000$ ). Post Hoc testlerde akut core male ile kronik shell male arasında istatistiksel fark olduğu ( $p<0,05$ ) ve akut core male ile kronik core male arasında ise farklılığa eğilim olduğunu söylemek mümkündür ( $p=0,069$ ).

HVA 20-80. dakika ortalamalarının bazal değerlerden farkına bakılan one samples t-test 'te ise akut core female ( $t=2,435$  ,  $p=0,045$ ), kronik core male ( $t=4,732$  , $p=0,002$ ), kronik shell male ( $t=7,659$  ,  $p=0,000$ ), kronik shell female ( $t=5,170$  ,  $p=0,001$ ) bazal değerlerden anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

## IV.BÖLÜM

### TARTIŞMA

Erkek ve dişiler farklıdır. Bu farklılık üreme fonksiyonlarıyla sınırlı değil, beynin yapısal ve fonksiyonel organizasyonu, bilişsel ve davranışsal yeteneklerde de mevcuttur. Cinsiyet hormonlarının beyin gelişiminde hem organizasyonel hemde aktivasyonel etkileri vardır. Genetik cinsiyet gonadal cinsiyeti belirler, fenotipik cinsiyeti ise cinsiyet hormonları ile hayatın embriyonik, perinatal, pubertal ve yetişkinlik dönemindeki deneyimlerin etkileşimi belirler. Biliş ve davranış üzerinde önemli etkisi olan ödül sisteminin yanıt verirliliği, farmakolojik ajanlara ve bağımlılık yapıcı ajanlara hassasiyet, bazı metabolik yolların aktivitesi ve problem çözmede kognitif stratejiler gibi beyin fonksiyonlarıyla ilişkili bazı parametrelerde dikkate alınan cinsiyetle bağlantı vardır [216].

Genel olarak nikotinin tütün içiminin devamını sağlayan birincil bağımlılık yapıcı bileşen olduğu kabul edilir. Bunun bir sonucu olarak tütün bağımlılığı üzerine yapılan psikoloji ve nörobiyoloji alanındaki bir çok araştırma nikotin bağımlılığına neden olan mekanizmalar üzerine odaklanmıştır. Ancak unutmamak gerekir ki sigara bırakmada yardımcı olarak kullanılan nikotin preparatları tütün kullanımı ile alınan nikotinin yerini yeterince dolduramaz [217].

Nikotinin amfetamin ve kokainde olduğu gibi psikositümölan etkinliği bilinmektedir. Bunun yanında nikotinin lokomotor stimölan özelliğinin nükleus akkumbense projekte olan mezolimbik dopamin nöronlarını uyarması ile olduğu bir çok deneysel çalışma ile gösterilmiştir [218]. Diğer bağımlılık yapan psikostimölanlarda olduğu gibi, nikotin kendi kendine ilaç veriminde pekiştirici

olarak davranmakta ve nikotinin ödül etkisi olan bir bağımlılık yapıcı madde olduğuna işaret etmektedir [219]

İlk çalışmanın sonuçlarına göre nikotinin dopaminerjik sistem üzerinde etkinliğinin dişi gonadal hormonlardan etkilendiği söylenebilir. Yalancı operasyon uygulanan dişilerde DA salıverilmesindeki artış gonadektomili dişilerden anlamlı ölçüde daha yüksektir. Cinsiyet ve gonadektomi arasındaki anlamlı etkileşim, gonadektominin DA yanıtını sadece dişilerde engellemiş olmasından kaynaklanmıştır. Laboratuvarımızda yapılan bir diğer çalışmada akut nikotin enjeksiyonuna nükleus akkumbensta dopamin salıverilmesi cevabı dişilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [220]. Gonadektomi dişilerde nikotine dopamin cevabını azaltmış, sham dişilerle arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir. Gonadektomili erkeklerde nikotine dopamin cevabı artmış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir.

Santral dopaminerjik iletinin regülasyonunda cinsiyet farkı vardır [221]. Dişi sıçanların ekstrasellüler DA konsantrasyonları proestrus ve estrus fazlarında diestrus veya ovariectomiye göre daha yüksektir. Ekstrasellüler DA konsantrasyonuna erkek sıçanların kastrasyonu etkili değildir. Sıçanda testiküler hormonlar değil, endojen ovarian hormonları ekstrasellüler striatal DA konsantrasyonunu modüle eder [178]. Bu fark dişi sıçanların erkelerden sinaptik aralıktaki DA düzeylerini artıran psikostimülanların toksik ve pekiştirici etkilere daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir [222].

Bir çok nörotransmitter sistemde cinsiyet farkı vardır. Seksüel dimorfizm gösteren bir çok ileti sisteminin içersinde katekolaminler ve özellikle dopaminerjik sistem en çok ilgiyi çekmiştir. Cinsiyet hormonları öğrenme ve bellek prosesleriyle



ilgili önemli bir alan olan hipokampusu etkiler. Öğrenme ve bellekte olduğu gibi bağımlılık davranışında da cinsiyet farkı vardır [216].

Nikotinin kısa süreli uygulanması asetilkolin salınması ve ekstrasellüler dopamin düzeylerini artırır [223]. Nikotin mezolimbik sistemi nükleus akkumbens değil ventral tegmental alan yoluyla aktive eder [99]. Bunun yanında nikotinin dopaminerjik nöronlarının presinaptik reseptörleri aracılığıyla dopamin salınımını artırdığı belirtilmektedir [12].

Erkek ve dişide üriner nikotin metabolitlerinde metabolizma farkını, elde edilebilirliği ve etkin yarı ömrünün farklı olduğunu gösteren cinsiyet farkı bulunmuştur [224].

Dopaminerjik sistem üzerindeki hormonal etkiler nikotine cevapta cinsiyet farkının altındaki bir mekanizma olabilir. Östrojen ve progesteron dopamin sisteminin fonksiyonunu kompleks bir yolla modüle edebilir [225]. Östrojen aynı zamanda ovariektomili sıçanların beyinlerinden hazırlanmış striatal kesitlerde nikotine bağlı dopamin salınımını [226] ve nikotinik ligand <sup>125</sup>I-bungarotoksinin suprakiazmatik nükleusa bağlanmasını artırır [227]. Kanıt ve arkadaşları lokomasyona nikotin etkisiyle cinsiyet ve ovarian hormonların interaksiyonuna bakmışlar , ovariektomili sıçanlardaki bu çalışma nikotinin lokomotor aktive edici etkisinin gonadal hormonlar tarafından artırıldığına kanıtlar sağlamaktadır [228]. Bu etkinin en muhtemel mekanizması dişi hormonların lokomotor aktivitenin iletiildiği mezolimbik dopamin sistemiyle enteraksiyonunu içerir [216].

Sigara içiminin kognitif fonksiyonlar üzerine cinsiyete spesifik etkileri vardır; sözel görevlerde erkeklerin performansını iyileştirir, dişilerde subjektif güveni artırır, bu şekilde problem çözmede tercih edilen stratejiyi etkiler [229]. Sigara içimiyle

cinsiyet arasında sözel test esnasında anlamlı etkileşim mevcuttu; erkeklerde sigara SRL' de (Skin resistance level) artış, dişilerde ise azalma yapmıştır. SRL üzerindeki akut sigara içme manipasyonu sigaranın erkeklerde relaksasyon, dişilerde uyanıklık oluşturduğunu göstermektedir [230].

1980 li yıllarda in vivo mikrodializ tekniğinin kullanılmaya başlamasıyla, bağımlılık yapıcı maddelerin özellikle mezolimbik sistemin en önemli sonlanım yerlerinden biri olan nükleus akkumbens hücre dışı dopamin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgu; Di Chiara ve Imperato'yu bunun bağımlılık yapan maddelerin bir karakteristiği olduğu yolunda düşünmeye sevk etmiştir [113]. İlk çalışmalarda nükleus akkumbensin ventromedial yerleşimli "shell" ve dorsolateral yerleşimli "core" gibi heterojenik bir yapısı olduğuna dikkat edilmemiştir. Nükleus akkumbensin bu iki ana yapısı anatomik olarak ayrılmış, ve farklı projeksiyon alanları ve farklı fonksiyonlara sahiptir [60]. Nikotinin akut enjeksiyonu "shell"de dopamin artışı yaparken akkumbens "core"da ise hücre dışı dopamin düzeyinde bir değişiklik oluşturmamıştır [70, 231, 232]. Ancak sıçanlara tekrarlayan nikotin enjeksiyonları uygulandığında, medial shell'deki dopamin yanıtı azalırken [231], accumbens core'da ise selektif olarak bir duyarlılaşma ortaya çıkar [70, 231, 232]

Nükleus akkumbens "core"a gelen dopaminergic projeksiyonlarının, psikostimülan maddelerin lokomotor stimülan etkisini ilettiği düşünülür çünkü "core"daki dopamin terminallerinin selektif olarak lezyona uğratılması amfetaminin uyardığı hiperaktiviteyi artırırken, medial "shell" lezyonu buna neden olmaz [233]. Ancak duyarlılaşmış dopamin yanıtı bir NMDA glutamaterjik reseptör antagonisti ya da ibogaine ile inhibe olurken duyarlılaşmış lokomotor yanıt bu ilaçlardan etkilenmemektedir [234]. Bazı çalışmalarda ise, nikotin ile önceden karşılaşmış hayvanlarda D-amfetaminin lokomotor etkileri duyarlılaşırken, akkumbens "core"

daki dopamin cevabını duyarlılaştırır [235]. Nikotinle duyarlılaşmış lokomotor aktivite, nükleus akkumbenste dopamine artmış postsinaptik yanıt ile ilişkilidir [236]

Nikotinle kendi kendine ilaç verim deneyleri zordur ve kendi kendine verilen nikotinin DA artışına neden olduğu henüz gösterilememiştir. Amfetamin ve kokain kendi kendine verimi rastlantısal olmayan ilaç veriminden daha fazla beklenen DA artışına neden olur [237]. Ito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kendi kendine verilen kokain nükleus akkumbensin her iki alt biriminde DA artışına neden olmuştur. Ancak şartlı pekiştirmeye cevap olarak, ilaç ödülünün olmadığı durumda, her iki alt birimde de DA üzerine herhangi bir etki yoktur. Ancak şartlı uyarının rastlantısal olmayan bir şekilde verilmesi, DA artışını nükleus akkumbens medial “shell”de değil “core”da gerçekleştirmiştir [238]. Son zamanlarda yapılan çalışmada ise akkumbens “core”da yapılan selektif eksitotoksik lezyon, şartlı pekiştiricinin kokain arama davranışı üzerine etkisini bozduğunu göstermektedir. Bu sonuç nükleus akkumbens “core”un şartlı pekiştirici cevabın altta yatan nörobiyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir [239]. Medial “shell”deki nöronlar uyarıcı ve motivasyonel özelliklerinden çok, kokain tarafından uyarılan şartlı uyarana yanıtın yoğunluğunu iletir. Veriler “shell”deki nöronların “core”dan çıkan davranışsal çıktıları, davranışların ifadelerinin amplifiye edilmesi ile etkilemektedir [239, 240].

Amfetamin ve kokaine bağlı nükleus akkumbensteki DA artışı nükleus akkumbenste sinaptik aralık yerine lifler boyunca bulunan DA transportelerine etkileri ile olurken [63], sistemik nikotin enjeksiyonuna bağlı nükleus akkumbensteki DA artışı, daha ziyade ventral tegmental alandaki (VTA) hücre gövdelerindeki yada gövdeye yakın olan uyarı akışını etkileyen reseptörlerce iletilir [241, 242]. Nikotin

enjeksiyonu “burst” tipi ateşleme yapan ortabeyin dopamin nöronlarının oranını artırır [243], ve bu nöronların artmış ateşlemesi dializ probuyla örneklenen hücre dışı DA konsantrasyonunda artışa neden olur [244]. VTA’daki dopamin nöronları üzerindeki NMDA reseptörlerinin uyarılması “burst” tipi ateşleme yapan nöron oranını artırırken [245], nukleus akkumbens “shell”de akut nikotin ve “core”da tekrarlayan nikotinle oluşan DA akışı NMDA reseptör antagonistlerinin nikotin enjeksiyonu öncesi verilmesi ile zayıflar ya da yok olur [64, 234].

Bağımlılık yapan psikostimülan maddeler, medial akkumbenste “shell” ve “core”da DA artışını farklı olarak etkiler. Kokain [246] ve amfetaminle [233] yapılan son çalışmalar, pekiştirici etkilerini oluşturmak için medial “shell”de artmış DA salımına gereksinim duyarken, akkumbens “core” DA salımını desteklememektedir. Buna karşın pekiştirmenin ikincil-emir programındaki şartlı bir uyarana yanıtta artmış bir DA salımına her iki alt birimde de gereksinim görülmektedir [238, 247, 248]. “Core”a giden DA projeksiyonlarının sensitizasyonu daha çok, Pavlovian ya da ilacın gelmesini bekleyen şartlı uyarana yineleyen yanıtlarda ortaya çıkar. Önceden nikotin verilmiş hayvanlarda nikotin uygulaması, akkumbensin altbirimlerinde önemli ve sürekli bir DA artışına neden olur [70, 232]. Donny ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nikotinin, kendi kendine verme paradigmasında hem primer pekiştirici olarak hemde non asosiyatif mekanizmalarla başka bir nötral uyarının pekiştirici etkisini potansiyalize ederek operant davranışı etkileyebildiği gösterilmiştir. Deney hayvanlarında nikotin kendi kendine veriminin ve tütün içiminin son mekanizmaya bağlı olduğunu düşünmektedirler [249].

Pelet yem ya da sukroz gibi doğal ödülün verilmesi, nüleus akkumbenste DA artışına neden olur [250, 251]. Pelet yemin tüketimi özellikle medial “shell”de DA

artışı ile ilişkili iken, ancak uyarının sunulması (yiyeceğin kokusu vs.) selektif olarak akkumbens “core”da DA artışına neden olur [251]. Eğer hayvanın sonrasında yiyeceğe erişimine izin verilirse aynı zamanda “core”da da DA cevabı sensitize olur. Ayrıca aç sıçanlarda bir yiyecek ödülüne yanıtta, pekiştirmenin yem pelleti sayısı ile ölçüldüğü cevap büyüklüğü ile değil, daha çok yanıt oranıyla ilişkili olan, medial “shell”de DA artışı ile ilişkilidir [252]. Medial “shell”e DA projeksiyonlarının temel görevi, bu altbirimde artmış hücre dışı DA ile eşleştirilmiş davranışın sonuçlarından çok hoş giden özelliklerini belirlemektir. Bu nedenle davranışların kendisi medial “shell”deki hücre dışı DA artışının büyüklüğüyle ilişkili olan pekiştirici özellikler kazanır [253].

Çok açık olarak pekiştirici olmasına rağmen, nikotin güçlü öforizan etkiye sahip görünmemektedir. Hatta bazı durumlarda nikotin belirgin olarak aversiftir ve bu etki VTA’dan projekte olan DA salgılayan nöronların uyarılmasına bağlıdır [254-256]. Aynı zamanda kendi kendine ilaç verme paradigmasında nikotin için cevap verme mezolimbik DA nöronlarında artmış dopamin salımına bağlıdır [99, 219].

Akkumbens “core”a DA projeksiyonlarının birincil rolü Pavlovian yada kompulsif ödül arayıcı davranışı için bir aracılıkla ilişkilidir. Nükleus akkumbens “core”da artmış DA akışı davranışın primer ödül verilmesi ile pekiştirilen hayvanlarda kompulsif ilaç arama davranışını başlatır ve devamını sağlar. Böylece bu cevabın sensitizasyonu bağımlılığa geçişte önemli bir rol oynar. İlaçlarla ön tedavi edilen hayvanlara psikostimülan ilaçların verimi ile nükleus akkumbens medial “shell” ve “core”da DA artışı ilaç arama davranışında tamamlayıcı bir etkisi olabilir. Akumbens “core”daki sensitize olmuş DA artışı ilaç ilişkili uyarıya karşı

kompulsif ilaç arama davranışının ihtimalini artırırken, medial “shell”deki DA artışı davranışın hoşça giden değerini artırarak bu etkiyi davranış üzerinde amplifiye eder .

Daha önce yapılan çalışmalarda DA sistemlerinde cinsiyet farklılığı saptanmıştır. Laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada nikotinin etkileri açısından dişi ve erkek sıçanlarda farklı etkiler olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada, erkek sıçanlarda uzun süreli nikotin uygulaması nikotinik reseptör sayısında artışa neden olurken dişi sıçanlarda böyle bir etkinin olmadığı gösterildi [14].

Nikotinin reseptör dışında, bugüne kadar yapılan hayvan ve insan çalışmalarında öğrenme, bellek ve lokomotor gibi davranış üzerindeki etkilerinde de cinsiyet farklılığı olduğu gösterilmiştir. Gerek bağımlılık mekanizmalarının anlaşılmasında, gerekse nikotin bağımlılığının önlenmesinde uygulanacak yöntemlerin seçiminde cinsiyet farklılıklarının ve etkili olduğu ödül merkezlerinin ortaya konması önemlidir.

Laboratuvarımızda in-vivo mikrodializ yöntemi ile yaptığımız akut nikotin uygulamasının dopamin düzeylerini dişi sıçanlarda daha belirgin arttırdığı gözlenmiştir [220].

İkinci çalışmamızda akut ve kronik nikotin uygulanmış dişi ve erkek sıçanların *n. accumbens* bölgesinin “core” ve “shell” bölgelerine yerleştireceğimiz mikrodializ problemleri ile elde edilen ekstraselüler sıvıda dopamin metabolitlerinin miktarlarını araştırdık.

Elde ettiğimiz verilerin ışığı altında, “core” ve “shell” bölgelerine yapılan akut ve kronik nikotin uygulamalarında genel olarak erkek ve dişi sıçanlarda belirgin olan sonuç, erkeklerde akut uygulamalarda “core” bölgesinde dopamin metabolit artışı gözlenmezken, kronik nikotin uygulamasında yanıt alındı. Dişilerde ise, hem akut hem kronik nikotin uygulamalarında hem “core” hem de “shell bölgesinde”

dopamin metaboliti artışı gözlemlendi. DOPAC için nikotin uygulamasından sonra 60. dakikada lokalizasyon farkı gözlemlendi, dişilerin shell bölgesinde artışı core bölgesine göre daha yüksekti. Genelde akut nikotin uygulamasında 60. dakikada dişilerin DOPAC artışı, erkeklere göre daha yüksek olarak bulundu. Erkek sıçanlarda “core” da akut ve kronik nikotin uygulamalarında belirgin bir yanıt farkı saptandı. Bu durum dişi sıçanlarda gözlemlenmedi.

DOPAC düzeylerindeki değişimlere bakıldığında zaman nükleus accumbens'te nikotinin uyardığı dopaminergik sistemde cinsiyet farkı vardır. Akut nikotin, DOPAC düzeylerini dişi nükleus accumbens “core” da uyarırken erkek “core” da uyarılmamaktadır. Kronik nikotin ise DOPAC düzeylerini her iki cinsiyette de nükleus accumbens shell de artırmaktadır.

Aynı durum 80. dakikaya kadar HVA için de gözlemlenmektedir. Akut nikotin HVA düzeylerini dişi nükleus accumbens “core” da uyarırken erkek “core” da uyarılmamaktadır. Kronik nikotin ise DOPAC düzeylerini her iki cinsiyette de nükleus accumbens “shell” de artırmaktadır.

HVA da uygulama farkı gözlemlendi. 40. dakika 60. dakika erkek sıçan diyaliz örneklerinde “core” da kronik uygulamalarda daha yüksek HVA düzeyleri bulundu. Bu fark 80. dakikada kaybolurken erkek sıçanların 80. dakikasında bu kez “shell” bölgesinde akut ve kronik uygulama farkı gözlemlendi. Kronik nikotin uygulamasında HVA yanıtı “shell” de daha yüksekti.

Bu sonuçlar bir araya getirildiğinde, erkek ve dişilerin, akut ve kronik nikotin uygulamasının nucleus accumbens “core” ve “shell” bölgelerindeki dopamin yanıtında farklılıklar olduğunu gözlemlenmektedir. Erkek sıçanların “core” bölgesi akut nikotin uygulamasına dopamin salımı açısından yanıt vermezken, dişi sıçanlarda

yanıt gözlenmektedir. Kronik nikotin uygulamasına ise her iki cinsiyet de yanıt vermektedir.

Nükleus akkumbens farklı fonksiyonlara sahip “core” ve “shell” olarak iki temel alt birim içermektedir [59]. Anatomik olarak “shell”, amigdala gibi önemli bir limbik sistemin uzantısı olarak görünmekte iken, “core” daha çok dorsal striatumla ilişkili görünmekte ve major projeksiyonlarını motor fonksiyon kontrolü ile ilişkili beyin bölgelerine gönderir [60]. Daha önce nikotinle hiç karşılaşmamış sıçanlara akut sistemik nikotin uygulaması özellikle nükleus akkumbens shell’de DA artışı oluştururken, “core”da az yada hemen hiç bir değişiklik gözlenmez [62]. Bağımlılık yapıcı maddelerin ödül etkisinin nükleus akkumbens shell’de oluşan DA salımına ve lokomotor uyarıcı etkinin de “core”daki DA reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olduğu düşünülebilir. Bağımlılık yapıcı etki erkeklerde “shell” üzerinden gerçekleşirken, dişilerde ise daha ilk nikotin uygulamasında hem “shell” hem de “core” un dopamin metabolitlerini artırması, her iki bölgenin de aktive olmasının bir göstergesidir. Belki de kadınlarda sigarayı bırakmanın daha zor olması nikotinin ilk alımından sonra bile nükleus akkumbens deki her iki bölgenin de uyarılmasından kaynaklanmaktadır.

Nikotin etkilerindeki cinsiyet farklılığının ve etkili olduğu ödül merkezlerinin anlaşılması, nikotin bağımlılığa neden olan mekanizmaların aydınlatılmasında ve nikotin bağımlılığının önlenmesinde önemli bilgiler sağlayacaktır.

Çalışmamız genel olarak değerlendirildiğinde nükleus akkumbenste nikotinin uyardığı dopaminerjik aktivitede bir cinsiyet farkı olduğu , akut nikotinin DOPAC düzeylerine bakıldığı zaman nükleus akkumbens core’da dişilerde dopaminerjik aktiviteyi artırdığı ancak erkeklerde değiştirmedeği görülmektedir. Kronik nikotin



uygulamasının ise her iki cinsiyette de “shell”de dopaminerjik aktiviteyi artırdığı söylenebilir. HVA açısından bakıldığında, akut nikotin nükleus akkumbens “core”da yine dişilerde dopaminerjik aktiviteyi artırırken erkeklerde artırmamaktadır. Kronik nikotin uygulaması ise yine her iki cinsiyette hem “core” hemde “shell”de dopaminerjik aktivite artışına neden olmaktadır.

Beyin ve davranışlardaki cinsiyet farkının belirlenmesi davranışların temelindeki mekanizmaları açıklamamıza izin vereceği gibi klinik hastalıkları anlamamıza ve tedavi stratejileri geliştirmemize yardımcı olacaktır [216].

## ÖZET

### **Nikotinin Beyindeki Ödül Sistemleri Üzerindeki Etkisinde Cinsiyet Farklılığı**

Dopaminin nikotinin ödül etkisinde büyük bir rolü olduğu nükleus akkumbenste (NAC) nikotin DA iletimini artırır. NAC iki farklı altbirimden oluşmaktadır; limbik sistemin bir uzantısı olan “shell” ve nigrostriatal Daerjik sistemle yakın bağlantısı olan “core”. Erkek sıçanlarda, “shell “ ve “core” nikotin uygulamasına yanıt bakımından da farklıdır: akut nikotin uygulaması “shell”de DA iletimini ve enerji metabolizmasını uyarırken tekrarlayan nikotin “shell”de davranışsal duyarsızlaşma ve azalmış DA yanıtına neden olurken “core”da DA artışına neden olur. Kemirgenlerde nikotin etkisinde cinsiyet farkı tespit edilmiştir ve erkek ve kadın sigara içme davranışı açısından farklıdır. Bizim hipotezimiz nikotinin NAC’in DAerjik fonksiyonları üzerindeki etkisinde farklılıklar olduğu ve tedavi süresi, NAC bölgesi ve cinsiyet arasında etkileşim olduğudur.

Hücre dışı sıvı örnekleri her 20 dk.da mikrodializ probu yardımıyla NAC’den toplandı ve dopamin ve metabolit düzeyleri HPLC-EC’de analiz edildi.

İlk çalışma gonadal hormonların akkumbel “core”da nikotine bağlı dopamin yanıtlarına etkilerini ortaya koymak için yapıldı. Cinsiyet (erkek, dişi) ve gonadektomi (sham, gdx) olmak üzere 2x2 faktöryel deney deseni uygulandı. Bazal düzeyler elde edildikten sonra, nikotin (0.8mg/kg,s.c) uygulandı. Sham dişiler nikotine sham erkeklerden daha yüksek DA yanıtı verdiler. Gonadektomi dişi sıçanda nikotinle uyarılmış dopamin düzeylerini elimine ettiği için 20. dk.da istatistiksel anlamlı cinsiyet x gdx etkileşimi tespit edildi, ancak benzer sonuçlar erkeklerde gözlenmedi; post-hoc testler gdx ve sham opere dişiler arasında sham dişilerde daha yüksek olmak üzere anlamlı fark tespit etmiştir (20 ve 40.dk’da). Gdx

dişi sıçanlar akkumbel “core”da nikotine bağlı DA salımında erkek sıçanlardan farklı değildiler.

İkinci çalışmada sıçanlar SF yada nikotin (0.4 mg/kg,sc.baz) ile 7 gün tedavi edildiler ve DOPAC düzeyleri sistemik nikotin dozu (0.8 mg/kg) öncesi ve sonrasında analiz edildi.

Varyans analizinde zaman ( $p<0.001$ ), lokalizasyon ( $p<0.05$ ) anlamlı etkenler olarak ortaya çıkmış ve etkileştikleri gözlenmiştir ( $p<0.005$ ). Her grubun bazal düzeyden farkı için tek örnekli t-testi yapılmıştır. NAC core akut uygulama dışındaki tüm gruplarda, nikotin uygulamasını takşben DOPAC düzeyleri anlamlı olarak bazal düzeyden farklı olarak tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Cinsiyet, uygulama (akut,kronik) ve lokalizasyon (core,shell) faktörler ve 20-80 dk.daki ortalama DOPAC düzeyleri bağımlı değişken olarak ANOVA uygulandı. Uygulama ve lokalizasyon anlamlı etkenler olarak ortaya çıkmaktadır ( $p<0.005$  her ikisi için). Kronik tedaviyi takiben düzeyler akuttan yüksek, ve “shell”deki düzeyler “core”dan yüksektir. Akut ve kronik uygulamada dişiler arasında fark tespit edilmezken, cinsiyet ve uygulama arasında bir etkileşim tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ), erkeklerde “core”da daha belirgin olmak üzere kronik tedavi sonrası daha yüksek DOPAC düzeyleri tespit edilmiştir.

Bizim bulgularımız NAC DA iletimi ölçümlerine göre nikotin ödülü cinsel olarak dimorfiktir ve dişi gonadal hormonlar bu farklılığın temelinde yatmaktadır.

## **SUMMARY**

### **Sex Differences of Nicotine Effect on Brain Reward System**

Nicotine increases dopaminergic transmission in the nucleus accumbens (NAC), where dopamine (DA) has a major role in the rewarding effects of nicotine. The NAC is composed of two different subdivisions, the shell; an extension of the limbic system and the core; closely linked to the nigrostriatal DAergic system. In male rats, the shell and core differ as well in their responses to nicotine administration: Acute nicotine administration stimulates DA transmission and energy metabolism in the shell, while repeated nicotine induces behavioral sensitization and a reduced DA response in the shell but increased DA overflow in the core. Sex differences are observed in the effects of nicotine in rodents and men and women differ in smoking behavior. We hypothesized that there would be differences in the effects of nicotine on DAergic function in the NAC and interaction with duration of treatment, sex and NAC region.

Extracellular fluid samples were collected in every 20 min. via microdialysis probes from the NAC, and dopamine and its metabolites levels were determined using HPLC-EC.

The first study was undertaken to depict the contribution of gonadal hormones on nicotine-induced release of dopamine in accumbal core in rats. A 2 x 2 factorial design was employed with sex (male, female) and gonadectomy (sham, gdx) as factors. After obtaining basal levels, nicotine (0.8 mg/kg, s.c.) was administered. Sham operated females had a higher DA response to nicotine than their male counterparts. A significant sex x gonadectomy interaction was observed (at 20 minutes), because while gonadectomy eliminated the nicotine-induced increase in dopamine levels in female rats, no such effect was observed in males; post-hoc

analyses revealed a significant difference between gonadectomized and sham-operated females (at 20 and 40 minutes), with higher levels in the latter. Gonadectomized female rats were not different from male rats with regard to nicotine-induced dopamine release in the accumbal core.

In the second study rats were treated with saline or nicotine (0.4 mg/kg, s.c., base) for 7 days and DOPAC levels were determined, before and after a systemic challenge dose of nicotine (0.8 mg/kg). In multivariate ANOVAs time course ( $p < 0.001$ ), and localization ( $p < 0.05$ ) emerged as significant main effects and interacted ( $p < 0.005$ ). One-sample t-tests were performed to depict the difference from basal levels for each group. In all groups except the male NAC core acute treatment, DOPAC levels were significantly higher than basal levels following nicotine treatment ( $p < 0.05$ ). ANOVAs were performed with sex, treatment (acute, chronic) and localization (core, shell) as factors and mean DOPAC values between 20-80 minutes as the dependent variable. Treatment and localization emerged as significant main effects ( $p < 0.005$  for both). Levels following chronic treatment were higher than acute, and levels in the shell were higher than the core. Furthermore, an interaction was observed between sex and treatment ( $p < 0.05$ ); while no significant difference was observed in females between acute and chronic treatments, in males, higher DOPAC values were observed following chronic treatment, more prominently in the core.

Our findings suggest that nicotine reward is sexually dimorphic as measured by DA outflow in the NAC and that female gonadal hormones may underlie the differences observed.

## KAYNAKLAR

1. SAMHSA, *Substance Abuse and Mental Health Services Administration; mental health and substance abuse emergency response criteria. Interim final rule.* Fed Regist, 2001. **66**(197): p. 51873-80.
2. Brady, K.T. and C.L. Randall, *Gender differences in substance use disorders.* Psychiatr Clin North Am, 1999. **22**(2): p. 241-52.
3. Phoenix, C.H., R.W. Goy, A.A. Gerall and W.C. Young, *Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig.* Endocrinology, 1959. **65**: p. 369-82.
4. Becu-Villalobos, D., A. Gonzalez Iglesias, G. Diaz-Torga, P. Hockl and C. Libertun, *Brain sexual differentiation and gonadotropins secretion in the rat.* Cell Mol Neurobiol, 1997. **17**(6): p. 699-715.
5. Lephart, E.D., T.D. Lund and T.L. Horvath, *Brain androgen and progesterone metabolizing enzymes: biosynthesis, distribution and function.* Brain Res Brain Res Rev, 2001. **37**(1-3): p. 25-37.
6. Becker, J.B. and J.H. Cha, *Estrous cycle-dependent variation in amphetamine-induced behaviors and striatal dopamine release assessed with microdialysis.* Behav Brain Res, 1989. **35**(2): p. 117-25.
7. Becker, J.B., *Estrogen rapidly potentiates amphetamine-induced striatal dopamine release and rotational behavior during microdialysis.* Neurosci Lett, 1990. **118**(2): p. 169-71.
8. Bowman, B.P., S.R. Vaughan, Q.D. Walker, S.L. Davis, P.J. Little, N.M. Scheffler, B.F. Thomas and C.M. Kuhn, *Effects of sex and gonadectomy on cocaine metabolism in the rat.* J Pharmacol Exp Ther, 1999. **290**(3): p. 1316-23.
9. Peto, R., A.D. Lopez, J. Boreham, M. Thun, C. Heath, Jr. and R. Doll, *Mortality from smoking worldwide.* Br Med Bull, 1996. **52**(1): p. 12-21.
10. Pierce, J.P., *International comparisons of trends in cigarette smoking prevalence.* Am J Public Health, 1989. **79**(2): p. 152-7.
11. Osler, M., E. Prescott, N. Godtfredsen, H.O. Hein and P. Schnohr, *Gender and determinants of smoking cessation: a longitudinal study.* Prev Med, 1999. **29**(1): p. 57-62.
12. Levin, E.D., *Nicotinic systems and cognitive function.* Psychopharmacology (Berl), 1992. **108**(4): p. 417-31.
13. London, E.D., R.J. Connolly, M. Szikszay, J.K. Wamsley and M. Dam, *Effects of nicotine on local cerebral glucose utilization in the rat.* J Neurosci, 1988. **8**(10): p. 3920-8.
14. Koylu, E., S. Demirgoren, E.D. London and S. Pogun, *Sex difference in up-regulation of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain.* Life Sci, 1997. **61**(12): p. PL 185-90.
15. Dominiak, P., F. Kees and H. Grobecker, *Changes in peripheral and central catecholaminergic and serotonergic neurons of rats after acute and subacute administration of nicotine.* Klin Wochenschr, 1984. **62 Suppl 2**: p. 76-80.

16. McGehee, D.S. and L.W. Role, *Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons*. *Annu Rev Physiol*, 1995. **57**: p. 521-46.
17. Karlin, A., *Structure of nicotinic acetylcholine receptors*. *Curr Opin Neurobiol*, 1993. **3**(3): p. 299-309.
18. Lena, C. and J.P. Changeux, *Allosteric modulations of the nicotinic acetylcholine receptor*. *Trends Neurosci*, 1993. **16**(5): p. 181-6.
19. Benwell, M.E., D.J. Balfour and J.M. Anderson, *Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human brain*. *J Neurochem*, 1988. **50**(4): p. 1243-7.
20. Collins, A.C., Y. Luo, S. Selvaag and M.J. Marks, *Sensitivity to nicotine and brain nicotinic receptors are altered by chronic nicotine and mecamylamine infusion*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994. **271**(1): p. 125-33.
21. Corrigan, W.A. and K.M. Coen, *Nicotine self-administration and locomotor activity are not modified by the 5-HT<sub>3</sub> antagonists ICS 205-930 and MDL 72222*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1994. **49**(1): p. 67-71.
22. Cooper, E., S. Couturier and M. Ballivet, *Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor*. *Nature*, 1991. **350**(6315): p. 235-8.
23. Lukas, R.J., J.P. Changeux, N. Le Novere, E.X. Albuquerque, D.J. Balfour, D.K. Berg, D. Bertrand, V.A. Chiappinelli, P.B. Clarke, A.C. Collins, J.A. Dani, S.R. Grady, K.J. Kellar, J.M. Lindstrom, M.J. Marks, M. Quik, P.W. Taylor and S. Wonnacott, *International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits*. *Pharmacol Rev*, 1999. **51**(2): p. 397-401.
24. Elgoyhen, A.B., D.S. Johnson, J. Boulter, D.E. Vetter and S. Heinemann, *Alpha 9: an acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells*. *Cell*, 1994. **79**(4): p. 705-15.
25. Wessler, I., C.J. Kirkpatrick and K. Racke, *Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: expression and function in humans*. *Pharmacol Ther*, 1998. **77**(1): p. 59-79.
26. Deneris, E.S., J. Boulter, J. Connolly, E. Wada, K. Wada, D. Goldman, L.W. Swanson, J. Patrick and S. Heinemann, *Genes encoding neuronal nicotinic acetylcholine receptors*. *Clin Chem*, 1989. **35**(5): p. 731-7.
27. Luetje, C.W. and J. Patrick, *Both alpha- and beta-subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors*. *J Neurosci*, 1991. **11**(3): p. 837-45.
28. Lindstrom, J., R. Anand, X. Peng, V. Gerzanich, F. Wang and Y. Li, *Neuronal nicotinic receptor subtypes*. *Ann N Y Acad Sci*, 1995. **757**: p. 100-16.
29. Flores, C.M., S.W. Rogers, L.A. Pabreza, B.B. Wolfe and K.J. Kellar, *A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of alpha 4 and beta 2 subunits and is up-regulated by chronic nicotine treatment*. *Mol Pharmacol*, 1992. **41**(1): p. 31-7.
30. Le Novere, N., M. Zoli and J.P. Changeux, *Neuronal nicotinic receptor alpha 6 subunit mRNA is selectively concentrated in catecholaminergic nuclei of the rat brain*. *Eur J Neurosci*, 1996. **8**(11): p. 2428-39.
31. Luetje, C.W., K. Wada, S. Rogers, S.N. Abramson, K. Tsuji, S. Heinemann and J. Patrick, *Neurotoxins distinguish between different neuronal nicotinic*

- acetylcholine receptor subunit combinations*. J Neurochem, 1990. **55**(2): p. 632-40.
32. Decker, M.W., J.D. Brioni, A.W. Bannon and S.P. Arneric, *Diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: lessons from behavior and implications for CNS therapeutics*. Life Sci, 1995. **56**(8): p. 545-70.
  33. Gotti, C. and F. Clementi, *Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology*. Prog Neurobiol, 2004. **74**(6): p. 363-96.
  34. Bertrand, D., J.L. Galzi, A. Devillers-Thiery, S. Bertrand and J.P. Changeux, *Mutations at two distinct sites within the channel domain M2 alter calcium permeability of neuronal alpha 7 nicotinic receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(15): p. 6971-5.
  35. Lindstrom, J., *Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease*. Mol Neurobiol, 1997. **15**(2): p. 193-222.
  36. Seguela, P., J. Wadiche, K. Dineley-Miller, J.A. Dani and J.W. Patrick, *Molecular cloning, functional properties, and distribution of rat brain alpha 7: a nicotinic cation channel highly permeable to calcium*. J Neurosci, 1993. **13**(2): p. 596-604.
  37. Schoepfer, R., W.G. Conroy, P. Whiting, M. Gore and J. Lindstrom, *Brain alpha-bungarotoxin binding protein cDNAs and MAbs reveal subtypes of this branch of the ligand-gated ion channel gene superfamily*. Neuron, 1990. **5**(1): p. 35-48.
  38. Clarke, P.B., R.D. Schwartz, S.M. Paul, C.B. Pert and A. Pert, *Nicotinic binding in rat brain: autoradiographic comparison of [3H]acetylcholine, [3H]nicotine, and [125I]-alpha-bungarotoxin*. J Neurosci, 1985. **5**(5): p. 1307-15.
  39. Marks, M.J., J.A. Stitzel, E. Romm, J.M. Wehner and A.C. Collins, *Nicotinic binding sites in rat and mouse brain: comparison of acetylcholine, nicotine, and alpha-bungarotoxin*. Mol Pharmacol, 1986. **30**(5): p. 427-36.
  40. Wonnacott, S., *Presynaptic nicotinic ACh receptors*. Trends Neurosci, 1997. **20**(2): p. 92-8.
  41. Vernino, S., M. Amador, C.W. Luetje, J. Patrick and J.A. Dani, *Calcium modulation and high calcium permeability of neuronal nicotinic acetylcholine receptors*. Neuron, 1992. **8**(1): p. 127-34.
  42. Haghghi, A.P. and E. Cooper, *A molecular link between inward rectification and calcium permeability of neuronal nicotinic acetylcholine alpha3beta4 and alpha4beta2 receptors*. J Neurosci, 2000. **20**(2): p. 529-41.
  43. Descarries, L., V. Gisiger and M. Steriade, *Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS*. Prog Neurobiol, 1997. **53**(5): p. 603-25.
  44. Descarries, L., *The hypothesis of an ambient level of acetylcholine in the central nervous system*. J Physiol Paris, 1998. **92**(3-4): p. 215-20.
  45. Elsworth, J.D. and R.H. Roth, *Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease*. Exp Neurol, 1997. **144**(1): p. 4-9.
  46. Kelly, R.B., *Storage and release of neurotransmitters*. Cell, 1993. **72** Suppl: p. 43-53.
  47. Reith, M.E., C. Xu and N.H. Chen, *Pharmacology and regulation of the neuronal dopamine transporter*. Eur J Pharmacol, 1997. **324**(1): p. 1-10.
  48. Sharman, D.F., *The catabolism of catecholamines. Recent studies*. Br Med Bull, 1973. **29**(2): p. 110-5.



49. Rivett, A.J., A. Francis and J.A. Roth, *Localization of membrane-bound catechol-O-methyltransferase*. J Neurochem, 1983. **40**(5): p. 1494-6.
50. Agid, Y., F. Javoy and M.B. Youdim, *Monoamine oxidase and aldehyde dehydrogenase activity in the striatum of rats after 6-hydroxydopamine lesion of the nigrostriatal pathway*. Br J Pharmacol, 1973. **48**(1): p. 175-8.
51. Yang, H.Y. and N.H. Neff, *The monoamine oxidases of brain: selective inhibition with drugs and the consequences for the metabolism of the biogenic amines*. J Pharmacol Exp Ther, 1974. **189**(3): p. 733-40.
52. Kornetsky, C., *Functional, anatomical and pharmacological aspects of central motivational systems: a tribute to James Olds. Introduction*. Fed Proc, 1979. **38**(11): p. 2445.
53. Olds, J. and P. Milner, *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain*. J Comp Physiol Psychol, 1954. **47**(6): p. 419-27.
54. Delgado, J.M., W.W. Roberts and N.E. Miller, *Learning motivated by electrical stimulation of the brain*. Am J Physiol, 1954. **179**(3): p. 587-93.
55. Koob, G.F., H.T. Le and I. Creese, *The D1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 increases cocaine self-administration in the rat*. Neurosci Lett, 1987. **79**(3): p. 315-20.
56. R.J.M. Niensik, R.M.A.J., L.M.W. Kornet, J.M. van Ree, *Drugs of abuse and addiction : Neurobehavioral toxicology*. 1999: CRC Press.
57. Skagerberg, G., O. Lindvall and A. Bjorklund, *Origin, course and termination of the mesohabenular dopamine pathway in the rat*. Brain Res, 1984. **307**(1-2): p. 99-108.
58. Jaber, M., S.W. Robinson, C. Missale and M.G. Caron, *Dopamine receptors and brain function*. Neuropharmacology, 1996. **35**(11): p. 1503-19.
59. Zahm, D.S. and J.S. Brog, *On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum*. Neuroscience, 1992. **50**(4): p. 751-67.
60. Heimer, L., D.S. Zahm, L. Churchill, P.W. Kalivas and C. Wohltmann, *Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat*. Neuroscience, 1991. **41**(1): p. 89-125.
61. Larson, E.R. and M.A. Ariano, *D3 and D2 dopamine receptors: visualization of cellular expression patterns in motor and limbic structures*. Synapse, 1995. **20**(4): p. 325-37.
62. Pontieri, F.E., G. Tanda, F. Orzi and G. Di Chiara, *Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs*. Nature, 1996. **382**(6588): p. 255-7.
63. Nirenberg, M.J., J. Chan, A. Pohorille, R.A. Vaughan, G.R. Uhl, M.J. Kuhar and V.M. Pickel, *The dopamine transporter: comparative ultrastructure of dopaminergic axons in limbic and motor compartments of the nucleus accumbens*. J Neurosci, 1997. **17**(18): p. 6899-907.
64. Schilstrom, B., G.G. Nomikos, M. Nisell, P. Hertel and T.H. Svensson, *N-methyl-D-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens*. Neuroscience, 1998. **82**(3): p. 781-9.
65. Grady, S., M.J. Marks, S. Wonnacott and A.C. Collins, *Characterization of nicotinic receptor-mediated [3H]dopamine release from synaptosomes prepared from mouse striatum*. J Neurochem, 1992. **59**(3): p. 848-56.

66. Freeman, G.B., K.A. Sherman and G.E. Gibson, *Locomotor activity as a predictor of times and dosages for studies of nicotine's neurochemical actions*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1987. **26**(2): p. 305-12.
67. Grenhoff, J. and T.H. Svensson, *Selective stimulation of limbic dopamine activity by nicotine*. *Acta Physiol Scand*, 1988. **133**(4): p. 595-6.
68. Calabresi, P., M.G. Lacey and R.A. North, *Nicotinic excitation of rat ventral tegmental neurones in vitro studied by intracellular recording*. *Br J Pharmacol*, 1989. **98**(1): p. 135-40.
69. Clarke, P.B. and R. Kumar, *The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats*. *Br J Pharmacol*, 1983. **78**(2): p. 329-37.
70. Benwell, M.E. and D.J. Balfour, *The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity*. *Br J Pharmacol*, 1992. **105**(4): p. 849-56.
71. Nestler, E.J. and G.K. Aghajanian, *Molecular and cellular basis of addiction*. *Science*, 1997. **278**(5335): p. 58-63.
72. Dani, J.A. and S. Heinemann, *Molecular and cellular aspects of nicotine abuse*. *Neuron*, 1996. **16**(5): p. 905-8.
73. Balfour, D.J., *The influence of stress on psychopharmacological responses to nicotine*. *Br J Addict*, 1991. **86**(5): p. 489-93.
74. Louis, M. and P.B. Clarke, *Effect of ventral tegmental 6-hydroxydopamine lesions on the locomotor stimulant action of nicotine in rats*. *Neuropharmacology*, 1998. **37**(12): p. 1503-13.
75. Benwell, M.E. and D.J. Balfour, *Regional variation in the effects of nicotine on catecholamine overflow in rat brain*. *Eur J Pharmacol*, 1997. **325**(1): p. 13-20.
76. Schultz, W., P. Dayan and P.R. Montague, *A neural substrate of prediction and reward*. *Science*, 1997. **275**(5306): p. 1593-9.
77. Garris, P.A., M. Kilpatrick, M.A. Bunin, D. Michael, Q.D. Walker and R.M. Wightman, *Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation*. *Nature*, 1999. **398**(6722): p. 67-9.
78. Zhou, F.M., Y. Liang and J.A. Dani, *Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum*. *Nat Neurosci*, 2001. **4**(12): p. 1224-9.
79. Buisson, B. and D. Bertrand, *Chronic exposure to nicotine upregulates the human (alpha)4((beta)2 nicotinic acetylcholine receptor function*. *J Neurosci*, 2001. **21**(6): p. 1819-29.
80. Schwartz, R.D. and K.J. Kellar, *In vivo regulation of [3H]acetylcholine recognition sites in brain by nicotinic cholinergic drugs*. *J Neurochem*, 1985. **45**(2): p. 427-33.
81. Rogers, A.T. and S. Wonnacott, *Differential upregulation of alpha 7 and alpha 3 subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal and PC12 cell cultures*. *Biochem Soc Trans*, 1997. **25**(3): p. 544S.
82. Molinari, E.J., O. Delbono, M.L. Messi, M. Renganathan, S.P. Arneric, J.P. Sullivan and M. Gopalakrishnan, *Up-regulation of human alpha7 nicotinic receptors by chronic treatment with activator and antagonist ligands*. *Eur J Pharmacol*, 1998. **347**(1): p. 131-9.
83. Olale, F., V. Gerzanich, A. Kuryatov, F. Wang and J. Lindstrom, *Chronic nicotine exposure differentially affects the function of human alpha3, alpha4,*

- and alpha7 neuronal nicotinic receptor subtypes.* J Pharmacol Exp Ther, 1997. **283**(2): p. 675-83.
84. Wang, F., M.E. Nelson, A. Kuryatov, F. Olale, J. Cooper, K. Keyser and J. Lindstrom, *Chronic nicotine treatment up-regulates human alpha3 beta2 but not alpha3 beta4 acetylcholine receptors stably transfected in human embryonic kidney cells.* J Biol Chem, 1998. **273**(44): p. 28721-32.
  85. Yu, Z.J. and L. Wecker, *Chronic nicotine administration differentially affects neurotransmitter release from rat striatal slices.* J Neurochem, 1994. **63**(1): p. 186-94.
  86. Buisson, B., Y.F. Vallejo, W.N. Green and D. Bertrand, *The unusual nature of epibatidine responses at the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor.* Neuropharmacology, 2000. **39**(13): p. 2561-9.
  87. Shoaib, M., C.W. Schindler and S.R. Goldberg, *Nicotine self-administration in rats: strain and nicotine pre-exposure effects on acquisition.* Psychopharmacology (Berl), 1997. **129**(1): p. 35-43.
  88. Breese, C.R., M.J. Marks, J. Logel, C.E. Adams, B. Sullivan, A.C. Collins and S. Leonard, *Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain.* J Pharmacol Exp Ther, 1997. **282**(1): p. 7-13.
  89. Court, J.A., C. Martin-Ruiz, A. Graham and E. Perry, *Nicotinic receptors in human brain: topography and pathology.* J Chem Neuroanat, 2000. **20**(3-4): p. 281-98.
  90. Paterson, D. and A. Nordberg, *Neuronal nicotinic receptors in the human brain.* Prog Neurobiol, 2000. **61**(1): p. 75-111.
  91. Kalivas, P.W., P. Duffy and J. Barrow, *Regulation of the mesocorticolimbic dopamine system by glutamic acid receptor subtypes.* J Pharmacol Exp Ther, 1989. **251**(1): p. 378-87.
  92. Johnson, S.W. and R.A. North, *Two types of neurone in the rat ventral tegmental area and their synaptic inputs.* J Physiol, 1992. **450**: p. 455-68.
  93. Sesack, S.R. and V.M. Pickel, *Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area.* J Comp Neurol, 1992. **320**(2): p. 145-60.
  94. Kalivas, P.W., L. Churchill and M.A. Klitenick, *GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area.* Neuroscience, 1993. **57**(4): p. 1047-60.
  95. Garzon, M., R.A. Vaughan, G.R. Uhl, M.J. Kuhar and V.M. Pickel, *Cholinergic axon terminals in the ventral tegmental area target a subpopulation of neurons expressing low levels of the dopamine transporter.* J Comp Neurol, 1999. **410**(2): p. 197-210.
  96. Tzschentke, T.M., *Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system.* Prog Neurobiol, 2001. **63**(3): p. 241-320.
  97. Schilstrom, B., H.M. Svensson, T.H. Svensson and G.G. Nomikos, *Nicotine and food induced dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: putative role of alpha7 nicotinic receptors in the ventral tegmental area.* Neuroscience, 1998. **85**(4): p. 1005-9.
  98. Nisell, M., G.G. Nomikos and T.H. Svensson, *Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area.* Synapse, 1994. **16**(1): p. 36-44.

99. Corrigall, W.A., K.M. Coen and K.L. Adamson, *Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area*. Brain Res, 1994. **653**(1-2): p. 278-84.
100. Charpentier, E., P. Barneoud, P. Moser, F. Besnard and F. Sgard, *Nicotinic acetylcholine subunit mRNA expression in dopaminergic neurons of the rat substantia nigra and ventral tegmental area*. Neuroreport, 1998. **9**(13): p. 3097-101.
101. Klink, R., A. de Kerchove d'Exaerde, M. Zoli and J.P. Changeux, *Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei*. J Neurosci, 2001. **21**(5): p. 1452-63.
102. Pidoplichko, V.I., M. DeBiasi, J.T. Williams and J.A. Dani, *Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons*. Nature, 1997. **390**(6658): p. 401-4.
103. Mansvelder, H.D., J.R. Keath and D.S. McGehee, *Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas*. Neuron, 2002. **33**(6): p. 905-19.
104. Taber, M.T., S. Das and H.C. Fibiger, *Cortical regulation of subcortical dopamine release: mediation via the ventral tegmental area*. J Neurochem, 1995. **65**(3): p. 1407-10.
105. Carr, D.B. and S.R. Sesack, *Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons*. J Neurosci, 2000. **20**(10): p. 3864-73.
106. Sulzer, D., M.P. Joyce, L. Lin, D. Geldwert, S.N. Haber, T. Hattori and S. Rayport, *Dopamine neurons make glutamatergic synapses in vitro*. J Neurosci, 1998. **18**(12): p. 4588-602.
107. Mansvelder, H.D. and D.S. McGehee, *Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine*. Neuron, 2000. **27**(2): p. 349-57.
108. Kuffler, S.W. and D. Yoshikami, *The number of transmitter molecules in a quantum: an estimate from iontophoretic application of acetylcholine at the neuromuscular synapse*. J Physiol, 1975. **251**(2): p. 465-82.
109. Henningfield, J.E., J.M. Stapleton, N.L. Benowitz, R.F. Grayson and E.D. London, *Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking*. Drug Alcohol Depend, 1993. **33**(1): p. 23-9.
110. Gourlay, S.G. and N.L. Benowitz, *Arteriovenous differences in plasma concentration of nicotine and catecholamines and related cardiovascular effects after smoking, nicotine nasal spray, and intravenous nicotine*. Clin Pharmacol Ther, 1997. **62**(4): p. 453-63.
111. Picciotto, M.R., M. Zoli, R. Rimondini, C. Lena, L.M. Marubio, E.M. Pich, K. Fuxe and J.P. Changeux, *Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine*. Nature, 1998. **391**(6663): p. 173-7.
112. Dani, J.A., K.A. Radcliffe and V.I. Pidoplichko, *Variations in desensitization of nicotinic acetylcholine receptors from hippocampus and midbrain dopamine areas*. Eur J Pharmacol, 2000. **393**(1-3): p. 31-8.
113. Di Chiara, G. and A. Imperato, *Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(14): p. 5274-8.
114. Di Chiara, G., *Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction*. Eur J Pharmacol, 2000. **393**(1-3): p. 295-314.

115. Suaud-Chagny, M.F., K. Chergui, G. Chouvet and F. Gonon, *Relationship between dopamine release in the rat nucleus accumbens and the discharge activity of dopaminergic neurons during local in vivo application of amino acids in the ventral tegmental area*. Neuroscience, 1992. **49**(1): p. 63-72.
116. Murase, S., J. Grenhoff, G. Chouvet, F.G. Gonon and T.H. Svensson, *Prefrontal cortex regulates burst firing and transmitter release in rat mesolimbic dopamine neurons studied in vivo*. Neurosci Lett, 1993. **157**(1): p. 53-6.
117. Bonci, A. and R.C. Malenka, *Properties and plasticity of excitatory synapses on dopaminergic and GABAergic cells in the ventral tegmental area*. J Neurosci, 1999. **19**(10): p. 3723-30.
118. Ungless, M.A., J.L. Whistler, R.C. Malenka and A. Bonci, *Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons*. Nature, 2001. **411**(6837): p. 583-7.
119. Nestler, E.J., *Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction*. Nat Rev Neurosci, 2001. **2**(2): p. 119-28.
120. Steffensen, S.C., A.L. Svingos, V.M. Pickel and S.J. Henriksen, *Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area*. J Neurosci, 1998. **18**(19): p. 8003-15.
121. Yin, R. and E.D. French, *A comparison of the effects of nicotine on dopamine and non-dopamine neurons in the rat ventral tegmental area: an in vitro electrophysiological study*. Brain Res Bull, 2000. **51**(6): p. 507-14.
122. Oakman, S.A., P.L. Faris, P.E. Kerr, C. Cozzari and B.K. Hartman, *Distribution of pontomesencephalic cholinergic neurons projecting to substantia nigra differs significantly from those projecting to ventral tegmental area*. J Neurosci, 1995. **15**(9): p. 5859-69.
123. Fiorillo, C.D. and J.T. Williams, *Cholinergic inhibition of ventral midbrain dopamine neurons*. J Neurosci, 2000. **20**(20): p. 7855-60.
124. Frazier, C.J., A.V. Buhler, J.L. Weiner and T.V. Dunwiddie, *Synaptic potentials mediated via alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal interneurons*. J Neurosci, 1998. **18**(20): p. 8228-35.
125. Frazier, C.J., Y.D. Rollins, C.R. Breese, S. Leonard, R. Freedman and T.V. Dunwiddie, *Acetylcholine activates an alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic current in rat hippocampal interneurons, but not pyramidal cells*. J Neurosci, 1998. **18**(4): p. 1187-95.
126. Lena, C., J.P. Changeux and C. Mulle, *Evidence for "preterminal" nicotinic receptors on GABAergic axons in the rat interpeduncular nucleus*. J Neurosci, 1993. **13**(6): p. 2680-8.
127. Alkondon, M., E.F. Pereira, C.T. Barbosa and E.X. Albuquerque, *Neuronal nicotinic acetylcholine receptor activation modulates gamma-aminobutyric acid release from CA1 neurons of rat hippocampal slices*. J Pharmacol Exp Ther, 1997. **283**(3): p. 1396-411.
128. Alkondon, M., E.F. Pereira, L.E. Almeida, W.R. Randall and E.X. Albuquerque, *Nicotine at concentrations found in cigarette smokers activates and desensitizes nicotinic acetylcholine receptors in CA1 interneurons of rat hippocampus*. Neuropharmacology, 2000. **39**(13): p. 2726-39.
129. Lena, C. and J.P. Changeux, *Role of Ca<sup>2+</sup> ions in nicotinic facilitation of GABA release in mouse thalamus*. J Neurosci, 1997. **17**(2): p. 576-85.

130. Fisher, J.L., V.I. Pidoplichko and J.A. Dani, *Nicotine modifies the activity of ventral tegmental area dopaminergic neurons and hippocampal GABAergic neurons*. J Physiol Paris, 1998. **92**(3-4): p. 209-13.
131. Jones, S. and J.L. Yakel, *Functional nicotinic ACh receptors on interneurons in the rat hippocampus*. J Physiol, 1997. **504 ( Pt 3)**: p. 603-10.
132. McQuiston, A.R. and D.V. Madison, *Nicotinic receptor activation excites distinct subtypes of interneurons in the rat hippocampus*. J Neurosci, 1999. **19**(8): p. 2887-96.
133. Ji, D. and J.A. Dani, *Inhibition and disinhibition of pyramidal neurons by activation of nicotinic receptors on hippocampal interneurons*. J Neurophysiol, 2000. **83**(5): p. 2682-90.
134. Lu, Y., M.J. Marks and A.C. Collins, *Desensitization of nicotinic agonist-induced [3H]gamma-aminobutyric acid release from mouse brain synaptosomes is produced by subactivating concentrations of agonists*. J Pharmacol Exp Ther, 1999. **291**(3): p. 1127-34.
135. Radcliffe, K.A., J.L. Fisher, R. Gray and J.A. Dani, *Nicotinic modulation of glutamate and GABA synaptic transmission of hippocampal neurons*. Ann N Y Acad Sci, 1999. **868**: p. 591-610.
136. Ji, D., R. Lape and J.A. Dani, *Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity*. Neuron, 2001. **31**(1): p. 131-41.
137. Hefft, S., S. Hulo, D. Bertrand and D. Muller, *Synaptic transmission at nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal organotypic cultures and slices*. J Physiol, 1999. **515 ( Pt 3)**: p. 769-76.
138. David, V., T.P. Durkin and P. Cazala, *Self-administration of the GABAA antagonist bicuculline into the ventral tegmental area in mice: dependence on D2 dopaminergic mechanisms*. Psychopharmacology (Berl), 1997. **130**(2): p. 85-90.
139. Ikemoto, S., J.M. Murphy and W.J. McBride, *Self-infusion of GABA(A) antagonists directly into the ventral tegmental area and adjacent regions*. Behav Neurosci, 1997. **111**(2): p. 369-80.
140. Ikemoto, S., R.R. Kohl and W.J. McBride, *GABA(A) receptor blockade in the anterior ventral tegmental area increases extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens of rats*. J Neurochem, 1997. **69**(1): p. 137-43.
141. Westerink, B.H., H.F. Kwint and J.B. deVries, *The pharmacology of mesolimbic dopamine neurons: a dual-probe microdialysis study in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of the rat brain*. J Neurosci, 1996. **16**(8): p. 2605-11.
142. Grottick, A.J., G. Trube, W.A. Corrigall, J. Huwyler, P. Malherbe, R. Wyler and G.A. Higgins, *Evidence that nicotinic alpha(7) receptors are not involved in the hyperlocomotor and rewarding effects of nicotine*. J Pharmacol Exp Ther, 2000. **294**(3): p. 1112-9.
143. Blaha, C.D., L.F. Allen, S. Das, W.L. Inglis, M.P. Latimer, S.R. Vincent and P. Winn, *Modulation of dopamine efflux in the nucleus accumbens after cholinergic stimulation of the ventral tegmental area in intact, pedunculopontine tegmental nucleus-lesioned, and laterodorsal tegmental nucleus-lesioned rats*. J Neurosci, 1996. **16**(2): p. 714-22.
144. Zoli, M., N. Le Novere, J.A. Hill, Jr. and J.P. Changeux, *Developmental regulation of nicotinic ACh receptor subunit mRNAs in the rat central and peripheral nervous systems*. J Neurosci, 1995. **15**(3 Pt 1): p. 1912-39.

145. Broide, R.S., R.T. Robertson and F.M. Leslie, *Regulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the developing rat somatosensory cortex by thalamocortical afferents*. J Neurosci, 1996. **16**(9): p. 2956-71.
146. Faraday, M.M., B.M. Elliott and N.E. Grunberg, *Adult vs. adolescent rats differ in biobehavioral responses to chronic nicotine administration*. Pharmacol Biochem Behav, 2001. **70**(4): p. 475-89.
147. DiFranza, J.R., N.A. Rigotti, A.D. McNeill, J.K. Ockene, J.A. Savageau, D. St Cyr and M. Coleman, *Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents*. Tob Control, 2000. **9**(3): p. 313-9.
148. Hamid, S., G.S. Dawe, J.A. Gray and J.D. Stephenson, *Nicotine induces long-lasting potentiation in the dentate gyrus of nicotine-primed rats*. Neurosci Res, 1997. **29**(1): p. 81-5.
149. Vanderschuren, L.J., E.D. Schmidt, T.J. De Vries, C.A. Van Moorsel, F.J. Tilders and A.N. Schoffelmeer, *A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats*. J Neurosci, 1999. **19**(21): p. 9579-86.
150. Slotkin, T.A., *Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model*. Neurotoxicol Teratol, 2002. **24**(3): p. 369-84.
151. Mittwoch, U., *Genetics of sex determination: exceptions that prove the rule*. Mol Genet Metab, 2000. **71**(1-2): p. 405-10.
152. Cambiasso, M.J., J.A. Colombo and H.F. Carrer, *Differential effect of oestradiol and astroglia-conditioned media on the growth of hypothalamic neurons from male and female rat brains*. Eur J Neurosci, 2000. **12**(7): p. 2291-8.
153. Clarke, C.H., A.M. Norfleet, M.S. Clarke, C.S. Watson, K.A. Cunningham and M.L. Thomas, *Perimembrane localization of the estrogen receptor alpha protein in neuronal processes of cultured hippocampal neurons*. Neuroendocrinology, 2000. **71**(1): p. 34-42.
154. Carrer, H.F. and M.J. Cambiasso, *Sexual differentiation of the brain: genes, estrogen, and neurotrophic factors*. Cell Mol Neurobiol, 2002. **22**(5-6): p. 479-500.
155. Toran-Allerand, C.D., X. Guan, N.J. MacLusky, T.L. Horvath, S. Diano, M. Singh, E.S. Connolly, Jr., I.S. Nethrapalli and A.A. Tinnikov, *ER-X: a novel, plasma membrane-associated, putative estrogen receptor that is regulated during development and after ischemic brain injury*. J Neurosci, 2002. **22**(19): p. 8391-401.
156. Sohrabji, F., R.C. Miranda and C.D. Toran-Allerand, *Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons*. J Neurosci, 1994. **14**(2): p. 459-71.
157. Sohrabji, F., R.C. Miranda and C.D. Toran-Allerand, *Identification of a putative estrogen response element in the gene encoding brain-derived neurotrophic factor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(24): p. 11110-4.
158. Singh, M., G. Setalo, Jr., X. Guan, M. Warren and C.D. Toran-Allerand, *Estrogen-induced activation of mitogen-activated protein kinase in cerebral cortical explants: convergence of estrogen and neurotrophin signaling pathways*. J Neurosci, 1999. **19**(4): p. 1179-88.
159. Hidalgo, A. and G.E. Booth, *Glia dictate pioneer axon trajectories in the Drosophila embryonic CNS*. Development, 2000. **127**(2): p. 393-402.

160. Jezierski, M.K. and F. Sohrabji, *Region- and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen*. Brain Res Mol Brain Res, 2000. **85**(1-2): p. 77-84.
161. Solum, D.T. and R.J. Handa, *Estrogen regulates the development of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus*. J Neurosci, 2002. **22**(7): p. 2650-9.
162. Mumenthaler, M.S., J.L. Taylor, R. O'Hara and J.A. Yesavage, *Gender differences in moderate drinking effects*. Alcohol Res Health, 1999. **23**(1): p. 55-64.
163. Perkins, K.A., *Nicotine discrimination in men and women*. Pharmacol Biochem Behav, 1999. **64**(2): p. 295-9.
164. Perkins, K.A., *Smoking cessation in women. Special considerations*. CNS Drugs, 2001. **15**(5): p. 391-411.
165. Perkins, K.A., J.E. Grobe, R.L. Stiller, C. Fonte and J.E. Goettler, *Nasal spray nicotine replacement suppresses cigarette smoking desire and behavior*. Clin Pharmacol Ther, 1992. **52**(6): p. 627-34.
166. Borrelli, B., B.H. Marcus, M.M. Clark, B.C. Bock, T.K. King and M. Roberts, *History of depression and subsyndromal depression in women smokers*. Addict Behav, 1999. **24**(6): p. 781-94.
167. Almeida, O.F., M. Shoaib, J. Deicke, D. Fischer, M.H. Darwish and V.K. Patchev, *Gender differences in ethanol preference and ingestion in rats. The role of the gonadal steroid environment*. J Clin Invest, 1998. **101**(12): p. 2677-85.
168. Grant, K.A. and C.E. Johanson, *Oral ethanol self-administration in free-feeding rhesus monkeys*. Alcohol Clin Exp Res, 1988. **12**(6): p. 780-4.
169. Pakarinen, E.D., K.L. Williams and J.H. Woods, *Food restriction and sex differences on concurrent, oral ethanol and water reinforcers in juvenile rhesus monkeys*. Alcohol, 1999. **17**(1): p. 35-40.
170. Vivian, J.A., J.D. Higley, M. Linnoila and J.H. Woods, *Oral ethanol self-administration in rhesus monkeys: behavioral and neurochemical correlates*. Alcohol Clin Exp Res, 1999. **23**(8): p. 1352-61.
171. Orford, J. and A. Keddie, *Gender differences in the functions and effects of moderate and excessive drinking*. Br J Clin Psychol, 1985. **24 ( Pt 4)**: p. 265-79.
172. Vivian, J.A., H.L. Green, J.E. Young, L.S. Majerksy, B.W. Thomas, C.A. Shively, J.R. Tobin, M.A. Nader and K.A. Grant, *Induction and maintenance of ethanol self-administration in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis): long-term characterization of sex and individual differences*. Alcohol Clin Exp Res, 2001. **25**(8): p. 1087-97.
173. Lynch, W.J. and M.E. Carroll, *Sex differences in the acquisition of intravenously self-administered cocaine and heroin in rats*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **144**(1): p. 77-82.
174. Donny, E.C., A.R. Caggiula, P.P. Rowell, M.A. Gharib, V. Maldovan, S. Booth, M.M. Mielke, A. Hoffman and S. McCallum, *Nicotine self-administration in rats: estrous cycle effects, sex differences and nicotinic receptor binding*. Psychopharmacology (Berl), 2000. **151**(4): p. 392-405.
175. Becker, J.B., P.J. Snyder, M.M. Miller, S.A. Westgate and M.J. Jenuwine, *The influence of estrous cycle and intrastriatal estradiol on sensorimotor performance in the female rat*. Pharmacol Biochem Behav, 1987. **27**(1): p. 53-9.



176. Becker, J.B., *Direct effect of 17 beta-estradiol on striatum: sex differences in dopamine release*. Synapse, 1990. **5**(2): p. 157-64.
177. Morissette, M. and T. Di Paolo, *Sex and estrous cycle variations of rat striatal dopamine uptake sites*. Neuroendocrinology, 1993. **58**(1): p. 16-22.
178. Xiao, L. and J.B. Becker, *Quantitative microdialysis determination of extracellular striatal dopamine concentration in male and female rats: effects of estrous cycle and gonadectomy*. Neurosci Lett, 1994. **180**(2): p. 155-8.
179. Di Paolo, T., P. Falardeau and M. Morissette, *Striatal D-2 dopamine agonist binding sites fluctuate during the rat estrous cycle*. Life Sci, 1988. **43**(8): p. 665-72.
180. Levesque, D., S. Gagnon and T. Di Paolo, *Striatal D1 dopamine receptor density fluctuates during the rat estrous cycle*. Neurosci Lett, 1989. **98**(3): p. 345-50.
181. Camp, D.M., J.B. Becker and T.E. Robinson, *Sex differences in the effects of gonadectomy on amphetamine-induced rotational behavior in rats*. Behav Neural Biol, 1986. **46**(3): p. 491-5.
182. Becker, J.B. and V.D. Ramirez, *Experimental studies on the development of sex differences in the release of dopamine from striatal tissue fragments in vitro*. Neuroendocrinology, 1981. **32**(3): p. 168-73.
183. Bosse, R., R. Rivest and T. Di Paolo, *Ovariectomy and estradiol treatment affect the dopamine transporter and its gene expression in the rat brain*. Brain Res Mol Brain Res, 1997. **46**(1-2): p. 343-6.
184. Hruska, R.E., L.M. Ludmer, K.T. Pitman, M. De Ryck and E.K. Silbergeld, *Effects of Estrogen on Striatal Dopamine receptor function in male and female rats*. Pharmacol Biochem Behav, 1982. **16**(2): p. 285-91.
185. Gordon, J.H. and B.I. Diamond, *Antagonism of dopamine supersensitivity by estrogen: neurochemical studies in an animal model of tardive dyskinesia*. Biol Psychiatry, 1981. **16**(4): p. 365-71.
186. Becker, J.B. and C.N. Rudick, *Rapid effects of estrogen or progesterone on the amphetamine-induced increase in striatal dopamine are enhanced by estrogen priming: a microdialysis study*. Pharmacol Biochem Behav, 1999. **64**(1): p. 53-7.
187. Di Paolo, T., C. Rouillard and P. Bedard, *17 beta-Estradiol at a physiological dose acutely increases dopamine turnover in rat brain*. Eur J Pharmacol, 1985. **117**(2): p. 197-203.
188. Bazzett, T.J. and J.B. Becker, *Sex differences in the rapid and acute effects of estrogen on striatal D2 dopamine receptor binding*. Brain Res, 1994. **637**(1-2): p. 163-72.
189. Levesque, D. and T. Di Paolo, *Modulation by estradiol and progesterone of the GTP effect on striatal D-2 dopamine receptors*. Biochem Pharmacol, 1993. **45**(3): p. 723-33.
190. Thompson, T.L. and R.L. Moss, *Estrogen regulation of dopamine release in the nucleus accumbens: genomic- and nongenomic-mediated effects*. J Neurochem, 1994. **62**(5): p. 1750-6.
191. Maus, M., P. Bertrand, S. Drouva, R. Rasolonjanahary, C. Kordon, J. Glowinski, J. Premont and A. Enjalbert, *Differential modulation of D1 and D2 dopamine-sensitive adenylate cyclases by 17 beta-estradiol in cultured striatal neurons and anterior pituitary cells*. J Neurochem, 1989. **52**(2): p. 410-8.

192. Maus, M., J. Cordier, J. Glowinski and J. Premont, *17-beta Oestradiol Pretreatment of Mouse Striatal Neurons in Culture Enhances the Responses of Adenylate Cyclase Sensitive to Biogenic Amines*. Eur J Neurosci, 1989. **1**(2): p. 154-161.
193. Pfaff, D. and M. Keiner, *Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous system of the female rat*. J Comp Neurol, 1973. **151**(2): p. 121-58.
194. Shughrue, P.J., M.V. Lane and I. Merchenthaler, *Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system*. J Comp Neurol, 1997. **388**(4): p. 507-25.
195. Mermelstein, P.G., J.B. Becker and D.J. Surmeier, *Estradiol reduces calcium currents in rat neostriatal neurons via a membrane receptor*. J Neurosci, 1996. **16**(2): p. 595-604.
196. Xiao, L. and J.B. Becker, *Effects of estrogen agonists on amphetamine-stimulated striatal dopamine release*. Synapse, 1998. **29**(4): p. 379-91.
197. Becker, J.B. and M.E. Beer, *The influence of estrogen on nigrostriatal dopamine activity: behavioral and neurochemical evidence for both pre- and postsynaptic components*. Behav Brain Res, 1986. **19**(1): p. 27-33.
198. Clopton, J. and J.H. Gordon, *In vivo effects of estrogen and 2-hydroxyestradiol on D-2 dopamine receptor agonist affinity states in rat striatum*. J Neural Transm, 1986. **66**(1): p. 13-20.
199. Hruska, R.E., *Elevation of striatal dopamine receptors by estrogen: dose and time studies*. J Neurochem, 1986. **47**(6): p. 1908-15.
200. Dluzen, D.E. and V.D. Ramirez, *Modulatory effects of progesterone upon dopamine release from the corpus striatum of ovariectomized estrogen-treated rats are stereo-specific*. Brain Res, 1991. **538**(1): p. 176-9.
201. Ramirez, V.D., J. Zheng and K.M. Siddique, *Membrane receptors for estrogen, progesterone, and testosterone in the rat brain: fantasy or reality*. Cell Mol Neurobiol, 1996. **16**(2): p. 175-98.
202. Dluzen, D.E. and V.D. Ramirez, *Intermittent infusion of progesterone potentiates whereas continuous infusion reduces amphetamine-stimulated dopamine release from ovariectomized estrogen-primed rat striatal fragments superfused in vitro*. Brain Res, 1987. **406**(1-2): p. 1-9.
203. Savageau, M.M. and W.W. Beatty, *Gonadectomy and sex differences in the behavioral responses to amphetamine and apomorphine of rats*. Pharmacol Biochem Behav, 1981. **14**(1): p. 17-21.
204. Verimer, T., S.P. Arneric, J.P. Long, B.J. Walsh and M.S. Abou Zeit-Har, *Effects of ovariectomy, castration, and chronic lithium chloride treatment on stereotyped behavior in rats*. Psychopharmacology (Berl), 1981. **75**(3): p. 273-6.
205. Beatty, W.W., A.M. Dodge and K.L. Traylor, *Stereotyped behavior elicited by amphetamine in the rat: influences of the testes*. Pharmacol Biochem Behav, 1982. **16**(4): p. 565-8.
206. Robinson, T.E., D.M. Camp, D.S. Jacknow and J.B. Becker, *Sex differences and estrous cycle dependent variation in rotational behavior elicited by electrical stimulation of the mesostriatal dopamine system*. Behav Brain Res, 1982. **6**(3): p. 273-87.
207. Beatty, W.W., *Gonadal hormones and sex differences in nonreproductive behaviors in rodents: organizational and activational influences*. Horm Behav, 1979. **12**(2): p. 112-63.

208. Beatty, W.W. and G.A. Holzer, *Sex differences in stereotyped behavior in the rat*. Pharmacol Biochem Behav, 1978. **9**(6): p. 777-83.
209. Robinson, T.E., J.B. Becker and V.D. Ramirez, *Sex differences in amphetamine-elicited rotational behavior and the lateralization of striatal dopamine in rats*. Brain Res Bull, 1980. **5**(5): p. 539-45.
210. Becker, J.B., T.E. Robinson and K.A. Lorenz, *Sex differences and estrous cycle variations in amphetamine-elicited rotational behavior*. Eur J Pharmacol, 1982. **80**(1): p. 65-72.
211. van Haaren, F. and M.E. Meyer, *Sex differences in locomotor activity after acute and chronic cocaine administration*. Pharmacol Biochem Behav, 1991. **39**(4): p. 923-7.
212. Levesque, D. and T. Di Paolo, *Rapid conversion of high into low striatal D2-dopamine receptor agonist binding states after an acute physiological dose of 17 beta-estradiol*. Neurosci Lett, 1988. **88**(1): p. 113-8.
213. Becker, J.B. and V.D. Ramirez, *Sex differences in the amphetamine stimulated release of catecholamines from rat striatal tissue in vitro*. Brain Res, 1981. **204**(2): p. 361-72.
214. Castner, S.A. and J.B. Becker, *Sex differences in the effect of amphetamine on immediate early gene expression in the rat dorsal striatum*. Brain Res, 1996. **712**(2): p. 245-57.
215. Paxinos, G. and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 1986, New York, NY.: Academic Press.
216. Pogun, S., *Sex differences in brain and behavior: emphasis on nicotine, nitric oxide and place learning*. Int J Psychophysiol, 2001. **42**(2): p. 195-208.
217. Balfour, D.J. and K.O. Fagerstrom, *Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders*. Pharmacol Ther, 1996. **72**(1): p. 51-81.
218. Clarke, P.B., D.S. Fu, A. Jakubovic and H.C. Fibiger, *Evidence that mesolimbic dopaminergic activation underlies the locomotor stimulant action of nicotine in rats*. J Pharmacol Exp Ther, 1988. **246**(2): p. 701-8.
219. Corrigall, W.A., K.B. Franklin, K.M. Coen and P.B. Clarke, *The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine*. Psychopharmacology (Berl), 1992. **107**(2-3): p. 285-9.
220. Sahiner, M., S. Demiregoren and S. Pogun. *Sex differences in the effect of nicotine on dopamine, DOPAc, HVA levels in rat nucleus accumbens*. in *25th Congress of the Turkish Physiological Society*. 1999. Elazig, Turkey.
221. Dluzen, D.E. and V.D. Ramirez, *In vivo changes in responsiveness of the caudate nucleus to L-dopa infusion as a function of the estrous cycle*. Brain Res, 1990. **536**(1-2): p. 163-8.
222. Becker, J.B., *Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens*. Pharmacol Biochem Behav, 1999. **64**(4): p. 803-12.
223. Nordberg, A., L. Romanelli, A. Sundwall, C. Bianchi and L. Beani, *Effect of acute and subchronic nicotine treatment on cortical acetylcholine release and on nicotinic receptors in rats and guinea-pigs*. Br J Pharmacol, 1989. **98**(1): p. 71-8.
224. Schepers, G., K. Rustemeier, R.A. Walk and U. Hackenberg, *Metabolism of S-nicotine in noninduced and arochlor-induced rats*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1993. **18**(2): p. 187-97.
225. Saigusa, T., K. Takada, S.C. Baker, R. Kumar and J.D. Stephenson, *Dopamine efflux in the rat nucleus accumbens evoked by dopamine receptor*

- stimulation in the entorhinal cortex is modulated by oestradiol and progesterone.* Synapse, 1997. **25**(1): p. 37-43.
226. Dluzen, D.E. and L.I. Anderson, *Estrogen differentially modulates nicotine-evoked dopamine release from the striatum of male and female rats.* Neurosci Lett, 1997. **230**(2): p. 140-2.
227. Miller, M.M., J. Silver and R.B. Billiar, *Effects of gonadal steroids on the in vivo binding of [<sup>125</sup>I]alpha-bungarotoxin to the suprachiasmatic nucleus.* Brain Res, 1984. **290**(1): p. 67-75.
228. Kanyt, L., I.P. Stolerman, C.J. Chandler, T. Saigusa and S. Pogun, *Influence of sex and female hormones on nicotine-induced changes in locomotor activity in rats.* Pharmacol Biochem Behav, 1999. **62**(1): p. 179-87.
229. Algan, O., J.J. Furedy, S. Demirgoren, A. Vincent and S. Pogun, *Effects of tobacco smoking and gender on interhemispheric cognitive function: performance and confidence measures.* Behav Pharmacol, 1997. **8**(5): p. 416-28.
230. Furedy, J.J., O. Algan, A. Vincent, S. Demirgoren and S. Pogun, *Sexually dimorphic effect of an acute smoking manipulation on skin resistance but not on heart-rate during a cognitive verbal task.* Integr Physiol Behav Sci, 1999. **34**(4): p. 219-26.
231. Cadoni, C. and G. Di Chiara, *Differential changes in accumbens shell and core dopamine in behavioral sensitization to nicotine.* Eur J Pharmacol, 2000. **387**(3): p. R23-5.
232. Iyaniwura, T.T., A.E. Wright and D.J. Balfour, *Evidence that mesoaccumbens dopamine and locomotor responses to nicotine in the rat are influenced by pretreatment dose and strain.* Psychopharmacology (Berl), 2001. **158**(1): p. 73-9.
233. Sellings, L.H. and P.B. Clarke, *Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core.* J Neurosci, 2003. **23**(15): p. 6295-303.
234. Shoaib, M., M.E. Benwell, M.T. Akbar, I.P. Stolerman and D.J. Balfour, *Behavioural and neurochemical adaptations to nicotine in rats: influence of NMDA antagonists.* Br J Pharmacol, 1994. **111**(4): p. 1073-80.
235. Birrell, C.E. and D.J. Balfour, *The influence of nicotine pretreatment on mesoaccumbens dopamine overflow and locomotor responses to D-amphetamine.* Psychopharmacology (Berl), 1998. **140**(2): p. 142-9.
236. Suemaru, K., Y. Gomita, K. Furuno and Y. Araki, *Chronic nicotine treatment potentiates behavioral responses to dopaminergic drugs in rats.* Pharmacol Biochem Behav, 1993. **46**(1): p. 135-9.
237. Ranaldi, R., D. Pocock, R. Zereik and R.A. Wise, *Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous D-amphetamine self-administration.* J Neurosci, 1999. **19**(10): p. 4102-9.
238. Ito, R., J.W. Dalley, S.R. Howes, T.W. Robbins and B.J. Everitt, *Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats.* J Neurosci, 2000. **20**(19): p. 7489-95.
239. Ito, R., T.W. Robbins and B.J. Everitt, *Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell.* Nat Neurosci, 2004. **7**(4): p. 389-97.

240. Everitt, B.J., A. Dickinson and T.W. Robbins, *The neuropsychological basis of addictive behaviour*. Brain Res Brain Res Rev, 2001. **36**(2-3): p. 129-38.
241. Balfour, D.J., M.E. Benwell, C.E. Birrell, R.J. Kelly and M. Al-Aloul, *Sensitization of the mesoaccumbens dopamine response to nicotine*. Pharmacol Biochem Behav, 1998. **59**(4): p. 1021-30.
242. Balfour, D.J., A.E. Wright, M.E. Benwell and C.E. Birrell, *The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence*. Behav Brain Res, 2000. **113**(1-2): p. 73-83.
243. Nisell, M., G.G. Nomikos, P. Hertel, G. Panagis and T.H. Svensson, *Condition-independent sensitization of locomotor stimulation and mesocortical dopamine release following chronic nicotine treatment in the rat*. Synapse, 1996. **22**(4): p. 369-81.
244. Gonon, F.G., *Nonlinear relationship between impulse flow and dopamine released by rat midbrain dopaminergic neurons as studied by in vivo electrochemistry*. Neuroscience, 1988. **24**(1): p. 19-28.
245. Chergui, K., P.J. Charlety, H. Akaoka, C.F. Saunier, J.L. Brunet, M. Buda, T.H. Svensson and G. Chouvet, *Tonic activation of NMDA receptors causes spontaneous burst discharge of rat midbrain dopamine neurons in vivo*. Eur J Neurosci, 1993. **5**(2): p. 137-44.
246. Rodd-Henricks, Z.A., D.L. McKinzie, T.K. Li, J.M. Murphy and W.J. McBride, *Cocaine is self-administered into the shell but not the core of the nucleus accumbens of Wistar rats*. J Pharmacol Exp Ther, 2002. **303**(3): p. 1216-26.
247. Taylor, J.R. and T.W. Robbins, *6-Hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens, but not of the caudate nucleus, attenuate enhanced responding with reward-related stimuli produced by intra-accumbens d-amphetamine*. Psychopharmacology (Berl), 1986. **90**(3): p. 390-7.
248. Wolterink, G., G. Phillips, M. Cador, I. Donselaar-Wolterink, T.W. Robbins and B.J. Everitt, *Relative roles of ventral striatal D1 and D2 dopamine receptors in responding with conditioned reinforcement*. Psychopharmacology (Berl), 1993. **110**(3): p. 355-64.
249. Donny, E.C., N. Chaudhri, A.R. Caggiula, F.F. Evans-Martin, S. Booth, M.A. Gharib, L.A. Clements and A.F. Sved, *Operant responding for a visual reinforcer in rats is enhanced by noncontingent nicotine: implications for nicotine self-administration and reinforcement*. Psychopharmacology (Berl), 2003. **169**(1): p. 68-76.
250. Hajnal, A. and R. Norgren, *Repeated access to sucrose augments dopamine turnover in the nucleus accumbens*. Neuroreport, 2002. **13**(17): p. 2213-6.
251. Bassareo, V. and G. Di Chiara, *Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments*. Neuroscience, 1999. **89**(3): p. 637-41.
252. Sokolowski, J.D., A.N. Conlan and J.D. Salamone, *A microdialysis study of nucleus accumbens core and shell dopamine during operant responding in the rat*. Neuroscience, 1998. **86**(3): p. 1001-9.
253. Balfour, D.J., *The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens [corrected]*. Nicotine Tob Res, 2004. **6**(6): p. 899-912.
254. Laviolette, S.R., T.O. Alexson and D. van der Kooy, *Lesions of the tegmental pedunculopontine nucleus block the rewarding effects and reveal the aversive*

- effects of nicotine in the ventral tegmental area.* J Neurosci, 2002. **22**(19): p. 8653-60.
255. Laviolette, S.R. and D. van der Kooy, *The motivational valence of nicotine in the rat ventral tegmental area is switched from rewarding to aversive following blockade of the alpha7-subunit-containing nicotinic acetylcholine receptor.* Psychopharmacology (Berl), 2003. **166**(3): p. 306-13.
256. Laviolette, S.R. and D. van der Kooy, *The neurobiology of nicotine addiction: bridging the gap from molecules to behaviour.* Nat Rev Neurosci, 2004. **5**(1): p. 55-65.

## ÖZGEÇMİŞ ve YAYINLAR



### KİŞİSEL BİLGİLER

#### İş adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova – İZMİR  
Tel : +90 232 3903321 Fax: +90 232 3746597 Cep:+90 532 2613378  
E-mail : hakan.dogan@ege.edu.tr

#### Ev adresi

73/4 sokak B 1/2 Blok Daire:18 Gazikent mah. 35410 Gaziemir-İZMİR  
Tel: +90 232 2744510  
Doğum Yeri Ve Tarihi  
25.05.1964 , İzmir, Türkiye

#### Medeni Durum

Evli, 2 çocuklu

**Sıdıka Doğan**, 02.09.1973, İzmir, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya  
ağırlıklı Kimya bölümü mezunu, İzmir-Gaziemir Anadolu Lisesi Kimya  
öğretmeni

**Mehmet Kaan Doğan**, 18.09.1995, İzmir

**Emir Doğan**, 05.03.2002, İzmir

### EĞİTİM DURUMU

<b>Doktora</b>	Fizyoloji Doktorası, Ege Üni. Tıp Fak. Fizyoloji A.D.
<b>İhtisas</b>	Aile Hekimliği Uzmanlığı, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi-1999
<b>Fakülte</b>	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi-1988
<b>Lise</b>	İzmir Atatürk Lisesi-1981
<b>Ortaokul</b>	İngolstadt - Almanya (Orta 3.Sınıf) -1978 Torbalı Lisesi-Orta Kısım(1. ve 2. Sınıf) -1977
<b>İlkokul</b>	İngolstadt – Almanya (4. ve 5. Sınıf) -1975 Ayrancılar İlkokulu-Torbalı-İzmir (1-3. Sınıflar) -1973

### MESLEKİ GÖREVLER

<b>2001-</b>	EÜTF Fizyoloji A.D. Fizyoloji doktora programı, Araştırma görevlisi
<b>1999-2001</b>	Karaman – Ermenek Devlet Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlığı
<b>1996-1999</b>	İzmir Atatürk E.A. Hastanesi Aile Hekimliği asistanlığı
<b>1996-1996</b>	Ankara Numune Hastanesi Aile Hekimliği asistanlığı
<b>1993-1996</b>	SSK Merkez Dispanseri – İzmir , Pratisyen Hekim
<b>1991-1993</b>	SSK Karşıyaka Dispanseri – İzmir , Pratisyen Hekim
<b>1989-1991</b>	Gen.Kur.Ges.Kom. 2.El.Brl.K.lığı –Sinop, revir tabibliği
<b>1988-1989</b>	Afyon SSK Hastanesi pratisyen hekim (mecburi hizmet kurası)

### YABANCI DİL

İngilizce  
Almanca

## **EĞİTİM GÖREVİ**

E.Ü. Tıp Fakültesi 1. ve 2. sınıf Fizyoloji pratikleri  
E.Ü. İzmir Atatürk Sağlık Yüksek Okulu Fizyoloji Pratikleri  
E.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Fizyoloji Pratikleri  
E.Ü. Fen Fakültesi Biyokimyagerlik Bölümü Fizyoloji Pratikleri  
Tıpta Bilgisayar Uygulamaları, Tıp fakültesi 1.sınıf

## **DİĞER FAALİYETLER**

### **DÜZENLEME VE BİLİMSEL DANIŞMA KURULUNDA YER ALDIĞI ETKİNLİKLER**

1. Uluslararası katılımlı nöral plastisite yaz okulu ; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, 4-8 Haziran 2001, İzmir, Lokal organizasyon görevi
2. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 28. Ulusal Fizyoloji Kongresi; Ege Üniversitesi Atatürk Kültür Merkezi – İzmir ; 24-27 Eylül 2002 ; Düzenleme kurulu üyesi
3. X . Deney Hayvanları Kursu, EÜTF , 21-23 Mayıs 2003, İzmir, Handling ve Enjeksiyon Eğitimi
4. XI . Deney Hayvanları Kursu, EÜTF, 10-12 Aralık 2003, İzmir, Handling ve Enjeksiyon Eğitimi
5. XII . Deney Hayvanları Kursu, EÜTF, 12-14 Ocak 2005, İzmir, Handling ve Enjeksiyon Eğitimi
6. XIII . Deney Hayvanları Kursu, EÜTF, 22-24 Mart 2006, İzmir, Handling ve Enjeksiyon Eğitimi
7. XIV . Deney Hayvanları Kursu, EÜTF, 26-28 Nisan 2006, İzmir, Handling ve Enjeksiyon Eğitimi

### **KATILDIĞI ÖĞRENCİ PROJE YADA TEZLERİ**

1. **Serap Yedekçioğlu**; Depresyon modelinde antidepresanların etkinliğinin araştırılması, Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Psikoloji Anabilim Dalı Lisan tezi, Danışman Prof.Dr.Şakire Pöğün, 2003
2. **Piray Atsak**; Hormonal manipülasyonun spasyal öğrenmeye etkisi; Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Lisans tezi, Danışman Prof.Dr.Günnehir Oğuz, 2003
3. **Melih Dağdeviren**; Sıçanda sters ve NOS inhibisyonunun öğrenmeye etkileri ile frontal korteks ve hipokampusun polipeptid içeriğinin incelenmesi; Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji Anabilim Dalı Lisans tezi, Danışman Prof.Dr. Hüseyin Arıkan, 2006

### **ÜYESİ OLDUĞU MESLEK KURULUŞLARI**

- Türkiye Beyin Araştırmaları ve Sinir Bilimleri Derneği (TÜBAS) – 2003
- Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (TFBD) – 2001
- Türkiye Aile Hekimliği Uzmanlık Derneği (TAHUD) –1996
- Türk Tabipleri Birliği (TTB) - 1989



## SERTİFİKALARI

- RIA+MR Sertifikası
- İş Hekimliği Sertifikası

## ÖDÜLLER

- IDARS (International Drug Abuse Research Society) travelling award for 2005 NIDA Mini Convention
- IBRO (Interantional Brain Research Organization) travelling award for Second Near-East International Symposium-Workshop: Animal Issues in Scientific Research; Beritashvili Institute of Phsiology, Tbilisi, Georgia, 2006

## KATILDIĞI YADA YÖNETTİĞİ TAMAMLANMIŞ PROJELER

1. Sıçanlarda nikotin uygulamasının striatumda ekstrasellüler dopamin düzeyleri üzerindeki etkisinde cinsiyet farklılığının araştırılması, (2001/BAM/001); **Y.H.Doğan**, S.Demirgören, Ş.Pöğün
2. Tıbbi Fizyoloji Uygulamalarında Bilgisayar Destekli Laboratuvar Çalışmalarının Başarıya Yansımalarının Değerlendirilmesi, (2002/TIP/18) S.Demirgören, Ş.Pöğün, L.Kanıt, E.O.Koylu, O.Alkan, D.Taşkıran, B.E.Okur, B.Balkan, T.Dağcı, **Y.H.Doğan**, G.Yararbaş, A.Keser, O.Gözen, Ş.Sungur
3. Sıçanlarda akut ve kronik nikotin uygulamasının n.akkumbensteki “core” ve “shell” bölgelerinde dopamin ve metabolitlerinin salıverilmesini artırıcı etkisindeki cinsiyet farklılığı, (2003/BAM/002) S.Demirgören, Ş.Pöğün, **Y.H.Doğan**

## KATILDIĞI YADA YÖNETTİĞİ DEVAM EDEN PROJELER

1. Sıçanlarda kronik olanzepin, fluoksetin ve kombine kullanımlarının beyinden köken alan nörotrofik faktör üzerine etkileri, (2002/TIP/019); A.S.Gönül, Ş.Pöğün, F.Akdeniz, E.O.Koylu, Ö.Donat, **Y.H.Doğan**, Ç.Eker, O.Sözen, S.Vahip
2. Farklı protokoller ile uygulanan hormon replasman tedavisinin ve tamoksifen’in cerrahi menopoz oluşturulan sıçanlarda kognitif işlevlere ve nörogeneze etkisi, Menopause Research Project Award, Wyeth 2003; M.C.Terek, S.Özşener, Ş.Pöğün
3. Sıçanlarda nikotin uygulamasının striatumda ekstrasellüler dopamin düzeyleri üzerindeki etkisinde cinsiyet farklılığının araştırılması, (2004/TIP/023); **Y.H.Doğan**, S.Demirgören, Ş.Pöğün
4. Deneysel organik fosfor zehirlenmelerinde gelişen polinöropatilerdeki elektrofizyolojik değişiklikler ve antioksidan ilaçların koruyucu etkinliği, (2005/ZAUM/001); İ.Çankayalı, **Y.H.Doğan**,
5. Deneysel Nekrotizan Enterokolit (NEC) Modelinde Resveratrol’ün Mukozal Bariyer Fonksiyonu Üzerindeki Koruyucu Etkilerinin ve Etki Mekanizmalarının Belirlenmesi, (2005/TIP/015), O.Ergün

## **KURSLAR**

### **Yurt İçinde Katıldığı Kurslar**

1. Kromotografide Son Gelişmeler Eğitim Semineri, 04 Mayıs 2006, Ebiltem-İzmir
2. Developmental, Degenerative and Regenerative Neural Plasticity & Myths and Facts About Neural Stem Cells: From Dish to Bedside, III. Ege International Biennial Graduate Neuroscience Summer School, Ege University Faculty of Medicine and Centre for Brain Research, 5-9 July 2004, Izmir, Turkey
3. Kognitif Elektrofizyoloji: Kognitif Bozuklukların Değerlendirilmesinde Olaya İlişkin Beyin Potansiyelleri kursu; Beyin Araştırmaları Derneği, III. Ulusal sinirbilimleri Kongresi, 7 Nisan 2004; Denizli
4. V.Stereolojik Metotlar ve Uygulamaları Kursu; Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji ve Embrioloji Anabilim Dalı ve Stereoloji Derneği; 13-15 şubat 2004; İzmir
5. IBRO VLTP Course on Neuroscience: Ege University Center for Brain Research; September 10-18, 2003; Bornova, Izmir, Turkey
6. HPLC Eğitim Semineri, Ege Üniversitesi Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi ; İzmir, 15.11.2002
7. İnternational Summer School On Neural Plasticity, Ege University School of Medicine, İzmir, Turkey 4-8 June 2001
8. Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi V. Deney Hayvanları Kursu – 21-23 şubat 2001
9. EÜTF Araştırma Fon Saymanlığı II. Uygulamalı Proje Yazma Kursu – 14 şubat 2001
10. Acil Tıp Derneği –Acil Olgularda Tanı ve Tedavi Konulu mezuniyet sonrası eğitim programı, 18.09.1998- 20.09.1998
11. The Gladstone Research Laboratories–Gladstone Lipid Clinic Training Program–15.01.1998
12. Çocukluk çağı solunum sistemi enfeksiyonları – Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi 50. yıl Kuruluş toplantısı – 25-26 nisan 1996
13. Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi ve Hipertansiyonla Mücadele Derneği – Hipertansiyon yaz okulu kursu – 15-16 Eylül 1995
14. Türk Tabipler Birliği-İzmir Tabip Odası, Mezuniyet sonrası eğitim programı, Aciller Eğitimi
15. Birinci Basamak Hekimliği 1994-1995 Sürekli tıp Eğitimi Programı – Birinci Basamak Hekimliği’nde Deri Hastalıklarına Yaklaşım, 5-26 nisan 1995
16. Birinci Basamak Hekimliği 1994-1995 Sürekli tıp Eğitimi Programı – Birinci Basamak Hekimliği’nde Hipertansiyona yaklaşım, 22-23 şubat 1995
17. Birinci Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği – Göz ile ilgili pratik beceriler kursu – 18.02.1998 Basamak Hekimliği 1994-1995 Sürekli tıp Eğitimi Programı – Birinci Basamak Hekimliği’nde Endokrinolojik sorunlara yaklaşım, 9-30 mart 1995
18. Computer programming courses–Izmir Computer Center; 11.06.1991-21.01.1992

### **Yurt Dışında Katıldığı Kurslar**

1. Post graudate Course, Starting-up Neurobiological Research on Nicotine and Tobacco: Short-course on experimental approaches and methodologies; Society for Research on Nicotine and Tobacco, November 20th,2003, Fidia Farmaceutici Auditorium, Abano Terme, Padova-Italy

2. Second Near-East International Symposium-Workshop: Animal Issues in Scientific Research, Beritashvili Institute of Phsiology, Tbilisi, Georgia, 2006

## **KATILDIĞI KONGRE ve SEMPOZYUMLAR**

### **Yurt İçinde Katıldığı Kongre Ve Sempozyumlar**

3. Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Hasta Örnekleri ile Sorunlar ve Çözüm Önerileri, İzmir, 10 Mart 2006
4. IV. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, Mersin Üniversitesi, Mersin, 29 Mart- 2 Nisan 2005
5. III. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, 7-11 Nisan 2004
6. TFBD; 29. Ulusal Fizyoloji Kongresi, GATA-Ankara, 1-5 Eylül 2003
7. TFBD; 28. Ulusal Fizyoloji Kongresi, İzmir, 24-27 Eylül 2002
8. TFBD; 27. Ulusal Fizyoloji Kongresi, İstanbul, 8-12 Ekim 2001
9. Multidisipliner Yaklaşımla Beyin ve Kognisyon Çalıştayı, İzmir, 13-14 Nisan 2001
10. AII Konseyi – 2000 yılına girerken hipertansiyonda kılavuz kurallar sempozyumu
11. XX. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kong, İzmir, 23-27 Eylül 1997
12. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi, İzmir, 23-25 Mayıs 1997
13. VIII. Uluslararası Parazitoloji Kongresi, İzmir, 10-14 Ekim 1994
14. X. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, İzmir, 1-4 Ekim 1994
15. Namık Kemal Menteş Gastroenteroloji Günleri, 4-5 Nisan 1994

### **Yurt Dışında Katıldığı Kongre ve Sempozyumlar**

1. Society For Neuroscience 35th Annual Meeting, Washington Convention Center, Washington, D.C. November 12 -16, 2005
2. Frontiers in Addiction Research 2005 NIDA Mini-Convention, Washington Convention Center, Washington, D.C. November 11, 2005
3. Fift European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, November 20th-22th, 2003 Fidia Auditorium, Abano Terme, Padova-Italy

## **YAYINLAR**

### **Tez**

- YH.Doğan (1998), Hiperlipidemi Tedavisinde Kullanılan Bir HMG-Coa Redüktaz İnhibitörü Olan Simvastatinin Etkinliği ve Sirkadyen Ritmin Tedavi Üzerine Etkisi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İzmir, 76 sayfa

### **SCI Kapsamındaki Dergilerdeki Yayınlar**

1. Cankayalı I, Dogan YH, Solak I, Demirag K, Eris O, Demiregoren S, Moral AR; Electrophysiological Findings in The Early Stage Of The Experimental Sepsis; Critical Care (**Revision**)
2. Cankayalı I, Dogan YH, Solak I, Demirag K, Eris O, Demiregoren S, Moral AR; Effects of Treatment with Igm-Enriched Immunglobulin on Nerve Conduction Velocities in The Early Stage of the Experimental Sepsis; Shock (**performing additional experiments**)

3. Orkan Ergün, Güliz Ergün-Gülperi Öktem, Nur Selvi, Hakan Doğan, Müge Tunçyürek , Güray Saydam, Ata Erdener; Enteral Resveratrol Supplementation Attenuates Intestinal Epithelial Inos Activity and Mucosal Damage in Experimental Necrotizing Enterocolitis; Journal of Pediatric Surgery (**submitted**)

### **Hakemli Ulusal Bilimsel Dergilerdeki Yayınlar**

1. **Doğan YH**, Demirgören S; Nikotin Bağımlılığına Karşı Aşılama Yöntemi:Yeni Bir Umut mu?; Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2006; 10(2): 75-78
2. **Doğan YH**; Sigara Bırakmada Antidepressanların Rolü; Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2005; 9(1): 32-36
3. Yazıcı S, **Doğan YH**; Karabağlar Bölgesinde Yaşayan Annelerin Ateş Hakkında Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi; Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2005; 9(1): 9-14
4. **Doğan YH**; Sigara İçme Davranışında Cinsiyet Farkı ve Nikotinin Temel Etki Mekanizmaları; Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2004; 8(4): 177-182
5. **Doğan YH**, M. Sonbahar; HMG-CoA Redüktaz inhibitörü olan Simvastatinin hiperkolesterolemi tedavisinde etkinliği ve sirkadyen ritmin tedavi üzerine etkisi; İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2001; 39(3): 47-51

### **ULUSAL KONGRE BİLDİRİLERİ**

#### **Hakemli Dergilerde Yayınlanmış Kongre Sunumları**

1. Yıldırım E, Gözen O, Eker OD, **Doğan YH**, Koylu EO, Eker C, Gönül AS, Pöğün S; The effect of fluoxetine on behavioral despair and BDNF expression in the limbic system of rats in an animal model of depression precipitated by stress; 5th National Congress of Neuroscience , Zonguldak-Turkey, April 10-14, 2006, Neuroanatomy 2006;5:38, Suppl
2. İ. Çankayalı, **YH Doğan**, İ Solak, K. Demirağ, O. Eriş, S. Demirgören, AR. Moral; Deneysel sepsisin erken fazındaki sinir ileti hızındaki değişiklikler ve immunglobulin tedavisi; Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2005;33:19, Ek Sayı (sözlü)
3. İ. Çankayalı, **YH Doğan**, İ Solak, K. Demirağ, O. Eriş, S. Demirgören, AR. Moral; Deneysel sepsisin erken fazındaki gelişen elektrofizyolojik değişiklikler; Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2005;33:219-220, Ek Sayı
4. Cankayalı I, **Dogan YH**, Solak I, Demirag K, Eris O, Demirgoren S, Moral AR; Neuromuscular transmission alteration in experimental sepsis; Neuroanatomy 2005;4:15-16, Suppl1 (sözlü)
5. **Dogan YH**, Gozen O, Kanit L, Terek C, Pogun S; The effects of different hormon replacement therapy regimens and tamoxifen on affect and locomotion in female rats; Neuroanatomy 2004;3:2, Suppl1 (sözlü)
6. Atsak P, **Dogan YH**, Kanit L, Terek C, Pogun S; The effects of different hormon replacement therapy regimens and tamoxifen on spatial learning in the Morris Water Maze in female rats; Neuroanatomy 2004;3: 2, Suppl1 (sözlü)
7. Donat O, Gozen O, **Dogan YH**, Eker C, Koylu EO, Gonul AS, Pogun S; The effect of chronic olanzapine , fluoxetine and combined application on behavioral despair precipitated by stress; Neuroanatomy 2004;3:3-4, Suppl1
8. Yedekcioglu S, Gözen O, **Dogan YH**, Kanit L, Pogun S; Analizing behavior during Porsolt Swim Test in male and female rats; Neuroanatomy 2003;2:38, Suppl1

## Bilimsel Toplantılarda Sunulmuş Bildiriler

1. Batı, A.H., Kutay, F.Z., Celebi, G., Yılmaz, B., **Dogan, H.**, Demirgören, S., Girgin Sagin, F.; EÜTF Öğrencilerinin Tıbbi Bilimlere Giriş Bloğu Öncesi Fen Bilimleri Bilgi Düzeyi Algısı; UTEK 2004, III. Ulusal Tıp Eğitimi Kongresi (sf:48); Şanlıurfa, 12-16 Nisan 2004
2. **Y.H.Doğan**, S.Demirgören, L.Kanıt, Ş.Pöğün; Sıçan nükleus akkumbensinde nikotin ile oluşturulan dopamin salıverilmesine gonodal hormonların etkisi, in-vivo mikrodializ çalışması; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 29. Ulusal Fizyoloji Kongresi; 1-5 Eylül 2003-GATA, Ankara-Turkey (sözlü)
3. S.Yedekcioğlu, O.Gözen, **Y.H.Doğan**, L.Kanıt, Ş.Pogun; Zorunlu yüzme testinde nikotin ve fluoksetinin etkilerinin cinsiyet farklılıkları göz önüne alınarak araştırılması; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 29. Ulusal Fizyoloji Kongresi; 1-5 Eylül 2003-GATA, Ankara-Turkey
4. S.Demirgören,**Y.H.Doğan**,İ.Durak;Bilgisayar Destekli Fizyoloji Derslerinde Öğrenci Geri Bildirimleri; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 27. Ulusal Fizyoloji Kongresi; 8-12 Ekim 2001-İstanbul-Turkey
5. G.Ö.Peker, M.Baka, E.O.Koylu, Y.Erşahin, A.Çertuğ, M.Zileli, T.Dağcı, H.İ.Durak, **Y.H.Doğan**, G.Yararbaş, Ş.Pöğün; Tıp Eğitiminde Temel Bilimler ile Gerçek Yaşamdaki Sağlık Sorunları ve Sağlığın Geliştirilmesi Kavramlarının Bağlantılandırılması: Sinir Sistemi Ders Kurullarında Erken Dikey Entegrasyon Girişimleri; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 27. Ulusal Fizyoloji Kongresi; 8-12 Ekim 2001-İstanbul-Turkey
6. **Y.H.Doğan**, S.Demirgören, L.Kanıt; Sıçanlarda akut nikotin uygulamasının nükleus akumbens'teki dopamin ve metabolitlerinin salıverilmesini artırıcı etkisindeki cinsiyet farklılığındaki hormonal regülasyon;Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 27. Ulusal Fizyoloji Kongresi; 8-12 Ekim 2001-İstanbul-Turkey (sözlü)
7. Ş.Gülseren, **Y.H.Doğan**, S.Kültür, Sarkoidozu olan bir hastada eşzamanlı olarak görülen bipolar bozukluk, 34. Ulusal Psikiatri Kongresi ve Uluslararası Uydu Sempozyumu: Dünyada Kültür ve Tanı, 29 Eylül / 3 Ekim 1998, Çeşme-İzmir-Turkey
8. **Y.H.Doğan**, L.Erkan, A.Baloğlu, H.Çağlar, Preterm ve term erken membran rüptürü gösteren 158 olgunun değerlendirilmesi, 3. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi, 23-25 Mayıs 1997 İzmir-Turkey

## ULUSLARARASI KONGRE BİLDİRİLER

1. A.Keser, L.Kanıt, T.Dagci, **Y.Dogan**, P.Atacak, C.Terek, S.Pogun; The Effects of Different Hormone Replacement Therapy Regimes and Tamoxifen on Active Avoidance and Water Maze Learning in Female Rats; Society For Neuroscience 35th Annual Meeting in Washington, DC, November 12 -16, 2005
2. S.Demirgoren, I.Cankayali, **Y.H.Dogan**, I.Solak, K.Demirag, O.Eris, A.R.Moral; Neuromuscular transmission alterations in the acute sepsis model of rats; Society For Neuroscience 35th Annual Meeting in Washington, DC, November 12 -16, 2005
3. **Y.H.Dogan**, S.Demirgoren, S.Pogun; Sex differences in the effect of acute and chronic nicotine treatment on extracellular dopac levels in the core and shel of n. accumbens; Society For Neuroscience 35th Annual Meeting in Washington, DC, November 12 -16, 2005

4. **Y.H.Dogan**, S.Demirgoren, S.Pogun; Sex differences in the effect of acute and chronic nicotine treatment on extracellular dopac levels in the core and shel of n. accumbens; Frontiers in Addiction Research 2005 NIDA Mini-Convention November 11, 2005 in Washington Convention Center, Washington, D.C.
5. L. Kanit, **Y.H. Dogan**, O. Gozen, C. Terek, S. Pogun;The Effects of Different Hormon Replacement Therapy Regimes And Tamoxifen On Affect And Locomotion In Female Rats; Society For Neuroscience 34th Annual Meeting in San Diego,CA, October 23 - 27, 2004
6. O. Gozen, O. Donat, **Y.H. Dogan**, E.O. Koylu, C. Eker, A.S. Gonul, S. Pogun; The Effect of Fluoxetine and Stress on Behavioral Despair and BDNF Levels: Sex Differences; Society For Neuroscience 34th Annual Meeting in San Diego,CA, October 23 - 27, 2004
7. E. Koylu, A. Barin, S. Yedekcioglu, **H. Dogan**, H. Erdemir, E. Yildirim, O. Gozen, L. Kanit, S. Pogun ; Nicotine pretreatment reduces behavioral despair precipitated by stress: Sex differences; The College on Problems of Drug Dependence, Sixty Sixth Annual Scientific Meeting ; June 12-17, 2004; San Juan, Puerto Rico
8. Sakire Pogun,Ph.D., Atakan Barin, Serap Yedekçioğlu, **Hakan Dogan**,M.D., Huseyin Erdemir, Emre Yildirim, Oguz Gozen, M.D., Ersin Koylu, M.D., Ph.D., Lutfiye Kanit, M.D.; Nicotin Pretreatment Reduces Behavioral Despair Precipitated by Stress: Sex Differences; 10th Annual Meeting for Society for Research on Nicotine and Tobacco, February 18-21, 2004 Doubletree Paradise Valley Resort, Scottsdale, Arizona
9. **Hakan Dogan**, Serdar Demirgoren, Sakire Pogun; Ovarian hormones facilitate nicotine-induced increases in extracellular dopamine levels in rat nucleus accumbens; Fift European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, November 20th-22th,2003 Fidia Auditorium, Abano Terme, Padova-Italy
10. Oguz Gozen, Serap Yedekcioglu, **Hakan Dogan**, Lutfiye Kanit, Sakire Pogun; Male rats are more vulnarable to the effects of acute stress than females and nicotine pretreatment does not prevent behavioral despair; Fift European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, November 20th-22th,2003 Fidia Auditorium, Abano Terme, Padova-Italy (oral)
11. Ersin O.Koylu, Atakan Barin, **Hakan Dogan**, Emre Yildirim, Huseyin Erdemir, Dilek Taskiran, Sakire Pogun;Chronic nicotine treatment reduces behavioral despair fallowing stress in rats: Sex differences and the involvement of nitric oxide; Fift European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, November 20th-22th,2003 Fidia Auditorium, Abano Terme, Padova-Italy (oral)